

REPEBLUQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB -BLIDA 1-
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention de titre de docteur en pharmacie

***Chlamydia trachomatis* : caractères bactériologiques,
manifestations cliniques, diagnostic au laboratoire et
implication dans l'infertilité du couple**

Session : juin 2019

Présenté par :

SAHNOUN Khadidja

NOURI Rania

Encadré par :

Dr. AZROU Sihem

Maitre assistante en microbiologie

-USDB1-

Devant le jury :

Dr. AMMOUR Nassima -Université de Blida 1-

- Présidente -

Dr. AMMOUR Wissam -Université d'Alger 1-

- Examineur -

Dr. BENAMARA Mounia - Université de Blida 1-

- Examineur -

L'intelligence c'est la faculté de s'adapter au changement.

Stephen Hawking



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que...

On dédie cette thèse...

A ALLAH

Tout puissant, qui nous a inspiré, qui nous a guidé dans le bon chemin, on vous doit ce qu'on est devenu, louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde

A nos très chers parents

Vous avez été pour nous au long de nos études le plus grand symbole

d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières nous ont été d'un

grand soutien au cours de ce long parcours.

On espère de tout notre cœur qu'en ce jour vous soyez fière de nous, et qu'on

réalise l'un de vos rêves.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à nos

côtés le plus longtemps possible

On vous adore

A nos très chers frères et sœurs, A tous les membres de la famille et A nos très chères amies

En témoignage de notre gratitude et de notre affection la plus sincère, On vous dédie

ce travail.

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité



Remerciements

A notre maître et rapporteur de thèse

Madame AZRou

*C'est un grand honneur pour nous de travailler sous votre
encadrement.*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous
avez bien voulu diriger ce travail.*

*Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de
ce travail.*

*Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et
professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande
admiration et un profond respect.*

*Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre grande
estime.*

A notre maîtres et juges de thèse

*On vous remercie vivement de l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi
notre jury de thèse.*

*Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en
Acceptant de jurer notre travail.*

*Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre
Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.*

Table des matières

Liste des tableaux et des figures	i
Liste des abréviations	iii
Glossaire	vi
Résumé	ix
Introduction	xii
Chapitre I : Historique	
I.1 Description de la maladie avant la connaissance biologique de la bactérie.	2
I.2 Identité bactérienne de Chlamydia	3
Chapitre II : Rappel bactériologique	
II.1. Taxonomie	6
II.2. Habitat	9
II.3. Rappel bactériologiques	9
II.3.1 Caractères morphologiques	9
II.3.2 Génome	9
II.3.3 Cycle de développement.....	10
II.3.3.1 Différentes formes de la bactérie	11
II.3.3.1.1 Corps élémentaire	11
II.3.3.1.2 Corps réticulé.....	11
II.3.3.1.3 Corps intermédiaire	11
II.3.3.1.4 Corps aberrant	11
II.3.3.2 Différentes étapes du cycle de développement	13
II.3.3.2.1 Attachement	13
II.3.3.2.2 Ingestion et entrée dans la cellule hôte	13
II.3.3.2.3 Différentiation et multiplication	13
II.3.3.2.4 Libération des corps élémentaires	14
II.3.3.3 Altération du cycle de développement : notion de persistance	14
II.3.4 Caractères cultureux	15
II.3.5 Caractères antigéniques	15

II.3.5.1 Lipopolysaccharide (LPS)	15
II.3.5.2 Protéines de membrane externe	16
II.3.5.3 Protéines de stress Chsp	16
II.3.6 Sensibilité aux antibiotiques	17
II.3.6.1 Résistance naturelle	17
II.3.6.1.1 Beta-lactamines	17
II.3.6.2 Résistance acquise	17
II.3.6.2.1 In vivo	17
II.3.6.2.1.1 Phénomène de résistance hétérotypique	17
II.3.6.2.1.1.1 Macrolides	18
II.3.6.2.1.1.2 Tétracycline, doxycycline et érythromycine	18
II.3.6.2.1.1.3 Ofloxacine, doxycycline et azithromycine	18
II.3.6.2.2 In vitro	18
II.3.6.2.2.1 Quinolones	19
II.3.6.2.2.2 Rifampicine	19
II.3.6.2.2.3 Sulfamides	19

Chapitre III : Pouvoir pathogène et manifestations cliniques

III.1 Pouvoir pathogène	21
III.1.1 Réservoir	21
III.1.2 Modes de transmission	21
III.1.3 Facteurs favorisant la transmission	21
III.1.4 Facteurs de virulences	22
III.1.5 Réceptivité	22
III.2 Manifestations cliniques	23
III.2.1 Manifestation urogénitales basses	23
III.2.1.1 Chez l'homme	23
III.2.1.1.1 Urétrites	23
III.2.1.2 Chez la femme	24
III.2.1.2.1 Cervicite	24
III.2.1.2.2 Urérite	24
III.2.2 Manifestations urogénitales hautes	25

III.2.2.1 Chez l'homme	25
III.2.2.1.1 Épididymite	25
III.2.2.1.2 Prostatite	25
III.2.2.2 Chez la femme	26
III.2.2.2.1 Endométrites	26
III.2.2.2.2 Salpingites	26
III.2.3 Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre	27
III.2.4 Manifestations extra-génitales	27
III.2.4.1 Trachome	27
III.2.4.2 Rectite	28
III.2.4.3 Syndromes de Fitz-Hugh-Curtis (périhépatite)	28
III.2.4.4 Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite)	29
III.2.4.5 Pharyngites	30
III.2.5 Complications	30
III.2.5.1 Stérilité	30
III.2.5.2 Grossesse extra-utérine	30
III.2.5.3 Infections materno-foetales	30
III.2.5.4 <i>Chlamydia trachomatis</i> et VIH	30

Chapitre IV : Implication de *Chlamydia trachomatis* dans l'infertilité du couple

IV.1 Définition de l'infertilité	33
IV.2 Différentes causes d'infertilité	33
IV.2.1 Causes non infectieuses	33
IV.2.1.1 Chez la femme	33
IV.2.1.2 Chez l'homme	33
IV.2.1.3 Causes médicamenteuses	33
IV.2.2 Causes infectieuses	34
IV.2.2.1 Causes bactériennes	34
IV.2.2.1.1 <i>Chlamydia trachomatis</i>	34
IV.2.2.1.2 Autres causes bactériennes	34

IV.2.2.2 Causes non bactériennes	35
IV.3 Infection à <i>Ct</i> et infertilité.....	35
IV.3.1 Infection à <i>Ct</i>	35
IV.3.1.1 Chez la femme	35
IV.3.1.2 Chez l'homme	36

Chapitre V: Epidémiologie

V. Epidémiologie	41
V.1. Données épidémiologiques des infections urogénitales	41
V.1.1 Données épidémiologiques à l'échelle mondiale	41
V.1.2 Données épidémiologiques à l'échelle européenne.....	42
V.1.3 Données épidémiologiques en Amérique	44
V.1.4 Données épidémiologiques en Asie	45
V.1.5 Données épidémiologiques en Afrique	46
V.2. Données épidémiologiques de la LGV.....	48

Chapitre VI: Diagnostique biologique et typage

VI.1. Conditions de prélèvement	50
VI.2. Prélèvements	50
VI.2.1 Prélèvement d'endocol.....	50
VI.2.2 Auto prélèvement vulvo-vaginal	51
VI.2.3 Prélèvement urétral	51
VI.2.4 Urine du premier jet	51
VI.2.5 Prélèvement de sperme	52
VI.2.6 Prélèvement du haut appareil génital	52
VI.2.7 Prélèvement en cas de LGV	52
VI.2.8 Prélèvement rectale	53
VI.2.9 Prélèvement oculaire	53
VI.2.10 Prélèvement articulaire	53
VI.2.11 Prélèvements respiratoires chez le nouveau-né	53
VI.3. Méthodes de détection	55
VI.3.1 Méthodes directes.....	55

VI.3.1.1 Culture cellulaire	55
VI.3.1.2 Tests de détection antigénique (les tests rapides)	56
VI.3.1.2.1 Immunofluorescence directe (IFD)	56
VI.3.1.2.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)	57
VI.3.1.2.3 Tests chromatographiques sur membrane	58
VI.3.1.3 Tests de biologie moléculaire	58
VI.3.1.3.1 Test d'hybridation des acides nucléiques (sondes ADN)	58
VI.3.1.3.2 Biologie moléculaire avec amplification génique (TAAN).....	58
VI.3.2 Méthodes indirectes	61
VI.3.2.1 micro-immunofluorescence indirecte (MIF)	61
VI.3.2.2 Tests immuno-enzymatiques (EIA)	62
VI.4. Typage.....	63
VI.4.1 Sérotypage.....	63
VI.4.2 Génotypage	64
VI.4.2.1 Méthodes sans amplification de l'ADN	64
VI.4.2.1.1 Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE)	64
VI.4.2.1.2 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)	65
VI.4.2.2 Méthodes avec amplification de l'ADN	66
VI.4.2.2.1 PCR avec analyse du polymorphisme de restriction intragénique (PCR-RFLP)	66
VI.4.2.2.2 Amplified-Fragment Length Polymorphism (AFLP)	67
VI.4.2.2.3 PCR en temps réel	68
VI.4.2.2.4 PCR en temps réel HRM (High Resolution Melting).....	69
VI.4.2.3 Méthodes avec séquençage	70
VI.4.2.3.1 Séquençage du gène omp1	70
VI.4.2.3.2 Puces à ADN	70

Chapitre VII : Traitement et prévention

VII.1. Traitement.....	73
VII.1.1 Traitement des infections génitales basses	73
VII.1.2 Traitement des infections génitales hautes	74
VII.1.3 Traitement de la cervicite chez la femme enceinte	74

VII.1.4 Traitement de la LGV	74
VII.1.5 Echech thérapeutique	75
VII.2Prévention	76
VII.2.1Mesures de préventions générales	76
VII.2.2 Vaccination	76
VII.2.3 Politique de dépistage	77
VII.2.3.1. Définition	77
VII.2.3.2. Importance	77
VII.2.3.3. Critères de dépistage énoncés par l’OMS	78
VII.2.3.4. Politique de dépistage des infections à Ct	78
VII.2.3.4.1 Aux Etats-Unis	78
VII.2.3.4.2 En Europe	79

Conclusion

Références bibliographiques et webographique

Références des figures

Liste des tableaux :

Tableau 1 : tableau récapitulatif sur les caractères différentiels des différentes formes de <i>Ct</i>	12
Tableau 2: tableau récapitulatif sur le pouvoir pathogène de <i>chlamydia trachomatis</i>	31
Tableau 3 : la prévalence des infections à <i>Ct</i> dans le monde.....	41
Tableau 4 : la prévalence des infections à <i>Ct</i> dans les pays de l'union européenne.....	42
Tableau 5 : la prévalence des infections à <i>Ct</i> en Europe.....	43
Tableau 6 : la prévalence des Infections à <i>Ct</i> en Amérique.....	45
Tableau 7: la prévalence des infections à <i>Ct</i> en Asie.....	46
Tableau 8 : tableau récapitulatif des modes de prélèvements selon le contexte clinique.....	54
Tableau 9 : traitement et alternative des différentes affections à <i>Ct</i>	75

Liste des figures :

Figure 1 : Image de chlamydia trachomatis sous le microscope électronique.....	4
Figure 2: les sérovars de chlamydia trachomatis.....	7
Figure 3 : arbre phylogénétique des chlamydiaceae.....	8
Figure 4 : Photos en microscopie électronique d'une inclusion à chlamydia dans une cellule infectée.....	10
Figure 5 : schéma du cycle de développement de <i>chlamydia trachomatis</i>	14
Figure 6 : schéma représentant la reconnaissance des antigènes de <i>Ct</i> par les cellules.....	23
Figure 7 : Image d'une urétrite.....	23
Figure 8 : Image d'une cervicite.....	24
Figure 9 : image d'une urétrite chez la femme.....	24
Figure 10 : schéma représentant la différence entre un épидidyme normal et un épидidyme infecté.....	25
Figure 11 : échographie d'une prostatite à <i>chlamydia trachomatis</i>	25
Figure 12 : schéma et image sous microscope électronique d'une endométrite.....	26
Figure 13 : Image d'une salpingite.....	27
Figure 14 : Image d'une conjonctivite.....	28
Figure 15: Image d'une rectite.....	28

Figure 16 : Image d'une péri-hépatite.....	29
Figure 17 : Image d'une arthrite à <i>Ct</i>	29
Figure 18 : Diagramme représentant l'infection de la cellule épithéliale par <i>Ct</i>	36
Figure 19 : Attachement des corps élémentaires verts fluorescents de <i>Ct</i> à un spermatozoïde humain.....	38
Figure 20 : Diagramme représentant l'action de <i>Ct</i> sur les spermatozoïdes.....	38
Figure 21 : évolution des infections à <i>Chlamydia trachomatis</i> dans le monde.....	41
Figure 22 : évolution des infections à <i>Ct</i> dans les pays de l'union européenne.....	42
Figure 23 : évolution des infections à <i>Ct</i> en Europe.....	44
Figure 24 : une carte géographique montrant l'incidence des infections urogénitales à <i>Ct</i> ...47	
Figure 25 : schéma représentant le prélèvement avec spéculum.....	51
Figure 26 : schéma résumant le prélèvement urétral et le premier jet d'urine.....	52
Figure 27 : Immunofluorescence directe d'un frottis cervical.....	56
Figure 28 : automate de PCR.....	59
Figure 29 : principe de l'électrophorèse en champs pulsé.....	64

Liste des abréviations :

(A)

ADN	acide désoxyribonucléique
AFLP	amplified-fragment length polymorphism
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ARNr	Acide ribonucléique ribosomal
ATP	Adénosine triphosphate

(C)

CA	Corps aberrant
CATTE	<i>Chlamydia</i> Testing Training in Europe
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CDC	Center for disease control and prevention
CE	Corps élémentaire
CI	Corps intermédiaire
CIDDIST	Centres de dépistage et d'information des IST
CNGOF	Collège National des gynécologues et obstétriciens français
CNR	Centre National de référence
CPAF	<i>Chlamydia</i> Protease-like Activity Factor
CPEF	Centres de planification et d'éducation familiale
CR	Corps réticulé
CRP	C reactive proteine
Ct	<i>Chlamydia trachomatis</i>

(D)

DAZ	Deleted in AZoospermia
DOM	départements d'outre-mer
DTTP	désoxy thymidine triphosphate
DV	domaine variable

(E)

ECDC European centre for disease prevention and control

ELISA Enzyme-linked immunosorbent assay

(G)

GEU Grossesse extra-utérine

GMPC guanosine monophosphate cyclique

(H)

HAS Haute autorité de santé

HGHG Hypogonadismes hypogonadotropes

HPV *Human Papillomavirus*

HRM high-resolution melting

Hsp heat shock protein

(I)

IGH Infections génitales hautes

IST Infection sexuellement transmissible

(K)

KPb kilo paire de bases

(L)

LGV Lymphogranulomatose vénérienne

LPS Lipopolysaccharide

(M)

MGG May-Grünwald-Giemsa

Momp Major outer membrane protein

MUG Mycoplasme urogénitaux

(N)

NCSP National Chlamydia Screening Programme

Ng *Neisseria gonorrhoeae*

NVSCt nouveau variant suédois de *Chlamydia trachomatis*

(O)

Omp outer membrane protein
OMS Organisation mondiale de la santé

(P)

Pb paire de bases
PCR Polymerase chain reaction
PFGE pulsed-field gel electrophoresis
PG Peptidoglycane
PHE Public Health England
PID Pelvici nflammatory disease
POPI Prevention of pelvic infection

(Q)

QRDR Quinolone résistance de termining régions

(R)

RBMV RNA binding motif gene on Y chromosome
RFLP Restriction fragment length polymorphism
ROL Radicaux oxygénés libres

(S)

SDA Strand displacement amplification
SOPK Syndrome des ovaires polykystiques
SSTT Système de sécrétion de type III

(T)

TLR Toll-like receptors
Tm température de fusion moléculaire (ou d'amorçage)
TMA Transcription mediated amplification

(U)

UNG Urétrite non gonococcique
VIH virus de l'immunodéficience humaine

Glossaire :

Alu I : une enzyme de restriction de l'ADN provenant d'*Arthrobacter luteus*, coupe l'ADN au niveau des sites 5' AG/GT et 3' CC/GG.

Amorce : en biologie moléculaire, l'amorce est une courte séquence d'ARN ou d'ADN, complémentaire du début d'une matrice, servant de point de départ à la synthèse du brin complémentaire de cette dernière matrice par une ADN polymérase.

Biovar (biotype) : est un sous-groupe d'un sérovar déterminé en fonction de propriétés chimiques ou physiologiques caractéristiques. Les biovars sont des souches qui se différencient par des moyens biochimiques ou autres non sérologiques.

Cryptique : caractère phénotypique caché.

Distilbène : est le nom commercial d'une hormone de synthèse, qui a été prescrite en France pour limiter le risque de fausse couche.

Endocol : est la partie interne du col de l'utérus.

Endonucléases : est une nucléase, qui coupe un acide nucléique en fragments plus courts. Les endonucléases sont capables de couper au milieu de la chaîne, par opposition aux exonucléases qui n'attaquent que les nucléotides situés aux extrémités des fragments.

Endométriose : Prolifération de l'endomètre dans des endroits anormaux (ovaires, péritoine).

Enzymes de restriction : est une protéine capable de couper un fragment d'ADN (l'ADN trouvées dans les bactéries) au niveau d'une séquence de nucléotides caractéristique appelée site de restriction. Chaque enzyme de restriction reconnaît ainsi un site spécifique. Ces enzymes sont nommées en fonction de la bactérie dans laquelle elles sont isolées.

HinfI : une enzyme de restriction de l'ADN provenant de *Haemophilus influenzae*, coupe l'ADN au niveau des sites 5' A/ATC et 3' CTA/G.

Incidence : l'incidence désigne le nombre de cas nouveaux d'une maladie apparus durant une période de temps donnée.

Infections génitales basses : sont des infections vulvo-vaginales, c'est-à-dire touchant la vulve ou le vagin. On exclut de cette définition les cystites qui concernent la vessie. Elles se

manifestent par des pertes vaginales qui peuvent éventuellement être malodorantes et peuvent s'accompagner de rougeurs de la vulve ou de démangeaisons.

Infections génitales hautes : sont des infections bactériennes de l'utérus (endométrite) et /ou des trompes (salpingite), pouvant se compliquer d'une péritonite, d'un abcès pelvien ou d'une septicémie.

Infections sexuellement transmissibles : est une infection qui se transmet entre partenaires au cours des différentes formes de rapports sexuels.

Locus : en génétique, un locus désigne la localisation, un emplacement précis, une position fixe, d'un gène particulier ou d'un marqueur génétique (ensemble de nucléotides) sur un chromosome dans le génome. Une variante de la séquence d'ADN similaire située à un locus donné est appelé un allèle.

Microarray (puce à ADN) : est un ensemble de molécules d'ADN fixées en rangées ordonnées sur une petite surface qui peut être du verre, du silicium ou du plastique.

Micro délétion : est une mutation génétique caractérisée par la perte d'une petite partie de matériel génétique sur un chromosome.

Prévalence : c'est le nombre de cas d'une maladie dans une population à un moment donné, englobant aussi bien les cas nouveaux que les cas anciens.

Pseudopodes : sont des déformations de la membrane plasmique qui permettent à une cellule de se nourrir et se déplacer

PvuII : une enzyme de restriction de l'ADN de Takara, de haute qualité, digère l'ADN au niveau des sites : CAG / CTG et GTC / GAC.

Reprotoxicité : est tout phénomène de toxicité (substances, rayonnements...) pouvant altérer la fertilité de l'homme ou de la femme, ou altérer le développement de l'enfant à naître (avortement spontané, malformation...).

Rete testis : est un réseau de canaux issus des tubes séminifères droits dans le mediastinum testis.

Sérovar (sérotipe) : en biologie, le mot sérovar désigne une propriété antigénique permettant d'identifier une cellule (bactéries, globule rouge, etc.) ou un virus par des méthodes sérologiques.

Syndrome : Ensemble de symptômes constituant une entité, et caractérisant un état pathologique.

TaqI : une enzyme de restriction de l'ADN provenant de *Thermus aquaticus*, coupe l'ADN au niveau des sites 5'T/ CGA et 3'ACG/T.

Trachome : Conjonctivite contagieuse pouvant entraîner la cécité (infection oculaire).

RESUME :

Mots clés : *Chlamydia trachomatis*, cervicites, urétrites, stérilité, trachome, biologie moléculaire.

Chlamydia trachomatis est une bactérie pathogène strictement humaine à développement intracellulaire obligatoire, elle forme une inclusion intra-cytoplasmique très caractéristique.

Ct est l'un des principaux agents bactériens responsables d'infections sexuellement transmissibles chez les jeunes de moins de 25 ans, les infections à *Ct* des sous-types D... K provoquent chez l'homme des urétrites mucopurulentes, et chez la femme, des cervicites souvent latentes. Le caractère pauci-symptomatique de l'infection urogénitale est à l'origine de la dissémination et des complications observées chez les deux sexes à savoir la stérilité.

Elle est également responsable des infections extra génitales, tel que le trachome qui est due essentiellement aux sous-types A, B et C de *Ct* et la Lymphogranulomatose vénérienne qui elle-même est due aux sous-types sérologiques L.

Le diagnostic des infections à *Ct* se fait essentiellement par les techniques d'amplifications géniques qui ont substitué les techniques sérologiques qui eux-mêmes conservent leurs intérêts particulièrement dans le diagnostic des infections hautes.

Le traitement est basé sur les antibiotiques ayant une forte pénétration cellulaire, en particulier l'azithromycine et la doxycycline.

ABSTRACT :

Key words: Chlamydia trachomatis, cervicitis, urethritis, infertility, trachoma, molecular biology.

Chlamydia trachomatis is a strictly human pathogenic bacterium with mandatory intracellular development, forming a highly characteristic intracytoplasmic inclusion.

Ct is one of the main bacterial agents responsible for sexually transmitted infections in young people under 25, Ct infections of subtypes D... K cause mucopurulent urethritis in men, and in women, often latent cervicitis. The pauci-symptomatic nature of urogenital infection is responsible for the spread and complications observed in both sexes, namely sterility.

It is also responsible for extragenital infections, such as trachoma, which is mainly due to Ct subtypes A, B and C, and venereal lymphogranulomatosis, which itself is due to serological subtypes L.

The diagnosis of Ct infections is mainly made by gene amplification techniques which have replaced serological techniques which themselves retain their particular interests in the diagnosis of high infections.

Treatment is based on antibiotics with high cell penetration, in particular azithromycin and doxycycline.

ملخص:

الكلمات المفتاحية: المتدثرة الحثرية ، التهاب عنق الرحم ، التهاب الإحليل ، العقم ، التراخوما ، البيولوجيا الجزيئية .

المتدثرة الحثرية هي بكتيريا مُفْرِضة للإنسان بشكل صارم تتكاثر داخل الخلايا ، وتشكل إدراجًا مميزًا داخل السيتوبلازم .

وهي واحدة من العوامل البكتيرية الرئيسية المسؤولة عن الأمراض المنقولة جنسيا عند الشباب دون سن 25 عاما ، والاصابة بالانواع الفرعية من D الى K تسبب التهاب الإحليل المخاطي في الرجال والنساء ، وغالباً ما يكون التهاب عنق الرحم كامئًا. إن قلة الاعراض للاصابات البولية التناسلية سبب في انتشارانتشار والمضاعفات التي لوحظت في كلا الجنسين ، وهي العقم .

كما أنها مسؤولة عن الالتهابات خارج الأعضاء التناسلية ، مثل التراخوما ، والتي سببها بشكل رئيسي الأنواع الفرعية A و B و C لهذه البكتيريا، والورم الجبيبي المفي والتي تسببه الأنواع الفرعية المصلية L.

يتم تشخيص هذه الاصابات بشكل أساسي عن طريق التقنيات من التضخمات الجينية التي حلت محل التقنيات المصلية التي لا مهمة خاصة في تشخيص الالتهابات العالية .

يعتمد العلاج على المضادات الحيوية ذات الاختراق العالي للخلايا خاصةً أزيثروميسين والدوكسيسيكليين .

Introduction :

Depuis le début des années 2000, les infections sexuellement transmissibles (IST) connaissent une réelle progression à l'échelle mondiale. Ces infections représentent un problème de santé publique majeur du fait de la morbidité des infections aiguës, des risques de séquelles graves des infections chroniques et parce qu'elles facilitent la transmission du VIH(1).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) évalue à environ 450 millions le nombre annuel de nouveaux cas d'IST curables (gonococcie, syphilis, chlamydie et trichomonose) qui se produisent dans le monde (2) et près de 1 million de personnes sont nouvellement infectées chaque jour (3).

L'infection uro-génitale à *Chlamydia trachomatis* (*Ct*) est la 1ère cause d'IST d'origine bactérienne (4).

Elle est responsable du trachome, d'infections génitales basses (cervicites et urétrites), et hautes (salpingites et orchio-épididymites) et de la LGV(5).

Le problème majeur de cette infection est son caractère silencieux.

Chez la femme, cette infection est asymptomatique dans 7 cas sur 10, elle peut se compliquer en maladie inflammatoire pelvienne de grossesses extra-utérines de stérilité tubaire. Elle est à l'origine des séquelles irréversibles (4, 6).

Chez l'homme, cette infection est asymptomatique dans 5 cas sur 10. Elle entraîne une hypofertilité (7).

Le nombre de cas de détection et de diagnostic des infections urogénitales à *Ct* est en augmentation chez les deux sexes. Les trois quarts concernent des jeunes âgés de 15 à 24 ans (8, 9).

Le diagnostic d'une infection basse à *Ct* peut être réalisé par la mise en évidence de la bactérie vivante par culture cellulaire, de ses antigènes par immunofluorescence directe (IFD) ou par les techniques immuno-enzymatiques et apparentées, de ses acides nucléiques par hybridation moléculaire ou par amplification génique. Cette dernière est considérée comme la méthode de choix et la plus sensible pour le diagnostic biologique d'une infection par *Ct*,

quelle que soit la situation clinique ou le sérovar en cause. Le diagnostic d'une infection haute se fait principalement par sérologie **(10)**.

Les Chlamydia sont des bactéries pathogènes strictement humaines, à multiplication intracellulaire obligatoire, de répartition mondiale **(11)**. Ils sont sensibles aux antibiotiques qui présentent une forte pénétration cellulaire (tétracyclines, macrolides, fluoroquinolones et rifampicine) **(12)**.

Nous avons souhaité, à travers ce travail, faire une revue de la littérature sur les caractères bactériologiques de *Ct*, le diagnostic et le traitement des infections causées par cette dernière ainsi que son implication dans l'infertilité du couple.

Chapitre I: Historique

L'infection à chlamydia la plus anciennement connue est le trachome (infection oculaire) ; on pense que le trachome épidémique dû à *Ct* a sévi en Egypte et en Mésopotamie (entre 3000 ans av. J-C et le début de notre ère) ; décrit par Galien (1500 ans av. J-C) et dans les écrits du moyenÂge. Fréquent dans le Moyen Orient, les soldats de retour de différentes compagnes le disséminèrent en Europe (**13, 14,15**).

L'histoire naturelle des chlamydioses se présente sous deux étapes :

I.1 Description de la maladie avant la connaissance biologique de la bactérie :

- **Au XVIII^{ème}siècle**, la reconnaissance de l'atteinte de l'appareil génital par ces germes : urétrite et cervicite non gonococcique (**14**).

- **En 1786**, John Hunter décrit une atteinte suppurative des ganglions inguinaux appelée par Durant, Nicolas et Favre lymphogranulomatose vénérienne (**14, 16**).

-**En 1907**, Halberstaedter et Von Prowazek, en mission à Java, s'intéressèrent à une maladie oculaire : le trachome. Ils trouvèrent dans les frottis conjonctivaux des patients atteints de cette maladie après coloration au Giemsa des cellules présentant, à l'intérieur de leur cytoplasme, des masses ponctuées auxquelles ils donnèrent les noms d'inclusions.

Faisant la relation entre ces inclusions et la conjonctivite trachomateuse ; ils ont établi l'étiologie infectieuse de cette maladie en la transmettant à un animal d'expérience, le babouin, un des rares animaux réceptifs ; en effet, le babouin inoculé par voie conjonctivale après grattage de cette muqueuse, développe une conjonctivite folliculaire dans laquelle on met en évidence ces mêmes cellules à inclusion. Concernant la nature de l'agent pathogène, ses premiers auteurs ont pensé à un parasite proche des protozoaires, à qu'ils donnèrent le nom de « Chlamydozoa » (**16, 17, 18, 19**).

- **En 1911**, Lindner observa chez l'adulte des conjonctivites à inclusions, associées à une infection génitale.

-En 1919, des inclusions semblables ont été trouvées dans les frottis conjonctivaux de nouveau-nés atteints de conjonctivite microbienne et dans les frottis cervicaux de leur mère **(17)**.

-En 1924, Gamma puis Favre décrivent ces mêmes inclusions intra-cytoplasmiques dans certaines cellules obtenues par ponction de ganglions hypertrophiés des malades atteints de lymphogranulomatose vénérienne **(19)** et l'agent fut isolé par Levaditi en 1931, par inoculation au singe puis à la souris **(16, 17)**.

- En 1940, Rake et Jones décrivent les inclusions dans certaines cellules obtenues par ponction des ganglions hypertrophiés observés chez un malade atteint de la lymphogranulomatose vénérienne **(19)**.

-En 1942, Rake, Schaffer et Thygeson rapprochèrent les agents du trachome, de la conjonctivite à inclusions à ceux de la lymphogranulomatose vénérienne et de la psittacose **(14, 16, 17, 19)**.

-En 1944, à Bedsonia, Baker rapporte pour la première fois une infection naturelle chez un mammifère autre que l'homme : la pneumonie des chats **(14, 17, 19)**.

I.2 L'identité bactérienne de Chlamydia :

La deuxième étape a débuté avec l'isolement du germe, ce qui a permis d'établir l'identité bactérienne de chlamydia :

Ce n'est qu'en 1957, à la suite des travaux de Lwoff et Moulder que fut établie définitivement l'identité bactérienne de Chlamydia. Ce qui a permis à Page en 1961 de placer tous les genres du groupe PLT (Psittacosis, lymphogranuloma et trachoma) dans un seul genre celui de Chlamydia.

Après les avoir considérés comme des parasites et des virus, Moulder a prouvé en 1966 que les Chlamydia étaient des bactéries en raison de la présence simultanée des acides nucléiques ADN et ARN et une enveloppe comparable à celle des bacilles à Gram négatif **(14, 17, 19)**.

- En 1957, Tang et al isolèrent l'agent *Ct* sur œufs de poule embryonnés **(16, 17)**.

Ces bactéries changent plusieurs fois de nom : « Chlamydozoa » ou « Chlamydozoon », « Virus basophiles » ou « Bedsonia », « Myagawenella » (à la suite des travaux de Myagawa sur la lymphogranulomatoose vénérienne découverte à Lyon par NICOLAS et FAVRE), « Neorickettsies » (proposé par GIROUD pour rappeler le caractère intermédiaire entre rickettsie et virus), « TRIC agent » (pour trachome – inclusion – conjonctifs agents), « PLV agent » (pour psittacoses -lymphogranulome – vénérien agent).

- **En 1971**, Storz et Page distinguèrent les Chlamydia des Rickettsies et créaient l'ordre des Chlamydiales (du nom grec : petite casque) (17).

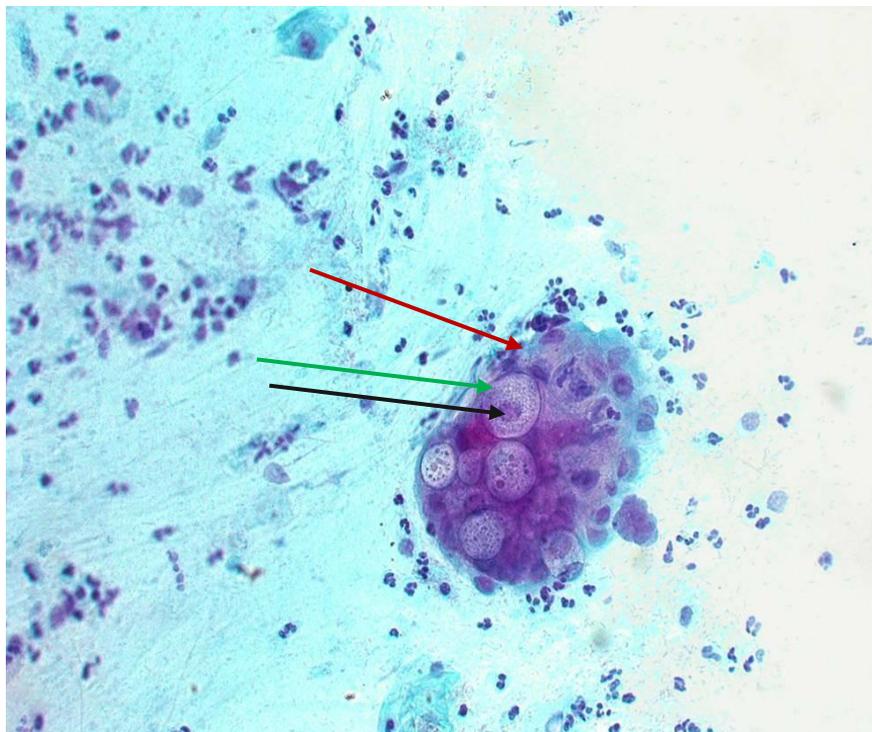


Figure 1 : Image de *chlamydia trachomatis* sous le microscope électronique(A).

Cellule épithéliale infectée →

Inclusion →

CE et CR de *Chlamydia trachomatis* →

Chapitre II : Rappel bactériologique

II.1. Taxonomie:

Longtemps les Chlamydia ont été considérées comme des virus, ce n'est que dans les années 1960 qu'elles furent reconnues comme étant des bactéries sur :

- la présence simultanée des deux acides nucléiques.
- la structure de leur enveloppe comparable à celle des bactéries à gram négatif.
- leur mode de division binaire.
- leur sensibilité aux antibiotiques **(16)**.

Les Chlamydia appartiennent à l'ordre des Chlamydiales qui compte 4 familles : Chlamydiaceae, Parachlamydiaceae, les Simkaniaceae, et les Waddliaceae **(20)**.

La famille Chlamydiaceae ne compte qu'un seul genre : le genre Chlamydia **(21)**.

Le genre Chlamydia compte 9 espèces :

- *Chlamydia trachomatis* responsable du trachome et d'infections uro-génitales chez l'homme.
- *Chlamydia muridarum* retrouvée chez la souris.
- *Chlamydia suis* retrouvée chez le porc.
- *Chlamydia pecorum* sans spécificité d'espèce.
- *Chlamydia pneumoniae* responsable chez l'homme de pneumopathies atypiques.
- *Chlamydia psittaci* pathogène chez l'animal mais pouvant donner des pneumopathies chez l'homme.
- *Chlamydia abortus* responsable d'avortement et la mort fœtale chez les ruminants.
- *Chlamydia caviae* retrouvée chez le cochon d'Inde.
- *Chlamydia felis* retrouvée chez le chat.

Cette distinction d'espèce est basée sur des caractères biologiques et génétiques **(16, 17, 22)**.

Les espèces sont divisées en biovars sur des critères de pathogénicité et des caractéristiques de culture, puis en sérovars selon les caractéristiques antigéniques des protéines majeures de membrane externe (Momp) présentes à leurs surfaces. L'espèce *Ct* comporte 2 biovars qui se répartissent en 19 sérovars.

Le biovar trachoma comprend :

- les sérovars A, B, Ba, C sont responsables de trachome, kérato-conjonctivite chronique pouvant être responsable de cécité.
- les sérovars D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J, K sont responsables des infections oculaires et génitales sexuellement transmissibles (10).

Le biovar LGV ne comprend lui que 4 sérovars L1, L2, L2a, L3 responsables de lymphogranulomatose vénérienne (LGV) (23).

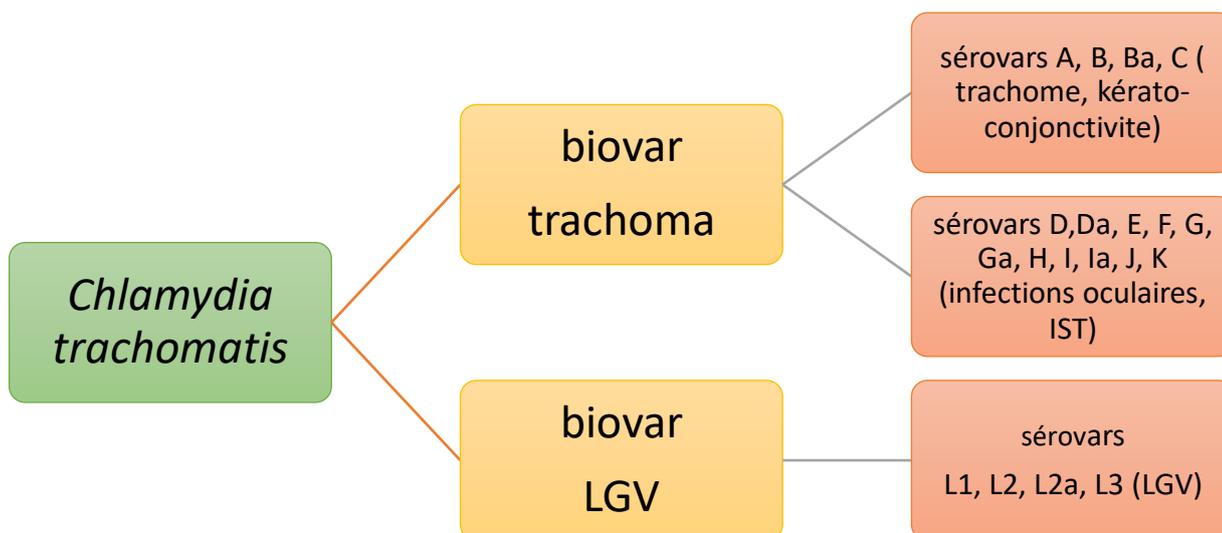


Figure 2: les sérovars de *chlamydia trachomatis* (original).

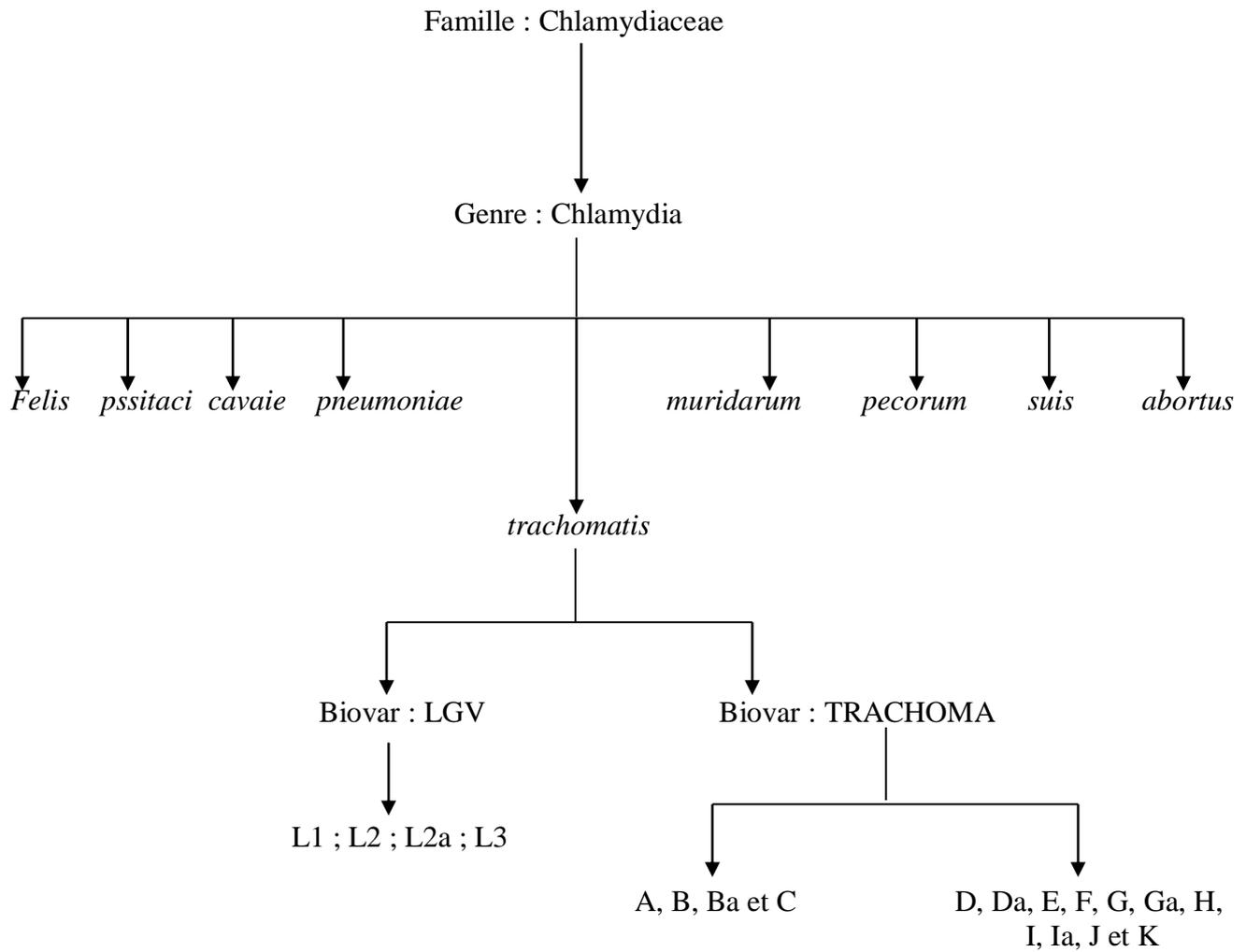


Figure 3 : Arbre phylogénétique des Chlamydiaceae (**original**).

II.2. Habitat :

Ct (Bactérie intracellulaire obligatoire) a pour hôte exclusif l'homme chez lequel elle infecte surtout les cellules épithéliales des muqueuses oculaires, uro-génitales et les tissus lymphoïdes (24).

Ct peut également infecter les cellules des muqueuses pulmonaires et du pharynx (25).

II.3. Rappel bactériologique :

II.3.1 Caractères morphologiques :

Les chlamydia sont de minuscules bactéries (300 μ) immobiles. Elles sont limitées par une membrane cytoplasmique et une enveloppe externe proche de la paroi des bactéries à Gram négatif (22).

II.3.2 Génome :

Ct comprend un chromosome circulaire et un plasmide. La taille du génome a été estimée à 1 042 519 paires de bases (pb) (38). La teneur en base A et T de *Ct* est évaluée à 58,7% et la teneur en base G+C est évaluée aux environs de 42 à 45 % (16, 17, 22).

L'analyse du génome a permis l'identification de 894 gènes codants les protéines (39, 40). La capacité codante est d'environ 600 protéines. Les gènes codants pour les protéines de membrane, Omp1, Omp2 et Omp3, et ceux codant pour des protéines du type hsp, hsp70 et hsp60 (16,22) ont été séquencés.

Le gène le plus étudié est le gène omp1 codant pour la Momp. Ce gène, présent en copie unique dans le génome, est composé de quatre domaines variables encadrés par cinq domaines constants. L'expression d'omp1 permettant de produire la Momp tout au long du cycle de développement de *Ct* (16,22).

La présence d'un plasmide cryptique de 7,5 kilopaires de bases (kpd) (41), a été démontrée dans quasiment toutes les souches de *Ct*. L'identification de souches cliniques de *Ct* dépourvues de ce plasmide montre qu'il n'est pas nécessaire au développement et au caractère infectieux de la bactérie par contre il est intéressant pour le diagnostic moléculaire (22).

La séquence nucléotidique du plasmide de *Ct*, présent en une dizaine de copies, a été déterminée. Elle semblerait conservée entre les souches des biovars trachoma et LGV. En 2006, une souche de *Ct* (variant suédois) (NVSCt) délétée de 377 pb sur son plasmide a été source d'une épidémie en Suède, car elle n'était pas identifiée par les techniques de biologie moléculaire dont la cible de détection était localisée dans cette région (42).

II.3.3 Cycle de développement :

L'une des caractéristiques de Chlamydia ayant conduit à la création d'un ordre des Chlamydiales; est l'existence d'un véritable cycle de développement d'une durée de 48 à 72 heures. Ce cycle de développement est identique quel que soit l'espèce, malgré quelques différences de morphologie entre les inclusions.

Ct évolue sous plusieurs formes antigéniquement distinctes :

- deux formes principales : le corps élémentaire (CE) et le corps réticulé (CR)
- une forme accessoire appelée corps intermédiaire (CI).
- une forme de persistance : le corps aberrant (CA) (29).

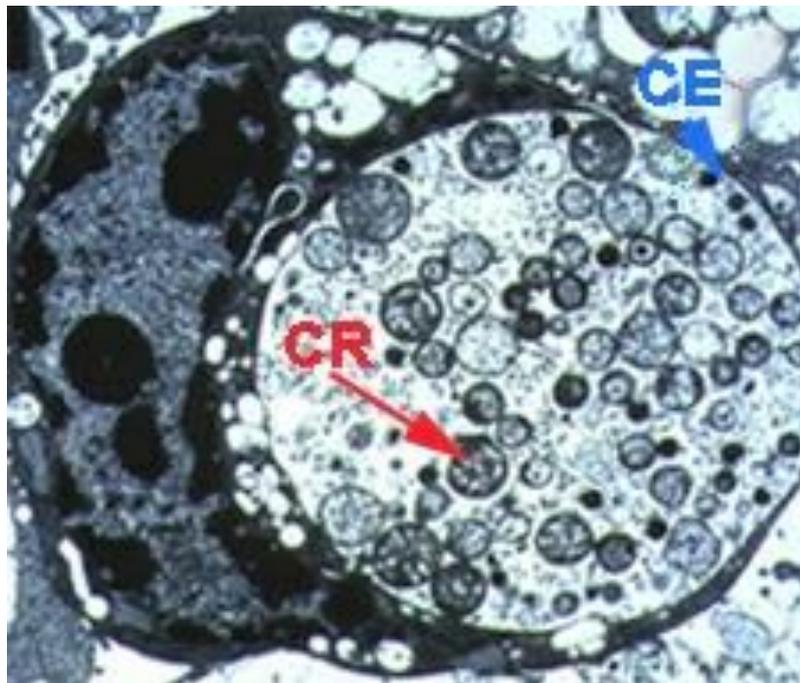


Figure 4 : Photos en microscopie électronique d'une inclusion à *Chlamydia trachomatis* (B).

*CE : Corp. élémentaire

*CR : Corp. réticulé

II.3.3.1 Différentes formes de la bactérie :

II.3.3.1.1 Corps élémentaire :

Le CE se présente sous forme de corps sphérique, de petite taille de 200 à 400 nm de diamètre **(31)**. Il est caractérisé par la présence d'une épaisse et rigide paroi cellulaire comportant une grande quantité de cystéine **(32)**. Il possède un nucléoïde excentré **(22)**.

Le CE, adapté au transit extracellulaire, est incapable de se multiplier et constitue la forme infectieuse de la bactérie. En effet, il assure la dissémination de l'infection aux cellules voisines ou à un nouvel hôte **(23)**.

II.3.3.1.2 Corps réticulé :

Le CR est plus gros que le CE (500 à 1500 nm). Il est limité par une membrane plus souple que celle des CE et contient un chromosome relâché en raison de l'absence des protéines Omp2 et Omp3 **(10)**.

Le CR, adapté au milieu intracellulaire, est incapable de survivre hors des cellules ; et constitue la forme métaboliquement active des Chlamydia. La quantité d'ARN est trois fois supérieure à celle de l'ADN, alors que le CE contient presque la même quantité.

Il utilise son propre ribosome et enzyme pour sa synthèse, mais dépend de la cellule hôte pour l'ATP et d'autres métabolites hautement énergétiques. Il se multiplie par division binaire **(16, 22)**.

II.3.3.1.3 Corps intermédiaire :

Lors de la transformation des CE en CR (phase de décondensation) et de la transformation des CR en CE (phase de condensation), les Chlamydia se présentent sous forme de corps intermédiaire (CI), d'un diamètre de 0,45 à 0,60µm. Le CI est dépourvu de pouvoir infectieux **(29)**.

II.3.3.1.4 Corps aberrant :

Il constitue la forme de persistance de *Ct* qui est responsable d'infection chronique, il est morphologiquement anormal (Le CA est 10 à 100 fois plus gros que le CR et le CE), cette forme possède une structure antigénique particulière, riche en protéines de stress Chsp 60 (heat shock protein spécifique des chlamydiae) et dépourvue de Momp **(10)**. Il est viable mais non cultivable.

Tableau 1 : tableau récapitulatif sur les caractères différentiels des différentes formes de *Ct* (**original**).

Forme bactérienne	Caractères
Corps élémentaire (CE)	<ul style="list-style-type: none"> -Forme infectieuse de la bactérie -Taille : petite de 200 à 400 nm -Paroi rigide riche en cystéine
Corps réticulé (CR)	<ul style="list-style-type: none"> -Forme intracellulaire métaboliquement active -Taille : 500 à 1500 nm -Absence d'Omp2 et Omp3 -Quantité d'ARN trois fois supérieur à celle de l'ADN
Corps intermédiaire (CI)	<ul style="list-style-type: none"> - Forme de transition entre le CR et le CE - Taille : 0,45 à 0,60µm de diamètre - Absence de pouvoir infectieux
Corps aberrant (CA)	<ul style="list-style-type: none"> - Forme de persistance et d'infection chronique - Taille 10 à 100 fois supérieure à celle du CE et CR - Absence de Momp, et abondance de protéine de stress Chsp60

II.3.3.2 Différentes étapes du cycle de développement :

II.3.3.2.1 Attachement :

Seul le CE pénètre dans la cellule. Cette particularité est liée à la structure de sa paroi. L'attachement aux cellules fait intervenir des micro-domaines membranaires, suivi d'un remodelage du cytosquelette d'actine (43). Malgré de nombreuses recherches sur l'identification des ligands à la surface des CE et des récepteurs cellulaires, le mécanisme précis d'entrée des CE reste non élucidé. Cependant, il doit exister de multiples moyens d'entrée puisque les variétés de sérovars et de spécificités cellulaires sont importantes (29).

On distingue trois groupes de molécules candidates impliquées dans le processus d'attachement, des glycosaminoglycanes (GAG apparentés aux héparines sulfatées), des protéines de paroi comme la Momp, Omp2, et les protéines de choc thermique hsp70 (28).

II.3.3.2.2 Ingestion et pénétration dans la cellule hôte :

Les CE pénètrent dans la cellule par endocytose ou phagocytose. Dans la cellule hôte se forme une inclusion primitive (le phagosome) qui va se situer dans la zone du noyau (44).

II.3.3.2.3 Différentiation et multiplication :

Dès son entrée dans la cellule, le CE commence à se réorganiser. La nature et la manière du signal transmis dans le phagosome sont inconnues (29). La transformation des CE en CR se caractérise par une modification de la structure des protéines de la membrane externe par réduction des ponts disulfures, une décondensation du chromosome, une augmentation de la taille et l'augmentation du nombre de ribosomes, le rapport ARN/ADN passant de 1/1 à 3/1 (32).

Une fois démarrée, la réorganisation des CE en CR est très rapide et 8 à 12 heures après l'infection, la population est presque entièrement formée de CR (29). Une fois mature, le CR se multiplie par scission binaire sans septation apparente. L'infectivité intracellulaire apparaît 20 heures après l'infection et est corrélée avec l'apparition des CE (29). La réorganisation des CR en CE passe par une forme intermédiaire (CI) (44) et s'accompagne d'une réduction de la taille, d'une condensation du nucléoïde et de la formation d'une membrane externe rigide (28).

La Momp de *Ct* se polymérise progressivement durant la deuxième moitié du cycle au moment de l'incorporation des cystéines dans la membrane.

La conversion des CR en CE est sous le contrôle des composés tricycliques, le GMPc agissant comme stimulateur et l'AMPc comme inhibiteur (29). Le nombre de CE augmente de manière exponentielle jusqu'à 40 heures après l'infection (28).

De nombreux CR continuent à se diviser après l'apparition des CE. Ce qui fait qu'il y a toujours des CR, des formes intermédiaires et des CE dans la population en fin de cycle(29).

II.3.3.2.4 Libération des CE :

Dans les 48 h suivant l'infection de la cellule, les CE sont libérés par lyse ou rupture de l'inclusion cytoplasmique sans endommager la cellule hôte (32). Quand la libération des CE se produit, leur nombre atteint 100 à 1000 par cellules (44).

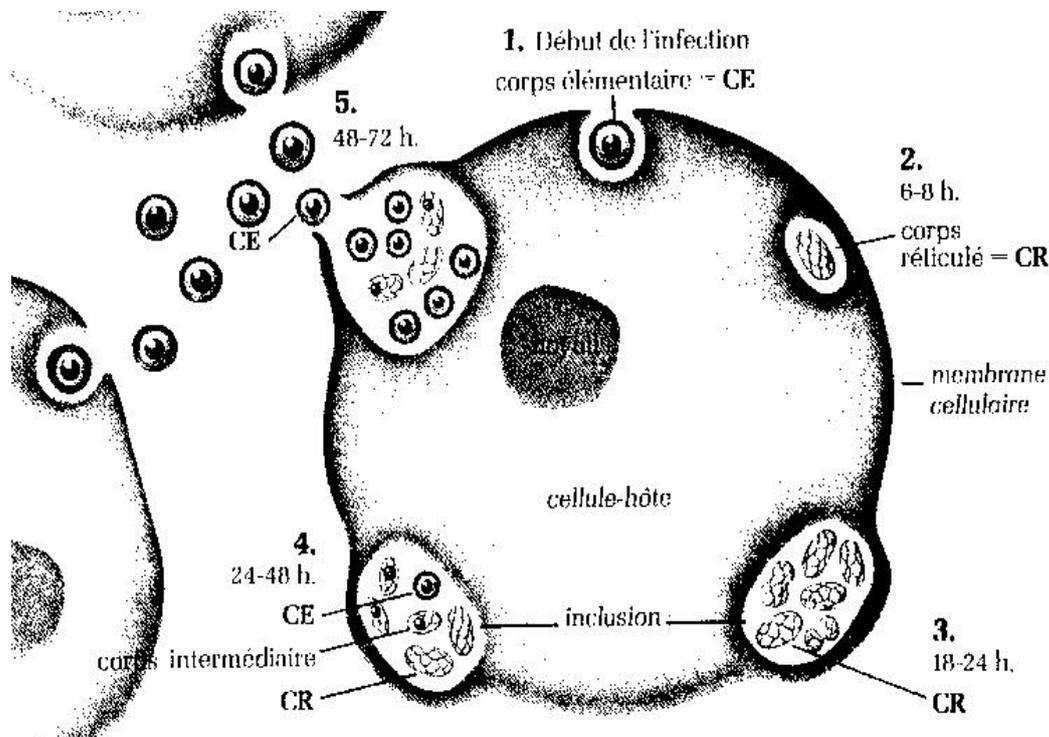


Figure 5 : schéma du cycle de développement de *Ct(C)*.

II.3.3.3 Altération du cycle de développement : notion de persistance :

Dans certaines conditions, le cycle de développement est altéré, un retard de maturation du CR, une inhibition de la différenciation en CE infectieux se produisent ce qui se traduit par une altération morphologique des CR donnant lieu à des formes aberrantes qui persistent dans la cellule.

Le terme de persistance correspond à une association bactérie-hôte dans laquelle la bactérie est viable mais non cultivable. Un parallèle peut être fait avec la latence virale (16, 22).

Le concept de persistance n'est pas nouveau et était reconnu comme un facteur important de pathogénicité. In vitro, la présence de formes persistantes de *Chlamydia* intracellulaire dans une forme morphologiquement altérée a été suggérée pour la première fois par Moulder et coll.

Des facteurs induisant la persistance ont pu être identifiés. Il s'agit de facteurs d'ordre nutritionnels ou immunitaires et antibiotiques. La carence de certains aminoacides interrompt la différenciation des CR en CE et induit le développement de formes aberrantes (16, 17).

La persistance de l'infection se manifeste non seulement par des modifications morphologiques mais aussi par des modifications de l'expression de certains antigènes chlamydiens, comme une synthèse continue d'hsp-60, antigène immuno-pathogène et une réduction de synthèse de la Momp (antigène protecteur) (16, 22).

II.3.4 Caractères cultureux :

Les *Chlamydia* sont des bactéries intracellulaires obligatoires qui ne peuvent être cultivées dans un milieu acellulaire. Elle ne peut être cultivée directement dans des bouillons nutritifs ou sur gélose, même au sang (26). Les *chlamydia* nécessitent pour leur développement des cellules vivantes. Les lignées les plus utilisées sont les cellules McCoy, HeLa229 (27), cultivés à 37°C pendant 48 à 72h (26), avec 5% de CO₂ et un taux élevé de glucose (28).

Le biovar « LGV » de *Ct* exige de la méthionine, à la différence du biovar « trachoma ». Dans le biovar « trachoma », le tryptophane est nécessaire à la croissance des sérovars A à C, mais pas à celle des sérovars D à K. En plus, la différenciation des corps réticulés (CR) en corps élémentaires (CE) nécessite la présence de cystéine (29).

II.3.5 Caractères antigéniques :

La structure antigénique des *Chlamydia* est complexe et les antigènes ont des spécificités de genre, d'espèce et de type.

La membrane externe de *Ct* comprend :

II.3.5.1 Un lipopolysaccharide (LPS) thermostable et tronqué (30, 31).

Il est présent sur la surface des CE et des CR pendant le développement du cycle de la bactérie. Il est spécifique du genre et responsable des réactions sérologiques croisées non seulement entre les espèces du genre mais avec des espèces d'autres genres (32).

II.3.5.2 Les protéines de membrane externe : *Ct* comprend plusieurs protéines riches en résidus cystéine : Momp ou Omp-1 (30), les protéines Omp2 et Omp3 (29). Ces protéines assurent le maintien de l'intégrité et de la rigidité de la membrane des CE par la présence de ponts disulfures intra- et intermoléculaires (30) et sont responsables de la remarquable résistance du CE au stress mécanique et osmotique (29).

Dans l'environnement de la vacuole d'endocytose, la rupture des ponts disulfures rendrait la paroi de la bactérie perméable, permettant la transformation du CE en CR (33). Le CR est comparativement plus fragile car déficient en protéines Omp2 et Omp3. Les protéines Omp2 et Omp3 seraient intra membranaires alors que Momp serait transmembranaire (29).

Momp est un puissant immunogène et permet le transport (34). Elle porte des épitopes ayant des spécificités de genre, d'espèce et de sérovar. C'est grâce à cette protéine que la différenciation de *Ct* en plusieurs sérovars a pu être réalisée (27). La détermination des sérovars de *Ct* a été réalisée grâce à des anticorps monoclonaux reconnaissant les épitopes portés par les domaines variables (29).

En plus de son rôle structural, Momp est considérée comme étant membre de la classe des protéines porines. En effet, elle permet le transport passif d'ions, de sucres, de nucléotides à travers la membrane externe (35).

Cette protéine jouerait aussi un rôle dans l'adhésion des bactéries aux cellules hôtes. Ceci étant prouvé par la neutralisation de l'adhésion grâce à des anticorps anti-Momp(27).

II.3.5.3 les protéines de stress Chsp : *Ct* comprend aussi trois protéines de stress qui sont particulièrement intéressantes d'un point de vue immunologique car elles présentent 95 % d'homologies en acides aminés avec les protéines de stress des autres espèces de Chlamydia, 60 % d'homologie avec leurs homologues d'autres espèces bactériennes et 50 % avec les protéines de la famille heat shock protein (Hsp) humaines.

Tout d'abord, citons la protéine chlamydienne Chsp 10 (27), puis la Chsp 70 qui joue un rôle dans l'attachement du CE à la cellule hôte (29). Et enfin, La (Chsp 60) qui est associée à la réponse d'hypersensibilité de type retardé dans les infections chroniques (36).

De plus, la production d'anticorps anti-Chsp 60 a été trouvée fortement corrélée au syndrome inflammatoire pelvien, à des grossesses extra-utérines(27) et à l'infertilité tubaire (36). Ces antigènes jouent un rôle fondamental dans le diagnostic biologique direct et indirect des infections à Chlamydia(37).

II.3.6 Sensibilité aux antibiotiques :

Étant donné le cycle de développement particulier des Chlamydia, les antibiotiques susceptibles d'avoir une activité doivent traverser plusieurs membranes, celle de la cellule hôte, celle de la vacuole et celle de la bactérie (16, 45).

Les antibiotiques actifs sur *Ct* sont la rifampicine, les tétracyclines (notamment la minocycline et la doxycycline), les fluoroquinolones (surtout les plus récentes : la lévofloxacine et la moxifloxacine) et les macrolides (érythromycine, roxithromycine et azithromycine) (46).

II.3.6.1 Résistance naturelle :

Les chlamydia présentent une résistance naturelle aux aminosides, à la vancomycine, la colimycine, le métronidazole, le triméthoprim, les quinolones de première génération(47).

II.3.6.1.1 Bêta-lactamines:

Parmi les bêta-lactamines, seules la pénicilline G et l'amoxicilline présentent une certaine activité qualifiée de paradoxale puisque le CE, dont la paroi est proche de celle des bactéries Gram négatif.

L'analyse du génome a montré que *Ct* possède tous les gènes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane (48). L'hypothèse avancée est que du peptidoglycane serait synthétisé transitoirement au cours de la différenciation du CR en CE, expliquant l'action de la pénicilline G qui, en empêchant cette différenciation, entraîne la formation de formes morphologiquement anormales, non cultivables (forme aberrant) (49, 50).

II.3.6.2 Résistance acquise :

Les résistances acquises sous traitement sont exceptionnelles et peu de publications ont rapporté l'isolement de souches cliniques.

II.3.6.2.1 In vivo (Culture cellulaire) :

II.3.6.2.1.1 Phénomène de résistance hétérotypique :

Une résistance particulière, nommée résistance hétérotypique, a été décrite pour *Ct*. Elle concerne un nombre très réduit de souches (moins d'1% de la population bactérienne) et présente des caractéristiques particulières. Elle n'est mise en évidence qu'en présence d'un inoculum important.

Après passage sur milieu sans antibiotique, les phénotypes résistants meurent ou perdent leur résistance. La résistance hétérotypique paraît un phénomène complexe. Plutôt qu'une résistance vraie, il pourrait s'agir de l'induction d'un phénotype persistant réfractaire à de nombreux antibiotiques. Des altérations membranaires affectant la pénétration des antibiotiques pourraient être en cause(49).

II.3.6.2.1.1.1 Macrolides :

Plusieurs publications ont rapporté le phénomène de résistance hétérotypique pour des souches de *Ct* résistantes aux macrolides (48, 50).

La résistance aux macrolides (josamycine et azithromycine et érythromycine) est souvent associée à des mutations de gènes de protéines ribosomales, en particulier L4 et L22, ainsi qu'à des mutations de la région peptidyl transférase du gène de l'ARNr 23S (51).

Le gène L22 présente une triple mutation : Gly52 (GGC) → Ser (AGC), Arg65 (CGT) → Cys (TGT) et Val77 (GTC) → Ala (GCC) et *Chlamydia* résiste aux macrolides par des mutations (A2058C et T2611C) dans les deux copies de l'ARNr 23S (52). La mutation T2611C détruit la liaison hydrogène qui existe entre les bases A2057 et T2611(53).

II.3.6.2.1.1.2 Tétracycline, doxycycline et érythromycine :

En 1990, Jones et al ont rapporté cinq cas dont quatre échecs thérapeutiques. Les souches isolées résistaient à la tétracycline, doxycycline et érythromycine (54).

En 1997, Lefèvre et al ont rapporté un cas de résistance hétérotypique à la tétracycline chez une souche de *Ct* pour laquelle un haut niveau de résistance à la tétracycline (CMI > 64 rag/L) n'était détecté que pour une faible proportion de la population bactérienne (1%) (55).

II.3.6.2.1.1.3 Ofloxacin, la doxycycline et l'azithromycine :

En 2000, Somani et al ont décrit trois souches résistantes à l'ofloxacin, la doxycycline et l'azithromycine chez trois patients dont deux étaient en échec thérapeutique (56).

II.3.6.2.2 In vitro :

In vitro, la survie d'un petit nombre d'organismes à des concentrations bien au-dessus de la CMI a été retrouvée avec tous les antibiotiques testés (50).

Cette persistance observée in vitro pourrait être retrouvée in vivo, conduisant à l'échec thérapeutique ou à la persistance intracellulaire de la bactérie dans les infections chroniques (45, 48).

Si peu de publications font état d'acquisition de résistance sous traitement, la sélection de souches résistantes en présence d'antibiotiques in vitro a été décrite, notamment avec la rifampicine, les sulfamides, le triméthoprime et les fluoroquinolones(47).

II.3.6.2.2.1 Quinolones :

Des sélections *in vitro* ont été réalisées pour les deux espèces *Ct* et *C. pneumoniae*. Des mutants de *Ct* présentant un haut niveau de résistance ont été sélectionnés en présence de concentrations subinhibitrices croissantes d'ofloxacine et de sparfloxacine. Une mutation ponctuelle portant sur la QRDR du gène *gyrA* a été retrouvée chez les deux mutants (57, 58).

L'analyse des séquences des gènes codants pour les cibles des quinolones, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV a montré une mutation ponctuelle G/(T) sur le gène *gyrA* conduisant à une substitution sérine-83(Ser)/ isoleucine (Ile), probablement responsable de la résistance.

Cette mutation conduit à la création d'un site de coupure pour l'endonucléase Tsp509I détectable par analyse de restriction du fragment d'amplification d'une partie du gène *gyrA*. Cette région est nommée QRDR "quinolone resistance determining region"(48).

II.3.6.2.2.2 Rifampicine :

Plusieurs études rapportent la sélection *in vitro* de mutants de haut niveau de résistance à la rifampicine pour *Ct*. Ils présentaient des mutations du gène *rpoB*(48, 50).

II.3.6.2.2.3 Sulfamides :

Normalement, *Ct* synthétise les bases puriques et pyrimidiques nécessaires à la synthèse de l'ADN à partir de précurseurs ribonucléotidiques fournis par la cellule-hôte. Les sulfamides sont actifs sur *Ct* en bloquant la biosynthèse de dTTP.

Par passages successifs de la souche de référence L2 sur des concentrations croissantes de triméthoprim et sulfaméthoxazole. Wang et al, Ont réussi à sélectionner des mutants hautement résistants à ces molécules et incapables à synthétiser le dTTP(59).

La résistance serait due à la capacité des mutants à utiliser la thymidine et l'activité thymidine kinase de la cellule hôte et donc de court-circuiter l'action des sulfamides.

L'existence de résistances acquises est rarement recherchée en raison du faible nombre de souches isolées en culture et de la lourdeur technique de l'étude de l'activité des antibiotiques(45).

Chapitre III : Pouvoir pathogène et manifestations cliniques

III.1 Pouvoir pathogène :

Les membres des Chlamydia sont obligatoirement des bactéries intracellulaires qui causent des maladies graves chez une grande variété d'hôtes (112). Chez l'homme, *Ct* provoque le trachome et une variété de maladies sexuellement transmissibles (113)(114).

Ces infections ont la particularité d'avoir un caractère pauci symptomatique. Ce dernier favorise le retard de diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications (115).

III.1.1 Réservoir :

Ct est une bactérie pathogène strictement humaine, à multiplication intracellulaire obligatoire (5). L'homme est le principal réservoir de ce germe et la transmission lors d'un rapport sexuel non protégé se fait dans le sens homme-femme avec un pourcentage de 60 à 70% par propagation du sperme contenant *ct* dans les trompes de fallope et dans le sens femme-homme avec un pourcentage de 30 à 40%. Cependant, la femme est aussi un réservoir de ce micro-organisme et une menace non seulement pour ses partenaires mais aussi pour sa progéniture (32).

III.1.2 Modes de transmission :

La transmission *Ct* se fait essentiellement par contamination directe ou par l'intermédiaire des liquides biologiques. Les bactéries sont en effet fragiles et ne peuvent survivre en milieu extérieur.

- ✓ **Horizontalement**, lors d'un rapport sexuel non protégé avec une personne infectée. La probabilité que les deux partenaires soient contaminés lorsqu'une des deux affiche une positivité pour *Ct* est de 40 à 60% (62).
- ✓ **Verticalement**, la transmission materno-fœtale lors de l'accouchement. Au cours de la grossesse, environ 5% des femmes présentent l'infection à *Ct*. L'infection cervicale est le plus souvent inapparente (63). La transmission materno-fœtale se fait par passage de la bactérie à travers la filière génitale infectée (64,65). Des complications peuvent survenir chez les nouveau-nés ou nourrissons ayant été exposés à ce micro-organisme (64).
- ✓ **Indirectement** : L'infection se transmet par contact entre les personnes (mains, écoulement oculaire ou nasal, vêtements) et par les mouches qui ont été en contact avec l'écoulement oculaire ou nasal de personnes infectées. C'est le mode principal de transmission du trachome (66).

III.1.3 Facteurs favorisant la transmission :

- Le principal facteur de risque est le jeune âge (18-29 ans) qui est inférieur à 25 ans chez les femmes et inférieur à 30 ans chez les hommes (67).

- La fréquence élevée du portage asymptomatique favorise sa diffusion dans la population générale(68).
- la multiplicité des partenaires sexuels et la non-utilisation de préservatif.
- un cas antérieur d'infection à *Chlamydia* ou d'autres IST (69).

III.1.4 Facteurs de virulences :

- Le lipopolysaccharide (LPS spécifique du genre) induit la formation d'anticorps dirigés contre tous les membres de la famille des *Chlamydiaceae*.
- Les protéines de structure comme MOMP (major outer membrane protein) spécifiques d'espèce et de sérovars et fortement immunogènes
- Les protéines de stress Chsp 60 (heatshockprotein spécifique des *chlamydiae*) responsables de persistance et d'infection chronique (116).

III.1.5 Réceptivité :

Une activation du système immunitaire local et systémique aboutit à la synthèse des anticorps anti- *Ct* par les lymphocytes B du type IgG, IgM et IgA spécifiques d'antigènes tels que le LPS (Lipo polysaccharide), la MOMP ou encore l'HSP 60. Les anticorps produits sont ainsi spécifiques du sérovar infectant. Ces anticorps sont détectés dans les sécrétions locales et dans le sérum. Ces réactions peuvent soit limiter, soit éradiquer une infection aiguë mais, dans certains cas, apparaît une infection chronique et persistante(70).

La persistance est définie comme une stase de l'infection durant laquelle la réponse immune de l'hôte n'a pas éliminé le pathogène. Elle est responsable de la destruction tissulaire continue (71).

Le phénomène de persistance, moyen de défense de l'hôte est non seulement insuffisant pour détruire la bactérie puisqu'il inhibe sa croissance sans l'altérer mais il déclenche une réaction inflammatoire évoluant pour son propre compte vers les complications redoutables. Ces complications surviennent après une longue persistance du micro-organisme ou plusieurs réinfections(72).

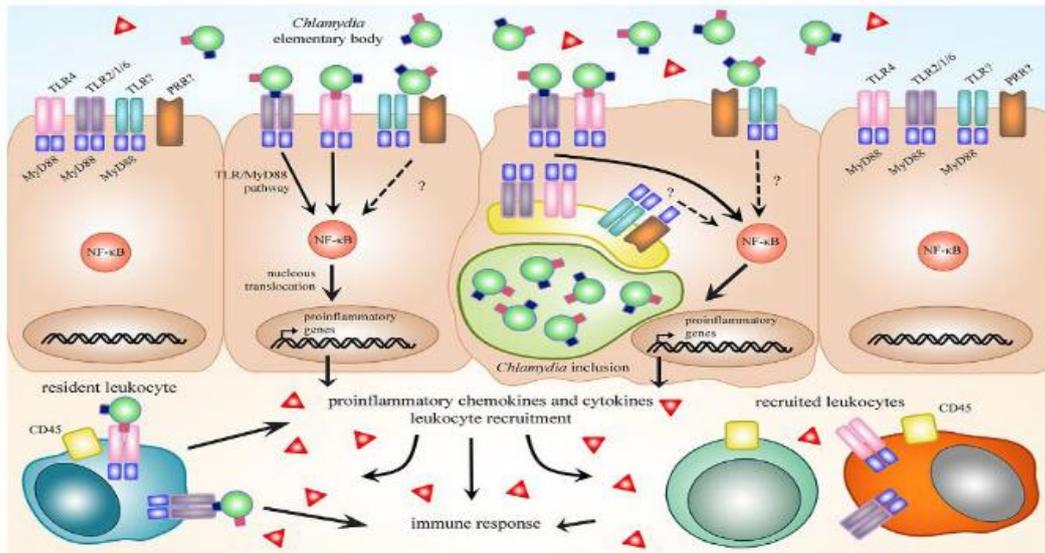


Figure 6 : Schéma représentant la reconnaissance des antigènes de *Ct* par les cellules (D)

III.2 Manifestations cliniques :

Ct (bactérie obligatoirement intracellulaire) a une affinité surtout pour les cellules épithéliales des muqueuses.

III.2.1 Manifestation urogénitales basses :

III.2.1.1 Chez l'homme :

III.2.1.1.1 Urétrites :

Ct est la cause la plus fréquente d'urétrite non gonococcique. L'urétrite à *Ct* est dans la majorité des cas subaiguë (rarement aiguë) et asymptomatique dans 60 à 80 % des cas. Elle se manifeste par une dysurie et un écoulement clair visqueux ou trouble plus que purulent (goutte matinale limpide) avec quelques brûlures mictionnelles ou urétrales(117). Elle est de transmission sexuelle (118).



Figure 7 : Image d'une urétrite (E)

III.2.1.2 Chez la femme :

III.2.1.2.1 Cervicite :

La cervicite est la manifestation la plus fréquente et se traduit par des leucorrhées, jaunes ou blanches et des saignements post-coïtaux et des métrorragies. Elle est dans 50 à 90% des cas totalement asymptomatique (119). Cette infection est le plus souvent latente, persistante (sérovars F résiste à la réponse immunitaire de l'hôte) et de découverte fortuite lors d'un bilan gynécologique systématique ou à l'occasion d'une consultation motivée par l'apparition d'une urétrite chez le partenaire (120).



Figure 8 : Image d'une cervicite (F).

III.2.1.2.2 Urétrite :

Présente une dysurie, une pollakiurie avec brûlures mictionnelles et une leuco-cyturie avec une bactériologie standard négative (121).



Figure 9 : Image d'une urétrite chez la femme (G).

III.2.2 Manifestations urogénitales hautes :

En l'absence (échec) de traitement, les infections uro-génitales basses à *Ct* peuvent occasionner des infections génitales hautes (IGH) (122).

III.2.2.1 Chez l'homme :

III.2.2.1.1 Épididymite :

Ct représente la première cause (30 à 40 %) d'épididymite aiguë chez les hommes sexuellement actifs de moins de 35 ans. Elle se manifeste par une douleur testiculaire unilatérale, de la fièvre et un épидидyme augmenté de volume. Les épидидymites résultent de la complication des urétrites (16, 123). Histologiquement, elle se caractérise par une destruction minimale et une réaction inflammatoire prédominant au niveau péri-canaire et intra-épithélial pouvant être la cause d'une hypofertilité chez l'homme(124).

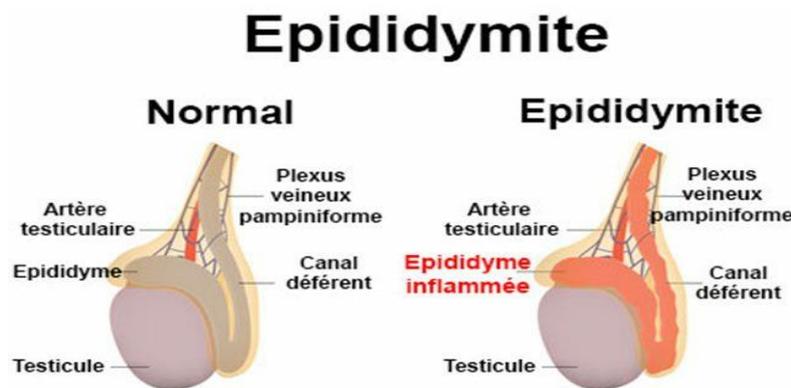


Figure 10 : schéma représentant la différence entre un épидидyme normal et un épидидyme infecté(H).

III.2.2.1.2 Prostatite :

La prostatite à *Ct* est peu fréquente. L'infection peut être associée à une infertilité (117).

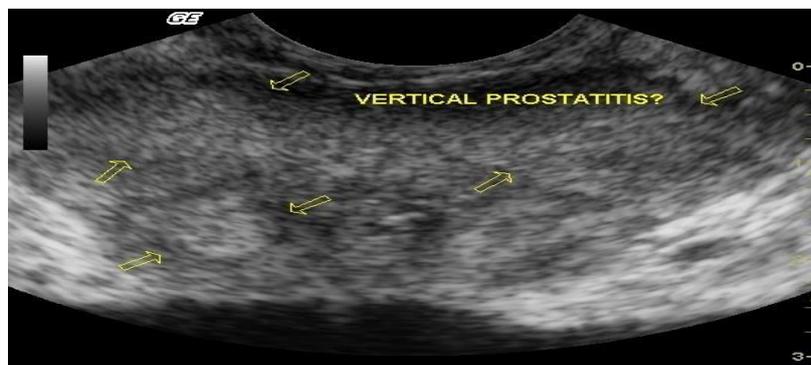


Figure 11 : échographie d'une prostatite à chlamydia (I).

III.2.2.2 Chez la femme :

III.2.2.2.1 Endométrites :

Il s'agit de la propagation ascendante, à travers le canal endocervical, d'une infection située au niveau de l'urètre ou au niveau du col. Elle est caractérisée par une infiltration lympho-plasmocytaire diffuse du stroma et quelque fois de micro-ulcérations. C'est à partir de cette localisation que surviennent les complications (125).

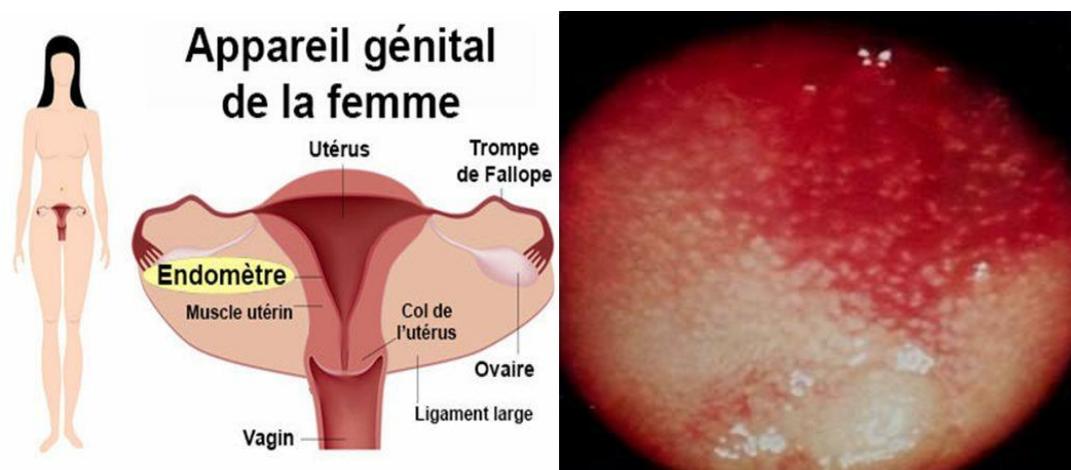


Figure 12: Schéma et image sous microscope d'une endométrite (J).

III.2.2.2.2 Salpingites :

Ct est responsable de 50% des salpingites (complication majeure des cervicites à *Ct*) chez les femmes jeunes (128). Elle se présente sous trois formes (126) :

- 1- une forme aiguë associant des douleurs latérales, des leucorrhées, des métrorragies et une fièvre ;
- 2- une forme subaiguë, qui est une forme atténuée se résumant à un ou deux des signes cliniques précédents ;
- 3- une forme silencieuse chronique. Les salpingites chroniques ne sont révélées que par leurs conséquences, à savoir la stérilité (70%), la grossesse extra-utérine, les douleurs pelviennes aiguës et chroniques. La coelioscopie permet l'affirmation du diagnostic en montrant des adhérences visqueuses ou des granulations tubaires ainsi que la présence de liquide dans le cul-de-sac de Douglas. Elle permet également des prélèvements in situ pour le diagnostic bactériologique. Les signes biologiques de l'inflammation sont généralement

présents, hyperleucocytose, vitesse de sédimentation et C Reactiv Protein (CRP) élevées (16, 127).

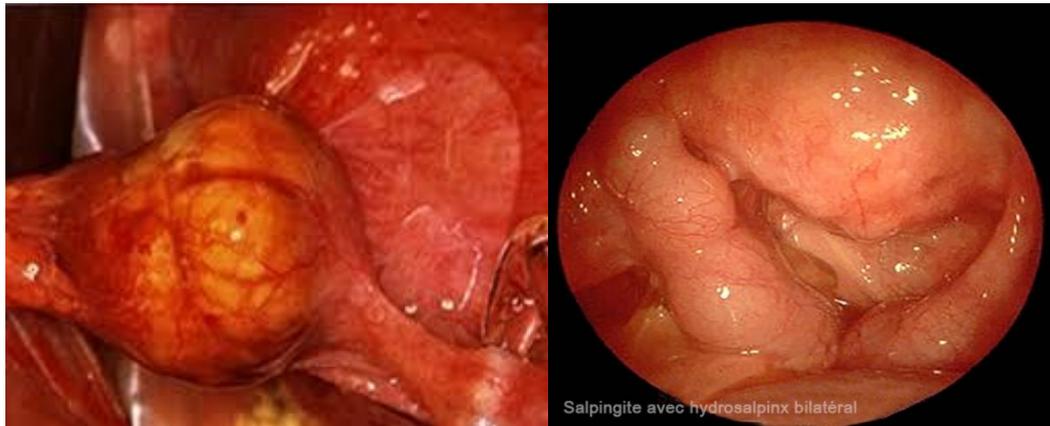


Figure 13 : Image d'une salpingite (K).

III.2.3 Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre :

La LGV est une IST classée parmi les quatre IST à déclaration obligatoire en France (*syphilis*, *gonococcie*, *chancre* mou et LGV) (129). Le réservoir est constitué par les malades ou les porteurs sains au niveau des organes génito-urinaires. Elle est due aux sérovars L1, L2, L2a et L3 de *Ct* qui possèdent un tropisme réticuloendothélial et ganglionnaire. Ces sérovars sont différents des autres sérovars, par leur tendance à généraliser l'infection(120).

Cette maladie évolue en 3 stades successifs : le premier est caractérisé par des ulcérations génitales ou anales, le second par des poly-adénopathies inguinales qui se fistulisent et le troisième par une fibrose génitale ou rectale et un blindage lymphatique du pelvis(9).

III.2.4 Manifestations extra-génitales :

III.2.4.1 Trachome :

Chez l'homme et la femme, Les sérovars A,B,et C de *Ct* sont responsables de conjonctivites par auto-inoculation à partir d'un foyer génital. Il s'agit de conjonctivites à inclusions, mucopurulentes avec oedème des paupières et possibilité de kératoconjonctivite ponctuée qui peut évoluer vers la cécité (16, 130).



Figure 14 : Image d'une conjonctivite (L).

III.2.4.2 Rectite :

Les proctites surviennent surtout chez les homosexuels masculins (10%) mais peuvent toucher les deux sexes. Elles se traduisent par une douleur rectale, prurit, un écoulement mucopurulent et des saignements au contact ou spontanés (131, 132). Elles sont dues aux sérovars D à K ou L1 à L3. La rectite due aux sérovars D à K est asymptomatique ou peu symptomatique alors que celle due aux sérovars L1 à L3 est généralement plus grave (120).

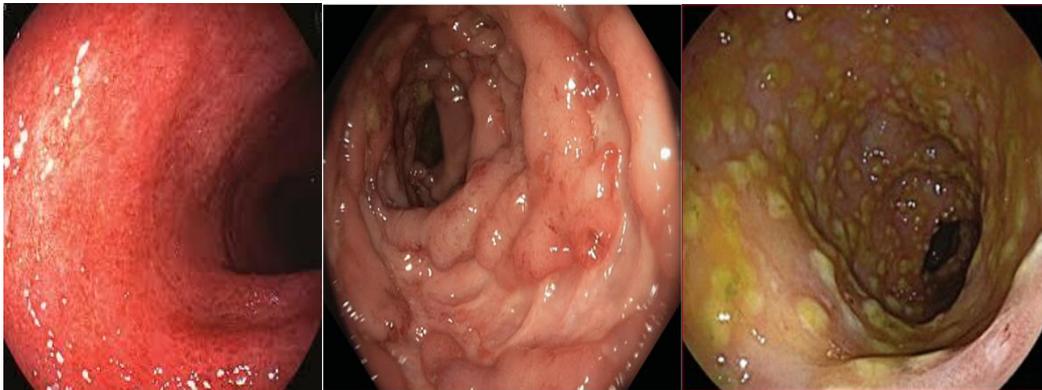


Figure 15 : Image d'une rectite (M).

III.2.4.3 Syndromes de Fitz-Hugh-Curtis (périhépatite) :

Chez la femme, *Ct* peut gagner la région périhépatique à partir de l'infection utéro-tubaire, et provoquer une inflammation de la capsule péri-hépatique. Elle est souvent de découverte fortuite au cours d'une coelioscopie effectuée lors d'une salpingite. La symptomatologie est celle d'une cholécystite aiguë avec une fièvre modérée, des douleurs de l'hypochondre droit et du pelvis et une polynucléose neutrophile tandis que le bilan hépatique est rarement perturbé. L'échographie hépatovésiculaire est normale. La coelioscopie est l'examen de choix en montrant des adhérences typiques dites en « cordes de violon » entre la capsule hépatique et le parenchyme pariétal ou des

plaques fibrineuses (16,22). Les anticorps anti-Chsp60 sont habituellement très élevés dans ces situations (133).

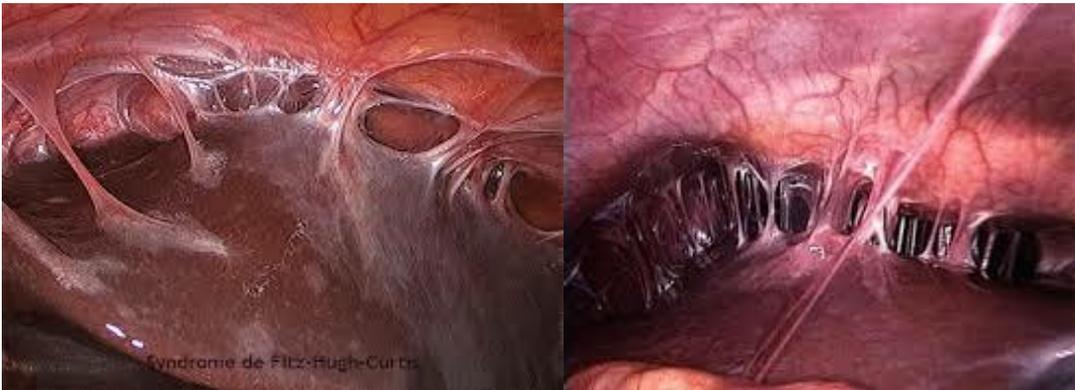


Figure 16 : Image d'une périhépatite (N).

III.2.4.4 Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite) :

Ct est l'un des agents pathogènes impliqués dans le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ou syndrome oculo-uréthro-synovial. Il s'agit d'arthrite réactionnelle, survenant après une urétrite, le plus souvent chez l'homme (sex-ratio 50/1) jeune et associant : une conjonctivite bilatérale, des signes articulaires (polyarthrite asymétrique touchant surtout les grosses articulations des membres inférieurs, volontiers associée à une atteinte axiale, des talalgies et des tendinites) et des signes cutanéomuqueux (balanite circinée, lésions psoriasiformes)(134).

Dans 70 à 80 % des cas, Les patients possédant l'antigène HLA B-27 sont plus susceptibles de développer ce syndrome(135).



Figure 17 : image d'une arthrite à Ct (O).

III.2.4.5 Pharyngites :

Les pharyngites à *Ct* sont peu fréquentes, leur prévalence a été estimée entre 1,1 à 2,3 % chez des HSH (136), et de 2,6% chez des femmes rapportant un contact sexuel oral(121). Elles peuvent entraîner une légère odynophagie mais sont le plus souvent asymptomatiques.

III.2.5 Complications :

III.2.5.1 Stérilité :

Chez les femmes, les infections génitales hautes (IGH) à *Ct* en l'absence de traitement, peuvent engendrer au long court une atteinte inflammatoire pelvienne (AIP) symptomatique ou non à l'origine de stérilité tubaire (129).

Chez les hommes, les complications de type épидидymites, prostatites peuvent engendrer au long court une infertilité (137).

III.2.5.2 Grossesse extra-utérine :

Ct est responsable de 50% de grossesse extra-utérine (129). Les femmes ayant un antécédent de maladie inflammatoire pelvienne ont 7 à 10 fois plus de risque de développer une grossesse extra utérine (138, 139).

III.2.5.3 Infections materno-foetales :

Les nouveau-nés sont infectés lors du passage de la bactérie dans la filière génitale pendant la grossesse ou l'accouchement (134), qui est le mode de contamination le plus connu. Les complications les plus fréquentes et les mieux connues sont les conjonctivites et les pneumonies (120).

Ct est capable de provoquer d'autres infections telles que des otites moyennes, des obstructions nasales et des bronchiolites (120, 140).

Chez le prématuré, *Ct* est responsable d'une pneumopathie atypique dont la survenue peut être précoce, dès le 8^{ème} jour, entraînant une oxygène-dépendance (140).

III.2.5.4 Chlamydia trachomatis et VIH :

L'infection à *chlamydia* non traitée facilite la transmission du VIH, en provoquant une inflammation des muqueuses (intérieur de la bouche, de l'anus, du pénis, du vagin), fragilisant ainsi les défenses naturelles (la peau). Au niveau immunitaire, l'infection à *chlamydia* amplifie la virulence du VIH et la vulnérabilité à ce virus, car elle augmente le nombre de cellules cibles (CD4+) du VIH présentes dans les voies génitales et stimule l'excrétion du VIH (lorsqu'une cellule

infectée libère des particules virales susceptibles d'infecter d'autres cellules) (141,142).

TABLEAU 2 : Tableau récapitulatif sur le pouvoir pathogène de chlamydia trachomatis (**original**).

Sérovars	Infections aiguës	Complications et Infections chroniques
A, B, Ba et C	Trachome (Kérato-conjonctivite)	Trachome cicatriciel, cécité
D, Da, E, F, G, Ga, H, I, Ia, J et K	IST <ul style="list-style-type: none"> ● chez la femme : - Cervicite, Urétrite, anorectite ● Chez l'homme : -urétrite, ano-rectite Infections extra-génitales <ul style="list-style-type: none"> ● Chez les deux sexes : -Conjonctivite ● Chez les nouveau-nés : -Conjonctivite, Pneumopathie 	<ul style="list-style-type: none"> ● Chez la femme : - Endométrite, salpingite, GEU, infertilité tubaire, syndrome de Fitz-Hugh-Curtis ● Chez l'homme : -Epididymidite, prostatite, hypofertilité ● Chez les deux sexes : Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite réactionnelle).
L1, L2, L2a et L3	Lymphogranulomatose vénérienne	Trouble de drainage lymphatique

**Chapitre IV : Implication de *chlamydia*
trachomatis dans
l'infertilité du couple**

IV.1 Définition de l'infertilité :

L'infertilité se définit par l'absence de conception après un an de rapports sexuels réguliers chez un couple souhaitant une grossesse. Elle peut être primaire, c'est à dire survenir chez un couple n'ayant jamais conçu auparavant, ou bien secondaire, survenant alors chez un couple ayant au moins une conception à son actif ou un début de grossesse. Par ailleurs, l'infertilité peut être primaire pour un membre du couple et secondaire pour l'autre, qui aurait déjà conçu avec un autre partenaire (186).

IV.2 Différentes causes d'infertilité :

Les étiologies de l'infertilité sont nombreuses et touchent autant l'homme que la femme. L'infertilité peut cependant être due à la combinaison de facteurs masculins et féminins. Leur répartition est la suivante (186) :

IV.2.1 Causes non infectieuses :

IV.2.1.1 Chez la femme :

Il existe trois grandes classes d'infertilités féminines qui sont : les troubles de l'ovulation, les causes mécaniques et les pathologies utérines (186,187).

IV.2.1.2 Chez l'homme :

Chez l'homme, l'infertilité est souvent la conséquence d'un sperme de mauvaise qualité, ne comprenant pas ou peu de spermatozoïdes efficaces, capables de féconder l'ovule. Deux cas distincts peuvent alors être possibles, soit l'éjaculat ne présente pas de spermatozoïdes, c'est à dire que la production de spermatozoïdes est nulle, nous parlons alors d'azoospermie; soit l'éjaculat présente peu de spermatozoïdes, et ceux-ci peuvent être de mauvaise qualité, nous parlons alors d'oligospermie (186).

IV.2.1.3 Causes médicamenteuses :

La reprotoxicité des médicaments évalue l'effet des médicaments sur la fertilité et la reproduction humaine, que ce soit chez l'homme ou chez la femme (195).

IV.2.2 Causes infectieuses :

IV.2.2.1 Causes bactériennes :

IV.2.2.1.1 *Chlamydia trachomatis* :

Est une bactérie gram négatif pathogène strictement humaine, à multiplication intracellulaire obligatoire (196), la transmission des infections sexuellement transmissibles dues à ce germe se fait soit directement lors des rapports sexuels (génitaux, buccaux, anaux)(197,198,199) , soit indirectement par les mains ou les objets souillé (199,200). Elle est responsable d'infections génitales basses et hautes chez les deux sexes.

Chez les femmes, Les infections génitales hautes (IGH) à *Ct* en l'absence de traitement, peuvent engendrer au long cours une atteinte inflammatoire pelvienne (AIP) symptomatique ou non à l'origine de stérilité tubaires (201). Chez les hommes, les complications à type d'orchio-épididymites sont rares. Il y a peu de données mettant directement en cause *Ct* comme facteur d'infertilité. Néanmoins il a été rapporté que *Ct* aurait un effet sur la production, la maturation, la viabilité et la motilité des spermatozoïdes (202).

IV.2.2.1.2 Autres causes bactériennes :

L'infertilité est due à d'autres infections bactériennes à savoir :

- les infections à *Neisseria gonorrhoeae* qui se compliquent par une épididymite aigue chez l'homme, une salpingite, une algie pelvienne inflammatoire, une stérilité tubaire et un risque de grossesse extra-utérine chez la femme (203,204,205,206,207) ;
- les infections aux *Mycoplasmes urogénitaux (MUG)* qui sont responsables d'urétrite non gonococcique, des prostatites, des épididymites, d'une vaginose bactérienne et d'une cervicite (208, 209, 210, 211,212, 213,214) ;
- les infections à *Mycobacterium tuberculosis* qui peuvent être responsables d'une épididymite conduisant à une infécondité par obstruction (215,216) ;
- les infections à *Escherichia coli* qui par sa toxine entraine une altération de la morphologie, de la mobilité et de la vitalité des spermatozoïdes (217).

IV.2.2.2 Causes non bactériennes :

L'infertilité est également consécutive à des infections d'origines parasitaires et virales, parmi ces dernières on cite :

- les infections dues au *Papillomavirus humains (HPV)* qui peut infecter les muqueuses génitales aussi bien chez l'homme que chez la femme et contribuer dans la genèse du cancer du col (218,219);
- les infections à *Human immunodeficiency virus (HIV)* (SIDA) ou on assiste à une Candidose vaginale, une salpingite, et un cancer invasif du col, ce qui peut se compliquer a une infertilité ultérieur (220,221,222,223,224,225, 226,227) ;
- les infections à *Trichomons vaginalis* qui présentent chez l'homme des problèmes de reproduction, associés à une urétrite, une prostatite, une épidydimite et une infertilité liée à l'inflammation provoquée par l'infection (228,229,230, 231,232,233,234) ;
- les infections à *schistosoma haematobium* qui entraînent des lésions urologiques mais aussi génitales avec une schistosomose tubaire et une Grossesse extra utérine (235,236).

IV.3 Infection à Ct et infertilité :

Chez la femme l'infertilité survient suite à une fibrose qui a pour origine la réaction immunitaire engendrée par la bactérie dès son contact avec la muqueuse vaginale jusqu'atteindre les trompes de Fallope, par contre chez l'homme, elle est due à une altération de la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes.

IV.3.1 Infection à Ct :

Les *Chlamydia* ont un tropisme marqué pour les cellules épithéliales des muqueuses. Bactéries intracellulaires obligatoires, les *Chlamydia* se présentent sous forme de corps élémentaires (CE) ou de corps réticulés (CR) selon l'étape de leur cycle de développement. Seuls les CE extracellulaires sont capables d'infecter une cellule saine et l'internalisation s'achève par la formation d'une inclusion dans le cytoplasme de la cellule hôte. L'inclusion occupe un volume de plus en plus important en relation avec la multiplication des *Chlamydia*.

IV.3.1.1 Chez la femme :

Après transmission sexuelle, *Ct* se localise au niveau de l'appareil génital bas et infecte particulièrement les cellules épithéliales de l'endocol, cette entrée peut être rapide dans les cellules épithéliales des trompes de Fallope, elle peut se faire en 5 minutes.

La pénétration des CE déclenche une phosphorylation des protéines des cellules épithéliales au niveau de résidus tyrosines par des kinases, ceci entraîne une modification du cytosquelette de

la cellule hôte (237) induisant une destruction tissulaire et par la suite une altération de la perméabilité tubaire empêchant la progression de l'ovule ou de l'embryon dans les trompes de Fallope. De plus, les corps échappent à la destruction par les lysosomes en empêchant la fusion du phagosome et des lysosomes cellulaires par un mécanisme encore inconnu (238). Les bactéries sont ensuite libérées par éclatement et mort cellulaire. Un nouveau cycle de développement peut alors débuter par infection des cellules avoisinantes.

Le cycle de développement de *Ct* dure généralement 48 heures, mais cette durée varie beaucoup en fonction de la souche et du taux d'infection.

La multiplication intracellulaire représente un événement crucial dans la physiopathologie de l'infection.

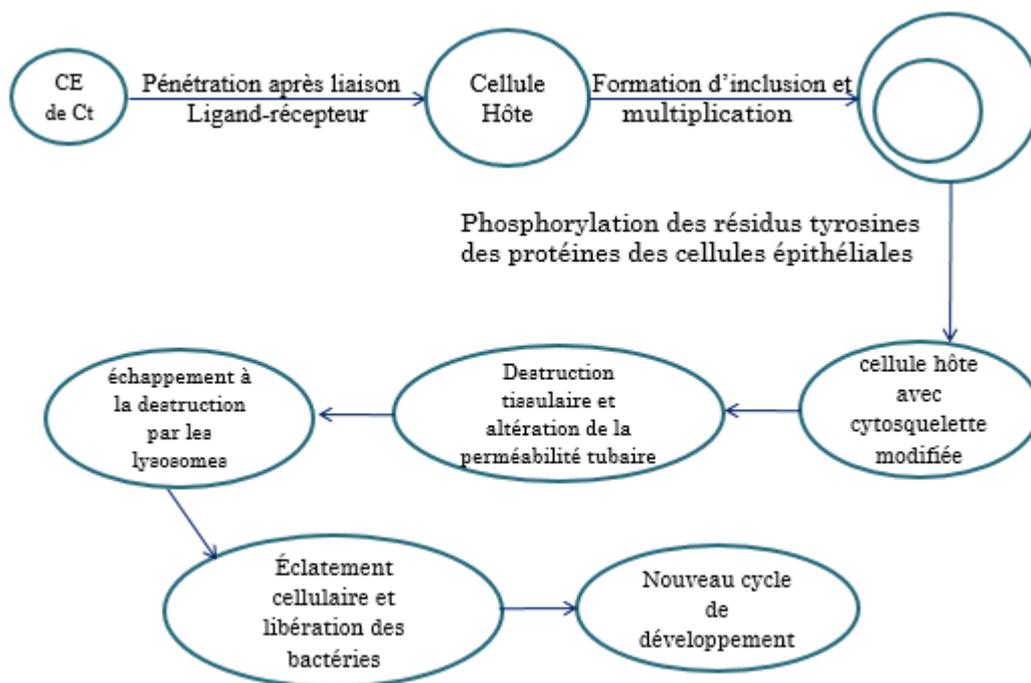


Figure 18 : Diagramme représentant l'infection de la cellule épithéliale par *Ct* (original)

Re : mécanisme identique pour toutes les cellules y compris les cellules du système uro-génital

IV.3.1.2 Chez l'homme :

Quant aux spermatozoïdes, les *Chlamydia* pénètrent dans ces derniers et se fixent près de l'acrosome, où elles peuvent accomplir leur cycle de développement. A ce niveau, les *Chlamydia* se développent et détournent à leur profit le métabolisme énergétique des spermatozoïdes. La diminution de la quantité d'énergie des spermatozoïdes au profit des *Chlamydias* pourrait engendrer une réduction de la mobilité des spermatozoïdes infectés (239).

Dans ce domaine, une étude tchèque menée sur 627 cas, dont 136 présentant une infection à *Ct*, a montré que la présence de *Ct* affecte la morphologie des spermatozoïdes chez 14.4% des cas, leur concentration, leur mobilité et leur vitesse respectivement dans 8.3%, 7.8% et 9.3% des cas. Quant au volume de l'éjaculat, il était réduit chez 6.4% des patients (240). Une hypothèse a été émise par Eley A et al (2005) (241) quant à l'interaction de *Ct* avec les spermatozoïdes, suggérant que le lipopolysaccharide (LPS) de *Ct* est le principal facteur conduisant à l'apoptose de ces derniers. En effet, selon ces auteurs, le LPS libéré par les corps élémentaires, interagit avec les récepteurs CD14 à la surface des spermatozoïdes. Cela déclenche la signalisation intracellulaire, éventuellement via des récepteurs TLR, qui mène à la formation des radicaux oxygénés libres provoquant une apoptose. La découverte récente des récepteurs TLR au niveau des spermatozoïdes par Saeidi S et al (2013) (242) appuie cette hypothèse.

Dans le même cadre, des chercheurs de l'hôpital Juan Canalejo de Corogne (Espagne), ont constaté lors d'une étude réalisée sur la qualité du sperme des hommes porteurs de *Ct* que l'indice de fragmentation de l'ADN de leurs spermatozoïdes était trois fois plus élevé que pour les hommes indemnes. Cette fragmentation de l'ADN est liée à une production excessive, des radicaux libres qui abîment le brin d'ADN. Fernández et ses collaborateurs ont aussi constaté que les spermatozoïdes des hommes infectés par *Ct* étaient moins mobiles et que leurs concentrations étaient plus faible (243).

Dans une étude menée au Venezuela sur 52 hommes infertiles, Segnini A. et coll. ont montré que *Ct* augmentait la lipoperoxydation de la membrane du spermatozoïde, induisant des déficits fonctionnels et une baisse de la fluidité membranaire, événements dommageables pour la capacitation, la réaction acrosomique et la pénétration de l'ovocyte. Les auteurs notent aussi une augmentation de la réponse inflammatoire avec présence de polynucléaires neutrophiles et de granulocytes et de marqueurs de l'inflammation (IL-6) sans altération des autres paramètres du sperme (244).

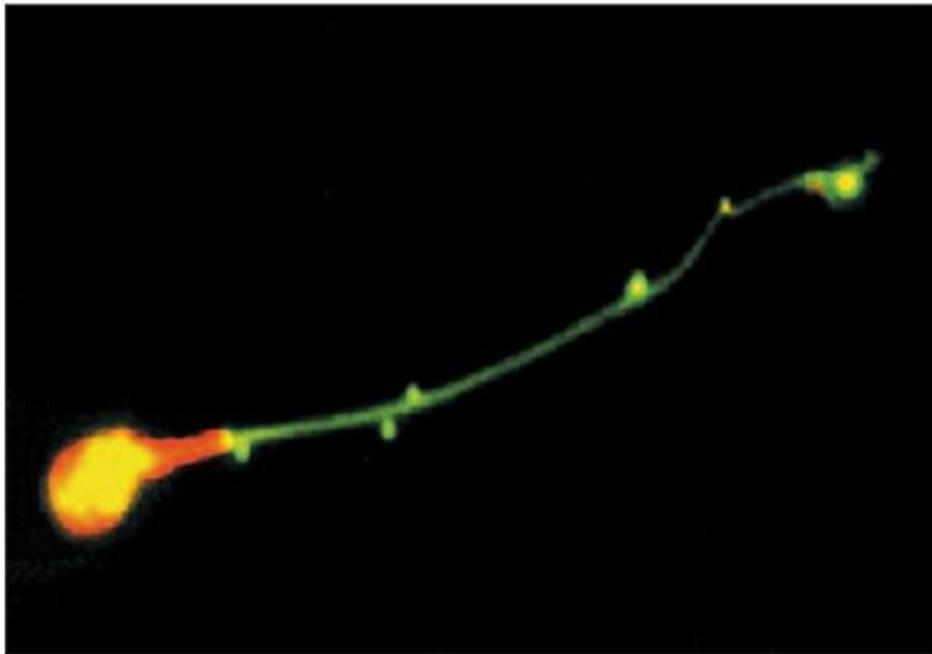


Figure 19: Attachement des corps élémentaires verts fluorescents de *Ct* à un spermatozoïde humain (P)

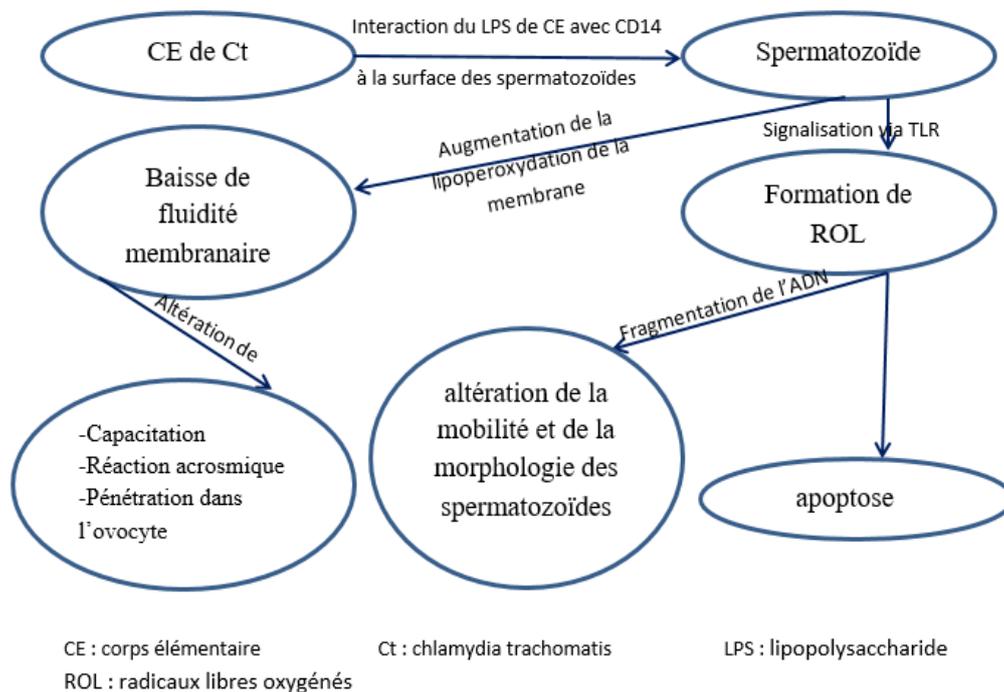


Figure 20 : Diagramme représentant l'action de *Ct* sur les spermatozoïdes (original)

❖ Contribution de réponse immunitaire de l'hôte :

Au cours de l'infection, la réaction inflammatoire est suivie de l'apparition d'une réaction immunitaire humorale et cellulaire.

La réaction immunitaire lors de l'infection à *Ct* consiste en une infiltration polymorphonucléaire et lymphocytaire, elle est délétère pour l'hôte par la réaction inflammatoire qu'elle induit conduisant à la formation de fibrose et de modifications structurelles irréversibles. La réponse immunitaire protectrice contre *Ct* est partielle et de courte durée, les réinfections sont fréquentes. L'inflammation observée lors d'une nouvelle infection étant plus prononcée que celle observée lors d'une infection primaire, des infections uro-génitales répétées contribueraient à l'établissement de l'inflammation chronique qui conduit à la stérilité tubaire chez la femme (245).

L'infection par les *Chlamydia* induit une production des substances pro-inflammatoires (cytokines, facteurs de croissance et autres médiateurs cellulaires). L'INF γ inhibe le pouvoir infectieux de certains sérovars (sérotypes) de *Ct* (246). La différence de sensibilité des sérovars de *Ct* vis-à-vis de l'INF γ peut être à l'origine soit de l'éradication, soit de la persistance de l'infection (246). L'INF γ peut contribuer à la pathogenèse des infections persistantes en prévenant l'apoptose des cellules infectées (247).

Une mauvaise régulation de l'apoptose et le phénomène de persistance offrent une alternative au pouvoir pathogène des *Chlamydia*.

Chapitre V : Epidémiologie

V.Epidémiologie :

Les IST constituent un problème de santé publique du fait de leur forte endémicité. En 2012, on estime à 357 millions le nombre de personnes qui contractent les quatre principaux types d'IST curables chaque année au sein de la population âgée de 15 à 49 ans : chlamydie (131 millions), gonorrhée (78 millions), syphilis (6 millions) et trichomonose (142 millions). La Région africaine est particulièrement touchée par une prévalence élevée de ces infections. Le nombre total de personnes contractant ces quatre types d'IST curables dans la Région était estimé à 63 millions de cas ce qui représente 18 % de l'incidence mondiale **(60)**.

L'infection à *Ct* est l'IST bactérienne la plus répandue dans le monde **(61)**.

V.1. Données épidémiologiques des infections urogénitales :

V.1.1 Données épidémiologiques à l'échelle mondiale :

À l'échelle mondiale, des rapports de l'organisation mondiale de la santé (OMS) font état de l'incidence de quatre IST guérissables dont les chlamydioses, chez les adultes entre 15 et 49 ans. L'incidence des infections à *Ct* est de 105,7 millions de cas en 2008 alors qu'elle était de 101,5 millions de cas en 2005**(73)**. En 2012, L'incidence des infections à *Ct* est de 131 millions **(74)**.

Tableau 3 : L'incidence des infections à *Chlamydia trachomatis* dans le monde.

L'année	2005	2008	2012
Incidence	101,5 millions (73)	105,7 millions (73)	131 millions (74)

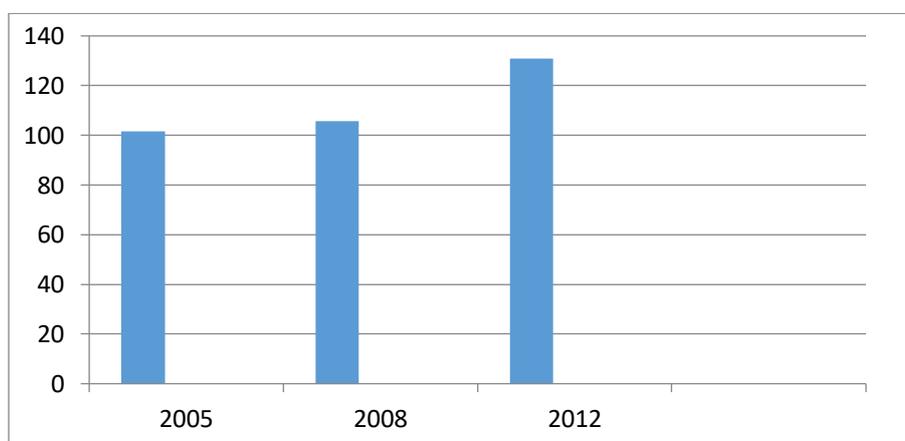


Figure 21 :L'évolution des infections à *Chlamydia trachomatis* dans le monde.

V.1.2 Données épidémiologiques à l'échelle européenne :

À l'échelle européenne, depuis deux décennies, l'incidence des IST ne cesse d'augmenter **(76)**. L'IST due à *Ct* continue à être la plus constatée. Selon le rapport épidémiologique annuel de l'ECDC de 2013, en 2011, 346911 cas ont été rapportés dans 25 États membres de l'union européenne, soit un taux de 175 pour 100000 habitants. Durant cette année, 73% des cas de chlamydie concernent des personnes jeunes, de 15 à 24 ans d'âge, ce qui représente 253669 cas. La catégorie entre 20 et 24 ans est la plus touchée (42% des cas de chlamydie) suivie de celle des 15 à 19 ans (31% des cas de chlamydie) **(75)**. (Le tableau 4 montre quelque incidence des infections à *Ct* de 2009 à 2011 dans les pays de l'union européenne)

Tableau 4: L'incidence des infections à *Ct* dans les pays de l'union européenne.

L'année	2009	2010	2011
Incidence	343 958 cas (76)	344491 cas (76)	346911 cas (75)

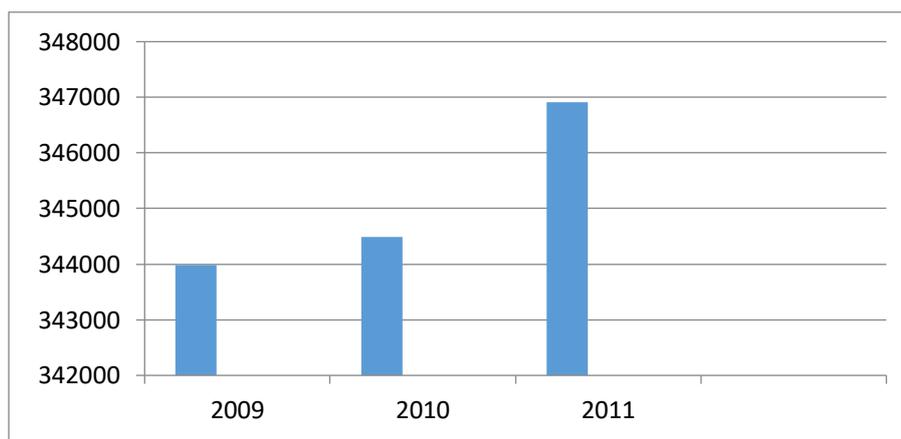


Figure 22 : L'évolution des infections à *Ct* dans les pays de l'union européenne.

La Suède est l'un des pays de l'Union européenne où les taux d'infection à *Ct* signalés sont élevés, aux côtés du Royaume-Uni, du Danemark, de l'Islande, de la Finlande et de la Norvège **(86)**. Le nombre de cas de chlamydia déclarés au système de surveillance national suédois dans le cadre de la déclaration obligatoire a augmenté de plus de 70% depuis 2000, passant de 217 cas sur 100 000 à 370 sur 100 000 en 2014, le fardeau le plus lourd étant observé chez les personnes âgées de 15 ans ou plus 29 ans **(87)**.

En France, on observe une augmentation des infections à *gonocoque* et à *Ct* depuis la fin des années quatre-vingt-dix (**77, 78, 79**). En 2015, L'incidence estimée des chlamydioses est de 260 cas pour 100 000 habitants, mais de 522 pour 100 000 pour les départements d'outre-mer (DOM), 60% des cas concernent des femmes. Les déclarations provenant des sites à déclarations constantes depuis 2012 semblent en revanche indiquer une stabilisation du nombre de cas en 2014 chez les hommes et les femmes (**80**).

En 2016, 268.000 cas ont été rapportés et c'est la première fois depuis les années 2000 qu'on ne constate pas d'augmentation du nombre d'infections à *Ct*. Les femmes restent deux fois plus touchées (**81**).

En Belgique, entre 2013-2014, l'incidence de quatre IST par épisodes était estimée à 91,9 / 100000 patients. La chlamydia avait l'incidence la plus élevée chez les femmes et les hommes. L'incidence globale de la chlamydia était significativement plus élevée en 2014 par rapport à 2013 (56,8 / 100 000 vs 31,9 / 100 000). Cette augmentation a été observée chez les hommes (52,3 / 100 000 vs 22,8 / 100 000) mais pas chez les femmes (61,2 / 100 000 vs 40,6 / 100 000) (**85**).

Tableau 5: la prévalence des infections à *Ct* en Europe.

L'année	2000	2012	2013	2014	2015	2016
Suède	217 / 100 000(87)			370/ 100 000(87)		
Belgique			31,9/ 100 000(85)	56,8/ 100 000(85)		
France		239/100000=77000 cas(79)			260 /100 000(80)	268.000 cas(81)

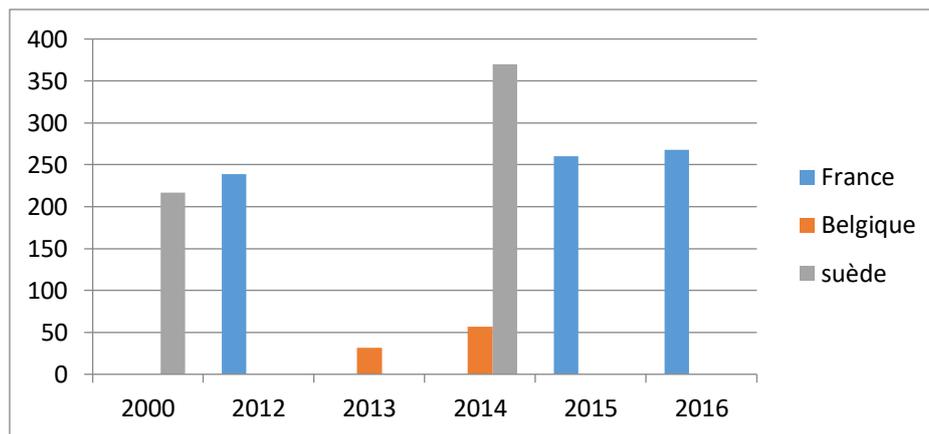


Figure 23 : L'évolution des infections à *Ct* en Europe.

V.1.3 Données épidémiologiques en Amérique :

Aux États-Unis, en 2015, plus de 1,5 million de cas ont été rapportés (88, 89, 90). Le nombre réel d'infections dépasse probablement 3 millions par an, car la plupart des infections à *Ct* sont asymptomatiques et non détectées. La prévalence de l'infection à *Ct* varie selon les races ; selon un rapport américain publié en 2015, le taux de cas signalés chez les noirs était 5,9 fois plus élevé que chez les blancs (90). La prévalence de l'infection à *Ct* chez les filles noires sexuellement actives et les femmes âgées de 14 à 24 ans était de 13,5%, contre 1,8% chez les filles et les femmes blanches non hispaniques (91).

Au Canada, la chlamydie est l'IST à déclaration obligatoire la plus fréquemment rapportée. Le nombre de cas déclarés annuellement augmente régulièrement depuis 1997(92). Entre 2010 et 2015, le nombre de cas de *Ct* déclarés s'est accru d'année en année, passant de 94 719 à 116 499. Le taux d'infection général en 2015 était de 325 cas par 100 000 habitants, en hausse de 16,7 % par rapport à 2010. Les deux tiers des personnes infectées étaient de sexe féminin (93).

Au Brésil, une étude menée dans une clinique prénatale portant sur 122 femmes enceintes à São Paulo a révélé une prévalence de *Ct* de 9% (94).

Une autre étude portant sur des adolescents présentant des comportements sexuels à haut risque et participant au programme de santé familiale à Vitória (État d'Espírito Santo) a révélé une prévalence de *Ct* de 8,9% (95).

Entre 2011 et 2013, une étude menée sur 570 femmes enceintes à Pelotas (une ville située à l'extrême-sud du Brésil) a révélé une prévalence de *Ct* de 12,3%. Une étude transversale nationale menée auprès de femmes âgées de 15 à 24 ans après l'accouchement et fréquentant des hôpitaux publics en 2009 a testé 2071 femmes en utilisant la biologie moléculaire (Amplicor *Ct* / *Ng*, Roche, Berlin, Allemagne) et a rapporté une prévalence de *Ct* de 9,8% (96).

Tableau 6 : la prévalence des Infections à *Ct* en Amérique.

L'année	1997	2009	2010	2011/2013	2014	2015
USA	537 904 cas(88)	1 244 180 cas(88)			456,1/100000(89)	1,5 millions(90)
Canada			94 719 cas(93)			116 499Cas(93)
Brésil		9%(95)		12,3%(96)		

V.1.4 Données épidémiologiques en Asie :

A Honiara (îles Salomon dans L'Asie), en 2014, une étude de prévalence menée en populations générales féminines âgées de 16 à 49 ans a révélé une prévalence de 20% à *Ct* (97, 98).

En Australie, la chlamydie est la maladie à déclaration obligatoire la plus fréquemment déclarée. Le taux de notification de *Ct* a augmenté régulièrement entre 2007 et 2011, est resté relativement stable entre 2011 et 2015 et a augmenté de 8% en 2016. Les notifications ont été plus élevées chez les femmes que chez les hommes pour toutes les années (457,6 contre 364,3 pour 100 000 en 2016). Le taux de notification des populations aborigènes et insulaires du détroit de Torres est resté relativement stable depuis 2012, mais en 2016, il était plus de trois fois supérieures à celui de la population non autochtone (1 193 contre 419 pour 100 000) (99, 100).

Pour la Jordanie la prévalence des infections à *Ct* chez les femmes âgées de 18 à 45 ans en 2008 est de 0,6% (101).

En Arabie Saoudite, une étude menée entre octobre 2012 et juillet 2013 à l'hôpital universitaire King Khalid et à l'hôpital universitaire King Abdelaziz, à Riyadh, au Royaume d'Arabie saoudite a comparé entre deux groupes de femmes âgées de 19- 46 ans. Le premier groupe est composé de 100 femmes infertiles et le deuxième groupe témoin est composé de 100 femmes normales. Cette étude a montré une prévalence significativement plus élevée de *Ct* dans le groupe infertile (8 %) par rapport à une prévalence de 1 % dans le groupe témoin (102).

En Iran, une étude menée en 2014 à suggérer une association significative entre l'infection à *Ct* et l'infertilité féminine avec un taux de prévalence de 15,3% (103).

Tableau 7 : la prévalence des infections à *Ct* en Asie.

L'année	1994	2000	2004	2008	2012/2013	2014	2016
Australie	36/100 000 (99)	91/100000 (99)					822/100 000 (100)
Honiara			6,4% (97)	16% (97)		20% (98)	
Jordanie				0,6% (101)			
Arabie Saoudite					8% (102)		
Iran						15,3% (103)	

V.1.5 Données épidémiologiques en Afrique :

En 2012, selon l'OMS le taux de prévalence de *Ct* est de 5,1 millions (2,6 %) en Afrique (104).

En 2016, l'OMS a estimé que 50 millions de femmes étaient nouvellement infectés par *Ct* dans le monde entier, dont 34 millions étaient en Afrique subsaharienne (105).

En Guinée-Bissau (Afrique de l'Ouest), des études menées de 2001 à 2002 ont décrit une prévalence de 4% à *Ct*(106).

Entre 2006 et 2008, une étude menée sur 711 femmes fréquentant deux centres de santé sexuelle à Bissau, en raison de problèmes urogénitaux a rapporté une prévalence de 12,6% à *Ct* (107).

En 2014 au Nigeria, un taux de prévalence de 9,6 % à *Ct* a été observé chez les patientes fréquentant une clinique d'infertilité (108).

En 2013 au Maroc, la prévalence globale de *Ct* dans la population générale est de 2.6 à 6.3% (109).

En Algérie, quelques rares études se sont intéressées à la prévalence des IST. Ces études ont surtout visé des populations à risque. Les travaux de Naim et al en milieu militaire classent *Ct* en deuxième position des étiologies bactériennes des urétrites avec des taux 16,50% au nord du pays et de 14,86 % au sud du pays **(283)**.

Une étude menée chez les femmes prostituées et en milieu carcéral rapporte un taux de prévalence de *Ct* de 27 % **(284)**.

Dans la population générale, ces taux sont beaucoup plus faibles et n'ont concerné que la population féminine, ils sont de l'ordre de 3,98% pour *Ct* **(285)**.

Par ailleurs, *Ct* est responsable du trachome. La maladie a touché 1.100 enfants, soit une prévalence de 5,5% calculée sur la tranche d'âge de 0 à 9 ans. Selon le responsable de la prévention de la direction de wilaya de la santé, 41 cas de trachome ont été dépistés en 2014, contre 78 cas en 2012 **(110)**. En 2015, la wilaya de Ghardaïa a enregistré 192 cas, dont 50% localisés dans la région d'El-Menea, selon les statistiques de la DSP **(111)**.



Figure 24 : une carte géographique montrant l'incidence des infections urogénitales à *Ct* **(original)**.

V.2. Données épidémiologiques de la LGV:

La lymphogranulomatose vénérienne (LGV) est une IST très répandue dans les régions tropicales d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud dans sa forme génitale. Elle est plus rare dans les pays industrialisés où elle atteint essentiellement les homosexuels masculins dans sa forme rectale, les prostituées ou les voyageurs de retour de zone d'endémie. L'émergence de cas groupés de LGV rectale est observée depuis 2004 chez des homosexuels en France et également dans d'autres pays européens (82).

Il s'agit d'une épidémie causée par le variant L2b comme l'ont montré les travaux de typage moléculaire d'une cinquantaine de souches isolées au cours de cette épidémie et aux États-Unis ces dernières années (83), caractérisée par de profondes lésions des muqueuses, la LGV, en affectant majoritairement des patients homosexuels séropositifs pour le VIH, représente un nouveau risque de dissémination du virus dans cette communauté.

En France, cette infection a fait l'objet d'une surveillance par le Centre National de référence (CNR) des infections à *Ct* qui dénombre en 2010, 1086 cas de LGV au total. Les cas restent toujours majoritairement localisés en Île-de-France. Cette infection est souvent associée à d'autres IST bactériennes, comme la syphilis et la gonococcie (84).

Chapitre VI:

Diagnostique biologique et typage

VI.1. Conditions de prélèvement :

Les milieux et les conditions de transport des prélèvements sont adaptés à la technique de détection utilisée par le laboratoire (5). Seule la culture cellulaire exige des conditions strictes de transport, de délai et de température, de manière à ne pas affecter la viabilité de la bactérie.

Les prélèvements destinés à la culture sont impérativement et immédiatement placés à +4°C. Le temps de conservation doit être inférieur à 48 heures. Sinon, ils doivent être congelés à -20°C avant l'inoculation en sachant que la congélation entraîne une perte d'au moins 20% de la viabilité des bactéries (8).

Le milieu de transport traditionnel pour la recherche de Chlamydia en culture cellulaire est le milieu 2-sucrose phosphate (2SP) qui contient du sérum de veau fœtal et des antibiotiques sans action sur la viabilité des Chlamydia. Ce milieu présente en outre l'avantage de pouvoir être utilisé pour la recherche des Chlamydiapar certaines méthodes d'amplification génique, ce qui permet, à partir d'un même prélèvement, de réaliser à la fois la culture et certaines techniques d'amplification génique (8, 34).

Les échantillons pour biologie moléculaire prélevés en milieu de transport spécifique peuvent être conservés à +4°C, voire à température ambiante pendant moins d'une semaine. Pour un délai supérieur, ils doivent être maintenus à -20°C (143).

IV.2. Prélèvements :

Les procédés diagnostiques les plus modernes restent tributaires de la qualité des prélèvements. Étant donné le caractère intracellulaire des Chlamydia, les prélèvements doivent contenir des cellules quelle que soit la technique de diagnostic utilisée (144).

VI.2.1 Prélèvement de l'endocol :

L'endocol est le site le plus habituel de prélèvement. Les prélèvements sont effectués après la pose d'un spéculum. Dans un premier temps, les sécrétions cervicales sont éliminées avec une compresse stérile pour réduire la contamination bactérienne (5, 144).

Un écouvillon est inséré de un à deux centimètres dans l'endocol puis un mouvement de rotation est réalisé pour recueillir des cellules. L'écouvillon est ensuite retiré sans toucher la muqueuse vaginale puis coupée à deux centimètres du tampon et immergée dans le milieu de transport. La nature des écouvillons utilisés est importante. Ils doivent être adaptés au recueil des cellules et ne doivent pas être toxiques pour la culture cellulaire. Des écouvillons en

dacron, en alginate de calcium ou des écouvillons en plastique ayant une extrémité en forme d'olive striée (Bactopick®) ou en forme de petite brosse (Cytobrush®) sont classiquement utilisés. Les écouvillons à tige en bois doivent être évités (120).

On utilise systématiquement 2 écouvillons (alginate ou dracon): l'un pour l'examen direct, l'autre pour les ensemencements. Ils sont placés dans un milieu de transport type Portagerm, qui évite la dessiccation et permet la survie des micro-organismes.

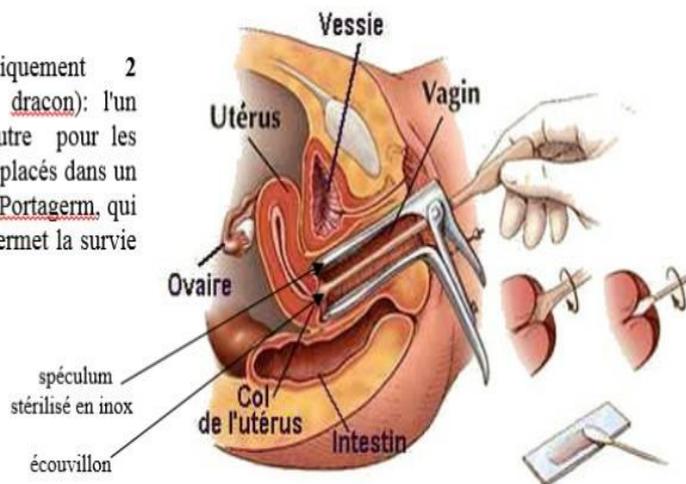


Figure 25 : schéma représentant le prélèvement avec spéculum (Q).

VI.2.2 Auto prélèvement vulvo-vaginal :

L'auto-prélèvement est utilisé pour la détection moléculaire de *Ct* dans le cadre du dépistage des sujets asymptomatiques et donne d'aussi bons résultats que le prélèvement endo-cervical (145). Il est préféré au 1^{er} jet d'urine chez la femme, notamment en raison d'une plus grande charge bactérienne (5).

VI.2.3 Prélèvement urétral :

Ce prélèvement peut être pratiqué chez l'homme comme chez la femme. Chez la femme, lors d'un contexte symptomatique, l'association avec le prélèvement de l'endocol permet d'augmenter la sensibilité de la recherche. Il faut introduire un écouvillon dans l'urètre sur 2 à 3 cm sans provoquer de saignement. Le prélèvement est fait avant la miction. Un mouvement de rotation est imprimé avant le retrait de l'écouvillon (120).

VI.2.4 Urine du premier jet :

Il est préférable de prélever les urines après une continence supérieure à 1 h. Il faut recueillir les premiers 10 ml (1^{er} jet) ce qui permet de recueillir des cellules urétrales infectées chez l'homme et des cellules de desquamation urétrales et cervicales chez la femme. L'urine de milieu de jet destinée à l'ECBU ne convient pas.

Chez l'homme depuis que la recherche est faite par amplification génique, l'urine du premier jet (<10 ml) remplace le prélèvement urétral. Lorsqu'un prélèvement d'urètre est réalisé en vue d'une recherche élargie à d'autres pathogènes(5).

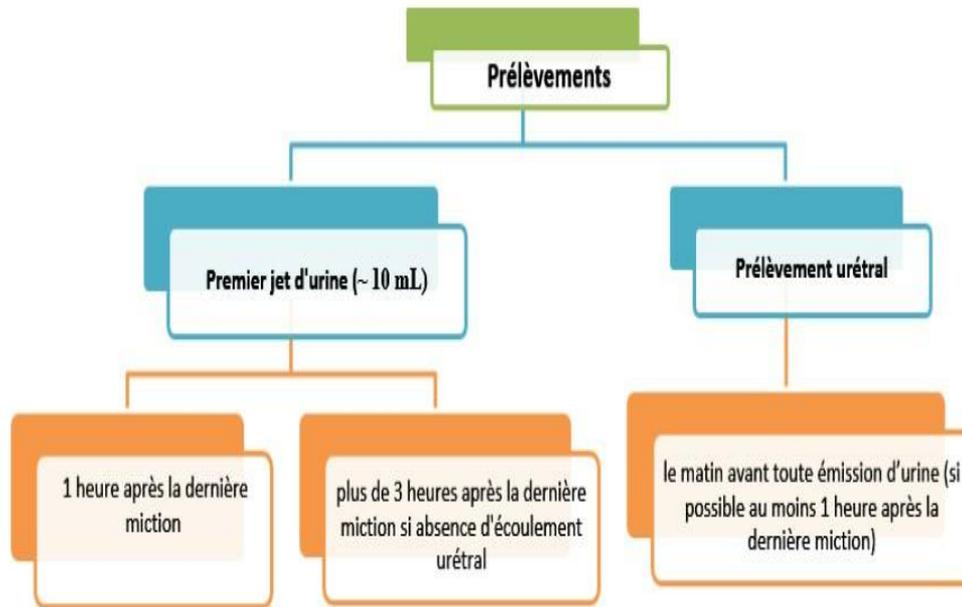


Figure 26 : schéma résumant le prélèvement urétral et le premier jet d'urine (R).

VI.2.5 Prélèvement de sperme : pour un bilan d'hypofertilité (5). Ce type de prélèvement est non destiné à la culture car les spermatozoïdes sont toxiques pour les cellules (33).

VI.2.6 Prélèvement du haut appareil génital :

En cas d'IGH, les prélèvements sont réalisés sous cœlioscopie (146). Des biopsies de l'endomètre ou des trompes ainsi que le recueil de liquide dans le cul-de-sac de Douglas peuvent être pratiquées (29).

VI.2.7 Prélèvement en cas de LGV :

Les prélèvements peuvent être effectués au niveau du rectum, de l'anus ou du pharynx selon les pratiques sexuelles des patients.

On peut aussi réaliser une ponction du ganglion si la localisation est ano-rectale, ainsi qu'un auto-écouvillonnage rectal ou une biopsie du ganglion rectal réalisée par le proctologue (5, 34).

VI.2.8 Prélèvement rectale :

Pour les atteintes rectales, il est indispensable de réaliser les prélèvements de lésions ulcératives sous anoscopie.

VI.2.9 Prélèvement oculaire :

Les prélèvements oculaires sont réalisés par grattage avec un écouvillon fin de la conjonctive inférieure en cas de conjonctivite à sérovars D à K, de la conjonctive supérieure en cas de trachome.

Les exsudats purulents doivent être éliminés au préalable avec une gaze stérile (5, 33).

VI.2.10 Prélèvements articulaires : sont des prélèvements de liquide articulaire et une biopsie synoviale recueillis au cours du syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (5, 145).

VI.2.11 Prélèvements respiratoires chez le nouveau-né :

Pour les nouveau-nés souffrant d'infection respiratoire, l'échantillon doit être récolté préférentiellement au niveau de la zone naso-pharyngée (147).

Les prélèvements peuvent être, par exemple, un écouvillonnage de la gorge, une aspiration naso-pharyngée, un liquide de lavage broncho-alvéolaire, un brossage bronchique et un liquide pleural (145).

Tableau 8: tableau récapitulatif des modes de prélèvements selon le contexte clinique (original).

CONTEXTE CLINIQUE	PRELEVEMENTS
Infection génitale basse symptomatique	F : écouvillonnage endocol + urètre F : écouvillonnage vaginal/ vulvaire H : écouvillonnage urétral ou 1er jet d'urine
Infection génitale haute	F: biopsie d'endomètre + trompe +prélèvements tubaires au cours d'une cœlioscopie (pus, brossage et liquide du cul-de-sac de Douglas). H : urine du 1er jet, sperme
LGV	ulcération génitale et bubon inguinal
Infection conjonctivale	grattage conjonctive inférieure
Pneumopathie du nouveau né	aspiration naso-pharyngée, endo-trachéale
Arthrite réactionnelle	prélèvements génitaux + ponction articulaire + conjonctive

VI.3. Méthodes de détection :

Les méthodes de détection biologique de *Ct* se répartissent en méthodes de détection directe de la bactérie et indirectes (recherche des anticorps).

Les méthodes de détection directe sont la culture cellulaire, la détection du corps bactérien par des méthodes immunologiques (immuno-enzymatic assay (IEA), immunofluorescence directe (IFD)) et la détection des acides nucléiques bactériens par biologie moléculaire(10). Depuis 2011, Le diagnostic d'une infection à *Ct* est devenu essentiellement direct (143).

VI.3.1 Méthodes directes : toutes les recherches directes de *Ct* doivent se faire par amplification génique. La recherche est souvent couplée avec celle de *Ng* et plus récemment à celle de *Mycoplasma genitalium* (5).

VI.3.1.1 Culture cellulaire :

Le diagnostic biologique de l'infection à *Ct* via la culture n'est utilisé que pour deux exceptions : la réalisation par un laboratoire spécialisé, le centre national de référence, de la caractérisation de la bactérie (génotypage ou sensibilité aux antibiotiques) et la réalisation de diagnostic dans un cadre médico-légal (10, 148).

- **Technique :**

Le prélèvement bactérien est mis en présence de cellules McCoy et HeLa-229 que l'on centrifuge ensuite pour augmenter le contact (l'adhésion et la pénétration des Chlamydia) entre les bactéries et les cellules (29, 34).

Ces cellules ont auparavant été traitées par un antifongique, le cycloheximide, qui bloque le métabolisme protéique mais préserve le métabolisme énergétique nécessaire au développement de la bactérie. Il est également nécessaire d'ajouter des antibiotiques (gentamicine ou amikacine) et des antifongiques (fungizone) dans le milieu de culture pour éviter tout contaminant. En effet, la culture est souvent pratiquée à partir de prélèvements pluri microbiens (33).

La sensibilité de la détection de *Ct* a augmenté par l'utilisation des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine, à la peroxydase ou à la phosphatase alcaline (29). Ces anticorps sont rajoutés trois jours après pour mettre en évidence les inclusions par immunofluorescence (34).

- **Avantage :**

- la culture cellulaire a été longtemps considérée comme le « gold standard » en raison de sa grande spécificité (100 %) (10).

- **Inconvénient :**

- la culture cellulaire a été quelque peu abandonnée en raison d'une sensibilité variable qui peut être inférieure à 50%.

-elle n'a jamais été une technique de routine en raison du coût, de la non-standardisation et de l'équipement lourd.

- technique complexe, longue et non adaptée à des prélèvements acellulaires (10, 34).

VI.3.1.2 Les tests de détection antigénique (les tests rapides) :

VI.3.1.2.1 L'immunofluorescence directe (IFD) :

L'IFD permet la détection d'antigènes spécifiques du genre *Chlamydia* ou de l'espèce *Ct* sur frottis (120).

- **Principe :**

Ce test consiste à étaler l'échantillon prélevé par écouvillonnage sur lame (25). L'utilisation des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine révèle des CE extracellulaires, exceptionnellement des inclusions, sur un tapis de cellules épithéliales, témoin de la qualité du prélèvement. La spécificité est meilleure avec les anticorps monoclonaux anti-momp qu'avec les anti-LPS spécifiques de genre (120). Lorsque le diagnostic est positif ($CE \geq 5$) les *Chlamydia* apparaissent de différentes façons selon qu'il s'agit de corps élémentaires (CE) ou de corps réticulés (CR). Les CE apparaissent comme des points brillants tandis que les CR ont l'aspect de petits anneaux de couleur vert pomme.



Figure 27 : Immunofluorescence directe d'un frottis cervical(S).

- **Avantage :**

- technique simple et rapide (résultat en moins d'une heure).
- l'IFD permet de détecter les Chlamydia viables ou non, la sensibilité est estimée à 80–90 % et la spécificité à 98–99 % par rapport à la culture, lorsque les deux méthodes sont réalisées de façon optimale.
- elle est destinée à la recherche de *Ct* dans les prélèvements urétraux, endo-cervicaux et conjonctivaux, mais peut-être appliquée à des prélèvements divers (liquides péritonéaux et biopsies de trompe et d'endomètre).
- l'IFD est utilisée comme test de confirmation des techniques de diagnostic direct non fondées sur la culture **(120)**.

- **Inconvénient :**

- l'inconvénient majeur étant la subjectivité de la lecture. Cette lecture dépend de la qualité du microscope à fluorescence et de l'expérience du microscopiste **(120)**.

VI.3.1.2.2 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA):

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 **(10)**. La cible antigénique est généralement le LPS car il est plus soluble que la Momp **(120)**.

- **Avantage :**

- technique rapide et simple.
- l'automatisation de la lecture de la plupart des tests ELISA permet non seulement de pouvoir traiter un grand nombre d'échantillon mais aussi d'avoir un résultat objectif.
- ELISA et apparentées nécessitent une moins grande expérience du personnel et permettent la détection de Chlamydia viables ou non (moins de précaution à prendre au niveau du transport des prélèvements) **(10)**.

- **Inconvénient :**

-L'inconvénient majeur est leur faible sensibilité (50 à 60 %) notamment lorsque le prélèvement contient peu de bactéries et lors d'infections persistantes.

-Cette technique est validée que pour les prélèvements endo-cervicaux et les prélèvements urétraux (10).

VI.3.1.2.3 tests chromatographiques sur membrane :

Ces techniques sont des tests unitaires faciles d'utilisation, de sensibilité variable. Leur utilisation est limitée au prélèvement endo-cervical.

Depuis 2010, ces trois techniques de détection des antigènes ne sont plus retenues dans les explorations biologiques à réaliser pour rechercher *Ct* (10).

VI.3.1.3 Tests de biologie moléculaire :

La détection directe des acides nucléiques bactériens se fait soit par :

- Biologie moléculaire sans amplification (« hybridation »).
- Biologie moléculaire avec amplification génique = TAAN « technique d'amplification des acides nucléiques » (10).

VI.3.1.3.1 Test d'hybridation des acides nucléiques (Sondes ADN) :

Une sonde chimio-luminescente d'ADN, qui est complémentaire d'une séquence spécifique de l'ARN ribosomal (ARNr) de *Ct*, peut hybrider avec un ARNr de *Chlamydia* présent dans l'échantillon. Les hybrides ADN- ARNr sont adsorbés sur des particules magnétiques et mises en évidence dans un lumino-mètre qui donne un résultat quantitatif. Cette technique d'hybridation présente les avantages de l'ELISA avec une meilleure spécificité mais souffre également d'un manque de sensibilité. L'hybridation tend à être abandonnée au profit des techniques d'amplification (149).

VI.3.1.3.2 Biologie moléculaire avec amplification génique (TAAN) :

Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique ont nettement amélioré la qualité des résultats en termes de sensibilité et de spécificité, et doivent remplacer tous les autres techniques (culture cellulaire, tests antigéniques, hybridation moléculaire sans amplification) (8).

- **Principe :**

Ces méthodes amplifient soit un gène de l'ADN chromosomique de la bactérie; le gène *omp1* codant la Momp, soit l'ARNr présent à raison de 1000 copies par bactérie, soit une séquence de l'ADN extra chromosomique (plasmide) spécifique de *Ct* présent chez 98% des souches à raison de 10 copies environ par bactérie. Théoriquement, les techniques qui amplifient l'ARNr possèdent une plus grande sensibilité que les tests d'amplification qui détectent le plasmide ou le gène de la Momp. Cependant, l'ARNr est plus fragile que l'ADN ce qui peut affecter la sensibilité des tests (150).

- **Les différentes méthodes :**

Cinq techniques sont commercialisées dont trois largement utilisées :

- PCR Amplicor TM Roche Diagnostic.



Figure 28 :automate de PCR (T).

- LCx-TTM Abbott (LCR).

- Amplified CTTM bio-Mérieux-GenProbe (TMA).

La PCR (Polymérase Chain Réaction) et la LCR (Ligase Chain Réaction) amplifient un segment du plasmide. La TMA (Transcription Mediated Amplification) amplifie l'ARNr après une transcription inverse en ADN complémentaire (ADNc) (8).

Ces techniques diffèrent par leur principe ([PCR], [TMA], stranddisplacement amplification [SDA]), leur cible d'hybridation (ADN plasmidique et/ou chromosomique, ARN ribosomique) et leur technicité (manuelle ou automatisée) (151).

Ils ont tous l'avantage de détecter simultanément *Ct* et *Ng* (8). L'introduction des automates d'amplification et de détection a permis à beaucoup de laboratoires d'introduire ces techniques en routine (120).

- **Avantage :**

-l'avantage de la biologie moléculaire est sa rapidité et sa capacité de produire des résultats quantitatifs (150).

-toutes ces techniques d'amplification ont une excellente spécificité (> 99,5) et sensibilité (86 et 96%), ce qui les autorise, à la différence d'autres méthodes (excepté la culture), à être utilisées dans les échantillons pluri-microbiens (rectum, vagin, pharynx) et pauci-microbiens comme peuvent l'être les auto-prélèvements.

-les techniques d'amplification génique, pallient les insuffisances de la culture en cas de mauvais transport, d'antibiothérapie ou de prélèvements cytotoxiques (urines, liquides de ponction etc.). Elles sont aujourd'hui considérées comme des outils de diagnostic de routine (143).

-la biologie moléculaire est considérée comme la seule technique qui permet la détection des corps aberrants responsables des infections chroniques et persistantes.

- **Inconvénient :**

-la principale faiblesse de la biologie moléculaire avec amplification est sa sensibilité aux inhibiteurs de l'amplification. Ils sont mal connus quant à leur nature et leur quantité, et varient en fonction du type de prélèvement (sperme, urine, endocol) (10).

- le coût élevé de ces techniques (10).

Remarque :

Un résultat négatif par amplification génique n'exclut pas un diagnostic positif surtout si l'examen a été pratiqué chez un patient symptomatique et à haut risque d'infection. Les résultats dépendent de l'absence d'inhibiteurs et de la présence de la cible moléculaire étudiée (plasmide).

L'exemple type est l'apparition de souches mutantes (le variant suédois en 2008) non détectables par certaines PCR «mono-cibles», ce qui a incité au développement de PCR multi-cibles qui apportèrent un réel avantage pour la recherche de *Ct* (8).

VI.3.2 Méthodes indirectes :

Le sérodiagnostic (recherche d'anticorps anti *Ct*) n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence de la bactérie, notamment en raison de :

- la persistance des anticorps des mois voire des années après l'infection. Cela rend difficile la distinction entre cicatrice sérologique et réelle infection en évolution.
- les communautés antigéniques existant entre les trois espèces rencontrées chez l'homme rendant difficile l'identification de l'espèce en cause.

Dans les infections génitales basses, ainsi que le trachome le sérodiagnostic n'a pas d'intérêt, car l'infection reste superficielle, le taux d'anticorps est faible voire indétectable.

En revanche, il peut être utile dans les infections profondes lorsqu'il n'est pas possible d'accéder au site infectieux pour obtenir un échantillon pour la PCR, étant donnée la difficulté d'accéder au site infectieux chez l'homme comme chez la femme (5).

Indications :

- ✓ Chez l'homme et la femme, en cas de suspicion d'infections hautes, de suspicion de lymphogranulomatose vénérienne (ulcération génitale, rectite), d'un bilan d'hypofertilité du couple, du diagnostic d'une arthrite réactionnelle ou d'un syndrome de Fiessinger-LeroyReiter.
- ✓ Chez le nouveau-né ou le nourrisson, en cas de suspicion de pneumopathie atypique (5, 143).

VI.3.2.1 micro-immunofluorescence indirecte (MIF) :

Certains tests commercialisés utilisent des suspensions de corps élémentaires des trois espèces (*Ct*, *C. psittaci* et *C. pneumoniae*) cultivés sur le œuf et d'autres techniques utilisent des suspensions de corps élémentaires cultivés sur cellules d'une seule souche par espèce du genre chlamydia.

Cette technique est de lecture délicate et tend à être remplacée par les tests immuno-enzymatiques (5).

VI.3.2.2 Tests immuno-enzymatiques (EIA) :

Les techniques récentes permettent un diagnostic d'espèce de *Ct* grâce à l'amélioration de la spécificité de l'antigène utilisé. Celui-ci correspond à une fraction de la bactérie, soit des peptides spécifiques des protéines majeures de la membrane externe (Momp) de *Ct*, soit une fraction de LPS sous forme recombinante.

Ces techniques sont rapides et automatisées, mais l'appréciation quantitative du taux d'anticorps n'est pas bien codifiée. Si les trousse commercialisées permettent la recherche des anticorps du type IgG, IgA, IgM, seuls les anticorps de type IgG chez l'adulte et IgM chez le nouveau-né et le nourrisson ont un intérêt diagnostique (5).

Remarque :

La recherche des IgM n'a d'intérêt que dans les pneumopathies du nouveau-né. Un titre élevé d'IgG ou d'Ig totales (≥ 64) est significatif d'infection passée ou en cours car les anticorps persistent à un taux élevé pendant plusieurs mois après l'infection.

Par conséquent, la sérologie ne permet pas de surveiller l'évolution de la maladie, comme elle est difficile d'interprétation en cas de réinfection après un premier épisode d'infection haute à *Ct* (5).

VI.4. Typage :

Le typage microbien permet de confirmer la présence d'une infection, d'établir le foyer initial et l'extension d'une infection et de distinguer une rechute d'une réinfection (152).

Les premières méthodes de typage des chlamydia ont été réalisées par sérotypage, marqueur phénotypique permettant la différenciation des isolats au sein d'une même espèce (153).

À partir des années quatre vingt dix, des marqueurs moléculaires ont été utilisés, comme les gènes d'ARN ou des gènes codants les protéines de la membrane externe (154).

Les marqueurs moléculaires sont plus reproductibles et plus discriminants que les marqueurs phénotypiques, facilitant les études épidémiologiques. Un des marqueurs les plus utilisés pour les chlamydia est le gène *Omp1*.

VI.4.1 Sérotypage :

Le sérotypage consiste à comparer le comportement de la surface membranaire de différentes souches avec des mélanges de sérums correspondant aux différents types antigéniques connus. Le sérotypage des souches de chlamydia est réalisé par micro-immunofluorescence en utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les épitopes de la *Momp* exposés à la surface des chlamydias (155).

L'identification des différents sérovars de *Ct* a été initialement réalisée grâce à l'utilisation d'anticorps poly-clonaux puis monoclonaux reconnaissant des épitopes portés par la *Momp*. Une méthode d'identification par micro-immunofluorescence a été développée par Wang et al (156).

- **Principe :**

Cette technique est basée sur la réaction entre les antigènes portés par la souche à identifier et un panel d'anticorps monoclonaux, préparés chez la souris, spécifiques de chacun des sérovars. La suspension antigénique est déposée à la plume sur une lame de verre. La réaction entre les antigènes de la souche et un ou plusieurs des anticorps monoclonaux est révélée par la fixation d'un anticorps anti-immunoglobuline de souris, marqué à la fluorescéine.

La lecture des résultats se fait alors au microscope à fluorescence. Cette méthode constitue aujourd'hui la technique de référence pour le typage de *Ct*.

Son utilisation reste cependant limitée à quelques laboratoires car les anticorps monoclonaux ne sont pas commercialisés. Elle nécessite également une quantité importante de CE obtenue par une étape de culture.

Entre 1983 et 1991, une dizaine d'études épidémiologiques des infections à *Ct* ont été réalisées par cette technique. Ainsi, 13 sérotypes différents (A, Ba, B, C, D, E, F, G, H, I, L1, L2, L3) de *Ct* ont été identifiés, suivis 6 sérotypes supplémentaires (Da, Ga, Ia, J, K et L2a) résultant en un total de 19 sérovars (157).

VI.4.2 Génotypage :

VI.4.2.1 Méthodes sans amplification d'ADN :

VI.4.2.1.1 Pulsed-Field Gel Electrophoresis (PFGE) :

- **Principe :**

L'ADN bactérien est clivé par des endonucléases, enzymes de restriction à sites rares (de l'ordre de 10 sites par méga paires de bases (mpb)), ce qui permet d'obtenir un nombre réduit de fragments d'ADN. Au cours de l'électrophorèse, l'ADN bactérien clivé est exposé à des champs électriques dont la polarité est modifiée à intervalles de temps réguliers, permettant ainsi la séparation des fragments d'ADN de grande taille.

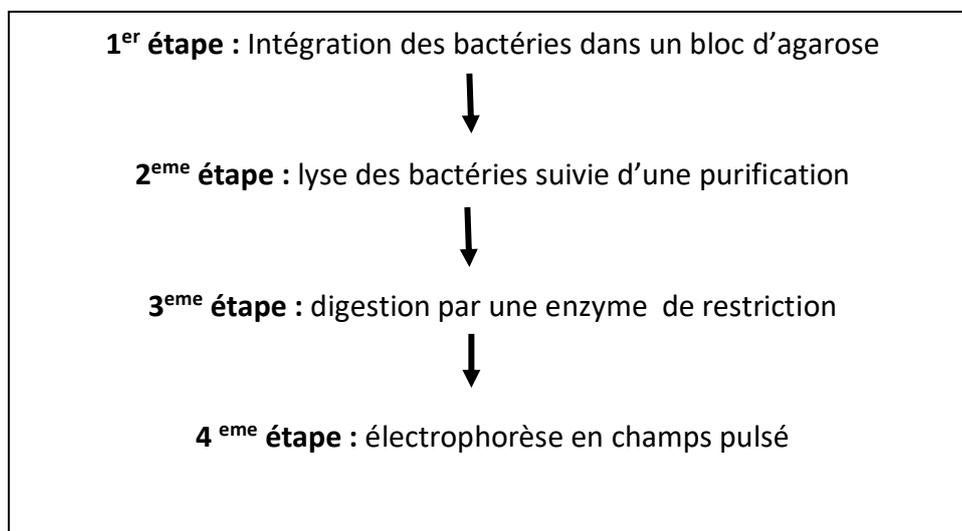


Figure 29 : principe de l'électrophorèse en champs pulsé (U).

- **Application :**

Cette technique a été peu employée chez les chlamydia. La PFGE a été utilisée pour déterminer la taille du génome de trois souches de *C. psittaci* et de *Ct* sérovar L2.

Les résultats obtenus ont montré une grande homogénéité de taille, estimée à 1450 kpb pour chacune de ces quatre souches. Une caractérisation physique et génétique du chromosome de la souche de *Ct* sérovar L2 a été réalisée en utilisant différentes enzymes de restriction **(158)**. Avec cette méthode, une taille plus précise du génome a été déterminée, de l'ordre de 1045 kpb.

La PFGE a également été appliquée à 18 sérovats de référence de *Ct* ainsi qu'à 29 isolats cliniques provenant d'échantillons génitaux collectés à Bordeaux (France) et à Malmö (Suède).

L'analyse des sérovats de référence a montré une hétérogénéité entre les souches du biovar trachoma et celles du biovar LGV. Au sein du biovar trachoma, les souches des sérovats A à C ont été différenciées des souches des sérovats D à K. Appliquée aux isolats cliniques, la PFGE a permis la détection de polymorphismes au sein d'un même sérovar et a montré l'identité parfaite entre deux souches isolées séquentiellement du même patient**(159)**.

L'inconvénient de la technique est de nécessiter des quantités importantes d'ADN, ce qui n'est pas toujours facile à obtenir pour les chlamydia.

VI.4.2.1.2 Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) :

- **Principe :**

Cette technique est basée sur le même principe que la PFGE, mais fait appel à des endonucléases qui clivent l'ADN plus fréquemment, ce qui produit plusieurs fragments d'ADN séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 0,8 % ou sur gel de polyacrylamide à 3,5 % dans un champ électrique constant.

- **Application :**

Avec la combinaison de différentes enzymes de restriction, il a été possible de différencier des souches de *Ct* appartenant à 15 sérovats ainsi que des isolats appartenant à un même sérovar. La distinction de *Ct* et *C. muridarum* a été facilement visualisée par RFLP**(160)**.

VI.4.2.2 Méthodes avec amplification d'ADN :

VI.4.2.2.1 PCR avec analyse du polymorphisme de restriction intra génique (PCR-RFLP) :

- **Principe :**

Une PCR est réalisée en utilisant des amorces spécifiques d'un locus donné. Le produit de PCR est digéré par une ou plusieurs enzymes de restriction et les fragments obtenus sont séparés par électrophorèse. Les profils de bandes sont alors comparés.

- **Application :**

- ✓ **Gène Omp1 :**

Le gène Omp1 a été le plus utilisé pour le typage des chlamydiapar PCR-RFLP car il code la protéine Momp portant les déterminants antigéniques spécifiques des sérotypes.

L'amplification de ce gène suivie d'une digestion enzymatique par AluI et PvuII a permis de différencier les souches de quatre espèces *de chlamydiae*, *Ct*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* et *C. pecorum*(161).

La PCR-RFLP du gène omp1 est une technique appliquée au génotypage des souches de *Ct* et *C. psittaci*. Ce génotypage permet la classification en génovars correspondant aux sérovvars. Concernant *Ct*, de nombreux systèmes ont été publiés (162, 163).

- ✓ **Gène Omp2 :**

Le gène Omp2 a été une autre cible pour le typage par PCR-RFLP. L'amplification de 1030 pb de ce gène suivie d'une digestion enzymatique par RsaI, HinfI, TaqI ou la combinaison de HinfI et RsaI a permis de différencier les neuf espèces de *chlamydiae* (*C. abortus*, *C. caviae*, *C. felis*, *C. muridarum*, *C. pecorum*, *C. pneumoniae*, *C. psittaci*, *C. suis* et *Ct*). La technique a été validée sur des isolats et divers échantillons cliniques (164).

- ✓ **Autres gènes :**

La différenciation de *Ct*, *C. pneumoniae* et *C. psittaci* a également été réalisée par amplification du gène codant une ribonucléase P RNA suivie d'une digestion enzymatique par AluI ou AccI(165).

VI.4.2.2.2 Amplified-Fragment Length Polymorphism (AFLP):

- **Principe :**

L'amplification sélective de fragments de restriction génomique est une méthode en trois étapes.

Une restriction de l'ADN génomique est réalisée, suivie d'une ligation d'adaptateurs (oligonucléotides doubles brins) aux extrémités des fragments de restriction. Dans un dernier temps, une PCR est réalisée avec différentes amorces complémentaires des adaptateurs et d'un ou plusieurs nucléotides adjacents, suivie d'une analyse par électrophorèse (166).

Selon les amorces utilisées, une amplification sélective des fragments de restriction est réalisée(167).

L'AFLP est une technique qui combine l'efficacité de la PCR et la reproductibilité de l'analyse de restriction. Elle présente un très bon pouvoir discriminant.

L'analyse de différentes combinaisons d'enzymes et de différentes amorces complémentaires permet un dépistage des variations génomiques sans connaissance préalable de la séquence complète du génome étudié.

- **Application :**

Même s'il existe une très grande homologie entre les génomes des divers sérovars de *Ct*, Morré et al ont identifié des marqueurs spécifiques des sérovars D, E et F grâce à l'utilisation des amorces Eco-0–Mse-C.

Les souches de 29 patients hétérosexuels ainsi que celles de leurs partenaires ont été étudiées. Chaque couple présentait le même profil AFLP, démontrant la fiabilité de la méthode (168).

Dans l'étude de Meijer et al, l'analyse de 20 souches de *Ct* appartenant à 18 sérovars a révélé 12 profils AFLP différents avec les amorces Eco-0–Mse-C. Une variabilité intra-sérovar a été mise en évidence.

VI.4.2.2.3 PCR en temps réel :

- **Principe :**

La PCR en temps réel est de plus en plus utilisée car elle donne des résultats rapides, spécifiques et éventuellement quantitatifs.

L'amplification et la détection sont réalisées simultanément grâce à la présence dans le milieu réactionnel d'un marqueur fluorescent, qui peut être un agent intercalant comme le SYBR Green ou des sondes marquées par un fluorophore.

Les sondes TaqMan (Sondes d'hydrolyse) et les Molecular Beacons (balises moléculaires) sont des oligonucléotides portant à leur extrémité 5' une molécule appelée « donneur » qui bloque la fluorescence émise par la molécule appelée « quencheur » en 3' lorsque ces sondes sont libres en solution. Lors de la phase d'élongation de la PCR, le « quencheur » est éloigné du fluorophore « donneur » et la fluorescence émise est alors détectée.

Des PCR multiplex peuvent également être réalisées, grâce à l'utilisation de sondes marquées avec différents fluorochromes. Cette approche est très intéressante pour le génotypage, grâce à la présence de séquences spécifiques d'un génovar donné.

- **Application :**

Diverses techniques de PCR en temps réel ont été développées pour le génotypage de *Ct* ciblant toutes le gène *Omp1* et basées sur une chimie TaqMan. Dans l'étude de Jalal et al, les sondes ont été dessinées dans le DV4 de ce gène. L'identification du génovar comportait plusieurs étapes.

Dans un premier temps, deux groupes ont été identifiés : les souches des génovars D à K et les souches de génovar L. Puis, au sein d'un groupe et à l'aide de PCR quadriplex, une identification spécifique de chaque génovar a été réalisée. Les génovars A, B, Ba et C n'ont pas été identifiés par cette méthode **(169)**.

Les auteurs ont montré que l'utilisation d'une PCR nichée augmentait la sensibilité de la technique, aussi bien pour les échantillons uro-génitaux qu'ano-rectaux.

Un deuxième schéma de génotypage par PCR en temps réel a été décrit par Stevens et al. Celui-ci a permis l'identification de 14 génovars **(170)**.

Dans une première étape, était réalisée une PCR quadriplex, avec trois sondes spécifiques des complexes B (génovars B/Ba, E, D, L1, L2), C (génovars A, C, H, I, J, L, L3), et intermédiaire (F, G) et une sonde consensus de *Ct*.

Puis, au sein d'un groupe, chaque génovar était identifié grâce à l'utilisation de sondes spécifiques. Les sondes ont été dessinées dans les DV1, DV2 et DV4 du gène *omp1*. La limite de détection variait de 10 à 40 copies d'ADN selon le génovar. Dans cette étude, le typage a été réalisé avec succès dans 86,6 % des cas (433/500).

VI.4.2.2.4 PCR en temps réel HRM (High Resolution Melting) :

- **Principe :**

L'analyse HRM est une technologie qui permet de différencier des amplifiats par analyse des courbes de fusion. Le T_m d'un produit de PCR est fonction de sa séquence, de sa longueur et de son contenu en GC (GC %).

Cette analyse est réalisée grâce à un fluorochrome intercalant ayant la propriété de se lier à chaque base. Les amplifiats sont soumis à une montée en température standardisée et émettent un pic de fluorescence lorsque le T_m est atteint. La courbe de fusion obtenue est spécifique d'un amplifiat (171).

Grâce à cette méthode, les polymorphismes sur un seul nucléotide ou Single Nucleotide Polymorphism (SNP) peuvent être détectés.

- **Applications :**

Une des premières applications de la PCR en temps réel HRM pour *Ct* fut la détection du nouveau variant suédois (NVSCT) caractérisé par une délétion de 377 pb dans son plasmide cryptique.

Cette technique est pratiquée grâce à l'utilisation d'amorces encadrant cette zone délétée, les courbes de fusion du nVSCt et d'une souche sauvage sont clairement différenciées (172).

Au sein du biovar LGV, cette technique a été utilisée pour différencier les sérovars L1, L2 et L3 à partir d'échantillons ano-rectaux, le gène cible étant le gène *Momp* (173).

La technologie HRM a été également appliquée au génotypage des sérovars D à K et L. Cependant, l'analyse des courbes de fusion était difficile, du fait des faibles différences de T_m entre certains génovars (174).

VI.4.2.3 Méthodes avec séquençage :

VI.4.2.3.1 Séquençage du gène Omp1 :

Au niveau du gène Omp1, la plupart des substitutions se situent au niveau des DV1, DV2 et DV4 qui portent les épitopes spécifiques d'espèces et de sérovars (**175**).

La séquence nucléotidique du gène Omp1 des 19 sérovars est connue et accessible via les banques de données. Grâce au séquençage de ce gène, de nouveaux génovariants ont pu être identifiés, comme par exemple le génovariant Jv.

De même, l'épidémie actuelle de LGV est due au variant d'une souche L2, appelé L2b. Ce génovariant présente une mutation A/(G) au sein du DV2 du gène Omp1, entraînant un changement d'acide aminé en position 162, Asp/(Ser) (**176**).

Le génotypage basé sur le séquençage du gène omp1 a été appliqué à tous types d'échantillons (uro-génitaux, ano-rectaux et conjonctivaux), la sensibilité de la méthode étant augmentée par l'utilisation d'une PCR nichée.

Ainsi, plusieurs études épidémiologiques ont montré que la séquence nucléotidique du gène omp1 est relativement conservée au sein du génovar E, alors que de nombreux génovariants ont été identifiés pour d'autres génovars, comme les génovars D/Da et G/Ga (**177**).

IV.4.2.3.2 Les puces à ADN :

- **Principe :**

Une puce à ADN de type microarray est une surface solide sur laquelle sont fixées des molécules qui sont le plus souvent des acides nucléiques : ARN, ADN, ADNc. Cette technologie est basée sur le principe de l'hybridation inverse (**178**).

Une technologie de microsphere suspension array a été développée. Elle utilise des microsphères ou microbilles en polystyrène et la détection est réalisée par un cytomètre en flux à deux lasers. Cette technologie permet de quantifier simultanément jusqu'à 100 paramètres dans un même puits (**179**).

Un microarray de tout le génome est un outil puissant pour investiguer les variations au niveau génomique et identifier les gènes associés aux sérotypes, à la virulence et à la résistance aux antibiotiques. Une des premières utilisations des microarrays a été le suivi et ou la mesure de l'expression des gènes.

L'introduction de ce type de technologie à haute densité est très intéressante pour scanner rapidement la diversité génétique d'un pathogène car elle détecte simultanément plusieurs centaines de gènes(180).

Ces techniques présentent l'inconvénient d'être très coûteuses.

- **Application :**

Les puces à ADN ont été utilisées pour le génotypage de *Ct*. Toutes ces méthodes utilisaient des sondes spécifiques des DV1, DV2 et ou DV4 du gène *Omp1*. Des infections mixtes ont pu être détectées. Appliquées aux échantillons cliniques, ces techniques ont montré de bons résultats (181).

**Chapitre VII : Traitement et prévention
d'une infection génitale à *chlamydia
trachomatis***

Depuis quelques années, le diagnostic d'infection sexuellement transmissible à *Ct* est de plus en plus souvent posé. Les infections à *Chlamydia*, qui touchent principalement les jeunes femmes, sont redoutées en raison du risque d'infection ascendante (maladie inflammatoire pelvienne) et des complications potentielles sévères, telles que grossesse extra-utérine et stérilité. Même si ces troubles sont beaucoup plus rares que ce que l'on pensait, la prise en charge des personnes atteintes doit être améliorée.

VII.1 Traitement :

Le traitement dépend de la pathologie, de la localisation et de l'ancienneté de l'infection. Les antibiotiques les plus utiles en thérapeutique dans ce domaine sont ceux qui ont une grande pénétration intracellulaire et agissant soit par inhibition des ADN-gyrases et topo-isomérases (fluoroquinolones) empêchant ainsi la réplication de l'ADN bactérien et sa transcription; soit par inhibition de la synthèse des protéines au niveau ribosomal (macrolides, cyclines, phénicolés) puisque ces bactéries n'ont pas de paroi classique rendant ainsi les bêtalactamines et les glycopeptides sans intérêt (248,249,250).

VII.1.1 Traitement des infections génitales basses :

-Suivant les recommandations françaises et européennes, le traitement de première intention des infections urogénitales à *Ct*, non compliquées, telles que les infections urogénitales basses, fait appel à :

- l'azithromycine à la dose de 1 g per os, en une seule prise,
- ou à la doxycycline 100 mg per os, deux fois par jour, pendant sept jours.

L'azithromycine en dose unique, de par sa grande pénétration tissulaire, ses taux sériques bas et sa longue demi-vie, constitue l'antibiotique de choix en générant moins d'effets indésirables que la doxycycline et en assurant une meilleure observance.

-Les alternatives thérapeutiques reposent sur l'érythromycine base (500 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours), l'éthylsuccinate d'érythromycine (800 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours), l'ofloxacine (300 mg, 2 fois/jour pendant 7 jours) ou mieux, la lévofloxacine (500 mg, 1 fois/jour pendant 7 jours) (251).

VII.1.2 Traitement des infections génitales hautes :

Les infections génitales compliquées tel que les infections génitales hautes se traitent plus longtemps que les infections basses, pendant 14 à 21 jours (252). Selon le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF), le traitement de première intention des infections génitales hautes non compliquées de la femme consiste dans l'association de l'ofloxacin (400 mg, 2 fois/jour) avec le métronidazole (500 mg, 2 fois/jour) pendant 14 jours. De plus, une seule injection complémentaire par voie IM de 500 mg de ceftriaxone doit être associée en cas de découverte de gonocoque (253).

VII.1.3 Traitement de la cervicite chez la femme enceinte :

La Doxycycline et l'ofloxacin sont contre-indiquées chez la femme enceinte (254,255).

- Le traitement recommandé par le CDC (Center for Disease Control and Prevention) est donc l'azithromycine (1 g en dose unique).
- L'alternative passe par 500 mg d'érythromycine, 4 fois/jour pendant 7 jours ou :
 - L'amoxicilline à raison de 500 mg per os, 3 fois/jour pendant 7 jours (256).
 - Érythromycine base 250 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours.
 - Érythromycine éthylsuccinate 800 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 7 jours.
 - Érythromycine éthylsuccinate 400 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours (257).

La HAS préconise, pour les cervicites symptomatiques à *Ct*, l'azithromycine en dose unique de 1 g ou l'érythromycine aux mêmes doses et posologie que les recommandations du CDC. Pour ce dernier, notons que l'observance et la tolérance sont moindres. L'amoxicilline, aux mêmes dose et posologie que les recommandations du CDC, est une alternative en France (258).

VII.1.4 Traitement de la LGV :

-La LGV se traite par doxycycline à 100 mg deux fois par jour pendant 21 jours. Chez les homosexuels, les proctites doivent être traitées par doxycycline (100 mg deux fois par jour pendant sept jours) et ceftriaxone (500 mg IM) en attendant les résultats du laboratoire. Si l'ano-rectite à *Ct* est confirmée, le traitement par doxycycline est maintenu à sept jours. Et si le sérotypage identifie une souche de sérovar L, le traitement est poursuivie 21 jours ou aussi longtemps que les symptômes d'ano-rectite persistent (259).

Un cas d'échec thérapeutique à la doxycycline a été décrit chez un patient souffrant de LGV rectale (260). La guérison a été obtenue après un traitement à la moxifloxacin 400 mg/j pendant 10 jours.

VII.1.5 Echec thérapeutique :

La description d'échecs de traitement dans 10 % à 15 % des cas et la possibilité de sélection in vitro de mutants résistants doit inciter à la vigilance. Deux types de contrôles sont préconisés, le contrôle post-traitement à 6 semaines de la fin de celui-ci et le contrôle de la recontamination éventuelle à 3 ou 6 mois (271,262).

Tableau 10: traitement et alternative des différentes affections à *Ct* (original)

Différentes affections	Traitement de première intention	Alternative
Infections génitales basses	- l'azithromycine à la dose de 1 g per os, en une seule prise, - ou la doxycycline 100 mg per os, deux fois par jour, pendant sept jours.	- l'érythromycine base (500 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours), - l'éthylsuccinate d'érythromycine (800 mg, 4 fois/jour pendant 7 jours), - l'ofloxacine (300 mg, 2 fois/jour pendant 7 jours), - la lévofloxacine (500 mg, 1 fois/jour pendant 7 jours)
Infections génitales hautes	- l'ofloxacine (400 mg, 2 fois/jour) avec le métronidazole (500 mg, 2 fois/jour) pendant 14 jours	
Cervicite chez la femme enceinte	-l'azithromycine (1 g en dose unique).	-500 mg d'érythromycine, 4 fois/jour pendant 7 jours -Ou L'amoxicilline à raison de 500 mg per os, 3 fois/jour pendant 7 jours.

		<p>-Ou Érythromycine base 250 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours.</p> <p>-Ou Érythromycine éthylsuccinate 800 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 7 jours.</p> <p>-Ou Érythromycine éthylsuccinate 400 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours</p>
LGV	-doxycycline à 100 mg deux fois par jour pendant 21 jours	

VII.2 Prévention :

VII.1.2 Mesures de préventions générales :

Des mesures préventives sont entreprises dans le cas d'un diagnostic d'une IST. Il est recommandé de prévenir la réinfection par le traitement concomitant du ou des partenaires et de conseiller l'utilisation du préservatif.

De plus, il est nécessaire de dépister les autres IST, gonocoque, syphilis, hépatite B et VIH.

-Dans tous les cas, le traitement des partenaires est obligatoire tous comme la nécessité de prolonger la durée du traitement pour les infections profondes et l'intérêt d'associer d'autres antibiotiques visant d'autres micro-organismes éventuellement impliqués, notamment dans les salpingites (262,263).

VII.2.2 Vaccination :

La recherche d'un vaccin fait l'objet de nombreux travaux. Un vaccin permettrait de contrôler la dissémination de l'infection et de réduire les séquelles.

Le premier vaccin humain constitué de CE tués a été utilisé contre le trachome. Mais non seulement la protection était de courte durée mais en plus la maladie était accélérée chez les patients vaccinés réinfectés naturellement.

Ces résultats ont incité les chercheurs à se tourner vers des protéines purifiées. Deux protéines sont de bonnes candidates, la MOMP et la protéine CPAF (*Chlamydia* Protease-like Activity Factor) sécrétée par le CR dans le cytosol de la cellule infectée et qui se retrouve dans le milieu extracellulaire à la fin du cycle (264).

La CPAF présente le grand avantage d'être hautement conservée parmi les espèces de *chlamydiae* et les différents sérovars de *Ct*.

Des travaux récents montrent qu'une protéine recombinante rCPAF induit des taux élevés d'anticorps et une réponse de type Th1 dans le modèle d'infection génitale par *C. muridarum*. A l'heure actuelle, il n'y a pas de vaccins disponibles mais les résultats récents sont très prometteurs.

VII.2.3 Politique de dépistage :

VII.2.3.1 Définition :

Le dépistage consiste à identifier présomptivement à l'aide de tests d'examens ou d'autres techniques susceptibles d'une application rapide les sujets atteints d'une maladie ou d'une anomalie passées jusqu'au là inaperçues. Les tests de dépistage doivent permettre de faire le départ entre les personnes apparemment en bonne santé mais qui sont probablement atteintes d'une maladie donnée et celles qui en sont probablement exemptes. Ils n'ont pas pour objet de poser un diagnostic. Les personnes pour lesquelles les résultats sont positifs ou douteux doivent être envoyées à leur médecin pour le diagnostic et, si besoin pour le traitement (265).

VII.2.3.2 Importance :

L'étude POPI (prevention of pelvic infection) réalisée entre 2004 et 2006 en France démontrait l'importance du dépistage par la réduction de survenue des maladies inflammatoires pelviennes et montrait également l'importance de la répétition des dépistages dans la prévention de la maladie inflammatoire pelvienne (266). La disponibilité d'un programme de dépistage de l'infection à *Ct* au sein d'un pays influe de manière significative sur le nombre déclaré d'infections.

VII.2.3.3 Critères de dépistage énoncés par l'OMS :

Pour juger de la nécessité de mettre sur pied un programme de dépistage, l'OMS a défini en 1970 des critères précis (267) :

- L'importance significative de la pathologie pour l'individu et pour la collectivité et la connaissance de l'histoire naturelle du problème de santé ;
- L'existence d'une phase de latence ou stade préclinique au cours duquel il est possible de dépister cette pathologie ;
- La disponibilité d'un traitement efficace et acceptable par la population ;
- La disponibilité d'un test diagnostique efficace, fiable, valide, reproductible et acceptable par la population.

L'infection à *Ct* remplit tous ces critères et apparaît donc comme un véritable problème de santé publique (283).

- Il s'agit de l'IST la plus fréquente (268,269).
- Le retentissement sur la santé des femmes à moyen et long terme est potentiellement grave, c'est notamment la principale cause d'infertilité due à l'inflammation des trompes dans les pays industrialisés (269).
- Il existe des tests diagnostiques sensibles, spécifiques, et reproductibles, des infections uro-génitales basses à *Ct* (270,271,272,273)
- Les techniques de prélèvements urinaires ou vaginaux, sont simples, reproductibles, validées et acceptables pour les patientes (274).
- Le traitement par antibiothérapie est simple, rapide et efficace pour les infections basses (275,276).

VII.2.3.4 Politique de dépistage des infections à *Ct* :

L'infection à *Ct* est évitable et curable et est à l'origine d'une lourde charge de morbidité, en particulier chez les adolescents.

VII.2.3.4.1 Aux Etats-Unis :

Aux Etats-Unis, l'USPSTF (United States preventive services task force) et le CDC (The Centers for Disease Control and Prevention) recommandent un dépistage annuel de *Ct* (en associant systématiquement la recherche de *Ng*) pour toutes les femmes sexuellement actives de moins de 25 ans et les femmes de plus de 25 ans à risque accru d'infection (mauvaise utilisation des préservatifs, nouveau partenaire sexuel, plus d'un partenaire sexuel dans les 3 mois).

Les femmes enceintes bénéficient également d'un dépistage systématique lors la première consultation et au troisième trimestre chez les patientes à risque d'infection (282).

Ct est l'IST à déclaration obligatoire la plus fréquente aux Etats-Unis et au Canada.

VII.2.3.4.2 En Europe :

En Europe, seuls 2 pays proposaient une campagne de dépistage organisée en population générale : les Pays Bas et l'Angleterre. Le programme de dépistage néerlandais est arrêté depuis 2012 suite au faible taux de participation.

Le Programme national de dépistage (NCSP : National Chlamydia Screening Programme) du *Ct* en Angleterre a été lancé en 2003 et utilise une approche opportuniste en proposant un dépistage annuel pour les personnes (femmes et hommes) sexuellement actives de moins de 25 ans en soins primaires (278).

Le rapport coût-efficacité de ce programme se révèle acceptable avec une prévalence des PID et des conduites à risque chez les jeunes qui ont largement diminué au Royaume-Uni depuis la mise en œuvre de ce programme.

Le rôle de médecin généraliste apparaissant comme facteur facilitant pour aborder le thème de la santé sexuelle (279).

Un projet européen : CATTE (Chlamydia Testing Training in Europe) de formation sur les IST a été initié par l'unité de santé publique concernée par les soins primaires aux Royaume-Uni (PHE : Public Health England), en collaboration avec des partenaires en Estonie, en France (Université de Nice) et en Suède visant à augmenter le taux de dépistage de *Ct* de manière significative en médecine de ville.

Ce projet élabore des ressources éducatives destinées aux médecins généralistes leur permettant de proposer, à des adultes jeunes, un dépistage des infections à *Ct* et plus généralement des conseils en santé sexuelle (280).

En France, la Haute Autorité de santé (HAS, anciennement Anaes) considère qu'un dépistage systématique des infections urogénitales à *Ct* est justifié dans les lieux de consultation dédiés (centres de dépistage anonyme et gratuit, CDAG ; centres de dépistage et d'information des IST, CIDDIST), les centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) et les centres d'orthogénie (284) chez les femmes de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans. En effet, les taux de prévalence dans ces centres sont de l'ordre de 10 %.

Concernant les femmes enceintes, il n'existe aucune recommandation en France. En 2011, une étude de prévalence des IST bactériennes chez les femmes enceintes été réalisée, au moment de la recherche du streptocoque B en fin de grossesse. Les résultats montrent un taux global de 2,5 % d'infection à *Ct* sur plus de 1000 femmes testées et de 7,9 % chez celles de 18 à 24 ans. Ce

chiffre, élevé chez les femmes enceintes de moins de 25 ans, plaide en faveur d'un dépistage dans cette population.

Cependant, le nombre d'infections à *Ct* dans le monde augmente constamment depuis le milieu des années 1990. Cette augmentation des taux peut refléter les résultats d'un plus grand nombre de personnes dépistées, l'utilisation de technologies plus sensibles ou une véritable augmentation de la prévalence (278).

L'OMS a publié, en mai 2016, un rapport avec les projets de stratégies mondiales du secteur de la santé en matière d'infections sexuellement transmissibles pour la période 2016-2021 qui reconnaît l'importance de l'infection à *Ct* et le taux d'infection croissant chez l'adolescent. Elle encourage le développement du dépistage sur les lieux de soins comme une étape essentielle dans la cascade et la chaîne des services de lutte contre les infections sexuellement transmissibles (281).

- ❖ D'après l'OMS, le dépistage des infections à *Ct* n'est pas réalisable dans de nombreux environnements et on ne peut donc en recommander l'inclusion dans les programmes de surveillance systématique de tous les pays (277).

CONCLUSION :

Ct est une bactérie intracellulaire obligatoire à constitution membranaire typique des bactéries à Gram négatif, elle est responsable de nombreuses infections génitales et extra génitales chez les deux sexes.

Malgré des méthodes diagnostiques et traitements efficaces l'infection génitale à *Ct* reste l'infection sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde, majoritairement au sein de la population jeune, et ceci du fait de son caractère silencieux.

Le caractère pauci symptomatique des infections à *Ct* est à l'origine de plusieurs complications dont la plus grave est la stérilité, en effet les problèmes d'infertilité du couple sont responsables de conséquences d'importance considérable aussi bien sur le plan pathologique que sociale.

Un diagnostic précoce chez les sujets à risque, et une politique de dépistage doivent être mise en place surtout dans les régions où l'infection à *Ct* sévit à l'état endémique.

Le moyen de lutte le plus approprié et le plus efficace reste la mise en point d'un vaccin.

Références bibliographiques et webographique :

- 1 - WHO sexually transmitted infections (STIs) WHO? Fact sheet N°110. Updated November (2013).
- 2 - La Ruche G, Goulet V, Bouyssou A, Sednaoui P, De Barbeyrac B, Dupin N, et al. Épidémiologie actuelle des infections sexuellement transmissibles bactériennes en France. Presse Médicale. Apr; 42(4):432–9 (2013).
- 3- World Health Organisation. Global strategy for the prévention and control of sexually transmitted infections 2006-2015, breaking the train of transmission. (2015).
- 4- F. VAN DEN BRÛLE, A. FREYENS, U. GASPARD; Prise en charge d'une infection pelvienne à *Chlamydia trachomatis* ; Rev Med Liege; 61 : 5-6 : 433-441 (2006).
- 5- Rémic Référentiel en microbiologie médicale 6ème édition (2018).
- 6- WHO. Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and Syphilis and *trichomonas vaginalis*: methods and results used by WHO to generate 2005 estimates. Geneva (2011).
- 7- CLOSE C.E., WANG S.P., ROBERTS P.L., BERGER R.E: The relationship of infection with *Chlamydia trachomatis* to the parameters of male fertility and sperm auto-immunity. Fertil. Steril., 48 : 880-883, (1987).
- 8- De Barbeyrac B. Actualités sur l'infection à *Chlamydia trachomatis*. Presse Med. 42: 440–445. (2013).
- 9- J. WARSZAWSKI, V. GOULET ; Dépistage systématique des infections à *Chlamydia trachomatis* : il est temps d'agir ; BEH thématique 37-38 / 3 octobre 2006 ; 275-6//Rénachla elbdr. Augmentation du dépistage et du diagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis* en France: analyse des données Rénachla (2007-2009) Bull Epidemiol Hebd, 26/27/28, p. 316 – 320 (2011).
- 10- Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*– Avis sur les actes. Juillet (2010).
- 11- Académie nationale de médecine, Bazex J. La recrudescence des infections sexuellement transmissibles. Paris: ANM; http://www.academiemedecine.fr/Upload/anciens/rapports_137_fichier_lie.rtf (2003).
- 12- De Barbeyrac B, Peuchant O, Le Roy C, Clerc M, Imouga L, Bébéar C. Infection à *Chlamydia trachomatis*: quoi de neuf? [Thèse pour l'obtention du DIPLÔME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE Présentée et soutenue publiquement Le 15 décembre 2015].
- 13- Deveze L. Pathologie des chlamydiae L'eurobiologiste ; Tome XXXIV, N°246 ; 113-117, (2000).

- 14-** Delcroix M. Infection gynécologique (**1999**).
- 15-** Resnikoff S. et Quéguiner P. Trachome. EMC, Maladies infectieuses, 8-037-G-10, Ophthalmologie, 21-140-A-10, 4p (**2000**).
- 16-** Barbeyrac B., Dupon M. et Bebearc Infections à Chlamydia. EMC, maladies infectieuses, 8-037-A-10 ; dermatologie, 12-670-B20, (**1997**).
- 17-** François E-B. Aspects microbiologiques des Chlamydia. Méd. Mal. Infect. 10 : 290-298, (**1995**).
- 18-** Orfila J. Chlamydiales. Léon le Minor et Michel Véron. Bactériologie médicale. 2ème édition (**1989**).
- 19-** Orfila J., Biendo M. Histoire naturelle des chlamydie. Rev.Méd.Interne, 17 (Suool): 29s-32s (**1996**).
- 20-** Everett KD, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. nov, each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. Int J Syst Bacteriol. avr 49 Pt 2:415-40 (**1999**).
- 21-** Sachse K, Bavoil PM, Kaltenboeck B, Stephens RS, Kuo C-C, Rosselló-Móra R, et al. Emendation of the family Chlamydiaceae: proposal of a single genus, Chlamydia, to include all currently recognized species. Syst Appl Microbiol. mars;38(2):99-103, (**2015**).
- 22-** De Barbeyrac B, Bébéar C. Chlamydia. Med Mal Infect 27 :71-83, (**1997**).
- 23-** De Barbeyrac B, Bebear C. Histoire naturelle des infections à Chlamydia. Physiopathologie des infections à Chlamydia: conséquences diagnostiques et thérapeutiques. Arch Pediatr 12 Suppl 1:S26-S31, (**2005**).
- 24-** Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. Infect Immun 68:6511-8, (**2000**).
- 25-** Bébéar C. Mycoplasmes et chlamydiae. Elsevier Masson; p164, (**2002**).
- 26-** Hajikhani B, Motallebi T, Norouzi J, Bahador A, Bagheri R, Asgari S et al. Classical and molecular methods for evaluation of Chlamydia trachomatis infection in women with tubal factor infertility. J Reprod Infertil 14 : 29-33, (**2013**).
- 27-** Eb F. Physiopathologie des infections à Chlamydia trachomatis. In : Mycoplasmes et Chlamydiae. Ed Nicolas JC, Bébéar C, Eds Edition scientifiques et médicales Elsevier, Paris, France : 69-87, (**2002**).
- 28-** AbdelRahman YM, Rose LA, Belland RJ. Developmental expression of non-coding RNAs in Chlamydia trachomatis during normal and persistent growth. Nucleic Acids Res 39 : 1843-1854, (**2010**).

- 29-** Peuchant O, Cazanave C, de Barbeyrac B. Infections humaines à Chlamydiae. EMC Maladies infectieuses 9 : 1-19, (2012).
- 30-** Kosma P. Chlamydial lipopolysaccharide. Biochim Biophys Acta 1455 : 387-402, (1999).
- 31-** Barnes RC. Laboratory diagnosis of human Chlamydial infections. Clin Microbiol ; Rev 2:119-36, (1989) .
- 32-** Choroszi-krol I, Frej-Madrzak M, Jama-Kmiecik A, Bober T, Sarowska J. Characteristics of the Chlamydia trachomatis species-Immunopathology and infections. Adv Clin Exp Med 21: 799-808, (2012).
- 33-** Corsaro D, Le Faou A, Ed Larpent JP, Eds Lavoisier. Chlamydia trachomatis. In : Chlamydia., Paris, France : 41-54, (2002).
- 34-** De Barbeyrac B, Bébear C-M, Bébear C. Précis de bactériologie clinique. Lacassagne. ESKA;(2007).
- 35-** Feher VA, Randall A, Baldi P, Bush RM, De la Maza LM, Amaro RE. A 3-dimensional trimeric β -barrel model for Chlamydia MOMP contains conserved and novel elements of Gram negative bacterial porins. PLoS ONE 8: 1-11, (2013).
- 36-** Cortiñas P, Muños MG, Loureiro CL, Pujol FH. Follicular fluid antibodies to Chlamydia trachomatis and human heat shock protein-60kDa and infertility in women. Arch Med Res 35 : 121-125, (2004).
- 37-** Farida HAMDAD, Jeanne ORFILA ; Diagnostic d'une infection uro-génitale à Chlamydia trachomatis. Apport des techniques d'amplification génique ; Progrès en Urologie 15, 598-601, (2005).
- 38-** Collingro A, Tischler P, Weinmaier T, Penz T, Heinz E, Brunham RC, Read TD et al. Unity in variety-The pan genome of the Chlamydiae. Mol Biol Evol 28: 3253-3270, (2011).
- 39-** Rockey DD, Lenart J, Stephens RS. Genome se-quencing and our understanding of chlamydiae. Infect Immun ;68:5473-9, (2000) .
- 40-** Stephens RS, Kalman S, Lammel C, Fan J, Marathe R, Aravind L et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen oh humans: Chlamydia trachomatis. Science 282 : 754-759, (1998).
- 41-** Seth-Smith HMP, Harris SR, Skilton RJ, Radebe FM, Golparian D, Shipitsyna E et al. Whole genome sequences of Chlamydia trachomatis directly from clinical samples without culture. Genome Res 23: 855-866, (2013).
- 42-** Ripa T, Nilsson P. A variant of Chlamydia trachomatis with deletion in cryptic plasmid: implications for use of PCR diagnostic tests. Euro Surveill. 11(11):E061109.2. Disponible à : <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061109.asp#2>] (2006).
- 43-** Carabeo RA, Grieshaber SS, Fischer E, Hackstadt T. Chlamydia trachomatis induces remodeling of the actin cytoskeleton during attachment and entry into HeLa cells. Infect Immun; 70:3793-803, (2002).

- 44** - Sliva-Dominiak J, Suszyńska E, Pawlikowska M, Deputa W. Chlamydia bacteriophages. Arch Microbiol 195: 765-771, (2013).
- 45**- Bébéar C, De Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar CM. Résistance aux antibiotiques chez les mycoplasmes et les Chlamydiae. Antibiotiques 6 : 263-272-(2004).
- 46**- Bébéar C, et. Al. Résistance aux antibiotiques chez les mycoplasmes et les chlamydiae. Antibiotiques; 6: pp. 1-10, (2004).
- 47**- Bébéar CM, De Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C. et al Mycoplasmes et Chlamydiae : sensibilité et résistance aux antibiotiques. Revue francophone des laboratoires : 77-84, (2007).
- 48**- de Barbeyrac B., Chlamydia, in: Courvalin P., Leclercq R., Bingen E., (Eds), Antibiogramme. 2^e ed. Paris, ESKA, 2006, pp. 501-510.] THESE Présentée et soutenue publiquement le 13 mai (2004). CHLAMYDIA TRACHOMATIS DANS LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES.
- 49**- Hogan RJ., Mathews S.A., Mukhopadhyay S., Summeregill J.T., Timms P., Chlamydial persistence: beyond the biphasic paradigm, Infect. Immun. 72 (4) 1843-1855, (2004).
- 50**- Suchland RJ., Geisler W.M., Stamm W.E., Methodologies and cell lines used for antimicrobial susceptibility testing of Chlamydia spp, Antimicrob. Agents Chemother. 47 (2) 636-642, (2003).
- 51**- Berisio, R., J. Harms, F. Schluenzen, R. Zarivach, P. Fucini et A. Yonath. Aperçu structural de l'action antibiotique de la tétracycline contre les mutants résistants. J. Bacteriol. 185 : 4276-4279, (2003).
- 52**- Binet R, Maurelli AT Coût de mise en forme en raison de mutations de l'ARNr 16S associées à la résistance à la spectinomycine chez *Chlamydia psittaci* 6BC. Agents antimicrobiens Chemother 2005; 49 : 4455-64 10.1128 / AAC.49.11.4455-4464. (2005).
- 53** - Vester, B. et S. Douthwaite. Résistance aux macrolides conférée par les substitutions de bases dans l'ARNr 23S. Antimicrob. Agents Chemother. 45 : 1-12, (2001).
- 54**- Jones R.B., Van der Pol B., Martin D.H., Shepard M.K., Partial characterization of Chlamydia trachomatis isolates resistant to multiple antibiotics, J. Infect. Dis. 162 (6) 1309-1315, (1990).
- 55**- Lefèvre J.C., Lepargneur J.P., Guion D., Bei S., Tetracycline-resistant Chlamydia trachomatis in Toulouse, France., Pathol. Biol. 45 376-378, (1997).
- 56**- Somani J., Bhullar V.B., Workowski K.A., Farshy C.E., Black C.M., Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure, J. Infect. Dis. 181 (4) 1421-1427. (2000).
- 57**- Dessus-Babus S., Bebear C.M., Charron A., Bebear C., de Barbeyrac B., Sequencing of gyrase and topoisomerase IV quinolone-resistance determining regions of Chlamydia trachomatis and characterization of quinolone-resistant mutants obtained in vitro, Antimicrob. Agents Chemother. 2474-2481, 42 (10) (1998).

58- Morrissey I., Salman H., Bakker S., Farrell D., Bdb~ar C.M., Ridgway G., Serial passages of *Chlamydia* spp. to sub-inhibitory fluoroquinolone concentrations and assessment of resistance development, *J. Antimicrob. Chemother.* 4g 757- 761, (2002).

59- Wang LL, Henson E, McClarty G. Characterization of trimethoprim- and sulphisoxazole-resistant *Chlamydia trachomatis*. *Mol Microbiol* 14:271-81, (1994).

60- OMS : STRATÉGIE MONDIALE DU SECTEUR DE LA SANTÉ CONTRE LES INFECTIONS SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLES, 2016-2021 : CADRE DE MISE EN ŒUVRE DANS LA RÉGION AFRICAINE AFR/RC67/7 13 juin (2017).

61- Prévalence de *Chlamydia trachomatis* chez les femmes consultant en centres de dépistage à la Réunion : C. Duval, E. Thore, L. Bruneau, G. Camuset, A. Ricou-Berthelot, J. Jaubert, P. Von Theoba Annales de Dermatologie et de Vénérologie Volume 145, Issue 12, Supplement, December, Pages S295-S296, (2018).

62- Norman J. Epidemiology of female genital *Chlamydia trachomatis* infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16 : 775-787, (2002).

63- Jacquemard F. Syndrome infectieux foetal. *EMC-Pédiatrie* 1 : 296-323, (2004).

64- Bellulo S, Bosdure E, David M, Rolain JM, Gorincour G, Dubus JC. Pneumonie du nourrisson à *Chlamydia trachomatis* : à propos de 2 cas atypiques. *Arch Pediatr* 19 : 142-145, (2012).

65- Sarlangue J, Castella C. Infections à *Chlamydia trachomatis* du nouveau-né et du nourrisson. *Arch Pediatr* 12 : S32-S34, (2005).

66- JEAN LOUP AVRIL - HENRY DABERNAT - FRANÇOIS DENIS - HENRI MONTEIL: Livre de bactériologie clinique (1992).

67- Sonnenberg P, Clifton S, Beddows S, Field N, Soldan K, Tanton C, et al. Prevalence, risk factors, and uptake of interventions for sexually transmitted infections in Britain: findings from the National Surveys of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal). *Lancet.*;382(9907):1795. 30 nov (2013).

68- JEAN MARIE BONNET BLANC Item 95 : Maladies sexuellement transmissibles : Infections urogénitales à gonocoque et *Chlamydia trachomatis* (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre) *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* Volume 139, n° 11 Spages A57-A61, octobre, (2012).

69- Workowski KA, Bolan GA. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm*; 64(RR-03:1-137) Rep (2015).

70- Lehtinen M, Paavonen J. Heat-shockprotein in the immunopathogenesis of chlamydialpelvicinflammatorydisease. In: OrfilaJ,Byrne GI, Chernesky MA, Grayston JT, Jones RB, et al., editors. "Chlamydial infection".Proceedings of the Eight International Symposium on Humanchlamydial infections. p. 599–610.(1994).

- 71-** Casadevall A, Pirofski LA. Host-pathogen interactions: basic concepts of microbial commensalism, colonization, infection and disease. *Infect Immun*;68:6511–8. (2000).
- 72-** Graysnot JT, Wang SP, Yeh LJ, Kuo CC. Importance of reinfection in the pathogenesis of trachoma. *Rev Infect Dis* ;7:717–25,(1985).
- 73-** World health organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections-2008 www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en (2012).
- 74 -** Newman L, Rowley J, Vander Hoorn S, Wijesooriya NS, Unemo M, Low N et al. Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global reporting. *PLoS One* Dec; 10 (12) (2015).
- 75-** European centre for disease prevention and control. Annual epidemiological - reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data, report (2013).
- 76-** European centre for disease prevention and control. Annual epidemiological - reporting on 2010 surveillance data and 2011 epidemic intelligence data, report (2012).
- 77-** Hérída M, Michel A, Goulet V, Janier M, Sednaoui P, Dupin N, et al. L'épidémiologie des infections sexuellement transmissibles en France. *Médecine Mal Infect.*;35(5):281-9, (2005).
- 78-** Bulletins des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles (2016). [THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE Infections uro-génitales à Chlamydia trachomatis chez les hommes consultant au CeGIDD de l'hôpital Saint-Antoine Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2016]
- 79-**Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC)-HCU-E editorial. Incidence of gonococcal and chlamydial infections and coverage of two laboratory surveillance networks, France, 2012 [THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE Infections uro-génitales à Chlamydia trachomatis chez les hommes consultant au CeGIDD de l'hôpital Saint-Antoine Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2016].
- 80-** Les chiffres 2015 des infections sexuellement transmissibles en France (disponible : <http://vih.org/20151201/chiffres-2015-du-vih-en-france/136979>).
- 81-** Chlamydioses, gonococcies, Syphilis : les chiffres des infections sexuellement transmissibles en 2017.
- 82-** Barbeyrac de.B, Juguet F, Bébéar C. Maladie de Nicolas et Favre. In: Elsevier Masson SAS P, editor. Encyclopédie Medico-chirurgicale (2009).
- 83-** Christerson L, de Vries HJ, de Barbeyrac B, Gaydos CA, Henrich B, Hoffmann S, et al. Typing of lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis strains. *Emerg Infect Dis*; 16:1777-9, (2010).

- 84-** Clerc M. IL, Le Roy C., Peuchant O., Bébéar C., Goulet V., de Barbeyrac B. Evolution du nombre de lymphogranulomatose vénérienne (LGV) rectale et d' infection rectale à *Chlamydia trachomatis* à souches non L en France 2002-2009. Bull Epidemiol Hebd;26-27-28:310-3, (2011).
- 85-** N Boffin, S Moreels, J Deblonde, V Van Casteren: Four sexually transmitted infections (STIs) in Belgian general practice: first results (2013–2014) of a nationwide continuing surveillance study (2013–2014).
- 86-** Rapport épidémiologique annuel. Rapport sur les données de surveillance de 2011 et les données de 2012 sur le renseignement épidémique, Centre européen de prévention et de contrôle des maladies, Stockholm (2013).
- 87-** Institut suédois de contrôle des maladies transmissibles.Rapport épidémiologique 2012. Smittskyddsinstitutet (2013).
- 88-** G. La Ruche, C. Bébéar B. de Barbeyrac, O. Peuchant ; Les infections génitales à *Chlamydia trachomatis* ; La Lettre de l'Infectiologue Tome XXVIII - no3 - mai-juin (2013).
- 89-** CDC - National overview of sexually Transmitted diseases (STDs).Disponible sur: <http://www.cdc.gov/std/stats14/surv-2014-print.pdf>.
- 90-**Harold C. Wiesenfeld, M.D., C.M ;Screening for *Chlamydia trachomatis* Infections in Women.(Sexually transmitted disease surveillance 2015. Atlanta: Department of Health and Human Services, 2016) N Engl J Med; 376:765-773, (2017).
- 91-** Torrone E, Papp J, Weinstock H. Prevalence of *Chlamydia trachomatis* genital infection among persons aged 14–39 years — United States, 2007–2012. MMWR Morb Mortal Wkly; 63:834-838 Rep (2014).
- 92-** Rebbapragada A, Kaul R. More than their sum in your parts: the mechanisms that underpin the mutually advantageous relationship between HIV and sexually transmitted infections. Drug Discov Today Dis Mech; 4(4):237–46, (2007).
- 93-** Y Choudhri, J Miller, J Sandhu, A Leon, J Aho.L'infection à chlamydia au Canada de 2010 à 2015,Infections transmises sexuellement Volume 44-2, le 1er février (2018)
- 94-** Infection à *Chlamydia trachomatis* chez de jeunes femmes enceintes dans le sud du Brésil: une étude transversale Cad. Saúde Pública vol.33 n ° 1 Rio de Janeiro 2017 Epub 13 février (2017).
- 95-** Miranda AE, CL de Szwarcwald, Peres RL, Prévalence et comportements à risque d'infection à *Chlamydia* dans une étude de population réalisée auprès d'adolescentes au Brésil. Sex Transm Dis; 31: 542-6 (2004).
- 96-** Pinto VM, CL de Szwarcwald, C. Baroni, Stringari LL, Inocêncio LA, Miranda AE. Prévalence de *Chlamydia trachomatis* et comportements à risque chez les parturientes âgées de 15 à 24 ans au Brésil. Sex Transm Dis; 38: 957-61, (2011).

- 97-** Secrétariat de la Communauté du Pacifique, ministère de la Santé des Îles Salomon. Surveillance de deuxième génération des femmes et des jeunes prénatales, Îles Salomon. (2009).
- 98-** A Roth, A W Solomon and D C Mabey M Marks, H Kako, R Butcher, B Lauri, E Puiahi, R Pitakaka, O Sokana, G doi ; Solomon Islands in female clinic attendees in Honiara, Prevalence of sexually transmitted infections Kilua,; 10.1136/bmjopen-007276; (2014).
- 99-** Centre national d'épidémiologie du VIH et de recherche clinique. Rapport de surveillance annuel 2001: VIH / sida, hépatite C et infections sexuellement transmissibles en Australie. Sydney: NCHECR, (2001).
- 100-** The Kirby Institute (2017a) HIV, viral hepatitis and sexually transmissible infection in Australie. Annuel report (2017).
- 101-** Mahafzah AM, Al-Ramahi MQ, Asa'd AM, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among sexually active Jordanian females. Sex Transm Dis 35:607–10, (2008).
- 102-** Dunia A. Alfarraj, PhD, Ali M. Somily, MD, FRCPC, Rasheed M. Alssum, PhD, Zeinab M. Abotalib, MD, Amal A. El-Sayed, MD, Hazim H. Al-Mandeel, MD Saudi Med J ; The prevalence of Chlamydia trachomatis infection among Saudi women attending the infertility clinic in Central Saudi Arabia; Vol. 36 (1), (2015).
- 103-** Marashi SMA, Moulana Z, Fooladi AAI, Karim MM. Comparison of genital C. Trachomatis infection incidence between women with infertility and healthy women in Iran using PCR and immunofluorescence methods. Jundishapur J Microbiol 7: 1-4 (2014).
- 104-** World Health Organization Department of Reproductive Health Research, Geneva, Switzerland, (2012).
- 105-** Adachi K, Nielsen-Saines K, Klausner JD. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy: the global challenge of preventing adverse pregnancy and infant outcomes in sub-Saharan Africa and Asia.1–21, (2016).
- 106-** Labbé AC, Givre E, Deslandes S, et al. Mycoplasma genitalium n'est pas associé à des conséquences défavorables de la grossesse en Guinée-Bissau. Sex Transm Infect ; 78 : 289 – 91, (2002).
- 107-** Månsson F, Camara C, Biai A, et al. Prévalence élevée de VIH-1, VIH-2 et autres infections sexuellement transmissibles chez les femmes fréquentant deux dispensaires de santé sexuelle à Bissau, en Guinée-Bissau, en Afrique de l'Ouest. Int J STD AIDS ; 21: 631 – 5, (2010).
- 108-** Nwankwo EO, Sadiq MN. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among patients attending infertility and sexually transmitted diseases clinic (STD) in Kano, North Western Nigeria. Afr Health Sci; 14: 672-678, (2014).
- 109-** Kouyoumjian S, Mumtaz G, Hilmi N, Zidouh A, El Rhilani H, Alami K, et al. The epidemiology of HIV infection in Morocco: systematic review and data synthesis. Int J STD AIDS. 24:507-16, (2013).

- 110-** La prévalence du trachome en Algérie est estimée à 5,5%, **15:11** Lundi, 09 Février(**2015**).
- 111- Ghardaïa:** lancement d'une campagne accélérée d'élimination du trachome Algérie Presse Service Publié dans Algérie Presse Service le 12 - 04 – (**2016**).
- 112-** Longbottom, D., and L. J. Coulter. Animal chlamydioses and zoonotic implications. *J. Comp. Pathol.* 128:217–244. (**2003**).
- 113-** Stamm, W. E. Chlamydia trachomatis infections: progress and problems. *J. Infect. Dis.* 179(Suppl. 2):S380–S383.(**1999**).
- 114-** WHO. In: Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections: overview and estimates. Geneva: WHO; p. 10–4. (**2001**).
- 115-**De Barbeyrac B, Clerc M, Imounga L, Obeniche F, Peuchant O, Le Roy C et al. Le point sur l'épidémiologie et le diagnostic des chlamydioses humaines en France. *Revue francophone des laboratoires* 429 bis : 39-41. (**2011**).
- 116-**de Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrousse S, Moraté C, Renaudin H, et al. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique in vitro: infections génitales à Chlamydia trachomatis et infections respiratoires à Chlamydia pneumoniae et Mycoplasma pneumoniae. *Ann Biol Clin*;64(5):409-19. (**2006**).
- 117-** Dr F CARCENAC, Dr G CARCENAC, Dr CARRERE, Dr DELORIME, Me RIMPAULT, Dr PIET, Dr LABROUSSE, Me BUFFIERE, Dr AFOLAYAN. Diagnostic biologique des infections à Chlamydiae trachomatis (1) Données INVS, http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/s2_m_epidemiologie_des_ist_france_et_europe_f_lot.pdf] (**2015**).
- 118-** Chaine B. et Janier M. Urétrites. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales-Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie, 98-440-A-10, Maladies infectieuses, 8-003-K-10, 8 p. (**2002**).
- 119-** Low N, McCarthy A, Macleod J, Salisbury C, Campbell R, Roberts TE, et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for génital chlamydial infection. *Health Technol Assess Winch Engl. mars*; 11(8):iii-iv, ix-xii, 1-165.(**2007**).
- 120-** Hamdad F, Orfila J. et Boulanger J-C. Infections urogénitales féminines à Chlamydia trachomatis. Meilleures approches diagnostiques. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 1064–1074, (**2004**).
- 121-** Trebach JD, Chaulk CP, Page KR, Tuddenham S, Ghanem KG. Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis among women reporting extragenital exposures. *Sex Transm Dis* 42:233-239, (**2015**).
- 122-** CNGOF - Recommandations pour la pratique clinique : infections génitales hautes. [Cité 27 juin 2016]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_infections_2012.pdf].

- 123** - Aynaud O. et Dupin N. Maladies sexuellement transmissibles chez l'homme. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Urologie, 18-690-A-10, 16 p. (2003).
- 124**-GDOURA R., DAOUDI F., BOUZID F., BEN SALAH F., CHAIGNEAUX C., SUEUR J.M., EB F., REKIK S., HAMMAMI A., ORFILA J. : Detection of Chlamydia trachomatis in semen and urethral specimens from male members of infertile couples in Tunisia. Eur. J. Contracept Reprod Health, 6; 14-20, (2001).
- 125**-Paavonen J., Teisala K., Heinonen P-K., Aine R., Laine S., Lethnen M, et al Microbiological and histopathological findings in acute pelvic inflammatory disease. Br J Obstet Gynaecol; 94:454–60. (1987).
- 126**- Janier M. Maladies sexuellement transmissibles. Maladies vénériennes AKOS-Encyclopédie Pratique de Médecine 2-0695, (2001).
- 127** - Barbeyrac B. Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à chlamydia trachomatis (tome 1). ANAES/Service évaluation des technologies - Service évaluation économique / Février (2003).
- 128**-Jean-Claude BEANI : infections urogénitales à Chlamydia trachomatis et gonocoque en dehors de la maladie de Nicolas Favre (95b) janvier 2004 (Mise à jour mai (2005).
- 129**- Perlemuter L., Perlemuter G. et coll Guide de thérapeutique (infections sexuellement transmissibles) dermatologie.Masson Paris p 256, (2006).
- 130**- Kaveh M-MD. MRCP(Ed), DipGUM, DFFP, DipHIV. A review on infection with Chlamydia trachomatis Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology; Vol. 20, No. 6, pp. 941-951, (2006).
- 131**- Van Liere GAFS, Hoebe CJPA, Dukers-Muijers NHTM. Evaluation of the anatomical site distribution of chlamydia and gonorrhoea in men who have sex with men and in high-risk women by routine testing: cross-sectional study revealing missed opportunities for treatment strategies. Sex Transm Infect. 90(1):58-60, févr (2014).
- 132**- Patton ME, Kidd S, Llata E, Stenger M, Braxton J, Asbel L, et al. Extragenital gonorrhoea and chlamydia testing and infection among men who have sex with men--STD Surveillance Network, United States, 2010-2012. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am; 58(11):1564-70. juin(2014).
- 133**- Stamm WE, Holmes KK. Chlamydia trachomatis infections of the adult. Sex Transm Dis.; 3: 407-22. (1999).
- 134**- Dupin N, Janier M, Bouscarat F, Milpied B, Vexiau-Robert D, Dupuis F, et al. Infection à Chlamydia trachomatis. Ann Dermatol Venereol;133(8-9 Pt 2):2S13-4. (2006).
- 135**- Kuon W., Holzhütter H-G., Appel H., Grolms M., Kollnberger S., Traeder A. et al. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. J Immunol; 167: 4738–46. (2001).

- 136-** Park J, Marcus JL, Pandori M, Snell A, Philip SS, Bernstein KT. Sentinel surveillance for pharyngeal chlamydia and gonorrhea among men who have sex with men--San Francisco, 2010. *Sex Transm Dis.*; 39(6):482-4. Juin (2012).
- 137-** French CE, Hughes G, Nicholson A, Yung M, Ross JD, Williams T, et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis.*; 38(3):158-62. Mars (2011).
- 138-** Paavonen J, Egeert-Kruse. Chlamydia trachomatis, impact on the human reproduction. Human reproduction update. 24;433-47,Jun (1999).
- 139-** Fernandez H. Douleurs pelviennes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-070-A-10. (2007).
- 140-** Aujard Y. Infections néonatales (I). *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-002- R-90, 16 p, (2001).*
- 141-** Rebbapragada A, Kaul R. More than their sum in your parts: the mechanisms that underpin the mutually advantageous relationship between HIV and sexually transmitted infections. *Drug Discov Today Dis Mech*; 4(4):237-46. (2007).
- 142-** Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sexually Transmitted Infections.* 87(3):183-190, (2011).
- 143-** B. de Barbeyrac, F. Obeniche, O. Peuchant, C. Bébéar – journal des anti infectieux ,16-185-191. Méthodes de diagnostic des infections à Chlamydiae : directes et/ou sérodiagnostic ? Que choisir ? (2014).
- 144-** Visser A, Hoosen A. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infection. In: Chlamydia. Ed Mihai Mares, Eds InTech, Rijeka, Croatie : 327-342, (2012).]
- 145-** Société française de microbiologie. Chlamydia trachomatis et Chlamydophila spp. In : Rémic. Eds Société française de microbiologie, Ed Société française de microbiologie, Paris, France : 207-214. (2010).
- 146-** Corsaro D, Le Faou A. Microbiologie cellulaire et moléculaire des Chlamydia. In : Chlamydia. Ed Larpent JP, Corsaro D, Le Faou A, Eds Lavoisier, Paris, France : 17-26. (2002).
- 147-** Balla E, Petrovay F. Chlamydia trachomatis infections in neonates. In: Chlamydia. Ed Mihai Mares, Eds InTech, Rijeka, Croatie: 133-156. (2012).
- 148-** Recommendations for the laboratory based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* — 2014. *MMWR Recomm*; 63(RR-02): 1-19). Rep (2014).
- 149-** EYQUEM. A, ALOUF. J, MONTAGNIER. L. *Traité de microbiologie clinique*, Ed. Piccin Nuova Libreria, (1998).
- 150-** Hamdad-Daoudi F. Diagnostic d'une infection à Chlamydia trachomatis. Apport des techniques d'amplification génique p. 1-232. (2003).

- 151-** De Barbeyrac B, Peuchant O, Le Roy C, Clerc M, Imounga L, Bebear C. Infection à *Chlamydia trachomatis*: quoi de neuf. *Feuillets de Biologie*.;53(306):33-37.Mai (2012).
- 152-** Van Belkum, A., P. T. Tassios, L. Dijkshoorn, S. Haeggman, B. Cookson, N. K. Fry, V. Fussing, J. Green, E. Feil, P. Gerner-Smidt, S. Brisse, and M. Struelens. Guidelines for the validation and application of typing methods for use in bacterial epidemiology. *Clin Microbiol Infect* 13 Suppl 3:1- 46, (2007).
- 153-** Pedersen, L. N., B. Herrmann, and J. K. Moller. Typing *Chlamydia trachomatis*: from egg yolk to nanotechnology. *FEMS Immunol Med Microbiol* 55:120-30, (2009).
- 154-** Bush, R. M., and K. D. Everett. Molecular evolution of the Chlamydiaceae. *Int J Syst Evol Microbiol* 51:203-20, (2001).
- 155-** Brinkman FSL, Blanchard JL, Cherkasov A, Av Gay Y, Brunham RC, Fernandez RC, et al. Evidence that plant-like genes in *Chlamydia* species reflect an ancestral relationship between Chlamydiaceae, cyanobacteria, and the chloroplast. *Genome Res*; 12:1159-67, (2002).
- 156-** Wang, S. P., C. C. Kuo, and J. T. Grayston. A simplified method for immunological typing of trachoma-inclusion conjunctivitis-lymphogranuloma venereum organisms. *Infect Immun* 7:356-60. (1973).
- 157-** Wang, S. P., and J. T. Grayston. Three new serovars of *Chlamydia trachomatis*: Da, Ia, and L2a. *J Infect Dis* 163:403-5. (1991).
- 158-** Birkelund, S., and R. S. Stephens. Construction of physical and genetic maps of *Chlamydia trachomatis* serovar L2 by pulsed-field gel electrophoresis. *J Bacteriol* 174:2742-7, (1992).
- 159-** Rodriguez, P., A. Allardet-Servent, B. de Barbeyrac, M. Ramuz, and C. Bébéar. Genetic variability among *Chlamydia trachomatis* reference and clinical strains analyzed by pulsed-field gel electrophoresis. *J Clin Microbiol* 32:2921-8, (1994).
- 160-** Peterson, E. M., and L. M. de la Maza. Restriction endonuclease analysis of DNA from *Chlamydia trachomatis* biovars. *J Clin Microbiol* 26:625- 9, (1988).
- 161-** Yoshida, H., Y. Kishi, S. Shiga, and T. Hagiwara. Differentiation of *Chlamydia* species by combined use of polymerase chain reaction and restriction endonuclease analysis. *Microbiol Immunol* 42:411-4, (1988).
- 162-** Ngandjio, A., M. Clerc, M. C. Fonkoua, J. Thonnon, F. Lunel, C. Bébéar, A. Bianchi, and B. De Barbeyrac. Restriction endonuclease patterns of the *omp1* gene of reference *Chlamydia trachomatis* strains and characterization of isolates from Cameroonian students. *J Med Microbiol* 53:47-50, (2004).
- 163-** Vanrompay, D., P. Butaye, C. Sayada, R. Ducatelle, and F. Haesebrouck. Characterization of avian *Chlamydia psittaci* strains using *omp1* restriction mapping and serovar-specific monoclonal antibodies. *Res Microbiol* 148:327-33, (1997).

- 164-** Demkin, V. V., and A. L. Zimin. A new amplification target for PCRRFLP detection and identification of Chlamydiae species. *Arch Microbiol* 183:169-75, (2005).
- 165-** Herrmann, B., O. Winqvist, J. G. Mattsson, and L. A. Kirsebom. Differentiation of *Chlamydia* spp. by sequence determination and restriction endonuclease cleavage of RNase P RNA genes. *J Clin Microbiol* 34:1897- 902, (1996).
- 166-** Régli, A. Amplification génique appliquée au marquage épidémiologique, p. 303-313. In J. Freney, F. Renaud, R. Leclercq, and P. Riegel (ed.), *Précis de bactériologie clinique*. ESKA, Paris, (2007).
- 167-** Janssen, P., R. Coopman, G. Huys, J. Swings, M. Bleeker, P. Vos, M. Zabeau, and K. Kersters. Evaluation of the DNA fingerprinting method AFLP as a new tool in bacterial taxonomy. *Microbiology* 142 (Pt 7):1881-93., 213, (1996).
- 168-** Morré, S. A., J. M. Ossewaarde, P. H. Savelkoul, J. Stoof, C. J. Meijer, and A. J. van den Brule. Analysis of genetic heterogeneity in *Chlamydia trachomatis* clinical isolates of serovars D, E, and F by amplified fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol* 38:3463-6, (2000).
- 169-** Jalal, H., H. Stephen, S. Alexander, C. Carne, and C. Sonnex. Development of real-time PCR assays for genotyping of *Chlamydia trachomatis*. *J Clin Microbiol* 45:2649-53, (2007).
- 170-** Stevens, M. P., J. Twin, C. K. Fairley, B. Donovan, S. E. Tan, J. Yu, S. M. Garland, and S. N. Tabrizi. Development and evaluation of an ompA quantitative real-time PCR assay for *Chlamydia trachomatis* serovar determination. *J Clin Microbiol* 48:2060-5, (2010).
- 171-** Gundry, C. N., J. G. Vandersteen, G. H. Reed, R. J. Pryor, J. Chen, and C. T. Wittwer. Amplicon melting analysis with labeled primers: a closed tube method for differentiating homozygotes and heterozygotes. *Clin Chem* 49:396-406, (2003).
- 172-** Raheison, S., M. Clerc, S. Trombert, S. Cado, F. Normandin, C. Bébéar, and B. de Barbeyrac. Real-time high resolution melting PCR for identification of the Swedish variant of *Chlamydia trachomatis*. *J Microbiol Methods* 78:101-3, (2009).
- 173-** Cai, L., F. Kong, C. Toi, S. van Hal, and G. L. Gilbert. Differentiation of *Chlamydia trachomatis* lymphogranuloma venereum-related serovars from other serovars using multiplex allele-specific polymerase chain reaction and high-resolution melting analysis. *Int J STD AIDS* 21:101-4, (2010).
- 174-** Li, J. H., Y. P. Yin, H. P. Zheng, M. Y. Zhong, R. R. Peng, B. Wang, and X. S. Chen. A high-resolution melting analysis for genotyping urogenital *Chlamydia trachomatis*. *Diagn Microbiol Infect Dis* 68:366-74, (2010).
- 175-** Wang, Y., E. A. Berg, X. Feng, L. Shen, T. Smith, C. E. Costello, and Y. X. Zhang. Identification of surface-exposed components of MOMP of *Chlamydia trachomatis* serovar F. *Protein Sci* 15:122-34, (2006).

- 176-** Spaargaren, J., H. S. Fennema, S. A. Morré, H. J. de Vries, and R. A. Coutinho. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis* 11:1090-2, (2005).
- 177-** Nunes, A., M. J. Borrego, B. Nunes, C. Florindo, and J. P. Gomes. Evolutionary dynamics of *ompA*, the gene encoding the *Chlamydia trachomatis* key antigen. *J Bacteriol* 191:7182-92, (2009).
- 178-** Bogard, M., N. Ameziane, and J. Lamoril. Microarray d'ADN et profils d'expression des gènes. Première partie : concept, fabrication et mise en oeuvre. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 23:71-88, (2008).
- 179-** Dunbar, S. A. Applications of Luminex xMAP technology for rapid, highthroughput multiplexed nucleic acid detection. *Clin Chim Acta* 363:71-82, (2006).
- 180-** Monecke, S., B. Berger-Bachi, G. Coombs, A. Holmes, I. Kay, A. Kearns, H. J. Linde, F. O'Brien, P. Slickers, and R. Ehricht. Comparative genomics and DNA array-based genotyping of pandemic *Staphylococcus aureus* strains encoding Panton-Valentine leukocidin. *Clin Microbiol Infect* 13:236-49, (2007).
- 181-** Quint, K. D., D. T. Geraets, H. A. van den Munckhof, M. N. de Koning, V. Smelov, W. J. Melchers, H. J. de Vries, S. A. Morré, C. J. Meijer, D. C. van Alewijk, L. J. van Doorn, and W. G. Quint. Evaluation of a novel *Chlamydia trachomatis* microsphere suspension assay for detection and genotyping of the different serovars in clinical samples. *J Mol Diagn* 13:152-9, (2011).
- 182-** Tortora et Derrickson (2014).
- 183-** <http://www.cpma-ulg.be/physiologie.html> : Physiologie de la reproduction humaine.
- 184-** <http://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/sexualite/appareil-genital-feminin/organes-genitaux-internes-femme> : Appareil génital féminin; Organes génitaux internes de la femme ?.
- 185-** Delaroché L, Patrat C; Fécondation dans l'espèce humaine. EMC-Obstétrique/Gynécologie (article 5-001-A-10)(2012)
- 186-** Bry-Gaillard H, Massin N, Young I. Infertilité de couple : étiologies et prise en charge. EMC-Endocrinologie-Nutrition (article 10-030-A-10)(2014).
- 187-** Hugon-Rodin J, Christin-Maitre S. Insuffisance ovarienne prématurée. EMC Endocrinologie-Nutrition (Article 10-027-C-20)(2012).
- 188-** BASHIN S., DE KRETZER D.M., BAKER H.W.G. : Pathophysiology and natural history of male infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab* ; 79 :1525-1529(1994).
- 189-** SESHAGIRI P.B. : Molecular insights into the causes of male infertility. *J. Biosci*; 26 : 429-435(2001).
- 190-** KLEIMAN S.E., MAYMON B.B.S., YOGEV L., PAZ G., YAVETZ H. : Prognostic value of Y deletion analysis. *Hum. Reprod*; 3 : 3032-3038(2001).
- 191-** Toppari J, Larsen J, Christiansen P, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* ; 104 : 741–803(1996)
- 192-** Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update*; 7 : 282–6(2001).

- 193-** Sharpe RM, Irvine DS. How strong is the evidence of a link between environmental chemicals and adverse effects on human reproductive health ? *Br Med J*; 328 : 447–51(**2004**).
- 194-** Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder² with environmental aspects. *Hum Reprod*; 16 : 972–8(**2001**).
- 195-** <http://www.clara-aix.fr> ; Médicaments et fertilité(**2014**).
- 196-** De Barbeyrac B, Peuchant O, Le Rov C, Clerc M, Imounga L, Bébéar C. Infection à Chlamydia trachomatis : quoi de neuf ?, feuillets de biologie, VOL LIII N°306(**Mai 2012**)
- 197-** Diagnostique Biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis. Avis sur les Actes, HSA, 1-79(**2010**) .
- 198-** Item n°95 : Maladies sexuellement transmissibles : infections urogénitales à gonocoque. Santé et environnement, maladies transmissibles, module 7.59-63. *Ann Dermatol Vénéréol*; 132 : 7S59-7S63(**2005**).
- 199-** BONJIOVANNI I, CHADAPAUD S. Note de cadrage : Stratégies de Dépistage de l'Infection à Neisseria gonorrhoeae en France en 2009. HSA; 1-45(**2009**) .
- 200-** Stratégie de contrôle des maladies transmissibles. Ministère de la communauté Française. Directio générale de la santé (**2003**).
- 201-** Perlemuter L., Perlemuter G. et coll Guide de thérapeutique (infections sexuellement transmissibles)← dermatologie. Masson Paris. p 256(**2006**).
- 202-** French CE, Hughes G, Nicholson A, Yung M, Ross JD, Williams T, et al. Estimation of the rate of pelvic inflammatory disease diagnoses: trends in England, 2000-2008. *Sex Transm Dis*; 38(3):158-62(**mars 2011**).
- 203-** CHAINE B, LASSAU F, JANIER M. Infections à gonocoques : aspects actuels et prise en charge, *Rev Prat*; 60 : 533-8(**2010**).
- 204-** SCRIVENER Y, CRIBIER B. Infections urogénitales à gonocoques et à Chlamydia (en dehors de la maladie de Nicolas-Favre) : épidémiologie, diagnostic, évolution, traitement. *Rev Pra*; 51(4) : 453-8(**2001**).
- 205-** FARHID, DUPIN N. Infections sexuellement transmissibles. Gonococci, chlamydioses, Syphilis *Rev Prat*; 57(13) : 1471-80(**2007**).
- 206-** International Union Against Sexually Transmitted Infection, World Health Organization, Bignell European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS* 2009 ; 20(7) : 453-7(**2009**).
- 207-** world health organization. Sexually transmitted infections. Factsheet 110. Available from : <http://www.who.int/medicentre/factsheet/fs110/en/>(**2007**)..
- 208-** Judlin P. Chlamydiae et mycoplasmes, dépistage...Et après?; CNGOF, Extrait des mises à jour en gynécologie médicale (**2007**).
- 209-** Bebear C, Bebear CM. Infection humaine à mycoplasmes, *Revue francophone des laboratoires*; 391: 64-66 (**2007**).
- 210-** Alcaraz I, Dupin N, Janier M. Mycoplasmes génitaux. *Ann Dermatol Venereol*; 133: 2S 17-8(**2006**).
- 211-** Judlin P. Genital mycoplasmas. *Science direct* (**2003**) .
- 212-** Nyirjesy P. Nongonococcal and nonchlamydial cervicitis. *Curr Infet Dis Resp*; 3: 540-5(**2001**).
- 213-** Bebear CM. Mycoplasmes et chlamydia. Elsevier Masson SAS (**2002**).
- 214-** Clausen HF, Fedder J, Drasback M, et al. Serological investigation of M.genitalium in infertile women. *Hum Reprod*; 16: 1866-74(**2001**).

- 215-** Lenk S, Schroeder J. Genitourinary tuberculosis. *Curr Opin Urol*;11:93-98(**2001**).
- 216-** Briceno Mayz O, Egozcue Vilarasau S, Puigvert Martinez A. TESE-ICSI in the treatment of male infertility secondary to tuberculosis. Report of a case. *Arch Esp Urol*;53:39-42. (article en espagnol résumé en anglais(**2000**)).
- 217-** Merino G, Carranza-Lira S, Murrieta S, Rodriguez L, Cuevas E, Moran C. Bacterial infection and semen characteristics in infertile men. *Arch Androl*; 35:43-47(**1995**).
- 218-** Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*;189(1):12–9(**1999**).
- 219-** Franco EL, Rohan TE, Villa LL. Epidemiologic evidence and human papillomavirus infection as a necessary cause of cervical cancer. *J Natl Cancer Inst*;91(6):506–11(**1999**).
- 220-** Leport, P. Longuet, A. Gervais, JL. Vildé. Manifestations cliniques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses; [Article 8-050-B-10](**2002**).
- 221-** M. Janier. Infection par les virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Syndrome d'immunodéficience acquise (sida). *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.*; Chapitre 4.5; pp 216-223(**2008**).
- 222-** Luc Perrin, Marie-Charlotte Bernard. Primary HIV infection: from diagnosis to treatment. Combination therapy of AIDS, *Milestones in Drug Therapy MDT*; pp 87-98(**2004**).
- 223-** : Johan Chanal. Manifestation cutanée de l'infection VIH. *Dermatologie infectieuse*; Chapitre 55; pp 301-306(**2014**).
- 224-** O. Zehou, M. Janier, E. Caumes. Manifestations dermatologiques de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. EMC-Maladies infectieuses; [Article 8-050-D-20] (**2013**).
- 225-** Penny Lewthwaite, Ed Wilkins. Natural history of HIV/AIDS; HIV and AIDS. *Medicine*; 37(7) : 333-337(**2002**).
- 226-** OMS. Traitement antirétroviral de l'infection à VIH chez l'adulte et l'adolescent en situation de ressources limitées : vers un accès universel recommandations pour une approche de santé publique(**2011**).
- 227-** CDC. Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings(**2006**).
- 228-** Cudmore SL, Delgaty KL, Hayward-McClelland SF, Petrin DP, Garber GE. Treatment of infections caused by metronidazole-resistant *Trichomonas vaginalis*. *Clin Microbiol Rev*;17:783–93(**2004**).
- 229-** Gupta PK, Frost JK. Cytopathology and histopathology of the female genital tract in *Trichomonas vaginalis* infection. Dans : Honigberg BM (éd.). *Trichomonas parasitic in humans*. New York: Springer-Verlag, pp. 274–90(**1990**).
- 230-** Heine P, MacGregor JA. *Trichomonas vaginalis*: are-emerging pathogen. *Clin Obstet Gynecol*;36:137–14(**1993**).
- 231-** Seña AC, Miller WC, Hobbs MM, Schwebke JR, Leone PA, Swygard H, Atashili J, Cohen MS. *Trichomonas vaginalis* infection in male sexual partners: implications for diagnosis, treatment, and prevention. *Clin Infect Dis*;44:13–22(**2007**).
- 232-** La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE. Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl*;34:e330–47(**2011**).

- 233-** Martinez-Garcia F, Regadera J, Mayer R, Sanchez S, Nistal M. Protozoan infections in the male genital tract. *J Urol*;156:340–9(1996).
- 234-** Mali NM, Hazari KT, Meherji PK. Interaction between *T. vaginalis* and human spermatozoa in the genital tract: Papanicolaou stained cervical smear findings. *Acta Cytol*;50:357–8(2006).
- 235-** BALASCH J, MARTINEZ-ROMAN S, CREUS M, CAMPO E, FORTUNY A & VANRELL JA - Schistosomiasis : an unusual cause of tubal infertility. *Human reproduction*, **10** , 1725-1727. (1995).
- 236-** EOGAN M, COULTER-SMITH S, FLAVIN R, GILLAN J, McKENNA P & O'MALLEY A - Ectopic pregnancy associated with tubal schistosomiasis. *Irish Med J*, **95** , 500.(2002).
- 237-** Eb F. Physiopathologie des infections à Chlamydia trachomatis. In : Mycoplasmes et Chlamydiae. Ed Nicolas JC, Bébéar C, Eds Edition scientifiques et médicales Elsevier, Paris, France : 69-87(2002).
- 238-** McCoy AJ, Maurelli AT. Building the invisible wall: updating the Chlamydial peptidoglycan anomaly. *Trends Microbiol*;14 :70-7(2006).
- 239-** ERBENGI T. : Ultrastructural observations on the entry of Chlamydia trachomatis into human spermatozoa. *Hum. Reprod*; 8 : 416-421(1993)..
- 240-** Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A, Unzeitig V. Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand*: 83: 656–660(2004).
- 241-** Eley A, Pacey A, Galdiero M N, Galdiero M R, Galdiero F C. Can Chlamydia trachomatis directly damage your sperm? ; *Lancet Infect Dis*; 5: 53–57(2005).
- 242-** Saeidi S, Shapouri F, Amirchaghmaghi E, Hoseinifar H, Sabbaghian M, Sadighi Gilani MA, Pacey AA, Aflatoonian R. Sperm protection in the male reproductive tract by Toll-like receptors. *Andrologia*. doi: 10.1111/and.12149(**Septembre 2013**).
- 243-** Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. *Fertil Steril*. Aug;90(2):328-34(2008).
- 244-** Segnini A, Camejo MI, Proverbio F. *Chlamydia trachomatis* and sperm lipid peroxidation in infertile men. *Asian J Androl*;5:47-49(2003).
- 245-** Bébéar C, De Barbeyrac B. Genital Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Inf*. 2009 Jan;15(1):4-10. //20. Manavi K. A review on infection with Chlamydia trachomatis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*;20(6):941-951(**Aout 2006**).
- 246-** Morrison RP. Differential sensitivities of *Chlamydia trachomatis* strains to inhibitory effects of γ -interferon. *Infect Immun*;6:6038–40(2000).
- 247-** Perfettini JL, Darvillet T, Dautry-Varsat A, Rank RG, Ojcius DM. Inhibition of apoptosis by gamma interferon in cells and mice infected with *Chlamydia muridarum* (the mouse pneumonitis strain of *Chlamydia trachomatis*). *Infect Immun*;70:2559–65(2002).
- 248-** Gwee A, Curtis N. Ureaplasma - Are you sitting comfortable? ; *Journal of infection*, 68: S19-S23(2014).
- 249-** Samra Z, Rosenberg S, Dan M. Susceptibility of Ureaplasma urealyticum to tetracycline, doxycycline, erythromycin, roxithromycin, clarithromycin, azithromycin, levofloxacin and moxifloxacin. *J Chemother*; 23(2):77e9 (**Avril 2011**).
- 250-** McCormack WM. Susceptibility of mycoplasmas to antimicrobial agents: clinical implications. *Clin Infect Dis*; 17(Suppl 1):S200e1(1993)..

- 251-** Bébéar CM, de Barbeyrac B, Pereyre S, Bébéar C. Mycoplasmes et chlamydiae : sensibilité et résistance aux antibiotiques. *Rev Fr Lab*;392:77–85(2007).
- 252-** Kimberly A. Workowski, MD, Gail A. Bolan, MD Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 / 64(RR3);1-137(Juin 2015).
- 253-** Bourret A, Fauconnier A, Brun JL. Prise en charge d'une infection génitale haute non compliquée;41(8):864-74(2012).
- 254-** Briggs GC, Freeman RK, Yaffe SJ. Drogues pendant la grossesse et l'allaitement, 9e éd. Philadelphie, PA: Lippincott Williams & Wilkins(2011).
- 255-** Geisler WM, Uniyal A, Lee JY et al. Azithromycine versus doxycycline pour l'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis* . *N Engl J Med*; 373: 2512 – 2521(2015).
- 256-** Phillips R, J Kintner, J Whittimore et al. *Chlamydia muridarum* entre dans un état viable mais non infectieux chez des souris BALB / c traitées à l'amoxicilline. *Microbes and Infection*; 14: 1177–85(2012).
- 257-** CDC. Chlamydial infections <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/chlamydialinfections.htm>(2010)
- 258-** HAS. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce- Recommandations. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_rec.pdf.(septembre 2001).
- 259-** Van der Bij AK, Spaargaren J, Morré SA, Fennema HSA, Mindel A, Coutinho RA, et al. Diagnostic and clinical implications of anorectallymphogranulomavenereum in men who have sexwithmen: A retrospective case-control study. *ClinInfect Dis*;42:186-94(2006).
- 260-** Mechai F, de Barbeyrac B, Aoun O, Merens A, Imbert P, Rapp C. Doxycyclinefailure in lymphogranulomavenereum. *SexTransm Infect Aug*;86:278-9.
- 261-** Mardh PA, Persson K. Is there a need for rescreening of patients treated for genitalchlamydial infections? *Int J StdAids*;13:363-7(2002).
- 262-** De Barbeyrac B. Actualités sur l'infection à *Chlamydia trachomatis*. *Presse Med*; 42: 440–445(2013).
- 263-** Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of *Chlamydia trachomatis* infections. *Int J StdAids*; 21(11):729-37(2010).
- 264-** Rupp J, Gebert A, Solbach W, Maass M. Serine-to-asparagine substitution in the *GyrA* gene leads to quinolone resistance in moxifloxacin-exposed *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother*;49:406-7(2005).
- 265-** commission on chronic illnesschronic illness in the united states : Volume 1. Prevention of chronic illness, Cambridge, Mass, Harvard Univesity Press, p. 45(1957).
- 266-** Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, Taylor-Robinson D, Hay P. Randomised controlled trial of screening for *Chlamydia trachomatis* to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. *Bmj*;340:c1642(2010).
- 267-** Organisation Mondiale de la Santé. Principes et pratiques du dépistage des maladies. OMS : (1970).
- 268-** Agence Régionale de Santé. Infections Sexuellement Transmissibles (IST). Available from:http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Infections-sexuellement_transm.124234.0.html.
- 269-** Gelly J, Moryoussef A, Le Bel J, Nougairède M (2012) Dépistage des infections génitales basses à *Chlamydia trachomatis* : revue de la littérature. *Exercer*;104:228-33(2012).

- 270-** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à Chlamydia trachomatis en France. Paris : ANAES [Tome 2. Available from : http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome2_synth.pdf](**2003**).
- 271-** Hamdad F, Orfila F (2005) Diagnostic d'une infection uro-génitale à Chlamydia trachomatis. Apport des techniques d'amplification génique. Prog Urol; 15 :598- 601(**2005**).
- 272-** Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de l'infection à chlamydia trachomatis. Available from : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_document_davis.pdf(**Juillet 2010**)
- 273-** Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé .Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à chlamydia trachomatis. Paris : ANAES, [Tome 1] . Available from :http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome2_synth.pdf. (**2003**)
- 274-** Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de l'infection à chlamydia trachomatis. Available from : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia> (**Juillet 2010**)
- 275-** Bebear C Mycoplasme et chlamydia. Elsevier, Paris, 145 p(**2002**).
- 276-** Organisation mondiale de la santé. Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. OMS : Available from : http://www.who.int/hiv/pub/sti/STIguidelines2003_fr.pdf(**2005**)
- 277-** OMS. Stratégies et méthodes analytiques pour le renforcement de la surveillance des infections sexuellement transmissibles Disponible sur:<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241504478/fr/>(**2012**)
- 278-** Jones R, Boag F. Screening for Chlamydia trachomatis. BMJ : British Medical Journal;334(7596):703-704(**2007**).
- 279-** De Montigny G.Le dépistage organisé de l'infection à Chlamydia trachomatis: revue de la littérature française et internationale, propositions. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine. Université de Lyon 1, 109 p(**2016**).
- 280-** Public Health England .Chlamydia Testing Training in Europe (CATTE). [Internet]. Disponible sur:<http://stitraining.eu/fr/>(**2017**).
- 281-** Peipert JF. Genital chlamydial infections. New England Journal of MedicineDec; 349(25):2424-2430(**2003**)
- 282-** OMS. Projets de stratégies mondiales du secteur de la santé. IST 2016-2021 [Internet]. Disponible sur:http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_33-fr.pdf?ua=1 (**Juin 2017**)
- 283-** Naim M .Les uréthrites masculines gonococciques et non gonococciques en milieu militaires. Thèse de DESM (**1995**).
- 284-** Addad B.Enquete sur les maladies sexuellement transmissibles chez la femme algérienne à Alger, Oran et Mostaganem. Thèse de DESM (**1993**).

285- Naim M, Tiouit D, Amhis et Ramdani_Bouguessa N .Antibithérapie des Maladies sexuellement transmissibles .La lettre du Biologiste : Numéro spécial MST .Nov :25-28(2000)

Références des figures :

(A). CHLAMYDIA (Urethritisdoor Chlamydia trachomatis) dr. Jan R. Mekkes. Dermatoloog, AMC, Amsterdam. 16-04-2011 (JRM).

(B). Photo en microscopie électronique d'une inclusion à chlamydia dans une cellule infectée, Dr Mortemousque, Pr Gendre, Laboratoire de Microscopie électronique, Université de Bordeaux.https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSbUz_kkYbZmQ3Y67eX17iWqYFVMF83UjEPRzs_kRYQtYocuJZ4d9w

(C). <https://tineye.com/query/493baf6e3a334f3af846053aca8194a5ddac33e1?size=160>

http://www.techmicrobio.eu/images/stories/systematique/gram_negatif/Chlamydiae/chalmydiae2.gif

(D). Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, Sánchez LR, CuffiniC, Rivero VE. Chlamydia trachomatisinfection of the male genitaltract: An update. J. Reprod.Immunol. (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2013.05.002>.

(E).<https://tineye.com/query/a26023c0642ba03b7c1957335ee4a7278cd8dc4a?size=160><http://www.erectionsfortes.com/wp-content/uploads/2017/08/a-39.jpg>

(F). Cervicite du col de l'utérus: symptômes, traitement, caractéristiques diagnostiques<https://www.google.com/search?q=cervicite&source>.<https://tineye.com/query/0cbb1310a264afaa0540639c68c40711f1a0a2dc?size=160>

(G). https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSlSwpQ6pg4zwNUvR1RZsP4x5HoLA1Jr28-_HB1C_42GS7KY_Ee

(H). https://www.docteurcllic.com/galerie-photos/image_5825_400.jpg.

(I). <http://www.fertilitysolution.com/TR-12-NEW-T261-W905-H-S.jpg>

(J). https://www.docteurcllic.com/galerie-photos/image_3989_400.jpg

<https://www.docteurcllic.com/maladie/endometrite.aspx#Caract%C3%A9ristiques>
Endométrite : définition d'ENDOMÉTRITE, subst. Fém.

(K). Item 88 : Infections génitales de la femme : Salpingites et Infertilité tubaire - <http://www.dr-karazaitri-ma.com>.http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item88_2/site/html/salpingites/salpingites.jpg

(L). <http://twittibestwebsite.weebly.com/uploads/1/3/6/8/13681246/8780310.png>

<http://www.mastereyeassociates.com/Portals/60407/images/Chlamydial%20Conjunctivitis-resized600.jpg?width=350&height=217&name=Chlamydial%20Conjunctivitis-resized-600.jpg>

(M). Reconnaître et traiter une rectite infectieuse Volume 24, numéro 5, Mai 2017.

(N). Syndrome de Fitz-Hugh-Curtis - <http://www.dr-karazaitri-ma.com>.

(O). Artritis reactiva (síndrome de Reiter)-www.masdermatologia.com.

(P). Eley A, Pacey A, Galdiero M N, Galdiero M R, Galdiero F C. Can Chlamydia trachomatis directly damage yoursperm? ; *Lancet Infect Dis*2005; 5: 53–57

(Q).http://img.over-blog-kiwi.com/0/44/18/85/20181207/ob_fae00d_prelevement-vaginal-sous-speculum.jpg.

(R).<http://www.microbiologie-medicale.fr/produits-pathologiques/photos/prelevement-appareil-genital-masculin.jpg>

(S). De Barbeyrac B. Cours de bactériologie médicale, Chlamydia. Disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/chlamydia.html>.

(T). <http://www.microbes-edu.org/etudiant/chlamydia.html>.

(U). livre de bactériologie médicale techniques usuelles François Denis/Marie-Cecille Ploy / Christian Martin /Vincent Cattoir.

NOURI Rania	SAHNOUN Khadidja
E-mail : rania.n.pharmacy06@gmail.com	E-mail : ksahnoun4@gmail.com

RESUME :

Mots clés : *Chlamydia trachomatis*, cervicites, urétrites, stérilité, trachome, biologie moléculaire.

Chlamydia trachomatis est une bactérie pathogène strictement humaine à développement intracellulaire obligatoire, elle forme une inclusion intra-cytoplasmique très caractéristique.

Ct est l'un des principaux agents bactériens responsables d'infections sexuellement transmissibles chez les jeunes de moins de 25 ans, les infections à *Ct* des sous-types D... K provoquent chez l'homme des urétrites mucopurulentes, et chez la femme, des cervicites souvent latentes. Le caractère paucisymptomatique de l'infection urogénitale est à l'origine de la dissémination et des complications observées chez les deux sexes à savoir la stérilité.

Elle est également responsable des infections extra génitales, tel que le trachome qui est due essentiellement aux sous-types A, B et C de *Ct* et la Lymphogranulomatose vénérienne qui elle-même est due aux sous-types sérologiques L.

Le diagnostic des infections à *Ct* se fait essentiellement par les techniques d'amplifications géniques qui ont substitué les techniques sérologiques qui eux-mêmes conservent leurs intérêts particulièrement dans le diagnostic des infections hautes.

Le traitement est basé sur les antibiotiques ayant une forte pénétration cellulaire, en particulier l'azithromycine et la doxycycline.