REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE MEDEA

FACULTE DES SCIENCES

Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En : Sciences de la Nature et de la Vie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Par :

KAOUAH Assia
SAFARZITOUN Houda Rim

Thème :

Infection à *Chlamydia trachomatis* et Infertilité, Moyens de diagnostic en ALGERIE

Soutenue publiquement le : 21 /09 /2017. Devant le jury composé de :

BACHENE Mohamed Sadek	MAA	Etablissement	Président
KHAMES Maamar	MAA	Etablissement	Examinateur
Mr Zitouni Abderahmane	Médecin biologiste	Laboratoire d'analyses Médicales Médéa	Co-Encadreur
Mr Oumouna Mustapha	Professeur	Université de Médéa	Encadreur

Année universitaire 2016/2017

Dédicaces

On dédie ce mémoire, à nos chères familles qui nous ont toujours soutenues durant toute notre vie et à tous ceux qui nous ont accompagnées et soutenues durant ces années de formation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le professeur ***OUMOUNA Mustapha****, Professeur et doyen à la faculté des sciences de l'université de Médéa ainsi que responsable du master Immunologie et maladies infectieuses qui a accepté d'être notre promoteur de ce mémoire. Merci pour votre implication et pour votre soutien durant toutes ces années.*

A Monsieur le docteur ***ZITOUNI Abderahmane****, Médecin biologiste à Médéa, qui a accepté de participer à cette étude, d'être notre Co-promoteur. Merci pour votre patience, confiance, votre soutien et implication. Merci pour vos encouragements ainsi que votre disponibilité tout au long de ce travail.*

A Monsieur le docteur ***OULDROUIS Hachemi****, Médecin biologiste à Blida, qui a accepté de participer à cette étude, et qui nous a aidées et bien reçues durant la période de stage. Merci pour votre aide, votre implication ainsi que votre confiance. On remercie aussi tous le personnel du laboratoire d'analyses médicales de Blida.*

A Monsieur ***BENKORTBI Mohamed Fateh****, Médecin spécialiste en maladies infectieuses. Merci pour votre soutien ainsi que votre aide dans ce travail.*

On remercie aussi tous le personnel du ***laboratoire Bio-plus*** *d'Alger pour leur aide et leur implication dans cette étude.*

A nos ***chers parents****, Merci pour votre amour, votre soutien, votre confiance et surtout votre patience à toute épreuve de notre vie.*

Nous présentons nos sincères remerciements à nos enseignants de la faculté.

Nos profonds remerciements pour les membres de jury qui ont accepté d'évaluer notre travail.

Enfin à tous ceux qu'on oublie, qui ont fait un bout de chemin avec nous. En gros si vous vous sentez concernés, on vous dit merci !

Résumé :

Les infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis* sont des infections sexuellement transmissibles d'origine bactérienne, elles posent des problèmes de santé publique. Ces infections sont pauci ou asymptomatiques et constituent un risque important de complications et de transmission.

C.trachomatis, bactérie à multiplication intracellulaire obligatoire, est responsable chez les femmes de cervicite mucopurulente et / ou d'urétrite, pouvant se compliquer en une endométrite, une salpingite ou une Infection génitale haute et laissant de graves séquelles comme l'infertilité et la grossesse extra- utérine. Chez l'homme, l'urétrite non gonococcique est la présentation clinique la plus fréquente de l'infection par *C.trachomatis,* ce qui peut être compliqué par l'épididymite et l'orchite. La mise en évidence de l'infection à *C.trachomatis* peut se faire soit par diagnostic direct ou par diagnostic indirect (ou sérologie).

L'objectif de notre étude consiste à évaluer les différentes techniques de dépistage et de diagnostic disponibles en Algérie et leurs impacts sur la prise en charge du couple stérile.

La récolte des données des différents laboratoires qui utilisent deux différentes techniques nous ont permis de déduire que pour le diagnostic des infections à *C.trachomatis* le test d'immunochromatographie est acceptable mais il est préférable et dans le cadre du dépistage de l'infection d'utiliser la sérologie et la PCR pour leur fortes sensibilité et spécificité.

Mots clés : *C.trachomatis,* infertilité, diagnostic

Abstract :

Urogenital infections with *Chlamydia trachomatis* are sexually transmitted infections of bacterial origin, causing public health problems. These infections are pauci or asymptomatic and constitute a significant risk of complications and transmission.

C.trachomatis, a bacterium with obligatory intracellular multiplication, is responsible among women of mucopurulnt cervicitis and / or urethritis, which can become complicated in endometritis, salpingitis and high genital infection and leave severe sequelae such as infertility and ectopic pregnancy.

Among men, non-gonococcal urethritis is the most common clinical presentation of *C.trachomatis* infection, which can be complicated by epididymitis and orchitis.

The detection of *C. trachomatis* infection can be done either by direct diagnosis or by indirect diagnosis (or serology).The objective of our study is to evaluate the different screening and diagnosis techniques available in Algeria and their impact on the management of the sterile couple.

The collection of data from the different laboratories using two different techniques allowed us to deduce that for the diagnosis of *C.trachomatis* infections the immunochromatography test is acceptable but it is preferable and in the context of the screening of the infection, to use serology and PCR for their high sensitivity and specificity.

Keywords : *C.trachomatis* , infertility, diagnosis.

ملخص

داء المتدثرات أو الكلاميديا هو مرض معدي معروف كعدوى منقولة جنسيا بسبب نوع من البكتيريا المتدثرة الحثرية. يظهر اغلب المصابين بالعدوى بدون أعراض, لكن قد يستغرق ظهور الأعراض عدة أسابيع بعد الإصابة بالعدوى مما يزيد من احتمال تمرير الأمراض للآخرين. وعليه يعد داء المتدثرات من أكثر الأمراض المنقولة جنسيا انتشارا في العالم فالبكتيريا مسؤولة عند النساء في التهاب عنق الرحم المخاطي الاحليل, والتي يمكن أن تصبح معقدة, التهاب بطانة الرحم , التهاب البوق , وقد تنتشر العدوى إلى القناة التناسلية العليا لتسبب مرض الالتهاب . عند الرجال قد تسبب ما يسمى بالإحليل, التهاب البريخ و الخصية, و هي تلعب دورا رئيسيا في حالات العقم. يمكن الكشف عن هذه العدوى إما عن طريق التشخيص المباشر أو عن طريق علم الأمصال.

ا لهدف من دراستنا هو تقييم تقنيات مختلفة للفحص و التشخيص المتاحة في الجزائر.
لقد سمحت لنا البيانات التي تحصلنا عليها من مختبرات عدة و التي تستعمل طرق مختلفة في التشخيص , استنتاج أن تقنية التشخيص السريع تقنية مقبولة ولكن من الأفضل في سياق الكشف عن العدوى استخدام اختبار الأمصال وتقنية البيولوجيا الجزيئية و ذلك نظرا لمدى حساسيتها وخصوصيتها.

مفاتيح البحث : المتدثرة الحثرية , العقم , التشخيص

Liste des abréviations :

CPAF : Clamydial Protease Activating Factor
CR : Corps réticulé
CE : Corps élémentaire
CHSP : Chlamydial Heat Schok Protein 60
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
DAMPs : Damage Associated Molecular Patterns
DC : Dendritic Cell
EFG : Epidermal Growth Pathogen
EIA : Enzyme Immunoassays.
ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
FGT : Female Genital Tract
FCV : frottis cervico-vaginaux
FIV : Fecondation In vitro
GAG : Glycosaminoglycane
GM-CSF : Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
HPV : Human Papillomavirus
HLA-B27 : Humn Leucocyte Antigen B27
IFD : Immunofluorscence direct
IFN-γ : Interferon gamma
IFT : Infertilité tubaire
IST : Infection sexuellement transmissible
LCR : Ligase Chain Reaction
LPS : Lippopolysaccharide
Mbp : Mega paire de base
MIP : Maladie inflammatoire pelvienne
MST : Maladie sexuellement Transmissible
MOMP : Majeur Outer Membrane Protein
NAATs : Nucleic Acid Ampification Test
NK : Natural Killer
OMP 2 : Outer Membrane Protein 2
PAMPs : Pathogen Associated Molecuar Pattern
PCR : Polymerase Chain Reaction
POMPD : Polymorphic Outer Membrane Protein D
PRRs : Pattern Recognition Receptors
PV : prelevement vaginal
PU : Prélèvement urétral
RT-PCR : Real time-Polymerase Chain Reaction
TPC : Test Post coital
TDR : Test de diagnostic rapide
TFN-α : Tumor Factor Necrosis

Liste des figures :

Figure 1 : Cycle de vie de *Chlamydia* …… 05
Figure 2 : Facteurs de risque associés à l'infection par *Chlamydia* et autres IST …….. 08
Figure 3 : Causes d'infertilité féminine ……. 11
Figure 4 : Infection du tractus génital féminin par *C.trachomatis* ……. 13
Figure 5: Les quatre principaux modèles de développement de la pathologie associés à la stérilité suite à l'infection à *Chlamydia* chez les femmes …… 14
Figure 6 : Réponse immunitaire innée et adaptative à l'infection à Chlamydia ……. 23
Figure 7: Cytobrosse pour le prélèvement endocervical …… 31
Figure 8 : écouvillon utilisé pour prélèvement endocervical …….. 31
Figure 9: Bactopick pour le prélèvement urétral ……. 32
Figure 10 : Ecouvillon pour prélèvement urétral ……... 32
Figure 11 : Laveur de microplaque (gauche) et Lecteur ELISA (droite) …… 33
Figure 12 : Décomposition d'un test immunochromatographique latéral …… 34
Figure 13 : Thermocycleur pour PCR en temps réel …… 36
Figure 14 : Fréquence des personnes positive au test dans une population de femmes stériles sélectionnées entre l'âge 20 et 45 ans …… 37
Figure 15 : Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test …… 38
Figure 16 : Fréquence des personnes positives au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge de 20 et 45ans …… 39
Figure 17 : Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test …… 40
Figure 18 : Fréquence des femmes positives par technique de PCR …… 41
Figure 19 : Fréquence des hommes positifs au test par technique de PCR …….. 41
Figure 20 : Fréquence des femmes positives au test d'immunochromatographie …… 42
Figure 21: Fréquence des hommes positifs au test d'immunochromatographie ……... 43

Liste des tableaux :

Tableau 1. Pouvoir pathogène de *Chlamydia trachomatis* ……. 10
Tableau 2.Tableau comparatif des différentes techniques de diagnostic …… 29
Tableau 3.Fréquence des personnes positive au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge 20 et 45 ans …… 34
Tableau 4. Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test …….. 38
Tableau 5. Fréquence des personnes positives au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge de 20 et 45ans …… 39
Tableau 6. Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test …… 40
Tableau 7. Fréquence des femmes positives par technique de PCR …… 41
Tableau 8. Fréquence des hommes positifs par technique de PCR …….. 41
Tableau 9. Fréquence des femmes positives au test d'immunochromatographie ……. 42
Tableau 10. Fréquence des hommes positifs au test d'immunochromatographie ……. 43

Table des matières :

Dédicace
Remerciements
Résumé
Liste des abréviations
Liste des figures
Liste des tableaux
Sommaire :
Introduction …… 01
Partie 1 : Partie bibliographique
1. Généralités……..... 03
1.1.Biologie de *Chlamydia trachomatis*…… 03
1.2.Formes évolutives…… 04
1.3.Cycle de vie…….. 04
2. Modes de transmission…… 05
3. Epidémiologie……. 06
4. Physiopathologie de *C.trachomatis*……..... 07
5. Pouvoir pathogène :……. 08
5.1.Infections urogénitales…….. 08
5.1.1. Chez l'homme ……... 08
5.1.2. Chez la femme …….. 09
6. Chlamydia et infertilité …… 10
6.1.Définition de l'infertilité……. 10
6.2.Causes de l'infertilité…….. 10
6.3.Les infections…….. 11
6.3.1 *C.trachomatis* et infertilité féminine……..... 11
6.3.2 *C.trachomatis* et infertilité masculine…….. 13
6.4.Mécanismes proposés du développement de l'infertilité par *C.trachomatis* chez les femmes …… 14
6.4.1. Ascensio…… 14
6.4.2. Persistance…….. 15
6.4.3. Paradigme cellulaire……. 15
6.4.4. Hypersensibilité retardée induite par cHSP60……..... 16
7. Chlamydia et immunité…….. 16
7.1.Immunité Innée…….. 16
7.1.1 Neutrophiles et NK……..... 17
7.1.2 Macrophages……..…... 18
7.1.3 IFN-γ……...……. 18
7.1.4 Cellules dendritiques…… 19
7.2. Immunité adaptative……..... 21
7.2.1. Réponse humorale…… 21
7.2.2. Immunité cellulaire…… 21
8. Diagnostic biologique……. 23

8.1.Méthodes de diagnostic direct …… 24
8.1.1Culture cellulaire …….. 24
8.1.2 Détection de la bactérie par des méthodes immunologiques……..... 24
8.1.3Détection des acides nucléiques……..... 24
8.2Méthodes de diagnostic indirect (Sérologie) …….. 26
9. Traitement…….. 29
10. Prévention …… 30
Partie 2 : Matériels et méthodes
1. Collecte des données …… 30
2. Types de prélèvements……... 31
2.1. Prélèvement endocervical chez la femme …….. 31
2.2. Prélèvement urétral chez l'homme…….. 31
2.3. Urines du premier jet ……..……... 32
3. Tests biologiques……..... 32
3.1. La sérologie par ELISA…….…..... 32
3.2. Le test immuno-enzymatique (immunochromatographie) ……..…..…… 33
3. La PCR en temps réel …… 35
Partie 3 : Résultats et discussion
1. Résultat …… 37
1.1. Les données de laboratoire d'analyses médicales de Blida……..... 37
1.2. Les données de laboratoire d'Alger……... 40
1.3. Les données de laboratoire d'analyses médicales de Médéa……..... 42
2. Discussion ……. 44
Conclusion …… 47

Introduction :

Les infections urogénitales à *Chlamydia trachomatis*, bactérie strictement humaine à multiplication intracellulaire,sont des infections sexuellement transmissibles très répandues dans le monde mais méconnue du grand public. Les sérotypes D-K, transmissibles par contact direct, sont responsables d'infections urogénitales. Au cours de son cycle infectieux, la bactérie évolue successivement sous deux formes (Cycle biphasique) : une forme infectieuse, non réplicative, nommée corps élémentaire (CE) et une forme non infectieuse réplicative appelée corps réticulé (CR).

La plupart du temps cette infection est asymptomatique ou silencieuse, cette particularité favorise le retard du diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications. Chez l'homme, l'infection prend la forme d'une urétrite qui peut se compliquer. Chez la femme, il peut s'agir d'Infections génitales basses (vaginites, cervicites) ou d'infections génitales hautes avec tableau de salpingite ou d'endométrite. Les complications de l'infection à *C.trachomatis* incluent les infections génitales hautes ou maladie inflammatoire pelvienne (MIP), les douleurs pelviennes, les grossesses extra-utérines et l'infertilité tubaire chez la femme, l'épididymo-orchite chez l'homme.

Le système immunitaire joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'infection. L'immunité innée joue un rôle dans le contrôle des infections à *Chlamydia* et l'immunité adaptative est nécessaire pour limiter la propagation de l'infection et pour protéger contre les infections récurrentes.

Les méthodes de diagnostic se font par la mise en évidence de l'infection à *C.trachomatis* par différentes techniques :

- Par diagnostic direct par la mise en évidence de la bactérie par culture cellulaire ou de ses antigènes par Immunofluorescence directe ou techniques immuno-enzymatiques ou encore de ces Acides Nucléiques par amplification génique tel la PCR.
- Par diagnostic indirect par l'identification des Anticorps produits par l'organisme en réponse à l'infection (sérologie).

La responsabilité de *C.trachomatis* dans la stérilité est clairement établie dans de nombreuses publications américaines et européennes.

Nous avons pu récolter des données de trois laboratoires différents qui font la recherche de l'infection à *C.trachomatis* par deux techniques différentes : L'immunochromatographie et la PCR en temps réel. Pour la sérologie les laboratoires concernés ne la pratique plus, faute de réactifs fiables.

L'objectif de notre mémoire consiste à évaluer les différentes techniques de dépistage et de diagnostic disponibles en Algérie et leurs impacts sur la prise en charge des couples stériles.

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités sur les *Chlamydiae :*

Chlamydiae est un groupe d'agents pathogènes intracellulaires obligatoires **[Sandoz et Beagley, 2010] [Idahl, 2009]** avec un cycle de développement unique **[Idahl, 2009]** qui causent des maladies graves dans un large éventail d'hôtes. **[Idahl, 2009]***Chlamydia trachomatis* est un pathogène omniprésent dans le monde entier et provoque des infections oculaires, urogénitales et respiratoires chez l'homme. **[Qayum et *al*., 2013]**

Plusieurs arguments ont permis de les ranger parmi les bactéries (Archambaud et coll, 1985) :

- les Chlamydiae possèdent l'ADN et l'ARN,
- elles présentent un cytoplasme limité par une membrane plasmique,
- leur paroi est analogue à celle des bactéries Gram négatif,
- elles se divisent par scission binaire,
- elles sont sensibles à certains antibiotiques,**[Baroum, 1997]**

Deux espèces sont principalement rencontrées chez l'homme, *Chlamydia trachomatis* et ses 19 sérovars responsables de trachome (sérovars A—C), d'infections urogénitales sexuellement transmissibles (IST) (sérovars D—K) et de lymphogranulomatose vénérienne (sérovars L1—L3) et *Chlamydia pneumoniae*, biovar TWAR, responsable d'infection respiratoire. Une 3e espèce d'origine aviaire, *Chlamydia psittaci*, peut occasionnellement provoquer des pneumopathies sévères chez l'homme. **[De Barbeyrac et *al*., 2009]**

L'infection par *C. trachomatis* des voies génitales inférieures est l'une des maladies sexuellement transmissibles (MST) les plus répandues dans le monde. **[Qayum et *al* ., 2013]**

1.1. Biologie de *Chlamydia trachomatis :*

Chlamydia trachomatis sont des parasites intracellulaires obligatoires, possédant une membrane interne et externe similaire aux bactéries Gram négatif et un lipopolysaccharide (LPS) mais n'ont pas de couche peptidoglycane. **[Mares, 2012]**

Leurs génomes manquent d'enzymes métaboliques, ce qui rend ces bactéries dépendantes de l'hôte pour nombre de leurs besoins métaboliques. **[Elwell et al., 2016]**

Ce pathogène est habituellement catégorisé par son antigène majeur de la protéine de la membrane externe (MOMP), et les sérovars D- K infectent les cellules épithéliales cylindriques muqueuses du tractus urogénital. **[Mares, 2012]**

Chlamydia a un chromosome relativement petit entre 1,04 et 1,23 Mbp et contient entre 894 et 1130 gènes codant pour les protéines prédites. **[Mares, 2012]** Environ les deux tiers des protéines prédites sont partagés entre les espèces, ce qui reflète la conservation génétique et

les contraintes évolutives imposées par leur mode de vie intracellulaire et leur cycle de développement conservé. **[Elwell et *al*., 2016]**

1.2. Formes évolutives :

C. trachomatis est une petite bactérie intracellulaire obligatoire qui a deux stades de développement (biphasique):

- **le corps élémentaire extracellulaire** (CE),
- et **le corps réticulé intracellulaire** (CR).

Le corps élémentaire (CE) : est la forme infectieuse métaboliquement inactive. Les bactéries sont dans un état similaire à celui d'une endospore, où la membrane externe est résistante à l'environnement et lui permet d'exister sans cellule hôte.[**Mares, 2012]**Le corps élémentaire (CE) peut mesurer de 200 à 400 nm de diamètre, est antigénique, non proliférant, contenant peu de ribosomes, toxique dans les cultures cellulaires et sensible à la pénicilline, résistant à la trypsine, au choc osmotique et au choc mécanique. **[Mares, 2012]**

Le corps réticulé (CR) : estintracellulaire, et peut mesurer de 500 à 1500 nm de diamètre, il n'est pas infectieux ni antigénique. Il est prolifératif, contient de nombreux ribosomes, n'est pas toxique et n'est pas inhibé par la pénicilline, il est sensible à la trypsine, au choc osmotique et au choc mécanique. **[Mares, 2012]**

1.3. Cycle de vie :

L'infection débute par adsorption du CE, qui s'attache aux cellules glandulaires par l'intermédiaire de récepteurs. Il existe sur la paroi bactérienne et sur la membrane de la cellule hôte des récepteurs constitués de Glycosaminoglycane (GAG).Pour leur adhésion les *Chlamydiae* élaborent un Sulfate d'héparine qui servira de ligand entre ses deux récepteurs jouant ainsi le rôle d'adhèsines. **[Baroum, 1997]**

Le cycle intracellulaire a tout d'abord lieu dans une inclusion, une vacuole à membrane limitée.

Quelques heures après l'inclusion, les CE se différencient en CR plus importants, métaboliquement actifs. À mesure que les *chlamydiae* se multiplient, l'inclusion augmente de taille pour s'adapter à la multiplication des bactéries, qui finissent par devenir des CE qui s'accumulent dans l'inclusion. Les CR continuent de se multiplier jusqu'à ce que la cellule soit

lysée 40 à 48 heures après la primo infection par *C. trachomatis* et les CE infectieux sont relâchées. **[Idahl, 2009]**

Dans des conditions de croissance stressantes provoquées par une série de facteurs, tels que la réponse immunitaire de l'hôte, le traitement antibiotique ou par mal-nutrition, le cycle de développement est perturbé et les CE se convertissent en corps aberrants élargis non infectieux jusqu'à ce que le facteur de stress soit éliminé. Ce soi-disant état persistant est défini comme un «stade de croissance viable mais non reproductible». **[Ziklo et *al.*, 2016]**

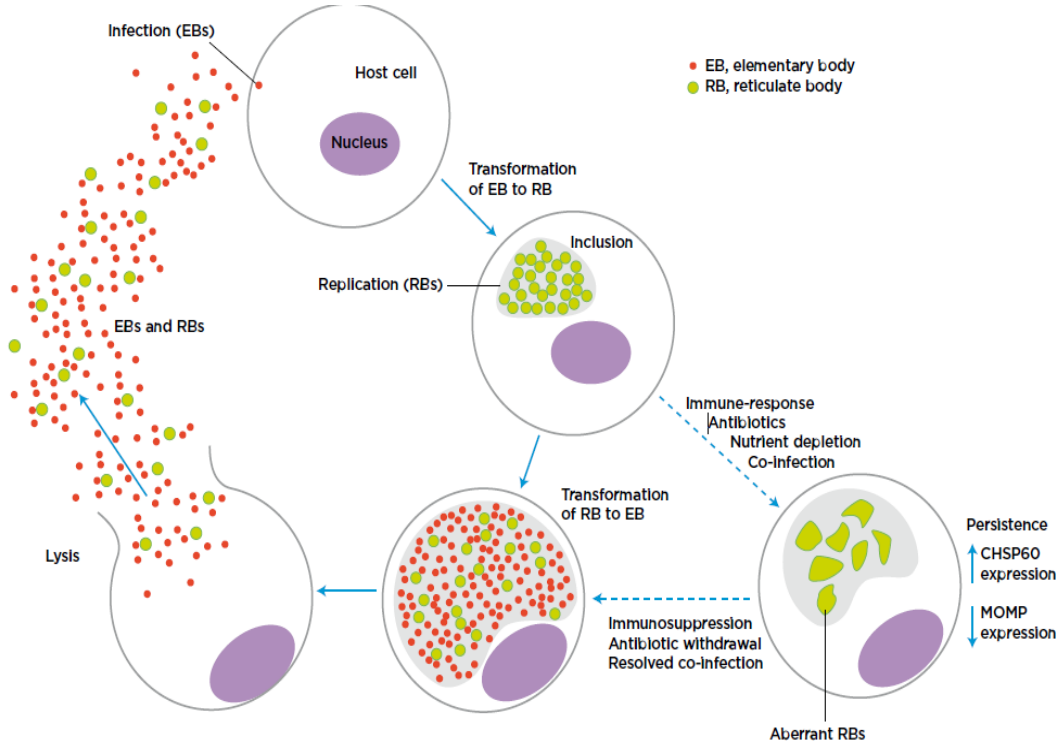


Figure 1 : Cycle de vie de *Chlamydia*. **[Idahl, 2009]**

2. Modes de transmission :

La transmission de l'infection par *C. trachomatis* se fait par contact direct entre les muqueuses de deux individus pendant l'activité sexuelle, **[Pineiro et Cilla, 2012] [Mares, 2012]** ou au moment de la naissance. **[Pineiro et Cilla, 2012]**. En raison des caractéristiques anatomiques de l'appareil génital féminin, le risque de contracter une IST est plus élevé chez les femmes que chez les hommes. **[Pineiro et Cilla, 2012, Mares, 2012]**

Comme pour les autres IST, le risque de transmission de *C. trachomatis* est directement lié à certaines activités sexuelles, telles que le début des relations sexuelles à un âge précoce, leur fréquence et un changement récent de partenaire, et en particulier à des comportements à risque tels que l'activité sexuelle sans protection ou utilisation incorrecte du préservatif, partenaires sexuels multiples et promiscuité. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

Un risque plus élevé d'infection a été décrit chez les personnes ayant une faible position socioéconomique et chez les toxicomanes, en raison d'une plus faible sensibilisation et de la non-conformité aux mesures préventives dans ces groupes de population. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

De plus, chez les individus infectés par *C. trachomatis*, il y a un plus grand risque d'acquisition et, en cas de co-infection, de transmettre d'autres IST en raison des altérations inflammatoires produites dans les muqueuses génitales affectées. **[Mares, 2012]**

3. Epidémiologie :

Les infections urogénitales à *C.trachomatis* semblent relativement fréquentes en Algérie. Dans une étude faite sur 1040 sérums prélevés chez des patients consultant pour infection génitale et étudiés par Immunofluorescence directe, 287 (soit 27.58%) révèlent une présence d'anticorps. [**Benkortbi et Bisker, 1990]**

L'infection génitale par *Chlamydia trachomatis* est la principale cause de maladies sexuellement transmissibles (MST) curables dans le monde, en particulier chez les jeunes des pays industrialisés. **[Krishna, 2006]** L'OMS estime à 92 millions les nouveaux cas d'infections à *C.trachomatis* dans le monde. **[Hamdad-Daoudi et *al*., 2004][Krishna, 2006][Qayum et *al*., 2013]**

Les facteurs de risque de l'acquisition d'une infection à *C.trachomatis* incluent l'âge, la multiplicité des partenaires sexuels, un nouveau partenaire, le célibat, la non utilisation des contraceptifs. **[Baroum, 1997]**

Dans tous les pays et particulièrement en Afrique, l'infection à *C.trachomatis* pose un problème de santé publique par les complications irréversibles qu'elle peut entrainer. **[Baroum, 1997]**

L'Afrique subsaharienne et l'Asie du Sud et du Sud-est ont des charges particulièrement élevées de maladies, avec environ 15 millions de nouveaux cas en Afrique et 45 millions de nouveaux cas en Asie du Sud chaque année. **[Bruhman et Roy-Ladino, 2005]**

C. trachomatis affecte plus de 600 millions de personnes dans le monde entier avec plus de 90 millions de nouveaux cas se produisant mondialement chaque année. **[Samplasky et *al*., 2014]**

La variabilité des taux de prévalence déclarés dans différents pays est peut-être due à une variation des populations sociales, aux différences dans les méthodes de détection, aux types d'échantillons étudiés, à la taille des échantillons, aux problèmes d'hygiène, au statut socioéconomique, à l'âge des participants et à l'absence de dépistage régulier, de traitement et

des programmes de contrôle, en particulier dans certains pays en développement. **[Ahmadi et *al*., 2016]**

L'incidence de cette infection est plus élevée chez les jeunes femmes et est particulièrement importante dans ce groupe de population en raison des conséquences potentielles dans le tractus reproducteur féminin, telles que la maladie inflammatoire pelvienne (MID), les lésions tubaires et l'infertilité. **[Samplasky et *al*., 2014]**

4. Physiopathologie de *Chlamydia trachomatis* :

La principale cible de *C. trachomatis* sont les cellules épithéliales cylindriques, en particulier dans le col et l'urètre **[Pineiro et Cilla, 2012]**, et les épithéliums urogénitaux des hommes **[Carey et Beagley, 2010]** ainsi que dans le rectum, la gorge et la conjonctive. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

Les sérovars D à K sont pathologiques aux cellules épithéliales des muqueuses du tractus urogénital. **[Stephens et *al*., 2011]**

Après transmission sexuelle, *C. trachomatis* se localise au niveau de l'appareil génital bas et infecte particulièrement les cellules épithéliales de l'endocol. **[Hamdad et *al*., 2004]***Chlamydia* monte le tractus reproducteur soit par attachement au sperme, soit par le flux général de fluides, infectant le tractus reproducteur supérieur de la femme, conduisant au développement d'une pathologie. **[Carey et Beagley, 2010]**

Il existe de nombreux facteurs qui influencent l'infection initiale à *Chlamydia* et ses progrès, y compris la réponse immunitaire de l'hôte, les changements hormonaux tout au long du cycle menstruel, les communautés bactériennes colonisant le tractus génital, ainsi que les co-infections avec d'autres infections sexuellement transmissibles.**[Ziklo et *al*., 2016]**

Le microbiote humain est influencé par le style de vie de l'hôte, y compris le régime alimentaire, la consommation d'alcool, les drogues et l'usage d'antibiotiques , le tabagisme, l'hygiène, la contraception hormonale, le style de vie sexuelle et le nombre de partenaires sexuels. La composition du microbiote est également influencée par le génotype de l'hôte, la réponse immunitaire et l'environnement.**[Ziklo et *al*., 2016]** (Figure 2)

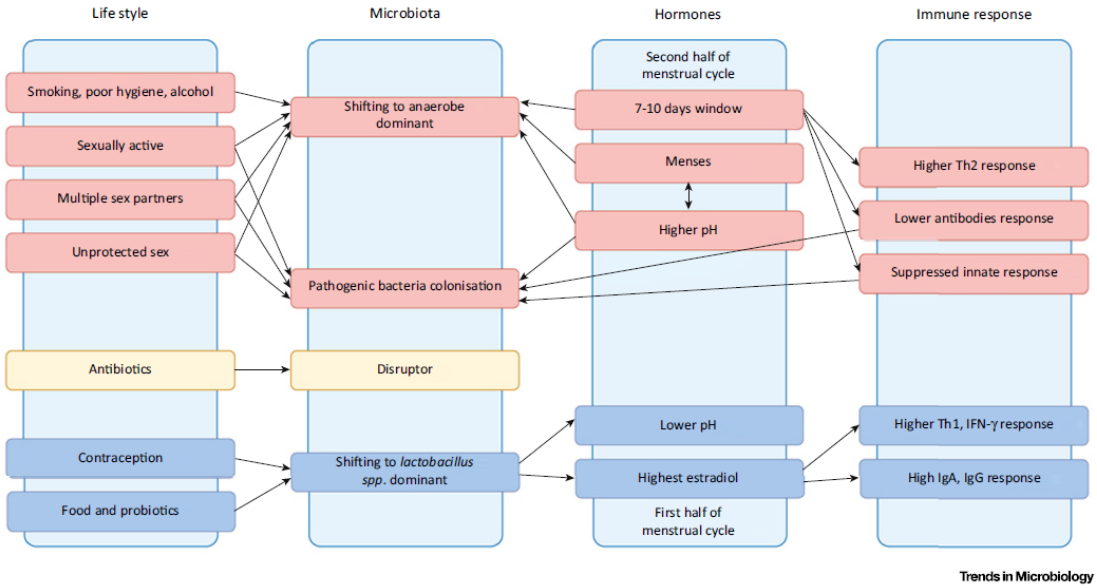


Figure 2 : Facteurs de risque associés à l'infection par *Chlamydia* et autres IST. **[Ziklo et *al.*, 2016]**

Le processus infectieux pourrait se dérouler de la manière suivante : au niveau de la muqueuse infectée, les bactéries se multiplient puis les cellules infectées induisent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires capables de bloquer la multiplication des CR et de provoquer leur transformation en corps aberrants qui produisent de grandes quantités de Chsp60, protéine immunopathogène. **[De Barbeyrac, 2005]**

La réaction inflammatoire est entretenue par l'infection persistante qui peut se réactiver à tout moment. L'installation de cette réaction inflammatoire serait responsable des obstructions tubaires et du trachome cicatriciel qui caractérisent les infections sèquellaires *à C.trachomatis.* **[De Barbeyrac, 2005]**

5. Pouvoir pathogène :

5.1. Infections urogénitales :

C.trachomatis provoque souvent des infections génitales asymptomatiques chez les hommes et les femmes, et le nombre élevé d'individus infectés non reconnus fournit un réservoir pour la propagation de l'infection aux hommes et aux femmes par contact sexuel. **[Hamdad-Daoudi et *al.*, 2004]**

5.1.1. Chez l'homme :

La période d'incubation peut aller de 48h à 2 mois après le contact infectant. [**Baroum, 1997]**

Environ la moitié des hommes infectés par *C.trachomatis* ne présentent aucun symptôme d'infection. **[Ljubin-Sternak et Mestrovic, 2014]** L'urétrite non gonococcique **[Benkortbi et Bisker, 1990] [Mares, 2012] [Ljubin-Sternak et Mestrovic, 2014]** est la présentation

clinique la plus fréquente de l'infection par *C.trachomatis* chez les hommes, ce qui peut être compliqué par l'épididymite et l'orchite, en particulier chez les hommes jeunes. Bien que la chlamydia soit une cause reconnue et acceptée de l'urétrite masculine, de l'épididymite et de l'orchite, le rôle de *C.trachomatis* dans la pathogenèse de la prostatite est controversé. **[Ljubin-Sternak et Mestrovic, 2014]**

C.trachomatis joue un rôle majeur dans les cas de stérilité masculine. **[Benkortbi et Bisker, 1990**]

5.1.2. Chez la femme **:**

L'infection à Chlamydia chez la femme est connue comme une infection «silencieuse», car la plupart des personnes infectées n'ont aucun symptôme. Si les symptômes se produisent, ils peuvent ne pas apparaître jusqu'à plusieurs semaines après l'exposition. Même quand il ne provoque aucun symptôme, *Chlamydia* peut endommager les organes reproducteurs de la femme. Chez la femme, les bactéries infectent d'abord le col de l'utérus et / ou l'urètre. **[Qayum et *al*., 2013]**

La manifestation clinique la plus fréquente de l'infection par *C. trachomatis* chez les femmes est la cervicite mucopurulente et / ou l'urétrite. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

Les conséquences de l'infection par *C. trachomatis* pour la santé reproductive des femmes peuvent être graves. Cet agent pathogène peut se propager vers le haut à partir de l'endocol, peut-être en raison de la liaison aux spermatozoïdes ou aux mécanismes de transport passif du tractus génital, provoquant une endométrite, une salpingite ou une Infection génitale haute (IGH) , ce qui peut entraîner des séquelles chez 10-20% des patients, principalement infertilité et grossesse extra-utérine. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

C.trachomatis peut également provoquer des infections rectales ou oropharyngées selon les pratiques sexuelles. **[Lane et Decker 2016]***C. trachomatis* peut occasionnellement provoquer une arthrite réactive associée au HLA-B27, le syndrome de Reiter, la péri-hépatite ou syndrome de Fitz-Hugh-Curtis. Une autre complication de l'infection à *C. trachomatis* est son rôle possible en tant que co-facteur cancérigène dans le développement de néoplasmes cervicaux causés par des types à risque élevé de papillomavirus humain (HPV). **[Pineiro et Cilla, 2012]**

Tableau 1. Pouvoir pathogène de *Chlamydia trachomatis.* **[Hamdad et *al*., 2004]**

Sérovars	Infections aiguës	Complications/infections chroniques
A → C	Kérato-conjonctivite	Trachome cicatriciel, cécité
D → K	Infections sexuellement transmissibles	
	• Chez la femme	
	– cervicite	Endométrite, salpingite, GEU,
	– urétrite	infertilité tubaire, syndrome de Fitz-Hugh-Curtis
	• Chez l'homme	
	– urétrite	Épididymite, prostatite, hypofertilité
	• Dans les deux sexes	
	– conjonctivites	Syndrome de Reiter, arthrite réactionnelle
	• Nouveau-nés	
	– conjonctivite	
	– pneumopathie	
LI → L3	Lymphogranulomatose vénérienne	Trouble de drainage lymphatique

6. Chlamydia et infertilité :

6.1.Définition de l'infertilité

L'infertilité, que ce soit pour un homme ou pour une femme, représente l'incapacité d'obtenir une naissance souhaitée. L'infertilité se définit le plus souvent, dans le monde médical, par l'absence de grossesse après un minimum d'un an de rapports sexuels réguliers non protégés. **[Vié, 2014]**

On peut différencier une stérilité ou infertilité primaire chez une femme n'ayant jamais eu d'enfants d'une stérilité ou infertilité secondaire chez une femme ayant déjà eu un ou Plusieurs enfants. **[Vié, 2014]**

6.2.Causes de stérilité :

Toutes les causes d'infertilité ne s'excluent pas les unes des autres et il est rare que l'infertilité d'un couple n'ait qu'une cause unique. **[Vié, 2014]** (Voir schéma)

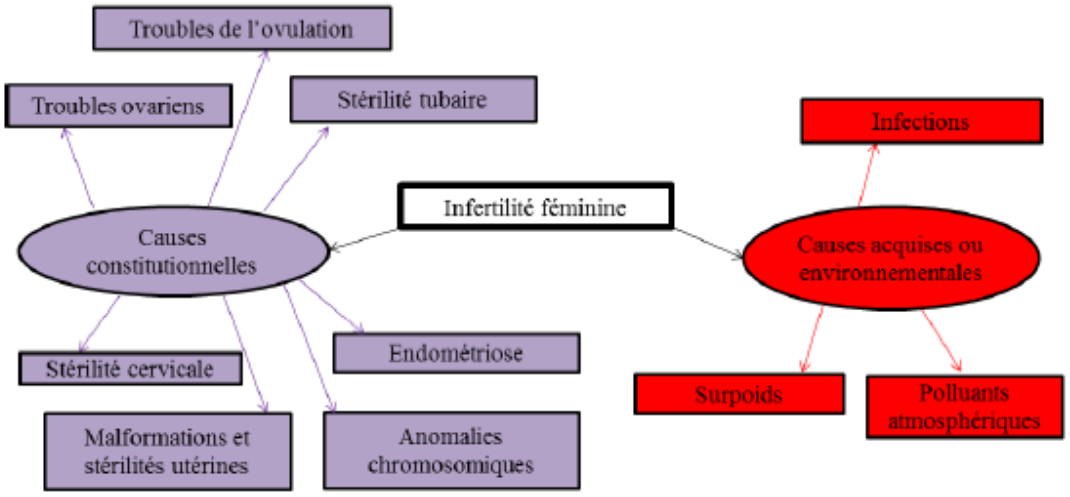


Figure 3 : Causes d'infertilité féminine. **[Vié, 2014]**

6.3. Les infections :

Ce sont les causes majeures de l'altération de la fertilité. Ce sont essentiellement des infections sexuellement transmissibles. Celles-ci sont responsables d'atteintes inflammatoires chroniques comme les salpingites chroniques ou les endométrites, affections les plus fréquentes. **[Vié, 2014]**

Chlamydia trachomatis et *Neisseria gonorrhoae* sont les principales bactéries responsables d'infertilité mais d'autres agents infectieux tels que *Mycoplasma genitalium* ou les papillomavirus sont actuellement évoqués comme possiblement impliqués dans des cas d'infertilité. **[Vié, 2014]**

Des testsde technique de PCR en temps réel (Multiplex PCR Kits)ont été mise au point pour la détection simultanée des 3 agents (*C.trachomatis, N.gonorrhoae et M.genitalium*).

6.3.1. *C. trachomatis* et infertilité féminine

C. trachomatis est connu pour causer des dommages au tractus reproducteur féminin, principalement en raison des adhérences ou des obstructions des trompes de Fallope secondaire à la réponse inflammatoire. **[Idahl, 2009]**

Le TFI est la principale cause de l'infertilité dans 10 à 30% des cas dans les pays développés et *C.trachomatis* est l'agent causal le plus fréquent des IGH et de l'IFT dans le monde développé. **[Idahl, 2009]**

Une majorité d'infections (jusqu'à 70%) chez les femmes sont asymptomatiques, ce qui pose un risque de non-reconnaissance et ensuite de non traitement de l'infection. En l'absence de

traitement, l'infection peut entraîner plusieurs complications avec des conséquences graves pour la santé reproductive féminine. La propagation de *C. trachomatis* de l'urètre et de l'endocol au tractus génital supérieur provoque une infection génitale haute (IGH). **[Ljubin-Sternak, Mestrovic, 2014]**

L'infection génitale haute (IGH) ou Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) est un terme général pour l'infection du tractus génital féminin supérieur, y compris l'utérus, les trompes de Fallope et les ovaires. **[Colin et *al*., 2014]**

L'infection génitale haute (IGH) est une infection ascendante du col de l'utérus à la cavité péritonéale. **[Stephens et *al*., 2011]**. C'est une complication commune et sérieuse de certaines maladies sexuellement transmissibles, en particulier la chlamydia et la gonorrhée. **[Colin et *al*., 2014]** Elle comprend une large gamme de syndromes cliniques: endométrite, salpingite, abcès tubo-ovarien, péritonite pelvienne, péri-appendicite et péri- hépatite. **[Ljubin-Sternak, Mestrovic, 2014]**

La cause la plus répandue de l'infertilité tubaire est la Maladie inflammatoire pelvienne (MIP) et la salpingite aiguë. **[Dun et Nezhat ,2012]**Le risque d'infertilité après MIP est lié au nombre d'épisodes de MIP et à leur gravité. **[Colin et *al*., 2014]**

C. trachomatis est l'une des principales causes d'infertilité et la première cause d'infertilité tubaire. Les salpingites à *C. trachomatis* sont à l'origine d'une inflammation tubaire chronique entraînant des synéchies tubaires et donc l'impossibilité de migration du spermatozoïde dans la trompe ovarienne. **[Moryoussef, 2009]**

L'infertilité tubaire représente le type d'infertilité causée par *Chlamydia trachomatis*. Cette infertilité doit être d'autant plus recherchée si les sérologies *Chlamydia trachomatis* réalisées de manière systématique sont positives. **[Vié, 2014]**

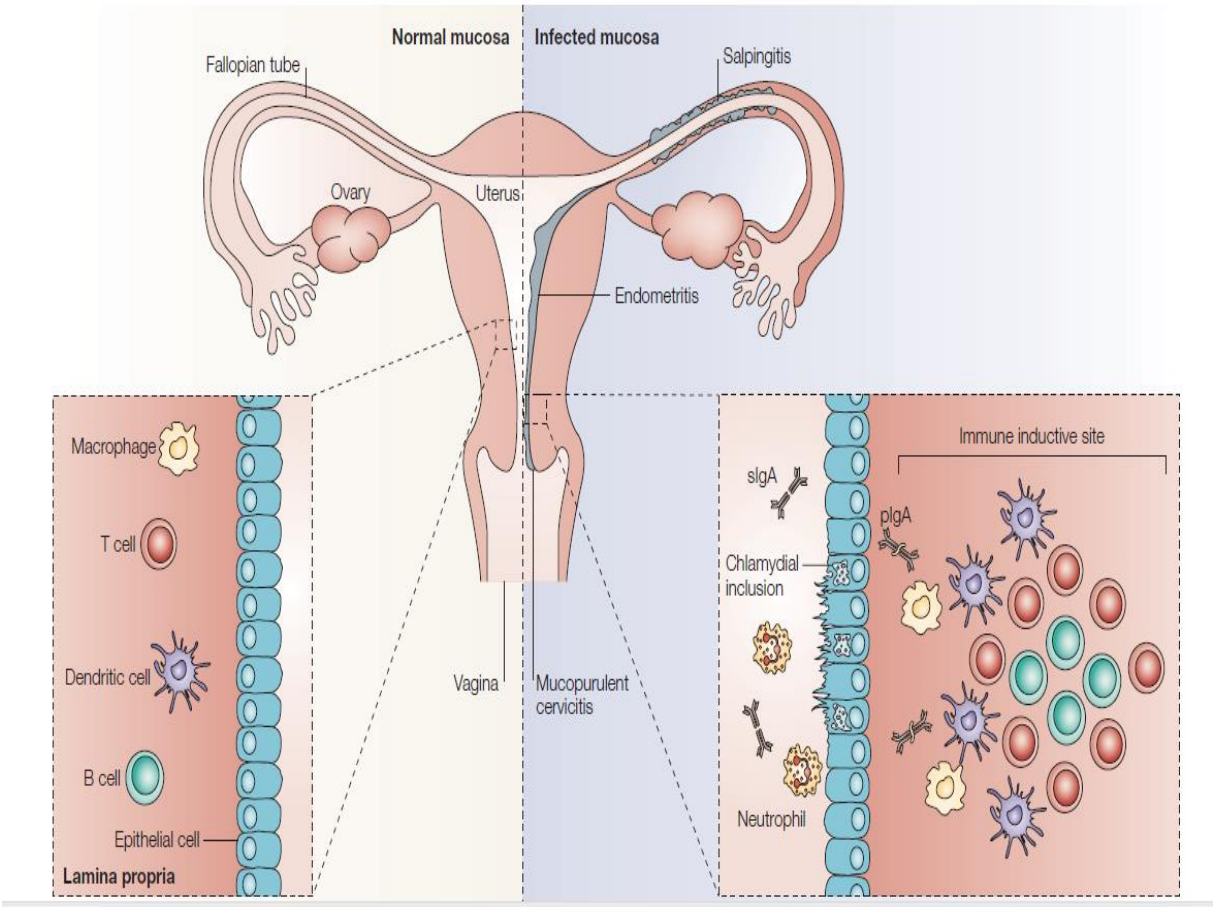


Figure 4 : Infection du tractus génital féminin par *C.trachomatis*. **[Brunham et Rey-Ladino ,2005]**

6.3.2. <u>*C. trachomatis* et infertilité masculine ;</u>

Les infections à *Chlamydia* peuvent également affecter la fertilité masculine en endommageant directement le sperme, car les paramètres du sperme, la proportion de la fragmentation de l'ADN et la capacité de réaction de l'acrosome sont altérés par l'infection à *Chlamydia*. **[Cunningham et Beagley, 2008]**

L'exposition à *C. trachomatis* peut affecter la fonction du sperme et induire la mort prématurée du sperme. **[Ljubin-Sternak, Mestrovic, 2014]**

L'infection à *Chlamydia* ascendante peut entraîner une scarification et une occlusion du système canaliculaire du tractus génital masculin et donc influer sur la fertilité masculine, mais il semble être un phénomène très rare. **[Ljubin-Sternak, Mestrovic, 2014]**

L'infection de chlamydia masculine est également d'une grande importance dans la fertilité des couples. En raison de l'interaction observée entre les spermatozoïdes et la chlamydia, il est

postulé que les infections à *C.trachomatis* chez les hommes servent de réservoirs pour la transmission aux femmes. **[Cunningham et Beagley, 2008]**

Les infections répétées représentent une proportion importante des infections à *Chlamydia* détectées chaque année. Il est probable que ces infections répétées se composent de réinfections, d'échecs thérapeutiques et d'infections persistantes. **[Menon et *al*., 2015]**

6.4. Mécanismes proposés du développement de l'infertilité suite à l'infection par *C.trachomatis* chez les femmes :

Quatre mécanismes ou processus d'interaction hôte-pathogène qui sont communément mentionnés dans le domaine pour expliquer le processus qui sous-tend le développement de l'infertilité suite à l'infection à *Chlamydia*. **[Menon et *al*., 2015]**

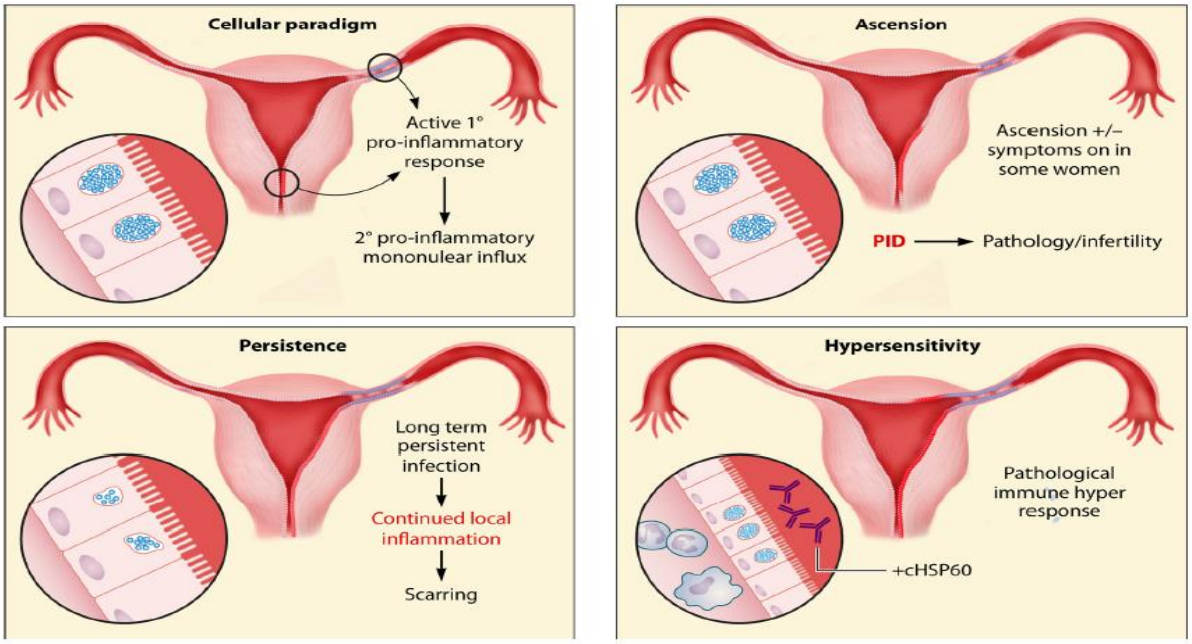


Figure 5: Les quatre principaux modèles de développement de la pathologie associés à la stérilité suite à l'infection à *Chlamydia* chez les femmes. **[Menon et *al*., 2015]**

6.4.1. Ascension :

Il est souvent suggéré ou supposé que l'infection remonte à la partie supérieure du tractus reproducteur chez seulement certaines femmes, et si elle n'est pas contrôlée, une fois que le germe est dans le tractus reproducteur supérieur, elle entraîne le développement de la pathologie tubaire.**[Menon et *al*., 2015]**

Il semble largement admis que l'ascension et la présence du pathogène sont impliqués dans le développement de la pathologie. **[Menon et *al*., 2015]**

6.4.2. Persistance :

La persistance est définie comme la viabilité continue de l'organisme malgré son incapacité à se répliquer in vitro lorsqu'il est placé dans un milieu de culture approprié. **[Linhares et Witkin, 2011]**

La persistance de la chlamydia ou la présence d'organismes chlamydiaux viables mais non actifs (visualisés comme des formes aberrantes) se développe en réponse à diverses conditions et peut rester dormante pendante des temps considérables. **[Menon et *al*., 2015]**

Le mécanisme de persistance permet à *C. trachomatis* de rester viable dans les cellules épithéliales de l'hôte malgré la génération d'une réponse immunitaire anti-*Chlamydia*. Les conséquences de cette infection chronique semblent dépendre, au moins dans une large mesure, de la production continue et de la libération de la protéine Chsp60. **[Linhares et Witkin, 2011]**

6.4.3. Paradigme cellulaire :

Une réaction immunitaire innée non immunisée, **[Carey et Beagley, 2010]**ou mécanisme de paradigme cellulaire propose que l'épithélium infecté par *Chlamydia* réagisse immédiatement à la présence de *Chlamydia* ou d'antigènes spécifiques de *Chlamydia* de manière pro-inflammatoire, caractérisés par des cytokines pro-inflammatoires et des facteurs de croissance **[Carey et Beagley,2010] [Menon et *al*., 2015]** comprenant IL-1, IL-8, IL-12, IL-6 et GM-CSF **(Carey et Beagley,2010)** qui induit alors un influx Des cellules immunitaires innées telles que les cellules killer naturelles (NK), les cellules dendritiques (DC), et les neutrophiles. Ces cellules produisent alors plus de cytokines telles que l'IFN-g et le TNF-a, ce qui empêche la croissance de *Chlamydia*. **[Carey et Beagley, 2010]**Cependant, la production de diverses cytokines s'est révélée être préjudiciable à la barrière muqueuse, leur présence étant liée à diverses pathologies tissulaires, ce qui a été appelé paradigme cellulaire. **[Carey et Beagley, 2010]**

La destruction des tissus entraînant le développement de l'infertilité tubaire et de la grossesse extra-utérine est causé par la production de cytokines, y compris l'IL-1 et l'IL-8, en réponse à l'infection. **[Carey et Beagley, 2010]**

6.4.4. Hypersensibilité retardée induite par cHSP60 :

Ou paradigme immunitaire **[Carey et Beagley, 2010]** estun mécanisme impliquant une hypersensibilité retardée et / ou un mimétisme moléculaire en réponse à des antigènes Chlamydiens spécifiques. **[Menon et *al*., 2015]**

Il a également été débattu de savoir si l'auto-immunité joue un rôle dans la pathogenèse des infections par *Chlamydia*, en raison de l'homologie de séquence élevée entre le soi et la protéine HSP-60 de *Chlamydia*. **[Carey et Beagley, 2010]**

Dans les maladies humaines, les réponses élevées des anticorps à *Chlamydia* hsp60 ont été fortement corrélées avec la présence d'une maladie inflammatoire pelvienne, d'une grossesse extra-utérine, d'un trachome cicatriciel et d'une infertilité tubaire. **[Linhares et Witkin, 2011]**

De même, la réactivité immunitaire à médiation cellulaire à *Chlamydia* hsp60 est également démontrée chez les femmes souffrant de salpingite ou de stérilité tubaire. **[Linhares et Witkin, 2011]**

7. Chlamydia et immunité :

Le niveau de réponse immunitaire à *C. trachomatis* peut être affecté **[Stephens et *al.*, 2011] [Samplaski et *al*., 2014]** par de nombreux facteurs. **(Stephens et *al.*, 2011]**

- Une grande inoculation initiale d'organismes infectieux peut faire basculer l'équilibre vers des réponses exubérantes qui peuvent libérer l'infection mais être associées à des dommages plus étendus. **[Stephens et *al.*, 2011]**
- la variation génétique. Une telle variation génétique s'est révélée être en corrélation dans l'infection par *C. trachomatis* avec la sévérité des lésions tubaires chez la femme. **[Samplaski et *al*., 2014]**
- Le niveau d'oxygène dans les trompes de Fallope des femmes infectées par *C.trachomatis* peut altérer l'équilibre de la clairance médiée par l'IFN par rapport aux dommages. **[Stephens et *al.*, 2011]**

7.1.Immunité innée ;

L'immunité innée joue un rôle dans le contrôle des infections à *Chlamydia*.**[Vasilevsky et *al*., 2014]**

La barrière muqueuse du tractus génital constitue la première ligne de défense de l'hôte contre les microbes envahissants. **[Ohman, 2012]**

Bien que les cellules épithéliales, qui sont les cibles initiales pour l'infection à *Chlamydia*, ne soient pas considérées comme faisant partie du système immunitaire inné classique, elles sont capables de déclencher et de maintenir des réponses immunitaires innées.**[Redgrove et Mc Laughlin, 2014**] Ces cellules épithéliales reconnaissent les structures invariantes microbiennes via les PRRs. **[Ohman, 2012]**

La prolifération et la maturation des cellules épithéliales vaginales sont soumises à une régulation hormonale (au niveau maximal d'œstrogène, l'épithélium vaginal atteint son épaisseur maximal). **[Ohman, 2012]**

La fonction de la muqueuse du tractus génital féminin (FGT) est régulée par des hormones sexuelles, ce qui crée un équilibre entre la tolérance à l'infection et l'immunité à l'infection. Les hormones sexuelles et le cycle menstruel influencent la réponse immunitaire. **[Brunham et Roy-Ladino, 2005]**

Les cellules épithéliales infectées déclenchent des mécanismes effecteurs d'immunité en induisant la production de cytokines pro-inflammatoires qui ont également des fonctions chimio-attractives telles que IL-1α, IL-6, IL-8, TNF, GROα et GM-CSF. **[Ohman, 2012]**

7.1.1 Neutrophiles et Cellules tueuses naturelles (NK) :

Les cellules tueuses naturelles (NK) et les neutrophiles sont les premières cellules qui sont recrutées sur le site d'une infection par chlamydia. Ces cellules sont importantes dans l'immunité innée et ont été impliquées dans le contrôle initial des infections à *Chlamydia*.**[Vasilevsky et *al*., 2014]**

Les neutrophiles jouent un rôle important dans la première étape de l'infection. Elles sont les seules cellules myéloïdes dont les lysosomes se fondent facilement avec des phagosomes contenant des CE. **[Ohman, 2012]** Les neutrophiles sont habituellement les premières cellules immunitaires recrutées dans un site infectieux et comparées à d'autres leucocytes, elles sont de courte durée. **[Redgrove et McLaughlin, 2014] [vasilevsky et *al*., 2014]**

Le rôle le plus probable pour les neutrophiles est de réduire l'infection initiale par *Chlamydia* et de limiter sa propagation. **[Redgrove et McLaughlin, 2014] [vasilevsky et *al*., 2014]**

Elles sont importantes dans l'élimination précoce des bactéries intracellulaires. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**les cellules NK sont importantes au stade précoce de l'infection car elles sont capables de produire l'IFN-γ, qui est une cytokine essentielle pour la défense contre l'infection par *C.trachomatis*. **[Ohman, 2012]**

Ces cellules, sont classées comme des lymphocytes cytotoxiques jouant un rôle similaire à celui des neutrophiles. **[Redgrove et McLaughlin, 2014]**

7.1.2 Macrophages :

Les macrophages et les monocytes jouent un rôle central dans l'immunité innée et l'immunité adaptative. **[Ohman, 2012]**

Les macrophages sont présents sous forme de cellules de type Langerhans dans le vagin et le col. **[Ohman, 2012]**

Les macrophages sont des cellules immunitaires phagocytaires produites par la différenciation des monocytes et sont essentielles à l'induction de la réponse immunitaire innée. **[Redgrove et McLaughlin, 2014]**

Au cours de l'infection par Chlamydia, les macrophages migrent vers le site infecté, phagocytent la bactérie **[Redgrove et McLaughlin, 2014] [Vasilevsky et *al*., 2014]** et produisent des cytokines pro-inflammatoires. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**

Comparés aux neutrophiles, les macrophages persistent beaucoup plus longtemps au site d'inflammation. Ils sont plus vivants que les neutrophiles, et peuvent subir une division cellulaire au site inflammatoire. Les macrophages aident à l'éradication de la Chlamydia dans les cellules infectées, mais la Chlamydia peut potentiellement survivre et se reproduire dans les macrophages infectés. **[Ohman, 2012]**

Les macrophages activent et régulent le développement de l'immunité adaptative en produisant les cytokines IL-12 et IL-10. Ils traitent aussi et présentent des antigènes aux cellules T **[Ohman, 2012]**, ils sont équipés de PRRs qui aident à la reconnaissance de divers fragments à partir de pathogènes appelés PAMPs, en plus des motifs moléculaires associés au danger (DAMPS). **[Redgrove et McLaughlin, 2014]**Et fournissent ainsi un lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative. **[Ohman, 2012]**

La destruction de *C. trachomatis* à l'intérieur de Macrophage a été associée à l'autophagie des cellules hôtes, un processus par lequel les cellules dégradent les protéines et organites cytoplasmiques. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**

En plus d'éliminer efficacement la Chlamydia et de présenter les peptides aux cellules T, les Macrophages peuvent également avoir un effet sur l'infection par *Chlamydia* en induisant la mort des lymphocytes T et en perpétuant une infection persistante. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**

7.1.3 IFN-γ :

L'IFN- γ est important pour inhiber la croissance de *Chlamydia*, **[Vasilevsky et *al*., 2014]** Il joue un rôle fonctionnel à la fois dans la réponse immunitaire innée et adaptative (figure 4). Il a la double responsabilité d'inhiber la croissance de *Chlamydia*, tout en étant l'une des principales cytokines importantes pour la réponse immunitaire de type 1 T-helper cell (Th1). **[Redgrove et McLaughlin, 2014]**

L'IFN- γ a montré qu'il améliorait l'autophagie et la régulation positive des molécules du CMH de classe II dans les Macrophages. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**

L'IFN- γ est une cytokine produite par les cellules NK, ainsi que par les cellules T CD4+ et CD8+, en réponse à des signaux tels que l'interleukine 2 (IL-2), le facteur de croissance de fibroblastes basique (bFGF) et le facteur de croissance épidermique (EGF). **[Redgrove et McLaughlin, 2014]**

La sécrétion d'IFN-γ par des cellules infectées et par les cellules amenées pour contrôler l'infection est centrale pour l'élimination de l'infection. **[Stephens et al., 2011]**

Cependant, il est prouvé que la concentration d'IFN-γ est critique pour le résultat de l'infection; Des niveaux élevés d'IFN-γ sont associés à l'élimination de l'infection, tandis que de faibles niveaux peuvent permettre aux bactéries de persister sans répliquer. **[Giakoumelou et *al*., 2011]**

7.1.4 Cellules dendritiques :

Ce sont les cellules dendritiques qui sont les plus efficaces. Elles sont présentes en quantité abondante dans de nombreux organes tels que le vagin, le col de l'utérus et dans d'autres tissus épithéliaux. **[Bal, 2004]**

Les cellules dendritiques sont reconnues comme étant des cellules présentatrices d'antigènes (APC). **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014,][Vasilevsky et *al*., 2014]**

Les DC migrent en tant que cellules immatures ou précurseurs de la moelle osseuse vers les tissus périphériques, après avoir reçu des signaux d'activation associés à une inflammation ou une invasion de pathogènes. Une fois activés, elles migrent vers les ganglions lymphatiques locaux, où elles mûrissent et phagocytent l'antigène. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Une fois internalisés, les DC dégradent les composants de l'antigène et présentent leurs peptides aux cellules T via des récepteurs majeurs du complexe d'histocompatibilité (MHC) **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014] [Vasilevsky et *al*., 2014]**, qui activent les cellules T pour initier une réponse immunitaire à médiation cellulaire et / ou humorale (Figure 6). **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Les DC ont également la capacité de tolérer les antigènes des lymphocytes T, ce qui minimise les réponses auto-immunes agressives. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

De nombreuses recherches ont démontré la capacité de la DC à activer les cellules T à travers la présentation du CMH de classe I / II et à sécréter les cytokines Th1 dans l'infection par chlamydia à la fois in vitro et in vivo. **[Vasilevsky et *al*., 2014]**

7.2.Immunité adaptative :

Bien que la réponse immunitaire innée soit importante en tant que première ligne de défense contre l'infection à *Chlamydia*, la réponse adaptative est nécessaire pour limiter la propagation de l'infection et pour protéger contre les infections récurrentes. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Les réponses immunitaires adaptatitives spécifiques à *Chlamydia* se produisent non seulement dans les sites inductifs immunitaires de la muqueuse, mais aussi dans des structures lymphoïdes secondaires plus éloignées, telles les ganglions lymphatiques régionaux et les cellules immunitaires sur ces sites, puis migrent vers le site inflammatoire local. **[Bal ,2004]**

La réponse immunitaire adaptative ou acquise implique la création d'une mémoire immunologique après la réponse initiale au pathogène, ce qui conduit à une réponse améliorée dans le cas d'une exposition ultérieure au même agent pathogène. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Il existe deux types de cellules qui régulent cette réponse immunitaire : les lymphocytes T et les lymphocytes B. Les deux types de cellules dépendent de leur capacité à distinguer entre «soi» et les antigènes étrangers pré-prévus sur la surface de la cellule, un processus qui est régulé par le MHC. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Les lymphocytes B ou les cellules B régulent la réponse immunitaire humorale, produisant des anticorps contre des antigènes étrangers. Les cellules T ou les lymphocytes T régulent la réponse immunitaire à médiation cellulaire et peuvent être divisés en sous-types : **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

- Les cellules T CD8C : sont également appelées cellules T cytotoxiques et travaillent pour induire la mort dans des cellules hôtes infectées. Ces cellules reconnaissent principalement les antigènes étrangers présentés sur la surface de la cellule par le CMH de classe I. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**
- Les lymphocytes T CD4C : ou les lymphocytes T auxiliaires peuvent être divisés de nouveau en deux sous-types:- les cellules Th1, qui induisent la production de cytokines telles que l'IFN-γ. La libération d'IFN- γ active les macrophages et induit des cellules B pour fabriquer des anticorps anti-adhésifs et complémentaires. - Les cellules Th2 sont caractérisées par la libération d'Interleukin 4 (IL-4), qui active les cellules B pour obtenir des anticorps non cytolytiques conduisant à une immunité humorale. Ces cellules reconnaissent les antigènes étrangers présentés par le CMH de classe II. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

7.2.1 La réponse humorale à l'infection varie dans son intensité et dans son expression selon la localisation de l'infection. L'infection à *Chlamydia* entraine chez l'hôte la production d'anticorps sériques de classe IgG, IgM et IgA spécifiques des antigènes tels que le LPS, la MOMP et la Heat Shock Protein (HSP) 60 de *Chlamydia*. **[Bal, 2004]**

Le rôle des cellules B consiste à produire des anticorps et à médier l'immunité contre *C.trachomatis* en neutralisant l'infectiosité et en améliorant la phagocytose des EB. **[Ohman, 2012]**

Il existe plusieurs mécanismes par lesquels les cellules B peuvent moduler l'immunité pendant l'infection à *Chlamydia*. Le premier et le plus prédominant est le mécanisme par neutralisation par anticorps, par lequel la cellule B produit des anticorps spécifiques dirigés contre les peptides de *Chlamydia*. Deuxièmement, par une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps qui cible les cellules qui ont des anticorps attachés à leur surface pour la lyse. Enfin, les cellules B aident à la formation de complexes anticorps-antigènes qui se lient aux récepteurs sur APC. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

7.2.2 Immunité cellulaire :

L'infection primaire génitale provoque de la part de l'hôte uneréaction inflammatoire importante avec un afflux et une prédominance des polynucléaires neutrophiles lors de la phase initiale puis une infiltration de lymphocytes et des macrophages. Dans les infections génitales, la réponse inflammatoire se traduit par la formation de follicules lymphoïdes avec des centres germinatifs, Ces centres germinatifs
contiennent des lymphocytes B (LB) au centre et des lymphocytes T (LT) dans la région périphérique. Cette infiltration par les cellules plasmatiques et les lymphocytes T, accompagnée de follicules lymphoïdes est pathognomonique de l'endométrite à *Chlamydia.* **[Bal, 2004]**

La réponse immunitaire adaptative à l'infection à *C. trachomatis* est caractérisée par la production d'un nombre important de cellules T infiltrant la zone infectée. L'une des réponses immunitaires cellulaires les plus importantes dans le développement de l'immunité protectrice contre l'infection par la chlamydia est caractérisée par des cellules T CD4 + et CD8 + sécrétrices d'IFN-g spécifiques de l'antigène. **[Ziklo et *al*., 2016]**

Les cellules T sont incapables de reconnaître les agents pathogènes ou les antigènes sans l'aide de l'APC, comme les DC ou les macrophages. Une fois que ces cellules phagocytent le CE de *Chlamydia* ou les cellules hôtes infectées contenant des CR, elles dégradent les

composants chlamydiaux et présentent les peptides via les CMH classe I/II. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Les deux types de cellules T reconnaissent les antigènes de *C. trachomatis*, y compris la protéine de membrane externe 2 (OMP2), la protéine de membrane externe polymorphe D (POMP-D), la MOMP, la protéine de choc thermique 60 (hsp60), Facteur d'activation de la protéase chlamydique (CPAF), pmpG, PmpF et RpIF. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Lors d'une infection par *C. trachomatis*, les cellules CD4+ deviennent activées, commencent à proliférer et migrent vers la muqueuse génitale. Ces cellules T présentent une réponse Th1 caractéristique, sécrétant de grandes quantités d'IFN-γ nécessaires pour faciliter l'élimination de l'infection bactérienne. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Les cellules CD8C contrôlent l'infection des agents pathogènes intracellulaires par un certain nombre de mécanismes, y compris la cytotoxicité par exocytose des granules, la production de peptides antimicrobiens et la production de cytokines et de chimiokines. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

Un cadre couramment utilisé pour catégoriser la réponse immunitaire adaptative est le paradigme Th1-Th2. Ce paradigme suggère que la réponse immunitaire peut polariser vers une réponse cytotoxique (Th1) ou une réponse médiée par un anticorps humoral (Th2). Les profils de ces réponses comprennent le sous-ensemble Th1 des lymphocytes T auxiliaires (Th) et la production de cytokines telles que l'interleukine 2 (IL-2), l'IL-6, le facteur de nécrose tumorale (TNF-a) et l'interféron gamma (IFN), et les réponses Th2 impliquent IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 et IL-13. En plus de Th1-Th2, des profils immunitaires régulateurs typés par IL-17 ou IL-23 ont également été récemment décrits.**[Menon et *al*., 2015]**

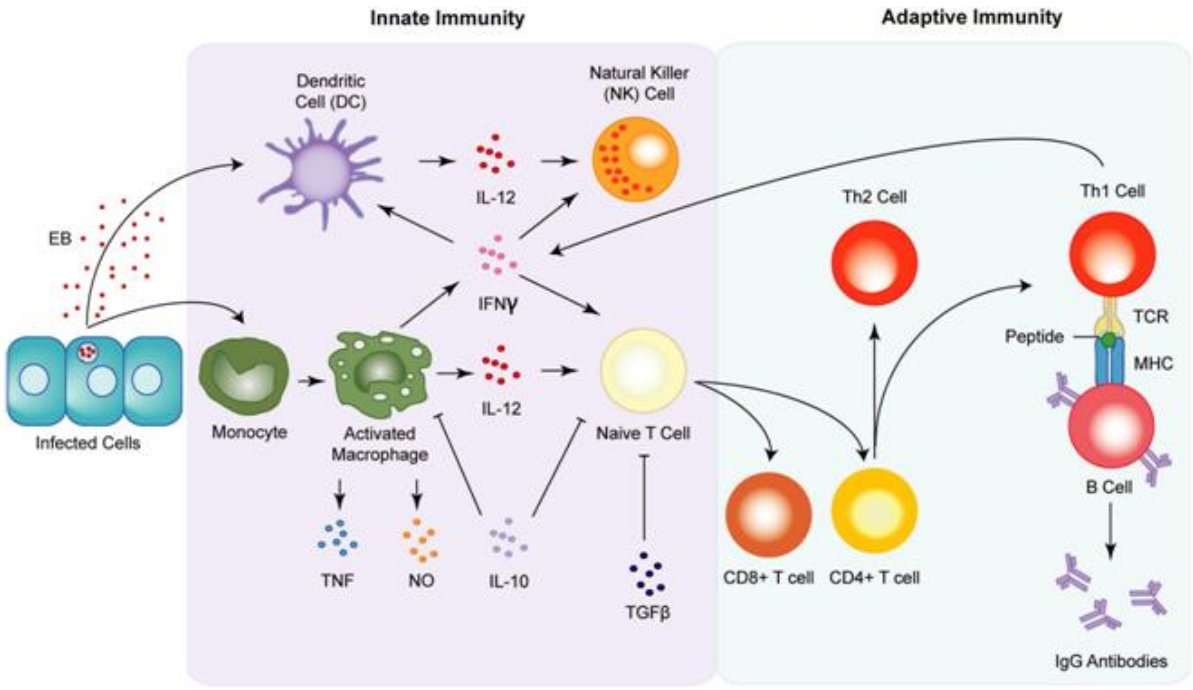


Figure 6 : Réponse immunitaire innée et adaptative à l'infection à *Chlamydia*. **[Redgrove et Mc Laughlin, 2014]**

8. Diagnostic biologique:

Les deux caractéristiques qui définissent une méthode de diagnostic sont la sensibilité et la spécificité. La sensibilité représente la capacité du test à détecter les échantillons positifs parmi les échantillons présentés comme positifs tandis que la spécificité est la capacité à détecter les échantillons négatifs parmi les échantillons présentés comme négatifs.**[Vié, 2014]**

Le diagnostic biologique d'une infection à *C. trachomatis* a toujours été difficile pour plusieurs raisons. Certains tests utilisés manquent de sensibilité (tests directs immuno-enzymatiques, tests sérologiques alors que l'infection est localisée aux muqueuses), d'autres manquent de spécificité (certains tests d'immunofluorescence directe, sérologies) ou sont difficiles à réaliser (culture cellulaire). **[Vié, 2014]**

Des échantillons peuvent être obtenus à partird'urines de premier rejet chez les deux ; Les hommes et les femmes, l'écouvillonnage de l'urètre chez les hommes**[Lane et Decker ,2016]** ainsi que les exsudats cervicaux et les prélèvements vaginaux chez les femmes. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

La charge de *chlamydia* est plus faible dans l'urine que dans les écouvillonnages vaginaux et est plus faible dans ces derniers que dans les écouvillons endocervicaux. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

Le diagnostic précoce est l'un des moyens les plus rentables de prévenir les séquelles à long terme des infections à *Chlamydia*. **[Samplaski et *al*., 2014]**

8.1.Méthodes de détection de diagnostic direct :

8.1.1 La culture cellulaire :

L'isolement de la bactérie sur culture cellulaire est une méthode de diagnostic sensible et très spécifique **[Vié,2014]**, longue et couteuse et de moins en moins utilisée. **[Vié,2014]** Le criblage avec culture cellulaire classique nécessite des échantillons d'écouvillons endo-urétraux.**[Hamdad-Daoudi et *al*., 2004]** La méthode de culture cellulaire ne peut pas être utilisée pour les échantillons de sperme et d'urine en raison de leur cytotoxicité. **[Hamdad-Daoudi et *al*., 2004]**

8.1.2 La détection de la bactérie par des méthodes immunologiques :

- Immunofluorescence directe (IFD):

Des essais d'anticorps fluorescents directs ont été utilisés pour détecter *C.trachomatis* dans chaque type d'échantillon. Ces tests sont sensibles et spécifiques, mais prennent du temps et nécessitent des techniciens hautement qualifiés;**[Hamdad-Daoudi et *al*., 2004]** Ils dépendent du produit commercial utilisé à détecter le composant LPS ou MOMP. L'IFD avec un anticorps monoclonal anti-MOMP spécifique de *C. trachomatis* est considéré comme hautement spécifique. [**Mares, 2012]**

- Techniques immuno-enzymatiques:

La plupart de ces techniques directes ne sont pas adaptés aux prélèvements non invasifs comme les urines et le sperme et sont de moins en moins utilisées en raison de leur faible sensibilité. [**Hamdad et Orifla, 2005]**

Les trousses de diagnostic permettant la mise en évidence directe des antigènes de *C. trachomatis* sont très employées du fait de leur simplicité d'utilisation. Il s'agit des tests immuno-enzymatiques (EIA) ou des tests d'immunofluorescence. **[Vié,2014]**

Le défaut de ces méthodes est souvent un manque de sensibilité, pouvant se traduire par un résultat faussement négatif lorsque le prélèvement contient peu de bactéries pour ce qui est des tests EIA. **[Vié,2014]**

Les tests EIA détectent le LPS chlamydial avec un anticorps monoclonal ou polyclonal. **[Mares, 2012]**

- Test de Diagnostic Rapide (TDR) :

Les tests rapides reposent essentiellement sur des techniques immunologiques, c'est-à-dire des réactions entre des anticorps et des antigènes. **[Rannou, 2013]** A une spécificité et à une sensibilité très satisfaisante, s'ajoutent les facilités de transport, de conservation et d'utilisation. **[Rannou, 2013]**

Les TDR basés sur le principe de l'immunochromatographie sont actuellement les plus utilisés car ils allient une simplicité d'exécution à la présence de contrôles positifs et négatifs inclus dans le test même. **[Aubry, 2017]**

Les tests immunochromatographiques rapides permettent la détection directe de l'antigène *Chlamydia* sur frottis endocervical et urétral et sur urine masculine. **[Aubry, 2017]**

8.1.3 La détection des acides nucléiques :

Technique de biologie moléculaire avec amplification ou technique d'amplification des acides nucléiques : **[Vié, 2014]**

Le test d'amplification d'acide nucléique (NAAT) est recommandé pour le dépistage et le diagnostic des infections à *C.trachomatis*.

Les techniques d'amplification génique. Ce sont des méthodes très sensibles (86 à 96 %) puisqu'elles amplifient un petit nombre d'acides nucléiques présents dans le prélèvement. La spécificité (supérieure à 99,5 %) est assurée par le choix des amorces et par la méthode de révélation. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Les tests de biologie moléculaire, avec ou sans amplification génique, ont nettement améliorés la sensibilité et la spécificité du diagnostic.

Méthodes de diagnostic direct pour la recherche du génome bactérien par amplification génique, qui associent une grande sensibilité (stabilité des acides nucléiques dans le prélèvement, détection d'un très petit nombre de bactéries, utilisation d'un contrôle interne détectant la présence d'inhibiteurs dans le prélèvement), une excellente spécificité (amplification incluant un système anti-contamination), une bonne faisabilité et une bonne reproductibilité des résultats. **[Vié, 2014]**

Le NAAT comprend la réaction en chaîne de la polymérase (PCR), la réaction en chaîne de la ligase (LCR), la rétrotranscription-PCR (RT-PCR) et la PCR en temps réel. Dans ces sondes,

différentes régions d'ADN ou d'ARN sont utilisées comme séquences cibles pour l'amplification. **[Mares, 2012]**

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une technique d'amplification d'acide nucléique qui est devenue indispensable dans de nombreux domaines de la biologie moléculaire et du diagnostic médical. **[Mathys et *al*., 2007]**

Ces dernières années, la technologie PCR a rapidement évolué, notamment la PCR quantitative en temps réel (RT-PCR) qui s'est considérablement développée. **[Mathys et *al*., 2007]**

La technologie de PCR en temps réel devient de plus en plus populaire dans différents secteurs d'activité. **[Poitras et Houde, 2002]** Celle ci permet l'amplification et la détection d'un fragment d'acide nucléique cible, en une seule étape, limitant les risques de contamination entre les différents prélèvements tout en permettant un gain de temps considérable. Cette technique est donc très utile pour des applications diagnostiques, certains résultats pouvant être obtenus en moins d'une heure. **[Mathys et *al*., 2007]**

La RT-PCR fait appel à l'utilisation de sondes fluorescentes qui subissent une réorganisation conformationnelle lorsqu'elles se lient à leur cible et émettent une fluorescence dont l'intensité est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons. La RT-PCR se caractérise aussi par sa grande sélectivité qui permet de détecter la présence d'acide nucléique cible à partir d'un échantillon contenant d'autres molécules d'ADN (cellules hôtes, contaminants). **[Mathys et *al*., 2007]**

C'est la technique la plus utilisée pour la détection de l'ADN et de l'ARN. À partir d'une simple copie d'une séquence particulière d'acides nucléiques, cette séquence peut être spécifiquement amplifiée et détectée. **[Poitras et Houde, 2002]**

8.2. Diagnostic indirect : Sérologie

Les méthodes sérologiques ne sont pas utiles dans le diagnostic de l'infection non compliquée par *C. trachomatis*.**[Pineiro et Cilla, 2012]**

La sérologie est un témoin plus tardif de l'infection et se positive significativement lorsque les voies génitales hautes sont contaminées. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Au cours des infections génitales hautes (salpingite aiguë, péri-hépatite), des taux élevés d'anticorps sont souvent retrouvés. **[Hamdad et *al*., 2004]**

La recherche des anticorps est un témoin plus tardif de l'infection et peut se positiver lorsque les voies génitales hautes sont infectées. Le diagnostic sérologique est très utile lors des

infections hautes; le stade atteint par la maladie est lié à une diminution des bactéries et une augmentation de la réponse immune. **[Hamdad et Orifla, 2005]**

Ces techniques apportent des arguments diagnostiques indirects mais sont d'interprétation délicate en raison, d'une part de la communauté antigénique qui existe entre les trois espèces de *Chlamydia (C. trachomatis, C. psittaci, C. pneumoniae)*, de l'autre, de la persistance des anticorps des mois, voire des années après l'infection. Il peut être difficile de préciser l'espèce en cause et de distinguer une cicatrice sérologique d'une infection en évolution. [**Hamdad et *al*., 2004]**

Actuellement, des réactifs spécifiques de l'espèce *C. trachomatis* sont disponibles et améliorent l'interprétation. La spécificité des anticorps varie au cours de l'évolution de la maladie. Les anticorps anti-LPS apparaissent durant la phase aiguë de l'infection et sont suivis des anticorps spécifiques d'espèce. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Au cours des infections génitales hautes (salpingite aiguë, péri-hépatite), des taux élevés d'anticorps sont souvent retrouvés.

Un taux d'IgG supérieur à 64 par MIF, chez la femme, est statistiquement lié à la pathologie tubaire. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Les IgM sont souvent absentes, probablement parce que les patientes ont été infectées antérieurement avec *C. trachomatis*.

Les IgA ont une demi-vie courte et leur détection serait en faveur d'une infection en évolution. Pour le moment, aucun consensus n'est établi quant à leur intérêt. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Le dosage systématique des IgG et des IgA permet classiquement de distinguer les infections anciennes avec persistance des anticorps des infections actives où les IgG et les IgA spécifiques ont des taux élevés. **[Hamdad et *al*., 2004][Hamdad et Orifla, 2005]**

Une autre protéine de la membrane externe de *C. trachomatis*, la C-HSP 60 peut induire une réponse immune de type hypersensibilité retardée.

L'organisme infecté développe une réponse immune humorale vis-à-vis de la HSP 60 et plusieurs études ont montré une association importante entre la présence des anticorps anti-HSP 60 et le développement de séquelles chroniques inflammatoires. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Les anticorps les plus couramment étudiés comprennent ceux dirigés contre *C. trachomatis* IgG et CHSP60. La plupart des individus atteints d'infection *Chlamydia* urogénitale développent des anticorps IgG et IgA sériques, qui persistent pendant des années et ont été considérés comme un marqueur de l'infection passée. **[Samplasky et *al*., 2014]**

Tableau 2.Tableau comparatif des différentes techniques de diagnostic.

	Culture cellulaire	**Immunofluorescence directe**	**Techniques immuno-enzymatiques**	**PCR**	**Sérologie**
Sensibilité	Entre 50 et 90%	Entre 80 et 90% par rapport à la culture	Faible (50 à 60%)	très sensible 86 à 96 %	Elisa IgA >99% Elisa IgG 88%
Spécificité	Grande spécificité	Entre 98et 99 % par rapport à la culture	Spécificité faible(ne permet pas de différencier les trois espèces)	Supérieure à 99 %	Elisa IgA >99% Elisa IgG 89%
Type de prélèvement	Prelevements endo-cervicaux et urétraux.	Prélèvements urétraux et endo-cervicaux. (uro-génitaux)	prélèvements urogénitaux	Prélèvements endo-cervicaux, sperme et urines.	Prélèvements sanguins.
Accessibilité	Réservée aux laboratoires spécialisés en raison du cout, de la non standardisation et de l'équipement lourd.	facilité d'utilisation et à la rapidité des résultats.	Réalisation rapide et simple. Ces méthodes nécessitent une moins grande expérience du personnel et permettent la détection de *Chlamydia* viables ou non.	Réservée aux laboratoires spécialisés en raison du cout et de la technicité qu'elle exige.	Réalisable dans les laboratoires de routine.
Cout	Cout élevé	Moindre cout	Moindre cout	Cout élevé	Moindre cout
Intérêt	L'isolement des souches permettant une étude épidémiologique (sérotypage ou génotypage) et l'étude de la sensibilité aux antibiotiques en cas d'échecs thérapeutiques.	destinée à la recherche de *C.trachomatis* dans des prélèvements urétraux et endo-cervicaux mais peut être appliquée à des prélèvements divers. la détection d'antigènes spécifiques du genre *Chlamydia* ou de l'espèce*C.trachomatis*.	la détection d'antigènes de *Chlamydia* extraits de prélèvements urogénitaux et fournissent une alternative à la culture.	Recommandée pour le dépistage et le diagnostic des infections.	Dans le cadre de la recherche de l'étiologie d'une infection génitale haute, de ses complications (GEU, Stérilité).

9. Traitement :

Chlamydia trachomatis étant une bactérie intracellulaire, les antibiotiques utilisés pour le traitement des infections doivent pouvoir pénétrer dans la cellule hôte. Ces antibiotiques doivent avoir un tropisme pour l'appareil génital. **[Bal, 2004]**

Les traitements antibiotiques recommandés pour les infections génito-urinaires à *Chlamydia trachomatis* sont l'azithromycine (dose unique de 1 g par voie orale) ou la doxycycline (7 jours de 100 mg par voie orale deux fois par jour).**[Lane et Decker, 2016]**

Cependant, une étude récente a montré que l'identification précoce et le traitement des patients infectés au sein d'une population peuvent en fait interférer avec l'immunité à long terme et entraîner des taux d'incidence éventuellement plus élevés liés à une augmentation des réinfections. Le vaccin semble être la seule option viable pour l'éradication des maladies génitales associées à *Chlamydia*.**[Ohman, 2012]**

10. Prévention :

Pour améliorer la lutte contre l'infection à *C. trachomatis*, dans de nombreux pays, des stratégies de dépistage ont été recommandées dans la population ayant la prévalence la plus élevée, en plus du traitement des cas et de la gestion des partenaires pour prévenir les réinfections.**[Pineiro et Cilla, 2012]**

Plus tôt une infection est détectée, plus l'opportunité du microorganisme est faible de remonter le tractus génital supérieur et moins le temps d'action des mécanismes immunopathologiques impliqués dans le développement des séquelles. **[Pineiro et Cilla, 2012]**

La prise en charge de l'infection non compliquée par *C. trachomatis* nécessite également le conseil et le traitement du (des) partenaire (s) sexuel (s), ce qui réduit la possibilité de réinfection du partenaire initial et Transmission au sein de la communauté.

Des pratiques sexuelles sûres, y compris des préservatifs ou d'autres méthodes de contraception de barrière, devraient être utilisées pour minimiser le risque de transmission et d'acquisition de CT et d'autres IST. **[Lane et Decker, 2016]**

PARTIE PRATIQUE

Dans le cadre de notre projet de fin d'étude, nous avons réalisé une collecte de données de trois laboratoires différents qui utilisent des techniques de diagnostics différentes afin de pouvoir évaluer les différentes techniques de diagnostics disponibles en Algérie et leurs impacts dans la prise en charge des couples stériles.

Problématique : De quels moyens de diagnostic et de dépistage dispose-t-on en Algérie ?

1. Collecte des données :

Les données recueillies viennent de laboratoires d'analyses médicales ;

-un laboratoire à Médéa

- un laboratoire à Blida

- et un laboratoire à Alger.

1) Les données du laboratoire d'analyses médicales de Blida (Résultats de TPC et PV) :

La population sélectionnée comprend des femmes qui:

- Ont Consulté pour infection génitale (Les PV) et pour stérilité (TPC) au cours des 4 dernières années (2013-2016)
- Sont âgées entre 20 et 45ans
- ont été soumise à un prélèvement endo-cervical pour la recherche de *Chlamydia* par immunochromatographie.

Le Test Post coïtal (TPC ou test de Hunher) : Est un examen essentiel pour étudier la bonne interaction entre la glaire cervicale et le sperme. Le prélèvement est effectué au niveau du col de l'utérus par aspiration de la glaire à l'aide d'un aspiglaire. Il s'agit donc d'un prélèvement indolore.

2) Les données du laboratoire d'analyses médicales d'Alger :

- La population sélectionnée comprend des patients (femmes et hommes) provenant de cliniques de FIV dans le cadre de la prise en charge de stérilité.
- Les femmes ont été soumises à un prélèvement endocervical et les hommes à un prélèvement des urines.
- Les échantillons ont été étudiés par une technique de biologie moléculaire qui est la PCR en temps réel au laboratoire d'Alger entre juillet 2014 et Mars 2017.

3) Les données du laboratoire d'analyses médicales de Médéa :

La population sélectionnée comprend (hommes et femmes) :

- consultant pour infection uro-génitale

- ayant réalisés un prélèvement endocervical (femme) et un prélèvement urétral (homme) pour la recherche de *Chlamydia*

Les échantillons ont été étudiés par immunochromatographie au cours de ces dernières années (2014-2016).

2. Types de prélèvements :

La technique PCR est réalisable en routine sur frottis vaginal / endocervical ou urétral et urines 1er jet.

La technique d'immunochromatographie est réalisable sur un prélèvement endocervical ou urétral.

2.1. Prélèvement endocervical chez la femme :

-Avant la collecte de l'échantillon, utiliser un écouvillon ou une boule de coton de manière à éliminer l'excès de mucus de la zone endocervicale, puis jeter ces éléments.

- Introduire l'écouvillon d'environ 1 à 1.5 cm dans le canal endocervical. Ceci permet l'acquisition de cellules épithéliales en colonnes ou en cubes qui sont le principal réservoir de l'organisme *Chlamydia*.

- Faire pivoter doucement l'écouvillon pendant 15 à 30 secondes dans le canal endocervical puis retirer l'écouvillon avec précaution sans contamination.

- introduire l'écouvillon dans le tube.

- gardez au frigo (2 à 8°) max 7 jours ou faire parvenir immédiatement au laboratoire.



Figure 7:Cytobrosse pour le prélèvement endocervical.



Figure 8 : écouvillon utilisé pour prélèvement endocervical

2.2. Prélèvement urétral chez l'homme :

- Le patient ne doit pas uriner pendant les 2h qui précèdent le prélèvement.
- introduire l'écouvillon dans l'urètre à une profondeur de 2 à 4 cm.
- tourner doucement sur son axe pendant 2 à 3 secondes.
- introduire l'écouvillon dans le tube.
- gardez au frigo (2 à 8°) max 7 jours ou faire parvenir immédiatement au laboratoire.

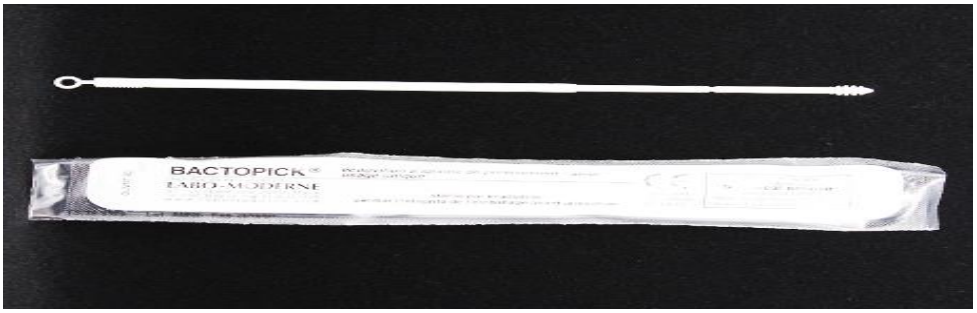


Figure 9:bactopickpour le prélèvement urétral.



Figure 10 : Ecouvillon pour prélèvement urétral

2.3. Urines premier jet :

- le patient ne doit pas uriner pendant les 2h qui précèdent le prélèvement
- récupérer les urines « premier jet « (10 à 50 ml) dans un récipient stérile
- ne pas ajouter d'agent conservateur.
- garder au frigo (2 à 8°) max 7 jours ou faire parvenir immédiatement au laboratoire.

3. Tests biologiques :

3.1. La sérologie par l'ELISA :

Le test ELISA (test utilisant un immunoadsorbant lié à une enzyme) est un test immunologique qui convient particulièrement à la détermination d'anticorps dans le domaine de la sérologie infectieuse. La réaction est basée sur l'interaction spécifique d'anticorps avec les antigènes correspondants. Les puits de la microplaque de dosage des coffrets utilisés sont coatés avec l'antigène spécifique du pathogène concerné.
Si les anticorps contenus dans l'échantillon de sérum du patient sont présents, ils se lient à l'antigène fixé. Un anticorps secondaire, qui a été préalablement conjugué avec l'enzyme phosphatase alcaline, détecte le complexe immun et s'y lie.

Le substrat incolore p-nitrophénylphosphate est ensuite transformé en un produit coloré, le p-nitrophénol. L'intensité du signal de ce produit de réaction est proportionnelle à la concentration de l'analyte dans l'échantillon et elle est mesurée par une méthode photonique.

Procédure du test ELISA :

1. Dilution d'échantillon (échantillon du patient)
2. Dépôt des échantillons dilués et des sérums contrôle/ standard prêts à l'emploi dans les puits
3. Incubation 60 min à 37°C
4. Lavage
5. Ajout du conjugué
6. Incubation du conjugué
7. Lavage
8. Ajout du substrat
9. Incubation du substrat
10. Dépôt e la solution d'arrêt
11. Lecture d'extinction à 405 nm





Figure 11 : Laveur de microplaque (gauche) et Lecteur ELISA (droite)

3.2. Le test immuno-enzymatique (Immunochromatographie):

Le test de Chlamydia Ag est un essai immunologique qualitatif rapide basé sur le principe immunochromatographique, en vue de contribuer au diagnostic des infections à *Chlamydia*. Cette technique repose sur une révélation immunologique grâce à une migration par capillarité d'anticorps ou de complexes immuns et se présente sous forme de bandelette ou de cassette. Une combinaison d'immunoglobulines humaines ou animales (anticorps de chèvre anti-souris) est fixée et concentrée en bandes à différents endroits d'une membrane la plupart du temps en nitrocellulose. **[Rannou, 2013]**

L'échantillon contenant ou non l'antigène recherché est déposé dans le padéchantillon. Cet élément filtre les molécules de l'échantillon laissant diffuser l'antigène recherché. Localisé sous ce dernier se situe le padconjugué qui contient des anticorps de souris dirigés contre l'antigène recherché qui sont conjugués, en général, à de l'or colloïdal.

Enfin, le pad absorbant permet la migration de ces complexes immuns (figure 13). **[Rannou, 2013]**

En outre, un échantillon déposé sur la zone d'absorption migre au travers de cette membrane et les antigènes de celui-ci sont captés par ces anticorps ce qui entraîne une coloration de la zone. Cette migration capillaire peut s'effectuer transversalement (immunofiltration) ou latéralement. **[Rannou, 2013]**

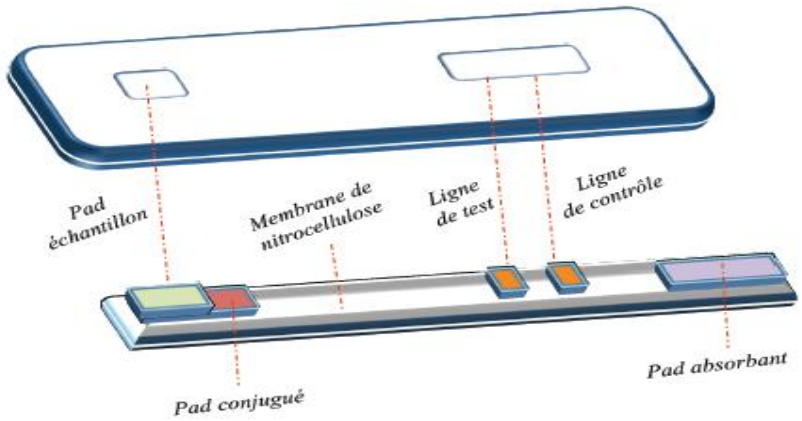


Figure 12 : Décomposition d'un test immunochromatographique latéral. **[Rannou, 2013]**

En présence de l'antigène à détecter, une deuxième zone se colore : le test est alors positif.

La seconde bande dite « bande de contrôle » est un contrôle interne du test. Elle doit impérativement et systématiquement apparaître affirmant la bonne migration du flux. **[Rannou, 2013]**

L'apparition des bandes est rapide en 15 à 20 mn. **[Aubry, 2017]**

Procédure du Test d'immunochromatographie :

1. Placer un tube d'extraction sur le poste de travail
2. Ajouter 6 gouttes de la solution d'extraction A.
3. Immerger l'écouvillon du patient dans le tube d'extraction, imprimer des mouvements circulaires de manière à faire rouler l'écouvillon contre le coté du tube.
4. Ajouter 6 gouttes de la solution d'extraction B.
5. Comprimer fermement l'écouvillon contre le tube de manière à exprimer le plus de liquide possible de l'écouvillon.
6. Eliminer l'écouvillon.
7. Placer le capuchon sur le tube d'extraction.
8. Ajouter 3 gouttes de l'échantillon extrait du tube dans le réservoir à échantillons.
9. Attendre l'apparition de bandes colorées.
10. Les résultats du test seront lus dans les 10 à 20min suivant l'adition de l'échantillon extrait du réservoir à échantillons.

3.3. La PCR en temps réel:

Les systèmes de PCR en temps réel reposent sur la détection et la quantification d'un émetteur fluorescent pendant le processus d'amplification et l'augmentation du signal d'émission fluorescente est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produits durant la réaction.

La technologie de la PCR en temps réel est basée sur la détection et la quantification d'un «reporter» fluorescent. L'augmentation du signal fluorescent est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons générés durant la réaction de PCR. En observant la quantité de fluorescence émise à chaque cycle, il devient possible de suivre la réaction PCR durant sa phase exponentielle où la première augmentation significative dans la quantité d'amplicons est en corrélation directe avec la quantité initiale de la matrice originale cible (template). Plusieurs instruments de PCR en temps réel sont présentement sur le marché. Ces appareils utilisent généralement un système en tubes fermés et la quantification ne requiert aucune

manipulation postamplification, ce qui minimise ou élimine les problèmes de contamination par les amplicons suite à la réaction de PCR et réduit le temps d'analyse (Bustin, 2000). Le processus complet est donc automatisé du début à la fin rendant ainsi cette technologie intéressante pour des applications d'analyses à grande échelle (high-throughput) (Martell et al, 1999).



Figure 13 : Thermocycleur pour PCR en temps réel.

1. Résultats :

1.1. Les données de laboratoire d'analyses médicales de Blida :

La détection d'antigènes de *C.trachomatis* dans des prélèvements endocervicaux par technique immunochromatographique, 439 tests on été réalisés dont 73 sont positifs et 366 sont négatifs au test. (Résultats dans tableau ci-dessous)

Tableau 3.Fréquence des personnes positive au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge 20 et 45 ans.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patientes	73	366
Pourcentages	16.63	83.37

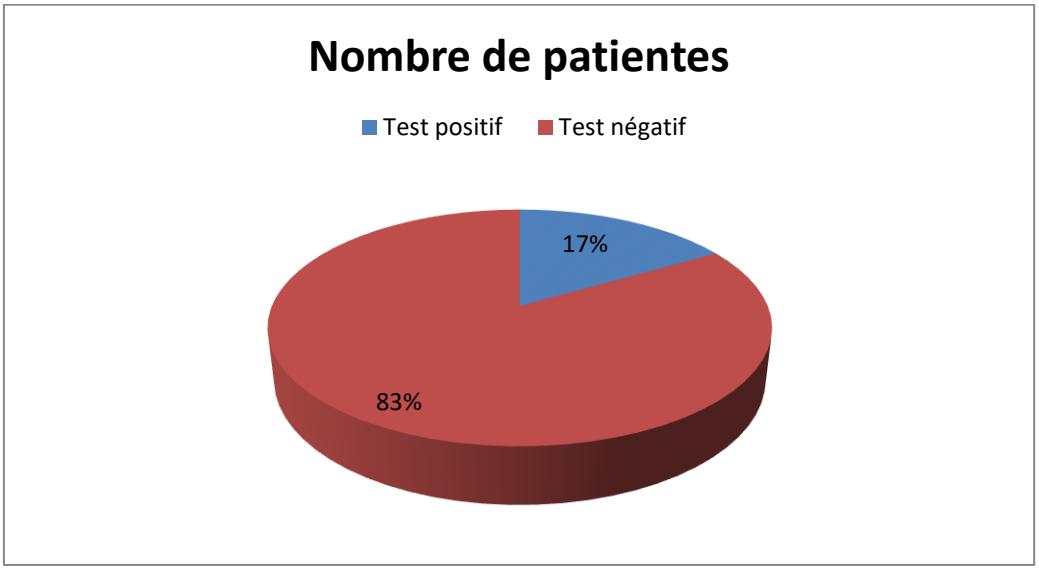


Figure 14 : Fréquence des personnes positive au test dans une population de femmes stériles sélectionnées entre l'âge 20 et 45 ans.

Sur 439 TPC de patientes consultant pour des problèmes de stérilité et ayant effectuées des prélèvements pour la recherche de *C.trachomatis* par immunochromatographie au cours des 4 dernières années (2013-2016) au laboratoire d'analyses médicales de Blida 73 (soit 16,63) sont positives.

Sur un échantillon de 73 femmes dont l'âge est compris entre 20 et 45 ans, positives au test d'immunochromatographie à *Chlamydia trachomatis*, nous récoltons les résultats suivants: (résultats du test post coïtal)

Tableau4. Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test.

Xi l'âge	Nombre de personnes	Pourcentages
[20-24[	3	4.11 %
[24-28[	16	21.9 %
[28-32[	16	21.9 %
[32-36[	21	28.8 %
[36-40[	7	9.6 %
[40-44[	8	10.9 %
[44-48]	2	2.7 %

Total : 73

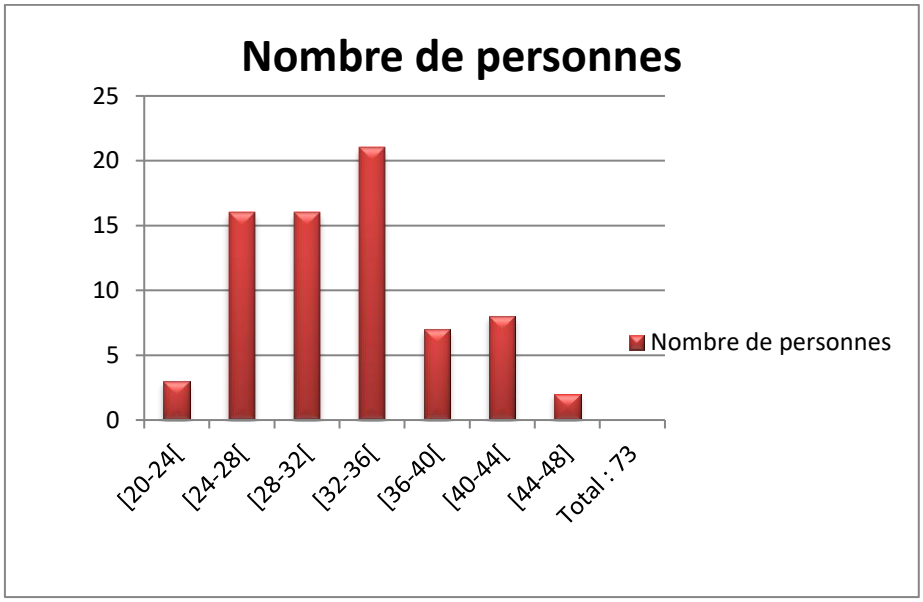


Figure 15 : Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test.

Prélèvements vaginaux : La détection d'antigènes de *C.trachomatis* dans des prélèvements endocervicaux par technique immunochromatographique, 1624 tests on été réalisés dont 1426 sont positifs et 198 sont négatifs. (Résultats dans tableau ci-dessous)

Tableau 5. Fréquence des personnes positives au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge de 20 et 45ans.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patientes	198	1426
Pourcentages	12.12	87.81

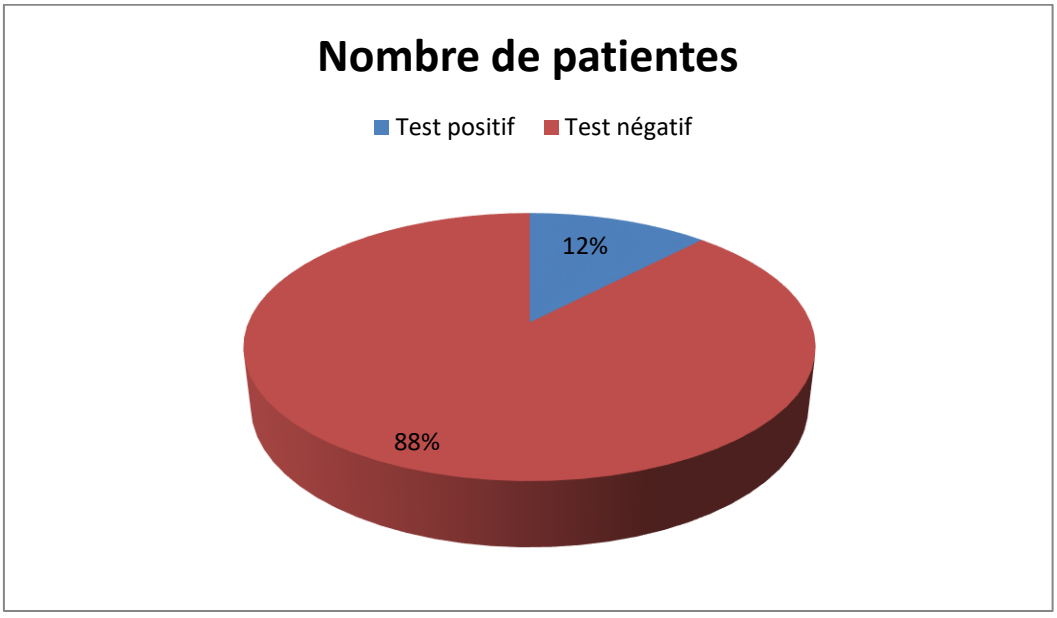


Figure 16 : Fréquence des personnes positives au test dans une population de femmes sélectionnées entre l'âge de 20 et 45ans.

Sur 1426 Prélèvements génitaux prélevés chez des patientes consultant pour infections génitales et étudiés par un test de recherche de *C.trachomatis* par immunochromatographie au cours des 4 dernières années (2013-2016) au laboratoire d'analyses médicales de Blida 198 (soit 12,12%) sont positifs.

Sur un échantillon 198 femmes dont l'âge est compris entre 20 et 45 ans, positives au test d'immunochromatographie à *C.trachomatis*, nous récoltons les résultats suivants :(résultats du test sur PV)

Tableau 6. Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test.

Xi l'âge	Nombre de personnes	Pourcentages
[20-24[	6	3.0 %
[24-28[	20	10.1 %
[28-32[	50	25.3 %
[32-36[	48	24.24 %
[36-40[	33	16.67 %
[40-44[	33	16.67 %
[44-48]	8	4.0 %

Total : 198

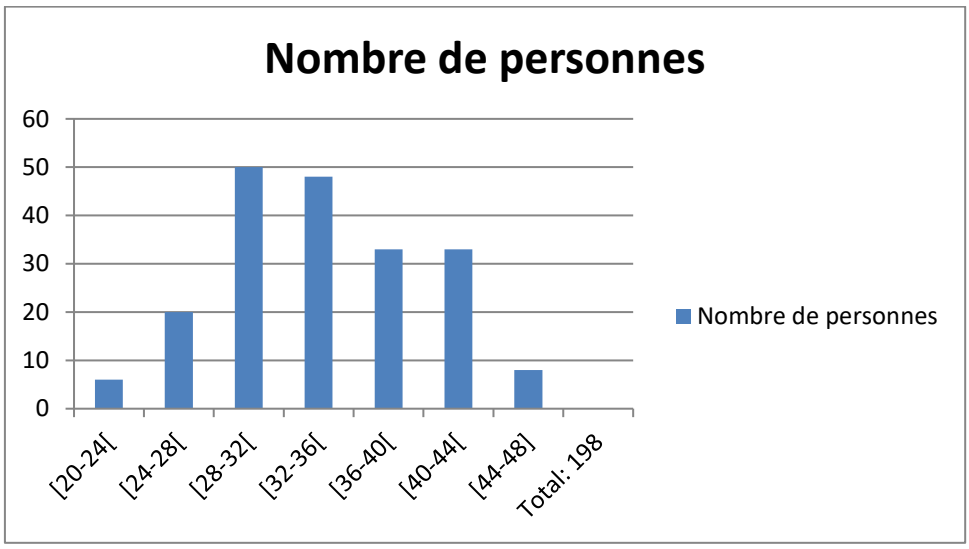


Figure 17 : Répartition en groupes d'âges des patientes positives au test.

Selon les deux histogrammes (figure 16 et 18) les femmes entre 24 et 36 ans présentent la plus forte prévalence (les pourcentages les plus hauts) de positivité du test d'immunochromatographie.

1.2. Les données de laboratoire d'Alger :

Technique de Biologie moléculaire, Détection de *Chlamydia trachomatis*, Analyse qualitative (PCR en temps réel)

Chez les femmes sur prélèvement endocervical et Chez les hommes sur prélèvements d'urines ou sperme.

Tableau 7. Fréquence des femmes positives au test par technique de PCR.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patientes	4	2382
Pourcentages	0.16	99.8

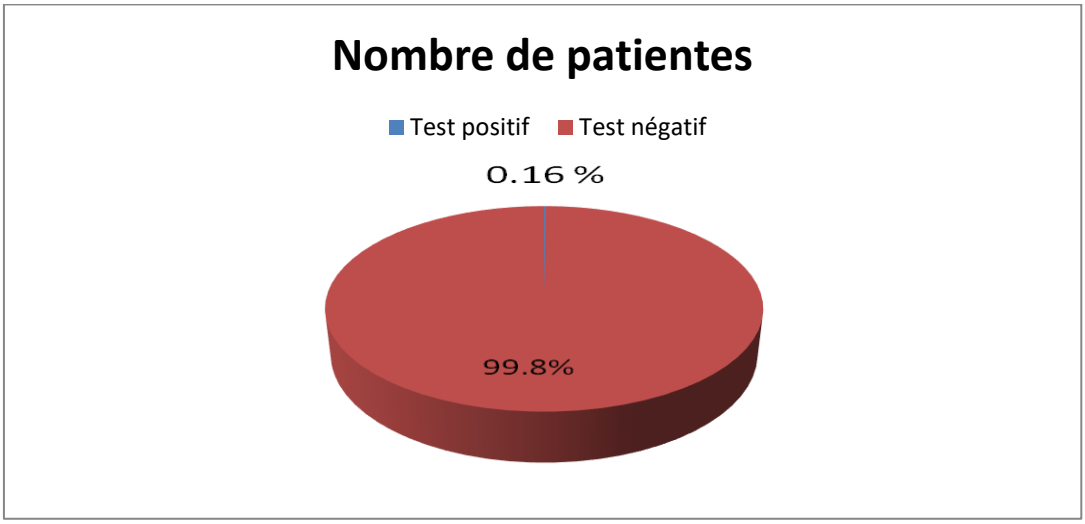


Figure 18 : Fréquence des femmes positives par technique de PCR.

Tableau 8. Fréquence des hommes positifs au test par technique de PCR.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patients	6	1918
Pourcentages	0.31	99.6

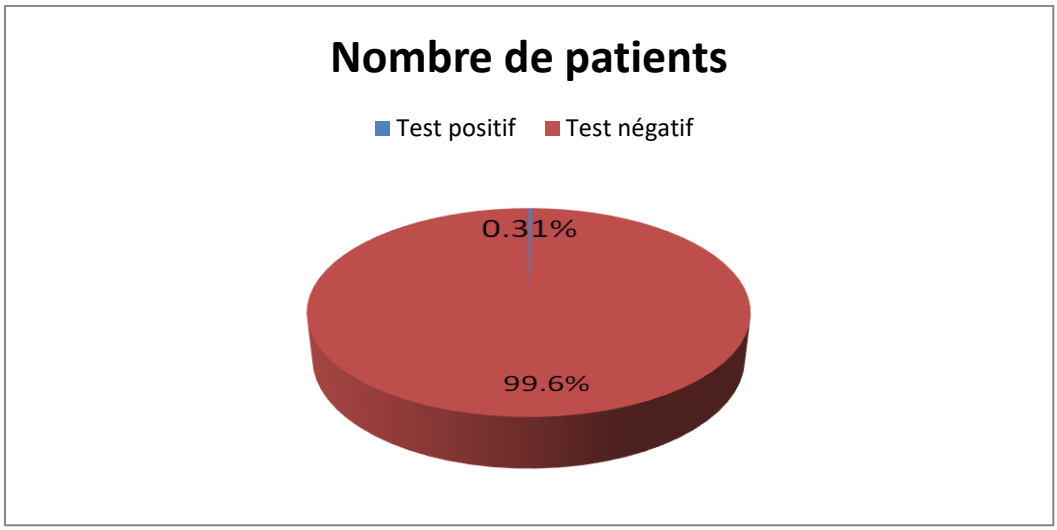


Figure 19 : Fréquence des hommes positifs au test par technique de PCR.

Sur 4310 échantillons provenant de clinique de FIV dans le cadre de la prise en charge d'une stérilité et étudiés par la Technique de Biologie moléculaire qui est la PCR en temps réel au cours des 4 dernières années (2014-2017) au laboratoire d'Alger 6 hommes (soit 0.31%) sont positifs et 4 femmes (soit 0.16 %) sont positives.

3. Les données de laboratoire d'analyses médicales de Médéa :

Le test de détection de *C.trachomatis* sur Prélèvement vaginal :

Tableau 9. Fréquence des femmes positives au test d'immunochromatographie.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patientes	2	99
Pourcentage	1.98	98.02

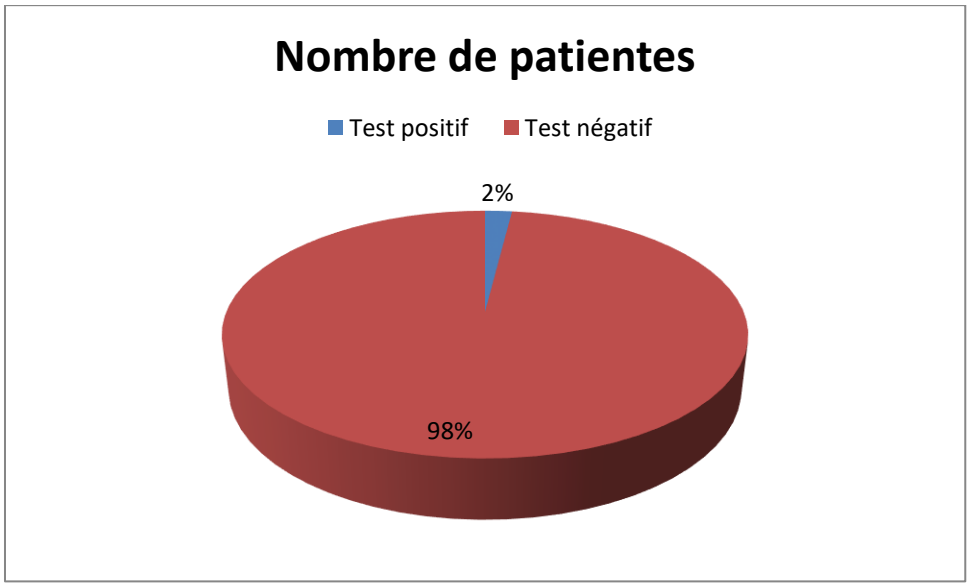


Figure 20 : Fréquence des femmes positives au test d'immunochromatographie.

Sur 101 PV prélevés chez des patientes consultant pour infection génitale et étudiés par le test de recherche de *Chlamydia trachomatis* par immunochromatographie au cours de ces 3 dernières années (2014-2016) au laboratoire d'analyses médicales de Médéa : 2 (soit 1.98%) sont positives.

Le test de détection de *C.trachomatis* sur Prélèvement urétral

Tableau 10. Fréquence des hommes positifs au test d'immunochromatographie.

	Test positif	Test négatif
Nombre de patients	1	141
pourcentages	0.70	99.29

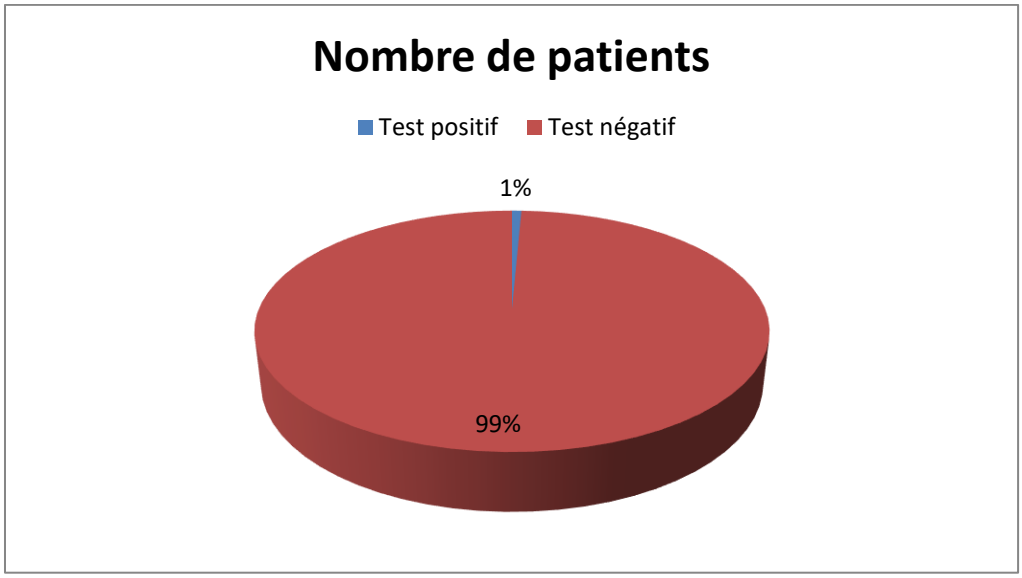


Figure 21: Fréquence des hommes positifs au test d'immunochromatographie.

Sur 142 PU prélevés chez des patients consultant pour infection génitale et étudiés par le test de recherche de *C.trachomatis* par immunochromatographie au laboratoire au cours de ces 3 dernières années (2014-2016) au laboratoire d'analyses médicales du De Médéa : 1 (soit 0.70%) est positif.

2. Discussion :

L'infertilité devient un problème de santé de plus en plus important tant dans les pays développés que dans les pays en développement. L'augmentation semble coïncider avec le rôle croissant joué par les maladies sexuellement transmissibles. [**Zhu et *al*., 2017**] L'infection génitale par *Chlamydia trachomatis* est la principale cause de maladies sexuellement transmissibles, [**Krishna, 2006] [Pineiro et Cilla, 2012**] et l'une des principales causes de l'infertilité. [**Moryoussef, 2009][Dun et Nezhat ,2012**].

Dans des études réalisées dans d'autres pays, *Chlamydia* a une plus forte prévalence chez les jeunes femmes et hommes de moins de 25ans **[Watson et *al*., 2002] [Hamdad et *al*., 2004**]. Avec les données recueillies au laboratoire de Blida, la plus forte prévalence s'observe chez les femmes entre 24 et 36ans.

On remarque aussi que les sujets sont principalement des femmes stériles ou des femmes souffrant d'infections uro-génitales ; les femmes ont un risque plus accru d'infection en fonction de leur anatomie **[Zhu et *al*., 2017]**

Les données récoltées des différents laboratoires sont insuffisantes, ne permettant pas de déduire une conclusion sur la prévalence ou sur l'impact de l'infection à *C.trachomatis* dans la stérilité des couples en Algérie.

L'infection à Chlamydia source de stérilité surtout chez les femmes est un fait établi prouvé et connu. Notre étude consiste à évaluer les différentes techniques de dépistage et de diagnostic disponibles en Algérie et leurs impacts sur la prise en charge des couples stériles.

Il y'a des difficultés pour le dépistage et la prise en charge des couples stériles ayant une infection à *C.trachomatis*. Dans le dépistage de l'infection à *C.trachomatis* chez des patients stériles, il est préférable d'effectuer une des trois techniques suivantes : la PCR, la sérologie et l'immunochromatographie.

Malgré le fait que la PCR reste la technique de référence, la sérologie garde toute sa place dans le diagnostic du couple stérile. En effet, devant une infection génitale s'accompagnant de signes d'Infection haute, la recherche d'une étiologie à *Chlamydia* doit être faite par sérologie et par technique d'amplification génique. **[Hamdad et *al*., 2004]**

En raison de sa faible sensibilité l'immunochromatographie ne peut être une technique très fiable pourtant elle reste la seule technique disponible et réalisable dans tous les laboratoires en Algérie en raison de son moindre cout, de sa facilité et rapidité de réalisation.

Ces techniques immunoenzymatiques apportent des arguments diagnostiques indirects mais sont d'interprétation délicate en raison d'une part de la communauté antigénique qui existe

entre les trois espèces de *Chlamydia* (*C.trachomatis, C.Pneumoniae, C.psittaci*), de l'autre, de la persistance des anticorps des mois, voire des années après l'infection. Il peut être difficile de préciser l'espèce en cause et de distinguer une cicatrice sérologique d'une infection en évolution. **[Hamdad et *al*., 2004]**

Selon la disponibilité, les moyens, la sensibilité et la spécificité de la technique ; la sérologie reste un bon moyen pour le dépistage de l'infection à *C.trachomatis* surtout dans le cadre de la recherche de l'étiologie d'une infection génitale haute ou de ses complications (la stérilité).

Dans les infections profondes ou hautes, le sérodiagnostic prend tout son intérêt étant donné l'accessibilité difficile du site infectieux pour un prélèvement in situ chez l'homme comme chez la femme. Un taux élevé d'IgG ou d'Immunoglobulines totales est significatif d'une infection passée ou en cours.

La multiplicité des méthodes de diagnostic montre qu'aucune ne cumule tous les avantages. **[Hamdad et al., 2004]**

Toutefois les techniques de routine (Sérologie et Immunochromatographie) pour le dépistage et le diagnostic des infections à *C.trachomatis* restent des moyens qu'on utilise pour le dépistage de masse. En cas de positivité ou de signes cliniques évocateurs malgré la négativité des techniques sérologiques immunoenzymatiques, il est impératif de demander une confirmation par PCR avant de traiter, d'où l'importance de la collaboration clinicien-laboratoire.

Dans cette étude, et avec les données récoltées des différents laboratoires on retrouve :
- Le laboratoire de Blida ; un pourcentage de 16.12 % de femmes stériles positives par le test d'immunochromatographie sur Prélèvements vaginaux, et 12.63 femmes souffrant d'infections génitales positives par le test d'immunochromatographie.
- Le laboratoire de Médéa ; un pourcentage de 1.98% de femmes souffrant d'infection génitale sont positives au test de la recherche de *C.trachomatis* par Immunochromatographie sur des prélèvements génitaux et un pourcentage de 0.70% d'hommes souffrant d'infections urogénitales par le test d'immunochromatographie sur des prélèvements urétraux.
- Le laboratoire d'Alger ; un pourcentage de 0.16 % de femmes souffrant d'infertilité sont positives par le test de biologie moléculaire (La PCR en temps réel) et un pourcentage de 0.31% d'hommes sont positifs à ce même test.

Chez deux laboratoires qui utilisent la même méthode, on a trouvé un pourcentage de 16.12 de femmes stériles positives chez le premier ; chez le second un pourcentage de 1.98 de femmes positives, cette différence de pourcentage de positivité au sein des deux laboratoires est due sûrement au fait qu'au niveau du premier laboratoire les patientes sont mieux ciblées

(patientes suivies pour stérilité) et que dans ce laboratoire la recherche de *C.trachomatis* est faite de manière systématique.

Dans deux laboratoires qui utilisent deux techniques différentes mais un recrutement similaire (stérilité), chez le premier on a trouvé 16.12 % de femmes stériles positives par immunochromatographie, chez le deuxième laboratoire on a trouvé 0.16% de femmes stériles positives. De plus le laboratoire utilisant l'immunochromatographie a envoyé quelques uns de ses prélèvements sortis positifs pour vérification par la PCR et qui sont revenus négatifs. Cette différence de pourcentages est certainement due à la présence de faux positifs par la technique d'immunochromatographie en raison : - de la technique (sensibilité et spécificité) - de la qualité du prélèvement (ça reste des prélèvements invasifs)- et du préleveur.

La bactérie étant intracellulaire le résultat dépend beaucoup de la qualité du prélèvement. En effet il faut que le prélèvement ramène suffisamment de cellules pour pouvoir être utilisé. Dans le cas de la femme il est préférable de prélever avec une cytobrosse comme celle utilisée pour les frottis cervico-vaginaux (Fcv). Concernant l'homme il faudrait préférer le bactopick à l'écouvillon, moins douloureux et plus efficace.

La PCR est un outil de diagnostic et non de dépistage. Pour que la PCR soit positive il faut que la bactérie soit présente dans l'organisme.Donc la PCR peut être négative chez une personne dont la stérilité est due à une infection à *C.trachomatis.* C'est pour cela et dans le cadre du dépistage d'infection à *Chlamydia* dans des cas de stérilité qu'il est nécessaire de faire une sérologie pour confirmer ou éliminer l'infection ancienne ou en cours. Et afin de confirmer la présence de la bactérie et pour traiter les patients faire la PCR.

La PCR permet la détection d'infection active mais reste une technique de diagnostic très peu utilisée en Algérie en raison du coût, de la non disponibilité et de l'accessibilité difficile à cette méthode de diagnostic.

Deux ou trois laboratoires au centre (Alger) utilisent cette technique pourtant cette technique est considérée comme un outil de diagnostic de routine dans d'autres pays. Elle s'adapte à tous les prélèvements (Urines, sperme, liquides biologiques), et c'est également une technique très spécifique et très sensible.

Conclusion

L'infection à *C.trachomatis* est une cause de la stérilité des couples qui est un problème de santé publique ainsi qu'un problème sociale, la prise en charge correcte de cette infection à donc un double impact sanitaire et social.

Notre étude avait principalement pour objectif d'évaluer les techniques disponibles en Algérie pour le diagnostic de cette infection et de déterminer qu'elle est la meilleure technique.

Les trois techniques les plus utilisées sont : l'immunochromatographie, la sérologie et la PCR.

L'immunochromatographie est une méthode acceptable pour le dépistage des infections à *C.trachomatis*, son inconvénient c'est qu'elle reste une méthode très opérateur-dépendant (Qualité du prélèvement – expérience de l'operateur).

La sérologie reste une méthode de dépistage fiable et n'est pas opérateur-dépendant, car elle se fait sur prélèvement sanguin et la méthode est automatisable.

La PCR reste la méthode de référence, mais reste toujours l'importance de la qualité du prélèvement.

D'après ce que nous avons pu observer, il apparait que pour un dépistage massif il serait plus judicieux d'utiliser la sérologie suivie d'une confirmation au cas par cas par la PCR d'où l'importance de la collaboration clinicien-biologiste.

Dans ce travail nous avons rencontré beaucoup de difficultés par rapport à la récolte des données(les hôpitaux et les organismes publics nous ont refusé l'accès à leur données même en anonymes)

Nous avons aussi rencontré beaucoup de difficultés vis-à-vis du sujet, de sa réalisation et on a eu beaucoup d'obstacles afin de réaliser cette thèse.

Recommandations :

- Lancer des campagnes de sensibilisation pour les malades et pour les médecins.
- L'importance de la collaboration cliniciens-laboratoires pour le choix de la technique.
- Le fait que l'infection soit silencieuse (sans symptômes) pourquoi ne pas introduire le test de la recherche de Chlamydia dans le bilan prénuptial (pour le dépistage de l'infection à *Chlamydia*)
- Envisager la prise en charge totale ou partielle par la sécurité sociale de l'analyse de *C.trachomatis* par la technique de biologie moléculaire qui est la PCR en temps réel, un gain u point de vue santé publique et cout du traitement des complications.

Références Bibliographiques :

1 Ahmadi, M. H., Mirsalehian, A., & Bahador, A. (2016). Association of Chlamydia trachomatis with infertility and clinical manifestations: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. Infectious Diseases (London, England), *4235*(May), 1–7. https://doi.org/10.3109/23744235.2016.1160421

2 Aubry, P. P. (2017). Tests de diagnostic rapide par immunochromatographie en zones tropicales.

3 Bal, f (2004). *Chlamydia trachomatis* dans les infections sexuellement transmissibles. Thèse : pharmacie. Nancy i : université Henri poincare, 87pages.

4 Baroum, m (1997). chlamydiose génitale masculine. Dépistage et évaluation biochimique de l'atteinte èpididymaire. Mémoire d'un diplôme interuniversitaire : biologie médicale. Paris : université de paris v, 44pages.

5 Benkortbi, M.F & Biske,M.F (1990). les chlamydiae. Journée d'étude et d'information sur les MST/sida, ministère de la santé, Biskra le 29 novembre 1990.

6 Brunham, R. C., & Rey-Ladino, J. (2005). Immunology of Chlamydia infection: implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. Nature Reviews. Immunology, 5(2), 149–61. https://doi.org/10.1038/nri1551.

7 Carey, A. J., & Beagley, K. W. (2010). Chlamydia trachomatis, a Hidden Epidemic: Effects on Female Reproduction and Options for Treatment. American Journal of Reproductive Immunology, 63(6), 576–586. https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00819x.

8 Colin,T et *al*.,(2014).Pelvic Inflammatory Disease.UK :Patient .PP1-4.

9 Cunningham, K. A., & Beagley, K. W. (2008). Male genital tract chlamydial infection: implications for pathology and infertility. Biology of Reproduction, 79(2), 180–9. https://doi.org/10.1095/biolreprod.108.067835

10 De Barbeyrac, B. (2005). Histoire naturelle des infections Chlamydia Physiopathologie des infections ? a Chlamydia • cons6quences diagnostiques et th6rapeutiques Chlamydial pathogenesis : diagnostic and therapeutic consequences, *12*, 26–31.

11 De Barbeyrac, B, Peuchant, O., & Ruche, G. La. (2013). Les infections génitales à Chlamydia trachomatis, 100–105.

12 De Barbeyrac, B., Obeniche, F., Peuchant, O., & Bébéar, C. (2014). Méthodes de diagnostic des infections à Chlamydiae: Directes et/ou sérodiagnostic? Que choisir? *Journal Des Anti-Infectieux*, *16*(4), 185–191. https://doi.org/10.1016/j.antinf.2014.08.002

13 Dun, E. C., & Nezhat, C. H. (2012). Tubal Factor Infertility. Diagnosis and Management in the Era of Assisted Reproductive Technology. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, *39*(4), 551–566. https://doi.org/10.1016/j.ogc.2012.09.006

14 Elwell, C., Mirrashidi, K., & Engel, J. (2016). Chlamydia cell biology and pathogenesis. Nature Reviews Microbiology, *14*(6), 385–400. https://doi.org/10.1038/NRMICRO.2016.30
15 Giakoumelou, S., Horne, A., & Howie, S. (2011). Chlamydia Trachomatis.

16 Hafner, L. M., Cunningham, K., & Beagley, K. W. (2013). Ovarian steroid hormones: effects on immune responses and Chlamydia trachomatis infections of the female genital tract. *Mucosal Immunology*, *6*(5), 859–875. https://doi.org/10.1038/mi.2013.46.

17 Hafner, L. M., Wilson, D. P., & Timms, P. (2014). Development status and future prospects for a vaccine against Chlamydia trachomatis infection. *Vaccine*, *32*(14), 1563–1571. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.020.

18 Hamdad, F., Orfila, J., Boulanger, J., & Eb, F. (2004). Infections urogénitales féminines à Chlamydia trachomatis . Meilleures approches diagnostiques Chlamydia trachomatis urogenital infections in women . Best diagnosis approaches, *32*, 1064–1074. https://doi.org/10.1016/S1297-9589(04)00327-3

19 Hamdad-Daoudi, F., Petit, J., & Eb, F. (2004). Assessment of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic male partners of infertile couples. Journal of Medical Microbiology, 53(10), 985–990. https://doi.org/10.1099/jmm.0.45641-0.

20 Hamdad, F., & Orfila, J. (2005). N L E POINT SUR ... Diagnostic d'une infection uro-génitale à Chlamydia trachomatis. Apport des techniques d'amplification génique. *Infection*, 598–601.

21 Harvard Health Publications. Pelvic inflammatory disease [en ligne]. (09/08/2017). https://www.health.harvard.edu/womens-health/pelvic-inflammatory-disease-pid-
22 Idahl, A. (2009). *Chlamydia trachomatis* as a risk factor for infertility in women and men, and ovarian tumor development.

23 Krishna., R (2006).Chlamydia & infertility.India.Indian J Med Res 123. Pp730-734.

24 Lane, A. B., & Decker, C. F. (2016). *Chlamydia trachomatis* infections. *Disease-a-Month*, *62*(8), 269–273. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2016.03.010.

25 Linhares, I. M., & Witkin, S. S. (2010). Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress and Chaperones*, *15*(5), 467–473. https://doi.org/10.1007/s12192-010-0171-4.

26 Ljubin-Sternak, S., & Meštrović, T. (2014). *Chlamydia trachomatis* and Genital Mycoplasmas: Pathogens with an Impact on Human Reproductive Health. Journal of Pathogens, *2014*, 183167. https://doi.org/10.1155/2014/183167.

27 Mares, m. (chlamydia b. (2012). *chlamydia edited by mihai mares*.

28 Mathys, V., Lefèvre, P., Fontaine, V., Dehem, M., Donnio, P. Y., Février, F., … Bifani, P. (2007). Biologie moléculaire La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie, (1).

29 Menon, S., Timms, P., Allan, J. A., Alexander, K., Rombauts, L., Horner, P., … Huston, W. M. (2015). Human and pathogen factors associated with chlamydia trachomatis-related infertility in women. Clinical Microbiology Reviews, 28(4), 969–985. https://doi.org/10.1128/CMR.00035-15.

30 Moryoussef, A., & vi, u. p. (2010). etat des lieux des infections uro-genitales a chlamydia trachomatis chez la femme en france, 1–22.

31 öhman, h. (2012). *immunogenetic risk factors of chlamydia-induced tubal factor infertility*.

32 Piñeiro, L., & Cilla, G. (2012). Chlamydia trachomatis Infection and Reproductive Health Outcomes in Women. *Edited by Mihai Mares*, (January). https://doi.org/10.5772/33 30951

33 Poitras, E. (2002). La PCR en temps réel : principes et applications, *2*(2), 2–11.

34 Qayum, M., & Khalid-Bin-Saleem, M. (2013). Prevalence of Chlamydia Trachomatis Among Asymptomatic Women. *J* Ayub Med Coll Abbottabad, *2525*(1212), 28–30. Retrieved from http://www.ayubmed.edu.pk/JAMC/25-1/Mamuna.pdf.

35 Rannou,E(2014).Les tests rapides d'orientation diagnostique à la pharmacie d'officine :étude prospective. Thèse pour le diplôme de docteur d'état : Pharmacie. Lyon. Université Claude Bernard- Lyon 1,276pages.

36 Redgrove, K. A., & McLaughlin, E. A. (2014). The role of the immune response in chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: A double-edged sword. Frontiers in Immunology, *5*(OCT), 1–22. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00534.

37 Samplaski, M. K. ., Domes, T., & Jarvi, K. A. (2014). Chlamydial Infection and Its Role in Male Infertility. *Advances in Andrology*, *2014*, 1–11. https://doi.org/10.1155/2014/307950.

38 Sandoz, K. M., & Rockey, D. D. (2010). Antibiotic resistance in Chlamydiae. *Future Microbiology*, *5*(9), 1427–42. https://doi.org/10.2217/fmb.10.96.

39 Stephens, A. J., Aubuchon, M., & Schust, D. J. (2011). Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, *2011*. https://doi.org/10.1155/2011/525182.

40 Vasilevsky, S., Greub, G., Nardelli-Haefliger, D., & Baud, D. (2014). Genital Chlamydia trachomatis: Understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research. Clinical Microbiology Reviews, *27*(2), 346–370. https://doi.org/10.1128/CMR.00105-13.

41 Vié, F (2014). *Chlamydia trachomatis* et infertilité tubaire : étude des données 2011-2012 du service de la reproduction de l'hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) de LYON. Thèse : Pharmacie. Lyon, Université Claude Bernard, 158 pages.

42 Watson, E. J., Templeton, A., Ã, I. A. N. R., Paavonen, J., Mardh, P., Stary, A., & Stray, B. (2017). The accuracy and efficacy of screening tests for Chlamydia trachomatis : a systematic review, *51*(2002), 1021–1031.

43 Ziklo, N., Huston, W. M., Hocking, J. S., & Timms, P. (2016). Chlamydia trachomatis Genital Tract Infections: When Host Immune Response and the Microbiome Collide. *Trends in Microbiology*, *24*(9), 750–765. https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.05.007.

44 Zhu, Y., Yin, B., Wu, T., Ye, L., Chen, C., Zeng, Y., & Zhang, Y. (2017). Comparative study in infertile couples with and without Chlamydia trachomatis genital infection. Reproductive Health, 1–9. https://doi.org/10.1186/s12978-016-0271-4