UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Dépistage du *Chlamydia trachomatis* en population infertile : prévalence et spécificités de l'infection chez des couples consultant dans le service d'assistance médicale à la procréation du centre hospitalo-universtaire de Lille.

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2020 à 16H

Au Pôle Recherche

Par Cassandre DEBONNET

_____

JURY

Présidente :
Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :
Monsieur le Docteur Rodrigue DESSEIN
Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Directrice de thèse :
Madame le Docteur Camille ROBIN

Travail du Service d'Assistance Médicale à la Procréation, Hôpital de Jeanne de Flandre, CHU de Lille.

_____

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMP	Assistance médicale à la procréation
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
cHSP60	*Chlamydia* heat shock proteins 60 kDa
CNGOF	Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CT	*Chlamydia trachomatis*
EDTA	Ethylène-diamine-tetra-acétique
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
FIV	Fécondation in-vitro
GEU	Grossesse extra-utérine
HAS	Haute Autorité de Santé
HSG	Hystérosalpingographie
Ig	Immunoglobuline
IGH	Infection génitale haute
IST	Infection sexuellement transmissible
IVG	Interruption volontaire de grossesse
MIF	Micro-immunofluorescence
MIP	Maladie inflammatoire pelvienne
MOMP	Major outer membrane proteine
MG	*Mycoplasma genitalium*
NG	*Neisseria gonorrhoeae*
NOD	*Nucleotid-binding oligomerization domain*
NP1	Niveau de preuve 1
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds ratio
PCR	*Polymerase chain reaction*
SNP	*Single-nucleotid polymorphism*
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques
TLR	*Toll-like receptors*

Table des matières

RESUME **1**

INTRODUCTION **1**

1. IMMUNOPATHOGENESE 2
2. CLINIQUE 4
3. EPIDEMIOLOGIE ET DEPISTAGE 6
4. SEROLOGIE 8
5. *POLYMERASE CHAIN REACTION* (PCR) 11
6. HYSTEROSALPINGOGRAPHIE (HSG) 12
7. MODULATION DE LA REPONSE IMMUNITAIRE PAR LES STEROÏDES SEXUELS 13
8. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ET ANTIBIORESISTANCE 13
9. *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* ET INFERTILITE 14
10. JUSTIFICATION DE L'ETUDE 16

MATERIELS ET METHODES **18**

1. DESIGN DE L'ETUDE, POPULATION ET CONSIDERATION ETHIQUE 18
2. SEROLOGIE 19
3. COLLECTE ET TRAITEMENT DES PCR 19
4. ANALYSE STATISTIQUE 19

RESULTATS **22**

1. POPULATION DE L'ETUDE 22
2. DETECTION DE CT ET COMPARAISON A LA POPULATION GENERALE 23
3. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS CT-NEGATIFS ET CT-POSITIFS 24
4. RELATION ENTRE SEROLOGIE CT ET ETAT TUBAIRE 25
5. RELATION ENTRE SEROLOGIE CT ET NUMERATION SPERMATIQUE 25
6. CORRELATION DU STATUT INFECTIEUX AU SEIN DU COUPLE 25

DISCUSSION **36**

CONCLUSION **44**

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES **48**

ANNEXE **55**

RESUME

Contexte : *Chlamydia trachomatis* (CT) est la maladie bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue mondialement. L'infection est souvent asymptomatique et touche principalement la femme jeune, avec des répercussions potentielles à long terme (maladie inflammatoire pelvienne, infertilité tubaire, complications obstétricales). Le retentissement sur la fertilité masculine est discuté. Ce travail évalue la prévalence de CT en population infertile. Il étudie également le lien entre séropositivité à CT et altérations tubaires ou oligospermie, ainsi que la corrélation du statut infectieux du couple.

Méthodes : 315 couples ont été recrutés prospectivement (femmes de 18-42 ans et hommes de 19-61 ans). Dépistage de CT par PCR sur autoprélèvement vaginal (femme) et premier jet urinaire (homme), et dosage sérique des IgG anti-CT par immunoluminométrie.

Résultats : La prévalence de CT était de 1,4% (3/210 IC95% 0,3-4,1%) chez la femme et 1,3% (3/237 IC95% 0,3-3,6%) chez les hommes, sans différence avec la population générale (p=0,84 et p=0,86 respectivement). Il existait un lien significatif entre séropositivité à CT et altération tubaire (OR=2,1 IC95% 1,1-4,2%), persistant après ajustement sur l'antécédent de chirurgie et l'endométriose (p=0,03). La sérologie CT positive était davantage observée chez les femmes (22,7% IC95% 17,9-27,4% vs 10,9% IC95% 6,8-15%), en cas d'infertilité secondaire (p<0,01), de MIP/IST (p<0,01), mais non significativement associée à un antécédent d'interruption volontaire de grossesse ou d'aide médicale à la procréation. La séropositivité à CT n'était pas significativement associée à l'oligospermie, même après ajustement sur le tabac (p=0,86). Il n'y avait pas de corrélation positive entre le taux d'anticorps anti-CT et la probabilité de pathologie tubaire (p=0,59). Les causes d'infertilité étaient davantage idiopathique et tubaire chez les séropositives (p=0,055). Lorsqu'un membre du couple était séropositif, son partenaire était plus à risque de l'être également (p<0,01), avec une coinfection plus importante chez l'homme que chez la femme (52,2% vs 25,5%).

Conclusion : La prévalence de CT des couples infertiles ne différait pas de la population générale. La sérologie CT est un marqueur de pathologie tubo-péritonéale, pouvant passer inaperçue à l'hystérosalpingographie. Les critères de dépistage de CT par PCR chez les couples infertiles devraient être adaptés et spécifiques à cette population.

INTRODUCTION

L'infection à *Chlamydia trachomatis* (CT) est la maladie bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue dans le monde (1). On estime à 131 millions le nombre de nouveaux cas chaque année (1). Pour autant, plus d'un tiers de la population n'a jamais entendu parler de cette infections sexuellement transmissible (IST) (2). Il s'agit d'une bactérie gram-négative, à réplication intracellulaire, dont 19 sérovars ont été identifiés et classés selon leur potentiel pathogène (3).

Les femmes jeunes sont les plus à risque de contracter cette infection le plus souvent silencieuse qui, non traitée, par voie ascendante peut atteindre les voies génitales hautes, et se compliquer d'une maladie inflammatoire pelvienne (MIP) aiguë (4). Celle-ci peut être responsable de séquelles tubaires diagnostiquées le plus souvent plusieurs années après devant une infertilité ou une grossesse ectopique (4). En effet, dans la conjoncture actuelle où les femmes reportent leur projet de grossesse, le délai entre l'épisode de MIP et le désir d'enfant peut être long (5). À titre d'exemple, le décalage entre l'infection génitale à CT et la grossesse extra-utérine serait de 7,5 ans (5).

La pathologie tubo-péritonéale représente environ un tiers des étiologies d'infertilité féminine, dont au moins un tiers est attribué à CT (6,7).

1. Immunopathogénèse

Chlamydia trachomatis est un puissant immunogène qui va à la fois stimuler l'immunité humorale et cellulaire, par la médiation de cytokines pro-inflammatoires (3). L'immunité humorale assure la synthèse d'anticorps, dont l'efficacité est limitée du fait de la localisation intracellulaire de la bactérie, entraînant une réponse immunitaire partielle, de courte durée et sans protection contre la réinfection (8,9). Parallèlement, l'immunité à médiation cellulaire est essentielle pour la protection de l'infection aiguë initiale (10). C'est le rôle des « *pattern recognition receptors* » situés à la surface des cellules épithéliales du tractus génital qui reconnaissent l'agent pathogène, et permettent une

réponse immunitaire précoce, parmi lesquels les familles des *toll-like receptors* (TLR) et *nucleotid-binding oligomerization domain* (NOD) semblent les plus importantes (11). Chez la plupart des femmes, une réponse immunitaire adéquate entrainera une élimination de CT et empêchera sa propagation au tractus génital supérieur (11,12). L'hôte ne sera infecté que lors d'une courte période, avec des lésions tissulaires minimes voire inexistantes (11).

L'infection persistante, dont il n'existe ni définition consensuelle, ni marqueur biologique fiable, provoque une réponse immunitaire chronique à bas bruit, qui détruit les cellules hôtes (11). Une des protéines de CT particulièrement impliquée dans l'immunopathogénèse de l'infection persistante est la cHSP60, protéine de stress spécifique des chlamydiae (8,10). Lorsqu'elle est libérée par les cellules infectées, la cHSP60 constitue une puissante cible antigénique qui va stimuler de manière continue le système immunitaire cellulaire (10,11). Cette perturbation du système immunitaire permet à CT d'infecter son hôte, et d'induire une inflammation et une infection chroniques (3). L'inflammation intense et chronique est responsable d'infiltrats cellulaires (neutrophiles, lymphocytes…) et de la prolifération locale de cellules épithéliales, à l'origine de l'occlusion tubaire cicatricielle (10). L'évolution de l'infection dépend de la virulence de l'agent pathogène, de facteurs environnementaux et de facteurs immunitaires (13,14). Il a été démontré qu'après une antibiothérapie, même adaptée, CT pouvait persister en état « non-réplicatif » et « non-infectieux » au sein des cellules épithéliales tubaires (10). En effet, des études suggèrent que les symptômes cliniques et l'efficacité de l'antibiothérapie diffèrent selon les sérovars, mais l'altération tubaire serait davantage la conséquence de la réponse immunitaire de l'hôte, que du germe lui-même (13,14). Par ailleurs, le polymorphisme génétique jouerait un rôle dans la variabilité de la réponse immunitaire ; il existerait des variants génétiques « protecteurs » et d'autres « à risque » (NOD1, TLR2…) d'infection persistante et de séquelles (15). Un nombre croissant d'études s'intéressent à ces variants génétiques ou polymorphismes mononucléotidiques (SNPs) (15,16).

2. Clinique

Chez la femme, la primo-infection à CT a généralement lieu avant l'âge de 20 ans (17). L'infection aigüe est asymptomatique dans 90% des cas (18,19). Parfois, elle est à l'origine d'une infection génitale basse avec des signes de cervicite ou de vaginite, souvent discrets et non spécifiques (leucorrhées muco-purulentes, dysurie, brûlures vaginales, saignements post-coïtaux, dyspareunies) (20,21). Le risque de séquelles est plus élevé en cas d'infection symptomatique (22). En effet, la cervicite peut être à l'origine de complications à type de maladie inflammatoire pelvienne (MIP) ou d'infection génitale haute (IGH), qui désignent l'ensemble des pathologies inflammatoires du tractus génital supérieur, faisant suite à une infection ascendante du vagin ou du col de l'utérus, avec ou sans signe clinique (20). Ces pathologies incluent, isolément ou en association, l'endométrite, la salpingite, l'abcès tubo-ovarien et la pelvipéritonite. On retrouve la présence de CT dans 20 à 35% des MIP (23).

En moyenne, la clairance de la bactérie est obtenue à 1 an chez une patiente asymptomatique (14,18,24). Néanmoins, l'infection à CT est à risque de récurrence du fait de la fréquence des réexpositions (10). En effet, l'incidence de la réinfection est 5 fois plus fréquente que l'incidence de la primo-infection et on estime que jusqu'à 30% des sujets se réinfectent dans les 12 mois suivant une primo-infection, avec un délai moyen de 4,6 mois (17,25).

En 1999, Paavonen et al. évoquaient la MIP liée à CT comme la principale cause évitable d'infertilité et d'évolution défavorable de la grossesse (rupture prématurée des membranes, chorioamniotite, accouchement prématuré, infection materno-fœtale, retard de croissance, mort-né) (3). En 2016, Price et al. estiment que pour 1000 infections à CT non traitées, chez les femmes de 16-44 ans, on dénombre en moyenne 171 épisodes de MIP, 2 grossesses ectopiques et 5 cas d'infertilité tubaire (18). Le risque de développer une MIP après une infection à CT est très variable, et peut aller jusqu'à 30%, et ce d'autant plus en cas d'infection précoce (<20 ans au premier épisode), symptomatique et répétée (9,26–28). Une partie importante de nos connaissances concernant l'impact de la MIP sur la santé reproductive est issue d'une enquête suédoise portant sur 1844 cas de MIP (29). Le risque d'infertilité tubaire était croissant avec la gravité du tableau laparoscopique, allant de 0,6% pour un épisode léger de MIP jusqu'à 21% en cas

d'épisode sévère, et doublait après chaque épisode (3,29). Chez les séropositives à CT, le risque d'infertilité tubaire est estimé entre 0,1 et 6% (9). L'incidence des séquelles paraît peu élevée, mais elle est fortement associée à CT lorsque l'on compare les patientes CT-positives et CT-négatives entre elles (27). En effet, en 2019 Hoenderboom et al. publient les résultats d'une cohorte de plus de 5500 femmes, comparées selon leur antécédent d'infection à CT ou non (27). Ainsi, les patientes ayant eu au moins une infection à CT avaient un risque multiplié par 2 de MIP, et par 4 d'infertilité tubaire (27). La **Figure 1** synthétise l'histoire naturelle et l'évolution de l'infection à CT chez la femme.

Chez l'homme en revanche, l'infection à CT est symptomatique dans la moitié des cas (19). Elle est responsable d'une urétrite muco-purulente, et peut évoluer vers une épididymite ou une orchite (8,30,31). Il n'existe pas d'étude sur l'évolution naturelle de CT chez l'homme non traité et sans séquelle dont le suivi a duré plus de quelques mois (32). Les quelques données de la littérature sur le sujet se contredisent ; certaines trouvant une clairance plus fréquente chez l'homme (36% vs 16%), et d'autres chez la femme (23% vs 6%) (22,32,33).

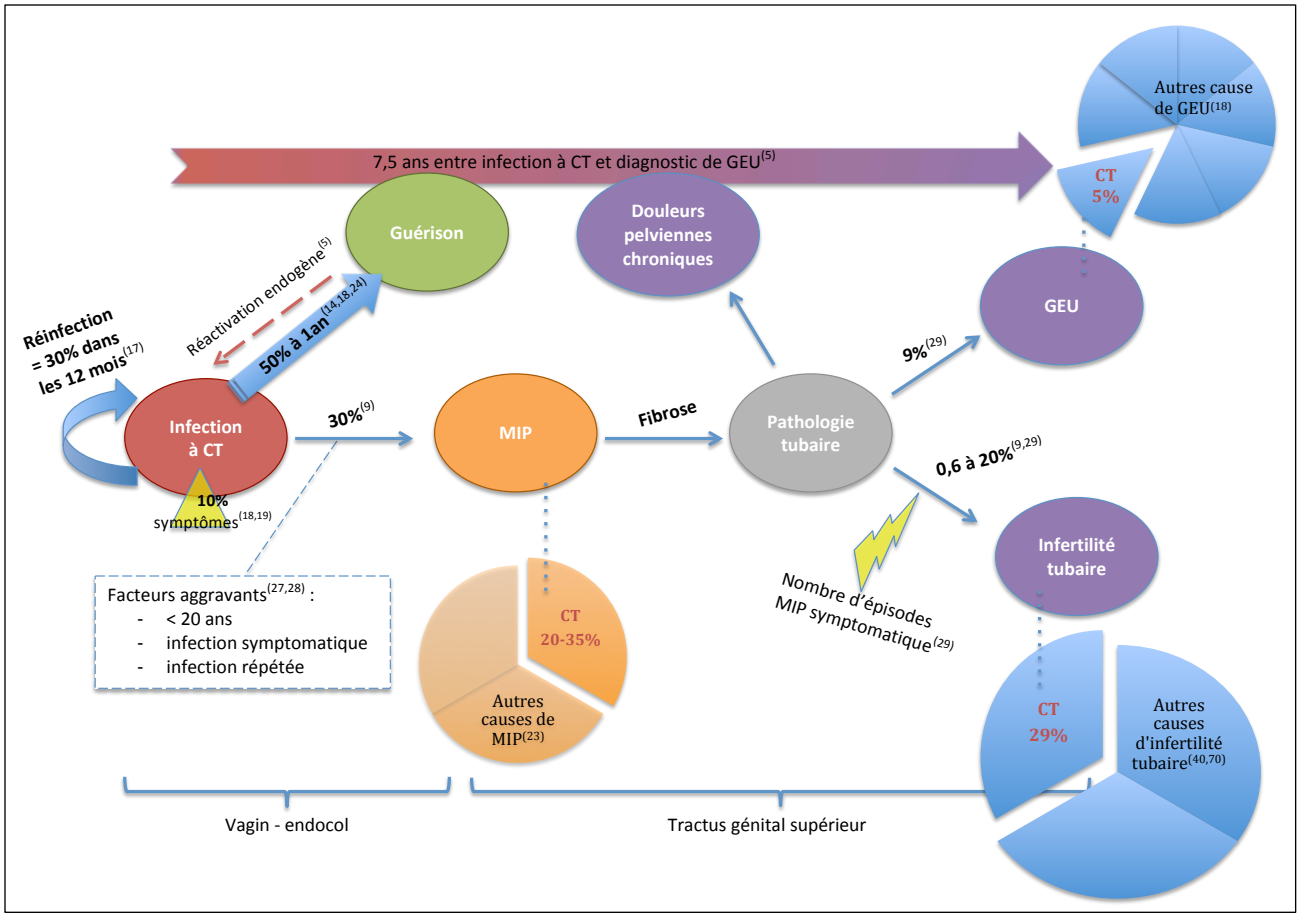


Figure 1. Evolution naturelle et complications de l'infection à CT chez la femme (CT : *Chlamydia trachomatis*. MIP : maladie inflammatoire pelvienne aigüe. GEU : grossesse extra-utérine.)

3. Epidémiologie et dépistage

La plupart des études épidémiologiques concernant l'infection à CT sont basées sur les données de personnes ayant consulté un établissement de santé, et il existe peu de publications sur la prévalence en population générale, difficile à évaluer. Or, ces renseignements sont fondamentaux afin de comprendre les facteurs de risque associés à l'infection et d'élaborer des recommandations de dépistage (34,35).

En 2010, NatChla est la première enquête française de prévalence en population générale de l'infection à CT ; sur les 2580 auto-prélèvements réalisés à domicile chez des sujets de 18 à 44 ans, 1,6% des femmes et 1,4% des hommes ont été testés positifs (35). Ce qui était comparable aux prévalences retrouvées précédemment dans d'autres pays industrialisés (35). La prévalence est maximale entre 18 et 24 ans chez la femme (3,6%), et entre 20 et 29 ans chez l'homme (2,7%), mais elle n'est pas connue au delà de 44 ans

(35). De plus, des facteurs de risques d'infection à CT ont été identifiés : l'absence de diplôme chez la femme, un nombre de partenaires supérieur à 2 dans les douze derniers mois et une relation récente avec un partenaire nouveau chez les deux sexes (35). Bien qu'un effectif non négligeable et statistiquement significatif de tests positifs ait été identifié chez des sujets ayant eu 0 ou 1 partenaire dans l'année (35). En 2012, l'étude Chlamyweb propose l'envoi par internet de kits d'auto-prélèvement chez des sujets de 18 à 24 ans. Le taux de positivité est revenu à 8,3% chez les femmes et 4,4% chez les hommes (36). En octobre 2019, l'enquête française LaboIST (fusion des réseaux de laboratoires Rénachla et Rénago) fait état d'une augmentation du nombre d'infections à CT entre 2015 et 2017 de +16% (avec une incidence de 267 097 cas en 2016), dont 60% des cas concernent des femmes de moins de 25 ans (37). Au niveau européen, l'infection génitale à CT est l'IST la plus signalée (31). A titre de comparaison, selon les dernières données du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), la prévalence du VIH est estimée à 5 cas pour 100 000 habitants, contre 146 pour 100 000 pour CT (38,39).

Face à ces nouvelles données épidémiologiques, la Haute Autorité de Santé (HAS) a réévalué la stratégie de dépistage, et émet des recommandations en septembre 2018 (40). Chez la femme, elle préconise un dépistage systématique dans la population sexuellement active entre 15 et 25 ans, y compris en cas de grossesse (40). Après 25 ans, elle recommande un dépistage ciblé si facteurs de risques associés (≥2 partenaires dans l'année, changement récent de partenaire, partenaire diagnostiqué avec une IST, antécédent personnel d'IST, prostitution, viol) et chez toute patiente consultant pour une interruption volontaire de grossesse (IVG) (40). Chez l'homme, quel que soit l'âge, le dépistage est ciblé et réalisé en cas de facteurs de risques énumérés ci-dessus en dehors de l'antécédent d'IVG (40). L'objectif des programmes de dépistage de CT est d'abord de réduire la morbidité chez les individus par un traitement précoce, pour ensuite tenter de diminuer la prévalence globale de l'infection et diminuer le risque de MIP, et celui de séquelles à plus long terme comme l'infertilité tubaire (9).

En 2010, l'essai contrôlé randomisé POPI (*prevention of pelvic infection*) réalise un suivi de prélèvements vaginaux chez plus de 2500 étudiantes, et suggère que le dépistage de CT pourrait faire passer la prévalence de MIP de 1,9% à 1,3% l'année suivante (41). Pour autant, plusieurs études de rapport coût/efficacité d'un dépistage

annuel par auto-prélèvement vaginal contre le développement de MIP menées en population « à risque » (femmes jeunes sexuellement actives) n'ont pas retrouvé de bénéfice à cette stratégie (34). A ce sujet, une étude longitudinale française (i-Predict) est en cours, pour évaluer si le dépistage systématique et le traitement de CT permettent de diminuer le nombre de MIP (16). La parution des résultats est prévue courant 2021 (16).

Il existe plusieurs méthodes de détection de CT. La méthode indirecte par recherche d'anticorps anti-CT, correspondant aux tests sérologiques, détecte une réponse immunitaire systémique à une infection, mais n'est pas recommandée pour la détection d'une infection active (42). La seconde méthode est la recherche des acides nucléiques bactériens. Il s'agit de la biologie moléculaire avec amplification sélective du génome bactérien de CT, également appelée test d'amplification des acides nucléiques (TAAN), dont la *polymerase chain reaction* (PCR) est une technique (8). Ainsi, un résultat positif de PCR signifie que CT est présent sur le milieu prélevé. La combinaison de ces deux procédés permet d'établir le statut infectieux à CT selon 4 profils de patiente, repris dans la **Figure 2**.

Sérologie	PCR	Profil infectieux à CT
-	-	Jamais eu de contact *ou faux négatif*
+	-	Contact ancien (infection dormante et/ou guérie) *ou faux positif*
-	+	Infection aigüe/en cours
+	+	Infection subaigüe

Figure 2. Profil infectieux à CT selon la sérologie et la PCR

4. Sérologie

Lors d'une infection à CT, la réponse immunitaire humorale entraîne la production de plusieurs types d'immunoglobulines (Ig). Les premières, les IgM, sont produites de manière transitoire (9). Leur augmentation est donc difficile à mettre en évidence (9). Des études se sont intéressées au dosage des IgA, comme potentiel marqueur d'infection persistante et à risque de lésions tubaires, par analogie avec les morbidités respiratoires et cardiovasculaires observées en cas de présence d'IgA liées à *Chlamydia pneumoniae* (43). Mais sa recherche dans les infections liées à CT a été abandonnée, car elle n'apporte pas de valeur diagnostic supplémentaire comparativement au dosage des IgG (8,9). En effet, les IgG sont les témoins d'une infection actuelle ou passée (44). Leur taux est maximal les

premières semaines suivant l'infection, il diminue à 6 mois, puis s'en suit une phase de plateau durant plusieurs années (45). Le facteur le plus influant sur la séropositivité est le nombre d'épisodes infectieux à CT (1 contre 2 et plus), avec une réponse en anticorps plus durable (45).

La plupart des publications s'accordent à dire que la sérologie a une valeur prédictive négative très élevée, entre 85-90% (44,46). De plus, le taux d'anticorps reste détectable pendant plusieurs années, même après une antibiothérapie adaptée, rendant faible la probabilité de faux négatif (47).

Historiquement, c'est l'équipe finlandaise de Punnonen qui a été la première, en 1979, à étudier le lien entre la sérologie CT et l'état tubaire (48). Dans son étude, elle retrouvait tout d'abord une proportion de séropositivité à CT significativement plus importante dans le groupe des patientes infertiles que dans celui des femmes enceintes (48). De plus, parmi les femmes infertiles, le risque d'obstruction tubaire bilatérale distale étaient significativement corrélé au titre quantitatif d'IgG anti-CT (48). La sérologie a alors été introduite comme test de dépistage dans le bilan de fertilité, car c'est un moyen simple et peu coûteux d'appréhender la fonction tubaire et d'alerter sur l'existence de potentielles séquelles tubo-péritonéales en cas de résultat positif (6,11,44). La sérologie apporterait une valeur prédictive sur l'état tubaire, liée quantitativement à la sévérité des lésions, car des titres élevés traduiraient une réponse inflammatoire à CT, pouvant se compliquer d'une obstruction tubaire, et d'autres lésions tubaires graves comme des adhérences étendues, un hydrosalpinx sévère, une atteinte bilatérale (12,46).

Toutefois, l'interprétation de la sérologie est parfois délicate et controversée. En effet, la performance de prédiction de la pathologie tubaire des tests de détection des anticorps anti-CT peut considérablement varier selon la technique utilisée, sans qu'aucun consensus ne recommande une méthode par rapport à une autre (6,8). Les tests sérologiques les plus précis ont une sensibilité de 60-80% et une spécificité de 85-90% (6,8,44). Il s'agit des tests par méthode de micro-immunofluorescence (MIF) et ceux par méthode enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (44,49). La MIF serait la plus performante dans la prédiction de l'obstruction tubaire (44,49). Néanmoins, elle n'est pas spécifique de l'espèce (18,44). Il existe en réalité des réactions croisées avec *Chlamydia pneumoniae*, et jusqu'à 70% des patientes infertiles présenteraient des anticorps anti-*C.*

pneumoniae, posant un problème de manque de spécificité (44,50). Par ailleurs, du fait d'une faible standardisation, d'autres inconvénients sont propres à la MIF comme une lecture observateur-dépendant et longue, et des variations inter-laboratoires (44). C'est alors que se sont développé des tests ELISA faciles d'utilisation, bien standardisés et hautement spécifiques, utilisant des peptides recombinants (comme MOMP, principale protéine de la membrane externe, ou cHSP60) (8,43,44).

La HAS statue en 2010 sur le diagnostic sérologique de l'infection à CT, premièrement en limitant les indications de sa réalisation au diagnostic des infections génitales hautes, à la suspicion de lymphogranulomatose vénérienne, au bilan d'hypofertilité du couple, au diagnostic d'arthrite réactionnelle, et à la recherche des IgM chez le nourrisson (8). Deuxièmement, en proscrivant la technique de MIF pour le diagnostic indirect (8).

Devant une infertilité, la sérologie pourrait apporter une aide à la décision d'investigations complémentaires (46). En effet, certaines équipes, dont le Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF), appuient leur stratégie thérapeutique selon le résultat : en cas de positivité de la sérologie, une cœlioscopie serait proposée d'emblée, alors qu'en l'absence d'anticorps anti-CT, l'hystérosalpingographie (HSG) est discutée et un délai de 6 mois d'essai de conception spontanée pourra être proposé en cas de normalité et selon les autres éléments du bilan étiologique, avant d'envisager une prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP) (15,51). Une ancienne méta-analyse ayant porté sur 23 études et 2729 patientes, avait déjà établi que la recherche d'une sérologie positive à CT était d'efficacité comparable à l'HSG dans le diagnostic d'occlusion tubaire (52).

Néanmoins, dans le bilan d'infertilité, l'utilisation de cette technique est critiquée. Premièrement, en raison d'une performance variable des tests dans l'étude du lien entre la sérologie et l'existence de lésions tubaires chez la femme hypofertile, même avec l'utilisation récente des peptides recombinants spécifiques (8). Ensuite, parce que la présence ou non d'anticorps ne permet ni de prédire ni d'éliminer des pathologies tubo-péritonéales consécutives à une endométriose ou à une chirurgie abdominale (6). Enfin, compte tenu de sa faible valeur prédictive positive, une sérologie faussement positive

pourrait conduire à tort à la réalisation d'une cœlioscopie en l'absence de pathologie tubaire (44).

5. *Polymerase Chain Reaction* (PCR)

Le rapport de 2014 du Centers for disease control & prevention (CDC) indique que les performances des TAAN sur la sensibilité globale, la spécificité et la facilité de transport des échantillons sont meilleures que celles de tous les autres tests disponibles pour le diagnostic d'infection à CT et à *Neisseria gonorrhoeae* (NG), et que la technique par PCR a été approuvée par la FDA (Food and Drug Administration) comme test de dépistage et de diagnostic (42).

Chez la femme, les sites de prélèvement à privilégier sont endo-cervical et vaginal, avec une sensibilité équivalente (respectivement 98% et 97%), même en auto-prélèvement (42,53). Le dépistage par auto-prélèvement à domicile serait même deux fois plus efficace que la réalisation conventionnelle d'un prélèvement par un praticien de santé (26). L'échantillon urinaire a une sensibilité inférieure et ne doit être réservé qu'en cas d'indisponibilité de l'écouvillon (42,53). Par ailleurs, le prélèvement de plusieurs sites (cervical, vaginal, urétral) ne permet pas d'augmenter le taux détection de CT (54). En dépit d'une clairance importante de la bactérie, la PCR peut rester positive pendant plusieurs années, soit une période à risque de transmission et de dommages tubaires. En effet, durant 5 ans Molano et al. ont suivi une cohorte de femmes asymptomatiques et non traitées, chez qui étaient prélevés des échantillons endo-cervicaux (14). Certaines patientes présentaient encore une PCR positive à 4 ans de suivi (14).

Chez l'homme, la sensibilité de dépistage de CT est équivalente sur prélèvement urétral ou sur premier jet d'urine, cette dernière technique est recommandée car moins douloureuse (40,42).

6. Hystérosalpingographie (HSG)

Initialement, la morphologie tubaire était analysée par laparoscopie, dont les inconvénients sont : le caractère invasif, le coût, la nécessité d'une anesthésie générale, et la faible disponibilité pour certains centres (9,55). De ce fait, elle ne représente pas un moyen d'investigation tubaire applicable à toutes les patientes consultant pour infertilité.

L'HSG est un examen d'imagerie qui consiste en l'injection de produit de contraste par le canal cervical, afin d'objectiver la cavité utérine, la perméabilité tubaire et le brassage péritonéal à l'aide d'une séquence de clichés radiologiques (56). Ce procédé s'est révélé être performant dans la prédiction de la pathologie tubaire, avec une sensibilité de 53% et une spécificité de 87% permettant d'abandonner la laparoscopie, au profit de cet examen moins invasif et au meilleur rapport innocuité/efficacité (51,56). D'autre part, sa sensibilité est supérieure chez les sujets à risque (antécédent de MIP, sérologie CT positive) (56). Par ailleurs, il semblerait que le passage du produit de contraste dans les trompes permette de lever des obstacles tubaires et améliorerait la fertilité par effet « flushing » (55,57).

Malheureusement, cet examen présente tout de même des inconvénients. Premièrement, la précision diagnostic des adhérences péri-tubaires est médiocre, alors que ce sont les lésions séquellaires les plus fréquentes au décours d'une infection à CT (46,55). Deuxièmement, la reproductibilité de diagnostic inter- et intra-observateur est modérée pour l'obstruction distale et l'hydrosalpinx, elle n'est satisfaisante que pour l'obstruction proximale, et cela même chez des radiologues expérimentés (58). Ensuite, le manque de sensibilité causé par les artefacts est discuté (fuite vaginale du colorant, arrêt prématuré de la procédure, basse pression de l'injection du produit, gêne à l'exposition des extrémités tubaires en cas d'obésité, différence de débit si une des trompes est normale, antécédent d'appendicectomie, gêne des anses intestinales), mais rappelons que la laparoscopie est également soumise aux aléas techniques (56,58). Enfin, l'HSG est considérée comme un examen douloureux par les patientes, et à risque infectieux notable, surtout en cas de pathologie tubaire, par réactivation endogène de CT en cas de manipulations cervicales, due à l'effet « flare-up » des réactions immunitaires (5).

7. Modulation de la réponse immunitaire par les stéroïdes sexuels

Selon des études antérieures de modèles humains et animaux, le climat hormonal de l'épithélium des voies génitales au moment du contact avec CT pourrait influencer la réponse immunitaire et l'issue de l'infection (59). Dans un modèle de rongeurs, l'infection à CT était plus sévère chez les souris sous progestatifs seuls par rapport à celles sous oestro-progestatifs ou oestrogènes seuls (60). De la même manière, les patientes sous système intra-utérin au lévonorgestrel présenterait un risque accru de persistance de CT (61). Une autre étude conclut que le taux de clairance de CT est supérieur en cas de prise de contraception orale (14). Il dépend également de l'âge du premier rapport sexuel (moins de clairance si premier rapport ≤16 ans contre ≥20 ans), probablement en lien avec les changements hormonaux pubertaires (14). Par ailleurs, la première partie du cycle menstruel, oestrogéno-dépendante, serait plus propice à l'infection à CT du fait de l'altération des voies de signalisation des cellules endométriales par les stéroïdes sexuels, favorisant l'infection persistante (59).

8. Recommandations thérapeutiques et antibiorésistance

Le traitement de l'infection génitale basse à CT consiste en l'administration per os d'1g d'azithromycine en prise unique, ou de 200mg /j de doxycycline pendant 7 jours (40). Cette thérapeutique est souvent efficace, peu coûteuse, et le phénomène de résistance de CT à cette antibiothérapie est extrêmement rare (31,62). Malgré cela, le traitement « de charge » d'azithromycine, est actuellement critiqué pour deux faits. Premièrement, il semble augmenter l'antibiorésistance aux macrolides de *Mycoplasma genitalium* (MG), autre germe sexuellement transmissible, dont le taux de co-infection avec CT n'est pas négligeable (40,63). D'après la méta-analyse de 2018 de Horner et al., un schéma de 1,5g d'azithromycine étendu sur 5 jours (500mg le premier jour puis 250mg/j pendant 4 jours) serait plus efficace, et moins pourvoyeur de résistance (63). Deuxièmement, ce traitement a un impact négatif sur le microbiote vaginal, première ligne de défense contre les IST (64). La protection contre CT est donc sous-optimale en cas de dysbiose (17,64). En effet, il a récemment été retrouvé qu'à la suite d'un traitement par azithromycine 1g, la flore était dominée par *Lactobacillus iners* (65). Or, cette composition de lactobacilles était associée à un risque accru d'infection à CT, ce qui serait en partie à l'origine des réinfections (61,65).

Afin de raisonner la prescription, la SPILF et le CNGOF ont émis des recommandations selon lesquelles l'antibioprophylaxie ne doit pas être systématique avant un geste cervical tel qu'une HSG, mais un dépistage des infections à CT et NG doit être entrepris chez les femmes à risque d'IST avant la réalisation du geste (66).

9. *Chlamydia trachomatis* et infertilité

La trompe, à sa partie fimbriale, capte le complexe cumulo-ovocytaire, transporté jusqu'à la partie ampullaire grâce aux cellules ciliées (67). En présence de spermatozoïdes, la trompe modifie la viscosité du fluide et la contraction musculaire, favorisant la reconnaissance des spermatozoïdes et de l'ovocyte (68). Simultanément, elle optimise la capacitation, le maintien et l'ascension des spermatozoïdes jusqu'au site de fécondation (67). Le transport de l'embryon à travers l'isthme dépend des contractions brèves des cellules musculaires lisses (67). Le fluide tubaire est formé d'une part de la transsudation vasculaire, et d'autre part du produit de synthèse des cellules sécrétoires (69). Ce liquide, riche en glycoprotéines et en facteurs de croissance, est primordial à la pénétration du spermatozoïde dans l'ovocyte et au développement embryonnaire précoce (69). Parallèlement l'oestradiol régule la fréquence des battements ciliaires, les contractions du myosalpynx et la synthèse du fluide tubaire (67,69). En cas d'infection à CT, ce processus est mis à mal (5). En effet, les modifications structurelles irréversibles séquellaires de l'infection, comme les adhérences et la fibrose intra-luminale, inhibent la motilité ciliaire et détruisent une partie de l'activité contractile (5,8). Ceci est à l'origine d'une stase du fluide tubaire avec formation d'hydrosalpinx (5,8).

Le facteur de risque majeur d'infertilité tubaire est l'exposition prolongée à CT, que ce soit par une infection persistante ou par des réinfections (5). Après une infection à CT, la probabilité de présenter une infertilité tubaire est faible en l'absence de symptômes, mais près d'un tiers des infertilités tubaires sont attribuables à CT (40,70). De plus, les chances de grossesse spontanée seraient significativement réduites en cas de présence d'anticorps anti-CT (71). D'abord, le risque de grossesse extra-utérine (GEU) est estimé à 9% en cas d'antécédent de MIP, contre 1% chez les témoins (29). En effet, la grossesse ectopique est facilitée par l'altération du transport tubaire causée par la fibrose, et par l'augmentation de l'expression des intégrines en surface des cellules musculaires lisses

tubaires, en réponse à l'infection à CT, créant un micro environnement réceptif à l'implantation embryonnaire (72). Ensuite, le taux d'implantation diminue en cas d'hydrosalpinx, le fluide tubaire empêchant un transport et une apposition correcte de l'embryon sur l'endomètre, et la réceptivité endométriale étant altérée par la modification de l'expression des intégrines de surface (73).

Les études sur le retentissement de CT sur la fertilité masculine sont rares. Les paramètres spermatiques semblent peu impactés, même s'il existerait une diminution de la numération en cas de séropositivité, possiblement en lien avec une fragmentation de l'ADN, au même titre que le tabac (30,74–78). De même, en 2012 Boitrelle et al. alertent sur l'effet direct de CT et des acteurs de l'inflammation qui impacteraient le pouvoir fécondant du spermatozoïde (79). Cependant, les conclusions restent controversées.

Des études en population consultant en établissement d'AMP ont déjà été réalisées (46,74,80–82). En 2003, Akande et al. ont établi un profil de patiente dont les caractéristiques suivantes ; tabagisme actif, antécédent de MIP, infertilité secondaire et âge jeune, étaient plus à risque de sérologie positive à CT, par technique d'immunofluorescence (46). Cependant, les patientes qui n'avaient pas bénéficié d'une laparoscopie, comme celles souffrant de dysovulation, n'étaient pas inclues dans l'analyse (46). En 2006, l'équipe bordelaise de de Barbeyrac et al. a étudié le résultat de la sérologie CT par méthode ELISA couplé à la PCR chez 277 couples infertiles (74). La prévalence de l'infection à CT était de 2,7% chez les femmes et 1,2% chez les hommes (74). Néanmoins, ils n'incluaient que des patientes prises en charge en fécondation in-vitro (FIV) (74). En 2014, l'étude brésilienne de Fernandes et al. a retrouvé le taux le plus élevé d'infection à CT, chez 340 femmes suivies pour infertilité, avec 10% de PCR urinaire positive, et ont mis en évidence un lien entre la présence de CT et l'obstruction tubaire (81). Toutefois, ces résultats semblent peu superposables à la population française car le continent américain est le plus touché par CT, et la stérilisation par ligature tubaire est davantage répandue qu'en France et ne constituait pas un critère d'exclusion de l'étude (1,81). Enfin en 2015, Abdella et al. se sont intéressés à la prévalence globale de CT en population infertile, en prenant en compte les résultats de la sérologie par technique ELISA et/ou de la PCR endocervicale (80). Néanmoins, les infertilités tubaires étaient exclues de l'analyse, et l'effectif était faible avec 50 cas présentant une infertilité

inexpliquée contre 44 témoins avec un facteur féminin ou masculin identifié d'infertilité (80).

10. Justification de l'étude

Ces précédentes études de prévalence en population infertile, par leur hétérogénéité de définition des facteurs d'inclusion et d'exclusion et des techniques utilisées, ne permettent pas une comparaison fiable des résultats entre eux. De plus, aucun de ces travaux n'utilisait la technique de sérodiagnostic par immunoluminométrie, dont l'appréciation quantitative n'est pas bien codifiée.

Il nous paraissait donc légitime de réaliser une étude dont l'objectif principal était de comparer la prévalence de l'infection à CT par méthode directe de dépistage par PCR, dans notre population consultant pour infertilité, par rapport aux données de la population générale. Les objectifs associés étaient de corréler la séropositivité aux IgG anti-CT par la technique immunoluminométrique de notre centre avec l'état tubaire et la numération spermatique, de rechercher les facteurs clinico-démographiques associés à une sérologie positive, et d'analyser la concordance du statut infectieux entre les partenaires du couple.

MATERIELS ET METHODES

1. Design de l'étude, population et considération éthique

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive, réalisée de manière prospective dans le service d'aide médicale à la procréation du centre hospitalo-universitaire de Lille, de juillet 2019 à février 2020. Les critères d'inclusion étaient : couple hétérosexuel consultant pour infertilité, dont la femme était âgée de 18 à 42 ans.

Les couples étaient interrogés au moyen d'un questionnaire portant sur leurs caractéristiques clinico-démographiques **(Annexe)**. Les causes d'infertilité étaient classées dans l'une des 5 catégories suivantes : ovulatoire, tubaire, endométriosique, masculine ou idiopathique. En cas d'étiologies multiples d'infertilité, celle dont l'impact semblait le plus prépondérant était retenue. L'infertilité était définie comme secondaire en cas de conception antérieure chez la femme, au sein du couple actuel ou d'une ancienne relation, et quel qu'en ait été l'issue de grossesse (fausse couche, GEU, IVG). L'appréciation de l'état tubaire consistait en la réalisation d'une HSG, dans le cabinet de radiologie laissé au choix de la patiente, ou par un test au bleu lorsqu'une cœlioscopie était indiquée. Les trompes étaient classées en normales ou pathologiques selon les résultats de ces examens. L'oligospermie était définie selon les critères de l'OMS de 2010 comme un nombre de spermatozoïdes ≤15millions/mL ou ≤39millions/éjaculat (83). Les variables catégorisées étaient l'âge, la catégorie socio-professionnelle du couple (inactifs, niveau d'études supérieures), les antécédents médico-chirurgicaux (tabagisme, prise antérieure d'une contraception orale, antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne en dehors d'une appendicectomie simple), le profil de l'infertilité (durée, type, antécédent d'insémination intra-utérine ou de transfert embryonnaire), les antécédents gynéco-obstétricaux (antécédent de MIP et/ou d'IST, endométriose, gestation, parité, fausse couche, IVG, GEU).

L'étude a été déclarée auprès de la CNIL (Commission nationale de l'informatique et des libertés). Le consentement des couples quant à l'utilisation de leurs données a été recueilli lors de leur venue dans le service.

2. Sérologie

Dans le même temps que la réalisation du bilan de fertilité, un prélèvement veineux périphérique sur tube EDTA était effectué chez les participants, à la recherche d'IgG anti-*Chlamydia trachomatis* par méthode immunoluminométrique (analyseur LIAISON®). Le seuil de positivité de cette technique est fixé comme ≥11UA/mL, avec un intervalle de dosage de 5 à 250 UA/mL, selon les recommandations du fabricant. Chez les femmes, le résultat a secondairement été dichotomisé selon le titre d'anticorps ; titre faible en cas de résultat à <100 UA/mL, et titre fort si ≥100 UA/mL.

3. Collecte et traitement des PCR

Pour la détection de CT par méthode directe d'amplification génique, la technique par PCR a été utilisée, en analyse duplex du NG, par auto-prélèvement vaginal chez la femme et par prélèvement sur premier jet d'urine chez l'homme, associé à une spermoculture si elle était indiquée au cours du spermogramme. La patiente recevait comme instruction d'introduire l'écouvillon et de réaliser 3 tours à l'entrée du vagin. Tous les couples dont l'un des membres présentait une PCR positive étaient traités par 1g d'azithromycine en dose unique, en l'absence d'allergie.

4. Analyse statistique

L'analyse statistique a été menée par l'équipe de biostatistiques du CHU de Lille. Tout d'abord, la prévalence de l'infection à CT a été calculée parmi les prélèvements PCR des sujets de 44 ans et moins, et estimée par un intervalle de confiance bilatéral de 95%. La comparaison aux données de la population générale de 18 à 44 ans et par tranches d'âge, a été réalisée par le test de Chi^2. Ensuite, la séroprévalence à CT a été calculée sur l'ensemble des prélèvements sérologiques, estimée par un intervalle de confiance bilatéral de 95%. Les caractéristiques des individus séropositifs et séronégatifs ont été comparées à l'aide du test de Chi^2 ou du test d'Exact de Fisher (si les effectifs théoriques étaient inférieurs à 5) pour les paramètres qualitatifs, du test de Cohran Mantel Haenszel pour les variables ordinales, et du test de Student ou du test U de Mann Whitney (selon la normalité de la distribution) pour les paramètres numériques. La normalité des distributions a été évaluée à l'aide d'histogrammes et du test de Shapiro-Wilk. De la même

façon, au sein des femmes séropositives, une analyse comparative de leurs caractéristiques a été réalisée, entre les patientes à titre d'anticorps faible et celles à titre élevé, à l'aide du test de Chi² ou du test d'Exact de Fisher pour les paramètres qualitatifs, du test de Cohran Mantel Haenszel pour les variables ordinales, et du test de Student ou du test U de Mann Whitney pour les paramètres numériques. Par ailleurs, l'étude de la corrélation entre le résultat de la sérologie CT et l'état tubaire, avec prise en compte des facteurs confondants suivants ; antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne et endométriose, grâce à une régression logistique. Parallèlement, l'analyse du lien entre la séropositivité et l'altération de la numération spermatique a été ajustée sur le facteur tabac, par une régression logistique, et en excluant les patients souffrant d'azoospermie. Enfin, la concordance du statut infectieux entre les deux partenaires du couple a été déterminée en croisant les résultats des prélèvements par PCR, puis par sérologie, au moyen du test de Chi² ou du test d'Exact de Fisher. Les données ont été décrites statistiquement en termes de moyenne et d'écart-type, de médiane et d'interquartile pour les variables numériques, et d'effectifs et de pourcentages pour les variables qualitatives. Une valeur de p <0,05 était considérée comme statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS (Statistical Analysis System, Institute, Cary, N.C. 25513; version 9.4).

RESULTATS

1. Population de l'étude

De juillet 2019 à février 2020, 405 couples hétérosexuels ont consulté dans le service d'aide médicale à la procréation du centre hospitalo-universitaire de Lille. Parmi eux, 315 femmes et 312 hommes ont été inclus, respectivement âgés de 18 à 42 ans et de 19 à 61 ans. Nous disposions des résultats de 300 sérologies et 210 PCR pour les femmes, et de 221 sérologies et 252 PCR pour les hommes. L'analyse de corrélation entre le statut sérologique et l'état tubaire a intéressé 261 femmes. De même, celle corrélant le statut sérologique et la numération spermatique concernait 219 hommes, après exclusion des 5 cas d'azoospermie. La **Figure 3** reprend les effectifs des populations étudiées.

Les caractéristiques clinico-démographiques de la population ont été rapportées dans le **Tableau 1**. La moyenne d'âge était de 31,3 (±4,9) ans pour les femmes et 33,9 (±6,8) ans pour les hommes. La durée moyenne d'infertilité était de 2,7 ans. L'infertilité était de type primaire pour 59,4% de la population féminine. Parmi les hommes, 21,6% avait eu au moins un enfant biologique. Les causes d'infertilité étaient réparties de la façon suivante : 16,5% ovulatoire, 14,3% tubaire, 14% endométriose, 27,9% masculine et 27,3% idiopathique. Un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne (en dehors d'une appendicectomie simple) était retrouvé chez 23,6% des patientes et une endométriose (opérée ou non) chez 17,2% d'entre elles. Enfin, 8,6% des femmes rapportaient un antécédent d'IST et/ou de MIP. En effet, 10 épisodes MIP allant de la salpingite à l'abcès tubo-ovarien ont été répertoriés à l'interrogatoire, dont 1 identifié à CT et 1 à NG, 16 cas d'infections antérieures à CT et 1 cas d'hépatite B (*données non présentées*). Au total 6,7% des femmes avaient déjà eu un traitement anti-CT.

2. Détection de CT et comparaison à la population générale

Sur les 210 PCR disponibles chez les femmes, 3 étaient positives à CT, soit une prévalence de 1,4% (IC95% 0,3-4,1%) **(Tableau 2)**. Ces 3 cas étaient âgés de 25 à 32 ans, étaient nulligestes, avaient une durée d'infertilité de moins de 2 ans, n'avaient pas d'antécédent d'IST et/ou de MIP ni de tentative antérieure d'AMP. Aucun autre critère clinico-démographique commun n'a été mis en évidence. Deux d'entre elles avaient bénéficié d'une sérologie et d'une évaluation tubaire. L'une des deux avait une sérologie négative associée à des trompes pathologiques et l'autre avait une sérologie positive avec une perméabilité tubaire bilatérale sans salpinx visualisé. La prévalence masculine d'infection à CT en population générale n'étant pas connue après 44 ans, nous avons soustrait les 15 individus dont l'âge excédait cette limite. Ainsi, chez les hommes de moins de 44 ans, 3 PCR étaient positives sur les 237 résultats disponibles, soit une prévalence de 1,3% (IC95% 0,3-3,6%) **(Tableau 2)**. Ces 3 cas masculins étaient âgés de 20 à 37 ans, leur infertilité était primaire et datait de 1 à 2,5 ans. Le **Tableau 3** reprend les caractéristiques cliniques et démographiques des 6 cas d'infection aigüe à CT.

L'analyse comparative avec les chiffres de prévalence en population générale âgée de 18 à 44 ans (1,6% chez la femme et 1,4% chez l'homme) n'a pas retrouvé de différence significative (p=0 ,84 et p=0,86, respectivement pour la femme et l'homme) **(Tableau 2)**.

Chez la femme, la séroprévalence de CT était de 22,7% (IC95% 17,9-27,4%), dont 15,3% (IC95% 11,3-19,4%) à de faibles titres d'anticorps et 7,4% (IC95% 4,4-10,3%) à des titres forts **(Figure 4)**. Dans la population masculine, la séroprévalence de CT a été évaluée à 10,9% (IC95% 6,8-15%) **(Figure 4)**.

A noter que 3 cas de MG ont été détectés chez 2 hommes et 1 femme *(données non présentées)*. En revanche, aucun cas d'infection à NG n'a été recensé *(données non présentées)*.

3. Caractéristiques des patients CT-négatifs et CT-positifs

Les caractéristiques des femmes et des hommes selon le résultat de la sérologie CT sont renseignées dans le **Tableau 4**. On observe de manière significative plus d'infertilité secondaire dans le groupe des patientes séropositives, comparativement à celui des patientes séronégatives (55,9% contre 35,3% respectivement, p<0,01). Indépendamment du sexe, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les personnes séropositives et celles séronégatives concernant la moyenne d'âge, la durée d'infertilité, le tabagisme et la catégorie socioprofessionnelle. Une tendance a pu être constatée sur la relation entre une sérologie positive chez la femme et l'antécédent de GEU (10,3% contre 3,5% en cas de sérologie négative, *p*=0,051). Chez la femme, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les séropositives et les séronégatives sur le fait d'avoir eu recours à une tentative d'aide médicale à la procréation, ou d'avoir un antécédent de fausse couche ou d'IVG. Par ailleurs, concernant les étiologies d'infertilité, on retrouvait plus d'origine idiopathique et tubaire chez les patientes séropositives et plus de cause masculine dans le groupe des séronégatives, sans que cela ne soit significatif (*p*=0,055) **(Figure 5)**.

La comparaison entre les femmes séropositives à taux d'anticorps faible et celles à taux d'anticorps élevé n'a retrouvé aucune différence significative pour l'ensemble des facteurs clinico-démographiques étudiés **(Tableau 5)**.

Parmi les 27 patientes ayant déclaré avoir un antécédent de MIP et/ou d'IST, 13 (48,1%) d'entre elles avaient une sérologie CT positive, dont 9 (33,3%) à titre faible et 4 (14,8%) à titre fort *(données non présentées)*. Parmi les 21 patientes ayant déclaré avoir pris antérieurement un traitement anti-CT, 10 (47,6%) d'entre elles avaient une sérologie positive à CT, dont 7 (33,3%) à titre faible et 3 (14,3%) à titre fort *(données non présentées)*.

4. Relation entre sérologie CT et état tubaire

La **Figure 6** illustre la relation significative retrouvée entre l'altération de l'état tubaire et le statut sérologique positif à CT (37,3% pour les personnes ayant une sérologie positive contre 22,3% pour les sérologies négatives, p=0,02). Cette significativité persiste après ajustement sur deux facteurs confondants du fait de leur possible retentissement tubaire ; un antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne, et une endométriose opérée ou non (p=0,03). En cas de sérologie CT positive, les patientes étaient significativement plus à risque d'avoir une altération de l'état tubaire avec un OR à 2,1 (IC95% 1,1-4,2%), comparativement aux patientes dont la sérologie était négative.

Parmi les personnes présentant une altération de l'état tubaire, aucune différence significative n'a été retrouvée selon le titre quantitatif d'anticorps (p=0,59) **(Tableau 5)**.

5. Relation entre sérologie CT et numération spermatique

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients dont la sérologie était positive et ceux dont la sérologie était négative concernant la numération spermatique, et cela même après ajustement sur le facteur tabac (p=0,86) **(Figure 7).**

6. Corrélation du statut infectieux au sein du couple

Le **Tableau 6** présente les résultats croisés des 217 couples dont on disposait de la sérologie pour les 2 membres. En cas de positivité de la sérologie chez un sujet masculin, sa partenaire était positive dans 52,2%, p<0,01. En cas de positivité de la sérologie chez un sujet féminin, son partenaire était positif dans 25,5% des cas, p<0,01.

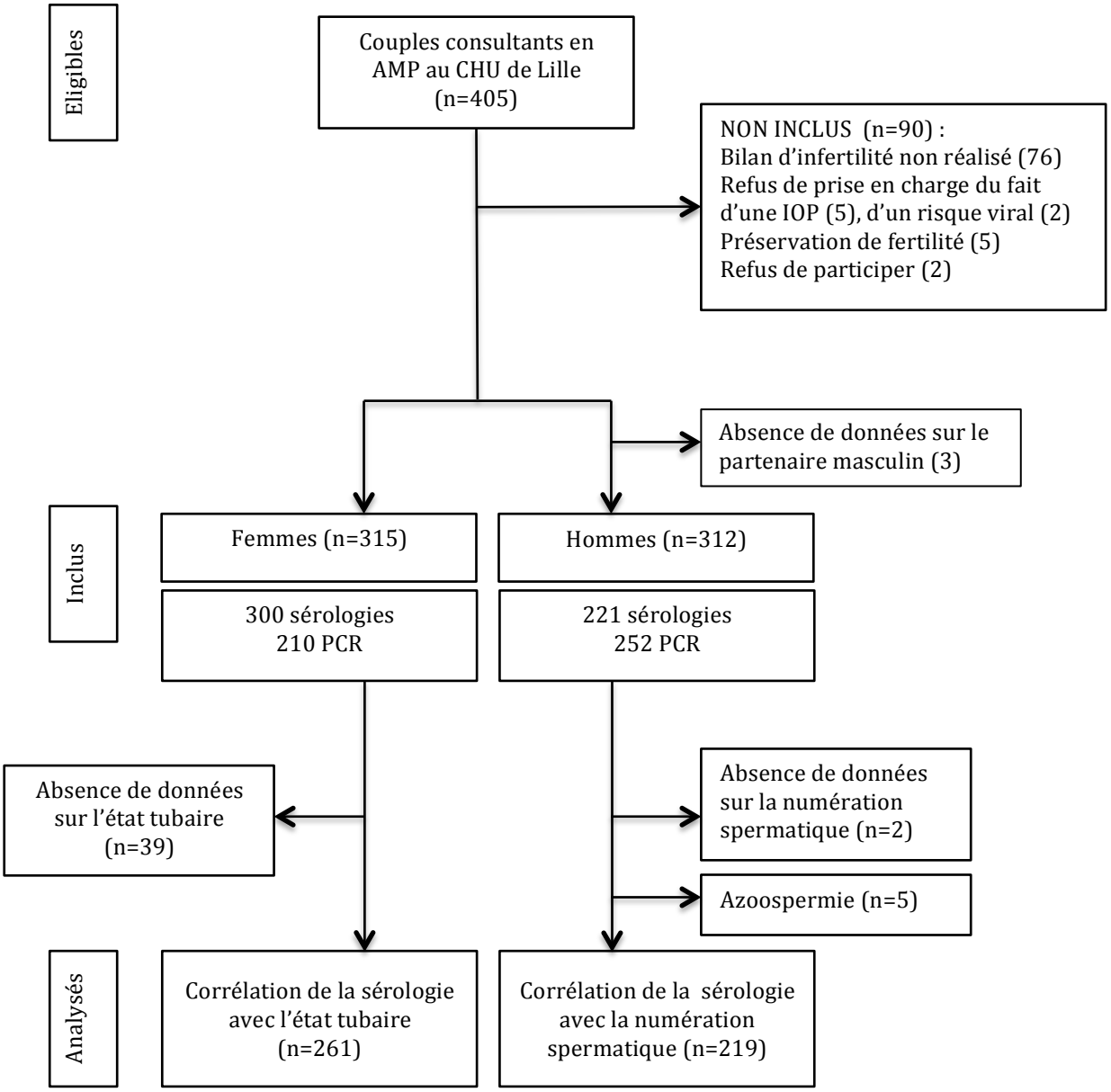


Figure 3. Diagramme de flux des patients inclus et non-inclus dans l'étude, gestion des différents effectifs et critères d'exclusion de l'analyse. (IOP : insuffisance ovarienne prématurée)

		Femmes			Hommes		
Caractéristiques		**n**	**%**	**Total**	**n**	**%**	**Total**
Age (années)*		31,3	±4,9	**315**	33,9	±6,8	**312**
Durée infertilité du couple (années)*		2,7	±2,1		Idem**		
Type d'infertilité	primaire	187	59,4 %	315			
	secondaire	128	40,6 %				
Catégorie socioprofessionnelle du couple	Inactifs	12	4,4%	273	Idem**		273
	Niveau<Bac+3	151	55,3%				
	Niveau≥Bac+3	110	40,3%				
Tabagisme	Non	236	75,6%	312	210	69,8%	301
	Oui	76	24,4%		91	30,2%	
Prise antérieure d'un contraceptif oral	Non	49	21,0%	233			
	Oui	184	79,0%				
Antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne	Non	240	76,4%	314			
	Oui	74	23,6%				
Endométriose	Non	260	82,8%	314			
	Oui	54	17,2%				
GEU	Non	296	95,2%	311			
	Oui	15	4,8%				
Antécédent d'IST et/ou de MIP	Non	288	91,4%	315			
	Oui	27	8,6%				
Prise antérieure d'une antibiothérapie anti-CT	Non	294	93,3%	315			
	Oui	21	6,7%				
Tentative antérieure d'AMP par IIU et/ou TE	Non	280	88,9%	315			
	Oui	35	11,1%				
Etiologie de l'infertilité du couple	Ovulatoire	52	16,5%	315	Idem**		312
	Tubaire	45	14,3%				
	Endométriose	44	14,0%				
	Masculine	88	27,9%				
	Idiopathique	86	27,3%				
Parité (femme) Enfant biologique (homme)	0	253	80,3%	315	243	78,4%	310
	≥1	62	19,7%		67	21,6%	
FCS	0	259	82,2%	315			
	≥1	56	17,8%				
IVG	0	289	91,7%	315			
	≥1	26	8,3%				

*Les valeurs correspondent à une moyenne ±DS (dérivation standard). Les autres valeurs correspondent à une fréquence et à un %. **Se reporter aux valeurs des femmes.
GEU : grossesse extra-utérine. IST : infection sexuellement transmissible, MIP : maladie inflammatoire pelvienne aigüe. CT : *Chlamydia trachomatis*. AMP : aide médicale à la procréation, IIU : insémination intra-utérine, TE : transfert embryonnaire. FCS : fausse couche spontanée. IVG : interruption volontaire de grossesse.

Tableau 1. Données sur les caractéristiques clinico-démographiques de la population

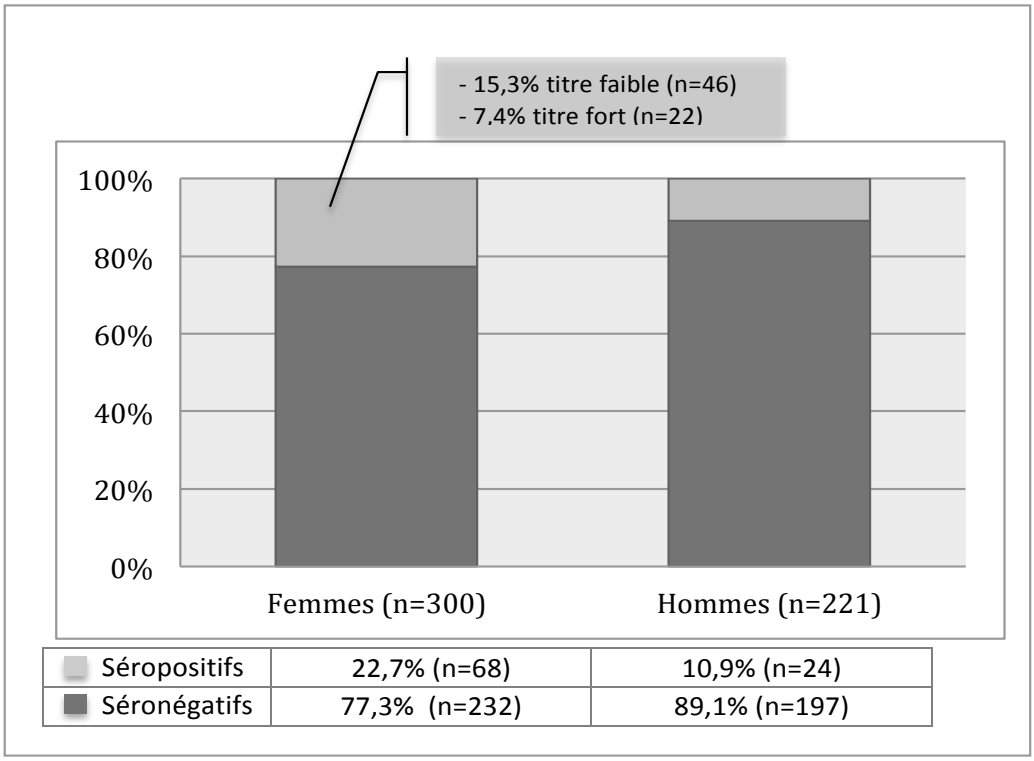
Tranche d'âges	Femmes				Hommes			
	Population générale*	Echantillon de l'étude (n=210)	IC 95%	Valeur de *p*	Population générale*	Echantillon de l'étude (n=237)	IC 95%	Valeur de *p*
18-44 ans	1,6%	1,4% (3/210)	0,3-4,1%	0,84	1,4%	1,3% (3/237)	0,3-3,6%	0,86
18-24 ans	3,6%	0,0% (0/20)	-	-	2,4%	6,7% (1/15)	0,2-36,0%	0,21
25-29 ans	2,7%	3,6% (2/56)	0,4-12,3%	0,69	2,7%	0,0% (0/50)	-	-
≥ 30 ans	0,6%	0,75% (1/134)	0,02-4,1%	0,83	1,1%	1,2% (2/172)	0,1-4,2%	0,92
***données issues de l'enquête française NatChla (2010) (35)**								

Tableau 2. Prévalence de CT par méthode PCR et comparaison à la population générale

Femmes (n=3)											
Age	Durée infertilité	Type infertilité	CSP	Tabac	Prise CO	Etat tubaire	MIP ou IST	AMP	Sérologie	PCR du partenaire	Sérologie du partenaire
25 ans	12 mois	primaire	inactifs	+	?	normal	_	_	+	+	+
32 ans	18 mois	primaire	élevée	_	?	pathologique	_	_	_	_	_
27 ans	6 mois	primaire	élevée	+	+	?	_	_	_	?	?
Hommes (n=3)											
Age	Durée infertilité	Enfant	CSP	Tabac	Numération spermatique	1er jet urinaire	Sperme		Sérologie	PCR du partenaire	Sérologie du partenaire
34 ans	12 mois	-	inactifs	+	pathologique	+	_		+	+	+
37 ans	12 mois	-	basse	_	normale	+	+		?	_	+
20 ans	30 mois	-	basse	+	pathologique	+	+		+	?	+

? : donnée non-connue.
CSP : catégorie socio-professionnelle. CO : contraceptif oral. MIP : maladie inflammatoire pelvienne aigüe, IST : infection sexuellement transmissible. AMP : aide médicale à la procréation.

Tableau 3. Caractéristiques des patients à PCR CT positive



Séropositifs	22,7% (n=68)	10,9% (n=24)
Séronégatifs	77,3% (n=232)	89,1% (n=197)

Figure 4. Séroprévalence de CT

Caractéristiques		Résultat de la sérologie					
		Femmes			Hommes		
		négative (n=232)	*positive (n=68)*	Valeur de *p*	*négative (n=197)*	*positive (n=24)*	Valeur de *p*
Age (années)*		31,1 (±4,8)	32 (±5)	0,18	33,7 (±6,3)	35,3 (±7,8)	0,27
Durée d'infertilité (années)**		2,0 (1,5-3,5)	2,1 (1,5-3,1)	0,74	2,2 (1,5-3,5)	2,1 (1,4-3,1)	0,55
Type d'infertilité (%)							
	Primaire	64,7	44,1	<0,01	60,9	58,3	0,81
	Secondaire	35,3	55,9		39,1	41,7	
Catégorie socioprofessionnelle (%)							
	Inactifs	4,5	5,3	0,94	3,4	4,1	0,44
	Niveau<Bac+3	54,9	56,1		53,7	66,7	
	Niveau≥Bac+3	40,6	38,6		42,9	29,2	
Tabagisme (%)							
	Non	76,4	75,0	0,81	72,5	66,7	0,54
	Oui	23,6	25,0		27,5	33,3	
Prise antérieure d'un contraceptif oral (%)							
	Non	22,0	18,4	0,58			
	Oui	78,0	81,6				
GEU (%)							
	Non	96,5	89,7	0,051	96,9	91,7	0,21
	Oui	3,5	10,3		3,1	8,3	
Antécédent d'IST et/ou de MIP (chez la femme) (%)							
	Non	94,0	80,9	<0,01	89,8	95,8	0,48
	Oui	6,0	19,1		10,2	4,2	
Prise antérieure d'une antibiothérapie anti-CT (chez la femme) (%)							
	Non	95,3	85,3	0,01	91,9	95,8	0,70
	Oui	4,7	14,7		8,1	4,2	
Tentative antérieure d'AMP par IIU et/ou TE (chez la femme) (%)							
	Non	87,1	94,1	0,11	87,8	100	0,08
	Oui	12,9	5,9		12,2	0,0	
Etiologie de l'infertilité (%)							
	Ovulatoire	16,4	11,7	0,055	13,7	12,5	0,36
	Tubaire	12,1	23,5		13,2	12,5	
	Endométriose	15,9	10,3		18,8	4,1	
	Masculine	31,0	22,1		29,4	33,4	
	Idiopathique	24,6	32,4		24,9	37,5	
Parité (%)					**Enfant biologique (%)**		
	0	83,2	72,0	0,02	80,6	62,5	0,04
	≥1	16,8	28,0		19,4	37,5	
FCS (%)							
	0	84,5	76,5	0,12			
	≥1	15,5	23,5				
IVG (%)							
	0	92,7	91,2	0,68			
	≥1	7,3	8,8				

Les valeurs correspondent à une *moyenne ±DS (dérivation standard) ou à une **médiane et interquartile (Q1-Q3).
Les autres valeurs correspondent à une fréquence et à un %.
GEU : grossesse extra-utérine. IST : infection sexuellement transmissible, MIP : maladie inflammatoire pelvienne aigüe. CT : *Chlamydia trachomatis.* AMP : aide médicale à la procréation, IIU : insémination intra-utérine, TE : transfert embryonnaire. FCS : fausse couche spontanée. IVG : interruption volontaire de grossesse.

Tableau 4. Caractéristiques des femmes et des hommes selon le statut sérologique à CT

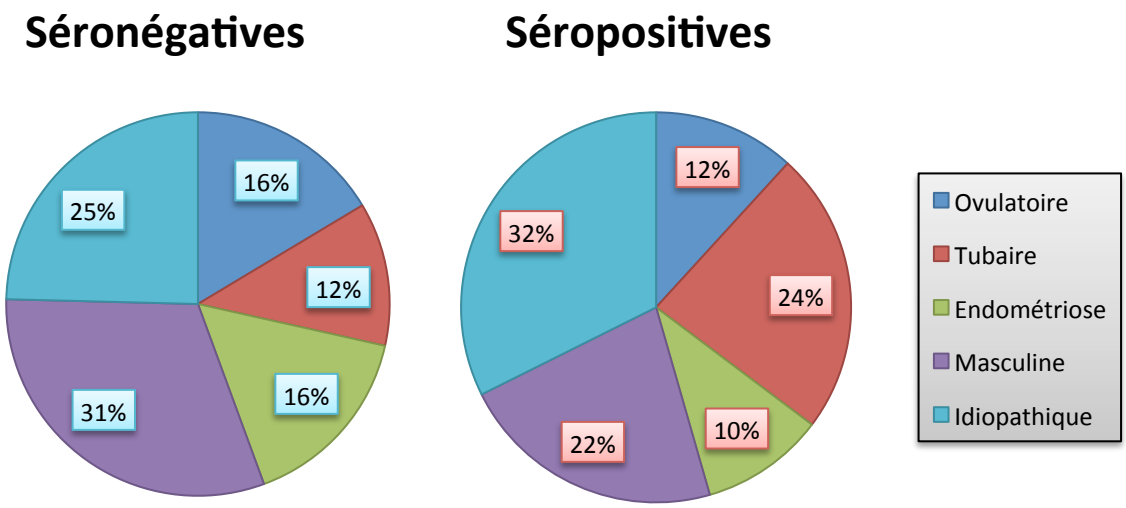


Figure 5. Causes d'infertilité chez les femmes séronégatives (n=232) et séropositives (n=68)
p=0,055

Caractéristiques		Femmes à sérologie positive		
		titre faible n=46	*titre fort n=22*	Valeur de *p*
Age (années)*		32,4 (±5,4)	31,4 (±4,1)	0,43
Durée d'infertilité (années)*		2,4 (±1,5)	2,8 (±2,0)	0,33
Type d'infertilité (%)	Primaire	45,6	40,9	0,71
	Secondaire	54,4	59,1	
Catégorie socioprofessionnelle (%)	Inactifs	2,6	11,1	*NA*
	Niveau<Bac+3	56,4	55,6	
	Niveau≥Bac+3	41,0	33,3	
Tabagisme (%)	Non	76,1	72,7	0,76
	Oui	23,9	27,3	
Prise antérieure d'un contraceptif oral (%)	Non	20,6	13,3	0,70
	Oui	79,4	86,7	
GEU (%)	Non	89,1	90,9	1,0
	Oui	10,9	9,1	
Antécédent d'IST et/ou de MIP (%)	Non	80,4	81,8	1,0
	Oui	19,6	18,2	
Prise antérieure d'une antibiothérapie anti-CT (%)	Non	84,8	86,4	1,0
	Oui	15,2	13,6	
Tentative antérieure d'AMP par IIU et/ou TE (%)	Non	95,6	90,9	*NA*
	Oui	4,4	9,1	
Etiologie de l'infertilité (%)	Ovulatoire	15,2	4,5	0,78
	Tubaire	23,9	22,7	
	Endométriose	10,9	9,1	
	Masculine	19,6	27,3	
	Idiopathique	30,4	36,4	
Parité (femme) (%)	0	76,1	63,6	0,89
	≥ 1	23,9	36,4	
FCS (%)	0	73,9	81,8	0,47
	≥1	26,1	18,2	
IVG (%)	0	91,3	90,9	*NA*
	≥1	8,7	9,1	
Etat tubaire	Normal	65,0	57,9	0,59
	Pathologique	35,0	42,1	

*Les valeurs correspondent à une moyenne ± DS (dérivation standard). Les autres valeurs correspondent à une fréquence et à un %. NA : non-applicable.
GEU : grossesse extra-utérine. IST : infection sexuellement transmissible, MIP : maladie inflammatoire pelvienne aigüe. CT : *Chlamydia trachomatis*. AMP : aide médicale à la procréation, IIU : insémination intra-utérine, TE : transfert embryonnaire. FCS : fausse couche spontanée. IVG : interruption volontaire de grossesse.

Tableau 5. Comparaison des patientes séropositives à CT selon le titre d'anticorps : faible (IgG <100 UA/mL) et fort (IgG ≥100UA/mL)

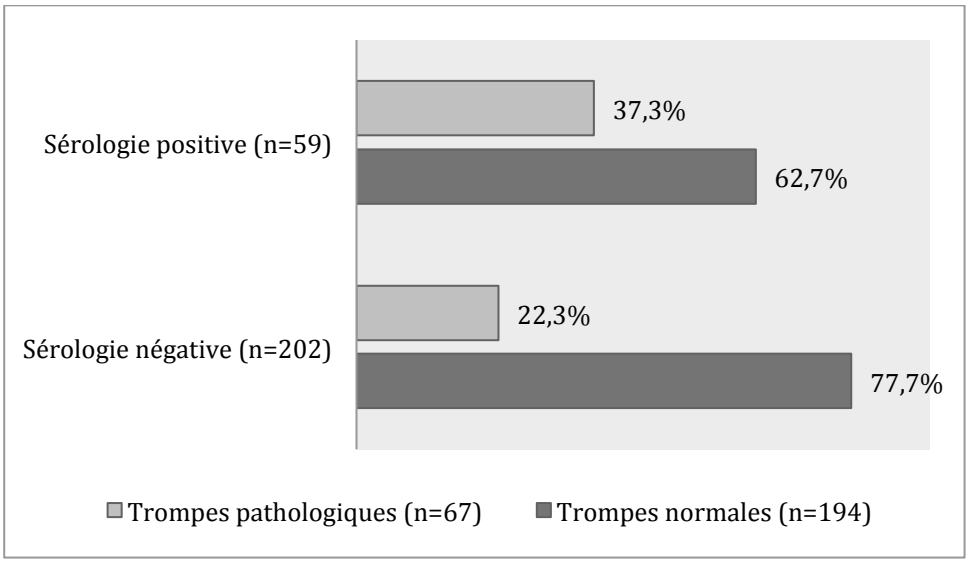


Figure 6. Statut sérologique CT et état tubaire
OR = 2,1 (IC95% 1,1-4,2%), *p*= 0,02 (0,03 après ajustement sur les facteurs : antécédent de chirurgie abdomino-pelvienne et/ou endométriose)

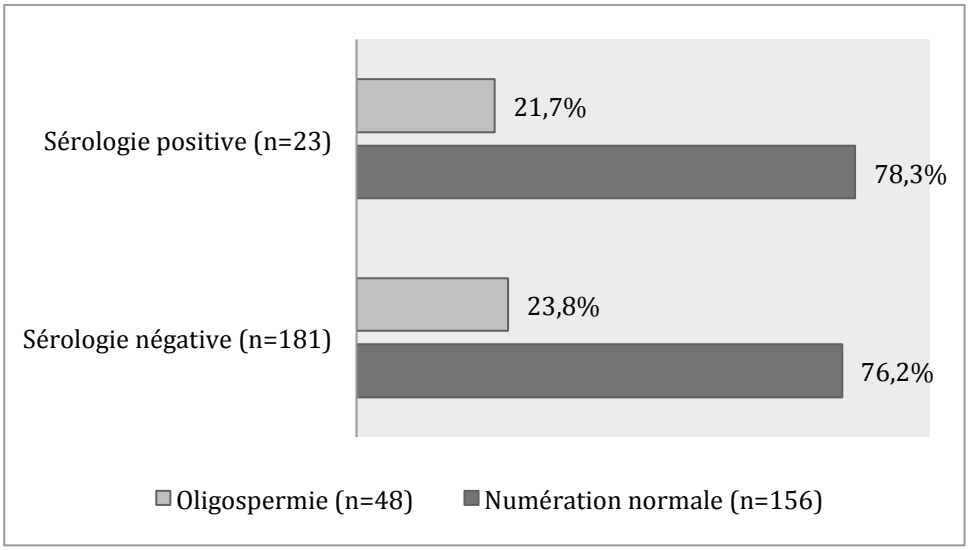


Figure 7. Statut sérologique CT et numération spermatique
OR = 0,91 (IC95% 0,3-2,6%), *p*= 0,83 (0,86 après ajustement sur le facteur : tabac)

		Sérologies hommes		Valeur de *p*
		-	+	
Sérologies femmes	-	159 (82,0%)	11 (47,8%)	<0,01
	+	35 (18,0%)	12 (52,2%)	
Total		194	23	217
		Sérologies femmes		**Valeur de *p***
		-	+	
Sérologies hommes	-	159 (93,5%)	35 (74,5%)	<0,01
	+	11 (6,5%)	12 (25,5%)	
Total		170	47	217

Tableau 6. Résultats croisés de sérologies CT chez 217 couples

DISCUSSION

Dans cette étude de couples consultant pour infertilité, la prévalence de CT, déterminée par méthode directe PCR, a été évaluée à 1,4% chez la femme et 1,3% chez l'homme. Ces données ne diffèrent pas des chiffres estimés en population générale (p=0,84 et p=0,86, respectivement chez la femme et chez l'homme) (35). La séropositivité à CT concernait 23% des femmes et 11% des hommes. Ce qui constitue une proportion non négligeable de patients, en échec de projet parental, sujets à un antécédent d'infection à CT.

Du point de vue des facteurs féminins, une association significative a été objectivée entre le marqueur sérique IgG anti-CT et une altération tubaire (OR calculé à 2,1 IC95% 1,1-4,2%). Ceci est en accord avec les données de la littérature (6,44,48,52). En population infertile, l'étude d'Akande et al. avait démontré la valeur prédictive de la sérologie CT sur les caractéristiques morphologiques tubaires objectivées au cours d'une laparoscopie (46). De plus, de Barbeyrac et al., avaient objectivé qu'en cas de marqueur d'infection à CT (sérologie ou PCR positive), les patientes étaient significativement plus à risque de présenter une infertilité tubaire (74). Il n'existe pas, à notre connaissance, d'autre étude ayant évalué cette technique sérique par immunoluminométrie et la corrélation à l'état tubaire au sein d'une population infertile. Cette méthode est semi-quantitative, automatisée, et spécificité et sensibilité sont respectivement de 98,2% et 95,3%. Certains auteurs soulignent l'imprécision de la sérologie CT pour le diagnostic de pathologie tubaire, du fait d'une grande variabilité de résultats selon la technique utilisée et le seuil de positivité choisi (49). De plus, le manque de spécificité de certains tests sérologiques pourrait être à l'origine de faux positifs (44,47). Concernant la spécificité de notre méthode de dosage sérique par immunoluminométrie, la possibilité d'une réactivité croisée avec les anticorps anti-*Chlamydia pneumonia* n'a pas été observée lors de son évaluation, mais ne peut être exclue.

Comme dans d'autres études, la présence des IgG anti-CT était plus fréquente chez les femmes, et dans un contexte d'infertilité secondaire (46,76,81). Alors que l'antécédent de naissance vivante chez une patiente pourrait faussement nous rassurer quant à la fonctionnalité de ses trompes, nos résultats retrouvent qu'il y avait un plus grand nombre de séropositives à CT chez les femmes ayant eu au moins un enfant comparativement aux nullipares (28% vs 17%, *p*=0,02). La sérologie anti-CT semble donc être une aide précieuse pour alerter sur une possible altération tubaire secondaire. Comme dans d'autres travaux, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre la durée de l'infertilité et le résultat de la sérologie CT (46,74). De plus, les patients dont la PCR était positive consultaient pour une durée d'infertilité de moins de 5 ans, comme précédemment décrit (82).

Chez l'homme, notre étude n'a pas retrouvé de corrélation entre l'antécédent d'infection à CT et une diminution de la numération spermatique (*p*=0,83), même après ajustement sur le facteur tabac (*p*=0,86). La sérologie ne semble donc pas, selon nos résultats, être un élément utile pour documenter une oligospermie, comme cela avait antérieurement été discuté dans d'autres études en population infertile (30,74,76). Néanmoins, dans notre population, la proportion d'infertilité d'origine masculine était plus importante chez les patients séropositifs que chez les patients séronégatifs, sans que ce résultat ne soit significatif (33% et 29% respectivement, p=0,36).

A l'instar d'autres travaux, il était attendu que les patientes ayant une sérologie positive à CT rapporteraient significativement plus d'antécédents d'IST et/ou de MIP (4,28,46). En effet, parmi les patientes séropositives, 19% d'entre elles rapportaient un antécédent d'IST ou de MIP, contre 6% dans le groupe des séronégatives (p<0,01). Pour autant, ces chiffres restent inférieurs à ceux de la séroprévalence observée dans notre étude, car 23% des patientes présentaient des anticorps anti-CT. Malgré un possible biais de mémorisation, ceci appuie le caractère asymptomatique de l'infection, souvent de découverte fortuite (18,19). De même, les patientes du groupe sérologie positive rapportaient significativement plus d'antériorité de traitement anti-CT comparativement au groupe de patientes séronégatives (15% contre 5%, *p*=0,01). De plus, pour la moitié (48%) de ces patientes ayant bénéficié d'une antibiothérapie par le passé, des anticorps anti-CT étaient détectables. Cela appuie la théorie avancée par Mardh et al. selon laquelle les processus immunologiques peuvent continuer à endommager les tissus, alors même que la guérison microbiologique est objectivée (5).

Dans notre étude, les patientes aux antécédents de GEU avaient tendance à avoir une plus grande fréquence de séropositivité (p=0,051), comme décrit précédemment (4,28). A l'inverse, nous avons également mis en évidence la tendance selon laquelle la présence d'anticorps anti-CT était moins observée chez les patientes souffrant d'endométriose (p=0,055) (46). La prise antérieure d'un contraceptif oral ne semblait pas influencer la séroprévalence de CT, ne nous permettant pas de nous positionner par rapport aux données controversées de la littérature (59,60). Enfin, contrairement à de précédents travaux, le tabagisme ou l'âge jeune n'étaient pas corrélés à une plus grande prévalence de CT au niveau sérique (46,74).

L'étude comparative des caractéristiques entre les patientes séropositives à titre faible et celles à titre fort d'anticorps n'a pas retrouvé de différence. En 2003, l'équipe d'Akande et al. retrouvait une corrélation positive entre l'élévation du titre d'anticorps anti-CT, détecté par immunofluorescence, et la sévérité des lésions tubaires (46). Cette corrélation n'a pas été retrouvée avec notre technique de dosage sérique (p=0,59).

Bien que peu de prélèvements locaux soient revenus positifs, cela concordait avec les autres études réalisées en centre d'AMP, dont les taux de prévalence allaient de 0,7% à 10% (54,74,76,81,82,84,85). Une hypothèse serait la prise d'une antibiothérapie en préventif ou en traitement d'une infection pelvienne, ou d'un foyer infectieux annexe. En effet, contrairement à d'autres travaux, la prise récente d'antibiotique n'était pas un critère d'exclusion dans notre étude (84,85). Ce point pourrait avoir sous-estimé la fréquence de PCR positives à CT. En effet les macrolides sont volontiers prescrits en cas d'allergie aux β-lactamines dans les infections ORL ou pulmonaires notamment, et les cyclines comme traitement de l'acné ou comme anti-parasitaire de type anti-paludéen (86,87).

Selon les facteurs de risques recensés par les recommandations de la HAS, notre population était à faible risque d'IST vu la moyenne d'âge (>30 ans), les relations hétérosexuelles stables et monogames (40). Toutefois, la prévalence de l'infection aigüe à CT ne différait pas de celle observée en population générale et aucune patiente de moins de 25 ans n'a été testée positive. Ceci témoigne, d'une part, d'un recrutement cohérent des individus dans notre étude, et d'autre part, de l'importance de considérer la population infertile comme une population à risque d'infection aigüe à CT nécessitant un dépistage ciblé selon des critères peut-être plus larges que ceux actuellement recommandés. A ce sujet, nous proposons plusieurs éléments pouvant motiver la réalisation du dépistage de

CT spécifiquement en situation d'infertilité à la fin de ce travail. En effet, même si le bénéfice du rapport coût/efficacité du dépistage de CT en population jeune n'est pas établi, celui des séquelles à long terme serait à prendre en compte, mais il est difficile à évaluer (34). L'intérêt de ce dépistage en population infertile est multiple. Premièrement, il permet de détecter les porteurs sains, « réservoirs de transmission », et d'éviter la primo-infection à CT du/de la partenaire (5,28). Deuxièmement, la littérature fait état d'une réactivation endogène potentielle de l'infection à CT en cas de manipulation endo-cervicale de type HSG, hystéroscopie, insémination intra-utérine, transfert embryonnaire, et du risque de dissémination aux voies génitales supérieures (5). Néanmoins, du fait de la faible prévalence de PCR positives, notre étude n'a pas mis en évidence de corrélation entre une antériorité de tentative d'AMP et la positivité de la PCR. Les sociétés savantes de gynécologie et d'infectiologie recommandent le dépistage d'une infection latente ou pauci-symptomatique avant la réalisation d'un geste endo-utérin plutôt qu'une antibiothérapie préventive systématique, antérieurement recommandée avant la réalisation d'une HSG en cas de notion de dilatation tubaire ou d'antécédent de MIP (66,88,89). En effet, malgré l'absence d'antibiorésistance de CT pour le moment, d'autres bactéries potentiellement pathogènes lui étant fréquemment associées voient croître leur résistance aux macrolides (62,63). C'est le cas de MG, dont 3 cas ont d'ailleurs été diagnostiqués fortuitement au cours de notre travail (40,63). L'infection à MG est également connue comme à risque de cervicite et d'IGH (20,66). Au même titre que CT, une méta-analyse de 2015 a retrouvé une prévalence significativement augmentée d'infertilité, de fausse couche et d'accouchement prématuré en lien avec MG (90). Chez l'homme en revanche, bien que MG soit responsable d'urétrite, les répercussions sur les paramètres spermatiques semblent moins évidentes (79,91,92). Enfin, il est important de prendre en compte l'effet perturbateur des antibiotiques sur l'équilibre du microbiote cervico-vaginal, dont la composition en lactobacilles semble essentielle à la protection de l'hôte contre l'infection à CT, et dont la dysbiose pourrait favoriser la réinfection (64,65).

En 2018, Kroon et al. font un état des lieux des connaissance sur l'interaction entre le microbiote vaginal avec le déroulement de la grossesse et la santé reproductive (61). Plusieurs études ont retrouvé un lien entre la composition de la flore vaginale et le risque accru de fausse-couche, de rupture prématuré des membranes, d'accouchement prématuré et de chorio-amniotite (61). Par ailleurs, dans d'autres travaux, le taux de grossesse obtenu par FIV était corrélé au score du Nugent, et significativement abaissé en cas de vaginose

bactérienne (61). Par ailleurs, la vaginose bactérienne était plus souvent rencontrée chez les patientes consultant pour une infertilité tubaire ou idiopathique (61).

Dans notre population, 1 cas de MIP post-HSG a été rapporté, lié à *Gardnerella vaginalis*, hospitalisée et traitée par tri-antibiothérapie par voie intraveineuse. Il s'agissait d'une patiente consultant pour une infertilité primaire idiopathique depuis 7 ans. Le lien entre la vaginose bactérienne et la MIP est établi, et le dépistage de CT ou NG serait plus souvent positif en cas de vaginose (OR=3,8 IC95% 1,1-3,5%) (61,93). En revanche, aucun cas de co-infection à NG n'a été recensé, alors qu'elle concernerait 2 à 24% des infections à CT (40).

La concordance du statut infectieux à CT au sein du couple a été évaluée. Ainsi, en cas de séropositivité d'un partenaire, l'autre partenaire avait significativement plus de chance d'avoir des anticorps anti-CT (p<0,01). Ceci avait déjà été établi par l'équipe d'Eggert-Kruse et al. (76). Cette observation se retrouvait d'autant plus chez les hommes séropositifs, dont les conjointes étaient positives dans 52% des cas, alors que les partenaires des femmes séropositives n'étaient contaminés que dans 25% des cas. Ceci est concordant avec les données épidémiologiques en population générale où le ratio homme/femme était de 0,6 en 2017, et conforte l'hypothèse selon laquelle les facteurs de risque d'infection à CT sont dépendants de facteurs génétiques et hormonaux (38).

Au regard de ces résultats, un allégement de la spermoculture pourrait se discuter, afin de ne plus systématiquement effectuer la recherche de CT, actuellement réalisée lors du bilan d'infertilité, et renouvelée annuellement lors du parcours d'AMP. En effet, l'homme ne semblant pas être sujet au risque de réactivation endogène de CT, la PCR pourrait être prescrite uniquement en présence de certains critères, suggérés à la fin de ce travail. De plus, ce dépistage pourrait s'effectuer uniquement sur premier jet urinaire, car la sensibilité est équivalente, l'analyse accessible dans un plus grand nombre de laboratoires, et le recueil moins contraignant (pas de nécessité de masturbation) (40).

Notre étude a mis en évidence des arguments en faveur de plusieurs points forts de la sérologie CT. Premièrement, elle semble être informative sur les mécanismes à l'origine de l'infertilité. En effet, bien qu'il ne s'agisse que d'une tendance à la significativité, la principale cause d'infertilité chez les patientes séropositives de notre étude était idiopathique (32% contre 25% chez les séronégatives, p=0,055). En 2015, l'étude

d'Abdella et al. avait également retrouvé une prévalence augmentée de CT en cas d'infertilité inexpliquée, toutefois les infertilités tubaires étaient exclues de l'analyse (80). De même en 2011, Coppus et al. avaient mis en évidence un taux de grossesse spontanée significativement inférieur (-35%) en cas de présence d'IgG anti-CT, chez des patientes dysovulantes sans anomalie morphologique des trompes (71). Cela interpelle quant au retentissement du CT sur les paramètres de la fertilité, qui ne serait pas détecté à l'issu du bilan proposé au couple en échec de projet parental. Effectivement, la littérature nous rappelle que l'interprétation des clichés d'HSG est soumise à une grande variabilité inter-observateur et ne constitue pas un bon examen pour le diagnostic de pelvis adhérentiel (55). De manière similaire, chez l'homme séropositif l'infertilité était majoritairement idiopathique et masculine, sans toutefois que cela ne soit significatif (p=0,36). Ainsi, une altération des paramètres spermatiques non identifiable au spermogramme n'est pas à exclure, et nécessiterait des études complémentaires. Concernant les conséquences de l'infection à CT sur les thérapeutiques d'AMP, l'impact semble faible en cas de stratégie par FIV. En effet, il a précédemment été montré que, même en cas de marqueur positif d'infection à CT (sérologie ou PCR) chez un des membres du couple, le taux de réussite et l'issue des grossesses obtenues par FIV ne sont pas impactés, puisque cette approche contourne l'obstacle tubaire et améliore les paramètres spermatiques (8,74). Deuxièmement, en cas de sérologie positive à CT, le CNGOF encourage de proposer une laparoscopie d'emblée afin d'évaluer la morphologie pelvienne et tubaire et de permettre la levée d'éventuelles adhérences (NP1) (51). En effet, en 2007 Hiroi et al., ont réalisé une étude chez 314 patientes infertiles séropositives à CT ayant bénéficié à la fois d'une HSG et d'une laparoscopie (55). Ils ont démontré que la réalisation d'une chirurgie pelvienne avant tout autre thérapeutique en cas d'anomalie diagnostiquée en HSG, même mineure, a permis de raccourcir significativement le délai d'obtention d'une grossesse de 26 à 19 mois, chez les patientes de moins de 35 ans (55). L'ASRM (American society for reproductive medicine) quant à elle préconise de réaliser une laparoscopie uniquement en cas de forte suspicion d'atteinte tubo-péritonéale, sans proposer explicitement de conduite à tenir en cas de séropositivité à CT (94). Par ailleurs, lors de l'étude de patientes séropositives à CT, dont l'HSG était classée comme normale, la laparoscopie retrouvait une anomalie dans 43% des cas (55). Enfin, des études estiment qu'un antécédent de MIP constitue un facteur de risque d'issue défavorable de la grossesse (rupture prématurée des membranes, chorioamniotite, accouchement prématuré) (3,18).

Ainsi, le paramètre « présence ou non d'anticorps anti-CT » peut aider le praticien à étayer le profil de fertilité de la patiente, et peut-être du couple. La connaissance d'une sérologie CT positive permet en effet de mieux appréhender la fonction tubaire, mais également de ne pas méconnaître un facteur de risque de complications obstétricales.

Cette étude se distingue des précédentes, d'une part grâce à une inclusion prospective consécutive de tous les couples consultant pour trouble de la fertilité, avec des critères d'exclusion peu stricts. Ceci est à l'opposé d'autres études, dont les patientes dysovulantes, ou présentant une infertilité tubaire étaient exclues, ou dont les analyses concernaient uniquement des patientes candidates à des techniques de FIV (46,74,80,82). Ces critères larges d'inclusion rendent nos résultats davantage applicables à grande échelle. D'autre part, nous avons choisi de réaliser un dépistage par PCR sur milieu vaginal, par auto-prélèvement, plus sensible que les urines (53). De plus, l'auto-prélèvement avait été testé par des enquêtes en population générale avec un taux de participation de plus de 70%, et sans effet négatif sur l'estime de soi ou l'anxiété, ce qui nous permettait de prédire un bon niveau d'acceptabilité de l'étude (2,95). En effet, seules 2 patientes ont refusé de participer.

Notre travail a pu manquer de puissance statistique, du fait de la petite taille de notre échantillon, et de l'existence de données manquantes qui ont engendré des analyses sur différentes tailles d'effectifs. Ceci pourrait expliquer certains résultats proches de la significativité. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de relation statistiquement significative entre l'antécédent d'IVG et la positivité du test à CT, alors même que cette situation est considérée comme un facteur de risque par la HAS (40). Néanmoins, la prévalence de femmes ayant déjà eu recours à une IVG a pu être sous-estimée du fait de l'embarras, de la patiente ou du praticien, lié à la présence du partenaire actuel lors de la consultation, et la volonté de maintenir secret une ancienne grossesse avec un précédent partenaire, alors même que le couple est en échec de conception. De la même manière, bien que notre travail se soit intéressé à un germe sexuellement transmissible, les facteurs de risques sur les comportements sexuels (tels que l'âge du premier rapport sexuel, le nombre de partenaires sexuels, une relation avec un autre partenaire au cours des 12 derniers mois, une relation avec un partenaire présentant une IST, des antécédents de relations homosexuelles) ne faisaient pas partie de notre questionnaire, alors que cela avait été le cas dans d'autres études de prévalence (25,34,36). En effet, dans cette situation de

souffrance du couple vis-à-vis de l'échec de parentalité, nous avons choisi de ne pas aborder ces interrogations dans notre questionnaire, afin de ne pas engendrer de difficultés psychologiques supplémentaires au couple.

CONCLUSION

Au total, même si le risque de séquelles n'est pas clairement établi chez l'homme, et très variable chez la femme, l'infection à CT est un problème de santé publique, et de santé reproductive, dont la pathogénèse n'est pas encore totalement élucidée. La prévalence de portage à CT observée dans notre centre d'AMP ne différait pas de celle recensée en population générale, probablement car les caractéristiques sociodémographiques des couples étaient éloignées des critères de dépistage ciblé recommandés par la HAS. Ceci est donc plutôt en faveur d'un dépistage de CT par PCR ciblé selon des critères spécifiques à la population infertile, dans le but d'éviter une réactivation lors des gestes endo-utérins, et d'alléger la spermoculture en retirant la recherche systématique de CT, pouvant être réalisée sur premier jet urinaire en cas de facteur de risque identifié. Nous suggérons ci-dessous ces critères de dépistage ciblé de CT à la population infertile, dont la confirmation par des études de plus grande ampleur serait nécessaire.

La place de la sérologie CT dans le bilan d'infertilité ne semble pas remise en cause. En effet, notre étude démontre que cet examen simple et non-invasif est informatif sur la fertilité féminine. La technique de sérologie par immunoluminométrie permet de prédire une pathologie tubaire en cas de présence d'IgG anti-CT. Nos résultats confortent les données de la littérature retrouvant une plus grande fréquence d'infertilité secondaire et idiopathique chez les patientes séropositives à CT. Face à une infertilité idiopathique, la présence d'IgG anti-CT peut orienter le praticien et suggérer des lésions tubo-péritonéales, comme un pelvis adhérentiel et inflammatoire, pouvant passer inaperçues à l'examen d'imagerie par HSG. Ainsi, la présence d'anticorps anti-CT chez la femme, semble constituer un élément supplémentaire dans la décision de l'attitude thérapeutique à proposer, en faveur des techniques de FIV et/ou de chirurgie pour améliorer les chances de grossesse, et cela même en cas d'antécédent de naissance vivante. Chez l'homme, la présence d'anticorps anti-CT pourrait être liée à des altérations spermatiques non diagnostiquées au bilan de routine, et/ou à des altérations tubaires chez sa partenaire.

En 2019, Malogajski et al. ont élaboré une stratification du risque tubaire afin de réduire les examens invasifs et coûteux, par la combinaison de la sérologie CT et des marqueurs immunogénétiques de l'hôte (15). Grâce à des résultats antérieurs sur la mise en évidence de gênes codant pour l'immunité innée et les voies de l'inflammation et leurs SNPs « protecteurs » ou « à risque » de séquelles tubaires, 4 profils de patientes ont été établis avec des recommandations sur la réalisation d'une exploration tubaire plus invasive, et/ou le passage en FIV selon le profil (15). De même, une étude de dépistage (i-Predict) est actuellement en cours, chez des étudiantes de 5 universités françaises (16). L'un de ses objectifs porte sur la caractérisation des facteurs immunogénétiques de l'hôte, afin d'identifier les femmes à risque de complication par l'analyse immunogénétique des biomarqueurs, les SNPs, recueillis sur des écouvillons vaginaux (16). Les travaux futurs pourraient ainsi permettre d'obtenir un profil personnalisé de la fonctionnalité tubo-péritonéale, par l'intégration de la sérologie aux nouvelles connaissances immunogénétiques propres à l'infection à CT, dans l'objectif d'améliorer le délai d'obtention de grossesse.

Ci-dessous notre proposition de nouveaux critères pouvant motiver la réalisation d'un dépistage ciblé de CT chez un·e patient·e consultant pour une infertilité, dont la validation devra être apportée par des études complémentaires :

Critères de dépistage de CT chez toute femme consultant pour une infertilité, quel que soit son âge, par PCR sur auto-prélèvement vaginal ou endocervical :
o Signes de cervicite / vaginite (leucorrhées muco-purulentes, dysurie, dyspareunie, brûlures vaginales ou métrorragies post-coïtales)
o Infertilité secondaire (IVG, GEU, fausse couche ou naissance vivante)
o Antécédent de MIP et/ou d'IST
o Antécédent de traitement anti-CT
o Sérologie CT positive
o Antécédent d'IST chez le partenaire
o PCR CT positive chez le partenaire

Critères de dépistage de CT chez tout homme consultant pour une infertilité, quel que soit son âge, par PCR sur premier jet urinaire :
o Signes d'urétrite / orchi-épididymite (écoulement urétral, dysurie, douleur testiculaire)
o Antécédent de paternité
o Sérologie CT positive
o Antécédent d'IST chez l'homme ou sa partenaire
o PCR CT positive chez la partenaire

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Stratégie mondiale du secteur de la santé contre les IST 2016-2021. Geneva; 2016 juin.
2. Goulet V, Warszawski J. Une enquête en population générale sur l'infection à Chlamydia trachomatis. La Découverte; 2008.
3. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis : impact on human reproduction. Hum Reprod Update. 1999;5(5):433‑47.
4. den Heijer CDJ, Hoebe CJPA, Driessen JHM, Wolffs P, van den Broek IVF, Hoenderboom BM, et al. Chlamydia trachomatis and the risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and female infertility : a retrospective cohort study among primary care patients. Clin Infect Dis. nov 2019;
5. Mårdh P-A. Tubal factor infertility, with special regard to chlamydial salpingitis. Curr Opin Infect Dis. févr 2004;17(1):49‑52.
6. Evers JL. Female subfertility. The Lancet. juill 2002;360(9327):151‑9.
7. Price M, Ades AE, Welton N, Macleod J, Turner K, Simms I, et al. How much Tubal Factor Infertility is caused by Chlamydia ? Estimates based on serological evidence corrected for sensitivity and specificity. Sex Transm Dis. août 2012;39(8):608‑13.
8. Haute autorité de santé (HAS). Diagnostic biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis. 2010.
9. Land JA, Van Bergen JE a. M, Morré SA, Postma MJ. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. Hum Reprod Update. mars 2010;16(2):189‑204.
10. Hafner LM. Pathogenesis of fallopian tube damage caused by Chlamydia trachomatis infections. Contraception. août 2015;92(2):108‑15.
11. den Hartog JE, Morré SA, Land JA. Chlamydia trachomatis-associated tubal factor subfertility: immunogenetic aspects and serological screening. Hum Reprod Update. déc 2006;12(6):719‑30.
12. Darville T, Hiltke TJ. Pathogenesis of Genital Tract Disease due to Chlamydia trachomatis. J Infect Dis. juin 2010;201(Suppl 2):S114‑25.
13. Geisler WM, Suchland RJ, Whittington WLH, Stamm WE. The relationship of serovar to clinical manifestations of urogenital Chlamydia trachomatis infection. Sex Transm Dis. févr 2003;30(2):160‑5.
14. Molano M, Meijer CJLM, Weiderpass E, Arslan A, Posso H, Franceschi S, et al. The natural course of Chlamydia trachomatis infection in asymptomatic colombian women : a 5-year follow-Up study. J Infect Dis. mars 2005;191(6):907‑16.
15. Malogajski J, Branković I, Land JA, Thomas PPM, Morré SA, Ambrosino E. The potential role for host genetic profiling in screening for Chlamydia-associated Tubal Factor Infertility (TFI)-New perspectives. Genes. mai 2019;10(6).

16. Tamarelle J, Thiébaut ACM, Sabin B, Bébéar C, Judlin P, Fauconnier A, et al. Early screening for Chlamydia trachomatis in young women for primary prevention of pelvic inflammatory disease (i-Predict): study protocol for a randomised controlled trial. Trials. nov 2017;18.
17. Aghaizu A, Reid F, Kerry S, Hay PE, Mallinson H, Jensen JS, et al. Frequency and risk factors for incident and redetected Chlamydia trachomatis infection in sexually active, young, multi-ethnic women: a community based cohort study. Sex Transm Infect. nov 2014;90(7):524‑8.
18. Price MJ, Ades AE, Soldan K, Welton NJ, Macleod J, Simms I, et al. The natural history of Chlamydia trachomatis infection in women: a multi-parameter evidence synthesis. Health Technol Assess. mars 2016;20(22):1‑250.
19. Lanjouw E, Ossewaarde JM, Stary A, Boag F, van der Meijden WI. 2010 European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. nov 2010;21(11):729‑37.
20. Bohbot J-M. Cervicites. EMC Elsevier Masson SAS. févr 2020;35(2).
21. Bohbot J-M, Marchal A. Infections sexuellement transmissibles. EMC Elsevier Masson SAS. juin 2017;13(1).
22. Geisler W, Wang C, Morrison S, Black C, Bandea C, Hook E. The natural history of untreated Chlamydia trachomatis infection in the interval between screening and returning for treatment. Sex Transm Dis. févr 2008;35(2):119‑23.
23. Price M, Ades A, Welton N, Simms I, Macleod J, Horner P. Proportion of Pelvic Inflammatory Disease cases caused by Chlamydia trachomatis: consistent picture from different methods. J Infect Dis. août 2016;214(4):617‑24.
24. Morré SA, van den Brule AJC, Rozendaal L, Boeke AJP, Voorhorst FJ, de Blok S, et al. The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. Int J STD AIDS. déc 2002;13 Suppl 2:12‑8.
25. Walker J, Tabrizi SN, Fairley CK, Chen MY, Bradshaw CS, Twin J, et al. Chlamydia trachomatis incidence and re-Infection among young women – Behavioural and microbiological characteristics. PLoS ONE. mai 2012;7(5).
26. Østergaard L, Andersen B, Møller JK, Olesen F. Home sampling versus conventional swab sampling for screening of Chlamydia trachomatis in women: A cluster-randomized 1-year follow-up study. Clin Infect Dis. oct 2000;31(4):951‑7.
27. Hoenderboom BM, van Benthem BHB, van Bergen JEAM, Dukers-Muijrers NHTM, Götz HM, Hoebe CJPA, et al. Relation between Chlamydia trachomatis infection and pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and tubal factor infertility in a Dutch cohort of women previously tested for chlamydia in a chlamydia screening trial. Sex Transm Infect. juin 2019;95(4):300‑6.
28. Davies B, Turner KME, Frølund M, Ward H, May MT, Rasmussen S, et al. Risk of reproductive complications following chlamydia testing: a population-based retrospective cohort study in Denmark. Lancet Infect Dis. sept 2016;16(9):1057‑64.
29. Weström L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic

inflammatory disease and fertility. A cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopic results. Sex Transm Dis. 1992;19(4):185‑92.
30. Joki-Korpela P, Sahrakorpi N, Halttunen M, Surcel H-M, Paavonen J, Tiitinen A. The role of Chlamydia trachomatis infection in male infertility. Fertil Steril. avr 2009;91(4 Suppl):1448‑50.
31. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Guidance on chlamydia control in Europe, 2015. Stockholm: Publications Office; 2016.
32. Geisler WM. Duration of untreated, uncomplicated Chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with Chlamydia resolution: A review of human studies. J Infect Dis. juin 2010;201(Supplement_2):S104‑13.
33. Rogers SM, Miller WC, Turner CF, Ellen J, Zenilman J, Rothman R, et al. Concordance of chlamydia trachomatis infections within sexual partnerships. Sex Transm Infect. févr 2008;84(1):23‑8.
34. Aghaizu A, Adams EJ, Turner K, Kerry S, Hay P, Simms I, et al. What is the cost of pelvic inflammatory disease and how much could be prevented by screening for Chlamydia trachomatis? Cost analysis of the Prevention Of Pelvic Infection (POPI) trial. Sex Transm Infect. juin 2011;87(4):312‑7.
35. Goulet V, Barbeyrac B de, Raherison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J, et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis: results from the first national population-based survey in France. Sex Transm Infect. août 2010;86(4):263‑70.
36. Kersaudy-Rahib D, Lydié N, Leroy C, March L, Bébéar C, Arwidson P, et al. Chlamyweb Study II: a randomised controlled trial (RCT) of an online offer of home-based Chlamydia trachomatis sampling in France. Sex Transm Infect. mai 2017;93(3):188‑95.
37. Santé Publique France, édition nationale. Bulletin de Santé Publique sur la surveillance des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes, données de 2017. 2019.
38. European Centre for Disease prevention and Control (ECDC). Chlamydia infection : Annual epidemiological report for 2017. janv 2019;
39. European Centre for Disease prevention and Control (ECDC), World Health Organization (WHO). HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 - 2018 data. 2019;126.
40. Haute Autorité de Santé (HAS). Réévaluation de la stratégie de dépistage des infections à Chlamydia trachomatis. Recommandation en santé publique. 2018.
41. Oakeshott P, Kerry S, Aghaizu A, Atherton H, Hay S, Taylor-Robinson D, et al. Randomised controlled trial of screening for Chlamydia trachomatis to prevent pelvic inflammatory disease: the POPI (prevention of pelvic infection) trial. The BMJ. avr 2010;340.
42. Papp JR, Schachter J, Gaydos CA, Van Der Pol B. Recommendations for the laboratory-based detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. MMWR Recomm Rep. mars 2014;63(0):1‑19.
43. den Hartog JE, Land JA, Stassen FRM, Kessels AGH, Bruggeman CA. Serological

markers of persistent C. trachomatis infections in women with tubal factor subfertility. Hum Reprod. avr 2005;20(4):986‑90.
44. Land JA, Gijsen AP, Kessels AGH, Slobbe MEP, Bruggeman CA. Performance of five serological chlamydia antibody tests in subfertile women. Hum Reprod. déc 2003;18(12):2621‑7.
45. Horner PJ, Wills GS, Reynolds R, Johnson AM, Muir DA, Winston A, et al. Effect of time since exposure to Chlamydia trachomatis on chlamydia antibody detection in women: a cross-sectional study. Sex Transm Infect. août 2013;89(5):398‑403.
46. Akande VA, Hunt LP, Cahill DJ, Caul EO, Ford WCL, Jenkins JM. Tubal damage in infertile women: prediction using chlamydia serology. Hum Reprod. sept 2003;18(9):1841‑7.
47. Gijsen AP, Land JA, Goossens VJ, Slobbe MEP, Bruggeman CA. Chlamydia antibody testing in screening for tubal factor subfertility: the significance of IgG antibody decline over time. Hum Reprod. mars 2002;17(3):699‑703.
48. Punnonen R, Terho P, Nikkanen V, Meurman O. Chlamydial serology in infertile women by immunofluorescence. Fertil Steril. juin 1979;31(6):656‑9.
49. Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SFPJ, Van Geloven N, Alves MFC, Ånestad G, et al. Chlamydia antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update. mai 2011;17(3):301‑10.
50. Gijsen AP, Land JA, Goossens VJ, Leffers P, Bruggeman CA, Evers JLH. Chlamydia pneumoniae and screening for tubal factor subfertility. Hum Reprod. mars 2001;16(3):487‑91.
51. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). La prise en charge du couple infertile, recommandations pour la pratique clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod. déc 2010;34(5):513.
52. Mol BW, Dijkman B, Wertheim P, Lijmer J, van der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of serum chlamydial antibodies in the diagnosis of tubal pathology: a meta-analysis. Fertil Steril. 1997;67(6):1031‑7.
53. Schachter J, Chernesky M, Willis D, Fine P, Martin D, Fuller D, et al. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: Results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. Sex Transm Dis. déc 2005;32(12):725‑8.
54. Dietrich W, Rath M, Stanek G, Apfalter P, Huber JC, Tempfer C. Multiple site sampling does not increase the sensitivity of Chlamydia trachomatis detection in infertility patients. Fertil Steril. janv 2010;93(1):68‑71.
55. Hiroi H, Fujiwara T, Nakazwa M, Osuga Y, Momoeda M, Kugu K. High incidence of tubal dysfunction is determined by laparoscopy in cases with positive Chlamydia trachomatis antibody despite negative finding in prior hysterosalpingography. Reprod Med Biol. févr 2007;6(1):39‑43.
56. Broeze KA, Opmeer BC, Van Geloven N, Coppus SFPJ, Collins JA, Den Hartog JE, et al. Are patient characteristics associated with the accuracy of

hysterosalpingography in diagnosing tubal pathology ? An individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update. mai 2011;17(3):293‑300.
57. Luttjeboer F, Harada T, Johnson N, Lilford R, Mol BW. Tubal flushing for subfertility. Cochrane Libr. juill 2007;CD003718.
58. Torre A, Pouly J-L, Wainer B. Le bilan anatomique de la femme du couple infécond. J Gynecol Obstet Biol Reprod. déc 2010;39(8, Supplement 2):S34‑44.
59. Amirshahi A, Wan C, Beagley K, Latter J, Symonds I, Timms P. Modulation of the Chlamydia trachomatis In vitro transcriptome response by the sex hormones estradiol and progesterone. BMC Microbiol. juin 2011;11:150.
60. Kaushic C, Zhou F, Murdin AD, Wira CR. Effects of estradiol and progesterone on susceptibility and early immune responses to Chlamydia trachomatis infection in the female reproductive tract. Infect Immun. juill 2000;68(7):4207‑16.
61. Kroon SJ, Ravel J, Huston WM. Cervicovaginal microbiota, women's health, and reproductive outcomes. Fertil Steril. août 2018;110(3):327‑36.
62. Mestrovic T, Ljubin-Sternak S. Molecular mechanisms of Chlamydia trachomatis resistance to antimicrobial drugs. Front Biosci Landmark Ed. janv 2018;23:656‑70.
63. Horner P, Ingle SM, Garrett F, Blee K, Kong F, Muir P, et al. Which azithromycin regimen should be used for treating Mycoplasma genitalium? A meta-analysis. Sex Transm Infect. févr 2018;94(1):14‑20.
64. Edwards VL, Smith SB, McComb EJ, Tamarelle J, Ma B, Humphrys MS, et al. The cervicovaginal microbiota-host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. mBio. août 2019;10(4).
65. Tamarelle J, Ma B, Gajer P, Humphrys MS, Terplan M, Mark KS, et al. Nonoptimal vaginal microbiota after Azithromycin treatment for Chlamydia trachomatis Infection. J Infect Dis. févr 2020;221(4):627‑35.
66. Brun J-L, Castan B, de Barbeyrac B, Cazanave C, Charvériat A, Faure K, et al. Les infections génitales hautes. Mise à jour des recommandations pour la pratique clinique. Gynecol Obstet Fertil Senol. mai 2019;47(5):398‑403.
67. Croxatto HB. Physiology of gamete and embryo transport through the Fallopian tube. Reprod Biomed Online. janv 2002;4(2):160‑9.
68. Li S, Winuthayanon W. Oviduct: roles in fertilization and early embryo development. J Endocrinol. janv 2017;232(1):R1‑26.
69. Buhi WC, Alvarez IM, Kouba AJ. Secreted proteins of the oviduct. Cells Tissues Organs. 2000;166(2):165‑79.
70. van Valkengoed IGM, Morré SA, van den Brule AJC, Meijer CJLM, Bouter LM, Boeke AJP. Overestimation of complication rates in evaluations of Chlamydia trachomatis screening programmes - implications for cost-effectiveness analyses. Int J Epidemiol. avr 2004;33(2):416‑25.
71. Coppus SFPJ, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJC, Hompes PGA, et al. Chlamydia trachomatis IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. Hum

Reprod. nov 2011;26(11):3061‑7.
72. Ahmad SF, Brown JK, Campbell LL, Koscielniak M, Oliver C, Wheelhouse N, et al. Pelvic Chlamydial Infection Predisposes to Ectopic Pregnancy by Upregulating Integrin β1 to Promote Embryo-tubal Attachment. EBioMedicine. mars 2018;29:159‑65.
73. Cakmak H, Taylor HS. Implantation failure: molecular mechanisms and clinical treatment. Hum Reprod Update. 2011;17(2):242‑53.
74. de Barbeyrac B, Papaxanthos-Roche A, Mathieu C, Germain C, Brun JL, Gachet M, et al. Chlamydia trachomatis in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program: A prospective study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. nov 2006;129(1):46‑53.
75. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: A new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. Eur Urol. oct 2016;70(4):635‑45.
76. Eggert-Kruse W, Rohr G, Demirakca T, Rusu R, Naher H, Petzoldt D, et al. Chlamydial serology in 1303 asymptomatic subfertile couples. Hum Reprod. juill 1997;12(7):1464‑75.
77. Mackern-Oberti JP, Motrich RD, Breser ML, Sánchez LR, Cuffini C, Rivero VE. Chlamydia trachomatis infection of the male genital tract: An update. J Reprod Immunol. nov 2013;100(1):37‑53.
78. Gallegos G, Ramos B, Santiso R, Goyanes V, Gosálvez J, Fernández JL. Sperm DNA fragmentation in infertile men with genitourinary infection by Chlamydia trachomatis and Mycoplasma. Fertil Steril. août 2008;90(2):328‑34.
79. Boitrelle F, Robin G, Lefebvre C, Bailly M, Selva J, Courcol R, et al. Les bactériospermies en AMP : comment réaliser et interpréter une spermoculture ? Qui traiter ? Pourquoi ? Comment ? Gynecol Obstet Fertil. avr 2012;40(4):226‑34.
80. Abdella RMA, Abdelmoaty HI, Elsherif RH, Sayed AM, Sherif NA, Gouda HM, et al. Screening for Chlamydia trachomatis in Egyptian women with unexplained infertility, comparing real-time PCR techniques to standard serology tests: case control study. BMC Womens Health. juin 2015;15:45.
81. Fernandes LB, Arruda JT, Approbato MS, García-Zapata MTA. Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection: factors associated with infertility in women treated at a human reproduction public service. Rev Bras Ginecol Obstet. août 2014;36(8):353‑8.
82. Pantoja M, Campos EA, Pitta D da R, Gabiatti JE, Bahamondes MV, Fernandes AM dos S. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among women candidates for in vitro fertilization at a public institution of the State of São Paulo, Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. sept 2012;34(9):425‑31.
83. World Health Organization, éditeur. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2010. 271 p.

84. Joolayi F, Navidifar T, Mohammad Jaafari R, Amin M. Comparison of Chlamydia trachomatis infection among infertile and fertile women in Ahvaz, Iran: A case-control study. Int J Reprod Biomed. nov 2017;15(11):713‑8.
85. Yan R-L, Ye Y-F, Fan Q-Y, Huang Y-H, Wen G-C, Li L-M, et al. Chlamydia trachomatis infection among patients attending sexual and reproductive health clinics: A cross-sectional study in Bao'an District, Shenzhen, China. PLoS ONE. févr 2019;14(2).
86. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires basses. oct 2005;25.
87. Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A, Lucht F. Tétracyclines. EMC Elsevier Masson SAS. juin 2016;13(4).
88. Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF). Les infections génitales hautes. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 2012;34(5):513.
89. National collaborating centre for women's and children's health (UK). Fertility : assessment and treatment for people with fertility problems. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2013. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance).
90. Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. Mycoplasma genitalium infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. août 2015;61(3):418‑26.
91. Horner PJ, Martin DH. Mycoplasma genitalium Infection in Men. J Infect Dis. juill 2017;216(suppl_2):S396‑405.
92. Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, Chakroun N, Sellemi A, Znazen A, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. J Androl. avr 2008;29(2):198‑206.
93. Steinhandler L, Peipert JF, Heber W, Montagno A, Cruickshank C. Combination of bacterial vaginosis and leukorrhea as a predictor of cervical chlamydial or gonococcal infection. Obstet Gynecol. avr 2002;99(4):603‑7.
94. American society for reproductive medicine (ASRM). Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril. juin 2015;103(6):e44‑50.
95. Low N, McCarthy A, Macleod J, Salisbury C, Campbell R, Roberts TE, et al. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. Health Technol Assess. mars 2007;11(8):iii‑iv, ix‑xii, 1‑165.

Annexe

Questionnaire des caractéristiques clinico-démographiques du couple recensées en consultation :

>> Thèse Cassandre DEBONNET :
« Prévalence du Chlamydia dans notre population infertile ».
Recrutement à partir du **08/07/19**.

Etiquette patiente	*Qui ?* **Toute nouvelle patiente consultant en AMP = « REPRO NC ».** *Quoi ?* **Sérologie Chlamydia + PCR sur auto-prélèvement vaginal** (labo **CHU ou ville** selon désir de patiente). *Comment ?* **Ordonnance** dans votre classeur.

>> Recueil de données des « REPRO NC »

A compléter sur JFIV ou remplir fiche ci-dessous.

Durée infertilité	……	
Infertilité	□ primaire	□ secondaire
Profession	F : ……	H : ……
Origine ethnique	□ caucasienne □ africaine	□ asiatique
Tabac	□ non □ sevré	□ actif
Autres toxiques	Si oui : …… (cannabis, héroïne, cocaïne …)	
Prise antérieure contraception orale	□ non	□ oui, durée : ……
HSG	□ normale	□ patho
Atcd appendicite / péritonite / chirurgie abdo / coelioscopie	□ non	□ oui, type chirurgie : ……
Endométriose EPP	□ non	□ oui
Atcd GEU	□ non	□ oui
Séro Chlamydia	□ négative	□ positive
PCR Chlamydia	□ négative	□ positive
Atcd autre IST / IGH	□ non	□ oui, germe / localisation : ……
Atcd TTT du Chlamydia	□ non	□ oui
Atcd tentatives d'AMP	□ non	□ oui

Merci pour votre aide !

AUTEUR : Nom : DEBONNET Prénom : Cassandre

Date de soutenance : 19/05/2020

Titre de la thèse : Dépistage du *Chlamydia trachomatis* en population infertile : prévalence et spécificités de l'infection chez des couples consultant dans le service d'assistance médicale à la procréation du centre hospitalo-universitaire de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Gynécologie Médicale

DES + spécialité : DES de Gynécologie Médicale

Mots-clés : *Chlamydia trachomatis*, Prévalence, Infertilité, Sérologie, PCR

Contexte : *Chlamydia trachomatis* (CT) est la maladie bactérienne sexuellement transmissible la plus répandue mondialement. L'infection est souvent asymptomatique et touche principalement la femme jeune, avec des répercussions potentielles à long terme (maladie inflammatoire pelvienne, infertilité tubaire, complications obstétricales). Le retentissement sur la fertilité masculine est discuté. Ce travail évalue la prévalence de CT en population infertile. Il étudie également le lien entre séropositivité à CT et altérations tubaires ou oligospermie, ainsi que la corrélation du statut infectieux du couple.

Méthodes : 315 couples ont été recrutés prospectivement (femmes de 18-42 ans et hommes de 19-61 ans). Dépistage de CT par PCR sur autoprélèvement vaginal (femme) et premier jet urinaire (homme), et dosage sérique des IgG anti-CT par immunoluminométrie.

Résultats : La prévalence de CT était de 1,4% (3/210 IC95% 0,3-4,1%) chez la femme et 1,3% (3/237 IC95% 0,3-3,6%) chez les hommes, sans différence avec la population générale (p=0,84 et p=0,86 respectivement). Il existait un lien significatif entre séropositivité à CT et altération tubaire (OR=2,1 IC95% 1,1-4,2%), persistant après ajustement sur l'antécédent de chirurgie et l'endométriose (p=0,03). La sérologie CT positive était davantage observée chez les femmes (22,7% IC95% 17,9-27,4% vs 10,9% IC95% 6,8-15%), en cas d'infertilité secondaire (p<0,01), de MIP/IST (p<0,01), mais non significativement associée à un antécédent d'interruption volontaire de grossesse ou d'aide médicale à la procréation. La séropositivité à CT n'était pas significativement associée à l'oligospermie, même après ajustement sur le tabac (p=0,86). Il n'y avait pas de corrélation positive entre le taux d'anticorps anti-CT et la probabilité de pathologie tubaire (p=0,59). Les causes d'infertilité étaient davantage idiopathique et tubaire chez les séropositives (p=0,055). Lorsqu'un membre du couple était séropositif, son partenaire était plus à risque de l'être également (p<0,01), avec une coinfection plus importante chez l'homme que chez la femme (52,2% vs 25,5%).

Conclusion : La prévalence de CT des couples infertiles ne différait pas de la population générale. La sérologie CT est un marqueur de pathologie tubo-péritonéale, pouvant passer inaperçue à l'hystérosalpingographie. Les critères de dépistage de CT par PCR chez les couples infertiles devraient être adaptés et spécifiques à cette population.

<u>Composition du Jury</u> :

Présidente : Pr S. CATTEAU-JONARD

Assesseurs : Dr R. DESSEIN, Dr G. ROBIN

Directrice de thèse : Dr C. ROBIN