



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille
Année 2011-2012

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 septembre 2012.
Par Mme AKROUR Sabine.**

**PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS
CHEZ LA FEMME ENCEINTE**

Membres du jury :

Président : M. Michel LUYCKX, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : M. Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences à la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre extérieur : Mme. Karine ROTH, Pharmacien à Loos.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques

M.	FRIMAT	Bruno	Information Médicale
M.	WATRELOS	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Droit et déontologie pharmaceutique
			Biomathématiques -
			Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

***Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

LEXIQUE

IST: Infection sexuellement transmissible.

CT : *Chlamydia trachomatis*.

MOMP OU PMME : Proteine Majeure de Membrane.

LPS: Lipopolysaccharides.

Chsp: heat shock protein.

LGV : Lymphogranulomatose vénérienne.

CE : Corps élémentaire.

CR : Corps réticulé.

PCR : Reaction en chaîne de polymérase.

NABM: Nomenclature des actes de biologie médicale.

LCR: Ligase chain reaction.

TMA: Transcription mediated amplication.

HAS: Haute autorité sanitaire.

ANAES: Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.

IFD: Immunofluorescence indirect.

MIF: Microimmunofluorescence indirect.

PLP: Protéine de liaison aux Pénicillines

AFSSAPS: Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé.

BEH: Bulletin épidémiologique hebdomadaire.

OMS: Organisation mondiale de la santé.

DFA: Direct Fluorescent Antibody, immunofluorescence directe.

HCG : Hormone Chorionique Gonadotrope.

CDC : Centers Disease Control, centre de contrôle des maladies infectieuses.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
I. LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE	13
1. LES MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES	13
a. Modifications du volume sanguin	13
b. Modifications de la crase sanguine (hémostase)	13
2. LES MODIFICATIONS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE	14
3. LES MODIFICATIONS RESPIRATOIRES	14
4. LES MODIFICATIONS DIGESTIVES	14
5. LES MODIFICATIONS METABOLIQUES	15
6. LES MODIFICATIONS RENALES ET HEPATIQUES	15
7. LES MODIFICATIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE	15
II. GENERALITE SUR LES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	17
1. CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS ..	17
2. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS	24
a. Augmentation des infections à Chlamydia trachomatis dans le monde	24
b. Incidence de l'infection à Chlamydia trachomatis chez la femme	28
c. Incidence de l'infection à Chlamydia trachomatis chez la femme enceinte	30
d. Les facteurs de risque.....	33
3. LES SIGNES CLINIQUES DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	34
4. LES METHODES DE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS	35
a. Description des techniques de diagnostic de l'infection à Chlamydia trachomatis	35
b. Etudes comparant les techniques par PCR et la culture cellulaire de Chlamydia trachomatis	36
c. Recommandations et comparaison des techniques de diagnostic de Chlamydia trachomatis	38
d. Les avantages et les limites des différentes méthodes (34).....	40
e. Les recommandations en fonction de la nature du prélèvement	42
5. LES COMPLICATIONS DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS NON TRAITEE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE	43
a. Les complications chez la femme enceinte.....	43
b. Les complications chez le nouveau né.....	48
III. LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	49
1. CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS AU COURS DE LA GROSSESSE	49
a. Les modalités du traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis pendant la grossesse	49
b. Comparaison de l'amoxicilline et de l'érythromycine dans traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis chez la femme enceinte.....	49

c. Comparaison de l'azithromycine et de l'érythromycine dans traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis chez la femme enceinte.....	52
2. LES EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS DES ANTIBIOTIQUES QUI PEUVENT CONDUIRE A L'ARRET DU TRAITEMENT	54
a. l'azithromycine.....	54
b. l'érythromycine.....	54
c. l'amoxicilline	54
3. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LE.....	55
TRAITEMENT DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE	55
a. Mécanismes d'action des antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis	55
b. Pharmacocinétique de ces antibiotiques chez la femme enceinte	57
CONCLUSION.....	59
ANNEXES.....	60
BIBLIOGRAPHIE	66

INTRODUCTION

Les infections à *Chlamydia* sont des infections transmissibles sexuellement (ITS) causées par une bactérie appelée *chlamydia trachomatis* (CT).

L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis* est la première cause des infections sexuellement transmissibles d'origine bactérienne dans les pays industrialisés.

La prévalence en France serait d'environ 1,5 % dans la population générale et 3 % dans la tranche des 18-24 ans (1). Mais elle peut varier en fonction de la population étudiée; car l'infection à *chlamydia trachomatis* concerne essentiellement les patients de moins de 25 ans.

Le caractère asymptomatique (dans 60 à 80 % des cas) de cette infection est à l'origine de sa diffusion, de la chronicité, des complications observées et de la difficulté à estimer le nombre de personnes infectées.

Elle est reconnue comme un problème majeur de santé publique en raison des complications qu'elle peut engendrer. Chez la femme, les complications après une infection à *chlamydia trachomatis* sont les salpingites (5,6%), les grossesses ectopiques (2,7%) et l'infertilité (6,7%) (2).

L'infection à *chlamydia trachomatis*, chez la femme enceinte, lorsqu' elle n'est pas traitée peut entraîner des complications graves.

Les infections à *chlamydia trachomatis* en période de grossesse sont associées à une rupture prématurée de la poche des eaux, à une naissance prématurée et à un retard de croissance intra utérin.

L'infection est souvent transmise au nouveau-né lors de l'accouchement. Les nouveaux nés atteints peuvent présenter une conjonctivite dans 20 à 50 % des cas et une pneumonie à *chlamydia trachomatis* dans 10 à 20% des cas (70).

La prise en charge de l'infection à *chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte passe par un dépistage précoce et un traitement antibiotique adapté.

Le dépistage a été facilité ces dernières années grâce au développement des techniques de détection de *Chlamydia trachomatis* par biologie moléculaire avec amplification génique.

Au cours de la grossesse, on peut observer de nombreuses modifications physiologiques chez la femme enceinte qui la rendent plus vulnérable aux infections bactériennes. On observe par ailleurs une modification de l'activité pharmacocinétique des médicaments dont les antibiotiques actifs sur *Chlamydia trachomatis*.

La première partie de ce travail de thèse est consacrée aux modifications physiologiques chez la femme enceinte.

La deuxième partie est consacrée aux caractéristiques bactériologiques de *Chlamydia trachomatis*, à son pouvoir pathogène, aux manifestations cliniques de l'infection, aux moyens diagnostics et aux complications de l'infection à CT non traitée chez la femme enceinte et le nouveau-né.

La troisième partie compare les différents traitements antibiotiques actifs sur *Chlamydia trachomatis* et la pharmacocinétique de ces traitements chez la femme enceinte.

I. LES MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Au cours de la grossesse de nombreuses modifications apparaissent chez la femme dont une asthénie, des nausées, des vomissements et une prise de poids. Il y a également de nombreuses modifications physiologiques dont des modifications :

- hématologiques
- du système cardiovasculaire
- du système respiratoire
- du système digestif et hépatique
- du système rénal
- du système neurologique
- du système endocrinien
- et du système immunitaire.

1. LES MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES

a. Modifications du volume sanguin

Elles sont très importantes. Le volume plasmatique est en forte augmentation, il passe de 2600 ml à 3800 ml à 24 semaines d'aménorrhée, soit une augmentation de plus de 40%. Le taux d'hémoglobine est diminué à environ 10 g/dl (valeurs normales 13 à 14 g/dl). Le nombre de globules rouges passe de 4,5 millions par millimètres cube à 3,7 millions par millimètres cube. L'hématocrite, qui traduit la concentration de globules rouges par volume de sang, passe de 40 à 34 %. Tandis que les leucocytes peuvent atteindre jusqu'à 15 Giga/l.

b. Modifications de la crase sanguine (hémostase)

Les modifications de l'hémostase observées au cours de la grossesse intéressent les trois temps de la coagulation.

Durant la grossesse, on remarque que la numération plaquettaire est peu modifiée. On observe une diminution de l'ordre de 10 à 12 % en notant que le nombre de plaquettes reste dans la plupart des cas supérieur à 150000 éléments par millimètre cube. Une chute du nombre de plaquette s'observe principalement au cours du troisième trimestre de grossesse. De façon concomitante, il existe une élévation importante du facteur Willebrand et de l'activation des plaquettes qui conduisent à une augmentation de l'efficacité du premier temps de l'hémostase.

En ce qui concerne la coagulation plasmatique, on observe une augmentation du fibrinogène jusqu' à 5-6 g/l, ainsi que l'élévation des facteurs V, VII, VIII, X, XII. La thrombine et le facteur IX sont inchangés. Les facteurs XI et XIII sont abaissés ainsi que l'antithrombine III qui diminue de 10% de sa valeur initiale. On peut observer une diminution des protéines S associée un taux de protéine C légèrement augmenté.

L'activité fibrinolytique globale diminue au cours de la grossesse par altération des voies d'activation du plasminogène.

Toutes ces modifications sont à l'origine d'un état d' hypercoagulabilité comme en témoigne une élévation progressive des marqueurs biologiques d'activation de la coagulation.

2. LES MODIFICATIONS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

Le cœur et les vaisseaux subissent aussi des modifications physiologiques. On observe une augmentation de la quantité de sang circulant avec une hémodilution relative. La femme enceinte présente également une augmentation du débit cardiaque de 40 % dû à une augmentation du volume d'éjection ventriculaire. La tension artérielle est légèrement affectée et on constate une légère diminution au deuxième trimestre de 15 à 20 mmhg de la pression artérielle systolique. La diminution de la tension artérielle s'explique par une augmentation des calibres des vaisseaux liée une vasodilatation périphérique. Plus on avance dans la grossesse, et plus l'utérus, chez la femme enceinte en décubitus dorsal comprime de plus en plus les gros vaisseaux et en particulier la veine cave inférieure. Cela aboutit à une diminution du retour veineux au cœur droit et donc une hypotension artérielle. Le choc postural est le nom donné à ce mécanisme.

3. LES MODIFICATIONS RESPIRATOIRES

La femme enceinte est en hyperventilation au cours de la grossesse. Par ailleurs, certaines femmes peuvent avoir des difficultés ventilatoires au troisième trimestre de grossesse par compression mécanique de l'utérus sur le diaphragme.

4. LES MODIFICATIONS DIGESTIVES

De nombreuses modifications digestives apparaissent au cours de la grossesse. Les nausées et les vomissements sont dans la majorité des cas dus à une augmentation du taux de HCG. Une constipation est également très fréquente et résulte de l'effet myorelaxant de la progestérone sur les muscles lisses des intestins. Cette diminution du péristaltisme intestinal permet une meilleure assimilation des aliments par l'organisme maternel. La motilité de l'estomac est également diminuée ainsi que l'acidité gastrique. Un relâchement des fibres du cardia favorise l'apparition de reflux gastro-œsophagien et d'un pyrosis.

5. LES MODIFICATIONS METABOLIQUES

Pendant la grossesse, on observe une élévation du métabolisme de base, les besoins caloriques sont environ de 2500 calories par jour.

Le cholestérol total est d'environ de 2 g/l en dehors de la grossesse et il passe à 3 g/l durant la grossesse. Les triglycérides sont compris entre 0,5 et 1,5 g/l en dehors de la grossesse et doublent pendant la grossesse.

La glycémie à jeun passe de 0,7 à 0,8 g/l, on constate donc une baisse de la glycémie durant la grossesse. La glycosurie est souvent positive pendant la grossesse.

On peut voir apparaître au cours de la grossesse un diabète dit gestationnel, en effet le glucose est l'une des principales sources énergétiques utilisé par le fœtus. La glycémie de la mère doit toujours être équilibrée pour satisfaire le besoin nutritionnel du fœtus. La néoglucogenèse permet de maintenir la glycémie à un taux normal entre les repas. En post prandial, la régulation de la glycémie fait intervenir l'insuline. Si le pancréas ne suffit pas à la demande d'insuline on voit apparaître un diabète gestationnel.

6. LES MODIFICATIONS RENALES ET HEPATIQUES

La quantité de l'urée dans le sang diminue pendant la grossesse, elle passe d'un taux compris entre 0,5 et 0,4 g/l à un taux entre 0,15 et 0,30 g/l.

On observe une diminution de la créatininémie et de l'uricémie. La créatininémie moyenne est de 8,3 milligramme par litre en dehors de la grossesse et elle est comprise entre 5,3 à 7,3 milligramme par litre durant la grossesse.

On a une augmentation de la clairance qui est comprise entre 80 à 140ml par minute en dehors de la grossesse et passe de 150 à 200ml par minute pendant la grossesse.

La protéinurie ainsi que les transaminases et le taux de bilirubine total restent inchangés.

7. LES MODIFICATIONS DU SYSTEME IMMUNITAIRE

Du fait de l'immunodéficience liée à la grossesse, les femmes sont plus sensibles aux infections bactériennes. L'immunodépression générale constatée chez la femme enceinte, aurait pour origine l'imprégnation hormonale des tissus.

Le système immunitaire fonctionne grâce à deux mécanismes, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale pour s'adapter à la présence du fœtus qui constitue une greffe semi-allogénique.

Les différents systèmes immunitaires permettent de maintenir un équilibre lors de la grossesse. Une infection bactérienne comme l'infection à Chlamydia trachomatis, est un stimulus infectieux qui conduit à la production de médiateurs pro-inflammatoires qui peuvent favoriser un accouchement prématuré.

L'immunité innée au cours de la grossesse fait intervenir les cellules phagocytaires (macrophages, polynucléaire neutrophiles), c'est une réponse naturelle et non spécifique de l'antigène.

L'immunité innée est la première à combattre de nombreux micro-organismes principalement lors d'une infection bactérienne, la réponse est immédiate par phagocytose et destruction du pathogène.

L'immunité adaptative est plus complexe, il faut la reconnaissance d'un antigène par les récepteurs des lymphocytes B et T. Il y a une phase de prolifération et de différenciation des cellules B ou T en leurs cellules effectrices (3).

II. GENERALITE SUR LES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. CARACTERISTIQUES BACTERIOLOGIQUES DE CHLAMYDIA TRACHOMATIS

L'ordre des chlamydiales est composés de 4 familles (Tableau 1) (4) : les Chlamydiaceae, les Parachlamydiaceae, les Simkaniaceae, Waddiaceae.

Tableau 1. Classification de l'ordre des Chlamydiales (4).

Ordre	Chlamydiales				
Famille	Chlamydiaceae		Parachlamydiaceae	Simkaniaceae	Waddiaceae
Genre	Chlamydia	Chlamydophila	Parachlamydia	Simkania	Waddlia
Espèce	<p>C. trachomatis</p> <p>2 Biovars: <i>Trachoma, LVG</i></p> <p>18 sérovars</p> <p>C. muridarum</p> <p>C. suis</p>	<p>C. pneumoniae</p> <p>3 biovars : <i>Twar, Koala, Equine</i></p> <p>C. psittaci</p> <p>C. abortus</p> <p>C. felis</p> <p>C. caviae</p> <p>C. pecorum</p>	<p>P. acanthamoeba</p>	<p>S. negevensis</p>	<p>W. chondrophila</p>

Les Chlamydiaceae sont divisés en deux genres : le genre chlamydia et le genre chlamydophila.

Le genre Chlamydia est composé de trois espèces : *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia muridarum* et *Chlamydia suis*.

Le genre *Chlamydomytila* est composé de six espèces :

Chlamydomytila pneumoniae, retrouvée chez l'homme et responsable de pneumopathie atypique.

Chlamydomytila psittaci, retrouvée principalement chez les oiseaux mais peut conduire dans de rare cas des infections respiratoires chez l'homme.

Chlamydomytila psittaci, retrouvée principalement chez les oiseaux et peut donner dans de rare cas des infections respiratoires chez l'homme.

Chlamydomytila abortus, *Chlamydomytila felis*, *Chlamydomytila caviae* et *Chlamydomytila pecorum* ne sont pas retrouvées chez l'homme.

Il existe 18 sérovars de *C. trachomatis* divisés en 2 biovars : le biovar trachoma et le biovar LGVi

Le biovar trachoma est constitué : (4,5) : des sérovars A,B, Ba, et C qui infectent les muqueuses et qui sont responsables de trachome ;des sérovars D, Da,E,F,G,H,I ,Ia,J et K qui sont responsables des infections uro-génitales sexuellement transmissibles (IST), ainsi que des infections oculaires et pulmonaires.

Le biovar LGVi infecte les ganglions lymphatiques et comprend les sérotypes L1, L2, L2a, et L3 qui sont responsables de lymphogranulomatose vénérienne.

Les différentes souches de *Chlamydia trachomatis* peuvent être séparées en deux biovars : biovar *trachoma* et biovar *LGVi*, chacun comprenant différents sérovars :

<p>Biovar <i>trachoma</i> :</p> <p>Sérovars A, B, Ba, C</p> <p>Sérovars D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J, K</p>	<p>Infections des muqueuses superficielles faiblement invasives</p> <p>Infections oculaires : trachomes</p> <p>Infections urogénitales</p>
<p>Biovar <i>LGVi</i> :</p> <p>Sérovars L1, L2, L2a, L3</p>	<p>Infections invasives touchant les ganglions lymphatiques</p> <p>Lymphogranulome vénérien ("Lymphogranuloma venereum")</p>

Tableau 2. Biovars et Sérovars de *Chlamydia trachomatis* (4).

Les Chlamydiae possèdent une structure cellulaire à Gram Négatif composée d'une membrane cytoplasmique (ou membrane interne) et d'une membrane externe séparée par un espace péri-plasmique. Cependant, contrairement à la plupart des BGN (Bactéries à Gram Négatif), la paroi de la bactérie ne possède pas de peptidoglycane. (4).

Sa membrane externe est composée :

-de lipopolysaccharides

-de protéines riches en résidus cystéine dont le principal est la Protéine Majeure de Membrane (PMME ou MOMP) qui a la possibilité de former des ponts disulfures intra et inter moléculaires. Ces protéines subissent des modifications structurales selon le stade du développement de la bactérie entraînant une formidable adaptabilité de la paroi. Quand la bactérie est en transit extracellulaire, les ponts disulfures sont formés, la paroi est alors très rigide, ce qui lui assure une remarquable résistance au stress mécanique et osmotique (4).

La MOMP est par ailleurs un immunogène puissant portant les épitopes qui permettent la définition des sérovars : des protéines dites de stress désignées d'après leur masse moléculaire (4,6).

- hsp 60 qui serait associée à la réponse d'hypersensibilité retardée dans les infections chroniques,
- hsp 70 qui jouerait un rôle dans l'attachement de la bactérie à la cellule hôte.

Les infections à *chlamydia trachomatis* ont un sérovar spécifique, elles évoluent sous trois formes antigéniquement distinctes :

- Le complexe B (B, Ba, D, E, L1 et L2)
- Le complexe C (A, C, H, I, J, K et L 3)
- Le complexe intermédiaire (F, G et Ga) (4).

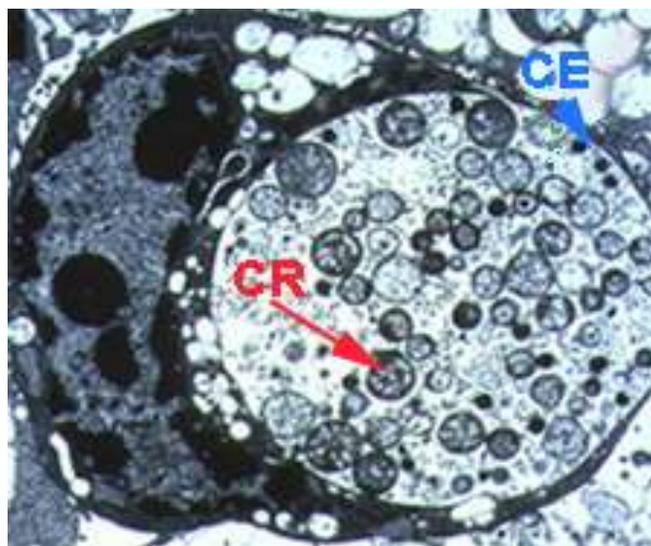


Figure 1. Vue en microscopie électronique de *Chlamydia trachomatis* (7).

Les Chlamydias existent sous trois formes caractéristiques. (4,6 et 7) (Figure 1)

- le **Corps Élémentaire** (CE), forme extracellulaire de dissémination de l'infection, limité par une membrane cytoplasmique et une paroi proche de celle des bactéries à Gram négatif. La membrane externe de la paroi contient le LipoPolySaccharide (LPS), spécifique du genre, qui est responsable des réactions sérologiques croisées non seulement entre les espèces du genre mais aussi avec des espèces d'autres genres. Les protéines de structure comme MOMP (major outer membrane protein) ou OMP1, spécifiques d'espèces et de sérotypes, sont fortement immunogènes.
- le **Corps Réticulé** (CR), non infectieux, forme intracellulaire de multiplication, dans laquelle le chromosome est sous forme relâchée par absence des protéines OMP2 et OMP3.
- le **Corps Aberrant**, forme persistante responsable d'infection chronique, morphologiquement anormale, viable mais non cultivable. Cette forme possède une structure antigénique particulière, riche en protéines de stress Chsp 60 (*heat shock protein* spécifique des chlamydiae) et dépourvue de MOMP (4).

Dans les régions tropicales, les souches de *Chlamydia Trachomatis* de sérovars L1, L2, L2a et L3, sont responsables de la LGV (**Lymphogranulomatose vénérienne**) ou maladie de Nicolas et Favre, qui est une maladie systémique à point de départ génital, caractérisée par une atteinte ganglionnaire et lymphatique.

Le cycle de développement se divise en plusieurs étapes

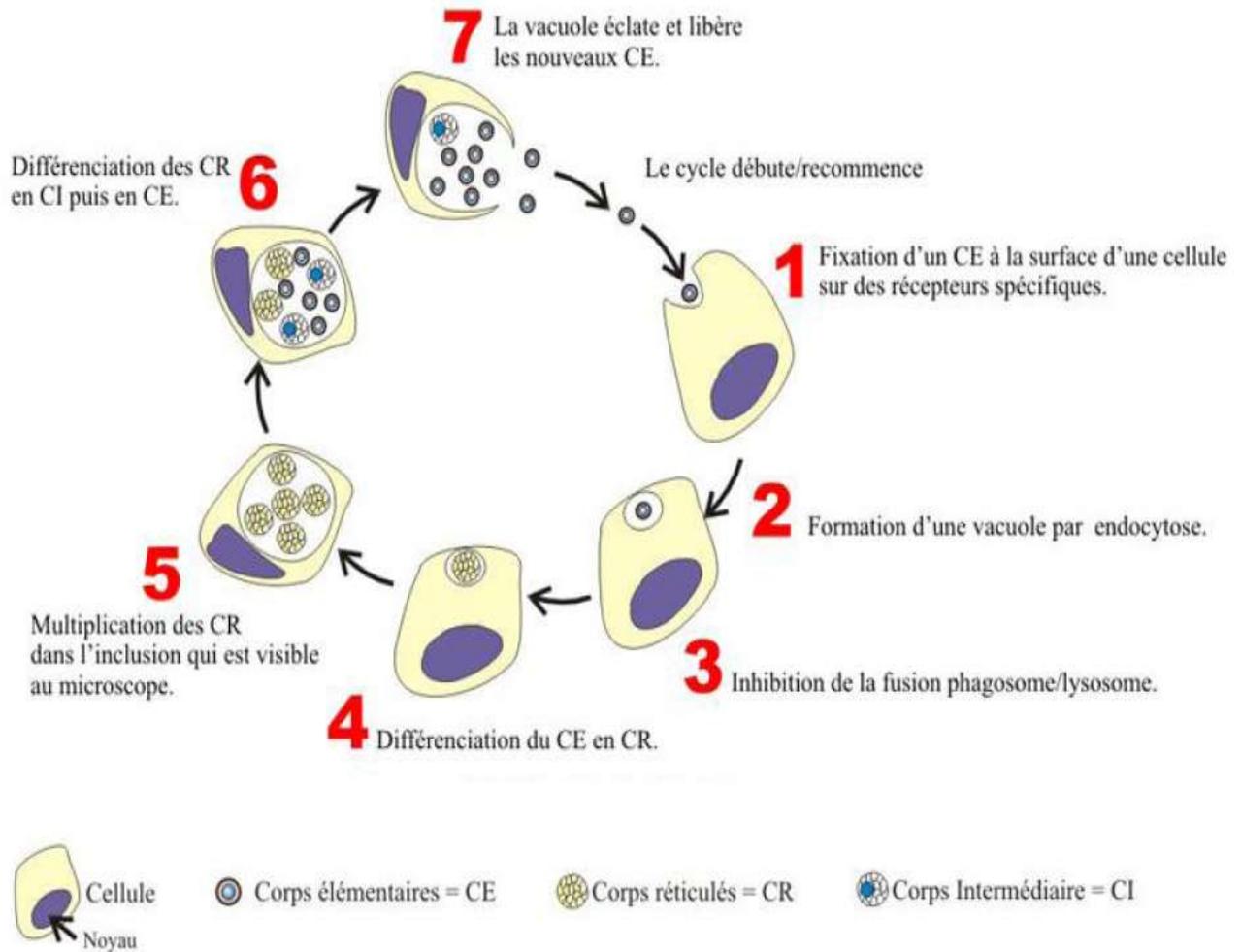


Figure 2. Cycle de développement du Chlamydia trachomatis (8).

Le cycle de développement se divise en plusieurs étapes (8) (Figure 2)

. Fixation aux récepteurs des cellules épithéliales des CE.

. Pénétration dans la cellule hôte par endocytose, d' où une invagination de la membrane cellulaire ou phagocytose, le CE est alors contenu dans une vacuole limitée par une membrane.

.Modification par le microorganisme de la membrane de la vacuole grâce à une enzyme une tyrosinephosphorylation des protéines. Les défenses de la cellule hôte sont alors inhibées par inhibition de la fusion phagolysosomale.

.Transformation du CE en CR caractérisée par différentes modifications cellulaires :

- une décondensation du nucléoïde
- une augmentation de taille
- une modification de la structure des protéines de la membrane externe par réduction des ponts disulfures et donc monomérisation de la MOMP.
- une augmentation du nombre de ribosomes.

.Multiplication des CR, la population est presque entièrement formée de CR, 8 à 12 heures après l'infection. Un rassemblement des CR le long de la membrane de la vacuole caractérise cette transformation. Leurs projections traversant cette membrane pour accélérer la mise en contact avec le cytoplasme de la cellule. Ces projections ressemblent à des flagelles creux dont la fonction serait de permettre le passage des nutriments et de protéines bactériennes dans la cellule hôte (6).

.Différentiation des CR en CE, la réorganisation des CR en CE arrivent de façon synchrone entre la 21^{ème} et la 30^{ème} heure.

Les CE migrent à l'intérieur de la vacuole puis la transformation du CR en CE passe par une forme intermédiaire (CI) et se caractérise par :

- une condensation du nucléoïde.
- une diminution de taille.

La formation d'une membrane externe rigide par polymérisation de la MOMP (reformation des ponts disulfures)

.Relargage des CE, entre 48 et 72 heures après l'infection, l'inclusion intracytoplasmique est énorme. La cellule éclate mécaniquement ou par action lysosomale et libère de nombreux CE susceptibles d'infecter les cellules environnantes et de commencer un nouveau cycle infectieux.

Altération du cycle et notion de persistance

Dans certaines conditions, on peut avoir une altération du cycle de développement, c'est à ce moment que l'on retrouve le corps aberrant. (En particulier en présence de cytokines comme l'interféron gamma, de facteurs d'ordre nutritionnel comme la déplétion en cystéine ou les antibiotiques comme la pénicilline.)

Le cycle de développement est altéré. Il y a un retard de maturation du corps réticulé, une inhibition de la différenciation en corps élémentaire infectieux ce qui entraîne une altération morphologique des CR et une persistance de ces formes aberrantes dans la cellule. C'est une association bactérie-hôte dans laquelle la bactérie est viable mais non cultivable (4).

La persistance de l'infection se manifeste par des modifications morphologiques mais aussi des modifications d'expression d'antigènes chlamydiens avec une synthèse continue d' hsp 60s, (un antigène immunopathogène) et une réduction de la synthèse de la MOMP, (un antigène protecteur) (72).

La bactérie ne peut plus se multiplier mais sa persistance contribuerait à l'installation d'une infection chronique responsable de séquelles caractéristiques, de diagnostic et de traitement difficile.

Des outils de diagnostic permettent de mettre en évidence la bactérie dans sa forme normale et cultivable et non sous une forme aberrante.

Les formes persistantes ne répondent pas aussi bien au traitement que les formes normales car elles ont un taux réduit de MOMP donc il y a une diminution du transport des antibiotiques qui sont des molécules hydrophiles.

De plus, la persistance de la bactérie est une réponse au stress et ces réponses induiraient une diminution de la sensibilité aux antibiotiques (4).

Un « nouveau variant suédois »

Un « nouveau variant suédois » de *Chlamydia trachomatis*, caractérisé par une délétion plasmidique de 377 paires de bases a été identifié en Suède en 2006.

Cette délétion est problématique car elle est située dans une séquence ciblée par des trousse de biologie moléculaire commercialisées et utilisées en grand nombre en Europe pour le dépistage de la bactérie, ce qui génèrent de faux négatifs.

Mais ce variant reste très peu retrouvé en Europe.

Un réseau de surveillance établi par le Centre national de référence et l'institut de veille sanitaire à été mis place afin d'évaluer la présence de ce variant (9).

La réaction immunitaire lors de l'infection à *Chlamydia trachomatis* est délétère pour l'hôte par la réaction inflammatoire qu'elle induit. L'inflammation génitale, surtout à répétition, est à l'origine de fibrose et de modifications structurelles irréversibles telles que des adhérences.

Ces lésions génitales peuvent perdurer comme séquelles après le traitement. La réponse immunitaire protectrice contre *Chlamydia trachomatis* est partielle et de courte durée.

Les réinfections sont donc possibles. L'efficacité des anticorps est limitée en raison de la localisation intracellulaire de la bactérie. Les anticorps produits lors de l'infection persistent pendant des années après l'éradication de la bactérie. Ceci complique l'interprétation des dosages d'anticorps.

Il n'existe pas pour le moment de vaccin contre *Chlamydia trachomatis*. La MOMP est un puissant immunogène qui pourrait permettre d'obtenir dans le futur un vaccin contre ce germe.

2. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

L'incidence est difficile à estimer en raison du caractère souvent asymptomatique et de la longue durée de portage de la bactérie à *Chlamydia trachomatis*.

L'interprétation des études épidémiologiques est délicate du fait de la diversité des systèmes de surveillance et des lieux de consultation, de l'hétérogénéité des populations étudiées et de la variabilité des tests de diagnostics utilisés. La prévalence peut donc être variable en fonction des pays et des populations étudiées.

A noter que l'infection à *Chlamydia trachomatis* n'est plus une maladie à déclaration obligatoire depuis 2000.

a. Augmentation des infections à *Chlamydia trachomatis* dans le monde

L'infection génitale à CT est la plus commune des infections bactériennes sexuellement transmissibles dans le monde entier.

En FRANCE

La prévalence de l'infection à CT dans la population générale n'est pas exactement connue. La prévalence de l'infection à CT représente 1,5 % de la population générale (1). Elle est différente selon le lieu de recrutement de la population concernée (centres de planification familiale, centres de dépistage des maladies sexuellement transmissibles, gynécologue).

La prévalence serait de 0,8 % chez les hommes et 1,2 % chez les femmes de 18 à 23 ans se présentant lors d'un dépistage chez des étudiants d'une université parisienne en 2003-2005 (10). Dans la population des femmes consultant dans les centres de planification familiale et d'orthogénie, la prévalence était de 6,4 % à Bordeaux et 11,2 % en Seine-Saint-Denis en 2005 (11).

La prévalence globale de l'infection à CT chez les personnes de 18-44 ans a été estimée à 1,4% chez les hommes, et à 1,6% chez les femmes.

Chez les femmes, la prévalence est maximale, entre 18 et 24 ans, pour une valeur de 3,6% puis diminue un peu entre 25 et 29 ans à 2,7% et très nettement à partir de 30 ans à 0,5%. Chez les hommes, la prévalence est relativement stable entre 18-24 ans à 2,4% et entre 25-29 ans à 2,7% puis diminue à 1,1% chez les plus de 30 ans. Le réseau Rénachla est un réseau national de laboratoires d'analyses de biologie médicale publics et privés mis en place en 1989 pour suivre les tendances évolutives des infections à *Chlamydia trachomatis*. De plus, les données du réseau rénachla montrent une augmentation de l'incidence en France (12,13).

EN EUROPE ET AUX ETATS-UNIS

En Europe, la prévalence de l'infection à CT chez les jeunes femmes se situe entre 4,1% et 25%, et concerne entre 1,2% et 12% des hommes.

L'incidence de l'infection à CT dans les pays nordiques a augmenté considérablement. En Suède, l'incidence de l'infection est de 364 pour 100 000 personnes et en Norvège 386 pour 100 000 habitants en 2004 (14).

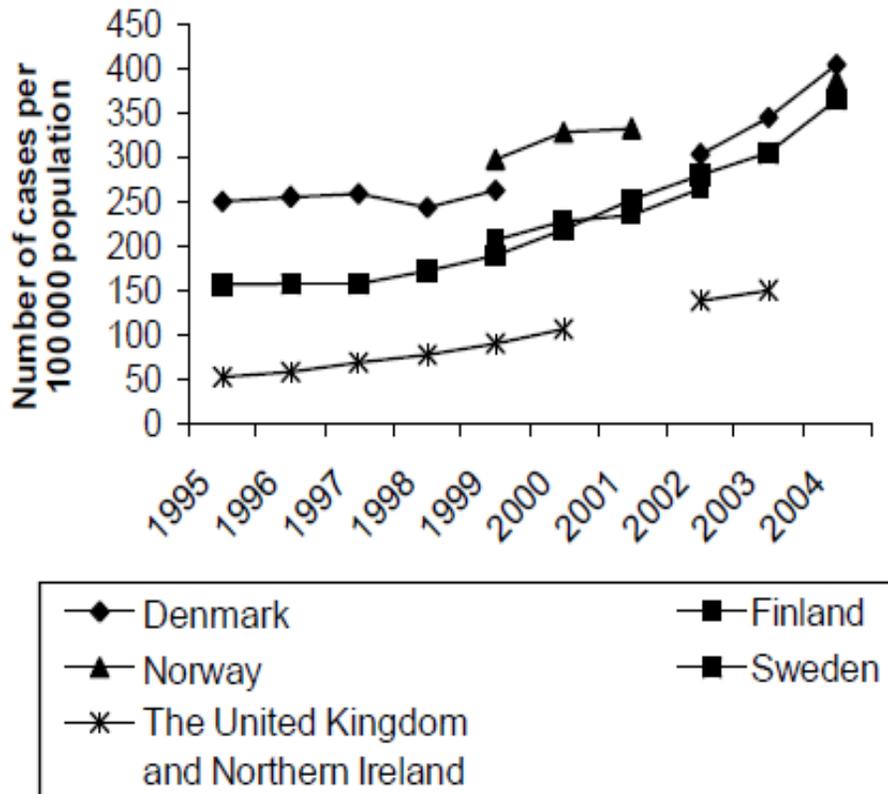


Figure 3. Incidence des infections génitales à *Chlamydia trachomatis* au Danemark, en Finlande, au Royaume-Uni et l'Irlande du Nord, ainsi qu'en Norvège de 1995 à 2004 (14).

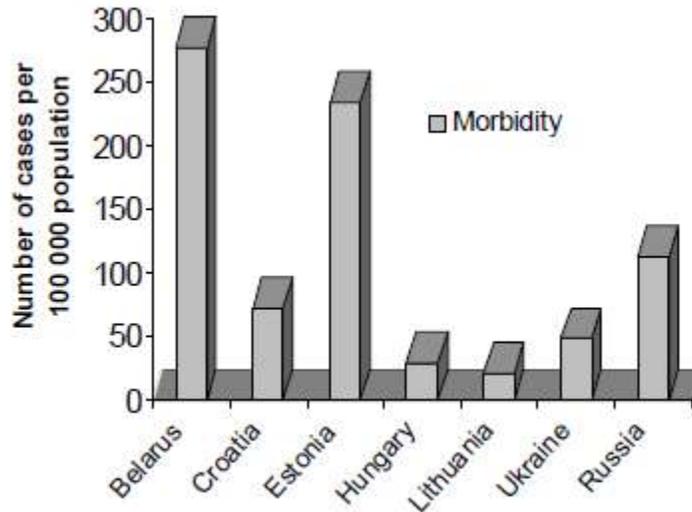


Figure 4. Taux d'incidence de l'infection génitale à CT en Europe de l'Est en 1999 (14).

L'enregistrement des taux d'incidence de l'infection à CT dans les pays d'Europe de l'Est a commencé dans les dernières décennies du 20e siècle: en Estonie (1991), en Lettonie (1992), en Russie (1993), en Lituanie (1994), en Slovénie (1995), et en Hongrie (1998). Le taux d'incidence le plus élevé a été enregistré au Bélarus, en Estonie et en Russie (14). (Figure 4).

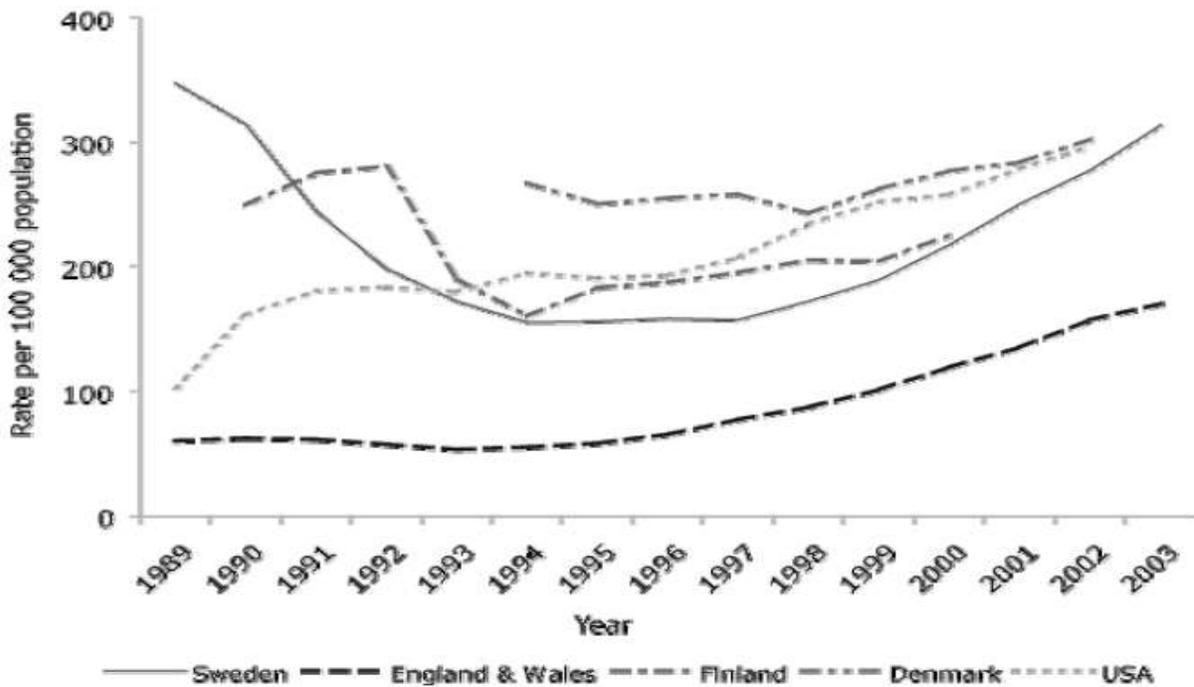


Figure 5 : Prévalence de l'infection à CT en Suède, en Angleterre, en Finlande, au Danemark et aux USA (15).

On constate les tendances évolutives de l'infection à CT précédemment publiées de 1989 à 2003, au Danemark, en Angleterre, en Finlande, en Suède et aux Etats-Unis (15). Des tendances similaires dans d'autres pays européens ont également été rapportées(16,17).

L'augmentation constante du taux d'infection à CT en Europe et aux Etats-Unis est probablement due à une augmentation de l'utilisation des tests de dépistages. Ces tests sont plus sensibles et leur utilisation s'est développée chez les patients ayant un comportement sexuel à risque (15).

En 2009, aux Etats-Unis un total de 1.244.180 infections à chlamydia a été signalé aux CDC (Centre de contrôle des maladies, géré par le ministère Américain de la santé et des services aux personnes) dans 50 états et le District de Columbia. Ce nombre correspond à 409 cas pour 100.000 habitants, soit une augmentation de 2,8% à l'année 2008. De 1990 à 2009, le taux d'infection à CT déclaré a augmenté de 160 à 409 cas pour 100.000 habitants (figure 6) (18).

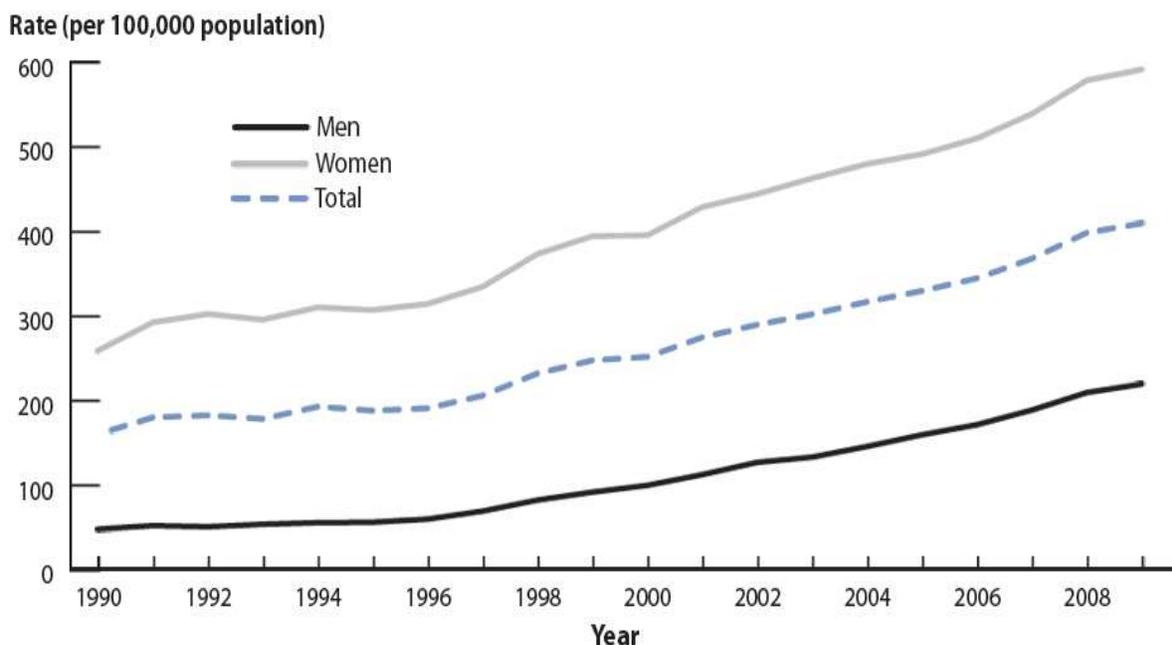


Figure 6. Evolution de l'infection à Chlamydia chez les hommes et les femmes de 1990 à 2009 aux Etats-Unis (18).

DANS LE RESTE DU MONDE

Selon les données de l'OMS, l'incidence est de 92 millions de nouveaux cas d'infection à *Chlamydia trachomatis* par an dans le monde. Ces dernières années, 5 millions de cas sont diagnostiqués en Europe occidentale, et 5 millions de cas dans l'Est de l'Europe et l'Asie centrale. L'infection à CT est plus fréquente que l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* qui est détectée dans 62 millions de cas, et la syphilis dans 12 millions de cas chaque année (19).

Nous constatons que la tendance évolutive de l'infection à *Chlamydia trachomatis* se retrouve en France, dans l'ensemble des pays Européens, aux Etats-Unis et dans le monde.

b. Incidence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez la femme

La prévalence de l'infection à CT ne cesse d'augmenter chez la femme.

D'après les données décrites par le réseau Renachla de 2001 à 2003, le nombre de cas positifs a augmenté de 10,7 %.

Chez les femmes, cette augmentation de cas positifs est estimée à plus 11,4 % et chez les hommes à plus 9,2 % (20).

Le dépistage de l'infection à *chlamydia trachomatis*, sur la même période est plus important chez la femme que chez l'homme (ratio F/H: 2,3) (Tableau 3, Figure 7 et 8).

Classe d'âge	Femmes		Hommes		Sex-ratio
	n	%	n	%	F/H
<15 ans	3	0,2	0	0,0	-
15-19 ans	278	18,5	17	2,6	16,4
20-24 ans	610	40,6	138	21,4	4,4
25-29 ans	310	20,6	165	25,6	1,9
30-34 ans	152	10,1	135	21,0	1,1
35-39 ans	70	4,7	90	14,0	0,8
40-44 ans	36	2,4	48	7,5	0,8
45-49 ans	17	1,1	23	3,6	0,7
50-54 ans	10	0,7	15	2,3	0,7
55-59 ans	9	0,6	7	1,1	1,3
>59 ans	7	0,5	6	0,9	1,2
Total	1502	100,0	644	100,0	2,3

Tableau 3. Distribution du nombre de cas positifs de l'infection à CT par classe d'âge et selon le sexe pour 2146 patients, Renachla 2003 (20).

Hommes

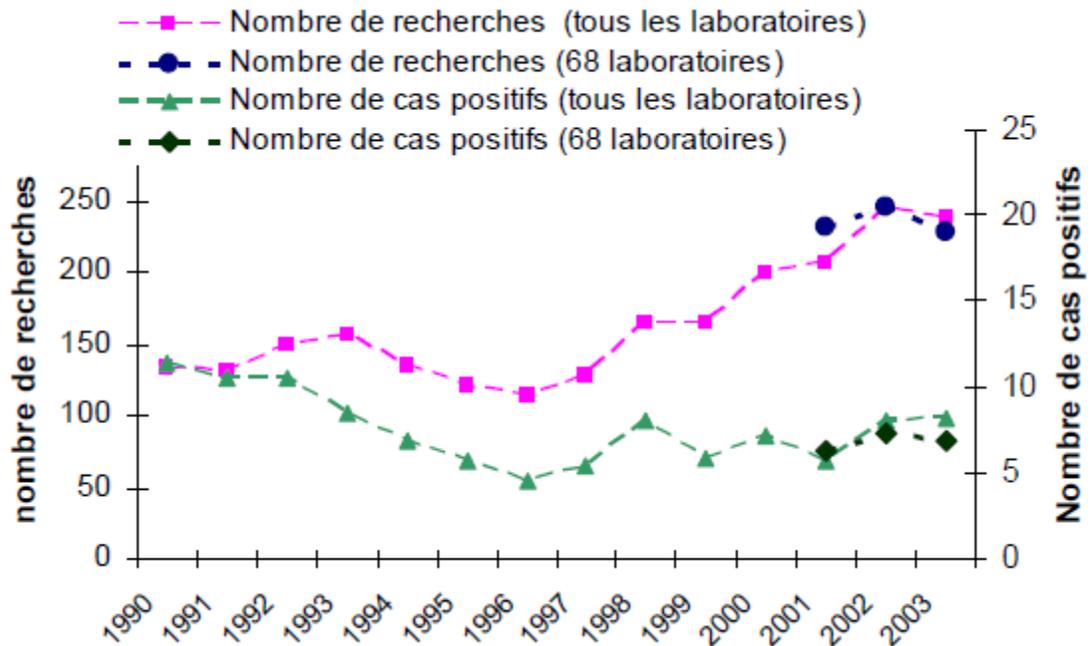


Figure 7. Evolution du nombre annuel moyen de recherches et de cas positifs à CT par laboratoire chez l'homme, de 1990 à 2003 (20).

Femmes

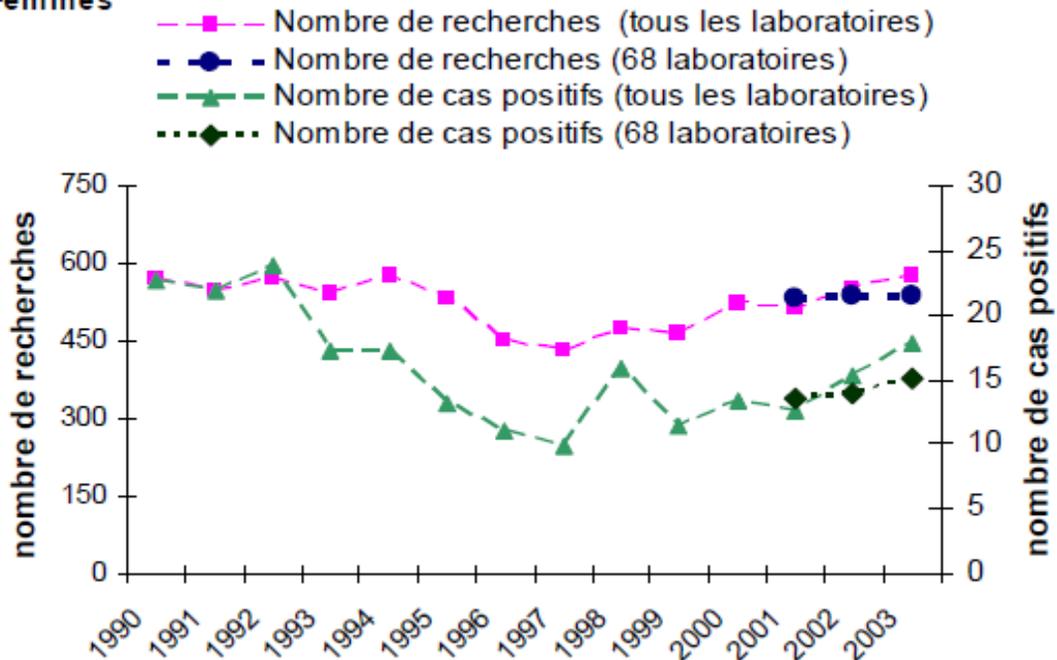


Figure 8. Evolution du nombre annuel moyen de recherche et de cas positif de l'infection à CT par laboratoire chez la femme, de 1990 à 2003 (20).

Selon les données de 2004, aux Etats-Unis, l'infection à CT est l'infection sexuellement transmissible la plus répandue chez les jeunes personnes sexuellement actives en particuliers parmi les femmes de 16-19 ans, 1310 cas pour 100 000 femmes et les hommes de 20 à 24 ans, 1026 cas par 100 000 hommes (21).

Les femmes sont donc plus souvent infectées que les hommes. Deux tiers des femmes peuvent être porteuses asymptomatiques de l'infection à chlamydia pendant plus de 3 mois (22, 23, 24).

Le dépistage et la communication sur l'infection à *Chlamydia trachomatis* sont susceptibles d'améliorer la prévention de cette infection sexuellement transmissible.

Le taux annuel de dépistage de l'infection à CT a augmenté de 25,3% en 2000 à 41,6% en 2007 chez les femmes sexuellement actives âgées de 16-25 ans qui étaient inscrites dans des plannings de santé aux Etats-Unis de 2000 à 2007 (25).

Les données sur la prévalence des infections à *Chlamydia trachomatis* parmi les femmes européennes dans différents pays sont présentées dans le tableau en **annexe 1** (26).

La prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez les femmes asymptomatiques qui s'étaient présentées en consultation pour une contraception, varie de 4% à 17% en Europe. **La plus forte prévalence concerne la France** notamment chez les femmes jeunes en âge de procréer (26).

Les infections génitales à CT représentent une cause majeure d'infertilité et de grossesse extra-utérine. Ces complications concernent des millions de femmes dans le monde particulièrement dans des pays en voie de développement.

c. Incidence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte

La fréquence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* est également en hausse chez les femmes enceintes(27).

La fréquence de l'infection à CT varie énormément à travers le monde. Dans les années 1990, les taux parmi des femmes enceintes en Europe s'étendent de 2.7 % en Italie à 8.0 % en Islande. Tandis que des études en Amérique du Sud ont trouvé des taux de 1.9 % parmi des adolescents au Chili et 2.1 % parmi des femmes enceintes au Brésil. En Asie, la prévalence de l'infection à CT parmi les femmes enceintes a tendance à être beaucoup plus haute : en hausse de 17 % en Inde et 26 % dans la Papouasie-Nouvelle-Guinée rurale. En Afrique, les études parmi des femmes enceintes ont révélé une prévalence de 6 % en Tanzanie et de 13 % dans le Cap-Vert (28).

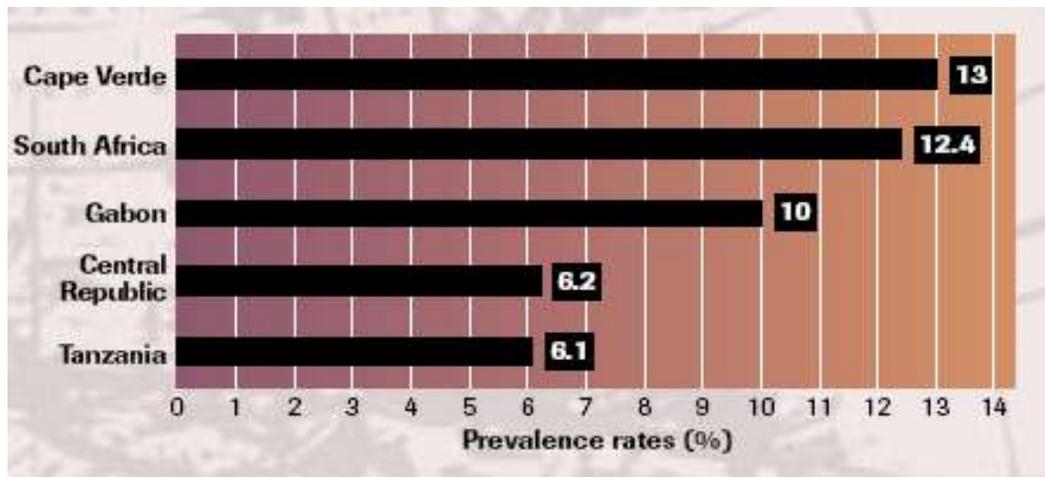


Figure 9. Prévalence de l'infection à CT chez la femme enceinte dans les pays africains, 1990 (29).

Une étude réalisée de 1999 à 2002 sur 6614 femmes enceintes qui ont bénéficiées de consultations prénatales, a permis d'évaluer la prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* (30).

Sur les 6614 patientes 37,5% soit 2482 femmes enceintes ont réalisé le test de dépistage pour l'infection à CT.

4,8% des femmes enceintes ont un test positif pour l'infection à CT.

Cette étude retrouve donc un taux élevé d'infection à *Chlamydia trachomatis* chez les femmes enceintes de moins de 25 ans. Cela souligne la nécessité d'engager des tests diagnostiques pendant la grossesse pour réduire la morbidité importante chez la mère et le nouveau-né (30).

Des Femmes enceintes ont été incluses dans une étude brésilienne entre juin 2006 et février 2008. Au cours de l'examen gynécologique, des sécrétions cervicales ont été prélevées et l'ADN de la bactérie a été étudié par la Réaction en Chaîne de Polymérase (PCR).

La flore vaginale a été examinée par la coloration Gram et les données sociodémographiques ont été étudiées.

Parmi les 101 patientes, 26 soit 25.7 % des femmes enceintes étaient positives pour l'infection à *Chlamydia trachomatis*.

L'âge médian du groupe infecté était de 24 ans et 48.5 % d'entre elles avaient une flore vaginale anormale.

Une étude publiée en 2009 à Singapour dont l'objectif principal était de déterminer la fréquence de Chlamydia trachomatis parmi 200 femmes voulant une interruption de grossesse à l'Hôpital Universitaire national de Singapour.

L'objectif secondaire était de déterminer l'existence de comportements ou de pratiques sexuelles à haut risque.

Deux prélèvements endocervicaux ont été réalisés chez ces femmes. 8 % (16/200) des femmes sont positives à CT. 16.2 % des femmes dans le groupe des moins de 25 ans étaient positives contre 3.2 % dans le groupe supérieur à 25 ans (P < 0.001).

75 % des femmes positives à la chlamydia n'avaient aucun symptôme d'IST ou de Maladie Inflammatoire Pelvienne. (Tableau 5).

Parmi les 16 femmes infectées, 14 (87.5 %) n'avaient pas utilisé de contraception. D'après cette étude, les femmes enceintes sont donc le plus souvent asymptomatiques aux infections à CT. Il y aurait donc un intérêt à réaliser un dépistage systématique en début de grossesse (31).

Age du groupe	Nombre de patientes négatives à Chlamydia trachomatis	Nombre de patientes positives à Chlamydia trachomatis
Inférieur ou égale à 25 ans	62	12
Supérieur à 25 ans	122	4

Tableau 4. Prévalence de l'infection à Chlamydia trachomatis chez les femmes enceintes cherchant l'interruption de grossesse (31).

On constate que la prévalence de l'infection à CT chez les femmes enceintes est préoccupante et ne cesse d'augmenter avec des complications possibles au cours de la grossesse.

d. Les facteurs de risque

Cette disparité permet de confirmer les facteurs de risque habituellement reconnus comme :

- le jeune âge (inférieur à 25 ans pour les femmes et inférieur à 30 ans pour les hommes)
- la multiplicité des partenaires sexuels
- l'absence d'utilisation ou une utilisation inconstante du préservatif
- les sujets noirs
- des antécédents ou la coexistence d'IST
- la notion de nouveau partenaire sexuel.

Le jeune âge est le principal facteur de risque. Il serait expliqué par une possible susceptibilité tissulaire cervicale pour *Chlamydia trachomatis* à l'adolescence due à plusieurs facteurs (32) :

- l'augmentation de la filance et donc de la perméabilité de la glaire du fait de cycles anovulatoires ou dysovulatoires plus fréquents chez l'adolescente
- la fréquence de l'ectropion cervical et de son remaniement
- et la faible prévalence des anticorps anti-chlamydias.

Ces facteurs de risque permettent de dégager plusieurs populations cibles chez qui un dépistage systématique est indispensable.

Il est possible que la grossesse augmente le risque d'infection à CT. D'une part, l'infection à CT est associée à l'ectropie cervicale, elle-même liée à une augmentation d'estrogène favorisée par la grossesse. D'autre part, l'immunosuppression pendant la grossesse pourrait permettre une meilleure réceptivité à l'infection. Enfin, malgré un passage placentaire des IgG maternelles produites en réponse à l'infection, l'immunité passive n'est que partiellement protectrice puisque 2/3 des enfants nés de mères infectées seront infectés.

Une infection à *Chlamydia trachomatis* est source de complications pour le fœtus et la mère. Une infection récente prouvée par une culture positive et la présence d'IgM, favorisent de façon significative les menaces d'accouchements prématurés ainsi que les retards de croissance intra utérin.

3. LES SIGNES CLINIQUES DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les infections uro-génitales à CT sont souvent asymptomatiques. Cette particularité favorise le retard au diagnostic, la propagation de la bactérie, le passage à la chronicité et la survenue des complications.

Chez la femme enceinte, l'infection uro-génitale est ascendante, et peut être symptomatique ou asymptomatique. Les données rapportées dans la littérature montrent que 21 à 70 % des femmes, pour lesquels la recherche bactériologique du CT est positive, sont asymptomatiques. Les sujets asymptomatiques constituent un vecteur important de transmission (33).

L'infection à *Chlamydia trachomatis* se manifeste le plus souvent par un tableau de cervicite pouvant entraîner (70) :

- des douleurs pelviennes
- une dysurie (miction fréquente et douloureuse)
- des pertes vaginales blanchâtres ou jaunâtres parfois malodorantes
- des métrorragies
- l'examen au speculum met en évidence un col utérin érythémateux avec des érosions.



Figure 10. Cervicite à Chlamydia (78)

4. LES METHODES DE DIAGNOSTIC DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

a. Description des techniques de diagnostic de l'infection à Chlamydia trachomatis

Le diagnostic de l'infection à *Chlamydia trachomatis* peut se faire selon des méthodes détaillées dans la version en vigueur de la NABM (NABM – nomenclature des actes de biologie médicale (janvier 2010)) (34).

-TESTS DE DIAGNOSTIC DIRECT

1-La détection du génome bactérien par biologie moléculaire avec amplification génique. le Test d'amplification génique et d'hybridation moléculaire consiste à rechercher l'ADN ou l'ARN bactérien par hybridation moléculaire et amplification génique. (PCR : Polymérase Chain Reaction, LCR : Ligase Chain Reaction, TMA : Transcription Mediated Amplication).

Cette méthode consiste en la détection des acides nucléiques du génome de la bactérie par hybridation moléculaire, une amplification in vitro du génome bactérien est possible et permet de produire un nombre très élevé de séquences nucléiques identiques. Les tests d'amplification génique commercialisés sont automatisés (PCR et LCR) ou manuels (TMA).

Ils peuvent être pratiqués sur les urines, le sperme, la biopsie, les sécrétions broncho-pharyngées, le péritoine et la conjonctive.

2-La détection du génome bactérien par biologie moléculaire sans amplification, consiste à rechercher l'ADN ou l'ARN de la bactérie par hybridation moléculaire sans amplification génique sur les sécrétions de l'endocol, de l'urètre et de la conjonctive.

3-La détection directe de la bactérie par une méthode immunologique, consiste à détecter les antigènes :

Par immunofluorescence directe : cette méthode consiste à mettre en évidence les anticorps bactériens grâce à des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine. Ces anticorps sont spécifiques d'espèces ou spécifiques du genre CT.

Par méthode immuno-enzymatique : (Elisa) cette méthode consiste à mettre en évidence les antigènes bactériens grâce à des anticorps anti-chlamydia fixés sur un support solide. Un second anticorps conjugué à une enzyme sert de révélateur qui va se lier au complexe antigènes-anticorps.

4- la détection directe de la bactérie par la culture cellulaire, consiste à rechercher par culture, les inclusions intracellulaires grâce à des anticorps monoclonaux spécifiques de l'espèce et du genre CT. Ils reconnaissent des épitopes portés par la MOMP.

-TESTS DE DIAGNOSTIC INDIRECT :

- la recherche des anticorps sériques dirigés contre cette bactérie, permet de détecter les Ig G et les Ig A. Une seule sérologie positive ne permet pas de faire la distinction entre une infection récente ou passer.

Cette méthode est justifiée pour la détection des infections profondes. Un taux d'anticorps supérieur ou égale à 1/64 est significatif d'une infection profonde passée ou en cours (70).

b. Etudes comparant les techniques par PCR et la culture cellulaire de *Chlamydia trachomatis*

Entre Juillet 1993 et Juin 1995, une étude a été menée sur 713 hommes et 576 femmes avec la réalisation de prélèvements urétraux et des échantillons d'urine (35). Les patients ont un âge qui varie de 14 à 67 ans avec un âge médian respectivement de 23 et 24 ans pour les hommes et les femmes. La majorité des participants étaient des Afro-Américains (96%).

L'étude évalue l'efficacité d'un test de PCR (AMPLICOR C.) préalablement approuvé pour une utilisation dans le dépistage sur des échantillons d'urine.

Cette étude a également permis d'évaluer la sensibilité et la spécificité d'un test de PCR sur des échantillons d'urine et sur des échantillons d'écouvillonnage endocervical.

Chlamydia trachomatis a été détectée par culture dans 38 (5,3%) des 713 prélèvements urétraux des hommes. 85 échantillons d'urine masculins étaient positifs pour CT par PCR, 29 d'entre eux étaient positifs à la culture et 9 cultures positives ont une urine PCR négative.

Sur les 525 échantillons d'urine des femmes pour lesquels les résultats PCR étaient disponibles, 67 étaient positifs par PCR, et 37 de ces 67 échantillons ont été également positifs à la culture (tableau 5).

La sensibilité de la PCR à partir du prélèvement d'urine a été de 93,3%, tandis que la sensibilité de la culture endocervicale à partir de l'écouvillonnage a été de 67,3%.

Sur 468 échantillons d'écouvillonnage endocervical, 47 (10,0%) avaient un résultat positif de PCR et 33 (7,0%) étaient positifs à la culture. La sensibilité de l'échantillon de frottis endocervical par PCR était de 86%.

Sur 415 prélèvements d'urine et d'écouvillons endocervical chez les femmes :

- 30 (61,2%) échantillons étaient positifs sur culture de l'échantillon endocervical.
- 40 (81,6%) étaient positifs par PCR des sécrétions endocervicales.
- 43 (87,8%) étaient positifs par PCR des prélèvements d'urines.
- 49 (100%) étaient positifs par culture ou PCR.

Pour les hommes, la sensibilité de la PCR à partir des urines était de 88%, et la sensibilité de la culture était seulement de 50,7%.

Ces résultats indiquent que la technique de diagnostic direct par PCR sur les prélèvements urinaires est très sensible pour la détection de CT chez les femmes et les hommes et fournit une technique non invasive pour le dépistage de routine de l'infection à CT.

Group, test, and result	No. of specimens with the indicated result			
	Culture		Resolved infection status ^b	
	Positive	Negative	Positive	Negative
Men				
Urine PCR (<i>n</i> = 713)				
Positive	29	56	66	19
Negative	9	619	9	619
Women				
Urine PCR (<i>n</i> = 525)				
Positive	37	30	56	11
Negative	4	454	4	454
Endocervix PCR (<i>n</i> = 468)				
Positive	26	21	43	4
Negative	7	414	7	414

^a Not all women had matching urine and endocervical specimens. Analysis of discrepant results was performed for PCR-positive, culture-negative samples.

^b Resolved infection status was defined as a positive culture, positive DFA, or positive MOMP-based PCR result for samples that had discrepant results by AMPLICOR PCR and culture.

Tableau 5. Comparaison de la PCR à la culture pour détecter l'infection à CT pour 713 hommes et 576 femmes après analyse des différents échantillons (35).

Group and test	Sample	No. of samples tested	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%) ^a	NPV (%) ^b
Male						
PCR	Urine	713	88.0	97.0	88.2	98.6
Culture	Urethral	713	50.7	100	100	94.5
Female						
PCR	Endocervical	468	86.0	99.0	91.5	98.3
PCR	Urine	525	93.3	97.6	84.4	99.1
Culture	Endocervical	525	68.3	100	100	96.1

^a PPV, positive predictive value.

^b NPV, negative predictive value.

Tableau 6. Sensibilité et spécificité des tests de diagnostic chez l'homme et chez la femme selon le prélèvement (35).

Cette étude montre que la sensibilité et la spécificité de l'analyse par PCR sur un échantillon d'urine sont de 88% et 97%, respectivement chez l'homme et 93 % et 98 % chez la femme (Tableau 6).

Ces résultats sont légèrement inférieurs à ceux publiés par le fabricant du test mais reste satisfaisants.

De même, la PCR de l'écouvillonnage endocervical a montré une sensibilité de 86%. En revanche, la sensibilité de la culture était seulement de 68,3% pour les échantillons provenant de femmes.

La sensibilité de la PCR sur un échantillon d'urine est meilleure chez la femme (93, 3 %) que chez l' homme (88%).

Les résultats de la présente étude ainsi que des résultats publiés antérieurement sur la technique de PCR réalisée à partir de prélèvement d'urine de femmes pour CT (36,37, 38, 39, 40) montrent une sensibilité et une spécificité élevées. Ces techniques de dépistage semi-automatique fournissent des résultats dans les 6 à 8 h.

Avec le développement de ces tests d'amplification des acides nucléiques, les cliniciens peuvent maintenant l'utiliser pour le dépistage de masse de l'infection à CT.

c. Recommandations et comparaison des techniques de diagnostic de *Chlamydia trachomatis*

Les Haute Autorité de Santé on réalisé une investigation afin de donner la meilleure technique de détection de l'infection à CT.

Elle a été réalisée à partir d'une recherche bibliographique qui a pour objectif la mise à jour du rapport de HAS de 2003. Une recherche documentaire a donc été effectuée à partir de janvier 2001 (fin de la période de recherche du rapport ANAES 2003) à avril 2010.

A partir des données de la littérature 18 recommandations ont été analysées dans la littérature de 2001 à 2010. Voir **annexe 2 et 3 (34)**.

-Concernant la biologie moléculaire avec amplification

La biologie moléculaire avec amplification a été traitée dans le rapport de l'ANAES 2010, qui a conclu à la supériorité diagnostique de cette technique par rapport aux méthodes plus anciennes (34,75).

La sensibilité rapportée était entre 92 % chez la femme sur le prélèvement endocervical et urinaire .La sensibilité était de 91 % chez l'homme sur le prélèvement urétral et urinaire.

Depuis, 17 recommandations de différents pays, publiées de 2001 à 2010 sur les 18 analysées ont préconisé la technique de biologie moléculaire avec amplification comme méthode de référence pour tout site de prélèvement, toute forme clinique de l'infection à *C.trachomatis* et tout type d'échantillon, même pauci-cellulaire.

Quatre recommandations précisent la nécessité d'adaptation de cette technique à l'évolution des formes cliniques (échantillon rectal) et des sérovars (LGV, variant Suédois).

-Concernant la biologie moléculaire sans amplification

La biologie moléculaire sans amplification a été considérée par le rapport de l'ANAES 2003 comme moins performante que la biologie moléculaire avec amplification.

La sensibilité était de 85 % chez la femme sur l'endocol, non étudiée pour les urines et entre 62 % et 65 % chez l'homme sur le prélèvement urétral.

Cette technique a été peu évaluée de 2001 à 2010 (6 recommandations). Son utilisation n'a pas été recommandée explicitement.

-Concernant les méthodes immunologiques de détection

Les méthodes immunologiques de détection de la bactérie ont été considérées par le rapport de l'ANAES comme moins performantes que la technique de biologie moléculaire avec amplification.

La sensibilité était de 77 % sur le prélèvement du col, entre 19 % et 48 % sur le prélèvement urinaire chez la femme et de 67 % sur le prélèvement urétral, de 77 % sur le prélèvement urinaire chez l'homme.

Depuis, ces techniques ont été évaluées par 8 recommandations de 2001 à 2010. Quatre sur 8 ne l'ont pas recommandé, les autres ont cité des avantages et des inconvénients sans conclure. IDF peut être performante entre les mains d'experts, mais sa sensibilité est très variable en pratique quotidienne, la procédure est non adaptée à un nombre élevé de dosage.

-Concernant la culture cellulaire

La culture cellulaire a été considérée par le rapport de l'ANAES 2003 comme moins performante que la biologie moléculaire avec amplification.

La sensibilité a été de 73 % chez la femme sur le prélèvement endocervical et de 63 % chez l'homme sur le prélèvement urétral. La technique n'est pas adaptée pour le prélèvement des urines.

Depuis, les 9 recommandations qui ont évalué la culture cellulaire de 2001 à 2010 ont limité son utilisation à des cas précis par les laboratoires spécialisés, pour caractériser la bactérie et sa sensibilité aux antibiotiques et dans le cadre médico-légal.

d. Les avantages et les limites des différentes méthodes (34)

- Analyse par culture cellulaire

La culture cellulaire a plusieurs inconvénients car le prélèvement endocervical ou urétral doit nécessiter soit un examen pelvien ou l'insertion d'un écouvillon dans l'urètre. La culture de CT nécessite l'isolement de l'organisme, qui peut prendre de 3 à 7 jours avant que les résultats soit connus.

Seuls les organismes viables peuvent être détectés par culture, un milieu de transport spécifique doit être utilisé pour traiter les échantillons et la température de stockage doit être stricte, en particulier dans le maintien d'une chaîne du froid dans le transport et le stockage (41, 42, 43).

- Analyse Immuno-enzymatique

Le dépistage de CT par dosage immuno-enzymatique ou DFA sur un échantillon d'urine a un niveau de sensibilité et de spécificité faible, et sont peu validés sur des échantillons urinaires (44, 48, 49, 50).

- Analyse par PCR et LCR

En revanche, les méthodes de PCR et de LCR avec des échantillons d'urine sont très sensibles et spécifiques et représentent des techniques utiles pour la de dépistage non invasif des individus symptomatiques et asymptomatiques à l'infection à CT (44, 48,49, 50).

Les avantages de l'urine sur le dépistage comprennent la facilité de collecte, un transport et des exigences de stockage simplifié. Cette technique évite un prélèvement urétral ou endocervicale.

En conclusion :

- Le diagnostic direct d'une infection à *Chlamydia trachomatis* ne repose plus sur la culture.
- La technique de micro-immunofluorescence indirecte (MIF) n'est plus à utiliser pour le diagnostic indirect.
- Les techniques de biologie moléculaire utilisées doivent obligatoirement inclure une amplification génique *in vitro*.
- Le sérodiagnostic est à réserver à des indications précises.
- Le diagnostic biologique devient majoritairement moléculaire.

Méthodes	Prélèvements	Temps	Avantages	Limites
Culture cellulaire				
	écouvillon avec milieu de transport	72 h	spécificité, souche	sensibilité variable
Détection antigénique				
IFD	tous	45 min	simple, test unitaire	sensibilité variable (50-100 %) selon l'opérateur, lecture subjective
ELISA	col, urine masculine	4 h	automatisation, coût	sensibilité 75-80 % faible spécificité ≤ 95%, d'où la nécessité de faire un test de confirmation
test sur membrane	col, urine masculine	30 min	test unitaire pour le col	sensibilité variable (10-80 %) spécificité ≤ 95 %
Détection par biologie moléculaire				
amplification génique	tous	2 h – 4 h	sensibilité >95% spécificité >99%	risque de contamination; les limites de la technique sont celles des techniques de biologie moléculaire
sonde	col, urine masculine	2 h	réalisation aisée	sensibilité 75-80 %
Détection des anticorps circulants				
ELISA		4 h	automatisation	Quantitatif, non codifié spécifique de <i>C. trachomatis</i> si peptide MOMP
MIF				lecture subjective, non spécifique de <i>C. trachomatis</i>

Stratégie recommandée :

- **diagnostic direct** : tests de biologie moléculaire **avec** amplification génique
- **diagnostic indirect** : tests immuno-enzymatiques (IgG, IgM)

Tableau 7. Les avantages et les limites des différents tests de diagnostic à CT (34).

e. Les recommandations en fonction de la nature du prélèvement

Recommandation sur la nature du prélèvement voir l'annexe 4(34)

-Chez la femme symptomatique vue en consultation gynécologique, le meilleur prélèvement est celui du col cervical (en association avec celui de l'urètre ou du vagin pour augmenter les chances de diagnostic).

-Chez la femme asymptomatique vue dans le cadre du dépistage, il faut procéder à un auto-prélèvement vulvo-vaginal (meilleure sensibilité, reproductibilité, moindre présence d'inhibiteurs).

La réalisation de ces tests exige le respect de précautions techniques en intégrant un dépistage de contamination et un contrôle de sensibilité du test. Le compte-rendu doit mentionner le niveau de sensibilité de la technique, le nom de la marque des réactifs.

Ces tests de biologie moléculaire constituent un outil de détection intéressant sur les échantillons pour lesquels la culture et les tests antigéniques sont en défaut, comme les écouvillons vaginaux, anaux, pharyngés et conjonctivaux, ainsi que les liquides biologiques, le sperme et les tissus.

Depuis l'utilisation des tests d'amplification, l'augmentation significative de la sensibilité a permis une augmentation de 30 à 50 % du nombre d'échantillons positifs.

La sensibilité est supérieure à 95 % ce qui permet leur utilisation dans des échantillons pauci-microbiens comme l'urine ou l'auto-prélèvement vaginal, ainsi que dans des populations asymptomatiques.

L'extraction des acides nucléiques est l'étape limitante et devrait être contrôlée par ajout d'un contrôle d'extraction dans l'échantillon.

En conclusion, la détection en biologie moléculaire avec amplification génique est recommandée pour le diagnostic de l'infection à CT dans l'ensemble des situations cliniques nécessitant une recherche de cette bactérie.

5. LES COMPLICATIONS DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS NON TRAITEE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET LE NOUVEAU-NE

L'infection à *Chlamydia trachomatis* est responsable de complications de la grossesse et de ses suites : grossesse extra utérine, rupture prématurée des membranes, prématurité. Chez le nouveau-né, elle conduit à des pneumonies et des infections conjonctivales.

a. Les complications chez la femme enceinte

Le passage à la chronicité peut se produire en cas de traitement inadéquat ou insuffisant, mais également après un traitement efficace, par réactions immuno-allergiques.

Dans les deux cas, des lésions scléroinflammatoires tubopelviennes irréversibles se produisent et sont elles mêmes sources de complications. Ainsi un tiers à 40% des grossesses extra utérine peuvent être attribuées aux conséquences de l'infection à CT (66).

Chez la femme enceinte, l'infection à CT est associée à une chorioamniotite, à une rupture prématurée des membranes et à un retard de croissance intra utérin. Les résultats des études sur ces complications sont parfois contradictoires. Mais celles-ci soulignent l'importance du traitement de l'infection à *chlamydia trachomatis* pendant la grossesse afin d'éviter tous risques de complications éventuelles.

Afin de déterminer si l'infection à CT pendant la grossesse est un facteur de risque d'accouchement prématuré (avant 37 semaines de gestation) ,103 patientes qui se sont présentées pour des consultations prénatales ont été étudiés (60).

21 femmes (20%) sont séropositives pour les anticorps IgG à CT par un test Elisa.

L'étude a pris en compte l'âge maternel, la parité, les antécédents de naissance prématurée, les antécédents médicaux et obstétriques, le tabagisme, des antécédents de toxicomanie, le statut éducatif et les facteurs de stress psychosocial.

Les femmes séropositives ont été significativement plus susceptibles d'avoir un accouchement prématuré, que les femmes séronégatives avec un bébé ayant un âge gestationnel moyen à la naissance plus faible et un poids de naissance moyen plus faible.

Les femmes avec des signes sérologiques d'infection à CT ont donc un risque d'accouchement prématuré plus élevé selon cette étude.

Une autre étude a été réalisée sur 350 femmes enceintes âgées de 19-36 ans, à New Delhi en Inde à l'hôpital Safdarjung.

Les femmes inscrites appartenaient à divers groupes socio-économiques. Le groupe d'étude comprenait à la fois des femmes symptomatiques et asymptomatiques, deux prélèvements endocervicaux ont été recueillis auprès de ces patientes pour le diagnostic de CT et d'autres agents pathogènes responsables d'IST. (À savoir : *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida spp.* et *Trichomonas vaginalis*) (60).

22 femmes enceintes ont été exclues de l'étude, celles qui ont été traitées par antibiothérapie deux semaines avant le début de l'étude, celles qui présentent un diabète gestationnel, une HTA gravidique ou toutes autres complications médicales de la grossesse et celles qui présentent une autre IST associée.

Donc la taille de la cohorte de la population étudiée était de 328 dont 59 positifs à CT.

Parmi les 59 patientes positives à CT, 17 femmes (Groupe I) ont reçu un traitement par l'érythromycine 500 mg quatre fois par jour pendant 7 jours. Les 42 autres patientes positives à l'infection à *Chlamydia trachomatis* ont été perdues de vue après la visite initiale et n'ont pas reçues de traitement. Elles ont été classées comme cas positifs non traités (groupe II). Cependant, 26 patientes appartenant au groupe II sont revenues. Le groupe III est composé de 127 patientes négatives pour l'infection à CT.

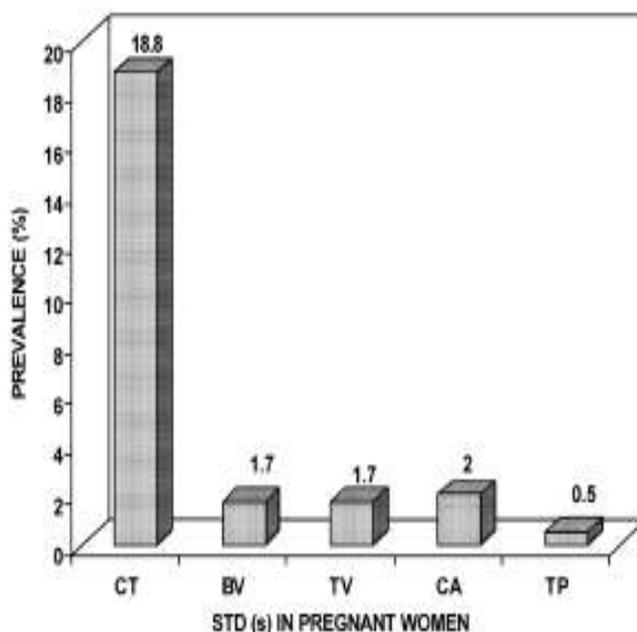


Figure 11. Histogramme de la prévalence chez les femmes enceintes de l'infection à *chlamydia trachomatis* CT, *Candida* CA, *Bactériose vaginale* BV, à *Trichomonas vaginalis* TV, *Treponema pallidum* TP (60).

Parmi les 350 femmes enceintes inscrites initialement pour l'étude, la positivité pour l'infection à *Chlamydia trachomatis* est de 18,8% grâce aux prélèvements de l'endocol diagnostiqués par DFA et PCR.

Clinical/ obstetric history	Pregnant women (N=328)		Statistical evaluation
	CT (+ve) ^a (n=59)	CT (-ve) (n=269)	
Trimester status			$\chi^2=2.42$
First	4 (16.6)	20 (83.3)	
Second	27 (22.5)	93 (77.5)	
Third	28 (15.2)	156 (84.7)	
Gravidity status			$\chi^2=0.19$
Primigravidas	22 (16.7)	109 (83.2)	
Multigravidas	37 (18.7)	160 (81.2)	
Parity status			$\chi^2=0.5$
Nulliparous	27 (16.3)	138 (83.6)	
Multiparous	32 (19.6)	131 (80.3)	
Abortions			$\chi^2=0.18$
Nil	45 (17.4)	213 (82.5)	
>1	14 (20.0)	56 (80.0)	
Mean age (years) (Range=19-36 years)	24.3	23.7	

Values in parentheses are percentages. CT, *Chlamydia trachomatis*.

^a Inclusive of both group I & group II cases.

Tableau 8. Les caractéristiques obstétriques des femmes enceintes (60).

Les patientes (groupe I) ont été contrôlées pour l'infection à chlamydia trachomatis grâce à un prélèvement endocervical (par DFAE et PCR) 2 semaines après la thérapie.

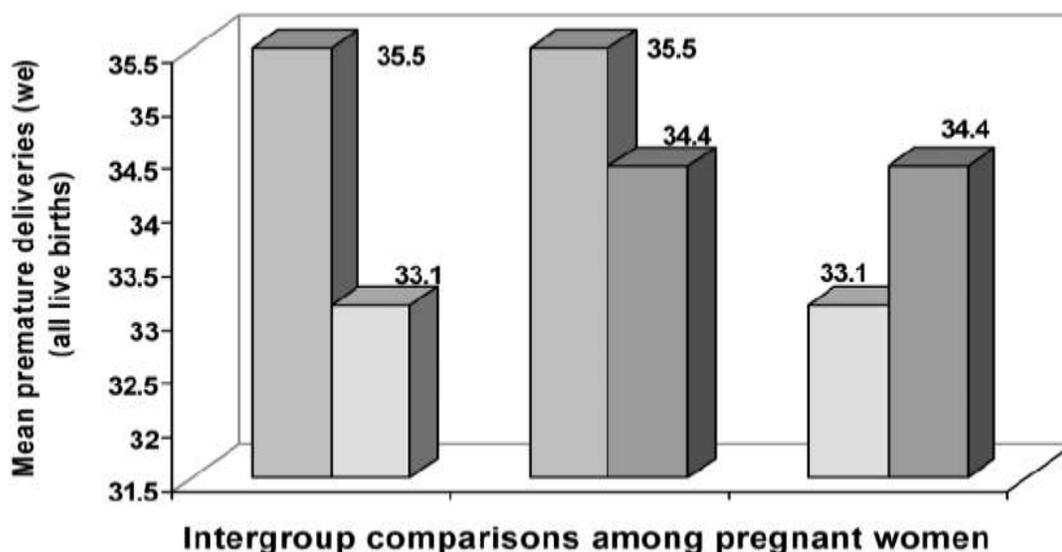


Figure 12. Histogramme montrant l'effet du traitement anti-chlamydia sur les accouchements prématurés, groupe I (35,5 semaine de gestation), groupe II (33,1 semaine de gestation) et groupe III (34,4 semaines d'aménorrhées) (60).

Le traitement a permis de diminuer la prématurité pour le groupe I (des femmes enceintes positives pour l'infection à CT ayant reçues un traitement), 35,5 semaines d'aménorrhées en moyenne, le groupe II (des femmes enceintes positives pour l'infection à CT mais non traitées) 33,1 semaines d'aménorrhées et le groupe III (femmes enceintes négatives pour l'infection à CT) 34,4d' aménorrhées (figure 12).

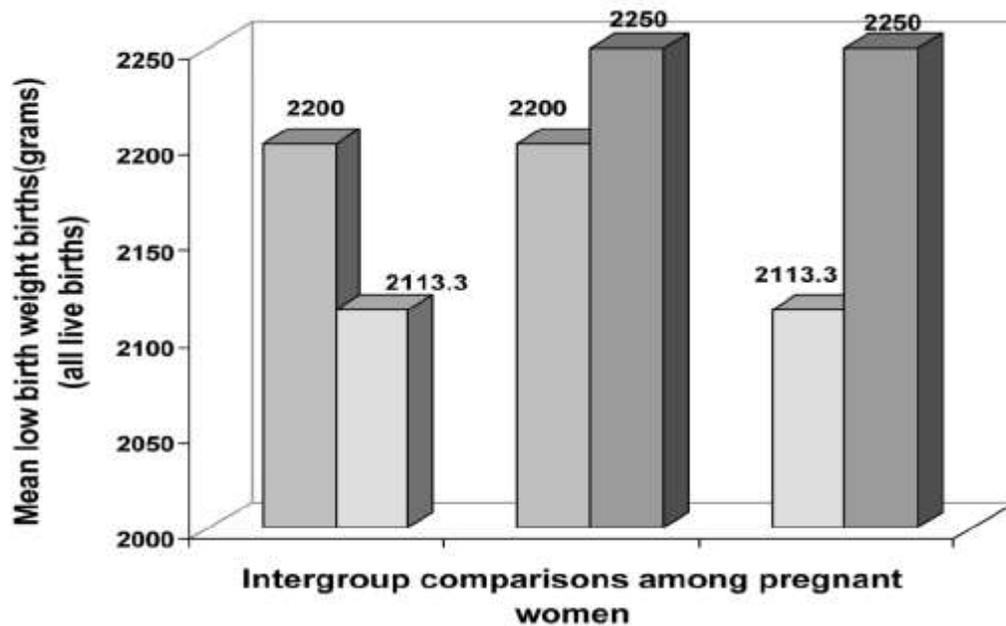


Figure 13. Histogramme montrant l'effet du traitement sur le poids de naissance des nouveau-nés, groupe I (2200g), groupe II (2113,3g) et le groupe III (2250g).

Le poids de naissance pour le groupe I est en moyenne de 2200g, 2113.3 g pour le groupe II et 2250 g pour le groupe III.

Le traitement de l'infection à *chlamydia trachomatis* a permis pour ces femmes enceintes d'augmenter la gestation et le poids de naissance des nouveaux nés.

Le dépistage de masse peut réduire la prévalence de CT dans certaines communautés.

En 2003 à Washington, 851 femmes enceintes diagnostiquées avec une infection à *Chlamydia trachomatis* et 3404 femmes négatives à l'infection à CT ont été comparées (61).

Le but de cette étude est de comparer le risque d'accouchement prématuré, la rupture prématurée des membranes, la mortalité des nourrissons et le poids de naissance des nouveaux nés parmi les femmes diagnostiquées positives pour l'infection à CT pendant la grossesse, par rapport à un groupe de femmes qui n'ont pas d'infection à CT.

Les femmes avec l'infection à CT étaient jeunes, non mariés, et elles étaient moins instruites que les femmes sans infection à CT. Elles étaient le plus souvent fumeuses et avaient moins de visites prénatales que les femmes sans infection à CT.

Elles avaient des complications telles qu'une chorioamniotite et des hospitalisations dans une unité de soins intensifs néonataux significativement plus fréquentes que chez femmes enceintes non infectées. (**Annexe 5 (61)**).

Il y a une augmentation significative du risque d'accouchement prématuré (RR 1,46, IC 95 % : 1,08 à 1,99) et de rupture prématurée des membranes (RR 1,50 , IC 95% : 1,03 à 2,17) chez les femmes enceintes porteuses de l'infection à CT par rapport à celles qui n'ont pas d'infection (tableau 9).

Il n'a pas été observé un risque accru de faible poids de naissance (RR 1,12, IC 95%: 0,74 à 1,68) ou de décès (RR = 1,02, IC 95%: 0,37 à 2,80) chez les nourrissons de femmes infectées par CT par rapport aux nourrissons de femmes sans infection.

	Chlamydia infection (n = 851) n (%)	No chlamydia infection (n = 3404) n (%)	RR*	95% CI
Birth weight (g)				
<2500	40 (4.7)	114 (3.4)	1.12	0.74 to 1.68
2500–3999	734 (86.6)	2857 (84.1)	Ref	
>3999	74 (8.7)	425 (12.5)	0.81	0.61 to 1.07
Premature rupture of membranes				
Yes	49 (5.8)	130 (3.8)	1.50	1.03 to 2.17
No	800 (94.2)	3248 (96.2)	Ref	
Gestational length (weeks)				
<37	76 (10.3)	181 (6.1)	1.46	1.08 to 1.99
37–41	542 (73.7)	2426 (81.6)	Ref	
≥42	117 (15.9)	365 (12.3)	1.25	0.98 to 1.60
Infant death				
Yes	7 (0.8)	15 (0.4)	1.02	0.37 to 2.80
No	844 (99.2)	3389 (99.6)	Ref	

*Adjusted for maternal age and education.

Tableau 9. Les complications pendant la grossesse chez les mères infectées et non infectées par CT (61).

L'infection à CT est associée à un risque accru d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes, et un poids de naissance plus faible chez les nourrissons des femmes infectées à CT, mais sans augmentation du nombre de mort des nourrissons (74).

Cependant, il existe des études contradictoires sur le fait que l'infection à CT chez la femme enceinte entraînerait une rupture prématurée des membranes (70 ,76).

10 à 35 % des femmes ayant une cervicite à *Chlamydia trachomatis* développent une endométrite dans les suites d'un avortement (70).

b. Les complications chez le nouveau né

La transmission de l'infection à *Chlamydia trachomatis* de la mère à l'enfant se fait lors du passage de la filière génitale à partir de l'infection cervicale.

Infections néonatales

Le taux de contamination du nouveau né par les mères infectées à la naissance est élevé, de 50 à 70% (66,70).

Parmi les nouveaux nés contaminés, plus de 50% présenteront une conjonctivite, environ 20% développeront une pneumopathie et les autres resteront asymptomatiques (66).

Conjonctivite

Cette conjonctivite à inclusion est subaiguë et tardive. Les signes cliniques apparaissent entre le 5^{ème} et le 12^{ème} jour de vie. Les signes initiaux comportent un écoulement muqueux, une hyperhémie conjonctivale associée à des sécrétions purulentes et à un œdème palpébral.

La guérison se fait en 1 à 4 semaines sous traitement spécifique. Il n'y a habituellement pas de cicatrice conjonctivale ni d'atteinte cornéenne et aucunes séquelles visuelles (66,70).

Pneumopathie

La pneumopathie à *Chlamydia trachomatis* est la cause de 6 à 30% des infections respiratoires basses du nourrisson avant 6 mois.

L'atteinte des voies respiratoires basses est secondaire à une contamination du nasopharynx. Cette contamination du nasopharynx peut être directe et indépendante ou faire suite à la migration, via le canal lacrymal, de CT à partir de la conjonctive.

Les symptômes apparaissent classiquement entre 15 jours et 15 semaines de vie. Ils sont souvent précédés d'une rhinorrhée. Cette pneumopathie est non fébrile dans 95% des cas. Elle est caractérisée par une tachypnée et une toux sèche, quinteuse et persistante, gênant le sommeil et l'alimentation.

L'auscultation pulmonaire, qui peut être normale, retrouve des râles fins ou un wheezing. Environ la moitié des enfants atteints ont une conjonctivite préexistante ou concomitante et/ou une inflammation tympanique.

La radiographie thoracique objective une distension pulmonaire et des images alvéolointerstitielles. L'évolution est lentement favorable et la guérison spontanée peut se faire en 4 à 6 semaines. A long terme, il peut persister une hyperréactivité bronchique (66,70).

III. LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1. CARACTERISTIQUES DES INFECTIONS A CHLAMYDIA TRACHOMATIS AU COURS DE LA GROSSESSE

a. Les modalités du traitement de l'infection à *Chlamydia trachomatis* pendant la grossesse

Le traitement des cervicites symptomatiques à *Chlamydia trachomatis* est obligatoire et repose sur l'érythromycine 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours dont l'observance et la tolérance est discutable ou l'amoxicilline 500 mg 3 fois par jour pendant 7 jours selon l'OMS. L'amoxicilline est peu efficace in vitro, mais son taux d'éradication in vivo est de 86 à 98 % (70).

L'azithromycine en dose unique de 1 g. est une alternative possible. L'azithromycine ayant une forte concentration tissulaire et une demi-vie longue, permet un traitement monodose. (Dans d'autres pays, la clindamycine 600 mg par jour pendant 10 jours est aussi utilisé). Le partenaire doit être traité par de la doxycycline 2g par jour pendant 7 jours.

Pour les infections chroniques, le traitement sera prolongé de 14 à 21 jours.

b. Comparaison de l'amoxicilline et de l'érythromycine dans traitement de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte

Quelques études ont permis de comparer l'efficacité et la tolérance des traitements antibiotiques tels que l'amoxicilline (500mg fois 3 par jour pendant 7 jours) et l'érythromycine (500mg 4 fois par jour pendant 7 jours) dans le traitement de l'infection à *Chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte.

L'étude d'Alary réalisée en 1994, compare le traitement par l'amoxicilline à celui par l'érythromycine. Cette étude multicentrique randomisée, réalisée en double aveugle, inclus 210 femmes, qui ont réalisées un test par culture 21 jours après la fin du traitement et une semaine après l'accouchement (73).

Une femme sur 100 qui avait été traitée par l'amoxicilline avait dû arrêter le traitement pour une mauvaise tolérance digestive contre 12 patientes pour 99 pour l'érythromycine, soit une différence significative avec un $p < 0,002$. Par ailleurs, les troubles intestinaux étaient plus fréquents dans le groupe traité par l'érythromycine 31% versus 6% pour le groupe traité par l'amoxicilline ($p < 0,001$). Il n'y a pas de différence significative en termes d'efficacité thérapeutique entre les deux groupes.

De même, l'étude de Magat réalisée en 1993, retrouve des résultats similaires, avec une meilleure tolérance digestive dans le groupe de l'amoxicilline, 5 patientes symptomatiques sur 65 patientes contre 30 sur 65 patientes dans le groupe de l'érythromycine.

L'étude ne retrouve pas de différence significative en termes d'efficacité avec 6% de tests positifs en fin de traitement pour l'érythromycine contre 14% pour l'amoxicilline, ($p < 0,14$).

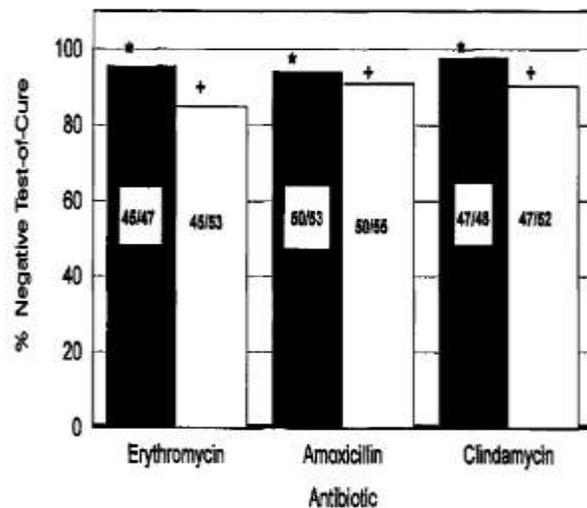
L'étude prospective de Silverman réalisée en 1994, retrouve plus d'arrêt du traitement par l'érythromycine dû à une mauvaise tolérance digestive (9 contre 7 dans le groupe amoxicilline, ($p = 0,02$)).

L'étude réalisée par Turretine en 1995, a l'avantage de comparer à la fois le traitement par l'amoxicilline, l'érythromycine et la clindamycine; l'étude ne retrouve pas de différence significative en termes d'efficacité de traitement entre les 3 antibiotiques. Par contre, le traitement par amoxicilline se relève être mieux toléré (Tableau 10, 11, 12) (52).

	Erythromycin	Amoxicillin	Clindamycin
Age (years)	20.3 ± 3.8	20.2 ± 3.4	18.6 ± 2.8
Race (% nonwhite)	64.4	68.0	74.5
Gravidity	2.2 ± 1.2	2.4 ± 1.2	1.9 ± 1.0
EGA (weeks)	24.3 ± 6.6	24.9 ± 6.3	22.9 ± 6.2
Number of days to test-of-cure	35.9 ± 8.7	31.1 ± 9.3	34.7 ± 9.0

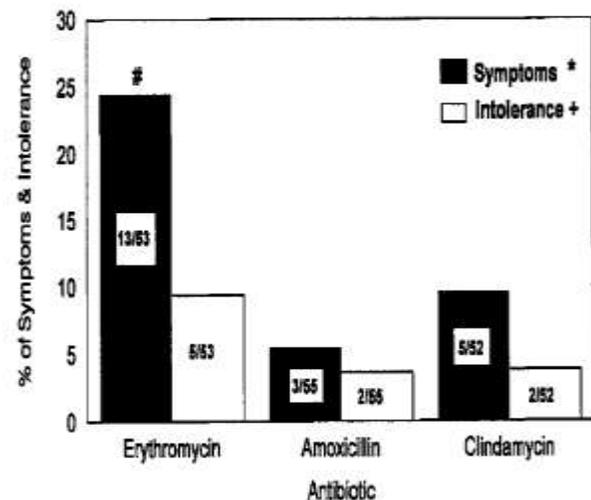
*Results are mean ± SD. No differences were statistically significant. EGA = estimated gestational age.

Tableau 10. Caractéristiques des femmes enceintes étudiées (51).



No differences were statistically significant.

- * Negative test-of-cure for patients completing a course of medication.
- + Number of patients completing the course of medication and having a negative test-of-cure out of those assigned to the regimen.



P < .05 for symptoms

- * Symptoms include patients who were intolerant to the medication.
- + Side effects severe enough to result in discontinuation of therapy.

Tableau 11. L'efficacité du traitement (52) (en noir en retirant les participantes ayant arrêtées le traitement et en blanc en considérant la totalité des participantes).

Tableau 12. Le pourcentage de personnes ayant ressenti des effets indésirables en noir et celles qui ont arrêtés le traitement en blanc(52).

Les effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe de l'érythromycine et conduisent plus souvent à l'arrêt du traitement que dans le groupe de l'amoxicilline. (Respectivement dans 16,1% des cas contre 1,6% en regroupant ces 4 études (51)).

De même, dans l'étude réalisée entre octobre 2003 et mars 2004 à la Shiraz University of Medical Sciences (Shiraz Université de Sciences Médicales), chez 92 femmes enceintes, les IgM et IgG étaient positives pour *Chlamydia trachomatis* par la méthode ELISA (53) et l'on a comparé l'efficacité de l'érythromycine et de l'amoxicilline (53).

Les femmes ont été aléatoirement divisées dans 3 groupes. Le groupe 1 (31 femmes) a reçu 500 mg d'amoxicilline par voie orale 3 fois par jour pendant 7 jours; le groupe 2 (31 femmes) a reçu 500 mg d'érythromycine 4 fois par jour pendant 7 jours; et un groupe témoin (30 femmes) a reçu un placebo pendant 7 jours. L'évaluation de l'efficacité des traitements a été prévue 4 semaines après que le début du traitement et les patientes ont été suivis jusqu'à l'accouchement.

Les résultats de l'étude montrent que l'érythromycine et l'amoxicilline avaient la même efficacité contre l'infection aiguë à CT, mais que l'erythromycine était plus efficace que l'amoxicilline pour l'infection chronique à CT. Dans cette étude, l'amoxicilline était mieux tolérée que l'érythromycine pendant la grossesse.

	Acute chlamydia rates before treatment (n=31) %	Acute chlamydia rates after treatment (n=31) %	p-Value	Chronic chlamydia rates before treatment (n=31) %	Chronic chlamydia rates after treatment (n=31) %	p-Value
Amoxicillin group	83.87	35.48	<0.001	19.35	12.9	0.5
Erythromycin group	64.51	29.03	<0.001	41.93	19.35	0.016

Tableau 13 : Comparaison de l'efficacité du traitement sur les formes aiguës et chroniques de l'infection à chlamydia trachomatis chez la femme enceinte (53).

c. Comparaison de l'azithromycine et de l'érythromycine dans traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis chez la femme enceinte

L'étude d'Edwards réalisée en 1996, compare le traitement par l'azithromycine monodose à un gramme à l'érythromycine 500 mg fois 4 par jour durant 7 jours. Cette étude inclut 130 patientes. Le diagnostic de l'infection à CT se fait avant le traitement et 2 semaines après le traitement par recherche de l'ADN de la bactérie (77).

L'étude montre une meilleure efficacité du traitement par l'azithromycine (test d'ADN positif après traitement pour 4/65 patientes contre 18/65 patientes pour l'érythromycine, $p=0,005$). Par ailleurs, l'érythromycine était beaucoup moins bien tolérée au niveau digestif pour 42/65 patientes contre 12/65 patientes pour l'azithromycine ($p<0,002$).

	Azithromycin (n = 62)	Erythromycin (n = 64)	P	Odds ratio ^a
Treatment failure	4 (6.2%) ^b	18 (27.7%) ^b	0.005	0.17 (0.05–0.59)
Compliance	62 (100%)	38 (59.4%)	0.001	N/A
Side effects	12 (19.4%)	42 (65.6%)	0.002	0.13 (0.05–0.30)
Partner treated	37 (59.7%)	33 (51.6%)	0.60	1.4 (0.65–3.00)
Interval intercourse	23 (37.1%)	16 (25.0%)	0.16	1.8 (0.79–4.18)

^aNinety-five percent confidence intervals in parentheses.

^bTreatment failure rates based on all 65 patients in each group who had the follow-up DNA hybridization test.

Tableau 14. Comparaison de l'efficacité du traitement entre le groupe traité par l'azithromycine et celui traité par l'érythromycine (77).

Plusieurs études comme celles réalisées par Adair en 1998, Bush 1994, Rosenn 1995, confirment la meilleure tolérance du traitement par azithromycine par rapport à l'érythromycine, notamment par la diminution des nausées, vomissements, douleurs abdominales et l'anorexie, de façon significative (54).

Les nombreux effets indésirables conduisent à une mauvaise observance et à un arrêt prématuré du traitement par l'érythromycine.

L'échec du traitement est plus important chez les patientes traitées par l'érythromycine (18,62%) que celles traitées par l'azithromycine (7,6 %) (51).

En conclusion

Traditionnellement, le médicament recommandé pour le traitement dans l'infection à CT a été l'érythromycine pendant la grossesse. Cependant, ce médicament est généralement mal toléré en raison de ses effets secondaires gastro- intestinaux.

Plusieurs études ont montré que l'amoxicilline 500 mg 4 fois par jour pendant 7 jours, est aussi efficace que l'érythromycine dans l'éradication de l'infection à CT chez la femme enceinte.

Les résultats de Cochrane comprenant 11 études randomisées comparant l'efficacité de l'érythromycine, l'amoxicilline et de l'azithromycine chez les patientes atteintes d'une infection à *chlamydia trachomatis* pendant la grossesse montrent que les trois schémas d'antibiothérapie ont une efficacité d'environ 90% dans le traitement.

L'érythromycine a plus d'effets secondaires qui peuvent entraîner l'arrêt du traitement. L'amoxicilline ou l'azithromycine sont une alternative pour le traitement de l'infection à CT chez les femmes enceintes. Ils ont une grande efficacité et peu d'effets indésirables.

2. LES EFFETS INDESIRABLES LES PLUS FREQUENTS DES ANTIBIOTIQUES QUI PEUVENT CONDUIRE A L'ARRET DU TRAITEMENT

a. l'azithromycine

- Effets cutanéomuqueux et allergiques : Éruptions cutanées, photosensibilité (réaction cutanée lors d'une exposition au soleil ou aux UV), arthralgies, urticaires, prurit, rarement œdème de Quincke, réactions allergiques généralisées. De rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.
- Effets digestifs : Nausées, vomissements, diarrhée (rarement sévère), douleurs abdominales, pancréatite (affection du pancréas). De rares cas d'inflammation de l'intestin avec douleurs et diarrhées ont été rapportés.
- Effets hépatiques : Augmentation des enzymes hépatiques réversible à l'arrêt du traitement. Des cas isolés d'hépatites cholestatiques (affection du foie caractérisée par de la fièvre et des douleurs) ont été rapportés.
- Effets neurologiques : Sensations vertigineuses ; rares cas de convulsions.

b. l'érythromycine

- Manifestations digestives fréquentes : diarrhées, nausées, vomissements et des douleurs gastriques.
- Rares manifestations allergiques.

c. l'amoxicilline

- Rares manifestations allergiques.

3. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIBIOTIQUES UTILISES DANS LE TRAITEMENT DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

La prescription d'antibiotique chez la femme enceinte doit tenir compte des modifications physiologiques survenues au cours de la grossesse (vue dans la partie I). Ces modifications physiologiques au cours de la grossesse modifient aussi la pharmacocinétique des médicaments car ils ont une influence sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de ces médicaments.

a. Mécanismes d'action des antibiotiques utilisés dans le traitement de l'infection à Chlamydia trachomatis

-Mécanismes d'action du groupe des Bêta lactamines: l'amoxicilline. Ces antibiotiques sont actifs sur la paroi bactérienne de CT.

La paroi de CT a une composante spécifique (vue dans la partie caractéristique bactériologique), l'amoxicilline agit en inhibant la synthèse de la structure des parois bactériennes.

Les β -lactamines sont, pour la plupart, solubles dans l'eau et complètement ionisées en solution. De ce fait, elles ont quelques difficultés à diffuser à travers les membranes bactériennes.

Cependant, comme leur cible est située sur la partie externe de la membrane cytoplasmique, la paroi est le seul obstacle. En effet, les β -lactamines se fixent sur des protéines de la membrane cytoplasmique, les protéines liant les pénicillines (PLP). Ces PLP sont des enzymes impliquées dans la synthèse du peptidoglycane (PG) : les transpeptidases, les carboxypeptidases et les transglycosylases.

Les β -lactamines présentent une analogie structurale avec un constituant du PG en formation, le dipeptide D-ala-D-ala qui est le substrat naturel de ces enzymes. Elles agissent en « substrat suicide » et bloquent le fonctionnement de ces enzymes, inhibant ainsi la formation du PG (55).

Cependant l'action de l'amoxicilline sur CT est paradoxale, car le CE est dépourvu de peptidoglycane. L'analyse du génome de la bactérie a montré qu'elle possède tous les gènes nécessaires à la synthèse du peptidoglycane. L'hypothèse avancée repose sur la formation de peptidoglycane transitoirement au cours de la différenciation du CR en CE. L'amoxicilline va empêcher cette différenciation ce qui entraîne la formation de formes morphologiquement anormales, non cultivables (71).

La pénicilline va donc remplacer le substrat qui va permettre la synthèse du peptidoglycane.

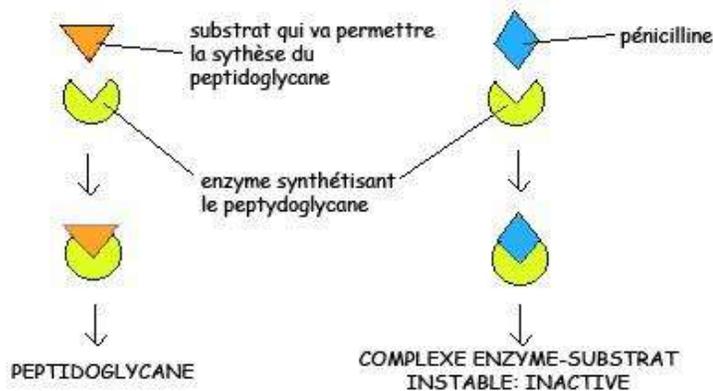


Figure 14. Mécanisme d'action de la pénicilline sur la bactérie (79).

-Mécanismes d'action du groupe des macrolides (azithromycine et érythromycine) et des lincosamides (clindamycine). Ces antibiotiques sont actifs sur la synthèse des protéines de *Chlamydia trachomatis* (56).

La synthèse des protéines s'effectue dans le cytoplasme au niveau du ribosome bactérien. Il faut donc, pour ces antibiotiques, traverser le PG et les diverses membranes pour arriver dans le cytoplasme et atteindre leur cible : le ribosome.

Dans cette catégorie sont regroupés des antibiotiques de structures chimiques différentes mais dont les modes d'action et les spectres d'activité sont similaires.

Les macrolides se fixent sur la cible : l'ARN ribosomal 23S de la sous-unité 50S du ribosome.

Les sites de fixation diffèrent légèrement selon les molécules, mais le mécanisme d'action est identique. La fixation du macrolide au ribosome entraîne l'inhibition de l'élongation du peptide en formation.

Les lincosamides ont le même mécanisme d'action et ces deux classes sont en général considérées comme bactériostatiques. Cependant, à fortes doses, notamment en intracellulaire où ces antibiotiques se concentrent, ces molécules sont bactéricides (57,58).

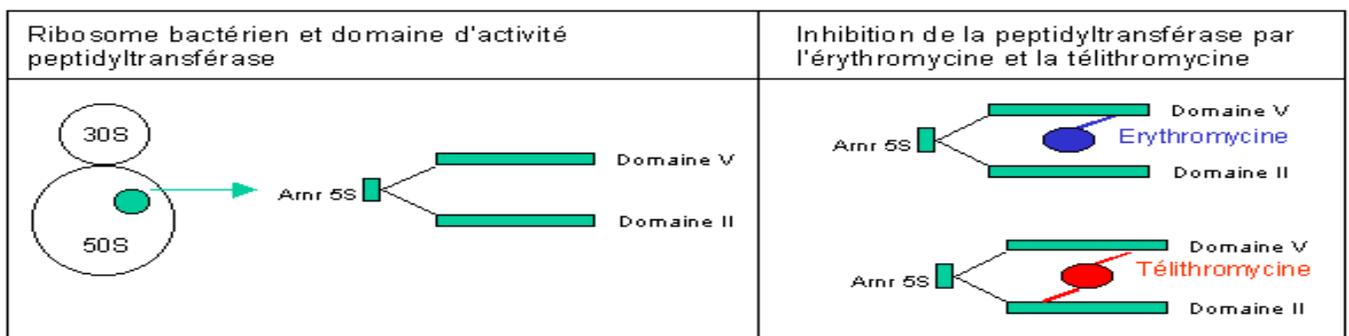


Figure 15. Mécanisme d'action des macrolides sur la bactérie (80).

b. Pharmacocinétique de ces antibiotiques chez la femme enceinte

ABSORPTION

La biodisponibilité des médicaments peut être modifiée par des modifications telles que les vomissements du premier trimestre, le retard de la vidange gastrique, l'augmentation du pH gastrique, la réduction du péristaltisme intestinal, la prolongation du temps de transit et l'augmentation du débit sanguin gastro-intestinal.

DISTRIBUTION

Le contenu hydrique de l'organisme augmente alors que la concentration en albumine plasmatique diminue, avec des conséquences sur la liaison des médicaments acides aux protéines. L'état de grossesse induit aussi une augmentation du volume plasmatique et du volume d'éjection cardiaque, et la présence de nouveaux sites de distribution que sont le fœtus et le liquide amniotique. Tout cela conditionne la demi-vie des médicaments et implique une diminution de la concentration plasmatique de 10 à 50%.

Le placenta se comporte comme une membrane semi-perméable laissant passer les molécules de poids moléculaire assez faible selon une loi de diffusion où intervient : la surface placentaire, l'épaisseur du placenta, la concentration de part et d'autre des membranes et les caractéristiques physicochimiques du médicament.

METABOLISME ET ELIMINATION

La filtration glomérulaire augmente progressivement jusqu' à doubler, en particulier au troisième trimestre, de sorte que les médicaments éliminés par le rein sont excrétés plus rapidement.

De plus, la progestérone entraîne des phénomènes d'induction sur certaines voies métaboliques hépatiques, même si le flux plasmatique hépatique et l'élimination biliaire sont beaucoup moins modifiés.

La plupart des modifications physiologiques commencent dès le début de la grossesse mais sont plus marquées en fin de grossesse.

Les rares études sur la pharmacocinétique des antibiotiques pendant la grossesse sont sujettes à des critiques car effectuées pendant le travail, avec un placenta sénescant, ou au cours de la grossesse à l'occasion d'un prélèvement par ponction du cordon ombilical. Dans les deux situations, il est rare que l'on puisse obtenir plus d'une paire de valeurs (foetale et maternelle) et donc une cinétique du médicament (68).

Quoi qu'il en soit, il semble que les taux sériques des antibiotiques soient inférieurs à ceux obtenus en dehors de la grossesse et le corollaire est que les doses devraient être augmentées, ce qui paradoxalement est rarement le cas, par inquiétude vis-à-vis de la mère et de son fœtus.

Les bêtalactamines ont fait la preuve de leur innocuité. Les pénicillines sont les antibiotiques les plus fréquemment prescrits. Elles traversent le placenta et donnent des taux élevés dans le cordon ombilical et le liquide amniotique. L'inconvénient majeur est le risque allergique.

Les lincosamides tels que la clindamycine, n'ont pas d'effets tératogènes connus. Les taux fœtaux sont d'environ 50 % des taux maternels. Des dosages amniotiques ont été réalisés dans 3 cas de chorioamniotite : le rapport sang maternel et liquide amniotique est faible (0,15), mais la concentration dans les membranes est bonne. Ils ne présentent pas de toxicité majeure (67).

L'érythromycine n'a pas d'effets secondaires chez le fœtus mais sa tolérance est variable. Elle entraîne des manifestations digestives (nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées). Cependant après une alerte qui tend à incriminer l'érythromycine dans des sténoses du pylore chez le nouveau-né, tant dis que d'autres études ont conclu en l'absence d'effets significatifs. D'autres études complémentaires devraient être menées. De plus l'érythromycine prise pendant la grossesse serait associée à un risque de cardiopathie (67).

L'érythromycine est fortement liée aux protéines et donc le passage transplacentaire est plus faible (5 à 10%) que celui des bêtalactamines (40 % pour l'ampicilline).

Il est important de noter que les taux sériques obtenus sont la plupart du temps bien supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices et peu de publications relatent des échecs dus à des doses d'antibiotiques insuffisantes.

Ces notions demeurent toutefois très théoriques et nous ne possédons que peu de données sur les concentrations sériques et tissulaires des différents antibiotiques au cours de la grossesse

CONCLUSION

L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis* est un problème de santé publique. Le dépistage des formes asymptomatiques, qui représentent 70% des cas, est une priorité. Les outils de diagnostics dont nous disposons depuis quelques années nous permettent maintenant de mener à bien cette lutte contre l'infection à CT. Les tests de dépistages sont rapides et efficaces.

Les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes sont de plus en plus contaminées par l'infection à CT, cela engendre des complications au cours de la grossesse et chez le nouveau-né.

La prise en charge de l'infection à *chlamydia trachomatis* a été simplifiée car les techniques de diagnostic ont été développés et permettent donc un dépistage plus facile.

La comparaison entre les différents traitements montre que l'azithromycine en monodose est un traitement facile qui a un coût élevé. Les différentes études montrent que l'amoxicilline est une alternative aux différents traitements du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son innocuité envers le fœtus et son faible prix.

Les posologies devraient être adaptées en fonction des modifications physiologiques de la femme enceinte qui entraînent des modifications pharmacocinétiques des médicaments mais peu d'études ont été menées sur le sujet. Même les taux sériques obtenus sont la plupart du temps bien supérieurs aux concentrations minimales inhibitrices, peu de publications relatent des échecs dus à des doses d'antibiotiques insuffisantes.

ANNEXES ANNEXE 1(26)

Prévalence de l'infection à Chlamydia chez les femmes dans les pays européens en fonction de J.S. Wilson et al. (25)

*Table 1. Prevalence of chlamydial infection among women in European countries according to J. S. Wilson et al. (7)**

Source (year)	Country	Reason for application	Age (years)	Period of study	Method of laboratory examination	Sample, n	Response rate, %	Prevalence, %
J. Paavonen and E. Vesterinen, 1982	Finland	Contraception PAP	18–40	1977–1980	Cell culture	298	Not indicated	6
D. Chi Nguyen <i>et al.</i> , 1989	France	Contraception	15–55	1987	Cell culture	306	Not indicated	17
C. J. Meijer <i>et al.</i> , 1989	Netherlands	PAP	35–55	1983–1984	DIF	2470	33	4.4
K. Persson <i>et al.</i> , 1991	Sweden	Contraception	12–25	1989–1990	Cell culture	306	77	6.0
J. R. Smith <i>et al.</i> , 1991	United Kingdom	PAP	15–58	1989–1994	Cell culture	197	Not indicated	12
L. O. Svensson <i>et al.</i> , 1994	Sweden	Preventive screening	16–20	1991–1992	EIA	751	77	2.1
Italian MEGIC Group, 1993	Italy	Contraception PAP	33	–	DIF	1321	Not indicated	3.9
C. Thompson and E. Wallace, 1994	United Kingdom	PAP	15–40	1992	DIF	287	Not indicated	1.7
J. J. Marinas <i>et al.</i> , 1997	Spain	Contraception PAP	15–35	1990–1993	Pace 2	2494	Not indicated	1
T. Nyari <i>et al.</i> , 1998	Hungary	Prenatal diagnostics	20–29	1994–1995	Pace 2	6161	Not indicated	5.9
K. Tchoudomirova <i>et al.</i> , 1998	Bulgaria	Preventive screening	16–46	1992–1995	EIA	231	Not indicated	6.1
J. Hopwood and H. Mallinson, 1999	United Kingdom	PAP	16–25	Not indicated	EIA	698	99	3.9
K. Kirkwood <i>et al.</i> , 1999	United Kingdom	Contraception	Less than 20	Not indicated	PCR	97	97	6.2
J. A. R. van den Hoek <i>et al.</i> , 1999	Netherlands	GP	15–40	1996–1997	LCR	2403	95.7	4.9
I. J. Bakken <i>et al.</i> , 2004 (30)	Norway	GP	16–24	1998–2000	Pace 2	898	Nenurodyta	2.4
I. Klavs <i>et al.</i> , 2004 (31)	Slovenia	Preventive screening	18–49	1999–2001	PCR	903	70.9	1.6
E. Filipp <i>et al.</i> , 2005 (32)	Poland	Not indicated	16–19	2002–2004	PCR	249	Nenurodyta	3.2
S. Levidiotou <i>et al.</i> , 2005 (33)	Greece	Various	18–55	1998–2004	PCR LCR	8834	Nenurodyta	2.9

*supplemented by authors. PCR – polymerase chain reaction, LCR – ligase chain reaction, EIA – enzyme immunoassay, DIF – direct immunofluorescence, PAP – oncocyotological smear according to Papanicolaou, GP – general practitioner, Pace 2 – nuclein acid hybridization test.

ANNEXE 2 (34)

La synthèse des conclusions de ces recommandations et du rapport d'évaluation est présentée dans le tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des 18 recommandations et du rapport d'évaluation sur les tests de détection directe de *Chlamydia trachomatis*

	Techniques de détection directe de la bactérie			
	Biologie moléculaire AVEC amplification	Biologie moléculaire SANS amplification	Culture cellulaire	Détection par méthode immunologique
	Technique - évaluée 19 /19 - recommandée 17/19 - avantages & inconvénients analysés mais sans conclusion 2/19	Technique - évaluée 6/19, - non recommandée 2/6, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 3/6, - utilisation possible, mais résultat positif à confirmer par un autre test 1/6	Technique - évaluée 9/19, - utilisation limitée aux laboratoires spécialisés, cas médico-légaux, échantillons sanglants 4/9, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 3/9, - recommandée dans LGV [†] 1/9, - non recommandée en routine 1/9	Technique - évaluée 8/19, - non recommandée 4/8, - avantages&inconvénients, pas de conclusion 4/8
Infections génitales basses	- évaluée 6/19 - recommandée 6/19	- *	-	-
Infections génitales hautes (hors LVG)	- évaluée 1/19 - recommandée 1/19	-	-	-
LGV	- évaluée 10/19, - recommandée 10/19	-	- recommandée 1/19	-
Arthrite réactionnelle	- évaluée 1/19, - recommandée 1/19	-	-	-
Pneumopathie du nourrisson	- évaluée 1/19, - recommandée 1/19	-	- recommandée 1/19	-

LVG – lymphogranulomatose vénérienne

* aucune recommandation n'en parle, [†] pour les prélèvements rectaux, car présence d'inhibiteurs de l'amplification.

ANNEXE 3 (34)

PROPOSITIONS DE REVISION DE LA NABM PAR LE GROUPE D'EXPERTS DE LA CHAP DE BIOLOGIE MEDICALE

L'argumentaire complet du groupe d'experts est présenté en annexe III.
Les propositions de modifications de la NABM ainsi que les principaux arguments du groupe sont résumés dans le tableau 3 :

Tableau 3. Conclusions du groupe d'experts

Libellé actuel de la NABM	Tests directs	
	Proposition	Principaux arguments
Recherche d'ADN ou d'ARN par hybridation moléculaire avec amplification génique (urines, sperme, liquide de ponction, sécrétions broncho-pharyngées, péritoine, conjonctive). Une seule cotation par patient.	MODIFICATION	Méthode actuelle de référence. A étendre donc à l'ensemble des situations cliniques et donc des prélèvements. Meilleures performances diagnostiques, sensibilité supérieure à 95 %. Méthode reproductible (moyennant le respect des bonnes pratiques), rapide. Localisation et nombre de prélèvements en fonction du tableau clinique.
Recherche d'ADN ou ARN par hybridation moléculaire sans amplification génique (endocol, urètre, conjonctive) Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité inférieure ou égale 80 % Non adaptée à des prélèvements non invasifs.
Recherche par culture, l'identification des inclusions intracellulaires utilisant obligatoirement des anticorps monoclonaux. Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité variable, peut être inférieure à 50%. Technique complexe, longue, non adaptée à des prélèvements acellulaires.
Recherche directe isolée et exclusive par méthode immunologique (quel que soit le nombre d'antigènes). Une seule cotation par patient.	SUPPRESSION	Sensibilité variable, lecteur-dépendante. Non adaptée à tous les prélèvements.
Tests indirects (sérologie)		
Sérologie bactérienne <i>Chlamydia trachomatis</i> (IgG et, en cas de positivité, IgA ou IgM). Sur prescription explicite.	MODIFICATION	Non justifiée dans les infections basses. A utiliser en cas de suspicion d'infection haute. Pour les IgM, l'indication est limitée à la pneumopathie du nouveau-né. Supprimer la recherche des IgA, car elles n'ont pas de valeur diagnostique additionnelle après la réalisation du dosage des IgG. Dosage des IgG uniquement en utilisant le peptide recombinant MOMP, car spécifique d'espèce.

ANNEXE 4 (34)

	Contexte symptomatique	Contexte asymptomatique	Commentaires
chez la femme	<ul style="list-style-type: none"> * écouvillonnage de l'endocol, l'urètre, prélèvement vulvo-vaginal * prélèvements per-coelioscopie (liquide péritonéal ; liquide de Douglas, biopsie de tissus) 	<ul style="list-style-type: none"> * 1^{er} jet d'urine * auto prélèvement vulvo vaginal 	<p>chez la femme, <u>dans le cadre d'une infection génitale vue en consultation gynécologique</u>, le meilleur prélèvement est celui du col (en association avec celui de l'urètre ou le vagin pour augmenter les chances de diagnostic).</p> <p><u>Chez la femme asymptomatique, l'auto-prélèvement vaginal</u> est non seulement très bien accepté aussi bien en médecine préventive qu'en CPEF mais encore il détecte [9] mieux l'infection à <i>C. trachomatis</i> que le premier jet d'urine, ce qui confirme les résultats d'autres études [12-14].</p> <p>L'écouvillon est envoyé sec dans son étui au laboratoire d'analyse ce qui facilite son transport.</p>
chez l'homme	<ul style="list-style-type: none"> * écouvillonnage de l'urètre * 1^{er} jet d'urine * sperme 	1 ^{er} jet d'urine	
chez l'homme et la femme	ulcération génitale, anus (biopsie rectale), gorge, conjonctive, liquide articulaire.	anus, gorge	<p><u>en cas de suspicion de rapport anal et/ou pharyngé</u>, il est important d'explorer ces deux sites par un écouvillonnage anal et/ou pharyngé.</p> <p>l'écouvillonnage pharyngé peut se faire au cours de l'examen clinique de la gorge par le médecin ou par une infirmière.</p> <p><i>A l'heure actuelle, on manque de données de sensibilité sur l'auto-prélèvement par gargarisme : ce mode de prélèvement n'est pas à retenir actuellement.</i></p> <p>quant au prélèvement anal, si le patient est asymptomatique, le prélèvement peut être réalisé par lui-même ou au cours d'une anoscopie. En cas de symptomatologie à type d'écoulement, on peut recueillir l'écoulement mais l'observation de tels symptômes doit amener le patient à consulter un proctologue qui pourra réaliser des</p>

ANNEXE 4 suite (34)

			prélèvements plus profonds (biopsie rectale, par exemple) au cours d'une rectoscopie [15].
chez le nouveau-né	écouvillonnage de la conjonctive, de la gorge, sécrétions bronchiques		

ANNEXE 5(61)

Table 1 Demographic characteristics, other maternal infections and pregnancy complications of women with and without *Chlamydia trachomatis* infection, Washington State 2003

	Chlamydia infection (n = 851) n* (%)	No chlamydia infection (n = 3404) n* (%)
Maternal age (years)		
13-17	89 (10.5)	99 (2.9)
18-19	155 (18.2)	213 (6.3)
20-24	392 (46.1)	850 (25.0)
25-29	123 (14.5)	913 (26.8)
30-34	61 (7.2)	854 (25.1)
>35	30 (3.5)	474 (13.9)
Maternal race		
White	494 (59.4)	2441 (72.6)
African American	71 (8.5)	149 (4.4)
Native American	69 (8.3)	67 (2.0)
Asian	79 (9.5)	303 (9.0)
Hispanic	116 (14.0)	369 (11.0)
Other	2 (0.2)	35 (1.0)
Unmarried	598 (70.8)	982 (29.0)
Maternal education (years)		
0-8	49 (5.9)	154 (4.6)
9-11	321 (38.5)	493 (14.7)
12-13	405 (48.6)	1581 (47.2)
14-20	59 (7.1)	1122 (33.5)
Maternal smoking during pregnancy (cigarettes/day)		
None	602 (71.1)	3031 (89.7)
1-9	122 (14.4)	158 (4.7)
≥10	123 (14.5)	189 (5.6)
Number of prenatal care visits (mean)	9.8	10.7
Month prenatal care began (mean)	3.1	2.5
Adequacy of prenatal care†		
Inadequate	184 (26.3)	407 (15.8)
Intermediate	240 (34.3)	941 (36.6)
Adequate	222 (31.7)	994 (38.6)
Intensive	54 (7.7)	232 (9.0)
Other infections and complications		
Gonorrhoea	23 (2.7)	1 (<0.01)
Syphilis	2 (0.2)	0 (0.0)
Genital herpes	45 (5.3)	80 (2.4)
Hepatitis B	7 (0.8)	14 (0.4)
Hepatitis C	4 (0.5)	4 (0.1)
Group B streptococcus	187 (22.0)	536 (15.8)
Chorioamnionitis	18 (2.1)	62 (1.8)
Newborn in NICU	64 (7.6)	158 (4.7)

NICU, neonatal intensive care unit.

*Numbers may not add to the total because of missing data.

†According to Kotelchuck scale.²⁰

BIBLIOGRAPHIE

1. Goulet V, Warszawski, J., Barbeyrac de, B., Raheison, S., Beltzer, N., Bozon, M., CSF Group. Prevalence of genital *Chlamydia trachomatis* infection in France in the national population based survey CSF. In: Sixth Meeting of the European Society for Chlamydia Research, 1-4 July, 2008. Aarhus, Denmark, 2008.
2. J.M. Bohbot, Chlamydia trachomatis: the enemy of the fallopian tube, publié par Elsevier Masson SAS,2011.
3. Gilles Kayem, Frédéric Batteux, Immunologie de la grossesse 2008, presse médicale volume 37, numéro 11, pages 1612-1619 nov. 2008
4. Bertille de Barbeyrac, Céline-Marie Bébéar et Christiane Bébéar, Précis de bactériologie clinique ESKA 2007. p 1607- 1619.
5. K. Jaston, G. Greub, signes d appel, diagnostic et traitement revue médicale Suisse Chlamydia: Numéro 3013 sujet maladies infectieuses, 2012.
6. Bebear C. Mycoplasmes et Chlamydiae. Paris : Elsevier, 2002 : 145 p. <http://www.microbeedu.org/etudiant/chlamydia.html>
7. <http://www.microbeedu.org/etudiant/chlamydia.html> (vues en microscopie électronique, Dr Mortemousque, Pr Gendre, Laboratoire de Microscopie électronique, Université de Bordeaux I): de Barbeyrac (Université Victor Ségalen, Bordeaux 2, Centre National de Référence des Infections à *Chlamydia*)(20.05.03)
8. <http://pedagogie.acmontpellier.fr> Moreda R. Schéma : Cycle de multiplication de Chlamydia Trachomatis. http://pedagogie.acmontpellier.fr/Disciplines/sti/biotechn/documents/chlamydia_cycle.pdf, consulté en septembre 2010.
9. Bertille de Barbeyrac, Sophie Raheison, Sylvie Cado, Sabine Trombert, François Normandin, Maïthé Clerc, Vincent Clairet, Christiane Bébéar, Véronique Goulet, Recherche de la présence en France du variant suédois de chlamydia trachomatis en 2007.
10. Doury B, Leurent B, Bianchi A, Rouvier J, Perufel A, Warszawski J. Prévalence de *Chlamydia trachomatis* chez des étudiants de l'Université Paris 5, France, 2003-2005. BEH 2006;(37- 38):284-5.
11. Bianchi A, de Moegen F, Creuzy MJ, Goureau R, Debonne E, Piet E. Dépistage des infections à *Chlamydia trachomatis* dans les Centres de planification familiale de Seine-Saint- Denis et intérêt de l'auto-prélèvement, France, 2005. BEH 2006;(37-38):282-3.

- 12.** Véronique Goulet (v.goulet@invs.sante.fr)¹, Bertille de Barbeyrac², Sophie Raheison², Muriel Prudhomme³, Annie Velter¹, Caroline Semaille¹, Josiane Warszawski^{4,5,6} et le groupe CSF Enquête nationale de prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* (volet NatChla de l'enquête CSF 2006). À quelles personnes proposer un dépistage ?
- 13.** Goulet V, Warszawski J., De barbaeyrac B. Facteurs de risque des chlamydioses urogénitales dans la population générale Française. Enquête Natchla ,INS, nov 2008.
- 14.** Vesta kucinskiene, Indre Sutaitė, Skaidra Valiukeviciene, Zemyna Milasauskiene, Marius Domeika. Prevalence and risk factors of genital *Chlamydia Trachomatis* infection. Medicina 2006.
- 15.** http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/0805_ter_review_of_chlamydia_control_activities.pdf, consulté en septembre 2010.
- 16.** Low N. Current status of chlamydia screening in Europe. Eurosurveillance 2004; 8:5.
- 17.** Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. Sex Transm Infect 2004; 80:255–63.
- 18.** Content source: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Division of STD Prevention. Page last reviewed: November 22, 2010, Page last updated: November 22, 2010.
- 19.** World Health Organisation. Global prevalence and incidence of selected curable sexually transmitted infections. Overview and estimates. Geneva :WHO ;2001.
- 20.** http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/pdf/chlamydia_trachomatis.pdf, consulté en septembre 2010.
- 21.** Epidemiology main points (routine surveillance data). (Reviewed on 23 November 2005). Available from : URL : http://www.hpa.org.uk/infection/topics_az/hiv_and_sti/chlamydia/epidemiology/htm#.) #. Consulté en septembre 2010.
- 22.** Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in woman: results from a cohort study. AIDS 1993;7:95-102.
- 23.** Fleming DT, Wasserheit JN. From epidemiological synergy to public health policy and practice: the contribution of sexually transmitted diseases to sexual transmission of HIV infection. Sex Transm Infect 1999;75:3-17.
- 24.** Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, et al. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. Hum Reprod Update 2002;8(4):385-94.

- 25.** Centers for Disease Control and Prevention. Chlamydia screening among sexually active young female enrollees of health plans — United States, 2000–2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(14):362-5.
- 26.** Wilson JS, Honey E, Templeton A, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, et al. A systematic review of the prevalence of *Chlamydia trachomatis* among European women. *Hum Reprod Update* 2002;8(4):385-94.
- 27.** Ramos BR, Polettini J, Marcolino LD, Vieira EP, Marques MA, Tristão AR, Nunes HR, Rudge MV, Silva. Prevalence and risk factors of Chlamydia trachomatis cervicitis in pregnant women at the genital tract infection in obstetrics unit care at Botucatu Medical School, São Paulo State University-UNESP, Brazil.. Janvier 2011.
- 28.** <http://www.avert.org/std-statistics.htm>, Consulté en septembre 2010.
- 29.** http://www.who.int/hiv/pub/sti/who_hiv_aids_2001.02.pdf, Consulté en septembre 2010.
- 30.** <http://journal.nzma.org.nz/journal/117-1194/889/> Consulté en septembre 2010.
- 31.** Ann Acad Med Singapore. Prevalence of Chlamydia trachomatis in Singaporean women undergoing termination of pregnancy. Gopalakrishnakone D, Appan DP, Singh K. Department of Obstetrics and Gynaecology, National University Hospital, Singapore. 2009 May;38(5):457-4.
- 32.** Quereux C., Bory J.P., Ducasse D., Heyte A. Adolescente, contraception et MST. *Genesis*, novembre 2001 n°70
- 33.** ANAES EVALUATION DU DEPISTAGE DESINFECTIONS URO-GENITALES BASSES À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* EN FRANCE [Tome 2] FEVRIER 2003 ANAES. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France. Paris: Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2003: <http://www.anaes.fr>
- 34.** HAS, DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE L'INFECTION À *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* AVIS SUR LES ACTES Classements NABM : sous-chapitres 6-03, 7-04, 16-01 - codes : 1307, 5254, 5255, 5256, 5257 Juillet 2010 Référence des données Haute Autorité de Santé / Service évaluation des actes professionnels / juillet 2010 Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*.

- 35.** THOMAS C. QUINN,^{1,2*} LAURA WELSH,² ANDREW LENTZ,^{2,3} KIMBERLY CROTCHFELT,² JONATHAN ZENILMAN,^{2,3} JAMES NEWHALL,⁴ AND CHARLOTTE GAYDOS²JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, American Society for Microbiology Diagnosis by AMPLICOR PCR of *Chlamydia trachomatis* Infection in Urine Samples from Women and Men Attending Sexually Transmitted Disease Clinics June 1996, p. 1401–1406 Vol. 34, No. 6, Copyright q 1996.
- 36.** D. Taylor-Robinson, B J Thomas Genitourin Med Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infections , 1991;67:256-266.
- 37.** Burczak, J. D., M. A. Chernesky, S. J. Tomazic-Allen, T. C. Quinn, J. Carrion, J. Schachter, H. Hu, W. E. Stamm, and H. H. Lee. Application of ligase chain reaction to the detection of *Chlamydia trachomatis* in urogenital specimens from men and women, p. 332. In J. Orfila, G. I. Byrne, M. A. Chernesky, et al. (ed.), Chlamydia infections. Societa Editrice Esculapio, Bologna, Italy.1994.
- 38.** Chernesky, M., D. Jang, and H. Lee. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections in men and women by testing first-void urine by ligase chain reaction. J. Clin. Microbiol.1994, 32:2682–2685.
- 39.** Lee, H. H., M. A. Chernesky, J. Schachter, J. D. Burczak, W. W. Andrews, S. Muldoon, G. Leckie, and W. E. Stamm. Diagnosis of *Chlamydia trachomatis* genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine.1995 Lancet 345:213–216.
- 40.** Van Doornum, G. J. J., M. Buimer, M. Prints, C. J. M. Henquet, R. A. Coutinho, P. K. Plier, S. Tomazic-Allen, H. Hu, and H. Lee. 1995. Detection
- 41.** Barnes, R. C. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clin. Microbiol ,1989,Rev. 2:119–136.
- 42.** Mahony, J., and M. Chernesky. Effect of swab type and storage temperature on the isolation of *Chlamydia trachomatis* from clinical specimens. J. Clin. Microbiol. 1985 22:865–867.
- 43.** Ridgway, G. L., G. Mumtaz, J. A. Robinson, M. Franchini, J. Burczak, and H. Lee. Comparison of the ligase chain reaction (LCR) with multiple passage cell culture for the diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infection in urine and cervical specimens from women, p. 354. In J. Orfila, G. I. Byrne, M. A. Chernesky, J. T. Grayston, R. B. Jones, G. L. Ridgway, P. Saikku, J. Schachter, W. E. Stamm, and R. S. Stephens (ed.), Proceedings of the Eighth International Symposium on Human Chlamydial Infections. Societa Editrice Esculapio, Bologna, Italy,1994.
- 44.** Chapin-Robertson, K.. Use of molecular diagnostics in sexually transmitted diseases: critical assessment. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 1993,16:173–184.

- 45.** Leonardi, G. P., M. Seitz, R. Edstrom, J. Cruz, P. Costello, and K. Szabo.. Evaluation of three immunoassays for detection of *Chlamydia trachomatis* in urine specimens from asymptomatic males. *J. Clin. Microbiol.* 1992,30:2793–2796.
- 46.** Schachter, J., W. E. Stamm, M. A. Chernesky, E. W. Hook III, R. B. Jones, F. N. Judson, J. A. Kellogg, B. LeBar, P. A. Mardh, and W. M. McCormack.. Nonculture tests for genital tract chlamydial infection: what does the package insert mean, and will it mean the same thing tomorrow? *Sex. Transm. Dis.* 1992,19:243–244.
- 47.** Svensson, L. O., I. Marcs, and S. E. Olsson.. Detection of *Chlamydia trachomatis* in urinary samples from women. *Genitourin. Med* 1991. 67:117–119.
- 48.** Gaydos, C., and T. C. Quinn. DNA amplification assays: a new standard for diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections, *article Venereology* 1995.8:164–169.
- 49.** Quinn, T. C.. Recent advances in diagnosis of sexually transmitted diseases. *Sex. Transm. Dis* 1994. 21(No. 2 Suppl.):S19–S27.
- 50.** Weinstock, H., D. Dean, and G. Bolan. *Chlamydia trachomatis* infections. *Infect. Dis. Clin. N. Am* 1994. 8:797–819.
- 51.** The Cochrane Collaboration, Interventions for treating genital chlamydia trachomatis infection in pregnancy (Review) Published by JohnWiley & Sons, Ltd Copyright © 2009.
- 52.** Wiley-Liss, Infectious Randomized Prospective Study Comparing Erythromycin, Amoxicillin, and Clindamycin for the Treatment of *Chlamydia trachomatis* in Pregnancy, *article Diseases in Obstetrics and Gynecology* 2:205-209 (1995) (C) 1995 Inc.
- 53.** M. Nadafia,* , K.H. Abdalia, M.E. Parsanejadb, A.R. Rajae-Fardc, M. Kaviania A comparison of amoxicillin and erythromycin for asymptomatic *Chlamydia trachomatis* infection in pregnancy , *article de international journal of Gynecology et Obstétric*, September 2004; received in revised form 9 February 2005; accepted 9 February 2005
- 54.** E. Pitsouni, Christos Lavazzo, Stavros, Athanasiou Matthew, E. Falages, single-dose Azithromycin versus Erythromycin versus Amoxicillin for *Chlamydia Trachomayis* infection during pregnancy a meta analysis of randomised cotrolled trials, *article de International Journal of Antimicrobial Agents* 30 (2007) p 213-221.
- 55.** William J. Hueston, MD; Jill Gunlikson Lenhart, Decision Analysis to Guide Antibiotic Selection for *Chlamydia* Infection During Pregnancy, *article MD Arch Farn Med*. nov-dec 1997;6:551-555A
- 56.** B. Rammaert, S. Alfandari, *Macrolides*, *Article Maladies infectieuses*, Elsevier , 2006 [8-004-G-10] Doi : 10.1016/S1166-8598(06)41675-6 EMC

- 57.** GAUDY C., BUXERAUD J., Antibiotiques: pharmacologie et thérapeutique, Paris, Elsevier, 2005
- 58.** JEHL F., CHOMARAT M., GERARD A., *De l'antibiogramme à la prescription*, 2ème édition, Marcy-L'étoile, Biomérieux, 2003
- 59.** Paul Claman, MD; Baldwin Toye, MD; Rosanna W. Peeling, PhD; Peter Jessamine, MD; Judy Belcher, SEROLOGIC EVIDENCE OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS INFECTION AND RISK OF PRETERM BIRTH RN This paper was presented at the 14th World Congress of Gynecology and Obstetrics, Montreal, Sept. 24 to 30, 1994. Reprintrequests to:Dr. Paul Claman, 552-737ParkdaleAve., Ottawa ON K/Y4E9;fax 613 724-4942
- 60.** S.Rastogia, B.Dasb, S.Salhan b, A.Mittal a,International Effect of treatment for Chlamydia trachomatis during pregnancy Journal of Gynecology and Obstetrics 80, 2003.
- 61.** Magaly M Blas, Fredy A Canchihuaman, Isaac E Alva, Stephen E Hawes.Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State Sex Transm Infect 2007;83:314–318.
- 62.**Joshua R. Mann, Suzanne McDermott, Tariq Gill Département de médecine familiale et préventive, Université de Caroline du Sud. Sexually transmitted infection in associated with inscreased risk of preterm birth in south Carolina women insured by Medicaid, the journal of maternal et fetal, juin 2010, vol 23.
- 64.** Johnson HL, Ghanem KG, Zenilman JM, Erbelding .Les infections sexuellement transmissibles et les issues défavorables de grossesse chez les femmes fréquentant les centres-villes sexuellement transmissibles cliniques des maladies. Source Département de santé internationale, l'Université Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205, Etats-Unis. hjohnson@jhsph.edu
- 65.** Barbeyrac de B., Bebear C. Chlamydia. Actualités permanentes en bactériologie clinique. ESKA ;octobre 2002. p116
- 66.** Bebear C. Mycoplasmes et Chlamydiae. Paris : Elsevier, 2002 : 145 p.
- 67.** E.Robert Gnansia Référence Antibiotique et grossesse, Elseveir SAS 2006.
- 68.** <http://www.medixdz.com>.Antibiotique chez la femme enceinte et allaitante Copyright Medix cours de médecine 2003/2011. Consulté en septembre 2010.
- 69.** Anouk E. Muller, P. Joep Dörr, Johan W. Mouton, Joost De Jongh, Paul M. Oostvogel, Eric A. P Steegers, Rob A. Voskuryl et Melndert Dahol. The influence of labour on the pharmacokinetics of intravenously asministered amoxicillin in pregnant Women

Pharmacokinetics of Amoxicillin in Maternal, Umbilical Cord, and Neonatal, article de British journal of Clinical Pharmacology, dec 2008.

70. Claire Lajus, Denis Roux, Dominique Dallay, Hélène Renaudin, Bertille De Barbeyrac, Christiane Bébéar, Olivier Jourdain, Infection   Chlamydia et mycoplasmes au cours de la grossesse, article EMC Obst etricque, (Obst etricque (5-041-A-10)) 1998.

71. C. Bébéar, B. De Barbeyrac, S. Pereyre, C.M. Bébéar. Résistance aux antibiotiques chez les mycoplasmes et les chlamydiae, Elsevier Masson, vol 6 né 4 décembre 2004,

72. Steven S. Immunological aspects of genital chlamydia infections. Witkin, article Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol. 16, N 6, pp 865-874, 2002.

73. Michel Alary, Jean-Marie Moutquin, Myrto Mondor, Marc Boucher, André Fortier, Jean-Jacques Pinault, Ga etan Paris, Simon Carrier Chamberland, Harold bernatchez, Jean-François Paradis. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital Chlamydial infection in pregnancy, Lancet, novembre 1994.

74. Magaly m blas, Fredy A Canchihuaman, Isaac E Alva and Stephen E Hawes. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Wahington State, article de sexually Transmitted infections, July 2007.

75. Achchhe L Patel, Divya Sachdev, Poonam Nagpal, Uma Chaudhry, Subash C Sonkar, Suman L Mendiratta, and Daman Saluja. Prevalence of Chlamydia infection among women visiting a gynecology outpatient department: evaluation of an in-house PCR assay for detection of Chlamydia Trachomatis, article de annals of clinical Microbiology and Antimicrobials, 2010(9:24).

76. Maria José Penna, Perinatal morbidity and mortality associated with Chlamydial infection: a meta-analysis study. Brazilian Journal of infectious Diseases. .nov-dec 2011.

77. M.S. Edwards, R.B Newman, S.G. Carter, F.W. LeBoeuf, M.K. Menard, and K.P Rainwater. Randomized clinical trial of Azithromycin vs. Erythromycin for the Treatment of Chlamydia Cervicitis in Pegnancy, article infect disobstet gynecol, 1996.

78. <http://www.microbe-edu.org/etudiant/chlamydia.html>. Consulté en septembre 2010.

79. <http://tperesistpenicilline.doomby.com/pages/penicilline/mode-d-action-de-la-penicilline-action-sur-la-paroi-bacterienne.html>. Consulté en septembre 2010.

80. <http://www.antiinfectieux.org/antiinfectieux/PLS/Macrolides/PLS-macrolides-mecanisme-action.html>. Consulté en septembre 2010.

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire/....

Nom : AKROUR
Prénom : SABRINE

Titre de la thèse : PRISE EN CHARGE DE L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Mots-clés : *Chlamydia trachomatis*, grossesse, méthodes de diagnostic, les complications, le traitement antibiotique adapté.

Résumé :

Les infections à *Chlamydia* sont des infections transmissibles sexuellement (ITS) causées par une bactérie appelée *Chlamydia trachomatis* (CT).
L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis* est la première cause des infections sexuellement transmissibles d'origine bactérienne dans les pays industrialisés.
L'infection à *Chlamydia trachomatis*, chez la femme enceinte, lorsqu' elle n'est pas traitée peut entraîner des complications graves.
Les infections à *Chlamydia trachomatis* en période de grossesse sont associées à une rupture prématurée de la poche des eaux, à une naissance prématurée et à un retard de croissance intra utérin.
La prise en charge de l'infection à *chlamydia trachomatis* chez la femme enceinte passe par un dépistage précoce et un traitement antibiotique adapté.
La prise en charge de l'infection à *Chlamydia trachomatis* a été simplifiée car les techniques de diagnostic ont été développés et permettent donc un dépistage plus facile.
La comparaison entre les différents traitements montre que l'azithromycine en monodose est un traitement facile qui a un coût élevé .Les différentes études montrent que l'amoxicilline est une alternative aux différents traitements du fait de son efficacité, de sa bonne tolérance et de son innocuité envers le fœtus et son faible prix.

Président : M. Michel LUYCKX, Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et biologiques de Lille.

Assesseur : M. Nicolas KAMBIA, Maître de Conférences à la faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Membre extérieur : Mme. Karine ROTH, Pharmacien à Loos.