

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

**Soutenue publiquement le 23/11/2016
par Sonia AAZIB**

***CHLAMYDIA TRACHOMATIS* :
LES INFECTIONS CHEZ
LE NOUVEAU-NE**

Membres du jury :

Présidente : Christel NEUT, Maître de Conférences en Bactériologie à l'Université de Lille 2

Assesseur : Annie STANDAERT, Maître de Conférences en Parasitologie à l'Université de Lille 2

Membre extérieur : Jean-Pierre LAMOTHE, Pharmacien titulaire à Paris



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

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



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice-présidents :	Professeur Alain DUROCHER Professeur Régis BORDET Professeur Eric BOULANGER Professeur Frédéric LOBEZ Professeur Murielle GARCIN Professeur Annabelle DERAM Professeur Muriel UBEDA SAILLARD Monsieur Ghislain CORNILLON Monsieur Pierre RAVAUX Monsieur Larbi AIT-HENNANI Madame Nathalie ETHUIN Madame Ilona LEMAITRE
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie STANDAERT
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia MELNYK
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas MORGENROTH
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie

M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

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.**

REMERCIEMENTS

Je remercie tous les membres du jury, de m'avoir fait l'honneur de leur présence, et d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse.

A Madame NEUT,

Merci d'avoir bien voulu m'épauler tout au long de cette épreuve. Merci de votre aide, de votre simplicité et de vos bons conseils. Merci de m'avoir orientée et guidée pour cette rédaction. Merci également de votre présence en tant que Présidente membre du jury.

A Madame STANDAERT,

Merci de votre présence en tant que membre du jury assesseur. Je vous remercie de m'avoir fait cet honneur.

A Monsieur LAMOTHE,

Merci de m'avoir incitée à passer le cap rapidement. Je vous remercie pour votre soutien et votre présence.

A ma famille,

Merci de m'avoir toujours soutenue et motivée dans les épreuves de ma vie. A mes parents, à mon frère Mohamed ainsi que mes deux sœurs Nora et Wasila : merci de votre bonne humeur à toute épreuve. Avec tout mon amour.

A mes amis,

Merci pour votre présence qu'elle soit proche ou éloignée.

A Matthieu,

Merci pour ton aide, tes connaissances techniques et ton soutien. Tu m'as été d'une grande aide. Tu as joué un rôle essentiel pendant cette période.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	7
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES FIGURES.....	10
INTRODUCTION.....	12
I GENERALITE SUR <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i>	13
1 Épidémiologie	13
1.1 <i>Sur le plan mondial</i>	13
1.2 <i>Sur le plan Européen</i>	13
1.3 <i>En France</i>	13
1.4 <i>En fonction de différentes données épidémiologiques</i>	14
1.4.1 Le sexe	14
1.4.2 L'âge.....	15
1.4.3 Autres	15
2 Taxonomie.....	16
2.1 <i>Ordre des chlamydiales</i>	16
2.2 <i>Famille des Chlamydiaceae</i>	17
2.3 <i>Chlamydia Trachomatis</i>	18
3 Caractères microscopiques de l'espèce.....	20
3.1 <i>Lipopolysaccharide</i>	21
3.2 <i>Chlamydia outer membrane complex (COMP)</i>	21
3.3 <i>Phospholipides de membranes et PMP</i>	22
4 Cycle de développement	23
5 Structure antigénique.....	24
6 Habitat et modes de transmissions	24
7 Pouvoir pathogène, la clinique	25
7.1 <i>Infections chez l'homme</i>	26
7.1.1 Infections aiguës	26
7.1.1.1 Les urétrites	26
7.1.2 Infections chroniques	27
7.1.2.1 Les épидидymites et orchi-épididymites	27
7.1.2.2 Les prostatites.....	27
7.2 <i>Infections chez la femme</i>	27
7.2.1 Infections aiguës	27
7.2.2 Infections chroniques	28
7.2.3 Syndrome de <i>Fitz-Hugh-Curtis</i>	28

7.3	<i>Infections communes aux deux sexes</i>	28
7.3.1	La lymphogranulomatose vénérienne (LGV)	28
7.3.2	Trachome	30
7.3.3	Arthrite réactionnelle	31
7.4	<i>Affections néonatales</i>	31
8	Point sur le variant suédois.....	32
9	Immunité	33
9.1	<i>Immunité innée</i>	34
9.1.1	L'épithélium.....	34
9.1.2	Les toll like receptors (TLR)	35
9.1.3	Les sécrétions vaginales.....	36
9.1.4	Macrophages, cellules dendritiques (CD) et cellules épithéliales	36
9.1.5	Natural Killers (NK)	36
9.2	<i>Immunité adaptative</i>	37
9.2.1	Les immunoglobulines.....	37
9.2.2	Les lymphocytes	37
9.3	<i>Réponse immunitaire et modèle animal</i>	38
9.4	<i>Vaccination</i>	39
9.4.1	Vaccination et modèle animal	40
9.4.2	Chez l'homme	40
10	Dépistage.....	42
11	Méthodes de diagnostic	43
11.1	<i>Prélèvements génitaux</i>	43
11.1.1	Prélèvements lors d'urétrites.....	43
11.1.2	Prélèvements lors d'épididymites ou orchi-épididymites	44
11.1.3	Prélèvements lors de prostatites	44
11.1.4	Prélèvements lors de cervicites	44
11.1.5	Prélèvements lors de salpingites	44
11.2	<i>Prélèvements extra-génitaux</i>	44
11.2.1	Prélèvements anaux.....	44
11.2.2	Prélèvements lors de LGV	44
11.2.3	Prélèvements oculaires.....	45
11.2.4	Prélèvements pharyngés.....	45
11.3	<i>Transport</i>	45
11.4	<i>Examens bactériologiques</i>	45
11.4.1	Examens directs	45
11.4.1.1	Examens macroscopiques.....	45
11.4.1.2	Examens microscopiques	46
	A Les colorations	46
	B Immunofluorescence (IF).....	47
	C Elisa.....	47
	D Culture	47
	E Biologie moléculaire, détection du génome bactérien avec/sans amplification génique	48
11.4.2	Examens indirects	51
11.4.2.1	Sérologie.....	51

12	Antibiogramme.....	51
13	Traitements.....	52
14	Suivi thérapeutique.....	53
II	<i>Chlamydia trachomatis</i> chez le nouveau-né.....	55
1	Transmission maternofoetale et dissémination de la bactérie.....	55
1.1	Transmission lors de l'accouchement.....	55
1.2	Transmission intra-utérine.....	55
1.3	Risque de transmission.....	56
1.4	Dissémination.....	56
2	La clinique.....	60
2.1	Ophthalmie du nouveau-né.....	60
2.2	Bronchopneumopathie et pneumonie du nouveau-né.....	61
2.3	Évolution.....	61
2.3.1	Evolution de l'atteinte oculaire.....	61
2.3.2	Évolution de l'atteinte pulmonaire.....	61
2.3.3	Étude de l'Hôpital polonais mère mémorial sur l'évolution.....	62
3	Diagnostic.....	63
3.1	Diagnostic clinique d'une infection chez le nouveau-né : critères majeurs, critères mineurs et critères à prendre en compte.....	63
3.1.1	Critères majeurs anamnestiques.....	63
3.1.2	Critères mineurs anamnestiques.....	63
3.1.3	Signes cliniques à prendre en compte.....	63
3.2	Diagnostic biologique.....	64
3.2.1	L'hémogramme.....	64
3.2.2	Marqueurs sériques de l'inflammation.....	64
3.2.2.1	Protéine C-réactive.....	64
3.2.2.2	IL-6.....	65
3.2.2.3	Procalcitonine.....	65
3.3	Diagnostic bactériologique.....	65
3.3.1	Frottis placentaires.....	65
3.3.2	Examens du liquide gastrique.....	65
3.3.3	Hémoculture.....	66
3.3.4	ECBU.....	66
3.4	Diagnostic de <i>Chlamydia trachomatis</i> chez le nouveau-né.....	67
3.4.1	Prélèvements.....	67
3.4.1.1	Prélèvement lors d'ophtalmie à <i>Chlamydia</i> du nouveau-né.....	67
3.4.1.2	Prélèvement lors de bronchopneumopathie voire de pneumonie à <i>Chlamydia</i> du nouveau-né.....	67
3.4.2	Diagnostics biologiques.....	67
3.4.2.1	Sérodiagnostic chez le nouveau-né.....	67
4	Stratégie thérapeutique chez le nouveau-né.....	68
4.1	Traitements probabilistes.....	68
4.1.1	Nouveau-nés symptomatiques.....	68
4.1.2	Nouveau-nés asymptomatiques.....	68

4.1.3 Traitement probabiliste	68
4.2 <i>Traitements curatifs chez le nouveau-né</i>	69
4.2.1 Première semaine de vie	69
4.2.2 Nourrissons âgés de 1 semaine à 1 an.....	69
4.2.3 Nourrissons et enfants de plus de 1 mois et moins de 9 ans	69
4.2.4 L'érythromycine	69
5 Prophylaxie.....	70
5.1 <i>Chez le nouveau-né</i>	70
5.2 <i>Chez la femme enceinte</i>	71
5.2.1 Recommandations sur le risque infectieux	71
5.2.2 Recommandations sur le risque de chlamydie	71
CONCLUSION	73
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	74

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Ac	Anticorps
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFSSAPS	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
Ag	Antigène
ARN	Acide ribonucléique
ATB	Antibiotique
ATP	Adénosine triphosphate
CCL5	Chemokine (C-C motif) ligand 5
CD	Cellules dendritiques
CDAG	Centre de dépistage anonyme et gratuit
CE	Corps élémentaire
CI	Corps intermédiaire
CI	Contre-indication
CIDIS	Centres d'informations des infections sexuelles
CLIN	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CNR	Centre national de référence
COMC	Chlamydia outer membrane complex
CPA	Cellules présentatrices d'antigènes
CPEF	Centre de planification et d'éducation familiale
CR	Corps réticulé
CRP	Protéine C réactive
CXCL10	C-X-C motif chemokine 10
CXCL16	C-X-C motif chemokine 16
ECBU	Examen cyto bactériologique des urines
EI	Effets indésirables
ESSTI	European surveillance of sexually transmitted infection
EWRS	Early warning response system
FRET	Florescence resonance energy transfer
HSP60	Heat shock protein 60
IF	Immunofluorescence
Ig	Immunoglobuline
IgA	Immunoglobuline de type A
IgG	Immunoglobuline de type G
IgM	Immunoglobuline de type M
IFN- β	Interféron bêta
IHPS	Sténose hypertrophique infantile du pylore
IL-6	Interleukines 6
IST	Infections sexuellement transmissibles
InVS	Institut de veille sanitaire
IV	Intra veineuse
kD	kilo Dalton
KDO	Acide 3 desoxy-D-manno 2-onctulosonique
LGV	Lymphogranulomatose vénérienne
LPS	Lipopolysaccharide

MDO	Maladie à déclaration obligatoire
MGG	May Grünwald Giemsa
MIF	Micro-immunofluorescence
MoPn	Mouse pneumocystis
NAG	N-acétylglucosamine
NAM	N-acétylmuramique
NK	Natural killer
PAMP	Pathogen associated molecular pattern
pb	Paire de bases
PCR	Polymérase chain réaction
PCT	Procalcitonine
PL	Ponction lombaire
SA	Semaines d'aménorrhée
SB	Streptococque du groupe B
SI	Système immunitaire
T-CD4+	Lymphocyte T CD4 +
Th	T helper
TLR	Toll like receptors
UE	Union Européenne
UDP	Uridine diphosphate
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 :** Nomenclature, habitat et pouvoir pathogène des *Chlamydiaceae*.
- Tableau 2 :** Taxonomie de *Chlamydia* : ordre, famille, genre, espèce humaine, biovars, sérovars et pathologies associées.
- Tableau 3 :** Résumé des traitements à *Chlamydia* en fonction des différentes pathologies.
- Tableau 4 :** Recherche de la présence d'ADN de *Chlamydia trachomatis* dans les tissus de nouveau-nés morts prématurément en fonction des facteurs de risque maternels, du diagnostic de l'autopsie, du diagnostic du placenta et des cultures.
- Tableau 5 :** Etude de six nouveau-nés infectés par *Chlamydia trachomatis* en fonction du sexe, du poids, de la taille du bébé, du diagnostic maternel, de l'âge gestationnel, du traitement antibiotique et de la croissance gestationnelle.
- Tableau 6 :** Etude des signes cliniques en fonction de différents groupes d'âge d'enfants.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 :** Evolution du taux de positivité (nombre d'infections uro-génitales à *Chlamydia* par nombre de recherches) selon le sexe.
- Figure 2 :** Taux d'infections à *Chlamydia* en fonction de l'âge, chez l'homme et chez la femme.
- Figure 3 :** Cellules humaines infectées par *Chlamydia trachomatis*, après deux jours de culture, visualisation après coloration.
- Figure 4 :** Colonisation des cellules humaines par *Chlamydia trachomatis*.
- Figure 5 :** Les différents composants de la paroi des Gram positifs et des Gram négatifs tels que *Chlamydia trachomatis*.
- Figure 6 :** Unité structurale d'un lipopolysaccharide.
- Figure 7 :** Cycle de développement de *Chlamydia trachomatis*.
- Figure 8 :** Urétrite gonococcique et urétrite à *Chlamydia*.
- Figure 9 :** Ulcérations anales (phase tertiaire de la lymphogranulomatose vénérienne).
- Figure 10 :** Phase primaire de la lymphogranulomatose vénérienne, adénopathie unilatérale inflammatoire.
- Figure 11 :** Phase tertiaire, en l'absence de traitement, l'infection peut devenir chronique avec apparition d'un rétrécissement du rectum et de fistules périnéales (syndrome de Jersild)
- Figure 12 :** Complication du trachome due à *Chlamydia trachomatis*, entropion trichiasis.
- Figure 13 :** Schéma d'une partie de l'appareil reproducteur féminin, montrant l'exocol, terrain favorable à la prolifération de *Chlamydia trachomatis*.
- Figure 14 :** Etude de la vaccination sur les koalas, réponse immunitaire observée par la quantité d'IgG produite et quantifiée dans le plasma de 0 à 6 mois chez les koalas vaccinés et non vaccinés (population témoin).

- Figure 15 :** Modèle de la MOMP en trois dimensions.
- Figure 16 :** Coloration au Giemsa des cellules infectées par *Chlamydia*.
- Figure 17 :** Immunofluorescence des cellules infectées par *Chlamydia*.
- Figure 18 :** Technique de PCR.
- Figure 19 :** Détection qualitative de *Chlamydia trachomatis*, plasmide cryptique multicopie.
- Figure 20 :** Conjonctivite à *Chlamydia* chez le nouveau-né.

INTRODUCTION

Chlamydia trachomatis est une bactérie intracellulaire obligatoire, peu connue par la population générale.

Elle touche non seulement l'homme mais aussi les animaux. C'est une bactérie comprenant plusieurs pathovars (basés sur le sérotypage) pouvant provoquer différentes sortes d'infections. Les sérovars D et K sont les principaux responsables des infections urogénitales, ce sont ces deux sérovars qui feront l'objet de cette thèse.

Malgré cette méconnaissance, elle représente un des grands problèmes de santé publique pour plusieurs raisons.

La première, est qu'elle entraîne de graves séquelles chez les individus non traités, telles qu'entre autres des grossesses extra-utérines ou des douleurs pelviennes chroniques. C'est la principale cause d'infertilité. Les risques de complications concernent surtout les femmes mais les hommes sont également touchés.

Ces cas ne sont pas rares, en effet, le diagnostic est très souvent tardif du fait du caractère souvent asymptomatique des affections chlamydiennes. En effet, la contamination passe inaperçue la plupart du temps, car il y a peu de symptômes, voire pas du tout.

La deuxième raison, est qu'elle est une des causes majeures des infections sexuellement transmissibles (IST) en France, mais aussi dans le monde.

La chlamydie est une maladie redoutable en particulier chez les femmes enceintes car elle se transmet de la mère à l'enfant, la plupart du temps lors de l'accouchement avec de graves conséquences chez la mère, mais aussi chez le nouveau-né. Elle peut se traduire par un saignement abondant avant l'accouchement et peut causer une rupture prématurée des membranes provoquant un accouchement avant terme. Elle peut aussi être associée à un avortement spontané, à l'accouchement d'un enfant mort-né ou d'un enfant de petit poids.

Concernant l'enfant, c'est la cause principale de conjonctivite du nouveau-né pouvant entraîner la cécité lorsqu'elle n'est pas traitée, mais c'est aussi une des causes de pneumonie chez le bébé, qui est beaucoup plus difficile à traiter chez le nourrisson que chez l'adulte.

Cette thèse abordera dans un premier temps quelques généralités sur *Chlamydia trachomatis*, son habitat, son cycle de développement, son épidémiologie. Nous nous attarderons sur les dépistages et les différents traitements à disposition.

Nous étudierons ensuite les conséquences chez le nouveau-né lors de la transmission maternofoetale.

Plusieurs questions se poseront donc à nous. Est-il nécessaire d'avoir un dépistage automatique chez la femme enceinte ? Est-il nécessaire d'avoir un suivi lors de la grossesse ? Un suivi du nouveau-né atteint de chlamydie, a-t-il lieu d'être ?

I GENERALITES SUR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

1 Épidémiologie

1.1 *Sur le plan mondial*

Plus d'un million d'infections sexuellement transmissibles sont acquises chaque jour dans le monde entier.

Chaque année, on estime qu'il y a 357 millions de nouvelles infections dont 1 sur 4 est soit une chlamydie (131 millions), soit une gonorrhée (78 millions), soit la syphilis (5,6 millions), ou une trichomonose (141 millions).

L'incidence des infections due à *Chlamydia* s'accroît chaque année et la relation avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est maintenant démontrée. En effet, les lésions que laissent l'infection bactérienne au niveau des muqueuses faciliteraient l'entrée du VIH pour ainsi favoriser la transmission du virus (1).

1.2 *Sur le plan européen*

C'est encore une fois l'IST la plus courante dans l'Union Européenne (UE) avec plus de 3,2 millions de cas entre 2005 et 2014.

Le nombre de nouveaux cas ne cesse d'augmenter avec une recrudescence de 5% entre 2010 et 2014.

Les jeunes sont les plus touchés avec deux tiers des cas signalés en 2014.

Partout en Europe, *Chlamydia* est la seule IST qui est rapportée plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Mais il s'agit d'un biais statistique, car les femmes sont plus souvent dépistées que les hommes, ce qui expliquerait cet écart (2).

1.3 *En France*

L'infection à *Chlamydia trachomatis* est la maladie à déclaration obligatoire (MDO) la plus fréquemment rapportée en France avec plus de 1,4 million de cas signalés en 2012. Elle fait partie des MDO car son caractère est potentiellement épidémique et qu'elle est considérée comme relevant de la santé publique (3).

Chez les personnes âgées de 18 à 44 ans la prévalence est de 1,4% chez les hommes et de 1,6% chez les femmes. C'est chez les 18/29 ans que cette prévalence est la plus élevée.

Cependant, la véritable incidence de la maladie est probablement plus élevée que celle affirmée, pour deux raisons principales.

Premièrement, un grand nombre de femmes n'ont pas accès aux soins donc ne sont pas recensées sur le site de l'Institut de veille sanitaire.

La deuxième raison, préoccupe le monde médical : il s'agit de l'absence fréquente de signes associés à l'infection par *Chlamydia*. La plupart des cas sont donc asymptomatiques et ignorants vis à vis de leur infection. Ils ne vont pas consulter un professionnel de santé et ne sont donc pas signalés et encore une fois, ne sont pas recensés.

Ces deux raisons expliquent la probable sous-évaluation de l'incidence de la maladie (4.5).

1.4 En fonction de différentes données épidémiologiques

Comme la plupart des autres IST, le pourcentage varie en fonction de facteurs de risque contextuels (manque d'utilisation du préservatif), de facteurs de risque biologiques et de facteurs de risque comportementaux (les personnes plus jeunes sont plus susceptibles d'avoir des relations sexuelles avec des partenaires sexuels multiples).

1.4.1 Le sexe

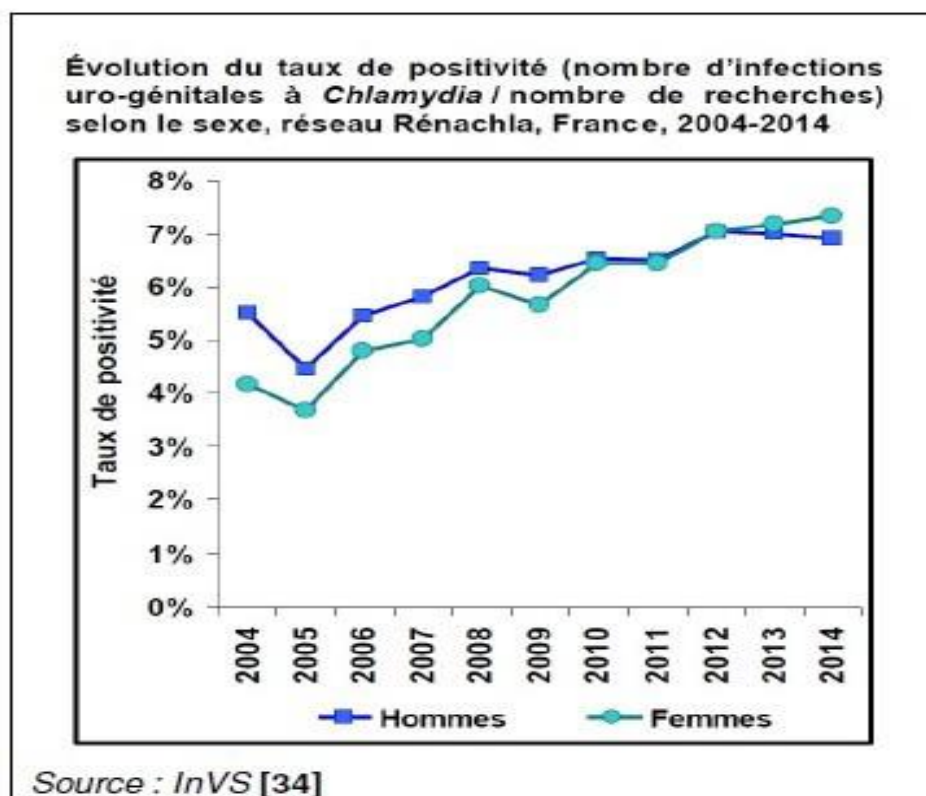


Figure 1 : Évolution du taux de positivité (nombre d'infections uro-génitales à *Chlamydia*/nombre de recherches selon le sexe (6).

Chlamydia est une infection commune aux deux sexes, bien que la prévalence soit un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Effectivement, elle est de 1,4% chez les hommes contre 1,6 % chez les femmes en France.

1.4.2 L'âge

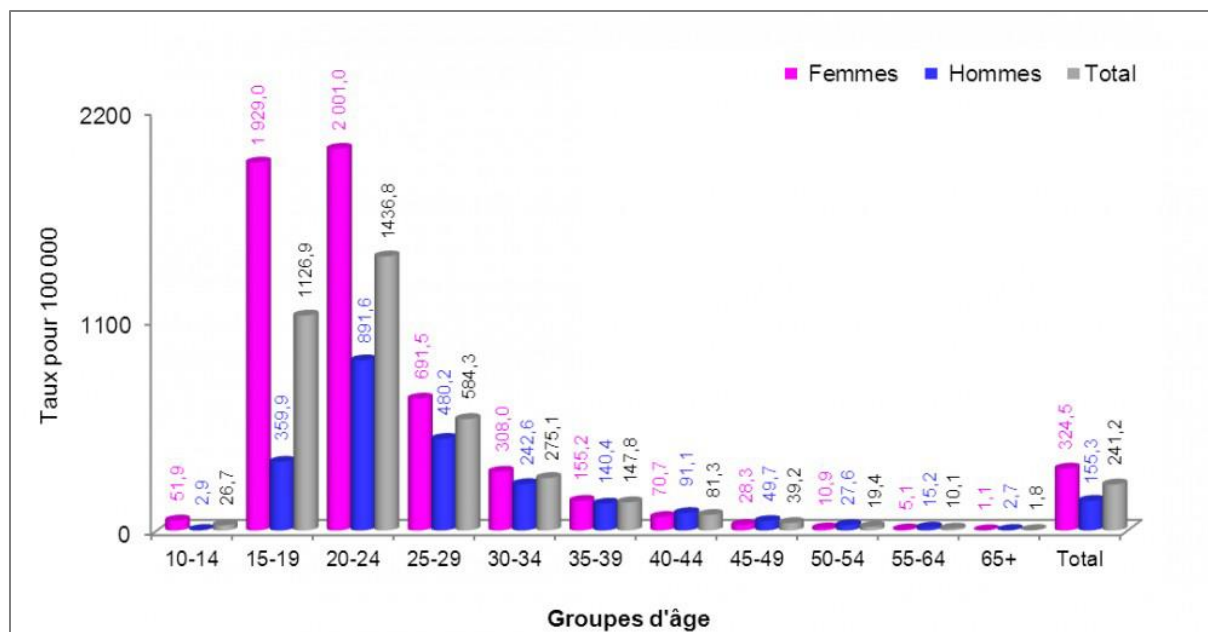


Figure 2 : Taux d'infections à *Chlamydia* en fonction de l'âge, chez l'homme et chez la femme (7).

Parmi les femmes sexuellement actives, la prévalence décroît en fonction de l'âge. En effet, chez les femmes la prévalence est maximale de 15 à 24 ans, puis diminue légèrement entre 25 et 29 ans et nettement à partir de 30 ans.

Chez les hommes, la prévalence est relativement stable entre 18 et 29 ans, puis diminue progressivement à partir de 30 ans pour rejoindre ensuite celle des femmes entre 35 et 39 ans. Chez les deux sexes, cette prévalence augmente chez les adolescents et les jeunes adultes (moins de 25 ans).

1.4.3 Autres

Les facteurs de risque biologiques : le risque de contracter la maladie chez les moins de 25 ans est plus élevée car il existe un plus grand nombre de facteurs de risques biologiques dans cette tranche d'âge, tels que l'ectopie cervicale qui prédispose à l'infection et qui est plus souvent rencontrée chez les jeunes femmes (8).

Les facteurs de risque comportementaux : le fait d'avoir des comportements sexuels à risque (c'est-à-dire avoir eu récemment un nouveau partenaire sexuel occasionnel) augmente la prévalence.

Bien que l'infection soit plus fréquente chez les personnes à partenaires sexuels multiples, ceci n'élimine pas la possibilité d'une contamination chez les personnes avec un seul partenaire. En général, la prévalence augmente avec le nombre de partenaires sexuels.

Pour les femmes, le fait d'avoir deux partenaires sexuels dans l'année est un facteur de risque, et le fait d'avoir eu plus de trois partenaires sexuels récents (moins de trois mois) ou occasionnels est un facteur de risque (9).

Chez la femme, les douches vaginales à répétition prédisposent à l'acquisition de l'infection (10).

Les facteurs de risque contextuels : tels que le fait d'être moins catégorique sur le port de préservatif.

La prise d'une contraception orale n'est en aucun cas corrélée à une protection de l'infection. Mais ceci n'est pas pour autant assimilé par la population générale. Les femmes utilisant une contraception orale ont moins tendance à utiliser des préservatifs et donc sont plus sujettes à l'infection. Il est logique de dire que l'absence de préservatifs lors de rapports sexuels augmente considérablement la prévalence de la maladie.

Il faut noter que la prise d'une contraception par voie orale n'a pas été associée au risque d'infection à *Chlamydia* (11).

Les autres facteurs de risque pour les hommes sont : le fait de résider en Ile de France, d'avoir eu un partenaire du même sexe, d'avoir eu des relations bisexuelles dans les douze derniers mois, et d'être non diplômé (12).

Tous ces facteurs de risque permettent de définir les populations à dépister prioritairement. Les jeunes femmes sexuellement actives âgées de 14 à 24 ans ont notamment la plus forte prévalence, ce qui pourrait justifier éventuellement une possibilité de dépistage préventif. En effet, celui-ci serait rentable dans cette tranche d'âge.

Les cliniciens devraient régulièrement dépister les hommes et les femmes sujets à l'infection et s'assurer que les patients infectés et leurs partenaires sexuels reçoivent un traitement rapide pour empêcher la réinfection. Une stratégie visant à accroître le dépistage dans les établissements cliniques ainsi qu'une éducation du patient doivent être envisagées ou plus poussées (13).

2 Taxonomie

Ces bactéries ont longtemps été assimilées à des virus de par leur petite taille et leur cycle de multiplication intracellulaire. Cependant, elles possèdent à la fois de l'ARN de l'ADN et une structure cellulaire de procaryotes.

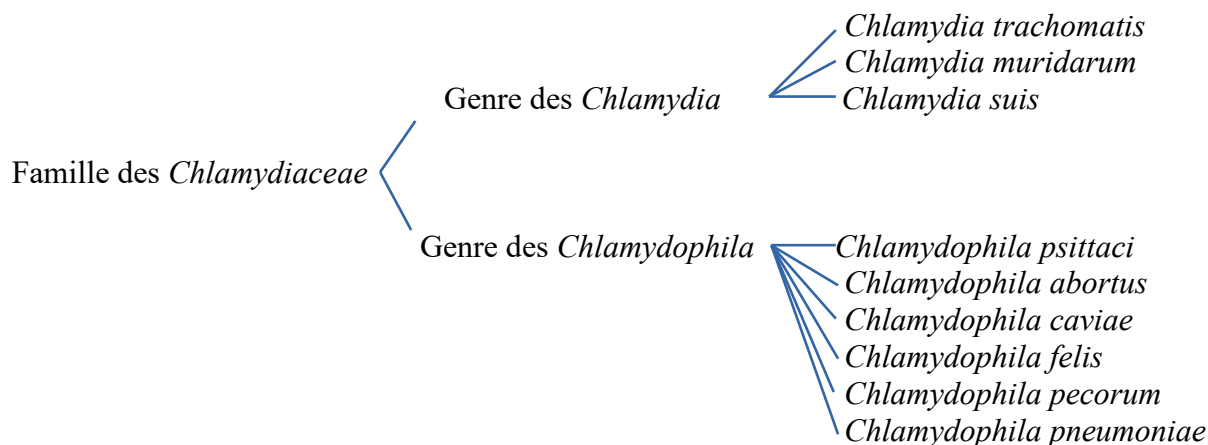
2.1 *Ordre des chlamydiales*

Au cours des dernières années, de grands changements se sont produits pour l'ordre des chlamydiales successivement dénommés chlamydozoa quand on les croyait apparentés aux protozoaires, puis Bedsonia puis Miyagawanella. Mais ce furent *RAKE* et *JONES* qui différencièrent ces bactéries des autres microorganismes, en créant un ordre bien distinct, qu'ils nommèrent l'ordre des chlamydiales. (13)

Cet ordre rassemble des bactéries parasites intracellulaires obligatoires, caractérisées par un cycle dans la cellule eucaryote. Quatre familles font partie de cet ordre à savoir :

- *Chlamydiaceae*
- *Parachlamydiaceae*
- *Simkaniaceae*
- *Walddliaceae*

2.2 Famille des Chlamydiaceae



(15)

Avant 1999 cette famille ne comprenait qu'un seul genre, le genre *Chlamydia*. Dorénavant, deux genres composent cette famille, les *Chlamydia* et les *Chlamydophila*.

On dénombre neuf espèces dans cette famille dont *Chlamydia trachomatis*.

Nomenclature en 1999	Nomenclature antérieure	Habitat et pouvoir pathogène
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Isolé chez l'homme Responsable d'infections génitales
<i>Chlamydia muridarum</i>	Nouvelle espèce	Isolée chez la souris et le hamster
<i>Chlamydia suis</i>	Nouvelle espèce	Isolée chez le porc associée aux conjonctivites et rhinites
<i>Chlamydophila abortus</i>	Préalablement incluse dans <i>Chlamydia psittaci</i>	Tropisme pour le placenta, responsable d'avortement et de mortalité néonatale
<i>Chlamydophila caviae</i>	Préalablement incluse dans <i>Chlamydia psittaci</i>	Colonise l'épithélium de la conjonctive du cobaye
<i>Chlamydophila felis</i>	Incluse autrefois dans <i>Chlamydia psittaci</i>	Responsable de conjonctivite et rhinite chez le rat
<i>Chlamydophila pecorum</i>	<i>Chlamydia pecorum</i>	Espèce pathogène chez les mammifères et ruminants
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	Uniquement chez l'homme. Responsable d'infections respiratoires
<i>Chlamydophila psittaci</i>	<i>Chlamydia psittaci</i>	Responsable de chlamydiophylose chez l'homme et les oiseaux

Tableau 1 : Nomenclature, habitat et pouvoir pathogène des *Chlamydiaceae*

2.3 *Chlamydia Trachomatis*

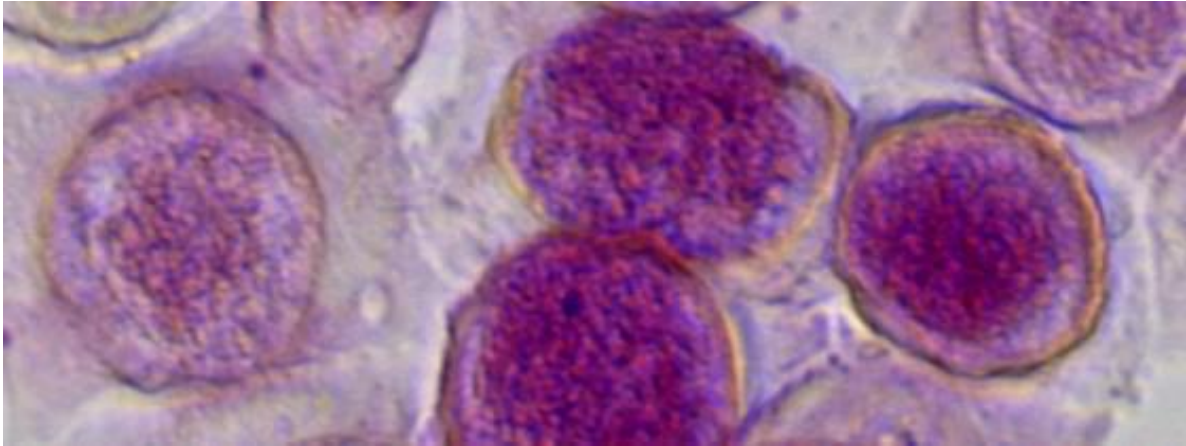


Figure 3 : Cellules humaines infectées par *Chlamydia trachomatis*. Après deux jours de culture, le glycogène est coloré en rose. En rose pâle, il s'agit du cytoplasme et en violet, il s'agit des bactéries (17).

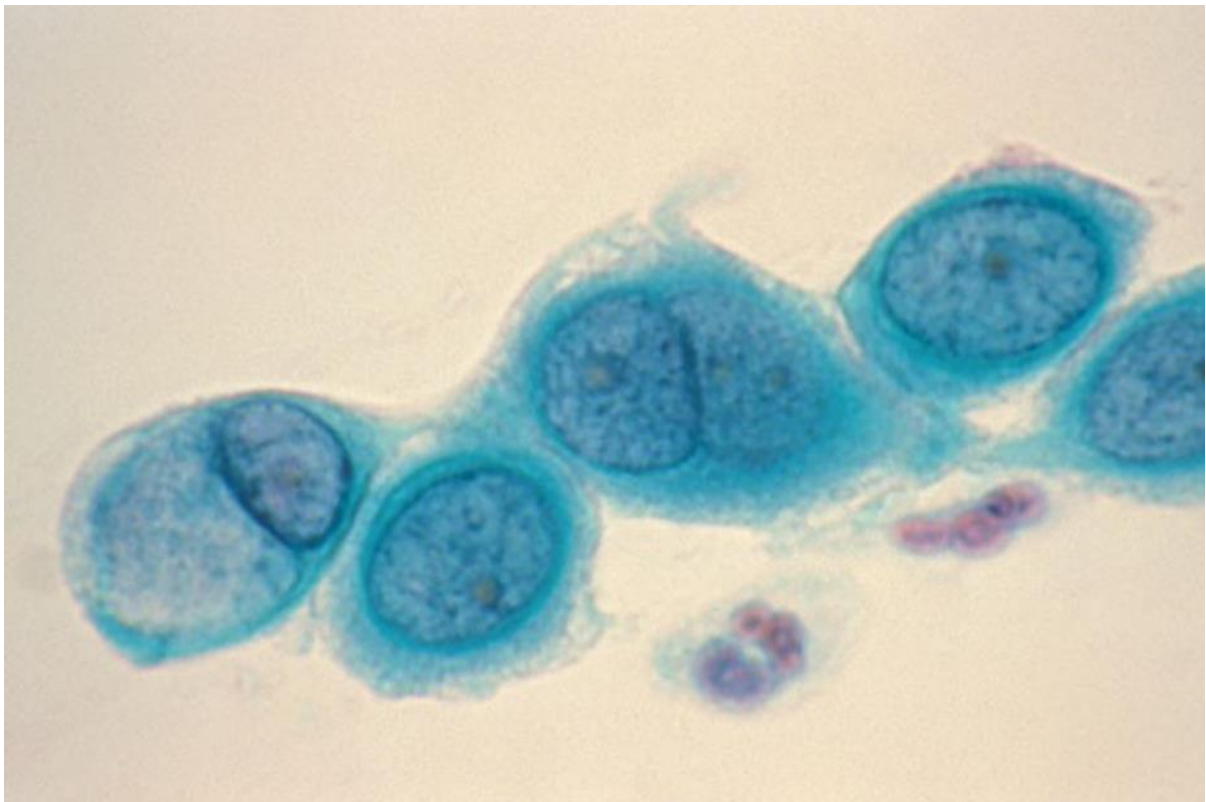


Figure 4 : *Chlamydia trachomatis* en bleu foncé colonise les cellules humaines (8).

Chlamydia trachomatis comprend dix-neuf sérovars groupés en deux biovars: le biovar trachoma et le biovar LGV.

Le biovar trachoma contient quatorze sérovars (A, B, Ba, C, D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J et K).

Les sérovars A, B, Ba et C provoquent plutôt des trachomes. D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J et K sont à l'origine d'infections génitales de conjonctivites et pneumonies du nouveau-né.

Le biovar LGV contient quatre sérovars (L1, L2, L2a, L3). Il provoque la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) dite maladie de Nicolas Favres (18).

Ordre	Chlamydiales			
Famille	<i>Chlamydiaceae</i>			
Genre	<i>Chlamydia</i>	<i>Chlamydophila</i>		
Espèces humaines	<i>trachomatis</i>			
Biovars	Trachoma	LGV		
Sérovars	A, B, Ba, C, D, Da, E, F, G, H I, Ia, J, K	L1, L2, L2a, L3		
Pathologies	Trachome et MST	LGV		

Tableau 2 : Taxonomie de *Chlamydia* : ordre, famille, genre, espèce humaine, biovars, sérovars et pathologies associées.

Les sérovars E et F sont les plus rencontrés notamment en Australie, au Pays Bas et en Suisse. Les sérovars D et I sont associés à des infections asymptomatiques, tandis que le sérovar G est associé à des infections symptomatiques.

Les sérovars D et E entraînent une plus grande réponse immunitaire (production IgG).

Le sérovar E entraîne des infections persistantes, alors que le C entraîne des infections qui guérissent spontanément (19).

La paroi des bactéries Gram positives et Gram négatives

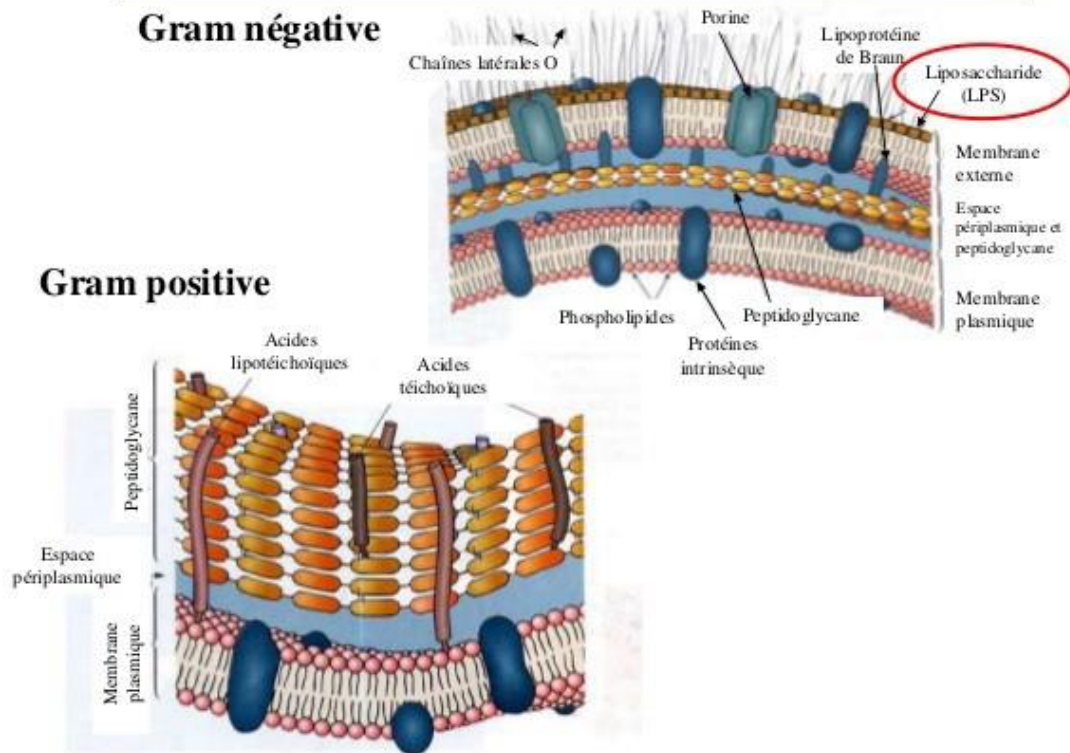


Figure 5 : Les différents composants de la paroi des Gram positifs et des Gram négatifs tel que *Chlamydia trachomatis* (20).3 Caractères microscopiques de l'espèce

3 Caractères microscopiques de l'espèce

Il s'agit d'une petite bactérie arrondie de 0,3 micromètre de diamètre, qui s'apparente donc à la taille d'un virus (21).

C'est une bactérie Gram négatif c'est-à-dire mise en évidence par la technique de coloration de Gram. Cette technique repose sur les caractéristiques membranaires de la paroi bactérienne. Elle possède de l'extérieur vers l'intérieur :

- **une membrane externe** qui est en contact direct avec l'extérieur. Elle est principalement composée de phospholipides organisés en bi-couche (une partie hydrophile à l'extérieur et partie lipophile à l'intérieur). Elle contient aussi de nombreuses protéines de transport appelées porines. Elle possède également un composé non protidique, appelé lipopolysaccharide (LPS). La membrane externe est reliée au peptidoglycane par la lipoprotéine de BRAU ;
- **un espace périplasmique** comportant notamment la paroi et une membrane plasmique. L'espace périplasmique est un espace de stockage d'enzymes et de nutriments, il se situe entre la membrane externe et la membrane plasmique ;
- **la membrane plasmique** contient de nombreux autres complexes protéiques d'une importance vitale pour la bactérie qui ont des rôles prépondérants dans le métabolisme bactérien (22).

3.1 Lipopolysaccharide

Chlamydia trachomatis possède un LPS, tronqué (lipide, core et chaînes latérales) (23).

Le LPS est fait d'un glycolipide A de nature hydrophobe qui permet l'ancrage du LPS à la membrane externe. Ce glycolipide est constitué de D-Glucosamines reliés par des liaisons phosphates sur lesquelles sont ancrés des acides gras à longues chaînes. Ensuite vient le core constitué d'un trisaccharide linéaire fait de trois KDO. Cette structure induit la formation d'Ac dirigés contre toute la famille des Chlamydiaceae (24).

L'unité diglucosamine porte des acides gras moins nombreux et plus longs que chez les autres bactéries gram négatives. Cette particularité confère au LPS une grande hydrophobie, qui est probablement à l'origine d'une inactivité endotoxinique faible. Le LPS est donc très peu immunogène et ne stimule quasiment pas la production d'anticorps neutralisants. Donc, au vu des connaissances actuelles, il ne peut être considéré comme un candidat potentiel à la vaccination.

Et enfin, après le core vient la chaîne latérale (AgO) faite de divers sucres, deux triosides et un dioside. C'est un groupement qui se répète plusieurs fois.

C'est le principal constituant de la membrane externe de *Chlamydia trachomatis*. Il possède des épitopes uniques aux chlamydiae et sont donc spécifiques d'espèce (25).

Le LPS est présent à la surface des corps élémentaires (CE) et des corps réticulés (CR) pendant le cycle de développement de la bactérie (26).

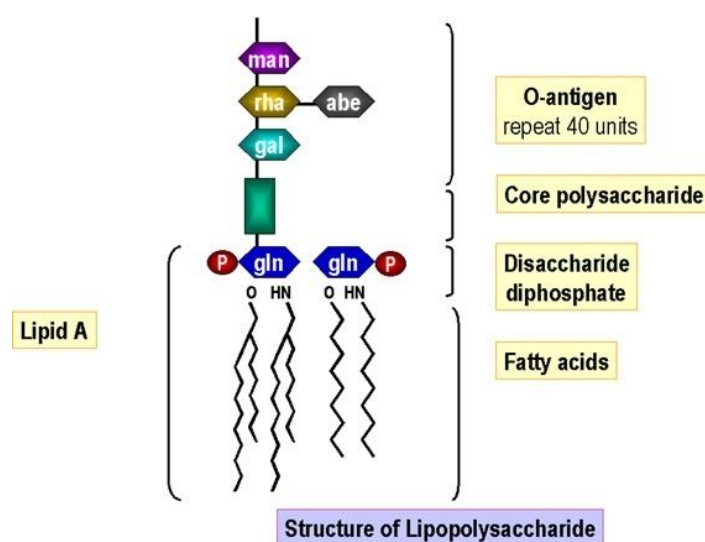


Figure 6 : Unité structurale d'un lipopolysaccharide (27).

3.2 *Chlamydia outer membrane complex (COMC)*

Contrairement à toutes les autres bactéries Gram négatif, *Chlamydia* ne possède pas de peptidoglycane. Celui-ci possède habituellement une partie peptidique et une partie glucidique. Le polysaccharide est un polymère de glycosaminopeptides ou la N-acétyl-glucosamine (NAG) et l'acide N-acetyl-muramique (NAM) sont liés par des liaisons osidiques (28)

Chez *Chlamydia* cette structure correspondant au peptidoglycane est dépourvue d'acide muramique. Elle est appelée COMC, composée principalement de trois protéines :

- MOMP ou omp1
- omp2 et omp3 deux protéines riches en cystéines

La MOMP est présente tout au long du cycle de développement et sa masse varie de 38 à 43 kDa.

La MOMP serait transmembranaire alors que la omp2 et omp3 seraient intramembranaires (29).

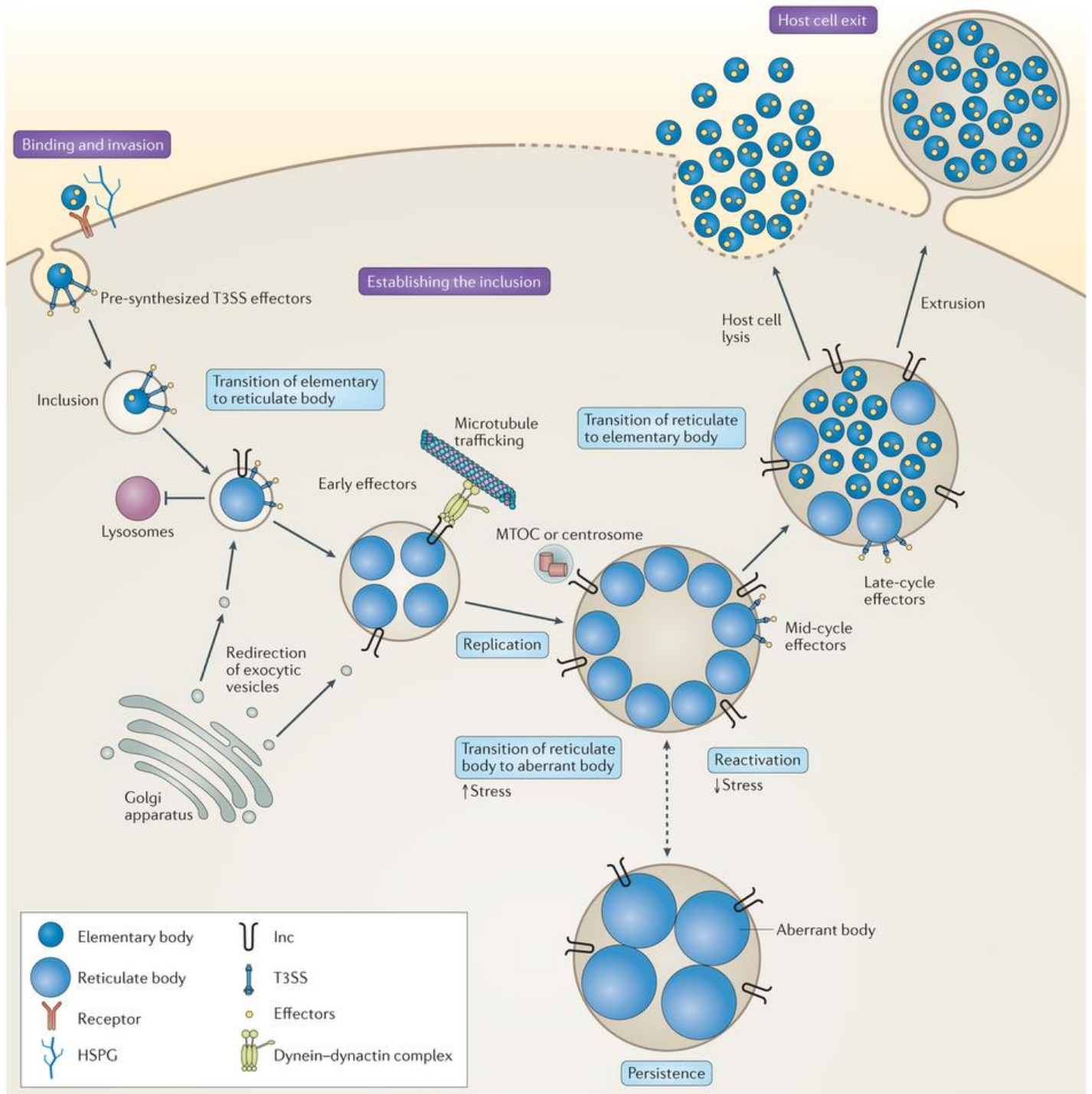
3.3 Phospholipides de membranes et PMP

Les protéines polymorphes de membrane ou PMP ont été récemment découvertes grâce au séquençage du génome. Ces PMP appartiennent à une grande famille de protéines contenant vingt-et-un membres dans la famille des *chlamydiaceae* et neuf qui ont été identifiés chez *Chlamydia trachomatis*.

La caractéristique de ces protéines est la répétition d'un térapeptide et d'un même motif FxxN GGA. Ces protéines permettent notamment l'adhérence aux cellules épithéliales humaines. Ces PMP agissent comme des adésines et sont essentielles au cours de l'infection. Elles sont en plus très immunogènes, et sont donc des candidats vaccins prometteurs (30).

Les vacuoles contenant les *Chlamydia* sont capables d'intercepter les vacuoles transportant les lipides de la cellule hôte, qui proviennent de l'appareil de golgi. Les phospholipides de la cellule hôte interviennent donc dans la composition de l'enveloppe de *Chlamydia*. La bactérie imite ainsi la composition en phospholipides de la cellule hôte.

4 Cycle de développement



Nature Reviews | Microbiology

Figure 7 : Cycle de développement de *Chlamydia trachomatis* (31).

C'est une bactérie dite intracellulaire stricte, c'est à dire incapable de se multiplier en dehors de cellules eucaryotes. En effet, elles sont incapables de synthétiser leur propre adénosine triphosphate (ATP) et utilisent donc celui de leur cellule hôte.

Elle existe sous trois formes caractéristiques qui se succèdent :

- le corps élémentaire (CE) qui est la forme extracellulaire de dissémination. Sphérique ou ovale de petite taille, le nucléoïde est très dense et se trouve à la périphérie du cytoplasme. Il est doté d'une paroi très épaisse. Son métabolisme est inactif. C'est la forme infectieuse.
- le corps réticulé (CR) qui est la forme intracellulaire de dissémination, de grande taille et dépourvue de paroi rigide. Le nucléoïde est relâché dans le cytoplasme et le métabolisme est actif. C'est la forme répliquative.
- le corps aberrant (CA) qui est la forme de persistance (32).

Le cycle de développement est unique en son genre dans le monde bactérien. C'est un cycle de développement biphasique. Il comprend plusieurs étapes et dure de 48 à 72 heures.

Le corps élémentaire, pénètre par phagocytose à l'intérieur de la cellule hôte. Quelques heures après, il se transforme en corps réticulé dans la vacuole de phagocytose. Puis à un moment du développement, les corps réticulés se transforment en corps élémentaires mais l'inclusion continue à se développer. Elle entraîne l'éclatement de la cellule hôte, avec libération des corps réticulés non infectieux et de corps élémentaires qui pourront infecter de nouvelles cellules hôtes, amorçant un nouveau cycle de développement.

5 Structure antigénique

Son petit génome est porté par un chromosome circulaire d'un million de paires de bases (pb), codant pour huit-cent protéines.

La paroi contient plusieurs structures antigéniques :

- Un antigène de genre, thermostable, de structure lipopolysaccharide, très proche du LPS des bacilles à Gram négatif. Il est présent à tous les stades de développement et commun aux trois espèces. Il est extractible et utilisable en réaction de fixation du complément pour le diagnostic de la lymphogranulomatose vénérienne et de l'ornithosepsittacose, qui sont des affections provoquant une forte réponse anticorps décelables par cette réaction peu sensible.
- Un antigène spécifique d'espèce protéique, correspondant à la protéine majeure de la membrane externe, thermolabile, présent à tous les stades de développement et différent selon les espèces.
- Un antigène spécifique de type, protéique, qui caractérise les différents sérovars (33).

6 Habitat et modes de transmissions

Le réservoir de la bactérie est l'Homme. En effet, *Chlamydia* est un pathogène presque exclusif de l'Homme, mais elle infecte aussi les animaux, notamment les mammifères, les oiseaux, les ovins et les caprins, et entraîne des infections caractéristiques chez ces animaux.

Deux grands modes de transmissions prédominent :

La transmission peut se faire par contact direct. Via ce contact, la principale voie de transmission est la voie sexuelle, notamment lors de rapports sexuels non protégés avec une personne infectée. La chlamydie est l'IST la plus fréquemment rencontrée dans le monde. C'est un grand problème de santé publique, car la plupart des personnes sont asymptomatiques mais porteuses de la maladie et donc peuvent transmettre la bactérie.

La transmission par voie sexuelle peut se produire :

- lors de relations orales (contact de la bouche avec le pénis, la vulve le vagin ou l'anus)
- lors de relations vaginales
- lors de relations anales
- contact entre les organes génitaux des partenaires
- partage de jouets sexuels

La transmission par voie sexuelle ne nécessite pas de pénétration ou d'éjaculation pour que la transmission ait lieu.

Il faut noter que la probabilité qu'un homme infecté transmette *Chlamydia trachomatis* lors de relations sexuelles non protégées est de 35% alors que ce taux ne s'élève qu'à 0,1% pour le VIH (34).

Elle peut se faire aussi par contact indirect. Il s'agit alors du trachome qui se transmet par contact avec les sécrétions oculaires ou nasales de la personne infectée via les mains, mais aussi les mouchoirs et divers objets contaminés. Le vecteur principal du trachome reste la mouche qui a été en contact avec le nez ou les yeux de la personne infectée. Les mouches les plus fréquemment rencontrées appartiennent aux espèces *Musca sorbens* et *Musca domestica* (35).

Enfin la transmission maternofoetale n'est pas à oublier. Elle peut se faire :

- Lors de l'accouchement. En effet, l'exposition du nouveau-né à la flore génitale d'une mère infectée par *Chlamydia trachomatis* au cours d'un accouchement par voie basse (voie génitales), entraîne la mise en contact direct du nouveau-né avec la bactérie et donc sa contamination.

- Lors d'un accouchement par césarienne avec rupture des membranes, et plus rarement des membranes intactes. Cette dernière condition indique soit une transmission transmembranaire, soit une transmission transplacentaire.

Lors de l'accouchement environ 5% des femmes sont porteuses de la bactérie, mais dans la majorité des cas cette infection est inapparente.

7 Pouvoir pathogène, la clinique

L'infection à *Chlamydia trachomatis* se manifeste par des tableaux cliniques différents, selon le sérovar de la souche de *Chlamydia trachomatis*.

En France, 99% des souches appartenaient en 2000 aux sérovarys D et K responsables d'infections urogénitales (36).

Plusieurs localisations sont possibles chez l'Homme : une localisation basse (urétrites, cervicites, épидidymites), une localisation haute (prostatites, salpingites), ou encore des localisations extra-génitales (conjonctivites, pneumonies, otites, rhinites, contamination du nouveau-né)

Rappelons qu'il existe dix-neuf serovarys de *Chlamydia trachomatis* :

- les sérovarys A à C sont responsables du trachome ;
- les sérovarys D à K sont responsables des IST et des infections oculaires ;
- les sérovarys L1 à L2 sont responsables de LGV.

Les sérovarys D à K et L1 à L2 sont exceptionnellement identifiés en France.

Cependant, *Chlamydia* ne cesse de progresser dans la population. En effet, selon une étude menée en 2003 (étude Rénachla), parmi les patients ayant une recherche positive à *Chlamydia trachomatis* (57%), 34% de femmes et 36% des hommes étaient asymptomatiques.

La proportion d'asymptomatiques avec un diagnostic positif continue de progresser depuis 1997, en particulier chez la femme avec 34% en 2003, 25 % en 2001 et 14% en 1997 contre chez l'homme 37% en 2003, 22 % en 2001 et 29% en 1997 (37).

Pour un patient symptomatique, plusieurs signes peuvent être associés. Les signes cliniques les plus fréquents chez les femmes sont les suivants : infections génitales basses (leucorrhées, vaginoses, cervicites), douleurs pelviennes, infections urinaires ou urétrites, salpingites. Chez les hommes : urétrites, infections urinaires et signes anorectaux.

7.1 Infections chez l'homme

Chez l'homme, les infections des voies génitales peuvent être isolées ou associées, et toucher : l'urètre (urétrite), l'épididyme (épididymite), le testicule (orchépididymite), la prostate (prostatite), et le gland (ulcération).

7.1.1 Infections aiguës

7.1.1.1 Les urétrites

Par définition, l'urétrite est une inflammation de l'urètre qui peut s'accompagner d'un écoulement urétral.

Chez l'homme de moins de trente-cinq ans, l'urétrite est due dans deux tiers des cas à une IST causée dans 47% des cas par *Chlamydia trachomatis*.

Dans le cas de *Chlamydia trachomatis*, la période d'incubation est variable de 48 heures à plus de deux mois après le contact infectant.

Les signes d'une urétrite à *Chlamydia* sont typiquement un écoulement méatique spontané en dehors des mictions plutôt clair et visqueux, plus ou moins de couleur non ordinaire, et des brûlures mictionnelles.

Des symptômes moins francs peuvent exister, tel qu'un écoulement seulement matinal, ou un prurit canalaire (démangeaisons) sans brûlures. Outre un tableau typique et des symptômes moins francs, un tableau incomplet peut exister.

Les signes généraux sont généralement absents (pas de fièvre).

Classiquement, *Chlamydia* est responsable d'infections subaiguës d'incubation plutôt longue.

En général, l'évolution est favorable, elle aboutit à la guérison après évolution de plusieurs semaines (38-39).

Il est à noter que les infections mixtes à *Chlamydia* et *Neisseria* sont fréquentes.



Figure 8 : A gauche écoulement méatique dû au gonocoque, à droite écoulement méatique dû à *Chlamydia*. D'après l'ouvrage « les infections sexuellement transmissibles » Pr M.Naim (40).

7.1.2 Infections chroniques

7.1.2.1 Les épидidymites et orch-épididymites

C'est la principale complication qui reste bien heureusement assez rare.

Une épидidymite est une inflammation de l'épididyme qui se caractérise par des douleurs et des enflures testiculaires aiguës avec une sensibilisation de l'épididyme et du canal déférent. Parfois, il peut y avoir aussi un érythème et un œdème de la peau sous-jacente.

Dans le cas de *Chlamydia*, la température corporelle est élevée et on suspecte le diagnostic au vu d'une grosse bourse unilatérale rouge chaude et douloureuse. Il existe une sensibilité du testicule à la palpation, il n'y a pas d'ascension du testicule et la douleur est soulagée par la suspension. La tuméfaction de l'épididyme y est palpable et éventuellement une hydrocèle peut être présente.

L'urétrite et l'écoulement urétral peuvent être associés à l'épididymite (41).

Dans tous les cas, lorsque le diagnostic est incertain, une consultation chez un spécialiste est nécessaire.

7.1.2.2 Les prostatites

En ce qui concerne la prostatite, nous sommes face à deux possibilités : soit un tableau de prostatite aiguë typique, soit un tableau de prostatite aiguë moins typique. Pour le premier tableau, une fièvre y est présente, associée à des signes urinaires : fièvre élevée, sueurs, frissons. Elle est souvent de survenue brutale, troubles mictionnels, dysurie, pollakiurie, douleurs pelviennes indépendantes des mictions. Au toucher rectal, la prostate est augmentée de volume, tendue, régulière et très douloureuse. Pour le deuxième tableau, la personne est peu ou pas fébrile et le toucher rectal est normal, on a plutôt évocation d'une cystite ou pyélonéphrite (42).

7.2 Infections chez la femme

7.2.1 Infections aiguës

La cervicite est une infection basse.

En ce qui concerne les cervicites et vaginites, on note des leucorrhées pathologiques, un prurit vulvaire, un œdème vulvaire, des brûlures vaginales, une dyspareunie, une dysurie et une pollakiurie. Les cervicites sont souvent peu voire pas du tout symptomatiques. C'est le cas dans

70% des infections à *Chlamydia*, pas de fièvre, l'examen au speculum montre une éventuelle inflammation vaginale et/ou de l'endocol (43).

7.2.2 Infections chroniques

La salpingite est une infection haute.

Il s'agit d'une inflammation d'une ou des deux trompes de *Fallope* annexes de l'utérus avec les ovaires.

C'est la complication majeure de l'infection à *Chlamydia* qui est responsable de 50% des salpingites chez les femmes jeunes. Elle est d'évolution insidieuse car asymptomatique dans la plupart des cas, ce qui n'entraîne pas de consultation.

Quand elle n'est pas asymptomatique, il existe chez la femme des douleurs pelviennes dans un contexte fébrile avec frissons. Ces douleurs pelviennes se limitent à une pesanteur, des ballonnements, une gêne (voire un malaise dans le cas de *Chlamydia*), une dyspareunie, des leucorrhées ou métrorragies. Les symptômes associés de la cervicite sont très fréquents.

La salpingite reste une infection rare mais grave, car en l'absence de traitements, elle peut être d'évolution défavorable en entraînant des abcès, des périhépatites, des périnéphrites, voire une stérilité tubaire ou encore des troubles de la perméabilité tubaire. Ces derniers évoluant vers des grossesses extra utérines, sans oublier les douleurs pelviennes chroniques (44).

7.2.3 Syndrome de *Fitz-Hugh-Curtis*

Le syndrome de *Fitz-Hugh-Curtis* ou périhépatite aiguë est une inflammation de la capsule de *Glisson*. Cette capsule ou tunique fibreuse du foie s'invagine dans le parenchyme hépatique et permet de déterminer les différents lobes du foie.

Ce syndrome intervient surtout chez les personnes ayant eu des antécédents d'infections génitales. Dans 80% des cas, il est dû à *Chlamydia* et dans 20% des cas, il est dû au gonocoque. Le principal symptôme est une vive douleur au niveau de l'hypocondre droit, à type de cholécystite parfois chronique (45).

7.3 Infections communes aux deux sexes

7.3.1 La lymphogranulomatose vénérienne (LGV)

La LGV est une affection décrite en 1913 par trois médecins français : les Docteurs *Joseph NICOLAS*, *Maurice FAVRE* et *N.Joseph DURANT*.

En 2004, après que les premiers cas de LGV ont été signalés à Rotterdam et en Belgique, l'Institut de Veille Sanitaire lançait une alerte devant la survenue d'une épidémie de LGV dans la communauté homosexuelle masculine. Un travail mené sur cette affection à l'hôpital *LEOPOL BELLAN* comprenait trente-quatre malades atteints, tous étaient de sexe masculin et 80% infectés par le virus du VIH.

Cette pathologie est rare en France, mais fréquente voire endémique en zone tropicale en Afrique, en Asie du sud et en Amérique.

C'est une affection sexuellement transmissible dont le type est différent de ceux rencontrés en France. En effet, elle est causée par les sérovars L1, L2 et L3 (46).

Cette IST évolue classiquement en trois stades :

- La première phase est la phase d'incubation. Trois jours à six semaines après l'exposition, un ulcère génital apparaît, sorte de papule ou vésicule qui secondairement s'ulcère. Y sont associés des ganglions inguinaux satellites. Ce

chancre peut rester inaperçu. La forme rectale de cette pathologie est beaucoup plus rare et se traduit par une rectite aiguë parfois sévère, en particulier chez les patients masculins ayant des rapports sexuels avec des hommes.

- Puis la phase secondaire : elle apparaît une à deux semaines plus tard, voire plusieurs semaines plus tard avec l'apparition d'une adénopathie souvent unilatérale inflammatoire de l'aîne, évoluant vers la fistulation et la suppuration dans 1/3 des cas, soit une anorectite aiguë. Les signes d'anorectite sont des douleurs rectales, un ténesme, des faux besoins et un écoulement mucopurulent plus ou moins hémorragique. L'examen proctologique peut retrouver des lésions anales faites de condylomes suintants et d'ulcérations. Au niveau rectal, on constate l'existence d'une inflammation avec présence d'ulcérations d'où peuvent partir des trajets suppurants. Des adénopathies unilatérales ou bilatérales sont présentes. Quand elles sont profondes, elles peuvent être douloureuses (douleurs pelviennes). Il peut y avoir aussi une fièvre, des myalgies et des arthralgies.
- La phase tertiaire est atteinte en l'absence de traitement, en effet, l'infection peut devenir chronique avec apparition d'un rétrécissement du rectum et de fistules périnéales. L'aspect peut prendre à cette phase, la forme de tumeur trompeuse évoquant un cancer (47-48).



Figure 9 : Ulcérations anales (49).



Figure 10 : Phase secondaire de la LGV, on observe une adénopathie unilatérale inflammatoire au niveau de l'aîne (49).



Figure 11 : Phase tertiaire, en l'absence de traitement, l'infection peut devenir chronique avec apparition d'un rétrécissement du rectum et de fistules périnéales (syndrome de Jersild) (49).

7.3.2 Trachome

Le trachome est une affection oculaire connue de longue date, causée par *Chlamydia trachomatis*. Il est responsable de plus de 3% de cécité dans le monde et est à l'origine de déficiences visuelles chez plus de 1,8 million de personnes. Il tend à diminuer grâce au développement socio-économique et aux programmes de lutte contre cette maladie. Néanmoins, il reste hyper-endémique dans cinquante-et-un pays, surtout dans les régions les plus pauvres et isolées d'Afrique, d'Asie, d'Amérique centrale, du sud, de l'Australie et du Moyen orient (50). Elle est transmise via les sécrétions oculaires de la personne infectée, sachant que la bactérie se trouve dans ces sécrétions. La plupart du temps, c'est un contact indirect qui se produit via un mouchoir contaminé, une serviette, ou autre objet qui aurait été en contact avec les sécrétions oculaires, ou via les mouches qui ont été en contact avec l'écoulement nasal ou oculaire de la personne infectée.

La primo infection est vite maîtrisée par le système immunitaire (SI), donc un épisode simple de conjonctivite chlamydiale aiguë n'est pas cause de cécité, mais dans les zones endémiques les personnes ont des infections à répétition qui sont difficilement gérable par le SI.

Après plusieurs récurrences, les complications apparaissent : l'intérieur de la paupière se sclérose et elle se retourne vers l'intérieur, les cils viennent frotter sur le globe oculaire et en particulier sur la cornée. Si cet entropion trichiasis n'est pas traité chirurgicalement, il entraîne l'apparition d'opacité et cécité irréversible (51).



Figure 12 : Complication du trachome dû à *Chlamydia trachomatis* Entropion trichiasis (52).

7.3.3 Arthrite réactionnelle

L'âge de début de l'arthrite réactionnelle varie beaucoup avec un pic de 15 à 35 ans. Elle survient habituellement une à trois semaines après une infection urogénitale.

Chlamydia trachomatis est l'un des agents pathogènes impliqué dans le syndrome de *FIESSINFER* *LEROY RITER* ou syndrome occulo-urétré synovial. Il s'agit d'arthrites réactionnelles survenant après une urétrite, le plus souvent chez l'homme jeune et associant une conjonctivite bilatérale, des signes articulaires touchant surtout les grosses articulations des membres inférieurs. Souvent un seul genou est touché, mais il peut aussi s'agir de grosses articulations telles que la cheville ou le gros orteil qui subissent une douleur, un gonflement et une sensibilité extrême, volontiers associés à une atteinte axiale, des tapalgies, des tendinites et des signes cutané muqueux. Ces symptômes apparaissent la plupart du temps plusieurs semaines, voire plusieurs mois après les premiers signes.

Les tendons et les ligaments aux alentours des articulations peuvent également être enflammés, en particulier le tendon d'*ACHILLE* et les articulations du bas du dos. Les problèmes ophtalmologiques comprennent une conjonctivite avec érythème, brûlure, larmolement et photophobie. Une iritis (inflammation de l'iris) et uvéite (inflammation de l'uvée) sont moins fréquentes. D'autres signes incluent une éruption cutanée squameuse sur les mains ou les pieds, une atteinte des ongles, une diarrhée, une balanite (inflammation du gland), fièvre, perte de poids et des ulcères buccaux. Chez la majorité des personnes, les symptômes durent environ six mois.

L'évolution est variable, deux tiers des patients développent une gêne prolongée des articulations, une douleur dans le bas du dos ou une enthésopathie (inflammation des insertions osseuses telles que tendons et ligaments). Des séquelles chroniques sévères peuvent apparaître dans environ 30% des cas. Cependant, la majorité des patients ont une durée et une qualité de vie normale (53-54).

7.4 Affections néonatales

L'infection du nouveau-né se manifeste pendant la grossesse ou lors de l'accouchement avec la survenue de kératoconjonctivite. L'atteinte se complique parfois de pneumopathies atypiques du nourrisson.

Nous verrons ces affections plus en détail dans le chapitre II.

8 Point sur le variant suédois

Un variant de *Chlamydia trachomatis* délété de 377 paires de bases sur son plasmide cryptique, a été identifié en Suède. Cette délétion est située dans une séquence plasmidique ciblée par des trousse de biologie moléculaire commercialisées très largement en Europe, comme celles de *ROCHE* et *ABBOTT*. Ces trousse génèrent alors des résultats faussement négatifs chez des patients infectés par ce nouveau variant.

La Suède a donné l'alerte fin 2006 en informant l'Union Européenne par l'intermédiaire du système d'alerte EWRS (early warning response system) et du réseau ESSTI (european surveillance of sexually transmitted infection). En décembre 2006, en réponse à l'alerte européenne, les deux industriels concernés, *ROCHE* et *ABBOTT*, ont informé leurs clients du défaut de leurs trousse et l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé). Celle-ci a émis un bulletin d'alerte. La recommandation proposée était d'utiliser un autre test détectant le variant chez qui l'on suspectait une infection et chez qui le résultat était négatif. Après l'alerte de la Suède un grand nombre de pays ont cherché à mettre en évidence cette souche sur leur territoire, mais il semble que ce variant soit très rare. Moins de dix souches ont été détectées en Norvège, au Danemark et en Irlande (55).

Afin d'évaluer la présence de cette souche sur le territoire Français, un système de surveillance a été mis en place par le Centre National de référence (CNR) et l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

En France, environ 1500 laboratoires effectuent la détection de *Chlamydia Trachomatis* sur des échantillons urogénitaux. Plus de trois quarts de ces diagnostics sont faits par des techniques de biologie moléculaires, dont environ 70% sont des tests de réaction en chaîne par polymérase (PCR) *ROCHE* inaptes à détecter ce variant. Il est pourtant nécessaire de détecter ce variant pour en traiter les cas infectés et en découvrir les facteurs de virulence, pour avoir plus d'information sur la sensibilité aux antibiotiques.

Une étude a été menée en 2006/2007 pour tâcher de découvrir la prévalence en France de ce mutant. En effet, l'étude prenait en compte Paris, Bordeaux, la métropole et l'outre-mer. Cette étude était faite par le CNR des *Chlamydia* qui étudiait soit les échantillons conservés dans son laboratoire soit les échantillons transmis par d'autres laboratoires.

Il s'agissait :

- des prélèvements des centres d'information et de dépistage à Paris et Bordeaux
- des prélèvements détectés positifs par le laboratoire *PASTEUR CERBA* (prélèvements venant de France métropolitaine et d'outre-mer)
- les prélèvements transmis en routine au CNR de Bordeaux

Dans le premier cas, les prélèvements étaient analysés par une technique d'amplification ciblant le gène chromosomique *omp1*. Dans le deuxième cas, ils étaient testés par une technique de détection spécifique du variant dite technique par sonde de FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfert) ciblant la région délétée du plasmide. Et enfin, dans le dernier cas, ils étaient testés par culture cellulaire et test PCR *ROCHE*.

Les résultats ont montré que sur un total de 3082 échantillons, 1645 se sont révélés positifs, 62 positifs sur 784 échantillons venant des centre d'IST de Paris et Bordeaux, 1548 positifs des échantillons des laboratoires *Pasteur Cerba* et enfin 35 positifs sur 750 échantillons du CNR de Bordeaux. Une seule souche mutée a été détectée, celle-ci venant du CNR de Bordeaux. Cet échantillon était positif en culture et négatif en PCR Roche. La souche appartient au sérovar E déterminée par PCR RFLP. La délétion a été vérifiée par séquençage et par la technique de sonde de FRET. Cependant, dans ce centre, les consultations restent anonymes, donc aucun renseignement n'a pu être retrouvé et aucun traitement n'a pu être entrepris ni sur cette personne, ni sur ses partenaires sexuels.

En conclusion, cette étude a montré que le variant suédois reste très rare voire exceptionnel en France. La raison de l'apparition de ce variant est inconnue, il est avancé l'hypothèse que le dépistage intensif en Suède à l'aide d'un test ciblant le plasmide ait favorisé la sélection de cette souche et permis sa dissémination. La minime proportion de ce variant ainsi que nos connaissances actuelles sur celui-ci n'ont pas permis de favoriser l'utilisation de techniques capables de détecter ce variant (56).

ROCHE et *ABBOTT* sont en train de développer un nouveau test capable de détecter les souches sauvages et les souches mutées en ajoutant dans leur milieu réactionnel de PCR des amorces ciblant soit le gène chromosomique *omp1*, soit une autre région du plasmide non affectée par la délétion. Ces PCR multiplex détectent les souches connues mais ne permettent pas de détecter spécifiquement le nouveau variant. Ces tests permettront de faire le diagnostic d'infection à *Chlamydia trachomatis* et donc de traiter le patient, mais pas de déterminer la présence du variant dans un échantillon positif. Pour étudier la dissémination du variant, il faudra donc utiliser, en plus de ce test, un test capable de différencier la souche sauvage de la souche mutée. La technique de sondes de FRET décrite par *RIPA* et *COLL*, détecte uniquement le mutant puisque ces sondes ciblent des séquences situées de part et d'autre de la délétion. Il n'y a un signal positif que si les deux sondes sont adjacentes, c'est-à-dire quand le plasmide est délété. Un résultat positif permet donc d'affirmer la présence d'une souche mutée. Par contre, un résultat négatif peut signifier l'absence de souche mutée mais aussi l'absence de souche ou encore l'absence d'amplification en raison d'un problème technique (57).

Le CNR continue sa surveillance active sur tous les échantillons positifs du laboratoire *PASTEUR CERBA* et sur tous les échantillons reçus dans son laboratoire, en espérant que le variant suédois ne s'implante pas en France avant que les tests capables de détecter ce variant soient disponibles auprès des laboratoires utilisant les PCR *ROCHE* et *ABBOTT*. Cette souche étant implantée en Suède, il paraît important que les médecins recherchent lors de l'interrogatoire la notion d'un séjour en Suède ou d'un partenaire originaire de cette région, afin de communiquer cette information aux biologistes en charge de la détection de *Chlamydia trachomatis*. Les prélèvements pourront, le cas échéant, être transmis au CNR. En effet, le variant suédois a été identifié en Irlande grâce à un médecin qui a signalé au biologiste qu'il s'agissait d'un sujet suédois et de ses deux contacts.

En conclusion, les résultats de la surveillance montrent qu'il n'est pas nécessaire de retirer du commerce en France les trousses ne détectant pas le variant à condition que cette surveillance biologique, épidémiologique et clinique se poursuive tant que les nouvelles trousses ne sont pas disponibles.

9 Immunité

L'immunité contre *Chlamydia trachomatis* confère une protection partielle et de très courte durée contre les réinfections. Cependant, lors d'infections à répétitions, une immunité durable protectrice et naturelle peut apparaître.

L'inflammation observée lors d'une nouvelle infection étant plus prononcée que celle observée lors d'une infection primaire, des infections uro-génitales répétées contribueraient à l'établissement de l'inflammation chronique, qui conduit à la stérilité chez la femme.

Chez la femme comme chez l'homme, l'infection urogénitale est ascendante, et peut être symptomatique ou asymptomatique. Les sujets asymptomatiques constituent un réservoir important de transmission.

9.1 Immunité innée

L'immunité innée, comprend des cellules et des mécanismes permettant la défense de l'organisme contre *Chlamydia trachomatis* de façon immédiate, sans aucune adaptation du système immunitaire. C'est une immunité naturelle, transmise par le génome du père et de la mère qui est opérationnelle dès la naissance.

Il met en jeu :

- des moyens physiques tels que les barrières physiques au niveau cutané et au niveau des muqueuses ;
- des moyens chimiques comme le pH acide du vagin, le flux des sécrétions vaginales, des films muqueux au pouvoir collant ;
- des molécules directement ou indirectement germicides (lysosymes, lactoferines, défensines, interférons, système du complément) ;
- l'inflammation ;
- les cellules de l'immunité innée qui sont des cellules de revêtement du sang et des tissus. Ces cellules sont les mastocytes, les phagocytes, les macrophages, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les basophiles et éosinophiles, les cellules tueuses naturelles et les lymphocytes T $\gamma\delta$ (58)

9.1.1 L'épithélium

L'épithélium joue un rôle, et non des moindres. En effet, il secrète des substances microbicides. C'est là que se nichent les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes qui sont prêts à jouer leurs rôles. De plus, c'est là aussi que se trouvent les anticorps sentinelles.

On peut retrouver au niveau de l'épithélium quelques rares macrophages et cellules dendritiques qui jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes, d'où le fait que ce soit un lieu de mise en marche de l'immunité adaptative (59).

Le terrain favorable à la colonisation de *Chlamydia trachomatis* est l'exocol qui est la portion du bas utérus.

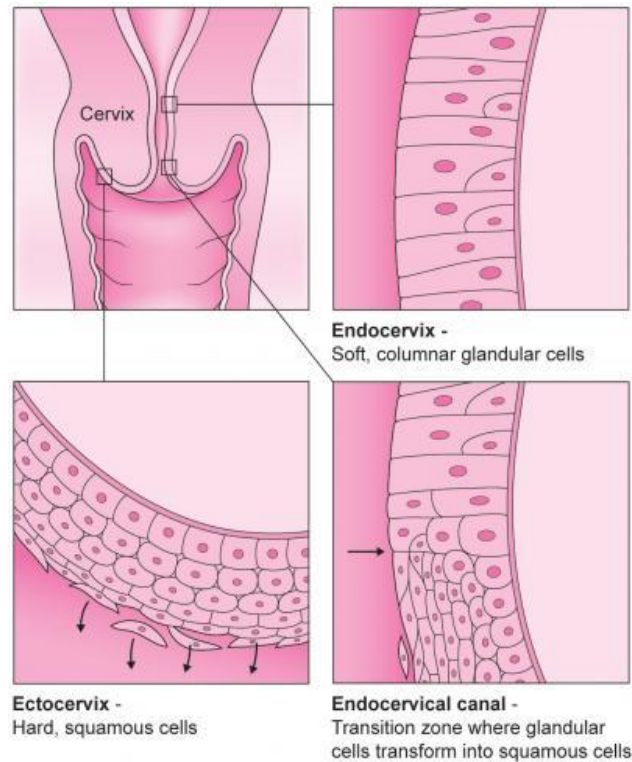


Figure 13 : Schéma d'une partie de l'appareil reproducteur féminin, montrant l'exocol, terrain favorable à la prolifération de *Chlamydia trachomatis* (60).

Cet exocol est constitué de cellules squameuses stratifiées non kératinisées, connectées d'une façon lâche.

Cette région est un terrain favorable à la prolifération de *Chlamydia trachomatis*, qui se loge particulièrement dans les monocytes cervicales humains.

Lors d'une contamination par *Chlamydia*, les cellules sont stressées, endommagées et on remarque un taux de mortalité cellulaire anormalement élevé. On a alors synthèse d'ATP et de dérivés sucrés, comme l'uridine diphosphate (UDP) glucose. Ce dernier, en se liant à son récepteur spécifique, le P2RY14, exclusivement exprimé à la surface de ce même épithélium, induit une activation de l'immunité, qui se traduit par une production de chemokines, une maturation des cellules dendritiques, une inhibition de la prolifération des T lymphocytes, et un chemotaxis des cellules souches hématogènes de la moelle osseuse (61).

9.1.2 Les toll like receptors (TLR)

Les TLR sont parmi les principaux composants du système immunitaire. Il en existe treize, regroupés en deux catégories. Le premier groupe se compose de récepteurs situés au niveau de la face externe de la membrane cellulaire. Il s'agit des TLR 1, 2, 4 et 5, qui sont spécifiques des germes extra cellulaires. Le deuxième groupe se compose de TLR situés sur la surface des endosomes intracellulaires, qui permettent donc de lutter contre les micro-organismes intracellulaires. Il s'agit des TLR 3, 7, 8, 9. Le TLR 8 est le seul capable de détecter des levures. Le TLR 2 peut s'associer au TLR 1 ou au TLR 6 pour reconnaître des composants lipoprotéiques, et des peptidoglycanes membranaires des bactéries Gram positif ou des lipopeptides des mycoplasmes. Le TLR4 est spécifique des lipopolysaccharides des Gram négatif, alors que le TLR 5 se lie aux flagelles. Le TLR3 reconnaît l'ARN des cellules endommagées ainsi que l'ARN double brin viral. Les TLR 7 et 8 reconnaissent l'ARN viral simple brin. Et enfin, le TLR 9 reconnaît les séquences CpG non méthylées des ADN viraux (62).

Au niveau du tractus génital féminin, tous les TLR sont exprimés du 1 au 9. On localise le 1, 3, 5 et 6 au niveau de l'épithélium vaginal, le 1 et 9 au niveau des cellules endométriales et déciduales.

Ces TLR reconnaissent des motifs associés aux agents pathogènes : les pathogen associated molecular patterns (PAMP).

Lors d'une infection par *Chlamydia trachomatis*, l'engagement des TLR va entraîner la sécrétion de substances bactéricides, de molécules inflammatoires, d'interférons. Les principaux TLR mis en jeu lors d'une infection à *Chlamydia* sont les TLR 2 et TLR 4 mais aussi à moindre niveau le TLR 6 et TLR 9.

Le LPS de *Chlamydia* ainsi que la protéine cHSP60 sont reconnues par les TLR. Cette reconnaissance contribue à l'initiation de la réponse immunitaire. Les organismes entiers de *Chlamydia* stimulent aussi le système immunitaire via le TLR 2, et cette reconnaissance à la différence de celle des TLR 4 conduit à la sécrétion de cytokines inflammatoires. Le TLR 3 reconnaît un motif critique des cellules épithéliales, cellules endommagées par l'infection de la bactérie.

La mise en jeu de ces TLR entraîne l'activation de différentes molécules de l'immunité innée, notamment la synthèse d'interféron béta (IFN- β), d'interleukines 6 (IL-6), de C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10), de C-XC motif chemokine 16 (CXCL16), Chemokine (C-C motif) ligand 5 (CCL5). Et le débordement de la barrière épithéliale par le pathogène ou certains de ces composants va entraîner la mise en activation d'autres cellules pourvues de TLR telles que les phagocytes et les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) des tissus adjacents (63-64).

9.1.3 Les sécrétions vaginales

Elles contiennent des protéines et peptides produits localement, ainsi que des immunoglobulines (Ig) dont la majorité est issue de la transsudation plasmatique.

9.1.4 Macrophages, cellules dendritiques (CD) et cellules épithéliales

Les macrophages sont les premières cellules mises en jeu, appuyées ou remplacées par les cellules dendritiques. Ce sont les principales CPA. Elles agissent les premières lors de l'infection et permettent l'initiation des réponses des lymphocytes T.

Chlamydia est endocytée par les cellules dendritiques et subit l'action des lysosomes. Cette activité lysosomiale a pour but de dégrader la bactérie, ce qui aboutit à l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II à la surface des CD. Le CMH est alors reconnu par les T CD4+.

Les cellules épithéliales infectées joueraient un rôle dans l'initiation du processus de réaction inflammatoire, via la production de cytokines pro inflammatoires telles que l'interleukine 1 (IL-1) et l'interleukine 8 (IL-8). Elles activent notamment les natural killers (NK) (65).

9.1.5 Natural Killers (NK)

On distingue deux sous-populations de cellules NK en fonction du niveau d'expression du marqueur CD56, celles exprimant fortement le CD56 sont CD16 négatives et sont présentes dans l'utérus gravide.

Les NK sont en mesure d'éliminer les cellules infectées et de limiter la prolifération de la bactérie. De plus, comme les cellules dendritiques, elles jouent un rôle dans l'établissement d'une réponse de type Th1. Lors de l'infection, elles apparaissent très tôt, soit dans les 12h après

inoculation dans le tractus génital. La diminution du nombre de cellules NK conduit à la mise en route de la réponse Th 2 qui est confirmée par la production accrue d'immunoglobulines G (IgG) (66).

9.2 Immunité adaptative

9.2.1 Les immunoglobulines

Les immunoglobulines G (IgG) et les immunoglobulines A (IgA) sont présentes au niveau de l'endocervix et sont plutôt rares au niveau vaginal. Au niveau des sécrétions cervicales et cervicovaginales, les IgG prédominent nettement sur les IgA qui elles-mêmes prédominent sur les IgM. Le fluide renferme une majorité d'IgA polymériques par rapport aux IgA monomériques. Le système immunitaire local apparaît comme mixte, possédant tout à la fois, une composante sécrétoire à l'origine des IgA, une synthèse locale d'IgG et une composante systémique, à l'origine d'une réponse IgG plus importante qu'au niveau des autres muqueuses. Les IgG sont soit produites localement par les plasmocytes intramuqueux ou soit elles proviennent du passage systémique vers le compartiment génital par un mécanisme de transsudation passive et/ou de transport actif (67).

L'infection à *Chlamydia* entraîne chez l'hôte la production d'IgA, IgG et d'immunoglobulines M (IgM) spécifiques des antigènes tels que le LPS, la MOMP, et la HSP60.

Les immunoglobulines fixant le complément atteignent généralement des valeurs très élevées, surtout lors de LGV ou lors de périhépatites (<1/64). Ils sont donc utiles au diagnostic lors de ces affections chlamydiennes. Les affections plus superficielles telles qu'urétrites et affections oculaires n'entraînent pas la production d'un titre significatif de ces anticorps. Il est à noter que ces anticorps sont spécifiques d'espèce.

Les IgA anti LPS prouvent l'infection mais ne sont pas spécifiques d'espèce. Leur présence dans deux prélèvements consécutifs à trois semaines d'intervalle suggère une infection chronique.

Les IgG anti *Chlamydia trachomatis* permettent de révéler une cicatrice immunitaire. La recherche d'Ig est particulièrement indiquée lors d'une exploration d'infertilité (68).

9.2.2 Les lymphocytes

La réponse immunitaire cellulaire au niveau de l'appareil sexuel reste encore mal connue. Les effecteurs de l'immunité cytotoxique acquise sont présents dans la couche épithéliale ainsi que dans le chorion de l'ensemble des muqueuses génitales féminines. On trouve du centre vers la périphérie, de rares lymphocytes B, quelques CD4 et une majorité de CD8. Ces cellules contiennent des agents cytotoxiques tels que des perforines et des granzymes.

Au niveau du vagin, ce sont majoritairement des CD8 qui sont de type mémoire au niveau de la lamina propria. Les CD4 restent au niveau de cette lamina, les cellules dendritiques sont à proximité de l'épithélium et les macrophages restent au niveau de la partie sous-jacente. Au niveau de l'ectocervix, la portion de CD4 et de cellules dendritiques augmente. La zone de transition est la plus riche en cellules de l'immunité. En amont dans l'endocervix, la cellularité est plus faible avec une majorité de lymphocytes CD8 produisant des marqueurs de cytotoxicité. La composante Th1 prédomine sur la Th2 est les Th17 sont quasi inexistantes (69).

Suite à une infection chlamydienne, les lymphocytes T jouent donc un rôle clef dans l'immunité. Ils reconnaissent les peptides chlamydiens et s'activent. Une fois activés, ces lymphocytes ont plusieurs rôles. Ils agissent directement sur les *Chlamydia* en inhibant leur réplication, de plus

ils activent les autres cellules immunitaires, et secrètent des molécules pro inflammatoires, dont l'INF γ qui en est une majeure partie, (cet interféron est le principal acteur de la réponse à médiation cellulaire). Cependant *Chlamydia* peut échapper au système immunitaire (SI) en se répliquant dans une niche impossible d'accès aux cellules immunitaires.

Une fonction importante des lymphocytes T auxiliaires est d'activer les CD8 qui à leur tour peuvent agir en inhibant directement la réplication des *Chlamydia* par lyse des cellules infectées et en synthétisant plusieurs molécules proinflammatoires.

La production d'INF γ est essentielle à la protection contre la bactérie. Ils peuvent inhiber la réplication de *Chlamydia* par trois mécanismes différents :

- induction de la production d'indolamine 2,3-dioxygénase (IDO), une enzyme permettant la dégradation du tryptophane intracellulaire par la voie de la kynurénine. L'absence de production du tryptophane a pour conséquence de freiner la croissance de *Chlamydia*.
- régulation à la hausse de l'expression d'oxyde nitrique synthase réductase inductible (iNOS). Cette enzyme produit du monoxyde d'azote ou oxyde nitrique qui est un radical libre de la formule chimique N=O, et est capable de programmer l'apoptose des cellules.
- régulation à la baisse de l'expression du récepteur de la transferrine sur les cellules infectées ce qui entraîne leur apoptose (70).

Par tous ces mécanismes, les lymphocytes jouent un rôle clef dans l'immunité cellulaire anti chlamydienne.

9.3 Réponse immunitaire et modèle animal

Pour étudier la réponse immunitaire déclenchée lors d'une infection par *Chlamydia*, on utilise des modèles expérimentaux animaux. Ces études faites par RANK et ses collaborateurs ont montré :

- qu'un traitement hormonal par la progestérone ne modifie ni la réponse immunitaire des femelles ni leur sensibilité aux *Chlamydia*, mais un traitement par l'œstradiol seul ou associé à la progestérone augmente l'intensité et la durée de l'infection ;
- que l'inoculation intravaginale provoque chez la femelle saine une infection limitée aux voies génitales basses, alors que chez la femelle immunodéprimée, elle entraîne une salpingite et une infection de l'endomètre (71).

La souris est un bon modèle animal pour étudier l'intervention du système immunitaire lors d'une infection par *Chlamydia*. On utilise la souche murine *Chlamydia trachomatis* pour infecter la souris.

Cette souche est appelée MoPn pour mouse pneumocystis. Ce modèle présente de nombreux avantages. En effet, c'est une souche de *Chlamydia trachomatis*, donc elle appartient à la même espèce que les *Chlamydiae* responsables d'infections génitales chez les humains. De plus, la souris se reproduit très facilement et le nombre de portées est important : c'est un modèle animal très peu coûteux. L'anatomie de la souris est très bien connue de par les nombreuses études effectuées. En effet, sa génétique, son immunologie et sa physiologie ne sont plus un secret. Enfin, l'existence de lignées consanguines permet de réaliser des études impossibles autrement.

Ainsi, on inocule par voie intravaginale au niveau de la partie haute du tractus génital, via des techniques chirurgicales les *Chlamydiae*. L'infection est mise en évidence en sacrifiant la souris et en recherchant les bactéries via différentes techniques. Une salpingite et une endométrite ont pu être obtenues par inoculation intra-utérine de *Chlamydia trachomatis* sérotype D et E.

L'inflammation persiste pendant au moins six semaines et est maximale deux semaines après l'inoculation. Un traitement à la progestérone entraîne une apparition plus rapide des lésions. Il existe des différences entre les différentes lignées de souris, ce qui suggère qu'il y a une part de génétique (72).

Grâce au modèle animal, plusieurs conclusions ont pu être faites :

La réponse immunitaire innée est différente selon les sérovars. Par exemple, le sérovar E et L2 ont des réponses immunitaires bien distinctes.

Le LPS n'est pas le composant essentiel qui permet l'activation de la réponse immunitaire innée. Lors de l'infection à *Chlamydia*, les TLR2 sont les principaux responsables de la sécrétion d'interleukines 6.

Il est important de savoir que l'immunité naturelle n'est pas complètement efficace suite à une réinfection à *Chlamydia*. Le système immunitaire ne propose qu'une immunité partielle qui plus est spécifique à chaque sérotype.

Pour résumer, l'infection par *Chlamydia trachomatis* entraîne une inflammation suite à la mise en route du système immunitaire. Cependant, du fait de sa très petite taille, il est possible que la bactérie entre dans les cellules sans pour autant induire une forte réaction inflammatoire.

9.4 Vaccination

La mémoire immunologique est la faculté de mémorisation que possède les lymphocytes T et les lymphocytes B après un premier contact avec un antigène. Un phénomène de maturation se produit. Celle-ci se traduit par une affinité plus élevée des IgG pour l'antigène que l'affinité qui se crée lors de la réponse primaire (affinité essentiellement constituée par les IgM). Ce principe de mémoire immunologique est à la base du principe de vaccination.

La vaccination consiste en l'immunisation d'une personne, via l'introduction dans l'organisme du pathogène dénué de ses propriétés pathogéniques. Les vaccins qui stimulent le système immunitaire prémunissent la personne d'une éventuelle infection ou maladie.

Le développement d'un vaccin représente un grand espoir. En effet, comme dit précédemment, cette maladie est l'une des maladies les plus communes dans le monde. La vaccination pourrait ainsi réduire de façon colossale la prévalence de cette affection.

De nos jours, quatre stratégies de vaccination sont utilisées :

- le vaccin vivant atténué, qui contient des agents pathogènes vivants mais dont la virulence a été atténuée. Leur immunogénicité immunitaire est excellente.
- le vaccin sous-unitaire qui contient des fragments de microbes purifiés, ou anatoxines. Ils sont mieux tolérés que les vaccins vivants atténués mais leur immunogénicité peut être faible.
- le vaccin inactivé, qui contient l'agent pathogène qui a été tué. Ils sont très souvent à l'origine d'effets indésirables importants mais ne provoquent aucune infection.
- le vaccin fabriqué par génie génétique, qui est fabriqué à partir d'un gène du micro-organisme.

9.4.1 Vaccination et modèle animal

Intéressons-nous tout d'abord au modèle animal, en prenant l'exemple des koalas : l'infection à *Chlamydia* est une cause majeure de déclin des populations de koalas surtout en Australie. Un vaccin a donc été testé sur cette population. Pour ce faire, deux groupes ont été créés, le premier groupe recevait l'injection de vaccin alors que le deuxième agissait comme témoin de comparaison en ne recevant rien. Ces deux groupes comprenaient des koalas infectés ou non infectés par la bactérie.

Les résultats de cette étude ont été les suivants : tous les koalas vaccinés ont produit une forte réponse immunitaire comme l'indique le schéma

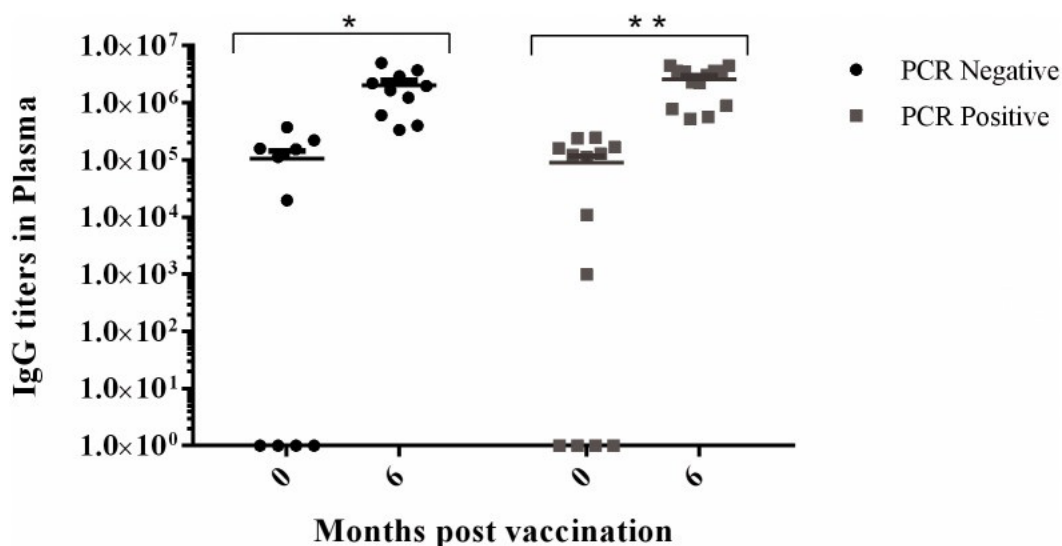


Figure 14 : Étude de la vaccination sur les koalas, réponse immunitaire observée par la quantité d'IgG produites quantifiées dans le plasma de zéro à six mois chez les koalas vaccinés et non vaccinés (population témoin) (73).

On observe un titre élevé d'anticorps plasmatiques après six mois, que ce soit pour les koalas non infectés (PCR négative) ou les koalas infectés (PCR positive).

L'étude n'a pas été statistiquement significative, bien que l'incidence de nouvelles chlamydioses était plus faible chez les koalas vaccinés que chez les non vaccinés.

Cependant, il faut noter que la vaccination entraîne une réduction considérable de la charge bactérienne chez les koalas malades. Enfin, cette étude a permis de montrer que la vaccination réduit le nombre d'animaux évoluant vers la maladie.

On a pu ainsi mettre en évidence le potentiel de la vaccination dans la population des koalas qu'on pourrait potentiellement étendre à l'homme.

9.4.2 Chez l'homme

Les premières tentatives pour mettre au point un vaccin concernaient l'organisme vivant atténué et l'organisme tué ou inactivé.

Les tous premiers ont été les vaccins vivants. Les avantages de ces vaccins sont :

- induction d'une immunité humorale et cellulaire ;
- très grande analogie avec l'infection naturelle ;

Les inconvénients sont :

- possible retour à la souche de type sauvage entraînant une infection ;
- immunopathologie ;
- production du vaccin très difficile.

Au vu des inconvénients vis à vis des vaccins vivants atténués, les recherches se sont portées sur le fait d'inactiver les organismes ou de les tuer. Il s'agit alors de vaccins inactivés. Cependant malgré l'inactivation, il demeure encore des inconvénients :

- ils contiennent des endotoxines bactériennes qui entraînent des effets indésirables ;
- ils ne sont pas capables de se répliquer, ce qui suggère plusieurs vaccinations (rappels) et l'utilisation d'adjuvants qui peuvent entraîner des effets indésirables ;
- ce sont des inducteurs pauvres de l'immunité cellulaire, or c'est l'immunité cellulaire qui joue le rôle le plus important contre les infections à *Chlamydia* (74).

Les études sur les vaccins de ce type ont donc échoué.

Les vaccins de deuxième génération ont vu le jour. Ils ne peuvent pas revenir à une forme virulente et n'entraînent pas d'immunopathologie. Leur inconvénient principal est qu'ils sont des activateurs pauvres de l'immunité cellulaire. Il faut donc l'utilisation d'adjuvant pour pallier ce problème.

Pour le développement d'un vaccin, un grand intérêt est porté à une protéine de *Chlamydia* située sur la membrane externe et majoritaire d'un point de vue quantitatif. Il s'agit de la MOMP, ce terme venant de l'abréviation à partir du terme anglais « major outer membrane protein ». Cette protéine intervient dans la structure de la bactérie, dans la différenciation des corps élémentaires en corps réticulés et dans l'adhésion de *Chlamydia* aux cellules hôtes. Elle stimule les cellules immunitaires de type T. Elle peut être produite par voie recombinante, ou être purifiée pour la fabrication d'un vaccin. Du fait de la présence d'épitopes neutralisants sur la MOMP, cette dernière constitue l'un des principaux candidats pour un vaccin.

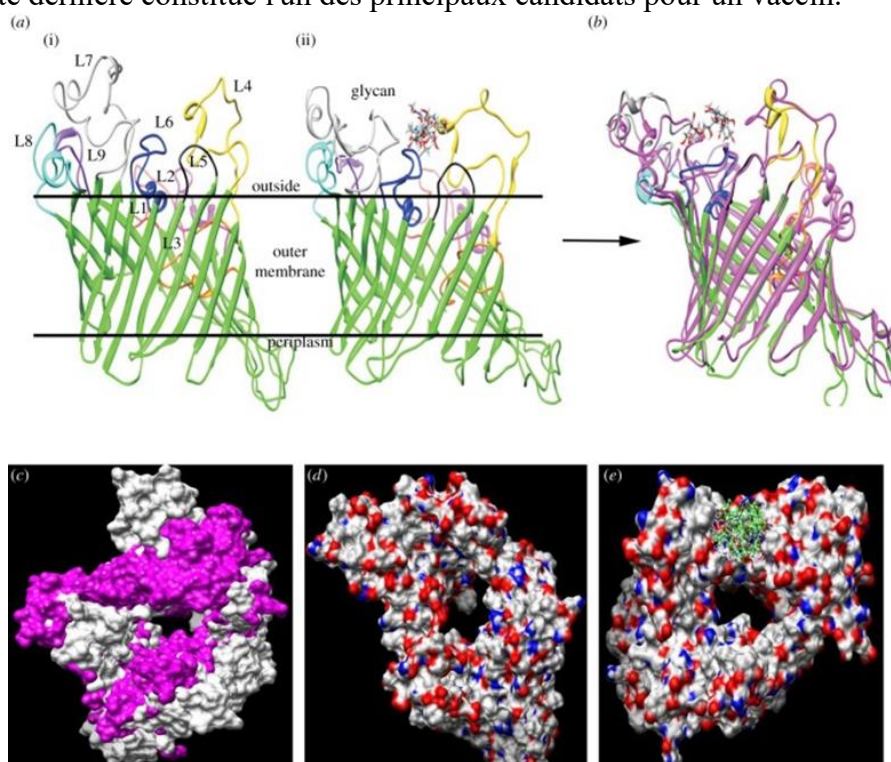


Figure 15 : Modèle de la MOMP en trois dimensions (75).

En vue de la production d'un vaccin, un peptide correspondant au domaine variable de la MOMP a été exprimé à la surface d'un phage filamentueux. Les phages réactifs ont été purifiés par affinité avec un paratope (anticorps ou récepteur membranaire) des anticorps reconnaissant des épitopes (déterminant antigénique reconnu par un paratope) conformationnels de la MOMP puis ont été utilisés pour immuniser des souris. Les sérums ainsi obtenus montrent que les

peptides sélectionnés présentent une bonne antigénicité et une bonne immunogénicité. Ceci confirme que la MOMP est un bon candidat pour un vaccin (76).

Des tentatives de production d'épitopes neutralisants sont également réalisées en utilisant la technique des anticorps anti-idiotype où l'on cherche à mimer la séquence reconnue par les anticorps les utilisant comme une sorte de moule. L'immunisation avec cet anticorps permet d'induire la synthèse d'anticorps dirigés contre la partie variable de l'anticorps neutralisant. Les anticorps anti idiotypes ainsi produits peuvent mimer l'épitope de départ, donc servir à leur tour d'antigènes protecteurs.

Les résultats n'ont pas pu aboutir à ce jour. Une nouvelle approche prenant en compte la conformation des épitopes et leurs caractères discontinus est à privilégier.

Sans oublier la présence d'épitopes T sur la MOMP, qui permet d'obtenir une immunité de type cellulaire.

Tous ces éléments sont à prendre en compte pour la mise en place d'un vaccin efficace.

Enfin, récemment, une nouvelle approche a vu le jour, les vaccins de troisième génération qui concernent la vaccination d'ADN.

Il s'agit de l'injection d'ADN plasmidique codant pour un gène. Leurs avantages sont qu'ils codent pour de multiples épitopes immunogènes, et entraînent à la fois une réponse cellulaire et humorale. Ils présentent les avantages des vaccins atténués, sans la réplication *in vivo* et le passage à la forme virulente.

Leur production n'est pas coûteuse. Mais ils présentent des désavantages :

- ils pourraient s'intégrer dans le chromosome hôte ;
- ils peuvent générer des anticorps à ADN ;

Mais à l'heure actuelle, ces stratégies de vaccination ont échoué (77).

Les recherches concernant la vaccination antichlamydiennne sont nombreuses car les auteurs ont suggéré que si un vaccin de protection totale anti *Chlamydia* était disponible, et qu'il était administré aux adolescents avant leur premier rapport sexuel, alors les épidémies chlamydiennes pourraient être éradiquées d'ici 20 ans.

10 Dépistage

Il faut noter que ces dernières années, un certain nombre de changements importants concernant le diagnostic des infections à *Chlamydia trachomatis* a été fait.

Récemment modifiée, la nomenclature des actes de biologie médicale n'autorise le remboursement de la détection de cette bactérie que par la recherche d'ADN ou d'ARN par amplification génique. Aujourd'hui, la plupart des techniques moléculaires détectent en duplex *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, voire d'autres pathogènes responsables d'infections sexuellement transmissibles comme *Mycoplasma genitalium*.

Vu la gravité des complications dues à l'infection, des recommandations de dépistage existent dans de nombreux pays.

En France, il existe des contextes cliniques qui s'inscrivent dans le cadre de la recherche de *Chlamydia trachomatis* :

- lors d'un diagnostic étiologique d'une infection génitale symptomatique, haute ou basse, chez l'homme ou la femme, ou d'une rectite ;
- lors du diagnostic étiologique d'une conjonctivite ou d'une pneumopathie néonatale ;

- lors du dépistage de l'infection génitale asymptomatique chez l'homme ou la femme dans les lieux de consultation à vocation de dépistage car il existe un taux de prévalence élevé dans ces lieux :

- dépistage chez les jeunes filles de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans dans les lieux visités par les personnes à risque ;
- centres d'informations et de dépistage des infections sexuelles (CIDIS) ;
- centres de dépistages anonymes et gratuits (CDAG) ;
- centres de planification et d'éducation familiale (CPEF) ;
- centres d'orthogénie ou encore lors d'un bilan d'hypofertilité ;
- lors du diagnostic étiologique des arthrites réactionnelles (syndrome de *REITER*) ;
- lors du suivi d'efficacité thérapeutique ;
- dépistage systématique chez les jeunes filles mineures consultant au centre de planification et d'éducation familial (CPEF) depuis la loi Calmat de 1990, qui permet le dépistage anonyme et gratuit surtout des *Chlamydiae*, chez les mineurs et les femmes non assurées sociales, dans les centres de planning familial ;

En dehors de ces contextes bien particuliers, la recherche de *Chlamydia* n'est pas ancrée dans un consensus (78).

En ce qui concerne les femmes enceintes, aucun consensus n'est fixé. Or la prévalence élevée chez les femmes de moins de 25 ans, plaide en faveur d'un dépistage systématique.

11 Méthodes de diagnostic

Le diagnostic étiologique repose sur les prélèvements pour examens microbiologiques

11.1 Prélèvements génitaux

Chlamydia trachomatis étant une maladie à localisations multiples, le prélèvement se fera en fonction de la pathologie et de la localisation.

11.1.1 Prélèvements lors d'urétrites

Lors d'urétrites avec écoulement, le prélèvement se fera sur un écoulement urétral spontané. Celui-ci doit être prélevé avec un écouvillon sans désinfection préalable et chez un patient qui n'a pas uriné depuis au moins deux heures. Il est préférable de faire ce prélèvement avant la première miction du matin.

Lors d'urétrite en l'absence d'écoulement, il est préférable de procéder à un grattage endo-urétral à la curette ophthalmique émoussée au bactopick, bien que certains préconisent l'utilisation d'un écouvillon en dacron ou alginate monté sur tige métallique en raison des risques traumatiques des premiers cités (79).

Cependant un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) sur le premier jet urinaire (10 à 50 mL d'urine) peut être intéressant et peut suffire, en particulier pour les recherches de *Chlamydia* par technique de biologie moléculaire (80).

11.1.2 Prélèvements lors d'épididymites ou orchi-épididymites

Lors d'épididymites ou d'orchi-épididymites, on procédera en vue d'un ECBU du recueil du premier jet d'urine (dix à quinze millilitres d'urine) voire à un écouvillonnage urétral ou l'écouvillon est introduit dans l'urètre à une profondeur de deux à quatre centimètres, ou encore au recueil de sperme pour un examen direct, une mise en culture et une PCR.

11.1.3 Prélèvements lors de prostatites

Lors de prostatites, on effectuera un ECBU voire des hémocultures, c'est à dire trois prélèvements de sang veineux différents à quelques heures d'intervalle dans les formes sévères. Le massage prostatique est déconseillé car il est douloureux et un risque de dissémination de la bactérie n'est pas à éliminer.

Les prélèvements veineux sont faits par ponction veineuse au niveau du pli du coude chez l'enfant et l'adulte.

11.1.4 Prélèvements lors de cervicites

Il consiste en un écouvillonnage de l'endocol avant toute toilette intime, en s'assurant que la patiente n'a pas eu de rapports sexuels au moins 24 heures avant l'examen. Avant ou à distance (au moins quinze jours) de tous traitements antibiotiques et en dehors de la période des menstruations.

Il s'effectue après la pose d'un speculum via un écouvillon stérile. L'écouvillon est introduit à une profondeur de cinq centimètres dans le vagin ou à une profondeur d'environ d'un à un virgule cinq centimètres dans le canal endocervical. Un pivotement d'environ quinze à trente secondes contre les parois vaginales ou dans le canal endocervical est nécessaire.

11.1.5 Prélèvements lors de salpingites

Lors de salpingites, les prélèvements de l'urètre, du vagin et du col de l'utérus sont nécessaires. Éventuellement des prélèvements lors de cœlioscopie peuvent être faits (81).

11.2 *Prélèvements extra-génitaux*

11.2.1 Prélèvements anaux

Ces prélèvements sont faits à l'aide d'un anoscope et d'un rectoscope à usage unique. Il est fait par grattage de la muqueuse du canal anal.

11.2.2 Prélèvements lors de LGV

Écouvillonnage de la lésion ou de l'écoulement ganglionnaire, soit directement après la pose d'un spéculum ou anoscope ou par ponction ganglionnaire. Une biopsie peut être également réalisée (82).

11.2.3 Prélèvements oculaires

Prélèvement du bord interne de la conjonctive en passant au niveau du bord interne de l'œil. Le prélèvement doit se faire via deux écouvillons. Lors d'exsudats purulents, il est nécessaire de les éliminer à l'aide d'un tampon stérile.

11.2.4 Prélèvements pharyngés

On procède à un écouvillonnage des piliers du voile du palais, un écouvillonnage de la langue et de la paroi postérieure du pharynx.

11.3 Transport

Les *Chlamydiae* sont des bactéries labiles et dont la viabilité peut être maintenue en conservant les échantillons au froid.

Si les prélèvements ne sont pas effectués au laboratoire, ils doivent être transportés rapidement dans des milieux de transport appropriés.

La conservation avant analyse se fera à 4°C pour stopper la prolifération bactérienne.

Le prélèvement doit être déposé dans un milieu hypersaccharosé (2SP, 0,2M saccharose, 15mM K₂ HPO₄, 6mMKH₂PO₄) plus ou moins supplémenté en sérum de veau fœtal 5%. L'addition d'antibiotiques est indispensable (vancomycine, gentamicine et amphotéricine ou nystatine).

Si les échantillons ne peuvent pas être analysés dans les vingt-quatre heures, ils peuvent être congelés à -70°C mais au risque de dégrader la bactérie (83).

Plusieurs trousse existent en vue de la recherche de *Chlamydia* et de gonocoque par frottis vaginal ou endocervical, par frottis urétral, par analyse d'urines.

Pour les frottis vaginaux, endocervicaux et urétraux, la trousse comprend un tube de milieu de conservation et un sachet avec un écouvillon stérile. La conservation se fait à température ordinaire (15 à 30°C). Le prélèvement est à garder au frigo (2 à 8°C) au maximum pendant sept jours ou à faire parvenir immédiatement au laboratoire.

Pour les analyses d'urines, aucun agent conservateur n'est ajouté. Le prélèvement est à garder au frigo entre 2 et 8°C au maximum pendant sept jours, ou il est à faire parvenir au laboratoire le plus rapidement possible (84).

11.4 Examens bactériologiques

11.4.1 Examens directs

11.4.1.1 Examens macroscopiques

La couleur (jaune blanche), l'odeur, le trouble et le pH (acide) des différents prélèvements sont un élément important du diagnostic

11.4.1.2 Examens microscopiques

A Les colorations

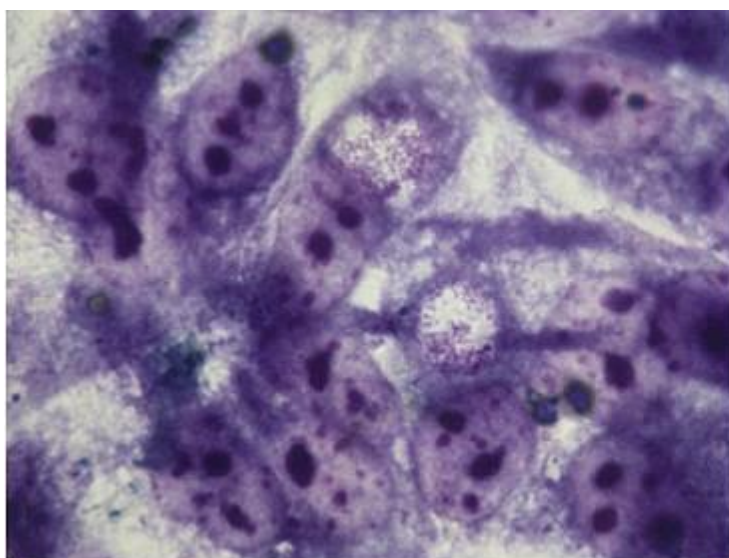
Plusieurs colorations ont été élaborées pour pouvoir mettre en évidence les *Chlamydiae* directement à partir de prélèvements.

La technique de coloration et une technique très rapide mais peu sensible, surtout quand il s'agit de prélèvements génitaux.

Trois colorations sortent du lot car elles sont fréquemment utilisées. Il s'agit de la coloration à l'iode, de la coloration de *MAY GRUNWALD GIEMSA* (MGG) ou Giemsa, et éventuellement la coloration de *PAPANICOULAOU*, nettement moins utilisée que les deux précédentes.

La coloration à l'iode est basée sur le principe de la coloration du glycogène en brun acajou en présence d'iode. Cependant le glycogène n'est pas présent à tous les stades de développement de la bactérie, donc cette technique est peu sensible. De plus, elle ne peut pas être directement utilisée sur des prélèvements du tractus génital du fait de trop nombreuses interférences avec les autres cellules contenant du glycogène.

La coloration au MGG est la plus ancienne des techniques de colorations utilisées. Également appelée coloration de *PAPPENHEIM*, elle reste une technique très peu sensible (85).



Chlamydia Trachomatis

To be seen each cell are two inclusions with elementary bodies.
(Giemsa stain)

Figure 16 : Coloration au Giemsa des cellules infectées par *Chlamydia trachomatis* (86).

La coloration de *PAPANICOULAOU* est une technique réservée aux prélèvements d'origine vaginale. Elle associe l'hématoxyline de *HARRIS* et deux colorants de *PAPANICOULAOU* : le OG6 et le EA50 (87).

La technique des colorations est peu onéreuse, rapide et peut être utilisée par tous les laboratoires, mais ce sont des techniques très peu sensibles et peu spécifiques.

B Immunofluorescence (IF)

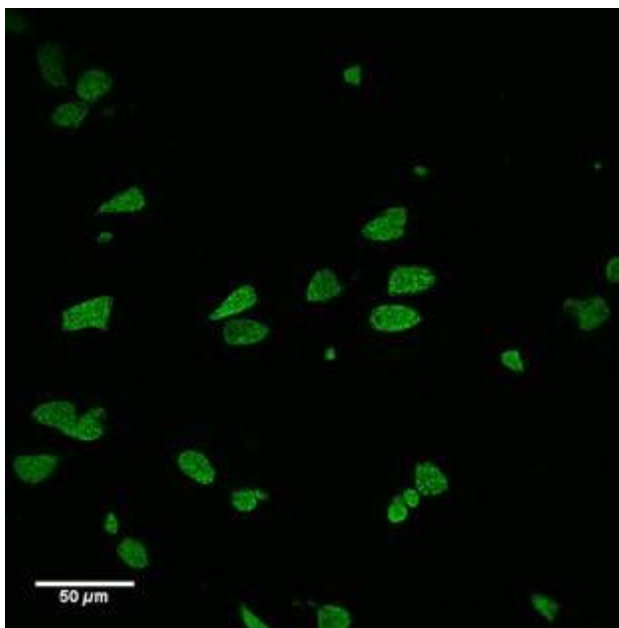


Figure 17 : Immunofluorescence de cellules infectées par *Chlamydia* (88).

C'est une technique réservée aux prélèvements urétraux, génitaux et oculaires. Elle est basée sur le principe de reconnaissance antigène/anticorps, les anticorps couplés à un fluorochrome sont dirigés contre les antigènes chlamydiens. La coloration est révélée en utilisant un microscope à épifluorescence ou un microscope confocal. Du fait de la spécificité antigène anticorps, c'est une technique très sensible et spécifique (89).

C ELISA

Elle repose sur le même principe que la technique par IF, seule la lecture de la réaction diffère. Elle est très utilisée car sensible, facile d'utilisation, peu coûteuse et spécifique.

Les techniques ELISA et IF sont très intéressantes car elles permettent le typage des souches de *Chlamydia*.

D Culture

L'isolement sur culture détecte les organismes viables. Elle peut être réalisée soit par formation de plaque de lyse, soit après coloration des inclusions cytoplasmiques.

On la réalise sur de nombreuses lignées cellulaires, les principales étant les cellules de *McCoy*, les HeLa229, les L929 et les Hep-2.

Les *Chlamydiae* contenus dans les prélèvements doivent être déposés sur une monocouche de ces lignées cellulaires traitées auparavant à la cycloheximide. Après incubation de 24 à 72 heures, on les recherche au microscope après coloration ou immunofluorescence. Bien qu'un microscope à fluorescence soit nécessaire, l'immunofluorescence est la technique préférée car elle est plus spécifique que le Giemsa ou l'iode, et donne un résultat dès vingt-quatre heures d'inoculation (90).

La recherche de *Chlamydia* peut être également réalisée par formation de plaque de lyse sur un tapis de cellules L ou *McCoy* en milieu gélosé. Cette technique a pour avantages d'être macroscopique et quantitative, et de permettre la réalisation d'antibiogramme et le clonage des souches. Mais la lyse n'est visible uniquement après huit à quatorze jours de culture (91).

E Biologie moléculaire, détection du génome bactérien avec/sans amplification génique in vitro

Cette méthode utilise des sondes à ADN, et permet un diagnostic rapide et sensible pouvant se substituer aux méthodes classiques, lorsque celles-ci sont insuffisantes, notamment sur prélèvement d'urines, le liquide articulaire, le sperme et les tissus. Ce sont des techniques semi-automatisées (92).

La biologie moléculaire par amplification génique est préconisée comme examen de première intention pour le diagnostic d'une infection biologique à *Chlamydia trachomatis*, quelle que soit la situation clinique. C'est la méthode de référence pour tous sites de prélèvements, tous types d'échantillons même pauci-cellulaire et pour toutes formes cliniques d'infections à *Chlamydia trachomatis* (93).



Figure 18 : Technique de PCR (94).

L'amplification génique est réalisée grâce à la technique dite PCR, qui consiste en l'amplification d'une région de 360 paires de bases du plasmide cryptique de *Chlamydia*. Cette détection est qualitative.

Elle s'effectue en trois étapes : la pré-analyse, l'analyse et la post-analyse.

- Pré-analytique : Les différents types d'échantillons peuvent provenir de l'endocol, du placenta, d'un frottis rectal, d'urines, de frottis divers, de biopsie rectale. L'échantillon doit être mis dans un récipient stérile et peut être conservé jusqu'à 4°C et plus pendant

vingt-quatre heures ou -20°C si le délai est supérieur. Il nécessite un milieu de transport spécial pour les frottis. Le tube est un milieu de transport multicollect. Le volume à prélever chez le patient est d'au minimum 4 ml pour les urines et le délai maximal du pré-analytique est de quatre heures. Il est à noter que le prélèvement est à faire en dehors de la période menstruelle. Il est à noter également que l'échantillon n'est pas stable avant la centrifugation et que celle-ci est alors nécessaire pour obtenir une stabilité qui est de quatorze jours entre 2 et 8°C et qui va jusque quatre-vingt-dix jours à une température inférieur ou égale à -10°C.

- Analytique : il s'agit d'une PCR en temps réel multiplex, Abbott M2000, le kit est par exemple un Abbott Real Time CT/NG. Le prélèvement doit se faire sur le milieu de transport ad hoc. L'appareil Abbott M2000sp automatise complètement l'extraction de l'acide nucléique de l'échantillon, puis distribue l'ADN extrait avec le mélange réactionnel de PCR dans une plaque de réaction optique à quatre-vingt-seize puits. L'ADN peut également être extrait de l'échantillon à l'aide d'une procédure manuelle. En cas d'utilisation de la méthode manuelle de préparation des échantillons, ils sont transférés manuellement dans une plaque de réaction optique à quatre-vingt-seize puits avec le mélange réactionnel de PCR préparé manuellement. L'utilisateur applique un couvercle adhésif optique de façon à sceller chacun des quatre-vingt-seize puits puis transfère la plaque dans l'appareil Abbott m2000rt. L'ADN à analyser est amplifié par PCR, le procédé nécessite quatre amorces pour l'amplification des trois-cent-soixante pb, et deux amorces pour l'amplification du contrôle interne. Une température élevée permet de séparer les brins d'ADN double brin en simples brins. Une fois la réaction refroidie à une température à laquelle l'hybridation de l'ADN est de nouveau possible, les amorces oligonucléotidiques ADN simples brins spécifiques de la substance à analyser se lient à l'ADN à analyser. Les amorces s'étendent sous l'activité de l'ADN polymérase qui est une enzyme AmpliTaq Gold, générant ainsi un court segment cible de l'ADN à analyser. L'enzyme AmpliTaq Gold est une enzyme thermophile modifiée au niveau de son site actif par une molécule qui la rend inactive. L'enzyme n'est active qu'à des températures auxquelles des interactions ADN/ADN spécifiques sont possibles. Outre son ADN chromosomique, *Chlamydia trachomatis* contient un plasmide cryptique, présent dans chaque sérovar à raison d'environ soixante-dix-mille copies par organisme. Le réactif pour amplification contient deux sets d'amorces PCR de *Chlamydia*, ciblant deux régions différentes du plasmide. Les deux sets d'amorces ciblent de courtes séquences hautement conservées dans tous les sérovirs, mais ne se trouvant pas dans d'autres espèces. Le premier site d'amorces PCR cible cent-deux pb à l'intérieur de ce plasmide, un second site d'amorces PCR cible 140 pb. Les amorces du contrôle interne ciblent cent-trente-six pb non liées aux séquences analysées.

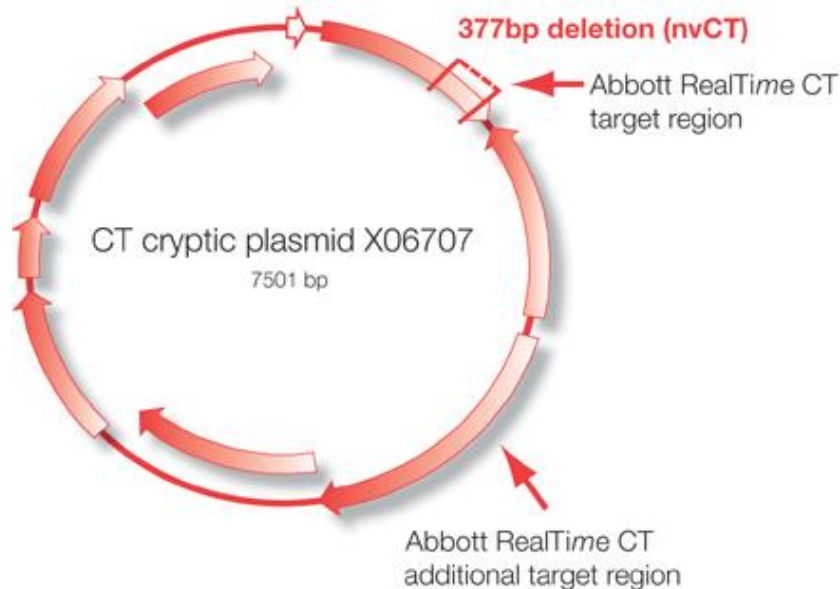


Figure 19 : Plasmide criptique de *Chlamydia trachomatis*.

Le réactif *m e CT* Abbott RealTi contient deux séries d'amorces de PCR CT qui ciblent deux régions différentes du plasmide. Les deux ensembles d'amorces ciblent des séquences courtes qui sont hautement conservées parmi tous les sérotypes de *C. trachomatis*, mais ne se trouvent pas dans d' autres espèces.

Post analytique : La PCR se produit à l'intérieur du m2000rt. Les séquences cibles de *Chlamydia Trachomatis* présentes à chaque cycle d'amplification sont amplifiées et détectées à l'aide de sondes oligonucléotidiques marquées par fluorescence. Ces sondes s'hybrident avec l'ADN cible, si celui-ci est présent. Les sondes sont marquées par des molécules fluorescentes différentes, permettant ainsi de distinguer la bactérie du contrôle interne. Ces sondes sont des oligonucléotides ADN linéaires simples brins modifiées, une fraction fluorescente étant liée de manière covalente à une extrémité de la sonde et une fraction désactivée à l'autre extrémité. En l'absence de séquences cibles, les sondes adoptent une conformation telle, que le « quencher » se retrouve assez près du fluorophore excité pour pouvoir absorber son énergie avant qu'une émission fluorescente ne soit possible. Les sondes ne génèrent donc aucun signal à moins d'être liées spécifiquement au produit amplifié. Lorsque la sonde se lie à sa séquence complémentaire dans la cible, le fluorophore et le « quencher » sont séparés afin de permettre l'émission fluorescente et la détection par fluorescence. Cette fluorescence survenant au cours de chaque cycle, la réaction PCR peut être lue en temps réel. Le dosage real time est un dosage qualitatif. Un contrôle négatif et deux répliques du contrôle seuil sont requis pour chaque analyse. Le logiciel calcule le nombre de cycles moyens de deux contrôles seuils, puis un nombre prédéterminé de cycles est ajouté à cette valeur. La nouvelle valeur obtenue est définie comme le cycle de décision et permet de déterminer si le résultat est positif, négatif ou à réanalyser. Un échantillon est considéré comme positif lorsque son nombre de cycles valides est inférieur ou égal au cycle de décision. Un échantillon est considéré comme négatif lorsqu' aucune amplification ne se produit. Un échantillon doit être réanalysé lorsque son nombre de cycles valides est supérieur au cycle de décision pour le résultat final. Le délai d'obtention est la plupart du temps d'un à six jours pour une moyenne de trois jours. Ce n'est donc pas un test à utiliser en urgence.

Des interférences peuvent avoir lieu. En effet, la présence de mucus, de sang, d'agents spermicides, de pulvérisations de poudre vaginale, ainsi que les traitements de pathologies vaginales telles qu'une vaginite à champignon, peuvent interférer avec les dosages basés sur des tests d'acides nucléiques.

Les effets d'autres facteurs tels que pertes blanches, utilisation de tampons, douches vaginales ou autres variables pouvant avoir un impact sur le prélèvement d'échantillon n'ont pas été déterminés.

Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'une infection car les résultats dépendent du prélèvement correct des échantillons et de l'absence d'inhibiteurs. La présence d'inhibiteurs de la PCR peut entraîner des résultats non valides avec ce produit (95-96).

11.4.2 Examens indirects

11.4.2.1 Sérologie

Cet examen est particulièrement utilisé pour les syndromes oculourétrosynoviaux.

Il consiste en la recherche d'anticorps. La technique la plus utilisée est le test de micro-immunofluorescence (MIF) développé par *WANG* et *GRAYSTON* (97). Il s'effectue sur un échantillon de sérum d'au moins zéro virgule cinq millilitre. Il est centrifugé dans un microtube stérile, puis il est réfrigéré ou congelé jusqu'à analyse. L'épreuve sérologique est effectuée à l'aide d'une trousse commerciale à laquelle s'ajoute une épreuve faisant appel à l'antigène L2 purifié (98).

En résumé, ces techniques diagnostiques ont chacune des avantages et des inconvénients. Comme dit précédemment, la biologie moléculaire avec amplification génique est l'examen de première intention. La biologie moléculaire sans amplification génique, la détection directe par méthodes immunologiques ainsi que la culture cellulaire ne sont plus préconisées.

La culture cellulaire reste utilisée dans les laboratoires spécialisés (CNR français) pour son génotypage ou voire sa sensibilité aux antibiotiques. Elle reste également utilisée dans les cadres médico-légaux. La sérologie reste utilisée en cas de suspicion d'infection génitale haute où l'on recherche les IgG et les IgA notamment pour des patients ayant des séquelles d'une infection, des femmes confrontées à des problèmes d'infertilité, et des personnes présentant un risque d'infection découlant d'une agression sexuelle. Les IgM sont recherchés dans les cas de pneumopathies atypiques du nourrisson (99).

12 Antibiogramme

Les tests de sensibilité ont peu d'utilité. En effet, les techniques d'antibiogramme classiques standardisées sont inapplicables en raison de leur caractère particulier de croissance (culture intracellulaire obligatoire). La sensibilité *in vitro* aux antibiotiques n'est donc le plus souvent étudiée que lors d'apparition de nouvelles molécules (100).

Elle se fait en deux étapes, la première est la culture de la bactérie sur lignée cellulaire en présence de concentrations croissantes en antibiotiques, et la deuxième est le suivi de la détection au microscope des inclusions chlamydiennes colorées, le plus souvent par un anticorps fluorescent (101).

13 Traitements

Le traitement des personnes infectées permet d'éviter les complications et bloque la transmission sexuelle, d'où l'importance de traiter tous les partenaires sexuels. De plus, le traitement des femmes enceintes évite la transmission de la bactérie au fœtus in utero, mais aussi durant le passage de l'enfant dans la filière génitale.

Un traitement rapide éradiquant la bactérie devrait être administré à toutes les personnes séropositives.

Des retards de traitements ont été associés à des complications chez les femmes, telles que maladies inflammatoires pelviennes, grossesses extra utérine et infertilité.

Si une infection à *Chlamydia trachomatis* est suspectée, un traitement probabiliste doit être mis en œuvre juste après le prélèvement sans attendre les résultats.

Le traitement de l'infection à *Chlamydia trachomatis* consiste en la prise d'un gramme d'azithromycine par voie orale en monodose (prise unique) ou de doxycycline deux-cents milligrammes en deux prises par voie orale pendant sept jours (102).

Les alternatives à ce traitement consistent en la prise d'érythromycine base par voie orale à la dose de cinq-cents milligrammes quatre fois par jour pendant sept jours, ou éthylsuccinate d'érythromycine à la dose de huit-cents milligrammes par voie orale en quatre prises pendant une semaine, ou levofloxacin cinq-cents milligrammes par voie orale en prise unique durant sept jours, ou enfin ofloxacin trois-cents milligrammes par voie orale deux fois par jour pendant sept jours.

Étant une bactérie intracellulaire, le traitement doit inévitablement pénétrer la cellule. Les antibiotiques ayant la meilleure pénétration intracellulaire sont les macrolides, les cyclines, la rifampicine et les fluoroquinolones (103).

Des méta-analyses ont montré que la doxycycline et l'azithromycine ont la même efficacité dans le traitement de l'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis*. Cependant ces études ne concernent que les infections urogénitales. En ce qui concerne les infections rectales à *Chlamydia*, les études sont limitées (104).

Pour la forme oropharyngée, il est admis qu'elle est sexuellement transmise à partir du site génital, en fonction des pratiques sexuelles des personnes. Le traitement devrait donc être le même, c'est-à-dire azithromycine ou doxycycline. Les schémas alternatifs à l'infection oropharyngée à *Chlamydia trachomatis* restent encore inconnus (105).

L'érythromycine serait moins efficace que la doxycycline ou l'azithromycine, ceci étant dû à une moins bonne adhérence des patients au traitement. En effet, on dénombre beaucoup d'effets indésirables gastro-intestinaux, les prises sont plus nombreuses donc moins suivies, et l'observance est donc moins bonne.

La levofloxacin et l'ofloxacin sont de bonnes alternatives au traitement mais ces molécules sont beaucoup plus onéreuses.

Pour augmenter l'adhérence au traitement, la thérapie en dose unique d'azithromycine devrait être disponible pour toutes les personnes pour lesquelles plusieurs jours de traitement sont une préoccupation.

De plus, pour minimiser la transmission sexuelle aux différents partenaires, une abstinence de sept jours doit être dictée après le traitement, en dose unique par azithromycine ou une abstinence durant les sept jours de traitements et attendre la résolution des symptômes s'ils sont présents.

Pour minimiser les risques de réinfection, la personne infectée devrait attendre la fin du traitement de son ou ses partenaires sexuels. Il faudra bien insister sur les risques de recontamination

Dans tous les cas, une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) doit être proposée à la personne infectée, ainsi qu'un *Treponema pallidum* hemagglutination essay (TPHA), et un venereal disease ressearch laboratory (VDRL) pour le diagnostic de la syphilis, sans oublier la sérologie d'hépatite B.

Une éducation du patient sur les infections sexuellement transmissibles est pour ainsi dire primordiale.

Infections non compliquées (urétrite, cervicite, anorectite, pharyngite)	-1ière intention : azithromycine (prise orale unique de 1g) ou doxycycline (100mg/12h, per os, pendant 7 jours) -2ième intention : érythromycine (500mg/6h, per os, pendant 7 jours) plus PCR systématique entre 3 et 6 mois chez la femme jeune
Grossesse sachant que les quinolones, les cyclines, les aminosides sont contre indiqués	Azithromycine en prise orale unique d'1g plus PCR systématique à 1 mois
Orchi épiddymite	Doxycycline 100mg/12h pendant 10 jours
Infection du nouveau-né	Si pneumopathie ou ophtalmie : érythromycine 12,5mg/kg/6h, per os ou IV pendant 14 jours
Endométrite, salpingite	Doxycycline 100mg/12h, per os ou IV pendant 14 jours

Tableau 2 : Résumé des traitements à *Chlamydia* en fonction des différentes pathologies (106).

14 Suivi thérapeutique

Aucun suivi thérapeutique n'est à faire, sauf s'il existe un doute sur l'adhérence au traitement, si les symptômes persistent ou si une réinfection est suspectée.

Une grande prévalence d'infection à *Chlamydia trachomatis* est observée chez les personnes déjà traitées auparavant pour cette infection, ceci est dû non pas à la non efficacité du traitement mais plutôt au non-traitement des partenaires ou la non-information de la personne sur les IST.

La répétition des infections augmente le risque de complications telles que grossesses extra utérine ou infertilité. Pour éviter ces réinfections et donc ces complications, les femmes et les hommes devraient être rediagnostiqués environ 3 mois après la fin du traitement.

Il est à noter que la lutte contre les infections maternofoetales constitue un enjeu majeur de santé publique, en raison des séquelles notamment neurologiques et pulmonaires, qu'elles peuvent engendrer.

II *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* CHEZ LE NOUVEAU-NE

1 Transmission maternofoetale et dissémination de la bactérie

Parmi les 15 sérovars de *Chlamydia*, ce sont les sérovars B et D à K qui sont généralement impliqués dans l'infection néonatale. Ce sont aussi les sérovars primaires en cause dans l'infection génitale.

Le génotype D rencontré chez le nouveau-né produit des cytoquines (LCTs) ressemblant fortement à celle produite par *Chlostridium difficile* (107).

La transmission verticale non obligatoire se fait essentiellement à la naissance lors du passage de la filière génitale.

En effet, *Chlamydia* se transmet au nouveau-né par voie périnatale où il y a exposition de la flore génitale d'une mère infectée pendant l'accouchement par voies vaginales. Dans certains cas, les enfants sont atteints alors que l'accouchement s'est fait par césarienne avec ou sans rupture des membranes, ce qui suggère une transmission transmembranaire ou transplacentaire.

1.1 *Transmission lors de l'accouchement*

Pour analyser les modes de transmission, une étude a été menée. Celle-ci comparait le taux de transmission lors de différents modes d'accouchements

- Par voie vaginale
- Par césarienne

La première conclusion de cette étude est que *Chlamydia trachomatis* est isolée en grande majorité chez les enfants en présentation céphalique lors d'accouchements vaginaux donc dont la naissance se fait la tête la première, alors qu'elle n'est que très rarement, voir exceptionnellement isolée chez les enfants en présentation siège (un seul cas isolé) lors d'accouchements vaginaux.

La deuxième conclusion est que le taux de transmission est significativement plus faible chez les femmes accouchant par césarienne que celles accouchant par voie basse.

Enfin la troisième conclusion est que le risque reste présent quel que soit le type d'accouchement, que ce soit par césarienne avec rupture des membranes ou que ce soit par césarienne sans rupture des membranes (108).

1.2 *Transmission intra-utérine*

Outre la transmission lors de l'accouchement, une transmission intra-utérine est possible. En effet, la conclusion a été faite suite à l'isolement de *Chlamydia* lors de l'autopsie des tissus pulmonaires d'un jeune prématuré né à la vingt-neuvième semaine de gestation, et également suite à la mise en évidence de cette bactérie dans les coupes de tissus du prématuré par immunofluorescence.

La principale voie de transmission intra-utérine de *Chlamydia trachomatis* est la transmission par voie ascendante du col de l'utérus à la cavité amniotique, ce qui aboutit à la contamination du liquide amniotique et par la suite à la contamination du fœtus (109). Les nouveau-nés peuvent donc naître par césarienne avec des membranes amniotiques intactes et être séropositifs à *Chlamydia* (110).

La transmission par voie hématogène, c'est à dire par voie transplacentaire par bactériémie maternelle est soupçonnée, mais pas encore confirmée.

1.3 Risque de transmission

Il diffère là encore du mode d'accouchement. Il est d'environ 50% chez les femmes atteintes de cervicites mais s'élève à plus de 60%, voire 70% dans certaines études. Ce chiffre comprend tous les nouveau-nés de sérologies positives, qu'ils soient symptomatiques ou asymptomatiques. Le pourcentage de nouveau-nés séropositifs symptomatiques est plus faible. Il oscille entre 20% et 50% quand il s'agit de conjonctivites néonatales, et entre 5% et 30% quand il s'agit de pneumonies (111).

1.4 Dissémination

Une étude a été menée pour rechercher la présence d'ADN de *Chlamydia trachomatis* dans les tissus de nouveau-nés mort prématurément.

Les échantillons pour autopsie étaient soigneusement sélectionnés. Deux groupes de cas ont été formés. Le premier groupe comprenait les morts d'une infection systémique sans identification d'un pathogène et le second groupe comprenait des cas de morts dues à une autre cause que l'infection. Une autopsie des organes avait lieu, plus spécifiquement une autopsie des poumons, des reins, du cerveau, du foie et des bronches. L'étude portait uniquement sur les cas où tous les organes étaient disponibles et valables à l'autopsie. De plus une étude histopathologique et une autopsie du placenta étaient effectuées. Des échantillons de chaque tissu étaient ensuite prélevés pour extraction d'ADN.

Suite à cette extraction, la détection de *Chlamydia trachomatis* par PCR en temps réel était de mise.

Cas	Facteurs de risques maternels	Diag de l'autopsie	Diag du placenta	Cultures	PCR	Diag antérieur	Nouveau diag
1	RPM	Pneumonie congénitale	Chorioamniotite	Négative	CT foie, cerveau, bronches	SN sans étiologie connue	Infection à CT
2	Délivrance pré terme, prématurité	Pneumothorax modéré, atélectasie	Normal	CSF PM : PR + EG	CT foie, cerveau Real time PCR foi	Pneumothorax	Probable infection à CT
3	RPM	Pneumonie aiguë, membrane hyaline	Chorioamniotite	1j : SA hémoculture 3j : CSF et hémoculture négative	CT foie, rein, cerveau	SN sans étiologie connue	Infection à CT
4	RPM ATDC : Obstruction des trompes et d'avortement	Pneumonie sévère congénitale	Nécrose, chorioamniotite, inflammation du cordon	Pas fait	CT foie, bronches	SN sans étiologie connue	Infection à CT
5	ATCD d'avortement	Défaillance multilatéral, insuffisance rénale, hémorragie pulmonaire	Tout négatif	Tout négatif	Tout négatif	Défaillance multiviscérale	Défaillance multiviscérale
6	Rien	Insuffisance rénale, hémorragie pulmonaire	Normal	Pas fait	CT rein	Hémorragie Manque de surfactant	Complication d'un prématuré
7	RPM	Membrane hyaline	Normal	Tout négatif	Tout négatif	Hypertension pulmonaire	Complication d'un prématuré
8	RPM	Pneumonie congénitale	Chorioamniotite sévère, inflammation du cordon	Tout négatif	MH poumon, rein	Sepsis congénitale d'étiologie inconnue	Sepsis congénitale

9	Rien	Hydrops fetalis	Signes d'hypoxie	Hémoculture à staph	Tout négatif	Hydrops fetalis non immun	Hydrops fetalis non immun
10	ATCD : avortement	Immaturité systémique	Normal	Pas fait	Tout négatif	Immaturité, trauma obstétrique	Prématurité extrême
11	2 prématurité et un enfant mort-né	Érythroblastose, emphysème pulmonaire	Erythroblastose	Tout négatif	Tout négatif	Hydrops fetalis dû à l'immunisation	Hydrops fetalis
12	RPM	Défaillance multiviscérale	Normal	Tout négatif	Tout négatif	Défaillance multiviscérale	Défaillance multiviscérale
13	Rien	Immaturité		Pas fait	Tout négatif	Immaturité	Grand prématuré
14	Enfant mort-né	Dysplasie tana	Normal	Pas fait	Tout négatif	Dysplasie osseuse sévère	Dysplasie osseuse sévère

Diag = diagnostique, RPM= rupture prématurée des membranes, ATCD= antécédents, tana= tanatophorique, CSF=fluid cérébrospinal, PM=post mortem, PR=P.rettgeri, EG=E.gergovia, j=jour, SH=Staphylocoque hemolytique, MH=Mycoplama hominis

Tableau 4 : Étude clinique de six nouveau-nés morts prématurément, en fonction du sexe, du poids, de la taille des nouveau-nés, du diagnostic maternel, de l'âge gestationnel, du traitement antibiotique et de la croissance gestationnelle.

Cas	1	2	3	4	6
Age maternel	33	28	30	35	26
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Féminin	Masculin
Poids (g)	590	105	740	710	910
Taille (cm)	29	37	33	34	33
Diag maternel	Hypothyroïdisme	Délivrance préterme	RPM Chorioamniotite	RPM Chorioamniotite	Infection urinaire, Chorioamniotite
Age gestationnel	25	29	27	26	26
Traitement ATB	Ampicilline +amikacine		Ampicilline+ amikacine		
Croissance gestationnelle	Faible	Appropriée	Faible	Appropriée	Appropriée

ATB=Antibiotique

Tableau 5 : Etude de six nouveau-nés infectés par *Chlamydia trachomatis* en fonction du sexe, du poids, de la taille du bébé, du diagnostic maternel, de l'âge gestationnel, du traitement antibiotique et de la croissance gestationnelle.

Chez 5 cas, la PCR (amplification de cent-vingt-neuf pb de *Chlamydia* qui correspond au gène omp1) a été positive, dans plusieurs organes (cas 1 2 3 4), et uniquement au niveau rénal pour le cas 6.

Pour les cas 2 et 6 la PCR s'est révélée positive, mais la clinique et les analyses histopathologiques ne correspondaient pas à une infection due à *Chlamydia*.

Le génotype D est ressorti pour les cas 1, 3 et 4, et impossible à faire pour les cas 3 et 6.

Les infections sévères sont toujours cause de morbi-mortalité chez le nouveau-né, 3 sur 4 apparaissent durant la première semaine de vie et dans la plupart des cas, la cause du décès reste inconnue.

Dans cette étude, lors de la PCR, la découverte de *Chlamydia* dans le rein, le poumon, le foie, le cerveau, suggère que cette bactérie se dissémine facilement dans l'organisme, et entraîne des infections multiviscérales.

L'analyse plus précise du cas numéro 2 nous montre que le diagnostic du placenta est normal. L'autopsie montre un léger pneumothorax, la culture bactérienne et fongique retrouve au niveau du fluide cérébro-spinal post mortem *P rettgeri* et *E gergoviae* qui sont plutôt des signes de contamination de l'échantillon. La PCR retrouve *Chlamydia trachomatis* dans le foie et le cerveau.

La PCR en temps réel retrouve *Chlamydia* dans le foie, le diagnostic est un pneumothorax mais le diagnostic poussé beaucoup plus probable est une infection à *Chlamydia*. Ce cas suggère que l'ensemble du spectre de *Chlamydia trachomatis* n'est pas encore connu.

Donc cette étude montre la grande capacité d'invasion de *Chlamydia* chez le nouveau-né et le fœtus in utero. Celle-ci est associée à un risque accru de morbimortalité. Cependant le fait de retrouver l'ADN de *Chlamydia* dans plusieurs organes n'est pas la signature de la cause de la mort (112).

2 La clinique

L'infection à *Chlamydia* entraîne beaucoup de complications chez le nouveau-né, notamment une conjonctivite, une nasopharyngite, une pneumonie, et moins fréquemment une rhinite, une otite, une myocardite et encéphalite.

Les nourrissons nés de mères chez qui on décèle à l'accouchement une infection à *Chlamydia* non traitée, présentent 50% de risque de chlamydirose. Dans ces 50%, 30% à 50% seront des conjonctivites néonatales et 10 à 20% seront des bronchopneumopathies. Ce sont les deux principales infections dues à *Chlamydia trachomatis* chez le nourrisson.

Cependant, un tiers des nouveau-nés reste asymptomatique avec une sérologie positive.

La fréquence des conjonctivites et des infections respiratoires dues à cette bactérie au cours des premiers mois de la vie est de 8,2/1000 naissances, ce qui n'est pas du tout négligeable (113).

Il est à noter qu'il existe une incertitude sur les autres effets néfastes, et que l'infection à *Chlamydia* chez la femme enceinte ne donne pas lieu à des enfants de faibles poids à la naissance, mais peut aboutir à une prématurité (trente-deux à trente-cinq semaines de gestation).

2.1 Ophtalmie du nouveau-né



Figure 20 : Conjonctivite à *Chlamydia* chez le nouveau-né (114).

La conjonctivite néonatale est une maladie relativement courante. Elle est définie comme une conjonctivite classique qui se manifeste chez le nouveau-né pendant les quatre premières semaines de vie. Ce terme englobe toutes les conjonctivites observées dans ce groupe d'âge, c'est à dire de la naissance à deux ans. Les conjonctivites causées par *Chlamydia trachomatis* touchent de 2% à 40% des nourrissons. C'est la principale cause de conjonctivites néonatales.

Les symptômes sont une ophtalmie néonatale dite aussi conjonctivite du nouveau-né, unilatérale ou bilatérale. Elle se caractérise par une conjonctivite banale où l'on observe une inflammation de la conjonctive, une rougeur de l'œil associée à des sécrétions et un chémosis. Un gonflement des paupières n'est pas rare. Une pseudomembrane peut se former et adhérer à la conjonctive.

Cette ophtalmie apparaît dans les vingt-huit premiers jours de vie, le plus souvent entre cinq et quatorze jours après la naissance. Les sécrétions mucopurulentes sont de sévérité variable et il n'y a généralement pas d'atteinte cornéenne (115).

Contrairement à la conjonctivite gonococcique qui est purulente, celle à *Chlamydia* présente un écoulement plutôt aqueux à ses débuts, qui devient purulent par la suite. Celui-ci peut être dans de rares cas taché de sang.

2.2 Bronchopneumopathie et pneumonie du nouveau-né

Il s'agit de l'infection des bronches de petits et gros calibres et de l'infection des bronchioles. On parle de pneumonie quand tous les tissus pulmonaires sont atteints.

Dans 33% des cas, la bronchopneumopathie est le résultat de l'évolution d'une conjonctivite néonatale à *Chlamydia* non traitée. En effet, lors d'une conjonctivite, la bactérie est présente au niveau de la conjonctive et se propage via le canal lacrymal et le nasopharynx aux poumons du nouveau-né.

Cependant, dans 11% à 20% des cas, les nourrissons vont développer une pneumonie sans pour autant développer de conjonctivites (115).

La pneumonie à *Chlamydia* apparaît la plupart du temps entre quatre et douze semaines d'âge, mais dans quelques cas, une gêne respiratoire est présente dès la deuxième semaine. Elle se traduit par une toux répétitive et saccadée ainsi qu'une tachypnée. A l'auscultation, il existe des râles pulmonaires sans respiration sifflante. De plus, du fait de la distension des poumons, le foie et la rate sont facilement palpables. A la radiographie, on observe des infiltrations interstitielles symétriques et diffuses bilatérales. Très rarement, une apnée du nourrisson est présente (116).

2.3 Evolution

2.3.1 Evolution de l'atteinte oculaire

L'évolution peut être défavorable avec apparition d'une kératite ou d'une cicatrisation conjonctivale. La kératite bactérienne n'est pas une pathologie bénigne. Elle peut entraîner à son extrême une perforation oculaire, et laisse une cicatrice cornéenne débilante. Mais ceci se présente dans de très rares cas.

Généralement, en l'absence de traitement, la conjonctivite à *Chlamydia* n'entraîne pas de séquelles visuelles. Elle aboutit au long court (plus de deux semaines) à une cicatrice de la cornée et de la conjonctive.

2.3.2 Evolution de l'atteinte pulmonaire

Sans traitement l'évolution s'étend sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Les enfants ayant été atteints de *Chlamydia* durant leurs six premiers mois de vie sont plus sujets aux affections respiratoires réactionnelles. En effet, des études ont montré que l'infection à *Chlamydia* laisse certaines séquelles au niveau des bronches et bronchioles, en modifiant l'architecture pulmonaire et le microenvironnement immunitaire respiratoire (117). La moitié de l'asthme et des maladies inflammatoires chroniques chez les enfants et les adultes sont dues à une infection pulmonaire chronique, telle que *Chlamydia* chez le nouveau-né.

La cause des séquelles respiratoire reste encore inconnue, mais il a été démontré que les lymphocytes B les IgA, l'IL-12 et l'IFN- γ jouent un rôle protecteur.

Chez le nouveau-né, la rencontre avec un allergène après une infection par *Chlamydia* est différente de celle de l'adulte. La production d'éosinophiles est limitée alors que l'infiltration cellulaire par les lymphocytes T auxiliaires augmente et entraîne une hypersécrétion de cytokines de type Th2 qui se poursuit sans relâche. Cette réponse immunitaire aboutit à l'hyper-sécrétion de mucus, l'hyper-réactivité bronchique et l'inflammation chronique (118).

L'asthme provoqué par cette bactérie est généralement plus sévère et réfractaire aux stéroïdes inhalés.

2.3.3 Étude de l'Hôpital Polonais Mère Mémorial sur l'évolution

Une étude a été menée chez les enfants atteints de pneumonie à *Chlamydia trachomatis*. L'étude portait sur cent-dix-sept enfants hospitalisés dans la clinique pédiatrique III dans l'Hôpital Polonais Mère Mémorial à Lodz de 2003 à 2006.

Quatre groupes ont été formés selon l'âge des enfants :

- Le premier groupe comportait 49 nouveau-nés ;
- Le deuxième groupe les enfants âgés de 2 à 3 ans ;
- Le troisième groupe ceux âgés de 4 à 7 ans ;
- Le quatrième groupe incluait les enfants âgés de 8 à 18 ans.

Le tableau suivant résume les signes cliniques en fonction des différents groupes :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
Effectifs	49 NN	26 enfants	21 enfants	21 enfants
Âges	Nouveau-nés	2 à 3 ans	4 à 7 ans	8 à 18 ans
Signes cliniques : Toux	59,2%	80,8%	85,7%	42,9%
Essoufflement	61,2%	50%	28,9%	19%
Rougisement de la gorge	28,6%	57,7%	66,7%	52,4%
Augmentation de la température corporelle	24,9%	57,7%	57,1%	57,1%
Élargissement des ganglions lymphatiques	14,3%	23,1%	28,6%	33,3%
Symptômes dyspeptiques	24,9%	7,7%	14,3%	4,8%

NN= Nouveau-né

Tableau 6 : Étude des signes cliniques en fonction de différents groupes d'âges d'enfants (119).

A l'examen physique, des signes à l'auscultation ont été remarqués chez 60,7% des enfants, une augmentation de la protéine C-réactive (CRP) chez 29,9%, et une augmentation du nombre de globules blancs dans 20,5% des cas.

On note que la fréquence des signes cliniques : (toux, essoufflement, rougisement de la gorge, augmentation de la température corporelle, élargissement des ganglions lymphatiques et dyspepsie) augmente entre deux à sept ans puis diminue vers huit ans.

3 Diagnostic

3.1 *Diagnostic clinique d'une infection chez le nouveau-né : critères majeurs, critères mineurs et critères à prendre en compte*

Point sur les critères anamnestiques et les signes cliniques de suspicion d'une infection bactérienne du nouveau-né :

Deux catégories de signes sont définies et classées par ordre décroissant de risque. Cette classification ne préjuge pas d'une attitude thérapeutique systématique.

3.1.1 Critères majeurs anamnestiques

Les critères majeurs, fortement liés à une infection néonatale, sont peu fréquents (< 5 %) à l'exception du portage vaginal (10 à 15 %) :

- tableau évocateur de chorio-amnionite ;
- jumeau atteint d'une infection materno-fœtale ;
- température maternelle avant ou en début de travail $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- prématurité spontanée < 35 semaines d'aménorrhée ;
- durée d'ouverture de la poche des eaux ≥ 18 heures ;
- rupture prématurée des membranes (RPM) avant 37 SA ;
- en dehors d'une antibioprophylaxie maternelle complète, un antécédent d'infection materno-fœtale à streptocoque du groupe B (SB), un portage vaginal de SB chez la mère, une bactériurie à SB chez la mère pendant la grossesse.

3.1.2 Critères mineurs anamnestiques

Ces critères sont peu liés à une infection et sont relativement fréquents :

- durée d'ouverture prolongée de la poche des eaux ≥ 12 heures ;
- prématurité spontanée < 37 SA et ≥ 35 SA ;
- anomalies du rythme cardiaque fœtal ou une asphyxie fœtale non expliquée ;
- liquide amniotique teinté ou méconial

3.1.3 Signes cliniques à prendre en compte

Les signes cliniques suivants doivent être pris en compte :

- tout nouveau-né qui va mal, sans raison apparente, est a priori suspect d'infection
- autres signes (grade C)
 - fièvre ($> 37,8^{\circ}\text{C}$) ou hypothermie ($< 35^{\circ}\text{C}$)
 - en cas de réglage automatique d'un incubateur, modification de la température de régulation, signes hémodynamiques:
 - ✓ teint gris
 - ✓ tachycardie
 - ✓ bradycardie,
 - ✓ augmentation du temps de recoloration capillaire, hypotension artérielle.
 - signes respiratoires:
 - ✓ tachypnée,

- ✓ geignements
- ✓ dyspnée,
- ✓ pauses respiratoires,
- ✓ détresse respiratoire,
- ✓ signes neurologiques: fontanelle tendue, somnolence, troubles du tonus, troubles de conscience, convulsions, signes cutanés: purpura, éruption.

L'existence d'un de ces critères, qu'il soit majeur, mineur ou à prendre en compte, nécessite une surveillance clinique, particulièrement rapprochée durant les vingt-quatre premières heures qui suivent (119).

3.2 *Diagnostic biologique*

Il n'y a pas d'examens biologiques permettant à lui seul de diagnostiquer l'infection chez le nouveau-né. Les décisions ne peuvent être prises que sur un faisceau d'éléments cliniques et biologiques.

Au niveau des éléments biologiques, l'analyse de l'hémogramme, et la recherche des marqueurs sériques de l'inflammation doivent être pris en compte.

3.2.1 L'hémogramme

L'hémogramme ainsi que les valeurs des leucocytes totaux, des neutrophiles totaux (T), des neutrophiles immatures (I). Le rapport I/T est très peu contributif au diagnostic d'infection néonatale.

3.2.2 Marqueurs sériques de l'inflammation

3.2.2.1 Protéine C-réactive

Pour les marqueurs sériques de l'inflammation, la CRP, du fait de sa cinétique d'apparition tardive, n'est pas un marqueur à privilégier. Le dosage de la CRP est essentiellement contributif après la douzième heure de vie, sauf s'il existe des arguments anamnestiques en faveur d'une infection in utero.

En fonction du contexte clinique et si le taux de CRP est normal ou modérément élevé, la répétition du dosage permet de différencier les faux négatifs (nouveau-nés infectés avec culture négative) des vrais négatifs.

En l'absence d'arguments cliniques ou bactériologiques, une élévation modérée isolée de la CRP n'est pas un critère suffisant pour débuter une antibiothérapie, du fait des faux positifs liés à des causes non infectieuses, telles qu'une rupture prolongée des membranes amniotiques et/ou amniotite (120). Elle impose néanmoins une surveillance de l'enfant.

La surveillance de la CRP permet d'apprécier l'efficacité de l'antibiothérapie et d'en adapter individuellement la durée dans les infections probables (121).

3.2.2.2 IL-6

Parmi les interleukines, l'Il-6 est la mieux validée, mais ne constitue pas actuellement un examen de routine. S'il était disponible, le dosage sérique de l'Il-6 dans les douze premières heures de vie rendrait un meilleur service que la CRP pour le diagnostic précoce de l'infection chez le nouveau-né (notamment en salle de naissance sur sang de cordon).

Compte tenu de la différence de leur cinétique, les dosages de l'Il-6 avant la douzième heure et de la CRP après la douzième heure de vie sont complémentaires (122).

3.2.2.3 Procalcitonine

Le dosage de la procalcitonine (PCT) n'est pas recommandé en raison des variations horaires de son taux durant les quarante-huit premières heures de vie, de l'insuffisance de la validation de sa spécificité et des faux négatifs.

3.3 *Diagnostic bactériologique*

Si le nouveau-né est suspect d'infection bactérienne, plusieurs bilans bactériologiques sont à faire, notamment au niveau du liquide gastrique, sur les prélèvements périphériques et sur le placenta.

Lorsque des prélèvements sont indiqués, ils comportent l'analyse bactériologique du liquide gastrique (examen direct + culture). L'adjonction de deux prélèvements périphériques (oreille + autre choix) est suffisante pour permettre une interprétation bactériologique performante.

Le liquide gastrique et les prélèvements périphériques sont ensemencés au minimum sur une gélose au sang incubée en anaérobiose, une gélose au sang cuit incubée sous 5% à 8% de CO₂. L'adjonction de milieux sélectifs est possible pour aider à l'isolement des principales bactéries à haut risque infectieux. La lecture interprétative des cultures se fait après une durée d'incubation de 24 à 48 heures.

Un examen direct est réalisé sur un frottis du liquide gastrique (123).

3.3.1 Frottis placentaires

Les frottis placentaires (étalement épais sur une lame du produit de raclage obtenu avec le petit bord d'une autre lame sur la face maternelle et fœtale du placenta) et les cultures d'une biopsie du placenta effectuées près de l'insertion du cordon, sont réservées aux infections supposées hémato-gènes. Pour cette raison, des hémocultures seront pratiquées parallèlement.

3.3.2 Examens du liquide gastrique

Les examens directs du liquide gastrique et des frottis placentaires sont considérés comme positifs dès lors que l'on observe un même morphotype bactérien dans plusieurs champs microscopiques. Bien que l'intérêt de la quantification pour déterminer le risque néonatal n'ait pas été évalué, le résultat exprimé de façon semi-quantitative (nombre moyen de bactéries par champ microscopique, calculé sur au moins cinq champs microscopiques) est recommandé pour permettre une meilleure comparaison des résultats publiés. L'absence de polynucléaires n'exclut pas une situation pathologique, mais pour les mêmes raisons, la présence de polynucléaires est également exprimée de manière semi quantitative. La sensibilité, spécificité et valeur prédictive positive de l'examen du liquide gastrique sont modestes. En revanche, sa valeur prédictive négative est bonne. Le caractère monomorphe ou polymorphe des cultures doit être mentionné en particulier après examen des géloses incubées en anaérobiose. Une culture

monomorphe est à considérer comme à haut risque d'infection, tandis qu'une culture qui met en évidence une flore polymorphe composée de bactéries commensales périnéo-vaginales est plus en faveur d'une colonisation physiologique. La culture des prélèvements gastriques et périphériques permet de mettre en évidence la colonisation du nouveau-né. Sa positivité n'implique pas une infection, mais constitue un facteur de risque d'infection qui ne nécessite pas obligatoirement un traitement.

Les résultats de ce bilan revêtent une importance toute particulière dans deux situations cliniques : lorsque le nouveau-né est cliniquement et/ou biologiquement infecté, la bactérie isolée constitue l'étiologie de l'infection avec une très forte probabilité, en particulier si cette bactérie est reconnue comme étant habituellement une bactérie à haut risque infectieux pour le nouveau-né; en l'absence d'antibiothérapie maternelle, la négativité de ce bilan constitue un élément important pour éliminer une infection bactérienne. De ce fait, cette négativité constitue un facteur déterminant lorsque l'arrêt d'une antibiothérapie est envisagé (123).

3.3.3 Hémoculture

L'hémoculture est l'examen de référence pour confirmer une infection néonatale. Elle est réalisée sur une veine périphérique ou par l'intermédiaire du cathéter après désinfection selon les recommandations du centre de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales (CLIN) de l'établissement. Il est recommandé dans la mesure du possible de prélever un volume de 1ml de sang, voire deux millilitres en particulier lorsque le nouveau-né a reçu des antibiotiques. Le recueil d'un volume inférieur à zéro virgule cinq millilitre doit faire considérer l'examen comme non conforme, mais il n'est pas refusé par le laboratoire.

L'hémoculture est incubée au moins cinq jours. Néanmoins, la grande majorité des bactéries causes de sepsis néonatal est détectée en moins de 48 heures. En conséquence, il est recommandé d'attendre 48 heures d'incubation pour que la négativité des hémocultures soit un argument pertinent pour exclure le diagnostic d'infection chez un nouveau-né « asymptomatique ». En raison du neurotropisme de *E. coli* K1 et de *S. agalactiae* de sérotype III, avec ses conséquences diagnostiques et thérapeutiques (plus haut risque de méningite associée), le sérotypage du colibacille et de *S. agalactiae* des souches isolées à partir d'hémoculture est recommandé.

La ponction lombaire (PL) chez les enfants de moins de 72 heures est indiquée en cas d'altération de l'état général, de signes cliniques neurologiques ou de signes de sepsis (dès que l'état de l'enfant le permet), et secondairement en cas d'hémoculture positive (124).

3.3.4 ECBU

L'ECBU chez le nouveau-né de moins de 72 heures suspect d'infection précoce d'origine maternelle n'est pas recommandé. La recherche d'antigènes de *S. agalactiae* dans les urines n'est pas recommandée systématiquement, car le service rendu par ce test est très limité. Seul un test négatif peut être un des éléments à prendre en compte pour aider à éliminer une infection à *S. agalactiae*. Lorsque ces tests sont utilisés, les urines doivent être concentrées.

3.4 Diagnostic de *Chlamydia trachomatis* chez le nouveau-né

3.4.1 Prélèvements

3.4.1.1 Prélèvement lors d'ophtalmie à *Chlamydia* du nouveau-né

Le prélèvement est à faire avec un écouvillon stérile. La paupière doit être éversée et l'échantillon effectué à partir de la face interne de la paupière. Les nourrissons atteints ont en général un très grand nombre d'organismes présents, il est alors facile d'obtenir des prélèvements valables et adéquats (125).

3.4.1.2 Prélèvement lors de bronchopneumopathie voire de pneumonie à *Chlamydia* du nouveau-né

L'échantillon est obtenu à partir du nasopharynx par aspiration pour les nourrissons entre trois à six mois. Pour les nourrissons de moins de 3 mois, il est préférable d'effectuer des aspirations trachéales car les aspirations nasopharyngées comportent plus de risques et sont plus agressives. Outre l'irritation des muqueuses, il peut survenir un spasme du larynx ou encore une arythmie cardiaque.

Une biopsie pulmonaire peut également être effectuée en dernier recours.

3.4.2 Diagnostics biologiques

La culture de la bactérie reste la technique de référence recommandée pour le diagnostic de *Chlamydia trachomatis* chez le nouveau-né.

La recherche par amplification génique des acides nucléiques (TAAN) par technique PCR peut être effectuée par les laboratoires mais n'est pas approuvée pour le diagnostic chez le nouveau-né (126).

Toutes les techniques de recherche d'antigènes de la bactérie, notamment les techniques immuno-enzymatiques et les techniques d'immunofluorescence directe sans amplification génique, sont très sensibles et spécifiques pour des échantillons conjonctivaux (plus de 90%) mais restent peu concluants avec les échantillons nasopharyngés.

Enfin, le sérodiagnostic par recherche d'IgM reste utile chez le nouveau-né. Il témoigne d'une infection récente. Elle est surtout effectuée dans le cadre de diagnostic d'une pneumopathie tardive entre trois semaines et trois mois de vie (127).

3.4.2.1 Sérodiagnostic chez le nouveau-né

Le sérodiagnostic est la recherche d'anticorps dans le sang.

Pour ce faire, cette recherche doit être effectuée sur sang veineux. La ponction veineuse au pli du coude après désinfection semble être la méthode de choix en matière de prélèvement sanguin chez le nouveau-né, alors que celle au talon est la méthode conventionnelle, mais de plus en plus abandonnée par les praticiens, car trop douloureuse pour le bébé (128). L'administration d'une solution sucrée juste avant l'événement est un moyen de lutter contre la douleur, et il est préférable que le prélèvement soit fait par un spécialiste pour minimiser davantage cette douleur. Après prélèvement de l'échantillon veineux, le sérum est séparé par centrifugation, et stocké congelé à -20°C. Les anticorps circulants IgM sont mis en évidence grâce à un test immunoenzymatique : la méthode ELISA qui est un test simple est fiable. L'avantage de cette

méthode est qu'elle est rapide (environ 4 heures) et automatisée. Par contre elle n'est pas codifiée spécifique de *Chlamydia trachomatis*.

L'ELISA a pour but de détecter les IgM en utilisant un anticorps anti IgM humain conjugué à une enzyme, la peroxydase. Le substrat enzymatique est ajouté et une coloration se produit. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'anticorps présents dans l'échantillon (129).

4 Stratégie thérapeutique chez le nouveau-né

4.1 Traitements probabilistes

4.1.1 Nouveau-nés symptomatiques

Si le nouveau-né est symptomatique, un traitement antibiotique probabiliste par voie veineuse (IV) doit être administré en urgence après bilan clinique, bactériologique (une hémoculture, ponction lombaire (PL) si l'état de l'enfant le permet) et biologique. Il est à débiter sans attendre les résultats bactériologiques et biologiques. Après 48 heures de traitement, une mise au point est faite sur l'état clinique de l'enfant, et les résultats des examens biologiques et microbiologiques, afin de décider ou non de prolonger le traitement. Si le traitement est poursuivi, il faut l'adapter au germe retrouvé.

4.1.2 Nouveau-nés asymptomatiques

Si le nouveau-né est asymptomatique, l'indication d'un traitement antibiotique (ATB) est basée sur les arguments anamnestiques tels qu'ils ont été décrits, biologiques et bactériologiques. Deux situations sont des indications d'une antibiothérapie chez le nouveau-né : la chorioamniotite chez la mère et l'atteinte du jumeau. Dans les autres situations, en l'absence d'éléments scientifiques et compte tenu des données concernant la réalisation et l'interprétation des examens complémentaires, il est recommandé de tenir compte des critères anamnestiques majeurs et mineurs et des conditions locales de réalisation des examens (en urgence ou non), des techniques de laboratoire après avoir établi avec les biologistes et les microbiologistes des normes locales (notamment pour le prélèvement gastrique et périphérique, et pour la CRP).

4.1.3 Traitement probabiliste

Cette antibiothérapie doit être adaptée aux germes les plus fréquemment en cause, c'est-à-dire : streptocoque du groupe B (40 à 70%), *Echerichia coli* K1 (20%), *Listeria monocytogenes* (<10%), autres streptocoques D, C, A, staphylocoques, pneumocoques, entérobactéries (*Protéus*, *Klebsiella*, *Enterobacter cloacae*...), *Haemophilus influenzae*, anaérobies. Elle doit être efficace en cas de méningite et être instaurée le plus précocement possible sur des éléments de présomption sans attendre la confirmation bactériologique, car le pronostic est en partie fonction du délai entre la colonisation et la mise en route du traitement. Enfin elle doit être secondairement adaptée aux résultats bactériologiques.

En l'absence d'orientation bactériologique, c'est une triple association incluant l'amoxicilline, la céfotaxime et un aminoside. Celle-ci couvre théoriquement tous les germes impliqués dans les infections néonatales (130).

4.2 Traitements curatifs chez le nouveau-né

C'est un traitement par voie locale qui est à privilégier, sachant que la voie intraveineuse est contre indiquée, mais que si celle-ci est de rigueur on utilisera alors les fluoroquinolones. Les posologies des antibiotiques sont à adapter à l'âge gestationnel, à l'âge post natal et au poids du bébé.

4.2.1 Première semaine de vie

Chez les nourrissons de moins de 2000g : Erythromycine 20mg/kg/jours par voie orale en doses fractionnées pendant au moins quatorze jours

Chez les nourrissons de plus de 2000g : Erythromycine 30mg/kg/jours par voie orale en doses fractionnées pendant au moins quatorze jours

4.2.2 Nourrissons âgés de une semaine à un an

Erythromycine 40mg/kg/jours par voie orale en doses fractionnées, pendant au moins quatorze jours

4.2.3 Nourrissons et enfants de plus de 1 mois et moins de neuf ans

Pour cette tranche d'âge, le traitement de première intention n'est plus l'érythromycine mais l'azithromycine à la posologie de 12 à 15 mg/kg par voie orale (maximum 1g) en dose unique. Si l'azithromycine est contre indiquée (CI), on peut éventuellement utiliser l'érythromycine ou le sulfaméthoxazole.

Erythromycine 40mg/kg/jours par voie orale en doses fractionnées, maximum 500mg quatre fois par jour pendant sept jours ou 250 mg quatre fois par jour pendant quatorze jours.

Sulfaméthoxazole 75mg/kg/jour par voie orale en doses fractionnées pour un maximum de 1g deux fois par jours pendant dix jours (131-132).

4.2.4 L'érythromycine

C'est un antibactérien à usage systémique, appartenant à la famille des macrolides. Il agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50s du ribosome de *Chlamydia*, et en empêchant la translocation peptidique.

Il est préférable d'administrer l'érythromycine au moins 1h avant le biberon ou la tétée pour de meilleurs taux sériques.

L'érythromycine n'est pas sans danger chez le nouveau-né, une surveillance accrue doit être faite lorsqu'il est administré car il existe un risque de sténose hypertrophique du pylore (HPS) où le mécanisme est encore inconnu. Les parents doivent donc être informés sur ce risque potentiel (133).

Comme pour tout ATB, une diarrhée importante survenant après le traitement laisse évoquer une possible colite pseudo membranaire.

Les effets indésirables assez fréquents sont : nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées. On assiste à de rares manifestations cutanées allergiques, et exceptionnellement des cas de *STEVENS JOHNSON*, voire à un syndrome de *LYELL*. De rares cas d'hépatites imposent l'arrêt du traitement quand celle-ci sont associées à des signes cliniques tel qu'ictère et fièvre (134).

5 Prophylaxie

5.1 Chez le nouveau-né

Les femmes enceintes ayant une infection sexuellement transmissible risquent de contaminer le nouveau-né lors du passage de celui-ci dans la filière génitale ou encore lors de la rupture prématurée de la poche des eaux. Il était donc conseillé de mettre dès la naissance de celui-ci quelques gouttes de nitrate d'argent dans chaque œil, de sorte à éviter l'apparition d'une conjonctivite. Cependant, depuis décembre 2008 un arrêté de commercialisation du nitrate d'argent a été prononcé.

Depuis, une antibiothérapie prophylactique ciblée a été mise en place chez les nouveau-nés dont les parents sont à risque d'IST, c'est à dire ayant des antécédents et/ou des facteurs de risque d'IST. Les grossesses non ou mal suivies sont considérées comme un facteur de risque. De plus chez tous les nouveau-nés ayant une conjonctivite néonatale, il est conseillé de pratiquer un prélèvement microbiologique par grattage conjonctival à la recherche du gonocoque et de *Chlamydia trachomatis*. Cette recherche se fait devant toute conjonctivite présentant les signes suivant :

- sécrétions purulentes abondantes ;
- hyperhémie conjonctivale sévère ;
- apparition dans la première semaine de vie ;
- absence de larmoiement en dehors des sécrétions ;
- signes de gravité (kératite, hypopion).

Le choix du traitement prophylactique se fait en fonction de plusieurs données : le spectre d'action des antibiotiques, le fait qu'ils agissent sur un maximum de germes incriminés dans ces conjonctivites, la forme galénique, des effets indésirables, des contres indications, la durée de traitement, et les spécialités disponibles en France.

L'érythromycine ou les tétracyclines topique ont été de bons agents prophylactiques en remplacement du nitrate d'argent mais leur efficacité est relative à l'infection à *Chlamydia* de plus des émergences de bêta-lactamase à *Neisseria gonorrhoeae* ont été mis en évidence (135). Leur a fait suite la povidone iodée (solution à 2,5%). Son efficacité est remarquable dans les infections à *Chlamydia*, elle existe en récipient unidose mais avec de grandes contenances (20ml et 50ml). De plus l'AMM stipule que ce produit est contre indiqué chez le nouveau-né de 0 à 1 mois.

La rifampicine est l'antibiotique répondant à tous les critères. En effet elle est active in vitro sur les deux espèces et l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du collyre ne comporte aucune contre-indication. L'expérience clinique a été jugée satisfaisante. Le profil de sécurité d'emploi n'a pas été jugé préoccupant dans le cadre d'une administration topique unique. Le seul inconvénient est le fait que le collyre ne soit pas disponible en forme unidose. On a donc une augmentation du risque de contamination du collyre après multiples utilisations. Ainsi il est recommandé d'utiliser un collyre pour chaque enfant (136).

Il n'y a pas de schéma d'administration particulier. Dans la majorité des cas, on utilise une goutte de collyre dans chaque œil à la naissance.

L'antibioprophylaxie est ciblée mais une vigilance accrue de tous les nouveau-nés doit être faite, avec une prise en charge adaptée devant une conjonctivite mucopurulente persistante ou sévère de l'enfant.

La prophylaxie oculaire topique ne prévient pas la transmission de la mère au nourrisson ou la pneumonie, et elle n'est pas fiable pour prévenir la conjonctivite néonatale. La prophylaxie orale à l'érythromycine des nourrissons nés de mères non traitées a été utilisée par le passé, mais elle n'est pas recommandée depuis qu'on connaît l'association entre l'érythromycine et la sténose du pylore. Encore aujourd'hui, les avis divergent quant à l'efficacité de la prophylaxie contre la chlamydie néonatale.

5.2 Chez la femme enceinte

5.2.1 Recommandations sur le risque infectieux

Les recommandations en France pour prévenir le risque infectieux bactérien précoce quel qu'il soit, sont bien listées :

- Le prélèvement vaginal systématique n'est pas recommandé en début de grossesse à l'exception des femmes ayant un antécédent d'accouchement prématuré.
- Il est recommandé de réaliser un prélèvement vaginal : en cas de signes cliniques de vulvo-vaginite chez la femme enceinte : (prurit vulvaire, sensations de brûlures cervico-vaginales, leucorrhées colorées ou nauséabondes).
- En cas de menace d'accouchement prématuré, de rupture prématurée des membranes ou de suspicion de chorioamniotite.
- Systématiquement en début de grossesse pour rechercher une vaginose bactérienne en cas d'antécédent d'accouchement prématuré, car dans ce groupe à risque, le traitement préventif précoce des vaginoses bactériennes asymptomatiques diminue le taux de ruptures prématurées des membranes et d'accouchements prématurés.
- Les infections cervico-vaginales sont asymptomatiques dans plus de la moitié des cas. Il est recommandé de réaliser un prélèvement endocervical : en cas de signes cliniques de cervicite chez la femme enceinte : existence d'un écoulement cervical séropurulent (éventualité rare en France) ou d'un col inflammatoire ou saignant au contact.
- En cas de signes d'infection urinaire ou de leucocyturie à ECBU négatif. Chez les patientes atteintes d'une maladie sexuellement transmissible quelle qu'elle soit ou ayant des partenaires multiples.
- Chez les patientes dont le partenaire est atteint d'infection uro-génitale. Les infections identifiées par le prélèvement endocervical sont les cervicites à *Chlamydia trachomatis* et à *Neisseria gonorrhoeae*. En cas de signes urinaires, un prélèvement du premier jet d'urine améliore la détection de ces agents infectieux (137).

5.2.2 Recommandations sur le risque de chlamydie

Au Canada (1996), au Royaume Uni (2000) et aux États Unis (1993, 2001) des recommandations de dépistage systématique sur *Chlamydia trachomatis* ont été proposées concernant les infections urogénitales sur des populations présélectionnées.

En France, aucune recommandation n'a été pour le moment publiée. Compte tenu de la prévalence en France, une recherche systématique de *Chlamydia trachomatis* par prélèvement endocervical n'est pas justifiée au début de la grossesse, lors de la survenue d'une rupture prématurée des membranes ou d'une menace d'accouchement prématuré. Aucune étude n'a évalué l'intérêt de cette recherche chez les femmes ayant un antécédent d'accouchement

prématuré. Pourtant, le dépistage prénatal systématique de *Chlamydia trachomatis* et le traitement des infections diagnostiquées pendant la grossesse sont les mesures privilégiées pour prévenir la conjonctivite néonatale et la bronchopneumopathie causées par cet organisme. Il serait donc nécessaire d'assurer une meilleure gestion de l'infection chez la femme enceinte pour diminuer le risque de transmission chez le fœtus et le nouveau-né.

CONCLUSION

La chlamydie est une épidémie silencieuse.

Les études de *Chlamydia* sur le nouveau-né ne sont pas très nombreuses, ceci pour plusieurs raisons : la première étant que les sujets concernant les bébés et les enfants sont toujours des sujets très sensibles qui sont porteurs de nombreux débats et enjeux éthiques. La seconde est due à la courte durée de vie de ces nouveau-nés.

Ce manque d'études chez le nouveau-né entraîne beaucoup de sous diagnostics.

Cependant, il est certain que *Chlamydia* entraîne souvent chez les nouveau-nés des pathologies néonatales telles que les ophtalmies et les bronchopneumopathies. D'autres effets indésirables sont soupçonnés mais non avérés de par toujours ce faible pourcentage d'études.

En France, aucun consensus n'est dicté concernant le dépistage des femmes enceintes, celles-ci ne subissent pas de tests de *Chlamydia* durant leurs grossesses, sauf rares cas, car cette bactérie est considérée comme pathogène atypique. Or l'affection à *Chlamydia trachomatis* est le plus souvent asymptomatique et un grand risque de transmission au nouveau-né existe. Il existe une certaine incidence d'effets indésirables parfois fatals chez le nouveau-né qui pourraient donc être évités par un meilleur dépistage, voire un dépistage national des chlamydioses et le traitement de l'infection prénatale qui est par ailleurs un traitement efficace et très rapide.

La PCR est la méthode la plus sensible et la plus spécifique pour la détection de ce pathogène. C'est une méthode rapide, sachant que *Chlamydia* est une bactérie difficilement cultivable in vitro. Elle reste la méthode de référence.

Cette bactérie entraîne chez la mère, une rupture prématurée des membranes, des naissances prématurées. La seule prévention valable reste le traitement de la mère lors de la grossesse, ce qui veut dire un dépistage systématique des femmes enceintes.

Pour toutes ces raisons, il est nécessaire d'informer le public (femmes en âge de procréer et femmes enceintes) et que cette information entraîne une élévation des visites prénatales.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Organisation mondiale de la santé. Les infections sexuellement transmissibles. 2016. Référence électronique : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/fr/>
- (2) Klovstad H, Aavitsland P. European centre for disease prevention and control. Supplementing surveillance data for genital *Chlamydia trachomatis* infection with testing data. 10 septembre 2015, 20(36): 17-21.
- (3) Goulet V, Laurent E, Semaille C, Renachla elbdr. Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infection à *Chlamydia trachomatis* en France : analyse des données Rénachla. Bull Epid Hebd 2011; 5 juillet 2009 (26-27-28): 316-20.
- (4) Goulet V, Debarbeyrac B, Raheison S, Prudhomme M, Semaille C, Warszawski J. Prévalence of *Chlamydia trachomatis* : results from the first national population based survey in France. Sex trans infect 2010 aug ; 84(4) : 263-70.
- (5) Haute autorité de santé, diagnostique biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*, classement NABM. Juillet 2010. Référence électronique : [http://www.has - sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia - document_davis.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf)
- (6) Goulet V, Laurent E. Institut de veille sanitaire. Les infections à *Chlamydia trachomatis* en France en 2002 : infections à *Chlamydia* donnée du réseau Renachla. 2004. Bull epi num hebd 2011;26-27-28.
- (7) Cisse Cheikh. Détermination de la prévalence des infections à *Chlamydia Trachomatis* et *Neisseria Gonorrhoeae* en zone rurale (Niakhar) par la technique Amplicor. (Thèse d'exercice) ; Université Cheikh anta diop de Dakar. 24 juillet 2002.
- (8) Christine Navarro, Anne Jolly, Rama Nair, Yue Chen. Risk factors for genital *Chlamydia* infection. Can J Infect Dis. Mai juin 2002;13(3) : 195-207.
- (9) Goulet V, De barbeyrac B, Raheison S, Prudhomme M, Velter A, Semaille C, Warzawski J, groupe CSF. Enquête nationale de prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* . A quelle personnes propose un dépistage ? 2006. Volet NatChla de l'enquête CSF. Référence électronique : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=6966
- (10) Scholes D, Stergachis A, Ichikawa L.E, Heidrich F.E, Holmes K.K, Stamm W.E. Vaginal douching as a risk factor for cervical *Chlamydia trachomatis* infection. Obstet Gynecol. Jun 1998 ; 91(6 :993-997.
- (11) Park B.J, Stergachis A, Scholes D, Heidrich F.E, Holmes K.K , Stamm W.E. Contraceptive methods and the risk of *Chlamydia trachomatis* infection in young women. Am J Epidemiol. 1 octobre 1995 ;142(7):771-778.
- (12) Velicko I, Ploner A, Sparen P, Herrmann B, Kuhlmann B. Sexual and testing behaviour associated with *Chlamydia trachomatis* infection : a cohort study in a STI clinic in Sweden. BMJ Open. 2016 ;(6)8 : e011312.

- (13) Ecerette. K, Bush. P, Andersen. A. Emended description of the order Chlamydiales, proposal of Parachlamydiaceae fam. nov. and Simkaniaceae fam. Nov. each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standards for the identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol* 1. Avril 1999 ;49(2) :415-440.
- (14) Catalogue of life 26th August 2016 species 2000. Référence électronique : <http://www.catalogueoflife.org/col/details/species/id/827fac463ab0c541639071883abba135>
- (15) Alem A. (Livre). Le trachome en Algérie. France. 2 juillet 2001.
- (16) Somboona N, Mead S, Dean D. Discovering and differentiating new and emerging clonal populations of *Chlamydia trachomatis* with a novel shotgun cell culture harvest assay. *Emerg Infect Dis*. Mars 2008 ;14(3):445-453.
- (17) GUEYE Ndeye M, Cheikh S. Données microbiologiques sur *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* à l'origine d'infection respiratoires basses. (Thèse d'exercice). Université Cheikh anta diop de Dakar ;31 juillet 2002.
- (18) Dean D, Miller K. Molecular and mutation trends analyses of *omp1* alleles for serovar E of *Chlamydia trachomatis*. Implications for the immunopathogenesis of disease. *J Clin Investig*. 1997;99:475-483.
- (19) Newhall W J, Terho V P, Wilde III C E, Batteiger B E, Jones R B. Serovar determination of *Chlamydia trachomatis* isolates by using type-specific monoclonal antibodies. *J Clin Microbiol*. 1986;23:333-338.
- (20) Gouriet F. Fédération de bactériologie, virologie et hygiène hospitalière MCU-PH. Bactériologie générale. (livre). France ;2001.
- (21) Essig, A, Murray R. *Chlamydia* and Chlamydozoa. Manual of Clinical Microbiology. (livre) Washington ;2007.
- (22) Collégiale des enseignants de bactériologie-virologie-hygiène. Structure et physiologie de la bactérie : anatomie-structure. (livre). France ; 2014.
- (23) Mayer H. Analyse of lipopolysaccharide of Gram negative bacteria. *Methods Microbiol*. 1985 ;18(2)157-207.
- (24) Jann B, Reske K, Jann K. European journal of biochemistry. Heterogeneity of lipopolysaccharide, analyse of polysaccharide chain lengths by sodium dodecylsulfate-polyacrylamide gel electrophoresis. *Eur J Biochem*. 1 Dec 1975 ; 60(1):46-239.
- (25) Kosma P. Chlamydial lipopolysaccharide. *BBA-Molecular Basis of Disease*. 8 Oct 1999; 1455(2-3):387-402.
- (26) Fadel S, Eley A. Is lipopolysaccharide a factor in infectivity of *Chlamydia trachomatis* ? *Journal of medical microbio* Mar 2008; 57(3):261-266.
- (27) Tankeshwar A. In microbiology for beginner, structure of bacterial cells. Structural unit of lipopolysaccharide source. (livre). Caroline du Sud. 29 Avril 2013.

- (28) Zhou X, Cegelski L. Atomic model of a cell-wall cross-linking enzyme in complex with an intact bacterial peptidoglycan. *J Am Chem Soc.* 24 decembre 2014; 136(51):17852-17860.
- (29) Wang Y, Berg E, Feng X, Shen L, Smith T, Costello C, Zhang Y.X. Identification of surface-exposed components of MOMP of *Chlamydia trachomatis* serovar F. *Protein Science.* Janvier 2006; 15(1):122-134.
- (30) Schaechter M, Medoff G, Eisenstein. *Bl. Microbiologie et pathologie infectieuse.* Ed. (livre) DeBoeck université. France;12 février 1999.
- (31) Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. *Chlamydia* cell biologie and pathogenesis. *Nature Review Microbiology.* 2016; 14(10): 385-400.
- (32) Barbeyrac B, Obeniche F, Ratsima E, Labrousche S, Moraté C, Renaudin H. Limites et perspectives du diagnostic sérologique à l'ère de l'amplification génique in vitro: infections génitales à *Chlamydia trachomatis* et infections respiratoires à *Chlamydia pneumoniae* et *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Biol Clin.* 2006; 64(5):409-19.
- (33) Macdonald B. Infectious causes of blindness trachoma and onchocerciasis. Antigens of *Chlamydia trachomatis*. *Epidemiologic review.* Dec 1985; 7(6):731-736.
- (34) LeFevre ML. USPSTF: screening for chlamydia and gonorrhea. *Ann Intern Med.* 16 dec 2014; 161(12):902-10.
- (35) Internationale trachoma initiative. La principale cause de cécité évitable dans le monde. Jan 2015. Référence électronique : <http://trachoma.org/fr/%C3%A0-propos-du-trachome>
- (36) Dunlop EM, Darougar S, Traharne JD. Epidemiology of infection by serotype D to K of *Chlamydia trachomatis*. *Br j Vener Dis.* Jun 1980; 56(3):163-8.
- (37) De barbeyrac B, Peuchant O, Le Roy, Clerc M, Imounga L, Bebear C. Bactériologie *Chlamydia trachomatis*. Infection à *Chlamydia trachomatis* : quoi de neuf ? Mai 2012. Référence électronique : <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2013/11/feuillet-de-biologie-CHLAMYDIA-TRACHOMATIS.pdf>
- (38) K.Jaton, G.Greub *Chlamydia*: signe d'appel, diagnostic et traitement. *Rev Med Suisse.* 30 Mars 2005; 1(13):8-895, 3-901.
- (39) F.Bally, N.Troillet. Diagnostic et prise en charge de l'urétrite. *Rev Med Suisse.* 11 octobre 2006; 2(82):2282-4.
- (40) Naim. Les infections sexuellement transmissibles. (livre) France. 2014.
- (41) Richaud E, Jean C, Taie P. Les épидидymites aiguës. *J. Urol.* 1986,92(5):27.
- (42) Mandevski S, Stratev S, Panaiotov P, Dragoev K. Role of *Chlamydia trachomatis* in chronic prostatitis. *Khirurgiia (Sofia).* 1986; 39(5):44-7.

- (43) HAS. Evaluation du dépistage des infections urogénitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France. Tome 2. Février 2003. Référence électronique : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome2_synth.pdf
- (44) Judlin P, Graesslin O, Fauconnier A, Pelage J.P, Verdon R, Brun J.L, Scheffler M. Recommandation pour la pratique clinique. Les infections génitales hautes. (livre) Paris, France; 2012.
- (45) Mitaka H, Kitazono H, Deshpande GA, Hiraoka E. Fitz-hugh-curtis syndrome lacking typical characteristics of pelvic inflammatory disease. BMJ Case Report. 22 juin 2016; doi:10.1136/bcr-2016-215711
- (46) Institut de veille sanitaire. Emergence de la lymphogranulomatose vénérienne rectale en France. 31 mars 2004. Référence électronique : http://invs.santepubliquefrance.fr//display/?doc=presse/2004/le_point_sur/lgv_160604
- (47) Mabey D, R.W. Peeling. Lymphogranuloma venereum , Sexually Transmitted Infections. Sex Transm Infect. 2002; 78(10):90-92.
- (48) Roest R.W, W.I. van der Meijden. European Branch of the International Union Against Sexually Transmitted Infection and the European Office of the World Health Organization. European guideline for the management of tropical genitor-ulcerative diseases. International Journal of STD and AIDS. 2001; 12(3):78-83.
- (49) Image du Docteur Juguet F à Bordeaux. Infections sexuellement transmissibles. La lymphogranulomatose vénérienne. Décembre 2008. Référence électronique : <http://www.snfcpc.org/maladies-et-malades/informations-grand-public/ist-grand-public/article.phtml?id=rc%2F0rg%2Fsnfcpc%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2F20111110-180154-978>
- (50) Organisation mondiale de la santé. Prévention de la cécité et des déficiences visuelles évitables. Maladie prioritaire. Trachome. Référence électronique : http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/EB124/B124_7-fr.pdf
- (51) Ramyil A, Wade P, Ogoshi C, Goyol M, Adenuga O, Dami N, et al. Prevalence of Trachoma in Jigawa State, Northwestern Nigeria. Ophthalmic Epidemiol. Juin 2015; 22 (3):184-9.
- (52) Image de l'OPC est membre de l'ICTC (International Coalition for Trachoma control) et partenaire d'ITI, International Trachoma Initiative, effort collaboratif visant à éliminer le trachome cécitant. Référence électronique : <http://www.opc.asso.fr/?Le-trachome,798>
- (53) Hughes R.A, Keat AC . Reiter's syndrome and reactive arthritis : A current view. Semin Arthritis Rheum. Décembre 1994; 24(3):190-210.
- (54) Keat A. Reiter 's syndrome and reactive arthritis in perspective. N Engl J Med. 29 Décembre 1983; 309(26):15-1606.
- (55) Björn Herrmann. A new genetic variant of *Chlamydia trachomatis*. Sexually Transmitted Infections. Juillet 2007; 83(4):253-254.

- (56) De barbeyrac b, Raheison S, Cado S, Trombert S, Normandin F, Clerc M, Clairet V, Bebear C, Goulet V. Institut de Veille Sanitaire. Recherche de la présence en France du variant suédois de *Chlamydia trachomatis* en 2007.
Référence électronique : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=3416
- (57) Reed GH, Kent J, Wittwer CT. High Resolution DNAmelting analysis for simple and efficient molecular diagnostics. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(6):597-608.
- (58) Horne A.W, Stock S.J, King A.E. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. *Reproduction*. Juin 2008; 135(6) :49-739.
- (59) Ochiel D.O, Fahey J.V, Ghosh M, Haddad S.N, Wira C.R. Innate immunity in the female reproductive tract. Role of sex hormones in regulating uterine epithelial cell protection against pathogens. *Curr Womens Health Rev* ; Mai 2008; 4(2):102-117.
- (60) Soutter WP. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *The Lancet*. 1997; 349(9057), 978-998.
- (61) Arase T, Uchida H, Kajitani T, Ono M, Tamaki K, Oda H, and al. The UDP-glucose receptor P2RY14 triggers innate mucosal immunity in the female reproductive tract by inducing Il-8. *J Immunol*. 1 juin 2009; 182(11):84-7074.
- (62) Akira, S., and K. Takeda. 2004. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol*. Juillet 2004; 4(7):499-511.
- (63) Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. Février 2011; 30(1):16-34.
- (64) Wang Z, Chang X, Hao M, Song G, Zhu X, Zhang Y ; Roles of toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR4 in immune responses to *Chlamydia trachomatis* genital tract infection in mice. *Xi bao Yu fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. Octobre 2015; 31(10):1336-41.
- (65) Bebear. C. *Mycoplasmes et Chlamydiae*. Ed. Elsevier. 2002.
Référence électronique : http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2007_GM_045_judlin.pdf
- (66) El Costa H, Tabiasco J, Berrebi A, Parant O, Aguerre-Girr M, Piccinni M.P, and al. Effector functions of human decidual NK cells in healthy early pregnancy are dependent on the specific engagement of natural cytotoxicity receptors. *J Reprod Immunol*. Novembre 2009; 82(2):7-142.
- (67) Kutteh W.H, Moldoveanu Z, Mestecky J. Mucosal immunity in the female reproductive tract: correlation of immunoglobins, cytokines and reproductive hormones in human cervical mucus around the time of ovulation. *AIDS Res Hum Retroviruses*. Avril 1998; 14(1):5-51.
- (68) Howard LV. Neutralization of *Chlamydia trachomatis* in cell culture. *Infect immun* Avril 1975; 11(4):698-703.
- (69) Givan A.I, White H.D, Stern J.E, Colby E, Gosselin E.J, Guyre P.M, and al. Flow cytometric analysis of leukocytes in the human female reproductive tract: comparison of fallopian tube, uterus, cervix and vagina. *Am J Reprod Immunol*. Novembre 1997; 38(5):350-359.

- (70) Morrison SG, Su H, Caldwell HD, Morrison RP. Immunity to murine *Chlamydia trachomatis* genital tract reinfection involves B cells and CD4⁺ T cells but not CD8⁺ T cells. *Infect Immun* 2000; 68(12):6979-6987.
- (71) Pasley JN, Rank RG, Hough AJ, Cohen C, Barron AL. Absence of progesterone effects on chlamydial genital infection in female guinea-pigs. *Sex Transm Dis*. Juillet 1985; 12(3):8-155.
- (72) Omeara CP, Andrew DW, Beagley KW. The mouse model of *Chlamydia* genital tract infection : a review of infection, disease, immunity and vaccine development. *Curr mol med*. Mars 2014; 14(3):396-421.
- (73) Waugh C, Khan SA, Carver S, Hanger J, Loader J, Polkinghorne A, et al. A Prototype Recombinant-Protein Based *Chlamydia pecorum* Vaccine Results in Reduced Chlamydial Burden and Less Clinical Disease in Free-Ranging Koalas (*Phascolarctos cinereus*). 12 janvier 2016; 11(1):10-1371.
- (74) Autran B, Jeannin P, Lelièvre JD. Mécanisme d'action des vaccins , rôle des adjuvants. Mars 2014. Référence électronique : <http://www.assim.refer.org/colleges/colleges/styled/files/page80-13.10.vaccins.pdf>
- (75) Mahdavi J, Pirinccioglu N, Oldfield NJ, Carlsohn E, Stoof j, Aslam A, Self T, Cawthraw SA, Petrovska L, Colborne N, Sihlbom C, Boren T, Wooldridge KG, Alaadeen A. A novel O-linked glycan modulates *Campylobacter jejuni* major outer membrane protein-mediated adhesion to human histo-blood group antigens and chicken colonization. *Open biol*. Janvier 2014; 4(1):130202.
- (76) Kari L, William MW, Crane DD, Reveneau N, Carlson JH, Goheen MM, Peterson EM, Pal S, De la manza L, Caldwell HD. *Chlamydia trachomatis* native major outer membrane protein induces partial protection in nonhuman primates : implication for a trachoma transmission-blocking vaccine. *The journal of immunology*. 15 juillet 2009; 182(12):8063-8070.
- (77) Inserm. Août 2015 . Référence électronique : <http://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination>
- (78) De barbeyrac B, Bébéar C. *Chlamydia*. *Méd.Mal. Infect.* 1997. Référence électronique : <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2013/11/feuilles-de-biologie-CHLAMYDIA-TRACHOMATIS.pdf>
- (79) Eyquem. A, Alouf. J, Montagnier. L. *Traité de microbiologie clinique*. (livre). France 1998; ed Piccin Nuova Libreria.
- (80) Simmons, P.D. Evaluation of the early morning smear investigation. *British Journal of Venereal Diseases*. Avril 1978; 54(2) :128-129.
- (81) Corsaro D, Le Faou A. 2002. *Diagnostic des infections humaines à Chlamydia*. (livre). France. 2002; ed Lavoisier.
- (82) Wisdom A, Hawkins D. *Atlas de poche des maladies sexuellement transmissibles*.(livre). France. 1999; ed Flammarion.

- (83) Eyquem. A, Alouf. J, Montagnier. L. Traité de microbiologie clinique. (livre). France. 1998; ed Piccin Nuova Libreria.
- (84) Institut de biologie clinique. Techniques de prélèvements. 2015
- (85) Rodolakis A. Diagnostic de la chlamydie abortive. Vét 1988. Vol 19.
Référence électronique : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00901828/document>
- (86) Rodolakis A. INRA Nouzilly. La chlamydie abortive chez les petits ruminants. Septembre 2013. Référence électronique : <http://prodinra.inra.fr/ft?id=189EC8D2-939D-4302-9FB2-70A11DAB353E>
- (87) Rodolakis A. Diagnostique de la chlamydie abortive. Vét 1988. Vol 19.
Référence électronique : <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00901828/document>
- (88) Detection of *Chlamydia* in the peripheral blood cells of normal donors using in vitro culture, immunofluorescence microscopy and flow cytometry techniques. BMC infect Dis. 10 Février 2006; 6(10):6-23.
- (89) Tam MR, Stamm WE, Handsfield HM, Stephens R, Kuo CC, Holmes KK, Ditzenberger K, Krieger M, Nowinski RC, 1984. Culture independent diagnosis of *Chlamydia trachomatis* using monoclonal antibodies. New Engl J Med ; 3 mai 1984; 310(10):1146-1150.
- (90) Ripa KT, Mardh PA. Two simplified culture techniques for *Chlamydia trachomatis*. (livre). Washington. 1977; ed Holmes KK.
- (91) Max AC. The laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. Can J Infect Dis Med Microbiol. Janvier-février 2005; 16(1):39-44.
- (92) Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C. Précis de bactériologie clinique. (livre). France. 2000; ed. Eska.
- (93) Haute Autorité de Santé. Diagnostique biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*. Juillet 2010.
Référence électronique : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf
- (94) Hernandez-Rodriguez P, Ramirez Gomez A. Polymerase Chain Reaction. (livre) Washington. 2012 ; ed intech.
- (95) Ripa T, Nilsson PA. A *Chlamydia trachomatis* strain with a 377-bp deletion in the cryptic plasmid causing false-negative nucleic acid amplification tests. Sex Transm Dis. Mai 2007; 34(5):6-255.
- (96) Johnson RE, Newhall WJ, Papp JR, et al. Screening tests to detect *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* infections-2002. MMRW Recomm Rep. 18 octobre 2002; 51(15):1-27.

- (97) Wang SP, Grayston JT . Human serology in *Chlamydia trachomatis* infection with microimmunofluorescence. J Infect Dis. Octobre 1974; 130(4):97-388.
- (98) Miller KE. 2006. Diagnosis and treatment of *Chlamydia trachomatis* infection. Am. Fam. Physician. 15 avril 2006; 73(8):1411-1416.
- (99) Haute Autorité de Santé. Diagnostique biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*. Juillet 2010.
Référence électronique :http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf
- (100) Refaat B, Ashshi AM, Batwa SA, Ahmad J, Idris S, Kutbi SY, Malibary FA, Kamfar FF. *Chlamydia trachomatis* infection and HPV/*Chlamydia trachomatis* co-infection among HPV-vaccinated young women at the beginning of their sexual activity. Novembre 2016; 294(6):1227-1233.
- (101) EB F. Sensibilité aux antibiotiques et traitement des infections à *Chlamydia*. La lettre de l'infectiologue. 1992; 10(3):290-298.
- (102) Steedman NM, McMillan A. Treatment of asymptomatic rectal *Chlamydia trachomatis*: is single-dose azithromycin effective? International journal of STD and AIDS . 2 juillet 2008; 20:16-8.
- (103) Center for disease control and prevention. Sexually transmitted disease treatment guidelines. *Chlamydia* infections. 2015. Référence électronique :<http://www.cdc.gov/std/tg2015/chlamydia.htm>
- (104) Lau CY, Qureshi AK. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. Sex Transm Dis. Septembre 2002; 29(9):497-502.
- (105) Bernstein KT, Stephens SC, Barry PM. *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae* transmission from the oropharynx to the urethra among men who have sex with men. Clin Infect Dis. Décembre 2009; 49(12):7-1793.
- (106) World Health Organization. Who guidelines for the treatment of *Chlamydia trachomatis*. 2016.
Référence électronique:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/doc-distant.univ-lille2.fr/books/NBK379707/>
- (107) Stamm WE, Kuo CC, Wang SP, Hlmes KK, Grayston JT. Risk of perinatal transmission of *Chlamydia trachomatis* by mode of delivery. J Infect. Septembre 1994; 29(2):9-165.
- (108) Red Book ; report of the Committee on Infectious Diseases. (livre) Amérique. 2012; ed American Academy of pediatrics.
- (109) Zhang C, Zhu D, Guo X. A study on ways of intrautérine infection of *Chlamydia trachomatis*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. Mars 2002;37(3):51-149.
- (110) Shariat H, Young M, Abedin M. An interesting case presentation: a possible new route for perinatal acquisition of *Chlamydia*. J perinatol. Septembre 1992; 12(3):2-300.

- (111) Chlamydial and gonococcal infections in infants and children. Hammerschlag MR Clin Infect Dis. Décembre 2011; 53(3):99-102.
- (112) Atypic pneumonia caused by *Chlamydia* species in children. *Pediatrics polska*. Janvier 2007; 82(5):475-481.
- (113) Preece PM, Anderson JM, Thompson RG. *Chlamydia trachomatis* infection in infants: a prospective study. *Arch Dis Child*. Avril 1989; 64(4):525-9.
- (114) Wisdom A, Hawkins D : Atlas de poche des maladies sexuellement transmissibles.(livre). France. 1999; ed. Flammarion.
- (115) Tiller CM. *Chlamydia* during pregnancy: implication and impacts on perinatal and neonatal outcomes. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. Janvier-Février 2002; 31(1):93-98.
- (116) Hammerschlag M, Chandler J, Alex E, English M, Koutsky L. The pediatric infectious disease journal, longitudinal studies on *Chlamydia* infectious in the first year of life. *Pediatric infectious disease*. Novembre-décembre 1982; 1(6):395-401.
- (117) Sharavin AO, Smirnova SV. *Mycoplasma* and *Chlamydia* as ethiological factors of bronchial asthma in terms of ethnogenesis. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2013;(7):57-60.
- (118) Horvat J, Beagley k, Wade M, Preston J, Hansbro N, Hickey D, Kaiko G, Gibson P, Foster, Hansbro P. Neonatal chlamydial infection induces mixed T-Cell responses that drive allergic Airway disease read. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007; 176(6):564-566.
- (119) Haute autorité de santé. Diagnostique et traitements curatif de infection bactérienne précoce du nouveau-né. 2009.
 Référence électronique :http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_HAS_infection_nouveau_ne_PDF.pdf
- (120) Salzer HR, Genger H, Muhar U, Lischka A, Schatten C, Pollak A. C-réactive protein : an early marker for neonatal bacterial infection due to prolonged rupture of amniotic membranes and/or amnionitis. *Acta obstet gynecol scand*. 1987; 66(4):7-365.
- (121) Benitz WE, Han MY, Madan A, Ramachandra P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. *Pediatrics*. Octobre 1998; 102(4):E41.
- (122) Noor MK, Shahidullah m, Mutanabbi M, Barua C, Mannan MA, Afroza S. Comparison between CRP and IL-6 as early markers of neonatal sepsis. *Mymensingh Med J*. Juillet 2008;17 (2suppl):S6-72.
- (123) Haute autorité de santé. Diagnostique et traitements curatif de infection bactérienne précoce du nouveau-né. 2009.
 Référence électronique :http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2010_HAS_infection_nouveau_ne_PDF.pdf
- (124) Buttery JP. Blood culture in newborns and children : optimising and everyday test. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. Juillet 2002; 87(1):F25-F28.

(125) Hammerschlag MR, Chandler JW, Alexander ER, English M, Koutsky L. Longitudinal studies on *Chlamydia* infectious in the first year of life. The pediatric infectious disease journal. Novembre-décembre 1982; 1(6):395-401.

(126) Hammerxchlag MR. *Chlamydia* and gonococcal infections in infants and childrens. Oxford journals. 2011; 53(3)S99-S102.

(127) Haute Autorité de Santé. Diagnostique biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis*. Juillet 2010.

Référence électronique: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf

(128) Organisation Mondiale de la Santé. Ponction veineuse ou ponction au talon pour le prélèvement sanguin chez le nouveau-né à terme.

Référence électronique :<http://apps.who.int/rhl/newborn/reviews/cd001452/fr/>

(129) Elisa viditest anti *Chlamydia trachomatis* IgM. Ref électronique : http://www.mobitec.com/cms/products/bio/08_screening/chlamydia_assay_kits.html?pdf=OD_Z-181.pdf

(130) Treluyer J.M., Bompard Y., Ganzer A., Chastel A., Aufrant C. Septicémies néo-natales : diagnostic biologique et antibiothérapie. À propos d'une série de 46 cas. Arch Fr Pediatr. 1991; 48: 21-317.

(131) Agence de la santé publique du nouveau-né. Infections sexuellement transmissibles. Prise en charge et traitements d'infections spécifique. Février 2013. Référence électronique :<http://www.phac-aspc.gc.ca/std-mts/sti-its/cgsti-ldcits/section-5-2-fra.php>

(132) Zar HJ. Neonatal *Chlamydia* infections : preventions and treatment. Paediatr Drugs. 2005;7(2):103-10.

(133) Sorensen, H.T., M.V. Skriver, L. Pedersen, H. Larsen, F. Ebbesen et H.C. Schonheyder. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. Scandinavian Journal of Infectious Diseases. 2003;35(2):104-106.

(134) VIDAL. (livre). France. 2016; ed VIDAL.

(135) Zhar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. Paediatr Drugs 2005; 7(2):103-10.

(136) AFSSAPS. Prophylaxie des infections conjonctivales du nouveau-né. Juin/octobre 2010. Référence électronique:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8d7b81471c088327d5343c5c102feafa.pdf

(137) Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Septembre 2001. Référence électronique :

http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prevention_antenatale_du_risque_infectieux_bacterien_-_ar.pdf

Nom : AAZIB
Prénom : Sonia

Titre de la thèse : *Chlamydia trachomatis* : les infections chez le nouveau-né

Mots-clés : *Chlamydia trachomatis*, nouveau-né, ophtalmie, pneumonie, bronchopneumopathie, infection, infection sexuellement transmissible, grossesse, dépistage, risque

Résumé :

L'infection à *Chlamydia*, pourtant très fréquente en France, est une infection sexuellement transmissible peu connue par la population générale.

Elle fait partie des grands problèmes de santé publique car sa prévalence ne cesse d'augmenter. En effet, elle est le plus souvent asymptomatique et entraîne de graves complications en l'absence de traitement, telles qu'une stérilité chez la femme.

Chlamydia est transmissible de la mère à l'enfant et entraîne souvent chez les nouveau-nés des pathologies néonatales telles que les ophtalmies et les bronchopneumopathies. D'autres effets indésirables sont soupçonnés mais non avérés du fait d'un faible pourcentage d'études.

Membres du jury :

Présidente : Christel NEUT, Maître de Conférences en Bactériologie à l'Université Lille 2

Assesseur : Annie STANDAERT, Maître de Conférences en Parasitologie à l'Université Lille 2

Membre extérieur : Jean-Pierre LAMOTHE, Pharmacien titulaire à Paris