



**HAL**  
open science

# L'infection uro-génitale féminine par chlamydiae trachomatis avec ou sans atteinte tubaire induit-elle une diminution de la réserve ovarienne ?

Pierre-Humbert Jacques Hayot

## ► To cite this version:

Pierre-Humbert Jacques Hayot. L'infection uro-génitale féminine par chlamydiae trachomatis avec ou sans atteinte tubaire induit-elle une diminution de la réserve ovarienne ?. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01306879

**HAL Id: dumas-01306879**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01306879>**

Submitted on 25 Apr 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE  
LA GUYANE 2016



FACULTE DE MEDECINE  
HYACINTHE BASTARAUD

N°2016ANTI0024

L'INFECTION URO-GENITALE FEMININE PAR  
*CHLAMYDIAE TRACHOMATIS* AVEC OU SANS  
ATTEINTE TUBAIRE INDUIT-ELLE UNE  
DIMINUTION DE LA RESERVE OVARIENNE ?

THESE D'EXERCICE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD  
des Antilles et de la Guyane  
et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le Jeudi 18 février 2016

En vue d'obtenir le  
DIPLOME D'ETAT DOCTEUR EN MEDECINE

par  
**HAYOT Pierre-Humbert, Jacques**  
Né le 19 avril 1984 à Lesquin (59)

Devant le Jury composé de :  
**Professeur Eustase JANKY**  
Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Pointe-à-Pitre/ Président

**Professeur Pascal BLANCHET**  
Service d'urologie, CHU de Pointe-à-Pitre/ Juge

**Professeur Bruno HOEN**  
Service de maladies infectieuses, CHU de Pointe-à-Pitre/ Juge

**Docteur Hélène BENICHOU**  
Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Pointe-à-Pitre/ Directeur de thèse

Liste des enseignants de l'université des Antilles et de la Guyane  
Faculté de médecine de Hyacinthe BASTARAUD

## Professeur des universités – Praticiens hospitaliers

Nom	Prénom	Grade	Spécialité	Service d'affectation	Centre hospitalier d'affectation
<b>ARFI</b>	<b>Serge</b>	PUP H	Médecine interne	Médecine interne	CHU de Fort de France
<b>BLANCHET</b>	<b>Pascal</b>	PUP H	Urologie	Chirurgie Urologique	CHU de Pointe à Pitre
<b>CABIE</b>	<b>André</b>	PUP H	Maladies infectieuses	Maladies infectieuses	CHU de Fort de France
<b>CABRE</b>	<b>Philippe</b>	PUP H	Neurologie	Neurologie	CHU de Fort de France
<b>BREUREC</b>	<b>Sébastien</b>	MCU PH	Bactériologie- Virologie- Hygiène hospitalière	Bactériologie- Virologie-Hygiène hospitalière	CHU de Pointe à Pitre
<b>CESAIRE</b>	<b>Raymond</b>	PUP H	Bactériologie- Virologie- Hygiène option virologie	Bactériologie- Virologie-Hygiène option virologie	CHU de Fort de France
<b>COUPPIE</b>	<b>Pierre</b>	PUP H	Dermato- vénérologie	Dermato- vénérologie	CH de Cayenne
<b>DABADIE</b>	<b>Philippe</b>	PUP H	Anesthésiologie	Anesthésiologie	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>DELIGNY</b>	<b>Christophe</b>	MCU PH	Médecine interne	Gériatrie et biologie du vieillissement	CHU de Martinique
<b>DAVID</b>	<b>Thierry</b>	PUP H	Ophthalmologie	Ophthalmologie	CHU de Pointe à Pitre
<b>DEMAR- PIERRE</b>	<b>Magalie</b>	PUP H	Parasitologie	Parasitologie	CH de Cayenne
<b>DUFLO</b>	<b>Suzy</b>	PUP H	ORL	ORL	CHU de Pointe à Pitre
<b>DUEYMES- BODENES</b>	<b>Maryvonne</b>	PUP H	Immunologie	Immunologie	CHU de Martinique
<b>DUVAUFERRI ER</b>	<b>Régis</b>	PUP H	Radiologie et Imagerie	Radiologie et Imagerie	CHU de Fort de France
<b>ELENGA</b>	<b>Narcisse</b>	MCU PH	Pédiatrie	Pédiatrie	CH de Cayenne
<b>FARID</b>	<b>Karim</b>	PU associée	Médecine nucléaire	Médecine nucléaire	CHU de Fort de France
<b>GANE- TROPLENT</b>	<b>Franciane</b>	PAM G	Médecine générale	Médecine générale	
<b>HELENE- PELAGE</b>	<b>Jeannie</b>	PU associée	Médecine générale	Médecine générale	CHU de Pointe à Pitre
<b>HOEN</b>	<b>Bruno</b>	PUP H	Maladies infectieuses	Maladies infectieuses	CHU de Pointe-à-Pitre

<b>INAMO</b>	<b>Jocelyn</b>	MCU PH	Cardiologie	Cardiologie	CHU de Fort de France
<b>JANKY</b>	<b>Eustase</b>	PUP H	Gynécologie- Obstétrique	Gynécologie- Obstétrique	CHU de Pointe à Pitre
<b>JEAN- BAPTISTE</b>	<b>Georges</b>	PUP H	Rhumatologie	Rhumatologie	CHU de Fort de France
<b>JEHEL</b>	<b>Louis</b>	PUP H	Psychiatrie adultes	Psychiatrie adultes	CHU de Fort de France
<b>KADHEL</b>	<b>Philippe</b>	PUP H	Gynécologie- Obstétrique	Gynécologie- Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>LALANNE- MISTRH</b>	<b>Marie- laure</b>	MCU PH	Nutrition	Nutrition	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>LANNUZEL</b>	<b>Annie</b>	PUP H	Neurologie	Neurologie	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>MOLINIE</b>	<b>Vincent</b>	PUP H	Anatomie et Cytologie	Anatomie et Cytologie	CHU de Fort de France
<b>NACHER</b>	<b>Mathieu</b>	PUP H	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	Epidémiologie, économie de la santé et prévention	CHU de Pointe à Pitre
<b>ROQUES</b>	<b>François</b>	PUP H	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	CHU de Fort de France
<b>ROUDIE</b>	<b>Jean</b>	PUP H	Chirurgie Digestive	Chirurgie Digestive	CHU de Fort de France
<b>ROUVILLAIN</b>	<b>Jean- Louis</b>	PUP H	Chirurgie orthopédique	Chirurgie orthopédique	CHU de Fort de France
<b>THIERY</b>	<b>Guillaum e</b>	PUP H	Réanimation	Réanimation	CHU de Pointe à Pitre
<b>UZEL</b>	<b>André- Pierre</b>	PUP H	Chirurgie Orthopédique- Traumatologie	Chirurgie Orthopédique- Traumatologie	CHU de Pointe à Pitre
<b>VELAYOUDO M-CEPHISE</b>	<b>Fritz- Line</b>	MCU PH	Endocrinologie	Endocrinologie	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>WARTER</b>	<b>André</b>	PUP H	Anatomie Pathologie	Anatomie Pathologique	CHU de Fort de France

## Chefs de clinique des universités et Assistants hospitaliers

<b>Nom</b>	<b>Prénom</b>	<b>Grade</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Service d'affectation</b>	<b>Centre hospitalier d'affectation</b>
<b>BLETTERY</b>	<b>Marie</b>	CCA	Rhumatologie	Rhumatologie	CHU de Martinique
<b>BORJA DE MOZOTA</b>	<b>Daphné</b>	CCA	Gynécologie-Obstétrique	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>BRUNIER-AGOT</b>	<b>Lauren</b>	CCA	Rhumatologie	Rhumatologie	CHU de Martinique
<b>CARRERE</b>	<b>Philippe</b>	CCA	Médecine générale	Médecine générale	
<b>CHARMILLON</b>	<b>Alexandre</b>	CCA	Maladies infectieuses	Maladies infectieuses	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>DELAIGUE</b>	<b>Sophie</b>	CCA	Dermatologie	Dermatologie	CH de Cayenne
<b>DE RIVOYRE</b>	<b>Benoit</b>	CCA	Ophthalmologie	Ophthalmologie	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>GALLI-DARCHE</b>	<b>Paola</b>	CCA	Neurologie	Neurologie	CHU de Martinique
<b>GHASSANI</b>	<b>Ali</b>	CCA	Gynécologie-Obstétrique	Gynécologie-Obstétrique	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>GUILLE</b>	<b>Jérémy</b>	CCA	ORL/Chirurgie maxillo faciale	ORL/Chirurgie maxillo faciale	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>JACQUES-ROUSSEAU</b>	<b>Natacha</b>	CCA	Anesthésie-Réanimation	Anesthésie-Réanimation	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>MARY</b>	<b>Julia</b>	CCA	Rhumatologie	Rhumatologie	CHU de Martinique
<b>MOINET</b>	<b>Florence</b>	CCA	Rhumatologie-médecine interne	Rhumatologie-médecine interne	CHU de Martinique
<b>POLOMAT</b>	<b>Katlyne</b>	CCA	Médecine interne	Médecine interne	CHU de Martinique
<b>ROSE dite MODESTINE</b>	<b>Johan</b>	CCA	Urologie	Urologie	CHU de Pointe-à-Pitre
<b>SAJIN</b>	<b>Ana Maria</b>	CCA	Psychiatrie	Psychiatrie	CHU de Martinique
<b>SCHOELL</b>	<b>Thibault</b>	CCA	Chirurgie thoracique	Chirurgie thoracique	CHU de Martinique
<b>SEVERYNS</b>	<b>Mathieu</b>	CCA	Chirurgie orthopédiqueC	Chirurgie orthopédique	CHU de Martinique

## **ABBREVIATIONS**

AMH : Anti-Müllerian Hormone (ou hormaone anti-müllérienne)

AMP : Aide Médicale à la Procréation

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé

CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit

CeGIDD : Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Dépistage des infections par les virus de l'immunodéfiscience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles

CFA : Compte des Follicules Antraux

CIDDIST : Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic d'Infection Sexuellement transmissible

CIRE : Cellule de l'Institut de veille sanitaire en Région

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CNR : Centre National de Référence

CPEF : Centre de Planification ou d'Education Familiale

CT : sérologie IgG à *Chlamydia trachomatis*

DAV : Dispensaire Anti-Vénérien

DRO : Diminution de la Réserve Ovarienne

DTH : Delayed-Type Hypersensibility (ou hypersensibilité retardée)

ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ou dosage de l'immuno-adsorption par enzyme liée)

FIV : Fécondation *In Vitro*

FSH : Follicular Stimulation Hormone (ou hormone de la stimulation folliculaire)

GIRCI SOOM : Groupement Inter-régional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer

HAS : Haute Autorité de Santé

HPV : Human Papilloma Virus (ou Papilloma Virus Humain)

HSP : Heat-Shock Protein (ou protéine de choc thermique)

ICSI : Intra-Cytoplasmic Sperm Injection (ou injection de sperme intra-cytoplasmique)

IgG : Immunoglobuline G

IGH : Infection Génitale Haute

IMC : Indice de Masse Corporelle

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IST : Infection Sexuellement Transmissible

LGV : LymphoGranulomatose Vénérienne

LPS : LipoPolySaccharide

MOMP : Major Outer Membrane Protein (ou protéine majeure de la membrane extérieure)

OPK : Ovaire PolyKystique

PCR : Polymerase Chain Reaction (ou réaction de polymérisation en chaîne)

Tub : statut tubaire

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immuno-déficience Humaine

## REMERCIEMENTS

Je vous remercie Professeur JANKY, Professeur BLANCHET et Professeur HOEN d'avoir accepté de juger et critiquer mon travail. J'ai pour vous une estime considérable.

Je vous remercie particulièrement Professeur JANKY pour votre accompagnement toujours bienveillant durant mon parcours d'interne dans la faculté des Antilles et de la Guyane. Je me souviens avec émotion à titre d'exemple : de la première hystérectomie voie basse que vous m'aviez permis de réaliser avant la fin de mon premier semestre, du rapatriement sanitaire par lequel vous m'aviez permis de partager l'anniversaire de ma sœur en métropole (sans jamais me dire que vous étiez à l'initiative), de votre accompagnement sur ma demande de bourse d'année recherche... Vous m'avez appris à grandir par l'exemplarité et le travail, à cultiver l'humanité et la simplicité, l'humilité et l'écoute. Vous m'avez inspiré dans l'envie de faire progresser la prise en charge médicale.

Je remercie Professeur BLANCHET de l'amélioration de l'enseignement des DES et de l'accueil des internes dans l'inter-région Antilles-Guyane.

Je remercie le Docteur BENICHOU pour m'avoir permis de travailler sur un sujet intéressant et d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Je la remercie pour m'avoir montré l'exemple depuis mes premiers pas d'interne et d'avoir toujours été là. Je la remercie pour tous les bons moments passés à l'hôpital comme à l'extérieur, et de l'esprit de famille qu'elle partage tous les jours.

Je remercie le Dr TRESOR pour m'avoir permis de poursuivre son travail et de l'avoir critiqué aux JTA 2016.

Je remercie le Dr JOGUET de m'avoir permis de travailler dans les meilleures conditions possibles. Dans le service, sa qualité d'écoute et d'information, ses valeurs médicales et humaines, et ses applications quotidiennes sont une référence dans ma construction de bon médecin.

Je remercie le Dr DELLIS pour son aide statistique et son approche différente sur mes résultats. Je me souviens de ma première garde où il a su me mettre à l'aise, m'apprendre les rudiments des manœuvres obstétricales (en mimant) et de la leçon détaillée sur l'échographie et ses technicités. Ces mimes et petites phrases récurrentes vont nous manquer.

Je remercie le Dr PRISANT de m'avoir permis de présenter mon travail au congrès des JTA 2016. Je la remercie de me soutenir dans mon projet de spécialisation en AMP, de me considérer et de m'apprendre le versant « biologiste » de la discipline.

Je remercie le Dr BAILLET et son compagnon Bryce pour les bons moments de décompression. Je leur souhaite pleins de bonheur avec la merveille à venir (fille ou garçon).

Je remercie également l'équipe d'AMP pour l'ambiance de travail professionnelle et agréable : Tatiana, Carole, Léna, Valérie, Florence, Calixte, Jean-Louis.

Je remercie le Professeur KADHEL pour son apprentissage chirurgical rigoureux (à l'économie sanguine et micro-invasive), sa logique universitaire et son dynamisme au niveau de la recherche. Je me souviens encore du « c'est prouvé ? » lors d'une de nos premières discussions (pour information : sur l'utilisation du Spasfon chez la femme enceinte). Cette question résume toute la démarche continue que doit avoir un médecin à l'heure actuelle pour traiter au mieux ses patients.

Je remercie le Dr MANOUANA pour m'avoir permis d'apprendre la chirurgie difficile, l'adaptation et l'empathie nécessaire.

Je remercie le Dr CUIRASSIER pour m'avoir montré tant de choses au niveau chirurgical avec brio, l'humilité et le respect du patient.

Je remercie le Dr LEGROS pour m'avoir appris à être curieux en médecine et à ne jamais laisser un « pourquoi ? » sans réponse, à structurer mon raisonnement médical et à être honnête.

Je remercie mes 2 prédécesseurs, Dr TOTO et Dr BORJA, qui ont toujours laissé une bonne ambiance dans les services.

Je remercie le Dr RYAN pour son apprentissage échographique et sa bonne humeur en staff.

Je remercie le Dr SENECHAL pour l'énergie et les informations qu'elle diffuse dans le service, sa disponibilité pour les échographies, et son voisinage sympathique. J'ai une pensée pour son mari qui m'aide à avancer sur d'autres projets, et à leurs enfants qui nous amusent toujours.

J'ai une pensée pour les anciens de la maternité du CHU de Pointe-à-Pitre : Dr BARDINET et son approche des urgences, Dr DALLE qui m'a permis de réaliser ma première césarienne, Dr DELRIEU et son coté maquerelle malgré la distance, Franz PETITPEREMONT pour les fous rires.

Je remercie l'équipe des sages-femmes de la maternité du CHU de Pointe-à-Pitre pour leur aide de tous les jours et la bonne ambiance. J'ai peur de froisser certaines personnes en ne les citant pas, j'ai au moment de cette rédaction une pensée pour : Cécile (changement de pancarte, cours sur l'accouchement inopiné extra-hospitalier), Audrey (le soleil des urgences)...

Je remercie l'équipe du bloc : les anesthésistes, les infirmières, les AS... de me donner toujours autant envie de travailler dans ce service.

Je remercie Yonel, Joslain, Mickael, et Jimmy nos brancardiers motivés.

Je remercie les pédiatres vigilants.

Je remercie les aides soignantes, cadres, infirmières du service pour leur aide quotidienne.

Je remercie mes co-internes des différents services et particulièrement : Alice CHOISI, Mathilde BOURDON, Laura SCOLARI, Perrine PRIER, Romain et Teenou pour les apéros avant le sport (parisien); Thibaut THUBERT, Delphine MOUTTET, Marion JOUBERT, Steve BENADIBA pour les barbecues à la Pitié ; le bon Dictateur Alain DAHER et Laurence PELAGE pour la main mise sur l'AMP de Port-Royal ; Irene LETENDRE, Adrienne GARRIGUE nos acolytes de chirurgie gynéco de Port-Royal ; Marie BAILLEUX pour m'avoir laissé tant opérer à Curie.

A Olivier GUIOT, Thomas BERNOS, Fanny ARDISSON, Marie-Camille GELE, Daniel KMAWA, Julie BOULAY, Ilyass EL MAHFOUDI, Cédric LAVOYE, Marie DELORT, Yohan ALEXIS la fine équipe du début de l'aventure antillaise.

A Sandy SOUGEY et Julien GOUHIER, mes colocataires de cœurs. A Henry GORK et Saskia, la filière allemande du surf.

A Amélie ROLLE, Laura DAOUD les anesthésistes de choc.

A Francois RIGAUD et Alizée, Faycal ZEGHARI, Juliette PERRAZZA pour les kiffs ultimes et les décompressions péri-thèse.

Je remercie les martiniquais : Pierrot et José, la famille CAILLOL pour leur accueil ; Yvener FRANCOIS, CLOE VERLHAC pour les soirées crêpes ; Alain et Alex ASSELIN DE BEAUVILLE pour la découverte et les repas gargantuesques ;

Je remercie le Dr VOLUMENIE pour m'avoir fait confiance et m'avoir laisser prendre de l'autonomie dans son service.

Je remercie l'équipe de la MFME et notamment le Dr GUEYE (et sa râpe à fromage), le Dr ADEGBINDIN, le Dr JOLIVET, le Dr RONIN, le Dr SCHAUB, le Dr GERMAIN, le Dr WAN-AJOUHU, Leni MICHALON, Kate LEWIS, Karl LINORD et Clausette, Romain et Oceane, Micheline HAYOT, Marc FRANCOIS pour leur bonne humeur.

A Benjamin KASTELIK et Martin BLAQUART pour le kiff et la Martinique en mode excès.

A l'équipe de pédiatre (toujours prêt !), Martin SAVARY, Dr BRETONNEAU Alexandre. A Justine DEPREE qui m'a accompagné sur les meilleurs moments (notamment de welch).

Je remercie le Professeur GOFFINET pour m'avoir guidé dans les stages parisiens et m'avoir permis d'accéder à des services de référence.

Je remercie l'équipe de La Pitié Salpêtrière qui m'a accueilli pour mon premier semestre parisien : Pr DOMMERGUES, Pr NIZARD (squash party), Dr LEFEBVRE, Dr VAUTHIER, Dr RHAMATI, Dr DRIESSEN, les sages femmes, les infirmières, les aides soignantes, les brancardiers.

Je remercie l'équipe de Port-Royal qui m'a fait découvrir et aimer l'AMP : Pr CHAPRON, Pr DE ZIEGLER (Aviation et Aix-en-Provence), Dr GAYET, les sages femmes. Aux biologistes : Pr WOLF, Dr BARRAUD-LANGE.

Une énorme pensée pour Dr POLLET-VILLARD (alias le lion) pour l'ambiance aixoise, la frite et surtout le sport.

Je remercie l'équipe de l'institut CURIE (René Huguenin) pour leur efficacité et la bonne humeur quotidienne. Je remercie le Pr ROUZIER pour m'avoir appris la finesse du geste chirurgicale, m'avoir guidé sur les opérations les plus difficiles, m'avoir formé à l'oncoplastie, bref : m'avoir donné une « patte chirurgicale ».

Je remercie également le Dr NGO, Dr ESTEVEZ, Perig (l'initiation à la chirurgie esthétique), Clothilde et Valérie pour leur accompagnement.

Je remercie l'équipe du service du Pr LEFRANC et tous les bons souvenirs avec les cadres de choc, une équipe surmotivée au bloc opératoire, des co-internes malgré leurs stress de fin de cursus.

Je remercie le Pr LEFRANC de m'avoir permis de faire mes premières communications en anglais et de m'avoir permis de consolider mon savoir en oncologie et urogynécologie.

Au Dr LAURATET Betty pour m'avoir permis d'apprendre les rudiments au robot (moyennant un crumble).

Au Dr KOUCHNER Pierre pour sa patience sur les points coelioscopiques, et m'avoir appris la promonto-fixation.

A Catherine AUBRY et Angélique, au Dr BICHET toujours aussi importants

Je remercie le Pr SALOMON et le Dr CHALOUHI de m'avoir permis de réaliser un Master 2 recherche en bio-imagerie. Ce fut une grande expérience. J'ai une pensée pour l'équipe de l'INSERM dirigée par le Pr CLEMENT, le Dr DELOISON, Guillaume DEDIEU, Alexandre BELLUCCI, Laetitia PIDIAL.

Je remercie les amis qui m'ont accompagnés dans mon cursus (dans l'ordre ou pas) : Sophie BOTTI (depuis la maternelle), Nicolas NALIN (Ringard, félicitations pour Alice) et Nathalie, Olivier MENARD (félicitation pour Guilhem et Philippine) et Marine, Jean François MENARD (félicitations pour Anatole) et Sophie, Eric MOREDDU et Virginie , Fabien BOCCECHIAMPE et Marion, Olivier VISSAC (félicitations pour Alexandre et Pierre+++ ) et Stéphanie, Marion MAC CAVANA et Marc, Fanny KLEINIEK, Géraldine HENOVILLE, Benjamin DESSARD et Barbie, Laurent NALIN et Elsa, Marco MANGINI et Béatrice, Philippe MOULY, Vania TACHER, et Damien CHAUMAT.

Je remercie Dominique TRUANT, ma mère, et Michel HAYOT, mon père, d'avoir su m'inculquer la curiosité, la tolérance et le bon sens. Merci de m'avoir accompagné et soutenu tout au long du parcours, d'avoir sponsorisé mon redoublement pour obtenir ma spécialité. Je les remercie pour les corrections de fautes d'orthographe et leur aide sur les tableaux et statistiques de ce travail.

Merci de m'avoir permis de faire un métier que j'aime.

Je remercie ma sœur, Dr HAYOT-DENIS Juliette, qui m'a toujours suivi avec un mot « ma aussi ! ». Merci d'être là pour ton écoute et le partage de nos expériences médicales, pour nos fou-rires et nos engueulades. Je garde toujours en travers de la gorge le grillage de priorité sur les dernières années (thèse, mariage avec Geoffrey, Lisa) mais je suis fier de toi.

Je remercie Geoffrey DENIS pour sa vision extérieure toujours intéressante, son calme et son amitié. Tu es comme un frère.

Je remercie ma famille en générale qui m'a toujours soutenu et encouragé. J'aurais aimé vous avoir prêt de moi : Mamie Suzie, Mamie Yoko, Mairaine, Tatie Viviane et Tonton Jaco, Tatie Evelyne et Tonton Walter, Tatie Catherine et Tonton Jean-Jacques, Jimmy, Marie-Pierre et leurs enfants (Bianca, Uma, Marvin), Julie, Lambert et Jouan, Aurélien, Marie et Martin, Mickael, Stéphane, Laetitia, Ingrid et Corine, les Villains, les Pakula et les Mamou !

Je remercie Jean-Pierre BERLAN et mes pas beaux frères et sœur pour l'esprit de famille agrandi.

Je remercie Dr COLLIER Francis, mon parrain, de m'avoir insufflé l'idée de devenir médecin et pour ses conseils. Je remercie Marie et leurs enfants pour leur bonne humeur et les bons moments dans le Nord.

Je remercie G2 et à Jacques POITOU de m'avoir aidé sur mes premiers pas en Guadeloupe.

Je remercie Octave HAYOT et Jacques LEBON de m'avoir appris le cœur à l'ouvrage, l'amour du travail bien fait et le bon vivre.

## RESUME

### Objectif :

Avec les limites actuelles de la prise en charge d'Aide Médicale à la Procréation (AMP), identifier les patientes à risque de « faible réponse ovarienne » est un défi. Si certains facteurs de risque (FR) sont connus, l'atteinte urogénitale par *chlamydiae trachomatis* (CT) et ses répercussions au niveau ovarien sont peu documentées. Nous avons réalisé une étude rétrospective unicentrique entre 2008 et 2015 pour établir un lien entre la sérologie IgG CT avec ou sans atteinte tubaire (AT) et la Diminution de la Réserve Ovarienne (DRO).

### Méthodes :

Nous avons défini 4 groupes de patientes en fonction du statut sérologique IgG pour le CT et de l'AT connue : groupe 1 « témoin », groupe 2 « sérologie positive » isolée, groupe 3 « AT » isolée, groupe 4 « sérologie positive » associée à une « AT ». Notre critère de jugement principal était la DRO, selon des critères actuels extrapolés des critères de BOLOGNE, défini par : un FR de « faible réponse ovarienne » et/ou une anomalie d'un marqueur de la réserve ovarienne (CFA<7 ; AMH<1,1ng/ml). Nos critères de jugements secondaires étaient : les marqueurs de la réserve ovarienne, et l'issue de l'AMP.

### Résultats :

Nous avons analysé 864 dossiers, répartis selon les 4 groupes (respectivement 279, 87, 280, 218). En analyse univarié, nous avons retrouvé une différence significative du taux de DRO en fonction des groupes ( $p= 0,003$ ). Il n'y avait pas de différence significative pour les critères secondaires (probablement lié à un manque de puissance). En analyse multivariée, deux critères étaient significatifs : l'âge et l'association « sérologie IgG CT positive » et « AT » (respectivement  $p=0,029$  et  $p=0,050$ ). L'odd Ratio est de 1,46 [1,17 ; 1,75]. La puissance était de 93%, la sensibilité de 18,8% et la spécificité de 89%.

### Conclusion :

Si l'âge est un FR connu, notre étude est la première à montrer que l'association « sérologie IgG CT positive » et « AT » est un FR de DRO avec un Odd ratio de 1,46 [1,17 ; 1,75].

**Mots clés :** *chlamydia trachomatis*, infertilité, réserve ovarienne, lésion tubaire.

## **ABSTRACT**

### Objective :

With the limit of the treatment in Procreation Medical Assisted, identified the patients who have a risk of « poor response ovarian » is an actual challenge. If some risk factors (RF) are known, urogenital chlamydia *trachomatis* (CT) infection and his impact of ovarian level is poorly documented. In a unicentric, retrospective study from 2008 to 2015, we tested the link between the serology IgG CT associated or not with a Tubal Lesion (TL) and the Diminished Ovarian Reserve (DOR).

### Methods :

We have defined 4 groups of patients in function of serology IgG status for the CT and TL status : group 1 « control », group 2 « positive serology » isolated, group 3 « TL » isolated, group 4 « positive serology » associated to « TL ». Our primary study endpoint was the DOR, extrapolated from BOLOGNA criteria, defined by : a RF of « poor ovarian response » and/or an anomaly on ovarian reserve markers. Our secondary endpoints were : ovarian reserve markers, and therapeutic outcome.

### Results :

We analysed 864 files, allocated using the 4 groups (respectively 279, 87, 280, 218). In univariate analysis, we found a significant difference for DOR rates ( $p=0,003$ ). There wasn't any significant difference for the secondary criterias (related to a lack of power). In multivariate analysis, 2 criterias have been significant : the age, and the combination of « positive serology IgG CT » and « TL » (respectively  $p=0,029$  and  $p=0,050$ ). L'Odd Ratio is 1,46 [1,17 ; 1,75]. The potency was 93%, the sensitivity of 18,8% and the specificity of 89%.

### Conclusion :

If the age is a RF known, our study is the first which demonstrate the combination of « positive serology IgG CT » and « TL » as a RF of DOR.

**Key words :** chlamydia *trachomatis*, ovarian reserve, infertility, tubal lesion.

## Table des matières

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION</b>	<b>16</b>
1.1	<i>EPIDEMIOLOGIE</i>	16
1.2	<i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	21
1.3	<i>INFECTION A CHLAMYDIAE TRACHOMATIS : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE</i>	25
1.4	<i>INFECTION URO-GENITALE A CHLAMYDIAE TRACHOMATIS ET FERTILITE</i>	26
1.5	<i>DEFINITIONS DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE</i>	28
1.6	<i>OBJECTIF</i>	28
<b>2</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b>	<b>29</b>
2.1	<i>DEROULEMENT D'UNE STIMULATION AU CCMR</i>	29
2.2	<i>MODELISATION DE L'ETUDE</i>	30
2.3	<i>CRITERES DE CLASSIFICATION</i>	30
2.4	<i>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</i>	31
2.5	<i>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE</i>	32
2.6	<i>ANALYSE STATISTIQUE</i>	34
<b>3</b>	<b>RESULTATS</b>	<b>35</b>
3.1	<i>EFFECTIFS</i>	35
3.2	<i>COMPARABILITE DES GROUPES</i>	35
3.3	<i>RESULTATS CRITERE PRINCIPAL</i>	37
3.4	<i>RESULTATS CRITERES SECONDAIRES</i>	38
3.5	<i>ANALYSE MULTIVARIEE</i>	40
3.6	<i>COURBES DE REGRESSION LINEAIRE</i>	40
<b>4</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>41</b>
<b>5</b>	<b>CONCLUSION</b>	<b>46</b>
<b>6</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>47</b>

# 1 INTRODUCTION

Avec les limites de prise en charge d'Aide Médicale à la Procréation (AMP), individualiser les patientes à risque d'insuffisance ovarienne est un des grands défis actuels. A ce jour, nous connaissons certaines causes d'insuffisance ovarienne précoce (génétiques, auto-immunes, toxiques) et certains facteurs de risques d'une altération précoce de la réserve ovarienne (l'âge avancé, antécédent familial de ménopause précoce, endométriose, chirurgie ovarienne, ovariectomie, traitements gonadotoxiques, tabagisme)(1). L'infection pelvienne à *chlamydiae trachomatis*, quand à elle, est un facteur de risque d'infertilité(2), avec principalement un lien entre l'infection pelvienne et l'infertilité due à une altération des trompes utérines. La possibilité d'atteinte d'autres organes tel que l'ovaire est pour l'instant peu documentée.

## 1.1 EPIDEMIOLOGIE

L'infection uro-génitale féminine par *chlamydia trachomatis* est une préoccupation majeure de santé publique. Il s'agit de la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles bactériennes. (3)

Dans les années 1970-80, la prévalence de l'infection au niveau urogénitale chez les sujets jeunes sexuellement actifs était très importante avec des taux compris entre 10 et 20%. (3)

A ce titre, la Suède et la Norvège, en avance sur l'intérêt de la santé publique, ont instauré un programme de dépistage systématique dans la population générale depuis les années 1980. Même si l'observance de la population a été facilitée par la médiatisation de la prévention du VIH, elles ont obtenu une réduction importante des infections génitales hautes (IGH) ainsi que de leurs conséquences. Avec un dépistage orienté sur les adolescentes, la Norvège a diminué de 75% les IGH (1995) versus 50% en Suède. (4)

Dans les autres pays européens et les pays nord américains, des campagnes d'informations avec la recommandation de l'utilisation du préservatif ont permis, dans une moindre mesure, la diminution de la prévalence des IST sur la même période. Un nadir a été observé dans les années 1990 puis la tendance s'est inversée avec une nouvelle progression. Le Canada, dans un rapport de synthèse en 1996, puis le Royaume unis en 2000 et les USA en 2001 ont publié des recommandations pour la réalisation d'un dépistage ciblé annuel (femme de moins de 25 ans ou de plus de 25 ans avec un nouveau partenaire...) avec pour certains, l'extension aux femmes enceintes. (4)

En France, depuis 2003, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé (ANAES) recommande la réalisation d'un dépistage ciblé sur les femmes de 15-25 ans consultant dans un Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), un Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostic des IST (CIDDIST) ou un Dispensaire Anti-Vénérien (DAV), un centre d'Interruption Volontaire de Grossesse (IVG), un Centre de

Planification ou d'Education Familiale (CPEF)(3). Entre 2008 et mi-2012, les CDAG parisiennes mettent en place ces recommandations. En 2011, la Cellule de l'InVS en Région (CIRE) Antilles Guyane, antenne locale de l'InVS, publie dans le Bulletin de Veille Sanitaire de Mars 2011 une étude sur la situation épidémiologique en Guadeloupe et à Saint Martin et recommande de renforcer le dépistage de l'infection par chlamydia à toutes les personnes âgées de moins de 35 ans. (5)

Actuellement, seuls le Canada et les USA ont mis en place un programme national de déclaration obligatoire, offrant ainsi les seules données épidémiologiques fiables.(3) Ils observent une augmentation annuelle de l'incidence de 5% entre 1997 et 2004.

En France, la situation épidémiologique est mal connue. Elle a été établie une fois, en 2006, par l'étude Natchla qui étudiait initialement l'acceptation en population générale du dépistage de l'infection par auto-prélèvement vaginal. L'infection reste suivie et la prévalence peut être estimée par le réseau Rénachla (un réseau de surveillance de laboratoire), le réseau ResIST (réseau de centre de dépistage et de médecins indépendants déclarants), l'évolution des autres IST (RénaGO, LGV), les études locales dans certains centres d'orthogénie ou de dépistage (Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG), un Centre d'Information de Dépistage et de Diagnostique des IST (CIDDIST) ou un Dispensaire Anti-Vénérien (DAV), un Centre de Planification ou d'Education Familiale (CPEF)) publiées dans les bulletins de l'InVS, et les bulletins annuels du Centre National de Référence (CNR).

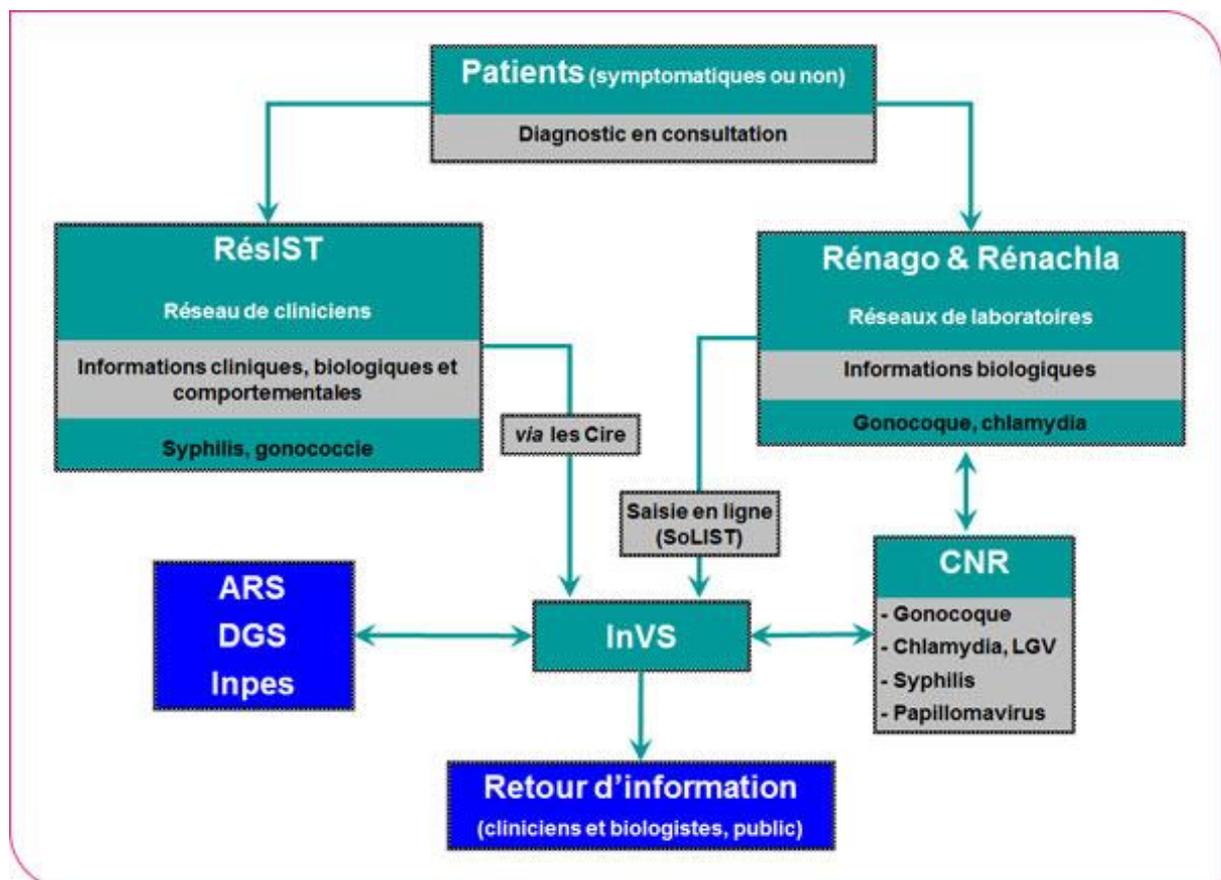


Figure 1. Organigramme de la surveillance sanitaire de l'infection à *chlamydiae trachomatis* au niveau national en France

Les objectifs de l'étude NatChla de 2006(6) étaient d'estimer la prévalence dans la population française, d'étudier la faisabilité d'une proposition d'autoprélèvement à domicile et d'identifier les facteurs de risques associés à l'infection à *Chlamydia Trachomatis*. Il s'agissait d'une étude prospective nationale randomisée, les patients étaient contactés par téléphone puis un test leur était adressé par courrier. Sur 2580 personnes testées, la prévalence dans la population des 18-44 ans était de 1,6% [IC95% : 1,0-2,5] chez les femmes. Cette prévalence était maximale, soit 3,6% [IC95% : 1,9-6,8], dans la population des 18-24 ans, puis diminuait chez les 25-29 ans avec 2,7% [IC95% : 1,2-6,1], et s'effondrait au delà de 30 ans avec 0,5% [IC95% : 0,2-1,1]. Le taux de participation était intermédiaire (52%) comparé aux enquêtes réalisées en Grande Bretagne (recrutement au cours d'un entretien en face à face, 71% ; recrutement par voie postale uniquement, 35%). Les facteurs de risques identifiés significatifs en analyse multivariée dans la population des femmes entre 18 et 29 ans étaient d'avoir eu récemment un partenaire occasionnel (OR= 7), d'avoir eu plus de 2 partenaires dans l'année (OR= 3,6), des partenaires de même sexe (OR= 2,8) et d'être non diplômée (OR= 16,5) (NATCHLA 2006).

L'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation de la Santé (ANAES), en 2003(3), avait publié des données épidémiologiques issues d'une revue de la littérature. L'agence identifiait dans son travail les premiers signes de progression de la maladie en France et insistait sur les facteurs de risque devant inciter les professionnels de santé à dépister les IST. Il avait été indiqué dans ce rapport les recommandations visant à réaliser un dépistage systématique opportuniste dans les populations à risque consultant dans les centres spécialisés (CPEF, CDAG, DAV, centre d'interruption volontaire de grossesse). Ces lieux étaient considérés à l'époque comme la structuration optimale pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette IST. Il prévoyait également plusieurs programmes de dépistage en population générale : le dépistage des femmes de moins de 25 ans avec pour objectif de diminuer le taux de complications et le traitement du partenaire, le dépistage des hommes de moins de 30 ans simultanément avec celui des femmes de 25 ans visant à diminuer le portage de *chlamydia trachomatis* dans ces populations (cohérent avec les données épidémiologiques de prévalence), ou un dépistage des sujets ayant eu plus d'un partenaire dans l'année précédant sans critère d'âge. Ces derniers n'ont jamais été mis en place.

Le réseau Rénachla est un réseau de laboratoires répartis sur le territoire depuis 1989, dédié à la surveillance du *chlamydiae trachomatis*. Il permet d'observer l'évolution du nombre de prélèvements et du nombre de diagnostics positifs sans connaître le degré d'implication de l'un ou de l'autre sur la progression (pas de prélèvement systématique). De plus, l'introduction de tests plus sensibles (biologie moléculaire avec amplification génique), et le dépistage ciblé des personnes à risque introduit depuis 2003 rendent difficiles la corrélation entre l'augmentation du taux de positivité du test et l'augmentation de l'incidence de la maladie.

Les données sont cependant cohérentes avec la tendance internationale de l'augmentation de l'incidence et de la prévalence de la chlamydie (Canada, USA). Depuis début 2000, le réseau note une progression constante du taux de résultats positifs (en 2009, 9,4% dans les CDAG) et du nombre de prélèvements réalisés (+63% entre 2006 et 2009 chez les femmes)(7). Les données analysées sur la période 2006-

2009 font état d'une progression de la proportion des dépistages réalisés chez les sujets asymptomatiques (33% en 1998 versus 64% en 2009, jusqu'à plus de 90% dans la population consultant dans les CDAG) confirmant la mise en place des recommandations et le bien-fondé de celles-ci. En 2013, le taux de positivité est d'environ 7% ce qui est supérieur à la prévalence de l'étude Natchla de 2006. Cela témoigne d'un dépistage ciblé sur les personnes les plus à risque. Les tranches d'âges les plus touchées restent stables (15-24ans chez les femmes) et le taux de sujets asymptomatiques se stabilise dans les structures depuis 2010.

Les données issues du Bulletin Epidémiologique de l'InVS remontent à une publication de 2006. (8) L'éditorial percutant « Dépistage systématique des infections à chlamydia *trachomatis* : il est temps d'agir » s'associait à des études de prévalence dans différentes structures locales.

En 1999, le centre de planification familiale du Val-de-Marne retrouvait une prévalence de 7,1% [IC95% : 5,6-8,7], avec une prédominance de l'infection chez les patientes de moins de 25 ans (8,7%) en comparaison aux femmes entre 25 et 30 ans (2,9%).

Le centre de planification familiale et d'orthogénie de Bordeaux en 2005 avec un âge médian de 23 ans avait une prévalence globale de 6,4%, avec des disparités en fonction des centres de prélèvements (7,9% [IC95% : 4,3-11,5] dans le CPEF et 5,2% [IC95% : 2,6-7,8] en orthogénie).

Le centre de planification familiale de Seine-Saint-Denis en 2005 concluait à une prévalence globale de 11,2% [IC95% : 8,7-14,2] avec un âge médian de 20 ans. La prévalence varie entre les différents CPEF (6,4-11,2%) mais correspond aux données d'une revue des études réalisées en Royaume-Uni sur la même période (8%).

En revanche, la prévalence entre 2003 et 2005 chez les étudiantes sexuellement actives convoquées pour leur visite médicale obligatoire des universités Paris 5, Paris 10 et Bordeaux y est moins élevé, variant de 1 à 3% (âge médian de 19 ans). Par ailleurs, l'auto-prélèvement vaginal possède une très bonne acceptabilité dans les 3 études y ayant eu recours (aussi bien en médecine préventive universitaire qu'en CPEF).

Les facteurs de risques significatifs étaient l'âge inférieur à 25 ans, avoir eu plus de 2 partenaires dans l'année, avoir un nouveau partenaire dans l'année, l'Afrique ou la Caraïbe comme lieu de naissance, la participation aux frais de soins. Ceux-ci correspondent à l'étude Natchla avec la notion de participation aux frais de soin.

Par ailleurs, la comparaison des résultats entre le CPEF du Val-de-Marne et de Seine-Saint-Denis, et les visites médicales obligatoires dans les universités parisiennes (8,7-11,2% versus 1-3%) renforce l'idée que les diplômés « protègent » du risque d'infection à chlamydia.

Le bulletin de veille sanitaire spécifique de la zone Antilles-Guyane de 2011 (5) fait un état des lieux des IST dans la région Guadeloupe-Saint Martin sur la période 2008-2009. Jusqu'à cette étude, les seules données disponibles reposaient sur celles des infections à déclaration obligatoire. De plus, Les laboratoires d'analyse de biologie médicale ne faisant partie d'aucun réseau de laboratoires volontaires de surveillance mis en place au niveau national, peu de données étaient disponibles en dehors de quelques études menées ponctuellement. 94074 examens réalisés dans les laboratoires de ville ont été analysés. Le taux de positivité de la PCR Chlamydia était de 3,8%, bien plus important que les autres IST (2,3% pour le tréponème pâle, 1,6% pour le VHB, 0,6% pour le VHC,

0,2% pour le VIH, 0,1% pour les gonocoques) en dehors de l'HPV qui s'élève à 32,4%. Le taux d'infection à chlamydia prédominait chez les sujets de moins de 35 ans. Ces informations alarmantes ont conduit la rédaction concomitante de recommandations à l'échelle du territoire : le renforcement du dépistage en particulier pour l'infection à chlamydia chez les personnes âgées de moins de 35 ans.

Le dernier bulletin de veille sanitaire de décembre 2015(9) décrit la création des réseaux ResIST, RénaGO et RénaCHLA dans la région Guadeloupe-Saint Martin, la fusion des structures de dépistage des IST en CeGIDD (Centre Gratuit d'Information de Dépistage et de Diagnostic des infections par les virus de l'immunodéficience humaine et des hépatites virales et des infections sexuellement transmissibles), et la création de Santé Publique France en 2016 (regroupant notamment l'InVS et INPES). Ces restructurations arrivent dans un souci d'approche globale de la santé sexuelle recommandée dans plusieurs rapports depuis 2010. La prise en compte synergique des données de surveillance épidémiologiques, comportementales, et des spécificités culturelles en matière de prévention, permettra une vision plus globale de la santé sexuelle qui devrait être favorable à l'optimisation des stratégies d'action en direction des populations les plus exposées au risque d'infection. Pour l'instant, la mise en place des réseaux, étant effective depuis mars 2015, les données disponibles sont insuffisantes pour une première analyse et une comparaison avec la métropole.

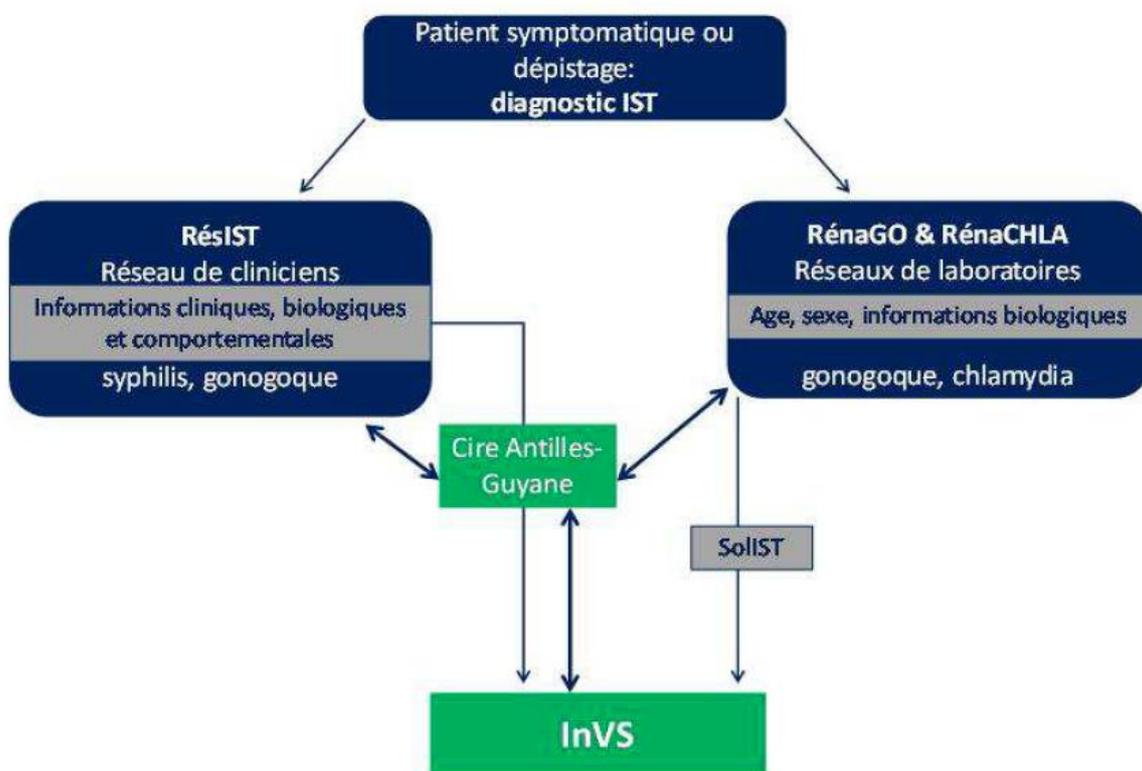


Figure 2. Organigramme de la surveillance sanitaire de l'infection à *chlamydiae trachomatis* dans la région Guadeloupe-Saint Martin (2015) (9)

Le CNR des infections à chlamydia (Bordeaux)(10) publie, dans son dernier rapport annuel de 2015, les incidences dans les CDAG et CIDDIST de Bordeaux. Le taux de positivité à chlamydia *trachomatis* y est respectivement de 14,2% (214/1505) et de 15,5% (53/341) en fonction de l'établissement en 2014.

Le réseau RésIST et les autres réseaux de type Rénago ou Lymphogranulomatoses vénériennes (LGV) donnent des indices concernant l'évolution des IST. Selon le dernier rapport portant sur les données de 2013, toutes les infections sont en progression. Pour la syphilis et le gonocoque, les LGV rectales et les rectites à chlamydia non L, l'augmentation est observée principalement chez les hommes homo-bisexuels. Seul le chlamydia continue d'augmenter chez l'homme comme chez la femme.

## 1.2 PHYSIOPATHOLOGIE

Le chlamydia *trachomatis* est une bactérie intracellulaire à Gram négatif. Il s'agit d'un agent pathogène strictement humain, de répartition mondiale.(11)

Son cycle de multiplication intra-cellulaire obligatoire est de 48h avec un cycle de développement bi-phasique.(12) Le chlamydia *trachomatis* évolue sous trois formes antigéniquement distinctes : le corps élémentaire, le corps réticulé, et le corps aberrant.

Le « corps élémentaire » est la forme virulente de la bactérie, au métabolisme inactif. Pourvu de LipoPolySaccharide (LPS) spécifique du genre, et de Major Outer Membrane Protein (MOMP) spécifiques de l'espèce et du sérovar, elle se laisse phagocyter par les cellules de la muqueuse. Après son internalisation, le corps élémentaire est entouré d'une membrane endosomale et forme alors une inclusion (une vacuole est une formation physiologique d'une cellule) : une niche de réplication pour le chlamydia *trachomatis*.

Le corps élémentaire se transforme alors en un « corps réticulé », plus grand et au métabolisme actif, dans lequel le chromosome est sous forme relâchée. Celui-ci entre en phase de réplication par fission binaire. L'inclusion grandit et une fois la phase de réplication terminée (environ 18h), les corps réticulaires se différencient en corps élémentaires. En 40-48h, le cycle abouti à une exocytose et un relargage de bactéries virulentes allant infectées les cellules voisines.

En présence d'un inhibiteur de croissance, comme l'interféron-Gamma, le corps réticulaire perd sa capacité répliquative et devient quiescent : le « corps aberrant ». C'est une forme de persistance responsable d'infection chronique, morphologiquement anormale, viable mais non cultivable. Lorsque l'inhibiteur de croissance est retiré, la maladie est réactivée. Les bactéries quiescentes se différencient en corps élémentaires puis sont exocytées afin d'infecter de nouveau les cellules voisines.(13) Cela pourrait expliquer la réinfection de 10% à 1 mois et de 13% à 3 mois de certaines patientes malgré un traitement bien conduit associé à une abstinence ou l'utilisation de préservatif.(14)

Il existe 19 sérovars de *chlamydia trachomatis* différents. Les A-C sont responsables des trachomes oculaires, et les L1-L3 des LGV (infection des ganglions lymphatiques). Seuls les D-K ont un tropisme pour le tractus génital féminin avec la possibilité d'infection néonatale oculaires et pulmonaires. Les infections à *chlamydia trachomatis* sont sérovars-spécifiques. Actuellement, deux sérovars prédominent au niveau uro-génital chez la femme en France : les sérovars E (54%) et F (21,9%).(10) Cette répartition est semblable pour l'atteinte uro-génitale masculine mais différentes des souches rectales (D et G). Par ailleurs, le nouveau sérovar « suédois » (découvert en 2006) n'a été retrouvé que dans des cas sporadiques en France ces dernières années.

Chez la femme, rarement, cette infection peut se manifester au niveau uro-génital par une urétrite ou une endocervicite. Le site d'infection primaire est souvent les cellules épithéliales en colonne de l'endocol.

Par diffusion ascendante, soit attaché à un spermatozoïde(15)(16), soit par le déplacement de fluides(17)(18), le *chlamydia trachomatis* peut coloniser la muqueuse utérine et les cellules ciliées des trompes utérines. L'infection peut alors évoluer vers une endométrite ou une salpingite. Les principales complications sont l'abcès pelvien, la pelvi-péritonite, la péri-hépatite ou syndrome de FITZ-HUGH-CURTIS.

A plus long terme, il persiste dans près de 30% au moins une séquelle : des douleurs pelviennes chroniques, une atteinte tubaire (hydrosalpinx, obstruction, phimosis), une augmentation du risque de grossesse extra-utérine, de fausse couche spontanée, ou d'accouchement prématuré (19-24).

Il est à noter que chez l'animal (souris et cochon guinéen), il n'est pas retrouvé de lien entre la dose de *chlamydia* et le risque de séquelle (25,26).

En fonction des populations, l'infection est asymptomatique dans 37% à 90% des cas, 75% en population générale(11). Comme évoqué précédemment, le risque de séquelles (principalement stérilité tubaire, grossesse extra-utérine) n'est pas lié au caractère symptomatique ou non de la maladie(12), d'où l'importance du dépistage systématique.

En effet, les études immunologiques réalisées démontrent une immunité paradoxale qui est nuisible pour l'hôte, plus que l'infection en elle-même.

Il existe un phénomène de clairance spontanée chez certaines patientes (27) qui intervient au delà de 60 jours. Ce délai est réduit chez les animaux précédemment exposés et chez les vieux humains, suggérant qu'une immunité partielle puisse résulter d'une première exposition.

Deux cascades immunitaires (Th1 cellulaire et Th2 humorale) sont mises en place par l'hôte pour obtenir la guérison. Ces deux cascades possèdent une capacité de destruction et de séquelle : l'immunité cellulaire (Th1) en phase aigüe, l'immunité humorale (Th2) en phase chronique, ou en cas de récurrence ou de réinfection.(12)

Lorsque la bactérie infecte la muqueuse, il se crée une cascade d'évènements aboutissant à la production de cytokines pro-inflammatoires et chémokines (IL-1 ;IL-8 ;

IL-12 ; IL-6 ; GM-CSF). Ces molécules induisent un afflux de cellules de l'immunité jouant un rôle dans les deux cascades immunitaires et les activant, comme les lymphocytes « natural killer » (NK), les DCs, les globules blancs neutrophiles. Ces cellules produisent à leur tour d'autres cytokines, les interférons Gamma (IFN-gamma) et les Facteurs de Nécrose Tumorale alpha (TNF-alpha), qui induisent respectivement la séquestration de la bactérie par les lymphocytes NK ou macrophages activés et une apoptose des cellules infectées. Cette réaction inflammatoire cellulaire aigue (Th1) va entraver la croissance du chlamydia mais détruit le tissu infecté de manière concomitante. Cette théorie est cohérente avec 2 études expérimentales : l'une montrant ex vivo sur des tissus humains un lien entre la production d'IL-1 et la destruction des cellules ciliées des trompes de Fallope(28), et l'autre sur modèle animal portant sur le Toll-like receptor 2 (TLR-2) impliqué dans la production du TNF alpha. Les souris TLR-2 KO présentaient un niveau plus bas de production de TNF alpha et un taux de séquelle tubaire moins important (29).

Il est suggéré ensuite que certaines séquelles soient liées à un antigène spécifique de la réponse cellulaire adaptative. Les mécanismes exacts et les antigènes restent à déterminer. Il existe des rapports divergents établissant un lien entre un phénomène pathogène chronique et une protéine produite au cours d'une infection à chlamydia, la protéine de choc thermique du chlamydia (Heat-Shock Protein-60, cHSP-60), au travers d'une Hypersensibilité retardée (DTH, Delayed-Type Hypersensitivity) ou une molécule l'imitant responsable d'une réponse auto-immune.

La protéine de choc thermique porte mal son nom puisqu'il s'agit plutôt d'une protéine de stress cellulaire conservée au travers de l'évolution depuis les bactéries jusqu'à l'homme. Elles sont divisées en familles désignées par leur masse moléculaire et font parties des protéines chaperons qui s'associent à d'autres molécules (protéines ou ARNs) et en protègent la destinée. Le rôle des HSP est d'empêcher l'accumulation de protéines anormales en aidant à conformer correctement les polypeptides ou en les dirigeant vers le protéosome qui les détruit. Dans une infection intra-cellulaire comme le chlamydia *trachomatis*, le stress cellulaire va être induit chez l'hôte et dans la bactérie avec production concomitante d'HSP-60 de l'hôte et de la bactérie les rendant plus résistants.

Depuis 1986, il est démontré que HSP-60 constitue un antigène immunodominant lors d'infections (30). Les HSP sont reconnues par les lymphocytes T, éléments centraux du déclenchement de la réponse immune, et par-là stimulent les réponses humorales et cellulaires (31). Le chlamydia peut entrer en phase latente, où en absence d'infection, il persiste une faible stimulation immunologique par l'antigène cHSP-60 reconnu et provoquerait l'afflux chronique des cellules immunitaires dans le tissu. Les lymphocytes T isolés à partir de tissus endométrial ou oviducte, retirés chez des patientes présentant une douleur pelvienne chronique ou une infertilité tubaire ont été stimulés ex vivo par cHSP-60 ou des corps élémentaires de chlamydia. La réponse obtenue était plus importante avec le cHSP-60 (32,33). Par ailleurs, la présence d'antigène cHSP-60 est corrélée avec la sévérité des douleurs pelviennes chroniques, avec l'infertilité tubaire, et l'altération des trompes en général (34-37).

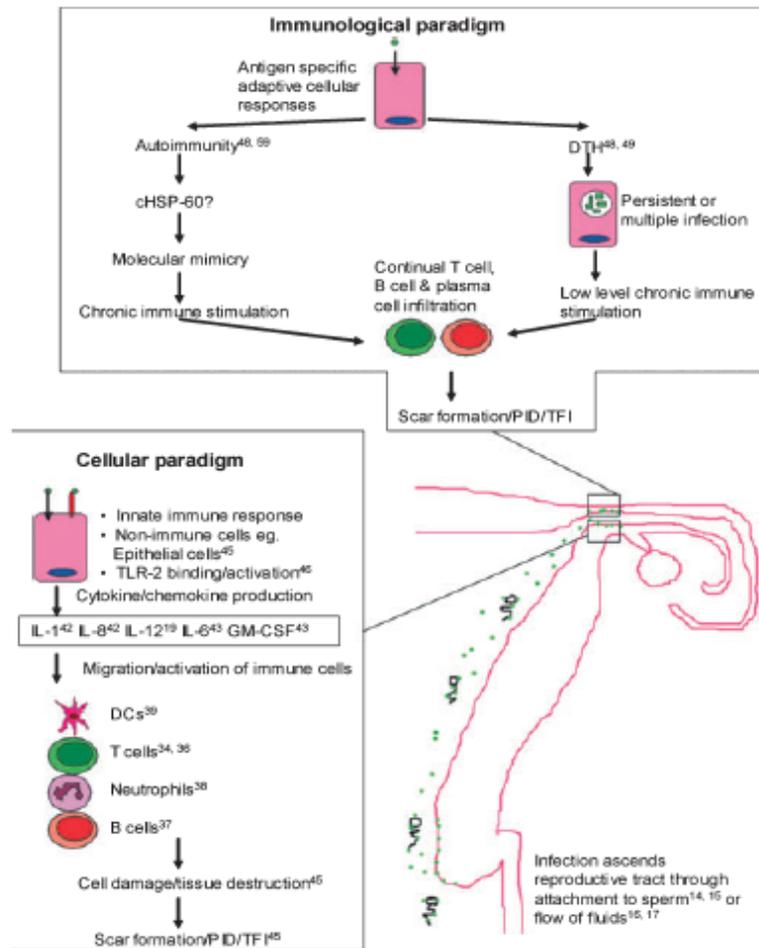
La grande homologie entre l'HSP-60 du chlamydia *trachomatis* et celles des mammifères entraîne un risque de réactivité croisée avec les propres HSP de l'homme et soulève la question de l'implication des HSP dans certaines maladies auto-immunes. Dans une étude expérimentale sur des souris immunisées au cHSP-60, des HSP-60 de souris, ou les deux, il fut démontré que la prolifération de lymphocytes T face à une exposition à l'HSP de l'animal n'était observé qu'après une immunisation aux deux HSP (hôte et chlamydia). In vitro, le suivi des sécrétions des cytokines relevait une sécrétion d'IL-10 (anti-inflammatoire) lorsque le sujet avait été immunisé uniquement par l'HSP-60 de l'hôte, contrairement au groupe immunisé aux deux (hôte et chlamydia) où la sécrétion était pro-inflammatoire avec de l'IFN-gamma. Cela suggère que le chlamydia peut induire une auto-immunité, d'autant plus qu'il est fortement probable qu'in vivo les HSP-60 de l'hôte et du chlamydia soient produites de manière concomitante. (38)

De plus, de récents travaux chez l'humain sur le sérovar D du chlamydia *trachomatis* viennent corroborer cette théorie en retrouvant 4 potentiels épitopes communs (100% de correspondance) avec le HSP-60 humain. (39)

Cette immunisation croisée avec la sensibilisation à l'HSP-60 interférerait avec les chances de succès après une prise en charge en FIV (40). Des sécrétions d'HSP-60 sont retrouvées dans l'embryon, les cellules épithéliales de la décidua. Le risque étant la réactivation de lymphocytes T sensibles à l'HSP-60, il peut en résulter une réponse immunitaire pro-inflammatoire au niveau du site d'implantation. Cela augmente le taux d'implantation transitoire mais diminue les chances de naissances vivantes (41).

Au total, nous avons vu qu'il était décrit dans la littérature 3 mécanismes physiopathologiques des séquelles post infection urogénitale à *chlamydiae trachomatis* :

- un mécanisme aigu : réponse immunitaire cellulaire inadaptée.
- un mécanisme lié à des récurrences, ou à une réinfection : réponse immunitaire humorale inadaptée liée à une exposition répétée.
- un mécanisme lié à une auto-immunisation délétère : réponse immunitaire humorale croisée avec l'HSP-60 de l'hôte, chronique.



**Fig. 1** The paradigms of chlamydial pathogenesis in the female reproductive tract. *Chlamydia* ascends the reproductive tract either by attachment to sperm or from the general flow of fluids, infecting the upper female reproductive tract, leading to the development of pathology. Pathogenesis is thought to occur through either an innate, non-immune cellular response (Cellular paradigm), or an antigen-specific adaptive cellular response (Immunological paradigm). Green circles: *Chlamydia* particles; DTH: Delayed-type hypersensitivity; cHSP-60: chlamydial heat-shock protein-60; PID: Pelvic Inflammatory disease; TFI: Tubal factor infertility; TLR: Toll-like receptor; IL: Interleukin; GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor.

Figure . Schéma récapitulatif des différents mécanismes de séquelle, extrait de l'article de CAREY, 2010 (12)

En dehors de la réponse immunitaire délétère, l'immunité naturelle conférée par une primo-infection est courte et sérovar dépendante (42). Elle est plus longue si l'infection est multiple avec une immunité croisée retrouvée pour certains sérovares (43) mais l'efficacité des anticorps est limitée en raison de la localisation intra-cellulaire de la bactérie.

### 1.3 INFECTION A *CHLAMYDIAE TRACHOMATIS* : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Actuellement, le diagnostic de l'infection uro-génitale à *chlamydiae trachomatis* est réalisé sur un point d'appel clinique ou par prélèvement systématique dans certaines populations à risque.

Il existe deux méthodes biologiques de détection : les méthodes de détection directe de la bactérie et celles de recherche d'anticorps.

Les méthodes de détection directes sont la culture cellulaire, la détection du corps bactérien par méthodes immunologiques et la détection des acides nucléiques bactériens. Cette dernière peut être réalisée par hybridation ou par amplification des acides nucléiques (dont la Polymerase Chain Reaction, PCR). Malgré une sensibilité aux inhibiteurs de l'amplification (quantité et nature différente en fonction du type de prélèvement), le technique de recherche directe par amplification est la technique recommandée par l'HAS dans son rapport de 2010 (11).

Les échantillons sont prélevés pour la détection directe en fonction du tableau clinique (endocol, urètre, premier jet urinaire, matériel de biopsie de trompe ou de l'endomètre), le meilleur prélèvement étant celui du col (en association avec celui de l'urètre ou le vagin). En cas de prélèvement chez un sujet asymptomatique, l'auto-prélèvement vaginal est non seulement bien accepté mais encore il détecte mieux l'infection à *chlamydiae trachomatis* que le premier jet urinaire (11).

Les méthodes de détection par recherche d'anticorps ont un intérêt limité dans l'infection uro-génitale basse et ne sont pas recommandées dans ce cadre. Seule la sérologie IgG peut avoir un intérêt en cas d'infection génitale haute ou de signes cliniques séquelles.

L'infection est systématiquement traitée lorsqu'elle est découverte. Le traitement repose sur la prise d'antibiotiques : l'azithromycine, la doxycycline ou l'ofloxacin. Ces antibiotiques ont une bonne diffusion cellulaire. La durée et l'association d'antibiotiques sont adaptées en fonction du niveau d'atteinte. A ce jour, les traitements n'ont de résistances retrouvées que in vitro (10).

Comme précédemment décrit, nous rappelons que malgré un traitement bien conduit, le risque de séquelle et le risque de récurrence existent.

#### **1.4 INFECTION URO-GENITALE A *CHLAMYDIAE TRACHOMATIS* ET FERTILITE**

Les associations entre l'infection pelvienne, et en particulier à *chlamydiae trachomatis*, avec des lésions de trompes utérines ou des adhérences ou une inflammation pelvienne chronique sont connues. On retrouve une infertilité à 2-9 ans chez 3% des femmes ayant été infectées à *chlamydiae trachomatis* (44), cette proportion s'élève à 18% en cas de symptômes d'inflammation pelvienne chronique (23). Ces infertilités sont expliquées essentiellement par les lésions de la trompe et les adhérences pelviennes.

Pourtant, un faisceau d'arguments porte à penser que l'ovaire pourrait souffrir d'une telle atteinte. Si l'atteinte inflammatoire auto-immune de l'ovaire est reconnue et

associée à la diminution précoce de la réserve ovarienne (45), l'inflammation infectieuse est beaucoup moins documentée.

Deux études sur modèle animal (la drosophile) concluent à la destruction d'ovocyte en cas d'infection virale et à la diminution de production d'œufs en cas d'infection bactérienne (46,47).

Des études humaines de cas retrouvent des lésions directes d'une infection au niveau ovarien avec certains germes (*salmonella stanley*, *schistosoma mansoni*, mumps virus, cytomégalovirus, herpes virus) (2).

En effet, plusieurs équipes retrouvent l'association entre une lésion tubaire et une réponse plus faible à une stimulation. La sévérité de l'atteinte tubaire influence la réponse à une stimulation de FIV, avec des taux d'oestradiol plus faibles au moment du déclenchement de l'ovulation et une dose cumulée de gonadotrophine plus importante.

Par ailleurs, l'infection péri-ovarienne peut aboutir à la formation d'adhérences pelviennes (2). Que ces adhérences soient fines ou participent à un pelvis blindé, elles peuvent être responsables de faibles réponses à une stimulation de FIV (moins de follicules, moins d'ovocytes), d'un recrutement plus long, et un pic d'oestradiol plus faible, quand on compare à un groupe sans adhérences. L'effet de ces adhérences sur l'ovaire peut être d'ordre mécanique (difficulté de rupture) ou d'ordre fonctionnel.

Seules deux études, dont la plus récente de 1998, traitent spécifiquement de la répercussion ovarienne de l'infection à *chlamydiae trachomatis* dans un cadre d'AMP. Dans une étude cas-témoin de 242 patientes prises en charge en FIV l'équipe de KEAY (48) retrouve une proportion de patientes « pauvres répondeuses » significativement plus importante dans un groupe de patientes présentant une cicatrice sérologique immunoglobuline G (IgG) anti-*chlamydiae* comparé à un groupe indemne (44,7% versus 30,4%,  $p < 0,001$ ). Cela suggère un effet délétère du *chlamydiae trachomatis* sur la fonction ovarienne. Les mécanismes suspectés sont : l'adhérence ovarienne qui limite physiquement la croissance folliculaire, l'altération de la vascularisation ovarienne, la possible interférence avec la régulation paracrine de la fonction ovarienne, la perte de follicules ovariens par la lésion directe du tissu.

Une première analyse rétrospective réalisée au sein de la population des femmes venant consulter au Centre Caribéen de Médecine de la Reproduction (CCMR) par le docteur TRESOR, à l'occasion du congrès de la médecine de la reproduction de Guadeloupe (non publiée), a permis de révéler qu'il existait une part plus importante de patientes en insuffisance ovarienne précoces chez les femmes présentant une cicatrice sérologique à *chlamydiae trachomatis* associée à une atteinte tubaire en 2014.

## 1.5 DEFINITIONS DE L'INSUFFISANCE OVARIENNE

Il existe plusieurs définitions de l'insuffisance ovarienne en fonction du degré de déficit qu'il faut savoir distinguer :

- l'insuffisance ovarienne précoce avec sa triade diagnostique : aménorrhée (>4 mois), oestradiolémie diminuée, taux plasmatique de l'Hormone de Stimulation Folliculaire (FSH) augmenté.
- les patientes en statut de « faibles répondeuses ovariennes » défini par les critères de Bologne faisant consensus depuis 2011 (49), soit 2 critères au moins parmi : l'âge supérieur à 40 ans ou facteur de risque de « faible réponse ovarienne », un antécédent de une faible réponse ovarienne (<4 ovocytes avec un protocole de stimulation conventionnel), et une anomalie des marqueurs de la réserve ovarienne (Compte des follicules Antraux (CFA) <5-7 ou l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) <0,5-1,1ng/ml).
- la Diminution de la Réserve Ovarienne (DRO) qui décrit un groupe de patiente à risque de devenir une « faible répondeuse ovarienne ». Il n'y a pas de consensus actuellement sur sa définition mais une revue de la littérature de 2015 suggère d'extrapoler les critères à partir des critères de Bologne, en s'affranchissant de l'âge (50).

Ce dernier statut « DRO » nous permettant d'arriver en amont des difficultés de prise en charge en AMP, nous paraît le plus intéressant dans la pratique clinique.

## 1.6 OBJECTIF

Nous avons réalisé dans le CCMR du Centre Hospitalo-Universitaire de Pointe-à-Pitre (Guadeloupe) une étude rétrospective entre 2008 et 2015, et notre objectif était d'établir un lien entre la sérologie IgG *chlamydia trachomatis* avec ou sans atteinte tubaire et la diminution de la réserve ovarienne (DRO).

## 2 MATERIELS ET METHODES

Dans cette étude rétrospective observationnelle unicentrique, nous avons inclus toutes les patientes entre 18 et 40 ans prises en charge dans le Centre Caribéen de Médecine de la Reproduction (CCMR) entre 2008 et 2015. Il s'agit du seul centre de médecine de la reproduction de la région de la Guadeloupe. Plus de 3400 couples ont été pris en charge dans le service depuis 2008, soit une moyenne de plus de 400 couples par an.

Le critère de l'âge d'inclusion inférieur à 40 ans a été choisi pour étudier les populations à risque pour l'instant mal identifiées par les critères de Bologne.

Nos critères d'exclusions étaient les perdus de vue, l'absence des critères complets pour le critère de jugement principal (non analysables).

Nos données anonymes étaient issues du dossier informatisé MEDIFIRST, utilisé depuis 2008. Elles ont été extraites, conformément à la déclaration CNIL :

- par patiente (pour les données patientes : l'âge, l'Indice de Masse Corporel, le statut « sérologique IgG *chlamydiae trachomatis*», le statut « tubaire », le dernier dosage d'AMH, le dernier CFA, les antécédents, le statut « tabagisme actif »)

- par stimulation (pour les données des dernières stimulations, lorsqu'elle était réalisée : le statut « faible répondeuse ovarienne », la dose totale de gonadotrophine, le nombre de jours de stimulation, la quantité d'ovocytes matures recueillis, le rapport ovocytes recueillis/embryons transférés, le nombre d'embryons utiles, le nombre de grossesses, le nombre de naissances d'un enfant vivant).

Les données étaient ensuite fusionnées pour correspondre à la patiente.

Lorsque les données étaient insuffisantes sur le dossier informatisé et que le couple avait eu au moins 2 consultations (biologiste et/gynécologue), le dossier papier était exploré à la recherche des informations. Le couple n'était pas retenu pour l'analyse lorsque les statuts de groupe et/ou le critère de jugement ne pouvait être défini.

### 2.1 DEROULEMENT D'UNE STIMULATION AU CCMR

Au CCMR de Guadeloupe, la prise en charge d'un couple comporte, conformément aux recommandations de l'HAS un examen clinique pour chaque membre du couple, les sérologies sanitaires obligatoires du couple, les examens bactériologiques du couple, un examen permettant de juger du statut « tubaire » (hystérogographie ou coelioscopie), au moins deux bilans spermatiques, les tests d'évaluation de la réserve ovarienne de la patiente (dosage plasmatique hormonal entre le 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> jour du cycle associé au dosage d'AMH, et CFA par échographie entre le 2<sup>ème</sup> et 5<sup>ème</sup> jour du cycle).

En fonction des bilans masculin, des bilans féminins (la réserve ovarienne, antécédents) et des stimulations antérieures, une réunion pluridisciplinaire (concertation clinico-

biologique) définit le type de prise en charge d'AMP (cycle spontané, insémination intra-utérine, fécondation *in vitro* (FIV) avec ou non injection de sperme intra-cytoplasmique (ICSI)), la stimulation (protocoles classiques antagoniste, court, long), et les doses de gonadotrophine adaptées (entre 150 et 450UI/j).

La stimulation bénéficie d'un monitoring échographique et par dosage hormonal tous les 2 jours à partir du 4<sup>ème</sup> jour de stimulation.

Le déclenchement est décidé lorsque la plus grande cohorte de follicules dépasse 18mm de grand axe et que l'épaisseur de l'endomètre est supérieure ou égale à 7mm. La ponction échoguidée des follicules est réalisée, avant la 36<sup>ème</sup> heure du déclenchement, sous sédation et anesthésie locale au bloc opératoire.

Au laboratoire, l'évaluation des ovocytes est réalisée au microscope. Les ovocytes matures sont alors fécondés (FIV classique ou ICSI). Ils sont mis en culture classique en incubateur et observés individuellement au microscope 1x/j. Puis, le nombre d'embryons transférés en frais (en dehors d'indication de transfert différé pour raison maternelle) et la sélection des meilleurs embryons sont faits par un médecin biologiste. Le transfert est réalisé dans une salle dédiée sous échoguidage.

La culture des embryons non transférés est poursuivie pendant 24h. A l'issue, seuls les embryons de 7 à 9 cellules de bonne qualité (A typique ou non, B typique) seront conservés en congélation.

## 2.2 MODELISATION DE L'ETUDE

Nous relevons le statut « sérologique IgG » de la patiente pour l'infection à *chlamydiae trachomatis* et le statut « tubaire » de la patiente (antécédent de chirurgie tubaire, hystérosalpingographie, coelioscopie).

Quatre groupes ont été formés pour comparer en fonction des statuts « sérologiques IgG » et « tubaires » :

- groupe 1, « témoin » : statuts « sérologique IgG » et « tubaire » négatifs.
- groupe 2 : statut « sérologique IgG » positif isolé.
- groupe 3 : statut « tubaire » positif isolé.
- groupe 4 : statuts « sérologiques IgG » et « tubaire » positifs.

## 2.3 CRITERES DE CLASSIFICATION

La sérologie IgG *chlamydiae trachomatis* est réalisée de manière systématique à chaque demande de sérologie de sécurité sanitaire obligatoire. Les premiers examens sont suivis d'un contrôle à 3 mois puis un contrôle annuel jusqu'à la fin de la prise en charge. Dans la région, les laboratoires utilisent tous le système automatisé BEP 2000 avec le test ELISA NOVAGNOST *chlamydiae trachomatis* IgG (NovaTec Immunodiagnostica

GmbH, Waldstrasse 23, 63128 Dietzenbach, Allemagne ; distribué par Siemens Healthcare Diagnostics Products GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Allemagne), conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2010 (11). Il reconnaît l'antigène MOMP. La sensibilité du test est supérieure à 95% et la spécificité du test est de 91,3%, car une réaction croisée peut exister avec le *chlamydiae pneumoniae* (notice réactif, siemens).

Le statut « tubaire » correspond à toute type d'atteinte tubaire. Il est conclu positif dès qu'il existe :

- un antécédent chirurgical sur une trompe,
- une anomalie à l'hystérogographie (obstruction tubaire distale ou proximale, hydrosalpinx, phymosis)
- ou au cours d'une coelioscopie, un test au bleu négatif ou des lésions adhérentielles.

Même si la coelioscopie reste l'examen de référence pour l'évaluation des trompes et des adhérences pelviennes, le choix de l'examen était l'hystérogographie en première intention et était complétée ou remplacée par une coelioscopie lorsque celle-ci était indiquée pour une autre raison (suspicion d'endométriose, suspicion d'adhérences). En effet, une coelioscopie est contraignante (anesthésie, bloc opératoire,...) et comporte un risque opératoire évalué à 0,3-1,84/1000 (CHAPRON, registre finnois, référence de Contre la pratique systématique d'une coelioscopie dans le bilan de l'infertilité, MERVIEL 2010). Les études retrouvent pour l'hystérogographie une sensibilité de 0,75 et une spécificité de 0,76 qui sont tout à fait satisfaisantes(51) (BROEZE 2012, integration of patient characteristics..) et l'équipe de MOL conclut qu'il existe seulement 4,5% de lésion tubaire en coelioscopie lorsqu'une hystérosalpingographie a été retrouvée normale dans les 10 derniers mois (ref 10 du même article).

## 2.4 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Notre critère de jugement principal était l'existence d'une « DRO ».

Comme expliqué en introduction, l'insuffisance ovarienne peut être définie de plusieurs manières. Le statut « DRO » nous permettant d'arriver en amont des difficultés de prise en charge en AMP et de s'affranchir du critère de l'âge, il nous semblait être le plus intéressant dans la pratique clinique.

La DRO a été extrapolée à partir des critères de Bologne et des recommandations de janvier 2015 de l' « American College of Gynecology-Obstetric »(1). Elle est définie par au moins un des deux critères suivants (50):

- l'existence d'un facteur de risque de « faible réponse ovarienne » (endométriose, chirurgie ovarienne, ovariectomie, traitement gonadotoxique ou radiation, tabagisme actif).
- une anomalie des marqueurs de la réserve ovarienne (CFA < 7 et/ou AMH < 1,1ng/ml).

Les valeurs seuils ont été choisies en fonction d'observations intra-centre (non publiées).

## 2.5 CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRE

Nos critères secondaires étaient : le type de prise en charge, le type de stimulation lorsqu'elle était réalisée, le dosage de l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), le Compte de Follicules Antraux (CFA), le statut « faible réponse ovarienne » selon les critères de Bologne de 2011, dose totale de gonadotrophine, nombre de jours de stimulation, quantité d'ovocytes matures recueillis, le nombre d'embryons transférés en frais, le nombre d'embryons utiles, le rapport ovocytes recueillis/embryons transférés, , le nombre de grossesses évolutives, le nombre de naissances d'un enfant vivant.

Le CFA est réalisé, conformément aux recommandations, par échographie pelvienne entre le 2<sup>ème</sup> et le 5<sup>ème</sup> jour du cycle. On décompte alors le nombre de follicules entre 2 et 9 mm. Cet examen est considéré comme un bon indicateur prédictif de la réponse ovarienne à une stimulation (52).

Le dosage plasmatique d'AMH est prélevé préférentiellement au moment du CFA, et envoyé dans un laboratoire central en métropole. Le résultat est obtenu avec EIA Immunotech de BCoulter et exprimé en ng/ml. Cet examen est considéré comme le meilleur indicateur prédictif de l'issue d'une stimulation de FIV (52).

Les critères de BOLOGNES publiés en 2011 définissent le statut de « faible répondeuse ovarienne » lorsqu'une patiente présente 2 des 3 critères suivant (49) :

- l'âge >40ans ou un autre facteur de risque d'IOD (toute condition connue génétique ou acquise possiblement lié à une réduction de la réserve ovarienne)
- un antécédent de mauvaise réponse à une stimulation bien conduite ( ≤ 3 ovocytes recueillis en stimulation conventionnelle ou annulation pour réponse faible)
- une diminution de la réserve ovarienne : soit par l'évaluation échographique, un compte des follicules antraux (CFA) < 7 ; soit par le dosage de l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) < 1,1 ng/ml.

Dans notre situation, il fallait absolument obtenir les 2 derniers critères puisque l'on n'incluait pas les patientes de plus de 40 ans au moment de l'évaluation ou de la stimulation.

Les critères classiques de jugement de la stimulation et de la qualité embryonnaire étaient recueillis : le type de prise en charge, le protocole de stimulation, le rang de la stimulation, la modification de la dose en cours de stimulation, la dose totale de gonadotrophine sur la stimulation, le nombre de jours de stimulation, la quantité d'ovocytes matures recueillis, le rapport ovocytes recueillis/embryons transférés, le nombre d'embryons utiles (nombre d'embryons transférés et/ou congelés), le nombre de grossesses, le nombre de naissances d'un enfant vivant.

Pour comparer nos groupes, nous avons relevé les facteurs possiblement confondants : l'âge au moment du diagnostic ou de la dernière stimulation, l'Index de Masse Corporelle (IMC), l'indication masculine, le statut tabagisme actif, l'antécédent de salpingectomie, l'antécédent d'endométriose (traité ou non), l'antécédent de kystectomie, le syndrome des « Ovaires PolyKystiques » (OPK, selon les critères de ROTTERDAM (53)), l'antécédent ou la présence d'un hydrosalpinx.

L'âge au moment de la dernière prise en charge était défini comme l'âge le 1<sup>er</sup> jour de la dernière tentative (cycle monitoré, insémination, stimulation ovarienne) ou par l'âge à la date du staff stipulant un refus de prise en charge ou à défaut par l'âge à la dernière date du bilan évaluant la réserve ovarienne. L'IMC était relevé lors de la dernière consultation.

## 2.6 ANALYSE STATISTIQUE

Pour l'analyse statistique, nous avons été aidé par l'équipe du Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation Sud-Ouest Outre-Mer (GIRCI SOOM) du CHU de Pointe-à-Pitre. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata/SE 13.0 for Windows (Statacorp LP, 4905 Lakeway Drive, College Station, TX 77845, USA). Le test du Chi2 était utilisé pour les variables qualitatives, ou les médianes de groupes. Une analyse multivariée était appliquée si le test du Chi2 était significatif afin de tester l'indépendance. Des tests et des courbes de régression linéaire étaient réalisés pour l'AMH et l'AFC en fonction de l'âge.

Un résultat était jugé significatif avec un risque  $\alpha$  inférieur à 5%. Pour une puissance de 90%, et une différence de 14% entre les groupes (extrapolées de l'étude de KEAY de 1998), le nombre de sujets nécessaire était de 247 patientes dans chaque groupe.

Par ailleurs, un calcul de sensibilité et spécificité de l'association des tests (sérologie IgG et statut « tubaire ») sera réalisée en cas de résultats significatifs.

### 3 RESULTATS

#### 3.1 EFFECTIFS

Nous avons inclus 1716 patientes de moins de 40 ans entre 2008 et 2015 dans le CCMR du CHU de Pointe-à-Pitre. 852 patientes ont été exclues pour manque de données nécessaires à l'analyse : absence de statut « sérologique IgG *chlamydiae trachomatis* » (225), statut « tubaire » impossible à réaliser (422), ou patientes perdues de vue (347).

Au total, 864 dossiers ont pu être analysés.

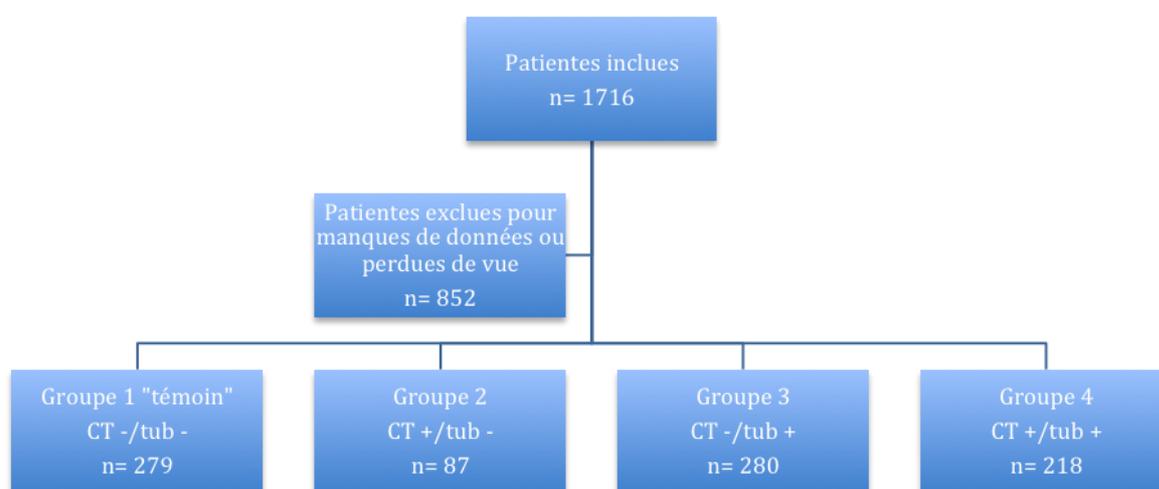


Figure 3. Organigramme. n= nombre de sujets, CT= sérologie IgG *chlamydiae trachomatis*, tub= statut « tubaire »

Les effectifs pour les groupes de 1 à 4 étaient respectivement de 279, 87, 280 et 218.

#### 3.2 COMPARABILITE DES GROUPES

Les groupes étaient comparables ( $p>0,05$ ) pour : l'âge, le statut « tabagisme actif », les antécédents d'ovariectomie et de kystectomie.

Ils différaient significativement pour l'IMC avec un groupe 4 « CT+/tub+ » présentant un BMI moyen augmenté à 24,29.

L'antécédent de salpingectomie et le statut « hydrosalpinx », de part la définition des groupes, étaient uniquement représentés dans les groupes avec un statut « tubaire » positif, sans différence significative (respectivement  $p=0,074$  et  $p=0,099$ ) entre les groupes « tubaire » isolé, et « CT+/tub+ ».

Le statut « endométriosique » était plus important dans le groupe 3 « tubaire » isolé ( $p > 0,05$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 1 « témoin » et le groupe 4 « CT+/tub+ » pour l'endométriose ( $p = 0,421$ ). En revanche, il y avait plus d'endométrioses dans le groupe 3 « tubaire » isolé, que dans le groupe 1 « témoin » (23,9% versus 11,5%,  $p = 0,001$ ).

Le statut « OPK » était significativement prédominant dans les groupes 1 et 2, non « tubaires ».

Les taux d'AMH médian et le CFA moyen n'étaient pas significativement différents entre les 4 groupes.

	Groupe 1 CT-/tub-	Groupe 2 CT+/tub-	Groupe 3 CT-/tub+	Groupe 4 CT+/tub+	p
<b>Nombre de patientes</b>	279	87	280	218	
<b>Age</b>	32,93	32,57	33,82	33,47	0,072
<b>IMC</b>	23,53	23,37	23,30	24,29	0,011 *
<b>Indication masculine</b>	107 (59%)	28 (59%)	96 (64%)	50 (49%)	0,699
<b>Tabagisme actif (%)</b>	7,5	4,6	5,0	8,3	0,378
<b>Ovariectomie (%)</b>	0	0	0,71	0,46	0,486
<b>Kystectomie (%)</b>	4,7	9,2	3,9	5,5	0,261
<b>Salpingectomie (%)</b>	0	0	8,6	14,2	<0,001 *
<b>Endométriose (%)</b>	11,5	4,6	23,9	16,5	<0,001 *
<b>OPK (%)</b>	38,9	13,5	26,6	20,9	0,002 *
<b>Hydrosalpinx (%)</b>	0	0	51,0	46,9	<0,001 *
<b>AMH médian</b>	3,40	4,20	3,02	3,18	0,084
<b>AFC médian</b>	20	20	16	16	0,101

**Tableau 1. Caractéristiques des groupes.** CT= sérologie IgG *chlamydiae trachomatis*, tub= statut « tubaire », IMC=Index de Masse Corporelle, ovariectomie= antécédent d'ovariectomie, kystectomie= antécédent de kystectomie, endométriose, antécédent d'endométriose, OPK= statut "ovaire polykystique", hydrosalpinx= présence ou antécédent d'hydrosalpinx uni- ou bilatéral.

### 3.3 RESULTATS CRITERE PRINCIPAL

Les groupes étaient significativement différents pour le statut « DRO » ( $p=0,003$ ). Pris séparément, les groupes 1 et 2, et les groupes 3 et 4 n'étaient pas significativement différents ( $p=0,459$  et  $p=0,502$ ). En revanche, les groupes 3 et 4 présentaient significativement plus de patientes avec une diminution de la réserve ovarienne, respectivement 42,8% et 45,9% par rapport au groupe 1 « témoin » (32,9%) avec  $p=0,016$  et  $p=0,003$ .

La puissance du test calculée à postériori est de 93%.

L'association d'une cicatrice sérologique IgG à *chlamydiae trachomatis* et d'une lésion tubaire a une sensibilité de 18,8%, une spécificité de 89% pour la DRO.

	Groupe 1 CT-/tub-	Groupe 2 CT+/tub-	Groupe 3 CT-/tub+	Groupe 4 CT+/tub+	p
<b>DRO -</b>	187	62	160	118	
<b>DRO +</b>	92 (32,9%)	25 (28,7%)	120 (42,8%)	100 (45,9%)	0,003 *

Tableau 2. Résultat principal (tableau de contingence) CT= sérologie IgG chlamydiae trachomatis, tub= statut tubaire, DRO= Diminution de Réserve Ovarienne. Pourcentage par rapport à l'effectif du groupe.

### 3.4 RESULTATS CRITERES SECONDAIRES

618 patientes ont été stimulées par des techniques d'AMP. Le taux de patientes stimulées (53-80%) et le type de protocole de stimulation utilisé (protocole long, protocole antagoniste, protocole court) dans chaque groupe n'était pas significativement différent (respectivement  $p=0,060$  et  $p=0,142$ ). Il n'y avait pas de différence retrouvée en terme de rang de prise en charge ( $p=0,121$ ). Le taux d'annulation de stimulation et la proportion de modification de dosage de gonadotrophine en cours de stimulation n'étaient significativement pas différents entre les groupes (respectivement  $p=0,452$  et  $p=0,857$ ).

Pour les critères de BOLOGNE, le test du Chi2 n'a pas pu être réalisé sur le groupe 2 car l'effectif de critères de BOLOGNE positif était inférieur à 5. La comparaison du groupe 1 avec les groupes 3 et 4 ne retrouvait pas de différence significative, respectivement  $p=0,420$  et  $p=0,971$ .

Il n'a pas été retrouvé dans les groupes de différence significative pour les critères de dose totale de gonadotrophine utilisée ( $p=0,929$ ), de nombre d'ovocytes recueillis ( $p=0,070$ ), de nombre d'embryons total ( $p=0,216$ ), de nombre d'embryons de bonne qualité ( $p=0,386$ ), de nombre d'embryons transférés ( $p=0,525$ ), de nombre d'embryons transférés/total ( $p=0,862$ ), de nombre de grossesses ( $p=0,237$ ), de nombre de naissances vivantes ( $p=0,085$ ).

	<b>Groupe 1 CT-/tub-</b>	<b>Groupe 2 CT+/tub-</b>	<b>Groupe 3 CT-/tub+</b>	<b>Groupe 4 CT+/tub+</b>	<b>p</b>
<b>Nombre et taux de stimulations</b>	174 (62,4%)	46 (52,9%)	225 (80,4%)	172 (78,9%)	0,060
<b>Type de stimulation</b>					
<b>Antagoniste</b>	14 (8%)	3 (6%)	23 (10%)	5 (3%)	
<b>Court</b>	42 (24%)	12 (26%)	64 (28%)	53 (31%)	
<b>Long</b>	118 (68%)	31 (68%)	138 (62%)	114 (66%)	0,142
<b>Rang de stimulation</b>					
<b>1</b>	114	44	121	89	
<b>2</b>	60	13	64	49	
<b>&gt;3</b>	49	6	54	44	0,121
<b>Taux d'annulation</b>	12,3%	11,4%	17,7%	15,5%	0,452
<b>Dose cumulée de gonadotrophine</b>	2012,5	2025	2050	2025	0,929
<b>Nombre de jours de stimulation</b>	9,04	9,05	8,67	9	0,979
<b>Modification en cours de stimulation</b>					
<b>Dose maintenue</b>	68	21	89	70	
<b>Step down</b>	55	10	61	50	
<b>Step up</b>	50	14	75	53	0,857
<b>Nombre d'ovocytes matures recueillis</b>	6,6	7,6	5,7	6,8	0,200
<b>Nombre d'embryons total</b>	4	5,5	4	5	0,216
<b>Nombre d'embryons utiles</b>	2	2	2	2	0,386
<b>Nombre d'embryons transférés</b>	2	2	2	2	0,525
<b>Rapport embryons transférés/total</b>	0,286	0,333	0,333	0,333	0,862
<b>Nombre de grossesses</b>	59	22	75	66	0,237
<b>Nombre de naissances vivantes</b>	49	16	45	47	0,085

Tableau 3. Résultats des critères secondaires. CT= sérologie IgG chlamydiae trachomatis, tub= statut « tubaire »

### 3.5 ANALYSE MULTIVARIEE

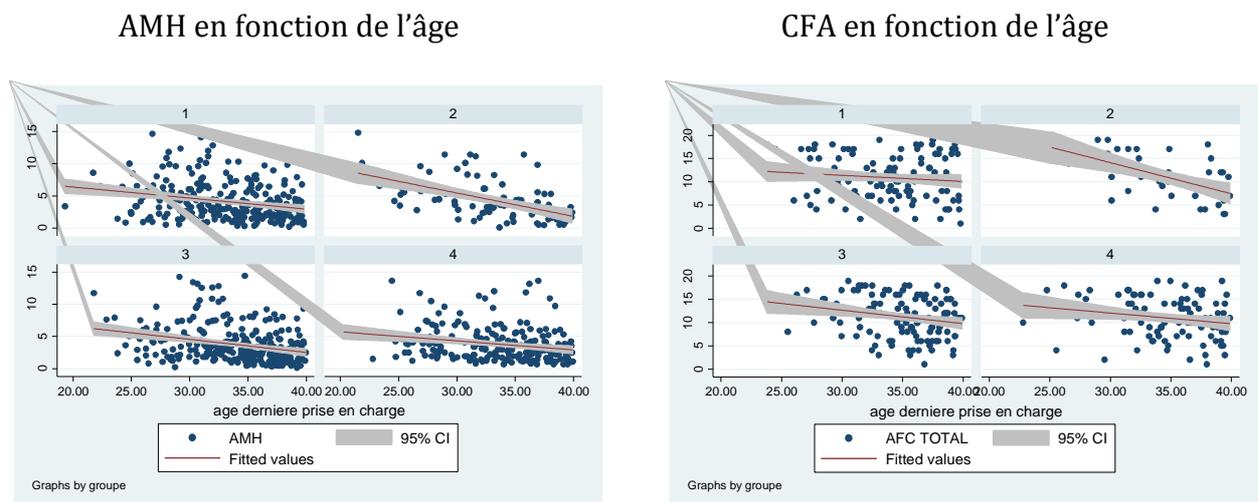
L'analyse multivariée pour le critère principal « DRO », selon les critères significativement différents (le BMI, le statut « OPK », le statut « hydrosalpinx ») et les groupes comparés au groupe 1 « témoin ». Nous retrouvons des différences significatives pour le groupe 4 avec un Odd Ratio de 1,46 ( $p=0,050$ ), pour l'âge avec un Odd Ratio de 1,04 ( $p=0,029$ ) et pour le statut « OPK » avec un Odd Ratio de 0,54 ( $p<0,001$ ). Les autres critères ne sont pas significatifs.

	Odds Ratio	p
Âge	1,04 [1,02 ;1,06]	0,029 *
IMC	0,99 [0,97 ;1,10]	0,787
OPK	0,54 [0,45 ;0,63]	<0,001
Hydrosalpinx	1,69 [0,97 ;2,39]	0,088
<b>Groupe 1</b>	1	
<b>Groupe 2</b>	0,82 [0,60; 1,04]	0,477
<b>Groupe 3</b>	1,27 [0,96 ; 1,58]	0,196
<b>Groupe 4</b>	1,46 [1,17 ; 1,75]	0,050 *

Tableau 4. Analyse multivariée. Odds Ratio des groupes réalisés par rapport au groupe 1 « témoin ». IMC=Index de Masse Corporelle, OPK= statut "ovaire polykystique", hydrosalpinx= présence ou antécédent d'hydrosalpinx uni- ou bilatéral.

### 3.6 COURBES DE REGRESSION LINEAIRE

Nous avons réalisé des courbes de régression linéaire pour l'AMH et l'CFA en fonction de l'âge des patientes, par groupe.



Il n'y a pas de différences significatives entre les courbes de régression linéaire.

## 4 DISCUSSION

Nous avons retrouvé une augmentation significative du nombre de patientes avec une DRO dans la population des patientes présentant une cicatrice sérologique IgG à *chlamydiae trachomatis* associée à une lésion tubaire, soit 45,9%.

Ce résultat retrouvé en analyse univariée et multivariée classe l'association sérologie IgG à *chlamydiae trachomatis* positive et lésion tubaire en facteur de risque indépendant de la diminution de la réserve ovarienne.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude retrouvant cette association avec une puissance de 93% et une spécificité de 89%.

Par ailleurs, nous retrouvons, en cohérence avec la littérature, l'âge comme un facteur de risque indépendant de diminution de la réserve ovarienne.

Le statut OPK de la patiente est retrouvé comme un facteur protecteur indépendant de diminution de la réserve ovarienne.

Nos résultats sont les premiers utilisant une définition actualisée de la diminution de la réserve ovarienne. Elle diffère de la définition d'insuffisance ovarienne précoce (aménorrhée secondaire avant 40 ans, oestradiolémie faible, élévation de la concentration plasmatique de FSH), et de la définition de « faible réponse ovarienne » (critère de BOLOGNE) (49). La DRO définit un groupe de patientes à risque de mauvaise réponse aux techniques d'AMP. En l'absence de consensus, les critères pour la diminution de la réserve ovarienne ont été extrapolés, comme le suggère Dr COHEN, Dr CHABBERT-BUFFET et Dr DARAI dans leur article de 2015 (50), à partir des critères de BOLOGNE de 2011 : présence d'au moins un facteur de risque de « faible réponse ovarienne » et/ou une anomalie des marqueurs de la réserve ovarienne (AMH<1,1ng/ml et/ou AFC<7).

Les facteurs de risque de « faible réponse ovarienne » ont été extraits du « committee opinion n°618 » de janvier 2015 du collège américain des gynécologues-obstétriciens (1).

Les résultats de notre étude sont en concordance avec un article de 1998 de l'équipe de KEAY qui retrouvait significativement une plus grande prévalence de sérologie IgG à *chlamydiae trachomatis* dans le groupe des faibles répondeuses. Dans cet article, 242 patientes étaient réparties en 2 groupes avec des stimulations différentes. Deux sous-groupes « bonne » et « mauvaise répondeuse » étaient créés. La patiente était classée en « mauvaise répondeuse » si elle avait présenté moins de 4 follicules lors d'une précédente stimulation avec une dose quotidienne de gonadotrophine supérieure à 300UI, ce qui correspond à un des critères de BOLOGNE (« faible réponse ovarienne ») mais non suffisant actuellement pour la définition. La sérologie IgG à *chlamydiae trachomatis* était effectuée par une technique ELISA sur l'antigène LGV, peu sensible. Cependant, les auteurs de cette étude retrouvaient significativement plus de patientes à sérologie IgG à *chlamydiae trachomatis* dans les groupes de « mauvaises répondeuses », soit 44,7% versus 30,4% (p<0,05). Les proportions sont similaires à celles que l'on retrouve dans notre population. Cette étude suggérait en conclusion l'association entre

l'exposition au *chlamydiae trachomatis* et la dégradation de la réponse ovarienne lors d'une stimulation. Les mécanismes impliqués n'étaient pas clairement identifiés mais suspectés : l'adhérence ovarienne qui limite physiquement la croissance folliculaire, l'altération de la vascularisation ovarienne, la possible interférence avec la régulation paracrine de la fonction ovarienne, la perte de follicules ovariens par la lésion directe du tissu (48).

En 2009, une étude anglaise d'AKANDE (54), rétrospective, menée en unicentrique sur un groupe de 174 patientes sans atteinte tubaire ne retrouvait pas de lien significatif entre le titre d'anticorps anti-*chlamydiae trachomatis* et le taux de grossesse avec les 3 groupes de niveau de titre, ni en comparaison avec un groupe contrôle. Dans notre étude, le groupe 2 correspondait à ce type de patiente (cicatrice sérologique de *chlamydiae trachomatis* sans atteinte tubaire). Les résultats de ce groupe 2, « sérologie positive isolée », n'étant pas différents de ceux de notre groupe 1 « témoin », nos résultats viennent conforter l'idée qu'en cas d'absence d'atteinte tubaire, une patiente présentant une cicatrice sérologique à *chlamydiae trachomatis* peut être considérée comme une patiente sans risque de diminution de la réserve ovarienne. Cependant, notre groupe 2 comportait seulement 87 patientes, bien en dessous de l'effectif nécessaire à une conclusion.

Nous avons pu analyser 864 dossiers. Il existait un manque d'exhaustivité quant à la récupération des examens papiers et à leur saisie dans le logiciel MEDIFIRST partiellement corrigée par la lecture du dossier lorsqu'au moins 2 consultations avaient été réalisées. Celle-ci a été corrigée au fil des années. Le manque du statut sérologique était responsable de l'exclusion dans 26% des cas, l'impossibilité de statuer pour le critère « tubaire » était responsable de 49% des exclusions, le reste des couples exclus étant des perdus de vue n'ayant pas réalisés la totalité des examens permettant de donner un statut « DRO ». Le choix d'une prise en charge étant donné après le recueil d'un dossier complet, nous supposons que les exclus pour manque de données n'ont pas été sélectionnés et donc sont considérés sans influence sur nos résultats.

Dans notre étude, il existe des différences de recrutement pour certains critères. L'IMC était plus important dans le groupe 4, mais il est retrouvé non influant par l'analyse multivariée. La différence n'a pas d'impact significatif sur nos résultats.

Le statut « salpingectomie » et « hydrosalpinx » ne sont pas représentés dans le groupe 1 et 2 de part la définition, mais sans différence entre les groupes 3 et 4, « tubaires » positifs. De plus, le statut « hydrosalpinx » est retrouvé non influant dans l'analyse multivariée. Nous en concluons que sa proportion différente retrouvée dans les groupes n'impacte pas notre résultat principal.

Quant au statut « endométriose », il est significativement plus représenté dans le groupe 3 par rapport au groupe 1 par la prévalence plus importante d'adhérences et de lésions tubaires chez ce type de patientes. Cela a pu avoir, malgré tout, une conséquence sur la différence retrouvée au niveau de la DRO pour ce groupe 3, « tubaire » isolé. Ce qui est concordant avec le fait que la différence de statut DRO en analyse univariée pour le groupe 3 ne soit pas retrouvée en analyse multivariée.

Par ailleurs, la différence de proportion de statut « endométriose » n'était pas retrouvée entre le groupe 1 « témoin » et le groupe 4 « CT+/tub+ », ce qui ne vient pas perturber

notre résultat principal de DRO pour ces deux groupes. L'analyse multivariée significative vient conforter l'absence de biais de confusion induit.

Le statut « OPK » s'avère être un facteur protecteur indépendant de la DRO. Il est plus fortement représenté dans le groupe 1 (38,9%). Ce taux est très important dans notre population comparée à la population européenne qui retrouve en population générale des taux d'environ 15% (55). Dans cette population « OPK », les patientes ont un AFC et une AMH initialement plus élevés. En effet, les critères de ROTTERDAM (53) (consensus international) définissant le syndrome des Ovaires Polykystiques sont opposés à ceux de la DRO. Le caractère protecteur sur cette étude n'est donc pas étonnant.

L'analyse des résultats en excluant les OPK et/ou les patientes endométriosiques nécessite un recrutement plus important pour savoir si les résultats sont impactés par ces possibles biais de sélection. Les effectifs actuellement disponibles ne sont pas suffisants pour réussir à mettre en évidence des différences en dessous de 14% entre les groupes (confère le calcul de puissance de l'étude).

Les résultats sur les critères secondaires ne sont pas significatifs. On observe des tendances à interpréter avec prudence au vu du manque d'effectifs notamment dans le groupe 2. Cependant, il n'y a pas de différence significative pour la dose totale de gonadotrophine utilisée, pour le nombre de jours de stimulation, pour les nombres d'ovocytes matures et d'embryons, pour les issues de stimulation entre les 4 groupes. Nous pouvions nous attendre à plus de difficultés à prendre en charge les patientes dans les groupes à plus grande prévalence de patientes en situation de DRO (groupe 3 et 4). Cette absence de différence peut être expliquée de plusieurs manières.

Tout d'abord, les critères de la DRO ne sont pas définis par un consensus international. Nous nous sommes basés sur une revue de la littérature publiée en 2015, où les auteurs concluaient sur une proposition de consensus que nous avons utilisée. Si la plupart des auteurs s'entendent sur l'utilisation des marqueurs de la réserve ovarienne (AFC et AMH), les bornes ne sont pas établies : entre 5 et 7 pour l'AFC, et entre 0,5 et 1,1ng/ml pour l'AMH. Nous avons choisi les bornes de 7 pour l'AFC et de 1,1ng/ml pour l'AMH en lien avec des données intra-centre (non publiée) concernant le taux de grossesse avant 40 ans. Par ailleurs, il existe une grande diversité de définitions pour les facteurs de risque de « faible réponse ovarienne ». Nous avons extrait ces critères, comme proposé dans la revue de la littérature, du dernier consensus connu pour la définition de « faible réponse ovarienne » (janvier 2015) qui listait les facteurs de risque sans donner le poids de chacun sur l'issue. Il existe possiblement une différence, qui reste à définir, de facteurs de risques pour la DRO et la population de « faible réponse ovarienne ».

L'hypothèse d'un biais de sélection des patientes stimulées pourrait être envisagé. En effet, avant toute prise en charge d'AMP lourde, la réunion pluridisciplinaire s'assure que la réserve ovarienne de la patiente n'est pas rédhibitoire. Les différences du taux de stimulation sont non significatives pour les groupes « témoins » et « sérologie positive » isolés. Cependant, on observe une tendance qui aurait pu leur bénéficier. Cette hypothèse est donc rejetée.

L'autre hypothèse plausible est que l'absence de différence significative vient du manque de puissance de l'étude. En effet, les effectifs sont déjà proches de la limite inférieure pour notre critère principal malgré une différence de 13% entre les groupes 1 et 4. Les pratiques françaises en AMP étant globalement similaires, une étude complémentaire multicentrique rétrospective pourrait permettre de corriger ce manque de puissance.

Enfin, nos critères définissent une population à risque d'évoluer rapidement vers l'insuffisance ovarienne. Les âges moyens de nos populations de groupe sont jeunes, d'environ 33 ans. Le délai entre l'évaluation de la réserve ovarienne et la stimulation étant moins d'un an, les patientes n'auraient pas le temps dans notre étude de dégrader leur réserve ovarienne suffisamment pour arriver aux limites de nos techniques d'AMP et d'impacter les résultats de stimulation. Des études complémentaires avec un suivi longitudinal de patientes présentant une DRO permettraient de conclure sur l'évolution de ces patientes.

En vue d'essayer de prédire la décroissance en fonction des groupes, et de définir l'urgence éventuelle d'une prise en charge, nous avons construit des courbes de régression linéaire. Il n'est pas retrouvé de différence significative et celles ci sont construites à partir d'une étude transversale. Cependant, les tendances observées nous encouragent à réaliser une étude longitudinale complémentaire afin d'avoir un nouvel outil pronostique de la réserve ovarienne.

Le risque augmenté de DRO dans le groupe présentant une cicatrice sérologique à *chlamydiae trachomatis* et une lésion tubaire suggère une modification des prises en charge.

Les séquelles dans les suites d'une infection uro-génitale à *chlamydiae trachomatis* chez la femme sont indépendantes du caractère symptomatiques ou non, traitées ou non, et plus fréquente en cas de récurrence ou de réinfection. Il faudrait donc limiter l'exposition au *chlamydiae trachomatis*.

Tout d'abord par des mesures visant à diminuer la prévalence de l'infection à *chlamydiae trachomatis*, et donc des séquelles. En terme de santé publique, elles peuvent être réalisées par : l'information et l'éducation des populations, la promotion des techniques de protection (usage du préservatif), un dépistage systématique visant à soigner les personnes malades et limiter la propagation de la maladie chez l'homme et chez la femme, antibioprophylaxie lors de gestes endo-utérins (favorisant des récurrences). Le dépistage est pour l'instant limité, en France, aux populations de moins de 25 ans consultant dans les centres de dépistages (réunis dernièrement en CeDDIST) ou en orthogénie.

Il pourrait être étendu aux femmes enceintes (comme dans les pays Nord américains), jugée comme population à risque dans ces pays industrialisés.

Dans la région de la Guadeloupe, la prévalence de l'infection uro-génitale du *chlamydiae trachomatis* étant importante (3,7%), le CIRE a publié des recommandations étendant le dépistage urinaire ou vaginal systématique à toutes les personnes de moins de 35 ans, homme ou femme. Ces recommandations, visant principalement à diminuer la prévalence de la maladie, restent controversées du fait de l'immunité limitée (cf

introduction, physiopathologie). Une étude du rapport coût-efficacité d'un dépistage systématique en population générale a été publiée en 2002 par HONEY (56). Il conclut à un rapport positif à partir de 3,1% de prévalence et un effet sur la maladie dès 1,1% de prévalence. L'étude avait été jugée de mauvaise qualité dans le rapport ANAES de 2003, et donc non prise en compte. Elle avait été jugée non recevable du fait de la mauvaise connaissance des mécanismes et des proportions de séquelles en cas d'infection urogénitale à *chlamydiae trachomatis*. Dans ce dernier rapport de l'ANAES, la première recommandation française de dépistage dans des populations à risque était cependant formulée. (8)

L'autre solution viendrait d'un vaccin, en développement. Il serait une alternative intéressante aux vues des mécanismes induisant les séquelles de l'infection urogénitale à *chlamydiae trachomatis*. En se servant des épitopes du MOMP (spécifique de l'espèce *chlamydiae trachomatis*), il a été construit une protéine recombinante qui est à la base de la stratégie de vaccination. L'équipe du chercheur HEBERT au Québec a ainsi pu induire, par immunisation intra-nasale, la production d'IgA vaginaux spécifiques aux différents sérotypes de *chlamydiae trachomatis*. L'étude du vaccin n'en est pour l'instant qu'à l'étape d'expérimentation animale. Certains résultats révèlent des difficultés en cas de vaccination après ou pendant une primo-infection, et des variations de protection en fonction du moment de la vaccination pendant le cycle (suspectant une influence hormonale).

De plus, une population à risque d'infection à *chlamydiae* étant individualisée, la population d'adjonction du vaccin reste également à définir. Nous n'en sommes qu'au début.

Nos résultats viennent conforter l'intérêt de la recherche systématique par la sérologie IgG des cicatrices d'infection à *chlamydiae trachomatis* dans un cadre de prise en charge en AMP.

Même s'il était intéressant de repérer les patientes à risque de DRO dans la population générale pour pouvoir les traiter plus tôt et plus facilement, deux raisons empêchent l'extrapolation de ce dépistage : la prévalence plus faible en population générale par rapport à ceux de notre centre (35%), et la nécessité fréquente d'examens complémentaires tels qu'une hystérogographie ou une coelioscopie, limitant l'acceptabilité d'un dépistage.

La solution pourrait venir d'un dépistage séquentiel par sérologies. En effet, la réalisation complémentaire, en cas de sérologie IgG *chlamydiae trachomatis* positive d'une sérologie recherchant l'exposition à l'HSP-60 du *chlamydiae trachomatis* retrouve une efficacité de 85% pour la détection des lésions tubaires. (57)

Par ailleurs, chez une patiente présentant un antécédent de lésion tubaire (GEU, hydrosalpinx) ou lors d'une découverte fortuite avant 40 ans de lésion tubaire à l'hystérogographie ou par coelioscopie, il pourrait être intéressant de faire un dépistage par sérologie IgG *chlamydiae trachomatis*. Ces patientes pourraient alors bénéficier d'une prise en charge en AMP plus précoce et plus efficace.

## 5 CONCLUSION

Avec une définition actuelle de la diminution de la réserve ovarienne, l'association sérologie IgG *chlamydiae trachomatis* positive avec une lésion tubaire apparaît comme un facteur de risque indépendant de la diminution de la réserve ovarienne avec un odd ratio de 1,46 [1,17 ; 1,75]. Ces résultats viennent conforter l'intérêt d'un dépistage de la cicatrice sérologique du *chlamydiae trachomatis* dans la population prise en charge dans les services de médecine de la reproduction. L'intérêt de la réduction de la prévalence de la maladie reste toujours d'actualité puisqu'à ce jour, aucun traitement ne limite significativement les séquelles de l'infection urogénitale à *chlamydiae trachomatis*. Nous n'avons pas pu conclure à partir des résultats concernant les répercussions possibles sur les stimulations de ces patientes à risque, qui nécessitent des études complémentaires. Notre résultat principal reste à être confirmé par une étude prospective.

## 6 BIBLIOGRAPHIE

1. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 618: Ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):268-73.
2. Keay SD, Liversedge NH, Jenkins JM. Could ovarian infection impair ovarian response to gonadotrophin stimulation? *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Mar;105(3):252-3.
3. ANAES Service d'Evaluation des Technologies and Service d'Evaluation Economique. [The evaluation of the detection of lower urogenital infections by Chlamydia trachomatis in France (Part II) (February 2003)]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2004 Jan;32(1):90-5.
4. Judlin P. Chlamydiae et mycoplasmes, dépistage... Et après? extrait des mises à jour en gynécologie médicale, volume 2007. 2007 Dec 12;
5. InVS CA-G. Bulletin de veille sanitaire Antilles-Guyane - Mars 2011 [Internet]. 2011. Available from: [http://www.invs.sante.fr/publications/bvs/antilles\\_guyane/2011/bvs\\_ag\\_2011\\_03.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/bvs/antilles_guyane/2011/bvs_ag_2011_03.pdf)
6. Goulet V. Bulletin épidémiologique hebdomadaire - 5 avril 2011/ n°12; Enquête nationale de prévalence de l'infection à chlamydia trachomatis (volet Natchla de l'enquête CSF 2006). A quelles personnes proposer le dépistage? [Internet]. 2011. Available from: <http://www.invs.sante.fr/beh/2011/12/>
7. Goulet V. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 26-27-28/2011 [Internet]. 2011. Available from: <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-26-27-28-2011>
8. WARSZAWSKI J. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 37-38/2006 [Internet]. 2006. Available from: [http://www.invs.sante.fr/beh/2006/37\\_38/index.htm](http://www.invs.sante.fr/beh/2006/37_38/index.htm)
9. InVS CA-G. Bulletin de Veille Sanitaire - n°11/ Décembre 2015 [Internet]. Available from: <http://www.invs.sante.fr/fr/Publications-et-outils/Bulletin-de-veille-sanitaire/Tous-les-numeros/Antilles-Guyane/Bulletin-de-veille-sanitaire-Antilles-Guyane.-n-11-Decembre-2015>
10. Rapport Annuel d'Activité du CNR pour l'infection à chlamydia - 2015 [Internet]. Available from: <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2015/05/CR-CNR-année-dexercice-2014-final.pdf>
11. HAS. Diagnostic biologique de l'infection à Chlamydia trachomatis. 2010 Oct 28;

12. Carey AJ, Beagley KW. Chlamydia trachomatis, a hidden epidemic: effects on female reproduction and options for treatment. *Am J Reprod Immunol N Y N* 1989. 2010 Jun;63(6):576–86.
13. Brunham RC, Rey-Ladino J. Immunology of Chlamydia infection: implications for a Chlamydia trachomatis vaccine. *Nat Rev Immunol*. 2005 Feb;5(2):149–61.
14. Brunham RC, Rekart ML. The arrested immunity hypothesis and the epidemiology of chlamydia control. *Sex Transm Dis*. 2008 Jan;35(1):53–4.
15. Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM. Chlamydia trachomatis infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia*. 2002 Jun;34(3):155–61.
16. Krause W, Bohring C. Male infertility and genital chlamydial infection: victim or perpetrator? *Andrologia*. 2003 Aug;35(4):209–16.
17. Kadanali S, Varoglu E, Komec D, Uslu H. Evaluation of active and passive transport mechanisms in genital tracts of IUD-bearing women with radionuclide hysterosalpingoscintigraphy. *Contraception*. 2001 Jan;63(1):41–5.
18. Zervomanolakis I, Ott HW, Hadziomerovic D, Mattle V, Seeber BE, Virgolini I, et al. Physiology of upward transport in the human female genital tract. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Apr;1101:1–20.
19. Bender N, Herrmann B, Andersen B, Hocking JS, van Bergen J, Morgan J, et al. Chlamydia infection, pelvic inflammatory disease, ectopic pregnancy and infertility: cross-national study. *Sex Transm Infect*. 2011 Dec;87(7):601–8.
20. Baud D, Goy G, Jatou K, Osterheld M-C, Blumer S, Borel N, et al. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. *Emerg Infect Dis*. 2011 Sep;17(9):1630–5.
21. Rours GIJG, Duijts L, Moll HA, Arends LR, de Groot R, Jaddoe VW, et al. Chlamydia trachomatis infection during pregnancy associated with preterm delivery: a population-based prospective cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2011 Jun;26(6):493–502.
22. Gottlieb SL, Berman SM, Low N. Screening and treatment to prevent sequelae in women with Chlamydia trachomatis genital infection: how much do we know? *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201 Suppl 2:S156–67.
23. Haggerty CL, Gottlieb SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis*. 2010 Jun 15;201 Suppl 2:S134–55.
24. Cohen CR, Brunham RC. Pathogenesis of Chlamydia induced pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Infect*. 1999 Feb;75(1):21–4.
25. Cotter TW, Miranpuri GS, Ramsey KH, Poulsen CE, Byrne GI. Reactivation of chlamydial genital tract infection in mice. *Infect Immun*. 1997 Jun 1;65(6):2067–73.

26. Rank RG, Bowlin AK, Reed RL, Darville T. Characterization of Chlamydial Genital Infection Resulting from Sexual Transmission from Male to Female Guinea Pigs and Determination of Infectious Dose. *Infect Immun*. 2003 Nov;71(11):6148–54.
27. Golden MR, Schillinger JA, Markowitz L, St Louis ME. Duration of untreated genital infections with chlamydia trachomatis: a review of the literature. *Sex Transm Dis*. 2000 Jul;27(6):329–37.
28. Hvid M, Baczynska A, Deleuran B, Fedder J, Knudsen HJ, Christiansen G, et al. Interleukin-1 is the initiator of Fallopian tube destruction during Chlamydia trachomatis infection. *Cell Microbiol*. 2007 Dec;9(12):2795–803.
29. Darville T, O'Neill JM, Andrews CW, Nagarajan UM, Stahl L, Ojcius DM. Toll-like receptor-2, but not Toll-like receptor-4, is essential for development of oviduct pathology in chlamydial genital tract infection. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2003 Dec 1;171(11):6187–97.
30. Emmrich F, Thole J, van Embden J, Kaufmann SH. A recombinant 64 kilodalton protein of Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin specifically stimulates human T4 clones reactive to mycobacterial antigens. *J Exp Med*. 1986 Apr 1;163(4):1024–9.
31. WIRTH D. les protéines de choc thermique (heat shock protein). classification, structure, fonction et implication dans les processus pathologiques [Internet]. 2002. Available from: [http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2002\\_146\\_4\\_01.pdf](http://www.facmv.ulg.ac.be/amv/articles/2002_146_4_01.pdf)
32. Kinnunen A, Molander P, Laurila A, Rantala I, Morrison R, Lehtinen M, et al. Chlamydia trachomatis reactive T lymphocytes from upper genital tract tissue specimens. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000 Jul;15(7):1484–9.
33. Lichtenwalner AB, Patton DL, Van Voorhis WC, Sweeney YTC, Kuo C-C. Heat shock protein 60 is the major antigen which stimulates delayed-type hypersensitivity reaction in the macaque model of Chlamydia trachomatis salpingitis. *Infect Immun*. 2004 Feb;72(2):1159–61.
34. Peeling RW, Kimani J, Plummer F, Maclean I, Cheang M, Bwayo J, et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts an increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 1997 May;175(5):1153–8.
35. Peeling RW, Patton DL, Cosgrove Sweeney YT, Cheang MS, Lichtenwalner AB, Brunham RC, et al. Antibody response to the chlamydial heat-shock protein 60 in an experimental model of chronic pelvic inflammatory disease in monkeys (Macaca nemestrina). *J Infect Dis*. 1999 Sep;180(3):774–9.
36. Eckert LO, Hawes SE, Wölner-Hanssen P, Money DM, Peeling RW, Brunham RC, et al. Prevalence and correlates of antibody to chlamydial heat shock protein in women attending sexually transmitted disease clinics and women with confirmed pelvic inflammatory disease. *J Infect Dis*. 1997 Jun;175(6):1453–8.

37. Ault KA, Statland BD, King MM, Dozier DI, Joachims ML, Gunter J. Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1998;6(4):163–7.
38. Yi Y, Yang X, Brunham RC. Autoimmunity to heat shock protein 60 and antigen-specific production of interleukin-10. *Infect Immun.* 1997 May;65(5):1669–74.
39. Campanella C, Marino Gammazza A, Mularoni L, Cappello F, Zummo G, Di Felice V. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from *Chlamydia trachomatis* serovar D and the HSP60 var1 transcript from *Homo sapiens* suggests a possible autoimmune response. *Int J Immunogenet.* 2009 Feb;36(1):73–8.
40. Novy MJ, Eschenbach DA, Witkin SS. Infections as a Cause of Infertility. *Glob Libr Womens Med [Internet].* 2009 [cited 2016 Jan 28]; Available from: [http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section\\_view&articleid=327](http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=327)
41. Witkin SS, Sultan KM, Neal GS, Jeremias J, Grifo JA, Rosenwaks Z. Unsuspected *Chlamydia trachomatis* infection and in vitro fertilization outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1994 Nov;171(5):1208–14.
42. Kelly KA. Cellular immunity and *Chlamydia* genital infection: induction, recruitment, and effector mechanisms. *Int Rev Immunol.* 2003 Feb;22(1):3–41.
43. Brunham RC, Kimani J, Bwayo J, Maitha G, Maclean I, Yang C, et al. The epidemiology of *Chlamydia trachomatis* within a sexually transmitted diseases core group. *J Infect Dis.* 1996 Apr;173(4):950–6.
44. Paavonen J, Eggert-Kruse W. *Chlamydia trachomatis*: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update.* 1999 Oct;5(5):433–47.
45. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. *Autoimmun Rev.* 2014 May;13(4-5):427–30.
46. Brandt SM, Schneider DS. Bacterial infection of fly ovaries reduces egg production and induces local hemocyte activation. *Dev Comp Immunol.* 2007;31(11):1121–30.
47. Thomson TC, Schneemann A, Johnson J. Oocyte destruction is activated during viral infection. *Genes N Y N 2000.* 2012 Jun;50(6):453–65.
48. Keay SD, Barlow R, Eley A, Masson GM, Anthony FW, Jenkins JM. The relation between immunoglobulin G antibodies to *Chlamydia trachomatis* and poor ovarian response to gonadotropin stimulation before in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1998 Aug;70(2):214–8.
49. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2011 Jul;26(7):1616–24.

50. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder-a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Oct 13;
51. Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SF, Van Geloven N, Den Hartog JE, Land JA, et al. Integration of patient characteristics and the results of Chlamydia antibody testing and hysterosalpingography in the diagnosis of tubal pathology: an individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2012 Oct;27(10):2979–90.
52. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers--associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015 Oct;94(10):1056–63.
53. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19–25.
54. El Hakim EA, Epee M, Draycott T, Gordon UD, Akande VA. Significance of positive Chlamydia serology in women with normal-looking Fallopian tubes. *Reprod Biomed Online.* 2009 Dec;19(6):847–51.
55. Lauritsen MP, Bentzen JG, Pinborg A, Loft A, Forman JL, Thuesen LL, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2014 Apr 1;29(4):791–801.
56. Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mårdh P-A, et al. Cost effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. *Sex Transm Infect.* 2002 Dec;78(6):406–12.
57. Land JA, Evers JLH. Chlamydia infection and subfertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002 Dec;16(6):901–12.



## SERMENT D'HIPPOCRATE

au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**HAYOT Pierre-Humbert, Jacques**

**L'INFECTION URO-GENITALE FEMININE PAR *CHLAMYDIAE TRACHOMATIS* AVEC OU SANS ATTEINTE TUBAIRE INDUIT-ELLE UNE DIMINUTION DE LA RESERVE OVARIENNE ?**

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE  
QUALIFICATION : GYNECOLOGUE-OBSTETRICIEN  
ANNEE 2016

**MOTS CLES :** *chlamydia trachomatis*, infertilité, réserve ovarienne, lésion tubaire.

**RESUME :**

**Objectif :**

Avec les limites actuelles de l'Aide Médicale à la Procréation (AMP), identifier les patientes à risque de « faible réponse ovarienne » est un défi. L'atteinte urogénitale par *chlamydiae trachomatis* (CT) et ses répercussions au niveau ovarien sont peu documentées. Dans une étude rétrospective unicentrique entre 2008 et 2015 nous avons testé le lien entre la sérologie IgG CT avec ou sans atteinte tubaire (AT) et la Diminution de la Réserve Ovarienne (DRO).

**Méthodes :**

Nous avons défini 4 groupes de patientes en fonction du statut sérologique IgG pour le CT et de l'AT : groupe témoin, groupe sérologie positive isolée, groupe AT isolée, groupe sérologie positive associée à une AT. Notre critère de jugement principal était la DRO, selon des critères actuels extrapolés des critères de BOLOGNE, défini par : un FR de « faible réponse ovarienne » et/ou une anomalie d'un marqueur de la réserve ovarienne. Nos critères secondaires étaient : les marqueurs de la réserve ovarienne, l'issue de l'AMP.

**Résultats :**

Nous avons analysé 864 dossiers (respectivement 279, 87, 280, 218). En analyse univarié, nous avons retrouvé une différence significative du taux de DRO ( $p=0,003$ ). Il n'y avait pas de différence pour les critères secondaires (lié à un manque de puissance). En analyse multivariée, deux critères étaient significatifs : l'âge et l'association « sérologie IgG CT positive » et « AT » ( $p=0,029$  et  $p=0,050$ ). L'Odd Ratio est de 1,46 [1,17 ; 1,75]. La puissance était de 93%, la sensibilité de 18,8% et la spécificité de 89%.

**Conclusion :**

Si l'âge est un FR connu, notre étude est la première à montrer que l'association sérologie IgG CT positive et AT est un FR de DRO.

**EXAMINATEURS :**

**Professeur Eustase JANKY**, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Pointe-à-Pitre/ Président du Jury

**Professeur Pascal BLANCHET**, Service d'urologie, CHU de Pointe-à-Pitre/ Juge

**Professeur Bruno HOEN**, Service de maladies infectieuses, CHU de Pointe-à-Pitre/ Juge

**Docteur Hélène BENICHOU**, Service de gynécologie-obstétrique, CHU de Pointe-à-Pitre/ Directeur de thèse