

**UNIVERSITE MOHAMMED V -SOUISSI-
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-**

ANNEE: 2013

THESE N°: 43

**RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC DE
VAGINITE ET DE VAGINOSE**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

*Mlle. BOUICH Meryeme
Née le 26 octobre 1985 à Midelt*

pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : lactobacillus, Gardnerella vaginalis, mobiluncus, clue cells, vaginites infectieuses, vaginose bactérienne.

MEMBRES DE JURY

Mr. M. ZOUHDI
Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mme. S. EL HAMZAOU
Professeur de Microbiologie

RAPPORTEUR

Mme. S. TELLAL
Professeur de Biochimie clinique

Mme. F. JABOURIK
Professeur de Pédiatrie

}
}

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
10. Pr. TAOBANE Hamid*
Mai et Novembre 1982
11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUDA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie –Réanimation
Chirurgie Thoracique

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENS Aid Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
32. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie

- 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 41. Pr. LACHKAR Hassan
- 42. Pr. OHAYON Victor*
- 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Chimie-Toxicologie Expertise
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Neurologie

Décembre 1988

- 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
- 45. Pr. DAFIRI Rachida
- 46. Pr. FAIK Mohamed
- 47. Pr. HERMAS Mohamed
- 48. Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
 Radiologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 49. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 50. Pr. AOUNI Mohamed
- 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 53. Pr. CHAD Bouziane
- 54. Pr. CHKOFF Rachid
- 55. Pr. KHARBACH Aïcha
- 56. Pr. MANSOURI Fatima
- 57. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 58. Pr. SEDRATI Omar*
- 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
 Médecine Interne
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 61. Pr. ATMANI Mohamed*
- 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
- 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
- 67. Pr. BENSOUDA Yahia
- 68. Pr. BERRAHO Amina
- 69. Pr. BEZZAD Rachid
- 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 71. Pr. CHANA El Houssaine*
- 72. Pr. CHERRAH Yahia

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie

- | | |
|--|--|
| 73. Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 74. Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 76. Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 77. Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 78. Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et |
| Hygiène | |
| 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 80. Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | |
|--|-------------------------|
| 81. Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 82. Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 83. Pr. BENSOUA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |
| 85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza | Gastro-Entérologie |
| 86. Pr. CHRAIBI Chafiq | Gynécologie Obstétrique |
| 87. Pr. DAOUDI Rajae | Ophthalmologie |
| 88. Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 89. Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 91. Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 92. Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 93. Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 95. Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 96. Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | |
|--|---|
| 97. Pr. AGNAOU Lahcen | Ophthalmologie |
| 98. Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophthalmologie |
| 100. Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 101. Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 102. Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 103. Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 106. Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 108. Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 112. Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 113. Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 114. Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 115. Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 116. Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |

117. Pr. JELTHI Ahmed
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
 120. Pr. OULBACHA Said
 121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina
 137. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
 139. Pr. AMRAOUI Mohamed
 140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
 141. Pr. BARGACH Samir
 142. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
 143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 144. Pr. DIMOU M'barek*
 145. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 146. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 147. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 148. Pr. FERHATI Driss
 149. Pr. HASSOUNI Fadil

 150. Pr. HDA Abdelhamid*
 151. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 152. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 153. Pr. MANSOURI Aziz
 154. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 155. Pr. RZIN Abdelkader*
 156. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 157. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique
 et Hygiène

 Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

Décembre 1996

158. Pr. AMIL Touriya*
 159. Pr. BELKACEM Rachid
 160. Pr. BELMAHI Amin
 161. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 162. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 163. Pr. EL MELLOUKI Ouafac*
 164. Pr. GAOUZI Ahmed
 165. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 166. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 167. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 168. Pr. MOULINE Soumaya
 169. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 170. Pr. OUZEDDOUN Naima
 171. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

172. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 173. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 174. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 175. Pr. BIROUK Nazha
 176. Pr. BOULAICH Mohamed
 177. Pr. CHAOUIR Souad*
 178. Pr. DERRAZ Said
 179. Pr. ERREIMI Naima
 180. Pr. FELLAT Nadia
 181. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 182. Pr. HAIMEUR Charki*
 183. Pr. KANOUNI NAWAL
 184. Pr. KOUTANI Abdellatif
 185. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 186. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 187. Pr. NAZI M'barek*
 188. Pr. OUAHABI Hamid*
 189. Pr. SAFI Lahcen*
 190. Pr. TAOUFIQ Jallal
 191. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

192. Pr. AFIFI RAJAA
 193. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 194. Pr. ALOUANE Mohammed*
 195. Pr. BENOMAR ALI
 196. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 197. Pr. ER RIHANI Hassan
 198. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 199. Pr. KABBAJ Najat
 200. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptisiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie-Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Pneumo-ptisiologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

201. Pr. BENKIRANE Majid*
202. Pr. KHATOURI ALI*
203. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

204. Pr. ABID Ahmed*
205. Pr. AIT OUMAR Hassan
206. Pr. BENCHERIF My Zahid
207. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
208. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
209. Pr. CHAOUI Zineb
210. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
211. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
212. Pr. EL FTOUH Mustapha
213. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
214. Pr. EL OTMANY Azzedine
215. Pr. GHANNAM Rachid
216. Pr. HAMMANI Lahcen
217. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
218. Pr. ISMAILI Hassane*
219. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
220. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
221. Pr. TACHINANTE Rajae
222. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

223. Pr. AIDI Saadia
224. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
225. Pr. AJANA Fatima Zohra
226. Pr. BENAMR Said
227. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
228. Pr. CHERTI Mohammed
229. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
230. Pr. EL HASSANI Amine
231. Pr. EL IDGHIRI Hassan
232. Pr. EL KHADER Khalid
233. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
234. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
235. Pr. HSSAIDA Rachid*
236. Pr. LACHKAR Azzouz

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie

237. Pr. LAHLOU Abdou
238. Pr. MAFTAH Mohamed*
239. Pr. MAHASSINI Najat
240. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
241. Pr. NASSIH Mohamed*
242. Pr. ROUIMI Abdelhadi
Décembre 2001

243. Pr. ABABOU Adil
244. Pr. AOUAD Aicha
245. Pr. BALKHI Hicham*
246. Pr. BELMEKKI Mohammed
247. Pr. BENABDELJLIL Maria
248. Pr. BENAMAR Loubna
249. Pr. BENAMOR Jouda
250. Pr. BENELBARHDADI Imane
251. Pr. BENNANI Rajae
252. Pr. BENOUACHANE Thami
253. Pr. BENYOUSSEF Khalil
254. Pr. BERRADA Rachid
255. Pr. BEZZA Ahmed*
256. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
257. Pr. BOUHOUCHE Rachida
258. Pr. BOUMDIN El Hassane*
259. Pr. CHAT Latifa
260. Pr. CHELLAOUI Mounia
261. Pr. DAALI Mustapha*
262. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
263. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
264. Pr. EL HIJRI Ahmed
265. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
266. Pr. EL MADHI Tarik
267. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
268. Pr. EL OUNANI Mohamed
269. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
270. Pr. ETTAIR Said
271. Pr. GAZZAZ Miloudi*
272. Pr. GOURINDA Hassan
273. Pr. HRORA Abdelmalek
274. Pr. KABBAJ Saad
275. Pr. KABIRI EL Hassane*
276. Pr. LAMRANI Moulay Omar
277. Pr. LEKEHAL Brahim
278. Pr. MAHASSIN Fattouma*
279. Pr. MEDARHRI Jalil

Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale

280. Pr. MIKDAME Mohammed*
 281. Pr. MOHSINE Raouf
 282. Pr. NABIL Samira
 283. Pr. NOUINI Yassine
 284. Pr. OUALIM Zouhir*
 285. Pr. SABBAH Farid
 286. Pr. SEFIANI Yasser
 287. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 288. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

289. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 290. Pr. AMEUR Ahmed *
 291. Pr. AMRI Rachida
 292. Pr. AOURARH Aziz*
 293. Pr. BAMOU Youssef *
 294. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 295. Pr. BENBOUAZZA Karima
 296. Pr. BENZEKRI Laila
 297. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 298. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 299. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
 300. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 301. Pr. CHKIRATE Bouchra
 302. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 303. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 304. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 305. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 306. Pr. EL MANSARI Omar*
 307. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 308. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 309. Pr. HADDOUR Leila
 310. Pr. HAJJI Zakia
 311. Pr. IKEN Ali
 312. Pr. ISMAEL Farid
 313. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 314. Pr. KRIOULE Yamina
 315. Pr. LAGHMARI Mina
 316. Pr. MABROUK Hfid*
 317. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 318. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 319. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 320. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 321. Pr. OUJILAL Abdelilah

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie

322. Pr. RACHID Khalid *
 323. Pr. RAISS Mohamed
 324. Pr. RHOU Hakima
 325. Pr. SIAH Samir *
 326. Pr. THIMOU Amal
 327. Pr. ZENTAR Aziz*
 328. Pr. ZRARA Ibtisam*

Traumatologie Orthopédie
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

329. Pr. ABDELLAH El Hassan
 330. Pr. AMRANI Mariam
 331. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 332. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 333. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 334. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 335. Pr. BOULAADAS Malik
 336. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 337. Pr. CHAGAR Belkacem*
 338. Pr. CHERRADI Nadia
 339. Pr. EL FENNI Jamal*
 340. Pr. EL HANCHI ZAKI
 341. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 342. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 343. Pr. HACHI Hafid
 344. Pr. JABOUIRIK Fatima
 345. Pr. KARMANE Abdelouahed
 346. Pr. KHABOUZE Samira
 347. Pr. KHARMAZ Mohamed
 348. Pr. LEZREK Mohammed*
 349. Pr. MOUGHIL Said
 350. Pr. NAOUMI Asmae*
 351. Pr. SAADI Nozha
 352. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 353. Pr. TARIB Abdelilah*
 354. Pr. TIJAMI Fouad
 355. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

356. **Janvier 2005**

357. Pr. ABBASSI Abdellah
 358. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 359. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 360. Pr. ALLALI Fadoua
 361. Pr. AMAR Yamama
 362. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 363. Pr. AZIZ Nouredine*
 364. Pr. BAHIRI Rachid

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie

365. Pr. BARKAT Amina
 366. Pr. BENHALIMA Hanane
 367. Pr. BENHARBIT Mohamed
 368. Pr. BENYASS Aatif
 369. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 370. Pr. BOUKLATA Salwa
 371. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 372. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 373. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 374. Pr. HAJJI Leila
 375. Pr. HESSISSEN Leila
 376. Pr. JIDAL Mohamed*
 377. Pr. KARIM Abdelouahed
 378. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 379. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 380. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 381. Pr. NIAMANE Radouane*
 382. Pr. RAGALA Abdelhak
 383. Pr. SBIHI Souad
 384. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 385. Pr. ZERAIDI Najja

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AKJOUJ Saïd*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan

- Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

- Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Chirurgie Cardio - Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie

446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie

487. Pr. MELLAL Zakaria
488. Pr. AMMAR Haddou *
489. Pr. AOUI Sarra
490. Pr. TLIGUI Houssain
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
492. Pr. ACHACHI Leila
493. Pr. MARC Karima
494. Pr. BENZIANE Hamid *
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
496. Pr. EL OMARI Fatima
497. Pr. MAHI Mohamed *
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
499. Pr. KEBDANI Tayeb
500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Ophtalmologie
ORL
Parasitologie
Parasitologie
Parasitologie
Pneumo phtisiologie
Pneumo phtisiologie
Pharmacie clinique
Pharmacie galénique
Psychiatrie
Radiologie
Radiologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Radiothérapie
Réanimation médicale
Réanimation médicale
Traumatologie orthopédie
Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimiHachemi*

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie

Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	Pharmacologie
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** *Enseignants Militaire***

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus chers*

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette Thèse... ✍️

A mes très chers parents

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite. Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous soyez fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

J'espère être la fille que vous aviez voulu que je sois, et je m'efforcerai d'être digne de ce que vous auriez souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement.

Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé, longue vie et vous garder à mes côtés le plus longtemps possible

Je vous adore

A mon très cher frère Fouad et sa femme, et mes très chères sœurs

Amal et Asmaa

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fier.

J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux,

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore

A Mes grands parents

Aucune expression ne pourrait exprimer à leur juste valeur, la reconnaissance, le soutien, le respect et l'estime que je vous dois.

Puisse Dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité.

A mes oncles et tantes,

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous dédie ce travail.

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

A mes très chères amies

soukaina amellal, Lamyae yachi, Meriama houfar, soukaina solbi, Oumnia, fatima benkhalil, siham dihi, ghizlane souni, laïla boussta.

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts et votre dévouement.

Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches, nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les moments qu'on a passés ensemble. A notre belle amitié.

Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans votre vie et vous protège.

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

Remerciement

A notre maître et président de thèse
Monsieur Mimoun Zouhdi
Professeur de Microbiologie

*A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de
notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde
reconnaissance pour vos qualités humaine*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement
ont toujours suscité notre admiration.*

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime

A notre maître et rapporteur de thèse
Madame Sakina El Hamzaoui
Professeur de Microbiologie

Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre maître et juge de thèse
Madame Saida Tellal
Professeur de Biochimie et Biochimie clinique

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites
en siégeant parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre
profond respect.*

A notre maître et juge de thèse
Madame Fatima Jabourik
Professeur de Pédiatrie

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en

Acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre

Plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux,

Liste des figures

- Figure 1 :** Aspect d'une sécrétion vaginale normale : Coloration de Papanicolaou Grossissement X 100
- Figure 2 :** Flore lactobacillaire normale : Coloration de Gram : Grossissement X 400
- Figure 3 :** Cellule épithéliale desquamant et entraînant avec elle les bactéries adhérentes : Coloration de Gram ; Grossissement X 400.
- Figure 4 :** Coupe histologique de la muqueuse endocervicale : Epithélium cylindrique ; Coloration – hémalum éosine ; Grossissement X 100.
- Figure 5:** Coupe histologique de la zone de jonction Exocol-Endocol ; Hémalum éosine, Grossissement X 100.
- Figure 6 :** Ciliature normale de l'épithélium tubaire, chez la femme, Microscopie électronique (P.A. Mårdh) .
- Figure 6' :** Frottis d'endocol avec polynucléaires et flore pauvre.
- Figure 7 :** Flore commensale « opportuniste » à Gram positif : Coloration de Gram ; Grossissement X 400.
- Figure 8 :** Flore commensale non « adhérente » : Coloration de Gram ; Grossissement X 400.
- Figure 9 :** Flore microbienne « adhérente » : Coloration de Gram ; Grossissement X 400
- Figure 10 :** Flore bactérienne normale : Coloration de Gram, absence de réaction Grossissement X 400.
- Figure 11 :** Même préparation observée à l'état frais ; Grossissement X 400
- Figure 12 :** Etat inflammatoire de l'endocol. Coloration de Papanicolaou ; Grossissement X 400.
- Figure 13 :** Coupe histologique de la muqueuse endocervicale : Coloration à l'aide d'un anticorps monoclonal anti IgA. Observer le film muqueux d'IgA sécrétoires et les follicules sous-jacent
- Figure 14:** Colonies hémolytiques de lactobacilles sur gélose chocolat
- Figure 15 :** Clue-cells à *Gardnerella vaginalis* : Coloration de Gram ; Grossissement X 400
- Figure 16 :** « Comma-cell » à *Mobiluncus* : Coloration de Gram : Grossissement X 400
- Figure 17 :** Cytolyse lactobacillaire : Coloration de Gram ; Grossissement x 400
- Figure 18 :** Conjonctivite du Nouveau-né à *Neisseria gonorrhoeae*
- Figure 19 :** Conjonctivite de l'enfant à *Neisseria gonorrhoeae*
- Figure 20 :** Conjonctivite de l'adulte à *Neisseria gonorrhoeae* (Professeur A. Siboulet.)
- Figure 21 :** Urétrite aigüe masculine à *Neisseira gonorrhoeae*

Figure 22 : Cervicite purulente à *Neisseria gonorrhoeae* (Professeur A. Siboulet)

Figure 23 : aspect microscopique

Figure 24 : Frottis d'urétrite aigüe à Gonocoques : Coloration de Gram : diplocoques à Gram négatif « intra-cellulaires »

Figure 25 : Colonies de *Neisseria gonorrhoeae* : milieu de Thayer Martin

Figure 26 : Tube contenant du milieu pour la recherche de gonocoque par hybridation moléculaire.

Figure 27 : identification du Gonocoque : milieu contenant, dans les compartiments respectifs (Glucose, fructose, maltose et saccharose) ; le gonocoque utilise seulement le glucose

Figure 28: Phénotype T2 des colonies de *Neisseria gonorrhoeae*, sur milieu NYC (CDC-Atlanta)

Figure 28' : Phénotype T1 des colonies de *Neisseria gonorrhoeae*, sur milieu NYC (CDC-Atlanta)

Figure 29 : Auxotype de *Neisseria gonorrhoeae* Hypoxantine dépendant : milieu NEDA (naphtyéthylène diamine) dépourvu (NEDA) d'hypoxanthine.

Figure 29' : Auxotype de *Neisseria gonorrhoeae* Proline dépendant milieu NEDA (naphtyéthylène diamine) dépourvu de proline.

Figure 30: Souches de gonocoques productrices de Béta-lactomase à 3heures et à 9 heures ;

A 11 heures et 1 heure deux souches non productrices

Figure 31 : Souche de Gonocoque sensible aux bêta-lactamines

Figure 31' : Souche de Gonocoque Résistant: milieu NYC à la Pénicilline

Figure 32 : Caractérisation des plasmides isolés de certaines souches de Gonocoques :

Gel d'agarose et coloration des séquences de DNA

Figure 33 : *Chlamydia trachomatis*

Figure 34 : Zone ciliaire détruite au niveau de la muqueuse tubaire (P.A. Mårdh)

Figure 35 : Physiopathologie de l'infection urogénitale féminine à *Chlamydia trachomatis*.

IL, interleukine; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony- stimulating factor.

Figure 36 : Coupe d'une inclusion Chlamydienne, montrant des corps réticulés perméables et des corps élémentaires « opaques » aux électrons : Microscopie électronique.

Figure 37 : **A :** Zone de prédilection pour l'infection par les bactéries pathogènes : coupe histologique de la zone de jonction exocol-endocol colorée à l'hémalum éosine ; Grossissement x 100.

Figure 38: Spéculum à usage unique, ouvert, pour l'exploration du col.

Figure 39: Coupe sagittale de la cavité vaginale et de l'endomètre, montrant l'insertion d'une « cytotrosse-Plus » pour le recueil des cellules cylindriques de l'endocol

Figure 40 : Aspect classique de la Mycose vulvo-vaginale, "érythémateuse".

Figure 41 : Mycose vaginale avec ulcérations multiples.

Figure 42 : Vulvite mycosique

Figure 43 : *Trichomonas vaginalis* obtenus en culture et colorés au Giemsa

Figure 44 : Vulvite aigue

Figure 45 : Leucorrhées mousseuses et aérées

Figure 46: Infection à *Trichomonas vaginalis*, état frais : cellules épithéliales, polynucléaires, au centre un amas de parasites mobiles

Figure 47 : Amas de *Trichomonas* en « contraste de phase » : grossissement x 400

Figure 48: Sécrétion vaginale observée à « l'état frais » dans une goutte de bleu crésyl à 0.5% : *Trichomonas vaginalis*, polynucléaires et cellules épithéliales.

Figure 49: Forme altérée de *Trichomonas vaginalis* : Coloration au May Grunwald Giemsa

Figure 50 : Frottis de sécrétion vaginale à *Trichomonas vaginalis*, Coloration « Acridine – Orange » ; Grossissement x 200. On notera l'importance de la réaction inflammatoire

Figure 51: Même type de sécrétion coloré par l'Orangé d'acridine ; Grossissement x 400. On notera l'abondance de la flore microbienne

Figure 52 : Vaginite à *Trichomonas* ; Coloration BBL 555; Grossissement x 200

Figure 53 : Vaginite à *Trichomonas vaginalis* ; Coloration BBL 555; Grossissement x 400 immersions

Figure 54 : Vaginite à *Trichomonas vaginalis*; Coloration BBL 555; Grossissement x 400

Figure 55 : Vaginite à *Trichomonas vaginalis* : une curiosité à la coloration de Gram

Figure 56: Culture de *Trichomonas vaginalis* en milieu de Roiron : Coloration May Grundwald Giemsa.

Figure 57: Vaginite à bactéries Gram négatif

Figure 58 : Prolifération anormale de Corynébactéries ; Coloration de Gram ; Grossissement x 250 immersions.

Figure 59: Culture abondante de Lactobacilles sur Gélose - chocolat + Isovitalex (BioMérieux) : Noter la zone d'alpha hémolyse au niveau des colonies

Figure 60: Isolement de *E. coli* sur Hektoën

Figure 61: Isolement de *Protéus* sur Hektoën

Figure 62: Isolement de *Levinea* sur milieu sélectif ; noter l'aspect exubérant des colonies

Figure 63: Frottis de sécrétions vaginales ; Coloration de Gram : Nombreuses « chaînettes de Streptocoques B.

Figure 64 : Isolement de *Streptocoque B* sur gélose au sang : Zone franche de Béta hémolyse

Figure 65 : Agglutination montrant l'appartenance des streptocoques préalablement isolés au groupe B et D (Streptex)

Figure 67 : *Actinomyces israelii*

Figure 68: Frottis endocervical inflammatoire, montrant la présence de courts bacilles à Gram positif : Actinomyces Israéli, isolé après dépose du stérilet.

Figure 69: Isolement de Staphylocoque doré sur gélose au sang.

Figure 70: Identification du Staphylocoque aureus par « Slide-test », mettant en évidence la Protéine A.

Figure71 : interprétation d'un score de nugent

Liste des tableaux

Tableau I Composition de la flore cervico-vaginale normale :

Tableau II Tableau des microorganismes pathogènes responsables des IST Majeures, pouvant entraîner des complications graves

Tableau III Méthodes directes de mise en évidence de *Chlamydia trachomatis*

Tableau IV Stratégies diagnostiques de l'infection urogénitale à *C. trachomatis*

Tableau V la sensibilité des espèces *Candida* par rapport à certains antifongiques testés

Tableau VI Traitement topique de la candidose vulvovaginale.

Tableau VII Infections urogénitales à mycoplasmes.

Tableau VIII Activité des antibiotiques sur les mycoplasmes génitaux.

Liste des abréviations

Ca : candida albicans

C.trachomatis : Chlamydia trachomatis

CVV : candidose vulvo-vaginale

CCVR : candidose vulvo-vaginale récidivante

EIA : immunoenzymatique

GEU : grossesse extrautérine

HLA : les antigènes des leucocytes humains

HSV : herpès simplex virus

IFD : immunofluorescence directe

IST : infections sexuellement transmissible

LPS : lipopolysaccharidique

MIF : microimmunofluorescence

NEDA : naphtyéthylène diamine

PCR : polymérase chain réaction

PMME : protéine majeure de la membrane externe

TV: *Trichomonas vaginalis*

U.Urealyticum: ureaplasma urealyticum

L'E.C.B.U : l'examen cytobactériologique des urines

Sommaire

I- INTRODUCTION	
II-LE MILIEU NATUREL	
II.1. La Flore bactérienne commensale.....	
II.2. La notion d'équilibre et de défense.....	
II.2.1. Les facteurs de régulation	
II.2.2. Composition de la flore vaginale normale.....	
III-LA PATHOLOGIE DES VOIES VAGINALES BASSES	
III.1. La gonococcie et les infections à neisseria	
III.1.1 Les aspects cliniques	
III.1.2. Diagnostic.....	
III.1.3. Physiopathogénie de l'infection gonococcique	
III.1.4. Traitement	
III.2. Les infections à Chlamydia trachomatis.....	
III.2.1.Les Caractères généraux de chlamydia.....	
III.2.2.Le trachome (<i>Chlamydia trachomatis</i>).....	
III.2.3.Les infections génitales ou sexuellement transmissibles.....	
III.2.4.Physiopathogénie.....	
III.2.5.la base du diagnostic.....	
III.3. Lesmycoses vaginales.....	
III.3.1. Les agents responsables	
III.3.2. Physiopathogénie de Candida albicans	
III.3.3. L'aspect clinique.....	
III.3.4. Le diagnostic de candidose vaginale.....	
III.3.5. Le traitement	
III.4 Vaginites à trichomonas vaginalis(TV).....	
III.4.1. L'agent causal	
III.4.2. L'aspect clinique.....	
III.4.3. Le diagnostic	
III.4.4. Le traitement	
III.5. Les vaginites bactériennes	

III.5.1. Les entérobactéries.....

III.5.2. Actinomyces Israeli.....

III.5.3. Mycoplasmes urogénitaux.....

III.5.4. Le staphylocoque doré pathogène

III.6. Les vaginoses bactériennes.....

III.6.1. Epidémiologie.....

III.6.2. clinique.....

III.6.3. formes cliniques.....

III.6.4. complications obstétricales.....

III.6.5. vaginose bactérienne et infection sexuellement transmissible

III.6.6. vaginose bactérienne et VIH

III.6.7. microbiologie de la vaginose bactérienne

III.6.8. diagnostic microbiologique

III.6.9 traitement

IV- CONCLUSION

ANNEXE

RESUME

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. INTRODUCTION

I.INTRODUCTION

Un processus inflammatoire localisé au niveau de la cavité vaginale, peut être consécutif à la présence d'un ou de plusieurs agents infectieux associés : bactéries, parasites, virus.

Ce processus peut être localisé à la muqueuse vaginale seule – on parle alors de vaginite simple –ou au contraire il peut s'étendre aux muqueuses voisines – et il s'agira dans ce cas et vulvo-vaginite voire d'inflammation cervico-vaginale, ou simplement d'urétrite.

Les vaginites peuvent être primaires ou secondaires.

Dans la vaginite primaire, l'agent pathogène est, dans la majorité des cas, d'origine exogène. Son implantation et son développement dans la cavité vaginale nécessitent des conditions très particulières, qui peuvent varier selon l'agent en cause et provoquent en règle générale une réaction inflammatoire. Elle se traduit par un écoulement purulent (leucorrhée) où l'on mettra en évidence le « pathogène » responsable.

Il s'agit le plus souvent de *Trichomonas vaginalis* ou de *Candida albicans* qui sont en cause mais bien d'autres micro-organismes, même de commensaux habituels peuvent, dans certaines circonstances (cofacteurs), entraîner le même type de pathologie.

La vaginite secondaire est plutôt la conséquence d'une infection urétrale ou cervicale due le plus souvent à un pathogène sexuellement transmissible (*Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia Trachomatis, mycoplasmes uro-génitaux*).

De même, les viroses génitales (*Herpès virus, Papillomavirus, Parvovirus*) peuvent se compliquer souvent de vaginites parfois très intenses.

La vaginose bactérienne (en principe sans inflammation) correspond à un processus complexe qui résulte d'un déséquilibre de l'antibiose vaginale, exercée habituellement par certaines espèces de lactobacilles qui jouent un rôle inhibiteur pour d'autres bactéries en particulier *Gardnerella vaginalis*.

Pendant longtemps il a été admis que ces lactobacilles produisaient de l'acide lactique, à partir du glycogène que contiennent les cellules intermédiaires de l'épithélium vaginal malpighien. L'acide produit permettrait de maintenir un pH acide défavorable à la survie d'autres bactéries. En fait, le rôle relatif à ces lactobacilles, comme facteur stimulateur de la glycogénèse n'a jamais été établi de façon certaine. Il semblerait que leur effet protecteur soit plutôt lié à

l'action de certains enzymes (endopeptidases) produits par ces bactéries et, de métabolites toxiques qui s'accumuleraient au cours de la multiplication et de la survie de ces bactéries.

La flore lactobacillaire est elle-même contrôlée par la présence de bactériocines appelées Lactocines produites par une majorité des espèces habituellement rencontrées dans les cavités naturelles de l'homme. *Lactobacillus acidophilus* est le plus fréquent mais d'autres espèces peuvent être isolées : *L. fermentans*, *L. brevis*, *L. Casei*, *L. Leshmania*, *L. Salivarium*, *L. Lactis* et *L. Cellobiosis*.

La notion de déséquilibre de flore suppose la connaissance d'une flore normale de référence ; or, celle-ci reste mal définie. De plus, la dégradation de la flore génitale n'est pas univoque d'où les notions de déséquilibre de flore sans vaginose, de vaginose partielle ou de vaginite aérobie et la nécessité de définir la vaginose sur des critères précis [1].

Il apparaît évident que la « vaginose bactérienne » est consécutive à un phénomène complexe – où interviennent de nombreux cofacteurs qui ne sont pas encore totalement reconnus (variations hormonales, antibiothérapie, corps étrangers) ayant pour conséquence une perturbation passagère de l'écosystème vaginal, il s'agit donc plus exactement d'une « Bactériose vaginale ».

Il semble par ailleurs que des modifications de l'immunité locale sous l'effet soient principalement à l'origine de ce phénomène. En règle générale, la « bactériose vaginale » ne s'accompagne pas de réaction inflammatoire, tout au moins au cours du processus d'installation.

En revanche, cet aspect peut être modifié en fonction de la nature des bactéries qui prédominent, du taux de prolifération de bactéries commensales habituelles et de l'état d'intégrité préalable de l'épithélium de revêtement de la cavité vaginale. Une ectopie vaginale de l'épithélium cylindrique de l'endocol (ectropion), s'accompagne fréquemment d'une inflammation locale qui peut modifier la structure de l'environnement, source d'une prolifération anormale des bactéries commensales ou devenir une proie facile pour des bactéries pathogènes sexuellement transmissibles. Une virose préexistante (HSV, Papillomavirus) peut être, également un facteur facilitant une infection bactérienne [1,2].

*II. LE MILIEU NATUREL,
LES VOIES GÉNITALES
BASSES*

II. LE MILIEU NATUREL, LES VOIES GÉNITALES BASSES

La cavité vaginale, comme toutes les cavités naturelles, est tapissée d'un épithélium malpighien constitué de plusieurs couches cellulaires superposées (épithélium pluristratifié) qui se renouvellent constamment sous l'effet synergique des hormones sexuelles. Cependant, l'humidification constante des muqueuses en raison de la sécrétion des glandes sous-jacentes et l'absence de cornification (kératinisation), facilitent le phénomène d'adhérence bactérienne.

II.1- La flore bactérienne commensale

Les voies génitales basses sont normalement habitées par de très nombreuses bactéries, de type varié, dont l'équilibre et la nature conditionnent l'état physiologique (fig1).

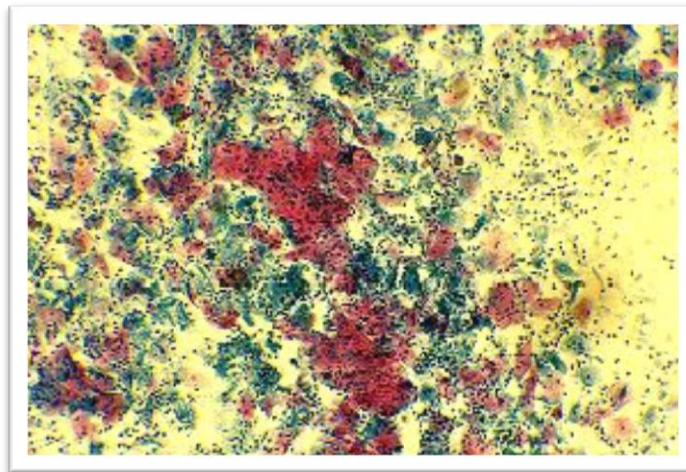


Figure 1 : Aspect d'une sécrétion vaginale normale : Coloration de Papanicolaou ;
Grossissement X 100[2]

De ce fait, les cellules vaginales sont colonisées en permanence par ces bactéries qui y puisent ainsi les éléments nutritifs permettant leur prolifération et donc leur renouvellement.

La flore bactérienne commensale constitue la première ligne de défense contre toute agression microbienne. Le vagin est une cavité « septique » contenant une flore microbienne normale, qui peut subir des modifications importantes physiologiques sous l'influence de nombreux facteurs tels que : l'âge, l'imprégnation hormonale, l'activité sexuelle, contraception, conditions hygiéniques [3,4]

L'écologie vaginale d'une femme saine comporte donc un système bactérien dynamique et mouvant en fonction des différents stades de la vie génitale. Les bactéries dominantes au sein de la flore vaginale d'une femme normale sont les lactobacilles (fig2) (genre *Lactobacillus spp*, au moins 8 espèces) et leur concentration peut atteindre 10^7 ufc/ml de sécrétion vaginale. Leur présence assure l'équilibre écologique du vagin, notamment par leur pouvoir acidifiant (hydrolyse du glycogène en acide lactique), le pH vaginal étant maintenu entre 3,8 et 4,5 mesuré au niveau des culs-de-sac latéraux et antérieurs du vagin. Ce pH acide inhibe la multiplication de la plupart des pathogènes [3,5].

De plus le peroxyde d'hydrogène H₂O₂ sécrété par les lactobacilles peut exercer un effet inhibiteur sur *Gardnerella vaginalis* et les Neisseria.

D'autres espèces sont présentes à des taux très variables parmi lesquelles dominent des espèces anaérobies : *Peptostreptococci*, *Prevotella bivia*, *Prevotellaspp*, *Bacteroides spp*, *Eubacterium spp* (tableau 1). La présence de *Mycoplasma hominis* ou d'*Ureaplasma urealyticum* est inconstante et pose la question de la pathogénicité potentielle de ces 2 espèces particulières. On peut isoler aussi au sein de la flore vaginale normale *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* et d'autres entérobactéries mais en proportions infimes et occasionnelles. L'essentiel de la défense microbienne génitale est assuré par les lactobacilles sécréteurs de peroxyde d'hydrogène [3,4,5].

Tableau I Composition de la flore cervico-vaginale normale [3]

Espèces Bactériennes	Flore normale
<i>Lactobacillus spp</i>	++++ = $\geq 10^7$ ufc/ml*
<i>Veillonella</i>	+++
Cocci Gram + ANA	+++
<i>Prevotella</i>	++
<i>Porphyromonas</i>	++
<i>Fusobacterium</i>	+
<i>Atopobium vaginae</i>	+
<i>Gardnerella</i>	±
<i>Mobiluncus</i>	⊗±
<i>E. coli</i>	(±)
<i>S. aureus</i>	(±)
<i>Chlamydia sp</i>	+ (NE)
<i>Mycoplasma spp</i>	(±)

*++++ = $\geq 10^7$ ufc/ml/sécrétions vaginales NE : non évaluable ; ANA : anaérobies.

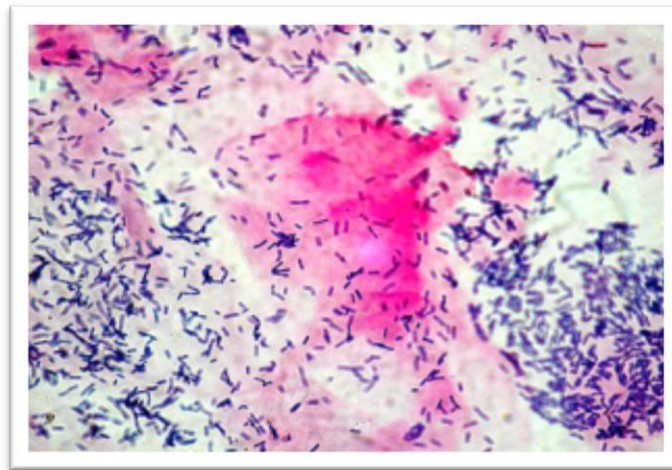


Figure 2 : Flore lactobacillaire normale : Coloration de Gram : Grossissement X 400[2]

Au cours de leur différenciation et de leur maturation, les cellules situées en surface se détachent régulièrement, entraînant avec elles les bactéries adhérentes. Ce phénomène participe au maintien de l'équilibre écologique vaginal (fig3).

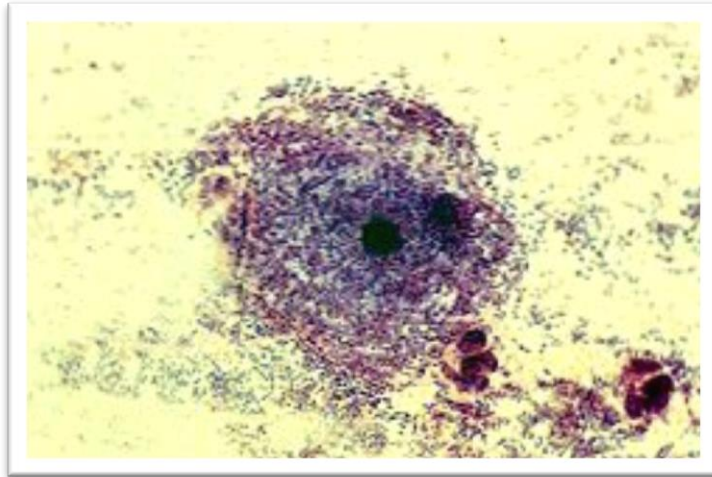


Figure 3 : Cellule épithéliale desquamant et entraînant avec elle les bactéries adhérentes :
Coloration de Gram ; Grossissement X 400[2].

Il est évident que toute solution de continuité dans l'épithélium de surface survenant à l'occasion d'un micro-traumatisme ou d'un processus pathologique local (chancres, macule ou vésicule herpétique), peut favoriser le passage dans les couches profondes, voire le chorion de microorganismes qui, occasionnellement pathogènes, peuvent provoquer une lésion ou une infection s'accompagnant d'une réaction inflammatoire locale.

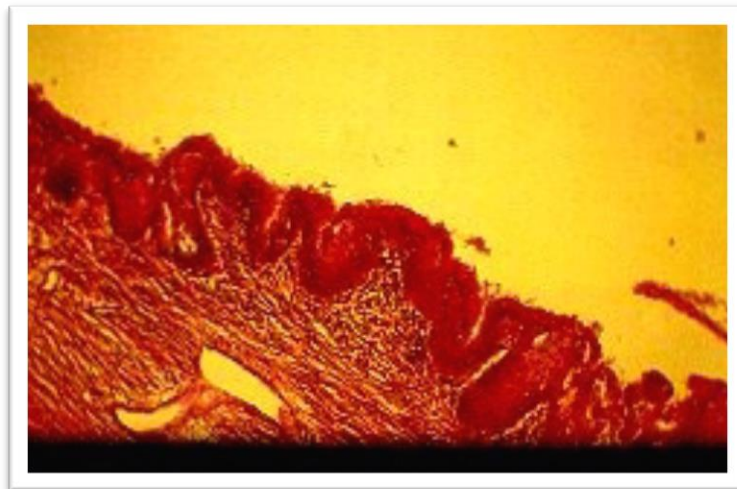


Figure 4 : Coupe histologique de la muqueuse endocervicale : Epithélium cylindrique ;
Coloration – hémalum éosine ; Grossissement X 100[2].

Bien qu'il n'existe pas de kératinisation au niveau des muqueuses comme c'est le cas au niveau de l'épiderme, de nombreuses glandes sécrètent du mucus riche en protéases qui digèrent, détachent et détruisent bon nombre des bactéries et de virus exogènes non adaptés (fig4).

Au niveau du col, le revêtement pluristratifié se continue, à l'intérieur, par un épithélium cylindrique constitué d'une seule assise cellulaire. Entre les deux se situe un épithélium de transition fait seulement de trois ou quatre couches cellulaires superposées qui sont souvent sollicitées dans les problèmes de régénération cellulaire représentant ainsi une zone cible particulièrement importante (fig5).

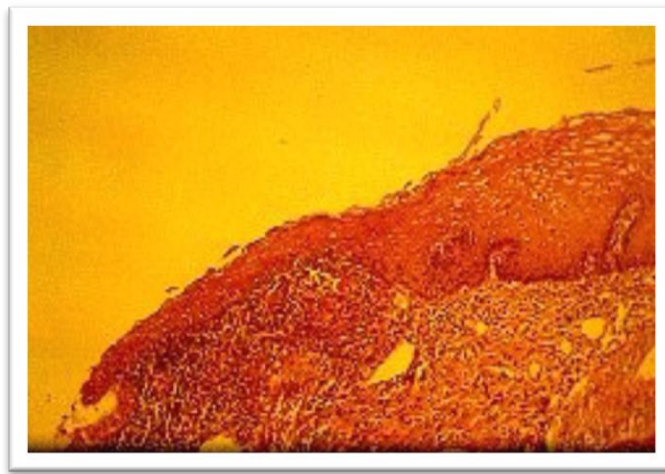


Figure 5: Coupe histologique de la zone de jonction Exocol-Endocol ; Hémalum éosine, Grossissement X 100[2].

Les cellules qui le composent sont ciliées par endroits et le mouvement constant et rythmé des cils, crée avec le mucus sécrété par les glandes sous-jacentes, un courant qui participe au mécanisme de défense de l'organisme. Au niveau de l'endocol, les cellules cylindriques sont aussi en contact avec une flore bactérienne moins abondante et moins variée (fig 6).

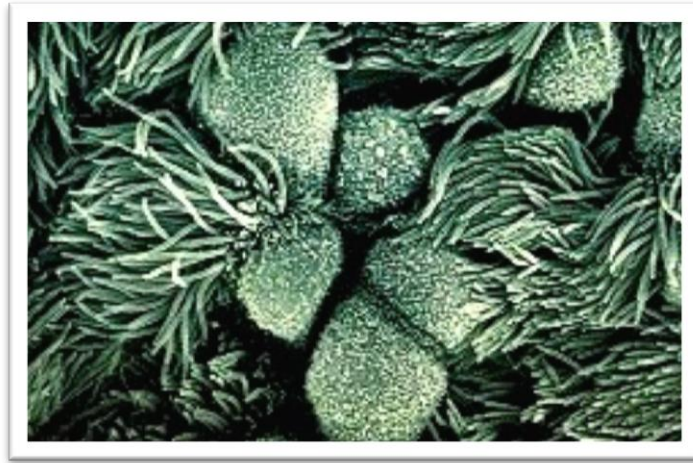


Figure 6 : Ciliature normale de l'épithélium tubaire, chez la femme, *Microscopie électronique (P.A. Mårdh)* [2].

L'épithélium cylindrique qui fait suite tapisse ainsi les surfaces de l'endocol, de l'endomètre et aussi des trompes de Fallope (fig 6')

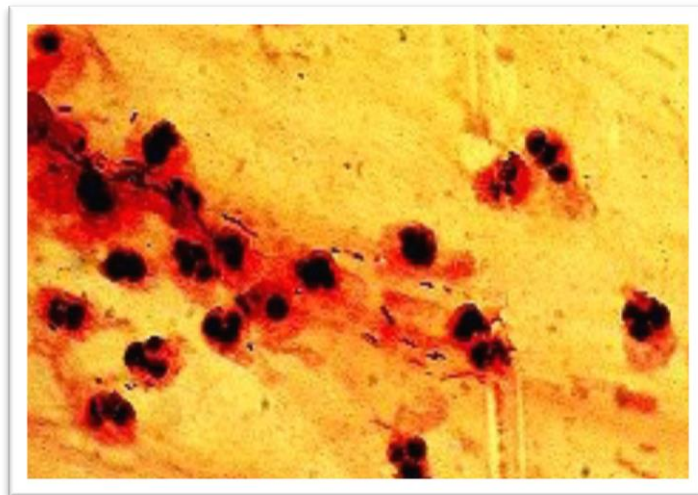


Fig 6' : Frottis d'endocol avec polynucléaires et flore pauvre.[2]

C'est précisément dans cette complexité écologique que réside la principale difficulté d'incriminer, au cours d'un processus inflammatoire la responsabilité d'une bactérie plutôt qu'une autre. Il faut dès lors différencier les micro-organismes pathogènes des bactéries commensales qui normalement participent au bon équilibre écologique.

Le nombre des bactéries pathogènes dont la présence, au niveau des muqueuses génitales, est anormal, semble être relativement restreinte et mérite une étude plus approfondie.

Les infections induites par ces bactéries constituent, en général, les infections sexuellement transmissibles (I.S.T.) tableau II. Parmi les plus fréquentes, il faut citer *Neisseria Gonorrhoeae*(NG), *Chlamydia trachomatis* (Ct), *Treponema pallidum* (TP), *Hemophilus ducrey* (HD), *Trichomonas vaginalis* (TV), les virus Herpès Simples(VHS), les Papillomavirus (HPV).

Tableau II Tableau des microorganismes pathogènes responsables des IST Majeures, pouvant entraîner des complications graves : [2]

Bactéries	Virus
Chlamydiae	Herpès virus
Gonocoques	Papillomas
Trèponènes	HIV
Bacille de Ducrey	(virus immunodéficience humaine)

En revanche, beaucoup d'autres bactéries sont capables de vivre en symbiose dans un état d'équilibre parfait et, dans un environnement bien défini grâce aux interactions déjà évoquées. Dans certains cas, cet état d'équilibre peut être rompu, par des facteurs multiples encore peu connus. Une prolifération anormale de certaines populations bactériennes en résulte. On les appelle des bactéries commensales opportunistes. Il faut citer parmi celles-ci, toute espèce bactérienne dont la prolifération anormale participe à l'instauration d'un syndrome clinique particulier : *Hemophilus Influenzae*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Streptocoques β-hémolytiques* (groupe B), *Staphylocoques*, *Actinomycètes*, certaines entérobactéries, *Neisseria* et même certaines corynébactérie lactobacilles (fig7).

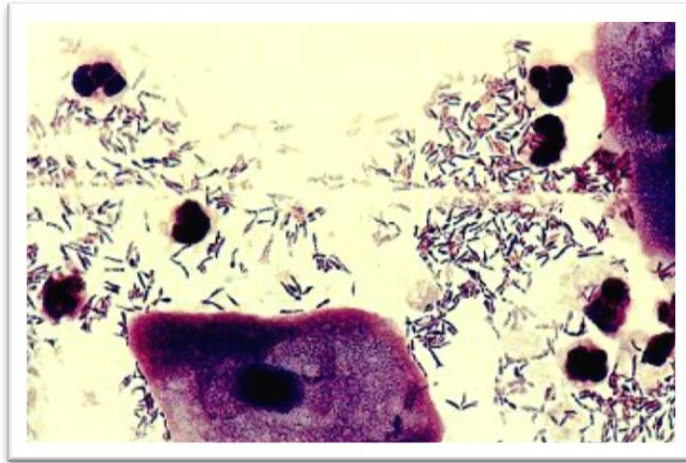


Figure 7 : Flore commensale « opportuniste » à Gram positif : Coloration de Grant ;Grossissement WX 400.[2]

II.2- La notion d'équilibre et de défense des muqueuses

L'équilibre de la flore bactérienne, au niveau des muqueuses, est maintenu grâce au concours de facteurs exogènes et endogènes.

La surface de l'épithélium est recouverte d'une couche hydrophile ou glycocalix qui associée au mucus endocervical, empêche l'adhérence des germes pathogènes. La composition physicochimique de ce mucus est sous la dépendance des œstrogènes.

La plupart des germes d'origine exogène ne montre pas d'affinité pour la muqueuse vaginale et ce manque d'adhérence fait que ces germes transitent simplement par la muqueuse car, sans attache particulière. Ils sont entraînés par le courant liquidien que constitue la glaire cervicale résultant de la sécrétion des glandes de l'endocol (fig8).

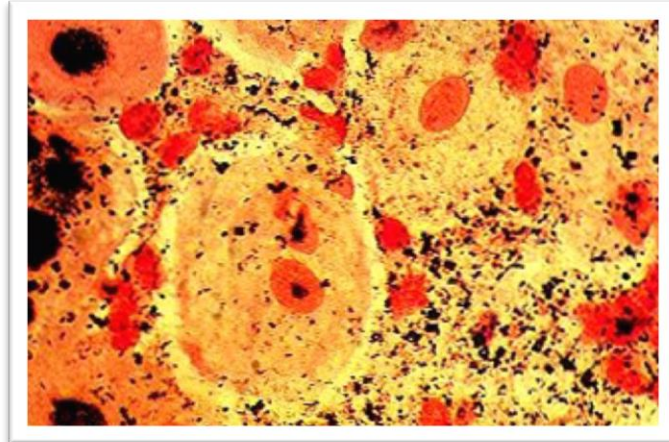


Figure 8 : Flore commensale non « adhérente » : Coloration de Gram ; Grossissement X 400[2].

La composition du mucus endocervical varie en fonction des sécrétions hormonales, au cours du cycle menstruel. Ceci peut expliquer les aspects différents en quantité surtout, de la flore normale que l'on peut observer au cours du cycle menstruel et aux différentes époques de la vie. Ceci est particulièrement vrai dans la période post ménopausique où le manque de stimuli de la muqueuse par les hormones, inhibe le phénomène d'adhérence et raréfie la flore normale fragilisant alors la muqueuse qui devient la cible des opportunistes (vaginite atrophique de la ménopause).

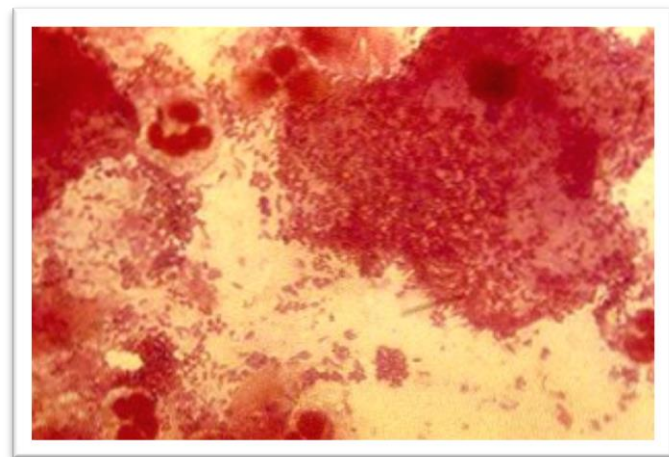


Figure 9 : Flore microbienne « adhérente » : Coloration de Gram ; Grossissement X 400[2]

En revanche, les germes qui ont la capacité d'adhérer aux cellules muqueuses et de s'y multiplier, vont constituer la flore microbienne anormale (fig9)

En général, la colonisation de la cavité vaginale s'observe dès la naissance mais son aspect caractéristique, essentiellement lactobacillaire et/ou corynéforme, ne s'acquiert en réalité qu'après la puberté, ce qui démontre bien l'action prépondérante des hormones.

Si les forces d'attraction et de répulsion ne sont pas négligeables dans le phénomène de l'adhérence bactérienne, il est évident que le rôle des adhésines semble primordial avec des nuances variant d'un individu à un autre.

L'adhésion bactérienne n'entraîne aucune réaction inflammatoire sauf lorsque des germes pathogènes sont en cause (fig 10 et 11)

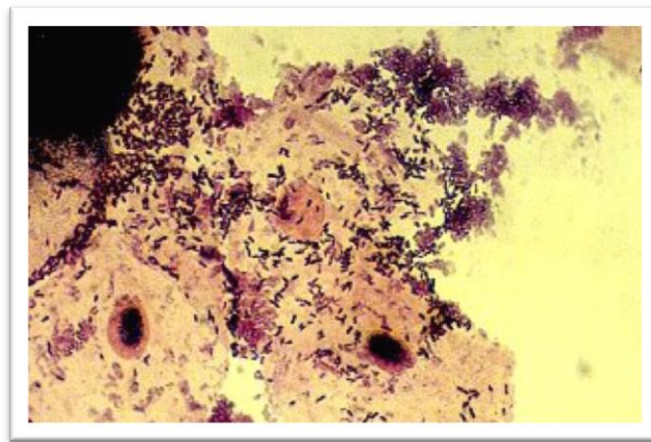


Figure 10 : Flore bactérienne normale : Coloration de Gram, absence de réaction Grossissement X 400[2].

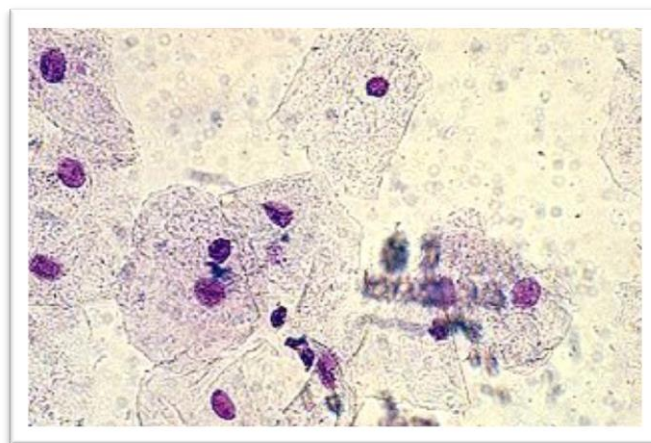


Figure 11 : Même préparation observée à l'état frais ; Grossissement X 400[2]

En revanche d'autres causes non infectieuses peuvent provoquer une inflammation avec un écosystème bactérien tout à fait normal (ectropion, endométriose) (fig12).

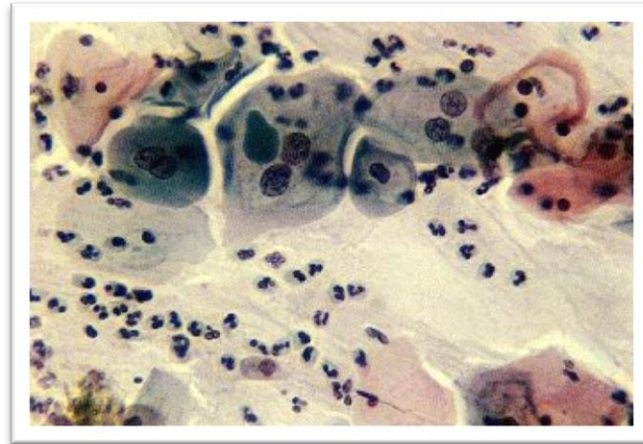


Figure 12 : Etat inflammatoire de l'endocol. Coloration de Papanicolaou ; Grossissement X 400[2].

Une vingtaine d'espèces bactériennes, essentiellement à gram positif, participent à l'équilibre écologique bactérien, avec des variations qualitatives et quantitatives au cours du cycle menstruel.

Les bactéries anaérobies strictes sont quantitativement 2 à 5 fois plus fréquentes que les bactéries aérobies.

Les mycoplasmes uro-génitaux se rangent au nombre de cette flore « normale ».

C'est manifestement le cas pour *Ureaplasma urealyticum*, alors que *Mycoplasma hominis* est plus souvent isolé en grande quantité chez les femmes montrant une pathologie vaginale.

En revanche, ces micro-organismes sont de bons marqueurs d'une activité sexuelle certaine, puisqu'ils sont absents durant la période qui va de l'enfance à la puberté, avant tout rapport sexuel.

La prolifération et la persistance anormale de certaines espèces bactériennes tel que *Listéria monocytogènes*, *Streptocoque B*, *Herpès virus type 2* et *Papillomavirus* au moment de

l'accouchement, sont vraisemblablement corrélées avec les infections du post-partum, une infection puerpérale et/ou néonatales.

II.2.1- Les facteurs de régulation

Les bactéries présentes dans la cavité vaginale, interagissent à l'aide des métabolites intermédiaires formés qui en modifiant l'environnement participent au maintien de l'équilibre écologique. Ainsi l'indice d'oxydoréduction (Redox) abaissé par la prolifération anormale des bactéries anaérobies diminue la capacité phagocytaire des leucocytes et des macrophages de la muqueuse sous-jacente.

Il s'agit pour la plupart d'inhibiteurs de certaines espèces dont l'activité optimale se situe à des pH très acides compatibles avec l'environnement vaginal normal.

Il est probable que d'autres substances normalement présentes dans la cavité vaginale jouent un rôle complémentaire dans le maintien de cet équilibre en créant des synergies microbiennes de prédilection, et en excluant d'autres bactéries.

Ainsi, le mucus endocervical charrie de la lactoferrine, du zinc, du lysozyme et du complément créant au cours des agressions exogènes un environnement idéal pour la phagocytose.

Pour compléter ces défenses naturelles qui participent au maintien de la symbiose vaginale, il suffit de mentionner l'immunité locale particulièrement développée au niveau des innombrables formations lymphoïdes de la sous-muqueuse et qui réalisent la synthèse des anticorps. C'est le cas pour les IgA à activité anticorps et les IgA sécrétoires opsonisantes mais également les IgG et les IgM (fig13).

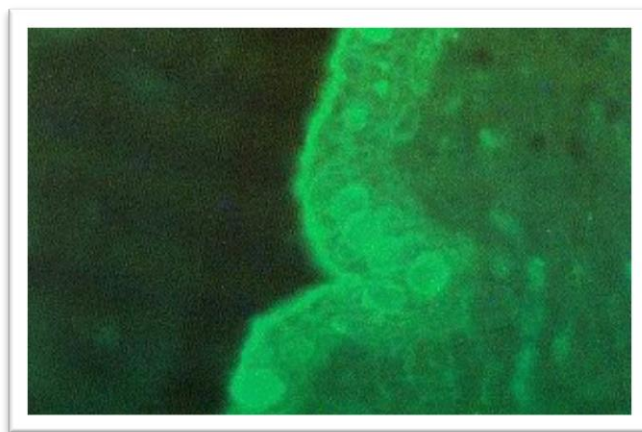


Figure 13 : Coupe histologique de la muqueuse endocervicale : Coloration à l'aide d'un anticorps monoclonal anti IgA. Observer le film muqueux d'IgA sécrétoires et les follicules sous-jacent [2]

Les œstrogènes participent à cet équilibre en augmentant le flux sanguin et en maintenant la perception sensorielle périphérique, prévenant ainsi l'atrophie vaginale. En revanche, les changements physiologiques qui surviennent à la ménopause entraînent une diminution du flux sanguin cutané ainsi qu'une perte de la tonicité urétrale et une diminution des sécrétions, aussi bien au niveau du mucus (protéases) qu'au niveau de l'immunité (anticorps, IgA sécrétoires) cette diminution ne permet plus de piéger les bactéries.

Cet état nouveau, inhabituel, explique les phénomènes d'incontinence et les infections répétées à germes d'origine fécale (Entérobactéries, Streptocoques non hémolytiques, Staphylocoques saprophytes).

II.2.2- Composition de la flore vaginale normale

On dénombre 10⁸ à 10⁹ germes par ml de sécrétions vaginales et est constituée de 5 à 10 races de micro-organismes dont 1 race dominante : les lactobacilles

Plusieurs races de lactobacilles peuvent coloniser le vagin. Ils sont soit isolés, soit associés. Tous n'ont pas les mêmes propriétés et il existe donc des différences dans le pouvoir protecteur de cette flore d'une femme à l'autre. Parmi les lactobacilles les plus souvent identifiés, citons :

- *Lactobacillus crispatus*
- *Lactobacillus janssenii*
- *Lactobacillus gasseri*

Les « bons » lactobacilles produisent du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) = antiseptique qui s'associe à la myéloperoxydase et à l'acide chlorhydrique du mucus pour former une substance hautement toxique pour les germes transmis sexuellement tel que : *Gardnerella vaginalis*, *Provatella bivia*, *Neisseriagonorrhoeae*, et le VIH.

La Compétition spatiale pour l'attachement cellulaire (fixation élective sur la fibronectine, site d'attachement du *Candida albicans*), Certains lactobacilles stimulent les monocytes qui sécrètent des substances pro-inflammatoires (IL6 et IL10, TNFa) et d'autres produisent des substances toxiques pour d'autres bactéries : bactériocines [6].

Des études récentes ont fait état de l'hétérogénéité de la flore vaginale en mettant en évidence des coliformes, des diphtéroïdes, des cocci gram positif et anaérobies stricts.

Les lactobacilles, les leuconostoc et les streptocoques produisent de grandes quantités d'acide lactique.

Certains lactobacilles sont anaérobies stricts (*L. Catenaformis*), mais la majorité sont des *Lactobacillus acidophilus* et *fermentum*.

Les colonies sur gélose au sang de mouton sont, après 48 heures, petites à moyennes avec une zone d'hémolyse incomplète qui produit un verdissement (fig14). Ils sont catalase négatif, polymorphes mais réguliers et à bouts arrondis.



Figure 14: Colonies hémolytiques de lactobacilles sur gélose chocolat [2]

Les autres espèces sont isolées avec une fréquence moindre.

Giorgi et Coll [7] en s'aidant de techniques d'hybridation moléculaire, considèrent que les formes vaginales les plus fréquentes sont les lactobacilles : *acidophilus*, *crispatus*, *jensenic*, *fermentum* et *gasseri*.

Les lactobacilles inhibent par des mécanismes variés la croissance des autres espèces bactériennes en maintenant un PH inférieur à 4,5. Ces conditions empêchent la prolifération de *Gardnerella vaginalis*. Ce rôle est contesté par certains auteurs qui argumentent que l'acidité vaginale existe dès la naissance alors que le vagin est amicrobien.

Il est probable que la flore lactobacillaire n'est pas l'unique responsable de l'acidité vaginale, les acides gras produits par les cellules épithéliales participent aussi à son maintien.

L'adhérence des lactobacilles aux cellules épithéliales joue également un rôle important sur l'exclusion des pathogènes (exclusion par encombrement stérique).

Lactobacillus Casei le plus gros morphologiquement est celui qui possède le plus fort pouvoir d'exclusion.

Mårdh et Weström ont montré qu'à PH 7,0, *Gardnerella vaginalis* montre une capacité d'adhérence aux cellules, identique à celle des lactobacilles, elle serait la bactérie la plus adaptée pour adhérer aux cellules superficielles de l'épithélium vaginal. Les lactobacilles interfèrent également sur l'adhérence des *candidas albicans* aux cellules épithéliales, condition « sine qua non » pour déclencher la filamentation.

Certaines espèces de lactobacilles produisent de l'eau oxygénée ($H_2 O_2$) soit directement, soit à travers un système peroxydasique. Cette production serait un excellent moyen d'exclusion des bactéries n'ayant pas de catalase, particulièrement les bactéries anaérobies.

Cette diminution serait la cause de la prolifération des bactéries catalases négative, *Gardnerella* étant la plus fréquente, associée à des bactéries anaérobies strictes. Ce qui expliquerait, dans de telles conditions, la fréquence d'isolement de *Gardnerella vaginalis*. Ainsi les femmes enceintes dépourvues de sources de lactobacilles productrices de $H_2 O_2$ seraient plus susceptibles de développer une bactériose vaginale au cours de leur grossesse.

La production de bactériocines (lactacines, plantaricine, SIK 83), par certaines espèces agirait contre les cocci à gram positif et les autres lactobacilles assurant ainsi une certaine homogénéité au sein de l'espèce

Une stimulation immunitaire enfin (macrophages et lymphocytes du stroma) serait directement liée à la présence de *Lactobacillus casei et acidophilus*.

Ainsi, des modifications qualitatives et quantitatives de la flore vaginale, par de multiples cofacteurs, peuvent provoquer un déséquilibre du milieu écologique et favoriser l'implantation de micro-organismes qui conditionnent une pathologie particulière dont l'intensité varie en fonction de l'importance de la perturbation [2, 3, 4, 5, 6, 7]

*III. LA PATHOLOGIE DES
VOIES GENITALES BASSES*

III. LA PATHOLOGIE DES VOIES GENITALES BASSES

Les perturbations rapportées dans la composition de la flore vaginale, et qui sont à l'origine de la majorité des pathologies vaginales, semblent être en rapport avec une modification des récepteurs cellulaires. Ces modifications rendent les bactéries habituelles inaptes à adhérer aux cellules pour maintenir l'équilibre.

Ils concernent essentiellement *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii et mullieris* mais aussi *Candida albicans*, *Neisseria gonorrhoeae*, et *Chlamydia trachomatis*.

Les mécanismes qui participent à ces modifications ne sont pas encore parfaitement connus mais ils concernent une sous-population de cellules épithéliales qu'on appelle « Clue-cells » pour *Gardnerella vaginalis* (fig 15) ou « Comma cells » pour les *Mobiluncus* (fig 16).

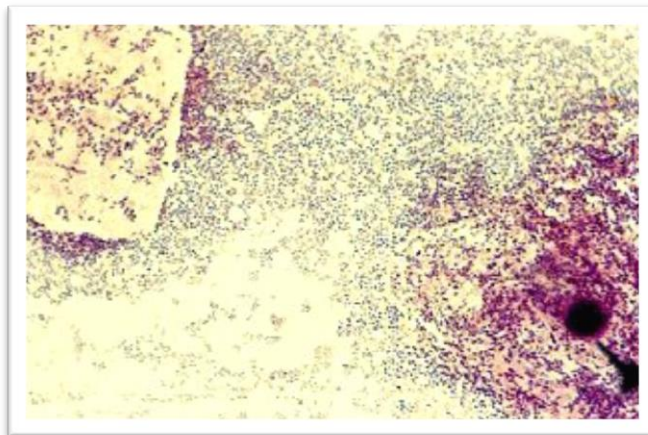


Figure 15 : Clue-cells à *Gardnerella vaginalis* : Coloration de Gram ; Grossissement X 400[2]

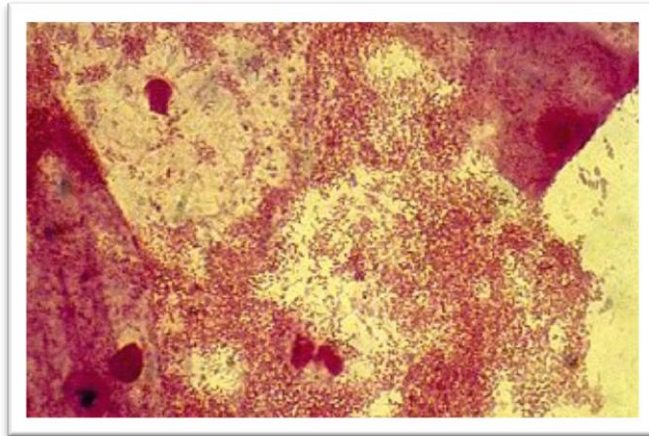


Figure 16 : « Comma-cell » à *Mobiluncus* : Coloration de Gram : Grossissement X 400[2]

Il est logique de penser qu'il existe une flore vaginale qui protège de l'implantation de *Candida albicans* et inhibe sa filamentation.

Les antibiotiques peuvent détruire cette flore protectrice ou la réduire suffisamment pour lever l'inhibition. Ce rôle a logiquement été attribué aux lactobacilles puisqu'habituellement ils dominent, Il a été avancé même un rôle putatif à une flore vaginale déficiente responsable des récurrences à *Candida albicans*.

En revanche, une production excessive de lactobacilles, à la suite d'un traitement antimycosique, entraîne une cytolysse importante, responsable d'une sécrétion exagérée et de sensations de brûlures, pouvant simuler une reprise des symptômes de la vaginite.

Il s'agit en règle générale de sécrétions relativement compactes mais homogènes dont l'abondance gêne la patiente qui consulte, persuadée d'avoir une infection.

L'examen à l'état frais confirme la présence d'une flore particulièrement abondante faite exclusivement de lactobacilles en désaccord parfois avec la date du cycle et de nombreux noyaux nus signant ainsi une cytolysse importante (fig17).

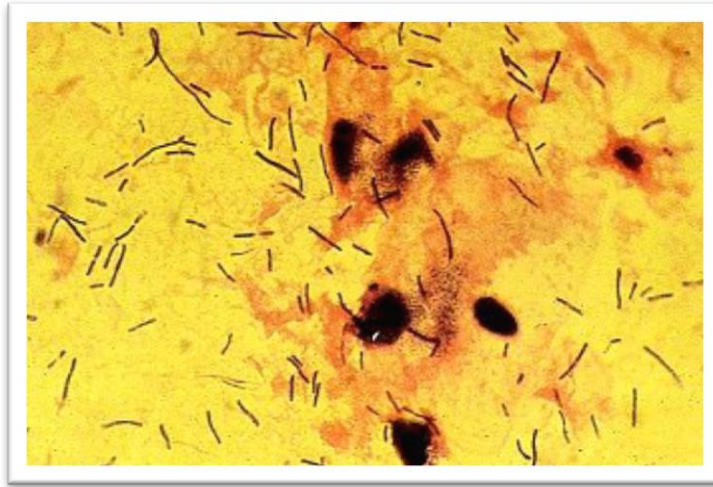


Figure 17 : Cytolyse lactobacillaire : Coloration de Gram ; Grossissement x 400[2]

III.1- La gonococcie et les infections à neisseria

Cette infection due au gonocoque (*Neisseria gonorrhoeae*) avait perdu un peu de son intérêt Dans sa fréquence au cours de cette décennie, grâce à l'extraordinaire campagne d'information que la pandémie de VIH avait provoquée dans le monde entier. Connue aussi sous le nom de « *chaude pisse* », sa prévalence est la plus élevée dans les groupes sexuellement actifs entre 20 et 25 ans.

La transmission est favorisée, par le contact vaginal, anal ou pharyngé non protégés car la bactérie responsable trouve dans les régions chaudes et humides, un environnement favorable à sa multiplication.

La suite d'un contact sexuel, l'infection débute généralement au niveau du col d'où elle peut s'étendre vers les régions voisines (urètre, vagin, anus), les organes annexes (endomètre, trompes de Fallope, péritoine) provoquant une inflammation pelvienne source d'obturation tubaire et stérilité, lorsqu'elle est bilatérale. Certaines souches particulières de Gonocoques ont une tendance marquée à disséminer dans l'organisme et provoquer des arthrites voire une septicémie qui justifie l'hospitalisation [8].

Une femme infectée par le « Gonocoque », au moment de l'accouchement, peut transmettre l'infection à son enfant qui va présenter par une conjonctivite purulente (fig18).

Aujourd'hui l'application systématique, à la naissance, de deux gouttes d'un collyre à base de nitrate d'argent à 5% (Méthode de Credé) a considérablement diminué le risque de transmission verticale.



Figure 18 : *Conjonctivite du Nouveau-né à Neisseria gonorrhoeae*[2]

La transmission oculaire peut survenir aussi chez l'enfant (fig19) et chez l'adulte (fig20). Il s'agit, le plus souvent d'une contamination accidentelle, par contact avec des sécrétions d'une personne contaminée.

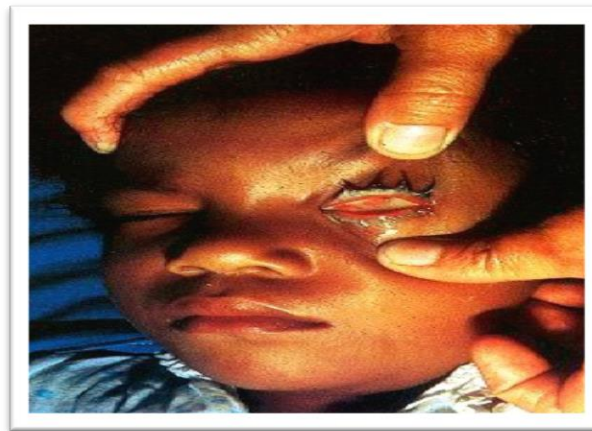


Figure 19 : *Conjonctivite de l'enfant à Neisseria gonorrhoeae* [2]



Figure 20 : *Conjonctivite de l'adulte à Neisseria gonorrhoeae (Professeur A. Siboulet.) [2]*

1.1.1- Les aspects cliniques

Comme nous l'avons précisé antérieurement l'infection gonococcique passe souvent inaperçue chez la femme. C'est le plus souvent, l'infection chez le partenaire (écoulement purulent au niveau du pénis, sensation de brûlure intense à la miction) (fig21) – lorsqu'elle est connue, attirant l'attention et incite la femme à consulter.



Figure 21 : *Urétrite aiguë masculine à Neisseira gonorrhoeae [2]*

Les signes cliniques évocateurs d'une infection due au gonocoque apparaissent entre 2 et 10 jours après un contact sexuel avec un partenaire infecté. La femme ressent une douleur, ou une sensation de brûlure à la miction ; des leucorrhées purulentes, l'atteinte de l'appareil

génital inférieur est complète, associant urétrite, vulvo-vaginite, cervicite (fig22) ; il existe un œdème vulvaire important, avec infection des glandes de Skène, et parfois bartholinite associée [9]

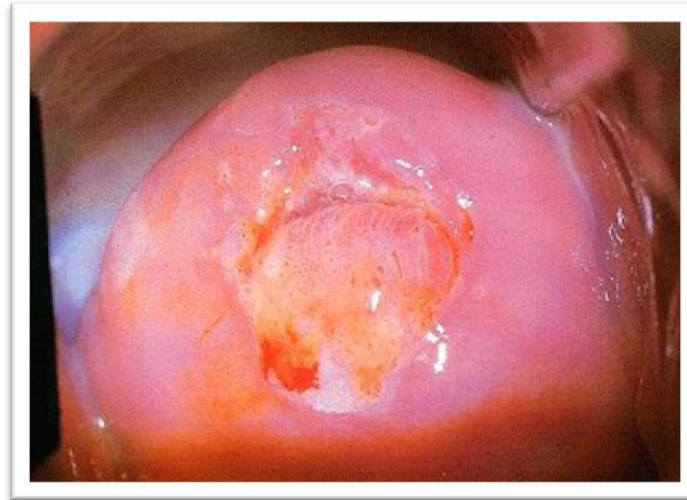


Figure 22 : *Cervicite purulente à Neisseria gonorrhoeae (Professeur A. Siboulet) [2]*

L'apparition de douleurs du bas-ventre, de méno-métrorragies, voire de vomissements et/ou de fièvre évoquent essentiellement une progression ascendante de l'infection.

III.1.2 -Diagnostic

Il se fait au laboratoire par la mise en évidence des gonocoques à l'examen direct dans les prélèvements, complété par une culture et un antibiogramme quand cela est possible.

Prélèvements :

- **Chez l'homme**

Lors d'urétrite aigue, on prélève un peu de pus urétral, de préférence à distance d'une miction. Dans les formes subaiguës, où l'écoulement est souvent minime et intermittent, le prélèvement devra être fait le matin avant la première miction.

Dans le cas d'une atteinte haute, il est possible de prélever les sécrétions uréthroprostatiques après massage prudent de la prostate.

A noter que le diagnostic de la gonococcie masculine, dans sa forme classique, est relativement facile, il n'en va pas de même dans la gonococcie chez la femme qui manque souvent de signes cliniques caractéristiques qui puissent attirer suffisamment l'attention.

- **Chez la femme**

Plusieurs prélèvements seront effectués systématiquement :

- au niveau de l'urètre
- au niveau des orifices glandulaires vulvaires de Bartholin ou de Skène en cas d'atteinte inflammatoire
- au niveau de l'endocol, avec un spéculum
- au niveau de l'anus

Il faut savoir qu'il existe une réactivation physiologique au moment des règles (4^{ème} jour).

Examen microscopique :

Faire un étalement mince du pus sur une lame de microscope.

Effectuer une coloration de Gram.

Examiner la lame pour rechercher la présence :

- de pus qui se présente sous forme d'un amas de leucocytes altérés, à noyau rose vif et cytoplasme altéré,
- de gonocoques qui sont des cocci à gram négatif (rose clair), en forme de grains de café, disposés par paires pouvant être
 - intracellulaires : à l'intérieur du cytoplasme des leucocytes. (1)
 - extracellulaires : amas entre les leucocytes, provenant de l'éclatement de ces derniers. (2) (voir *la figure 23*).

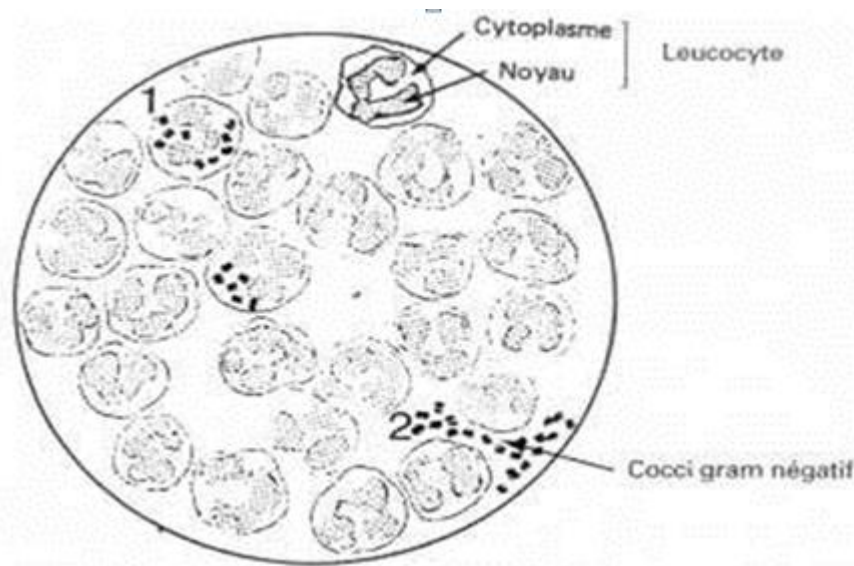


Figure 23 : aspect microscopique [10]

Cet examen permet de faire le diagnostic des urétrites aiguës de l'homme. Un étalement de pus montrant après coloration des diplocoques à gram négatif en majorité intraleucocytaires est très caractéristique et constitue un très fort élément de présomption. La confirmation par culture est cependant recommandée.

Dans toutes les autres formes de gonococcie, en particulier l'urétrite chronique de l'homme et l'infection génitale de la femme, les germes sont rares et l'examen microscopique est peu révélateur. La culture du gonocoque est alors le seul moyen de diagnostic bactériologique.

Culture :

La culture du gonocoque est délicate et nécessite l'ensemencement immédiat du prélèvement sur un milieu enrichi avec du sang cuit ou des vitamines et rendu sélectif par addition d'antibiotiques.

La culture est incubée à 37°C en atmosphère enrichie avec 5 à 10% de gaz carbonique. Les colonies apparaissent en 24 à 48 heures, petites, grisâtres, à bords irréguliers. À partir de ces colonies, le diagnostic de *Neisseria gonorrhoeae* est fortement orienté par la mise en évidence de cocci à gram négatif en grains de café, possédant une oxydase.

Si la culture ne peut être réalisée sur place, le prélèvement doit êtreensemencé dans un milieu de transport (milieu de Stuart par exemple) permettant son acheminement jusqu'à un laboratoire [10]. Il faut accorder à ces images toute leur valeur pathognomonique (fig 24).



Figure 24 : Frottis d'urétrite aigüe à Gonocoques : Coloration de Gram. diplocoques à Gram négatif « intra-cellulaires » [2]

Deux techniques diagnostiques irréfutables sont aujourd'hui à notre disposition :

A-La culture sur gélose chocolat (milieu de Thayer – Martin : photo 25)

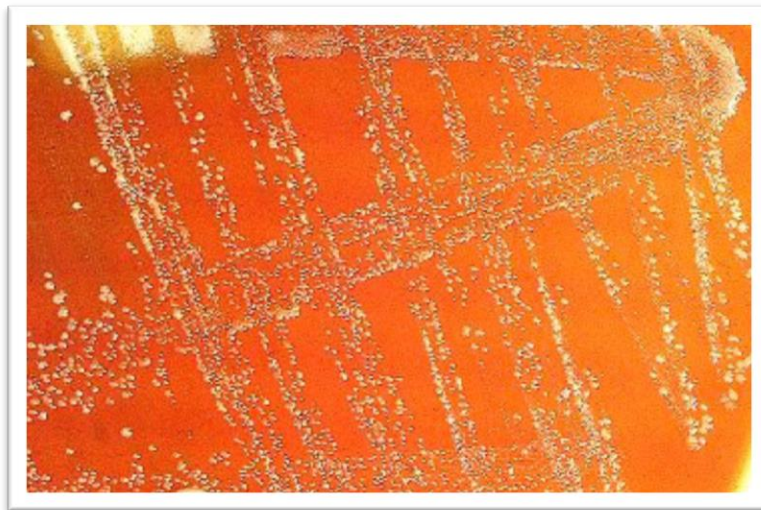


Figure 25 : Colonies de *Neisseria gonorrhoeae* : milieu de Thayer Martin [2]

B. La détection de l'acide désoxyribonucléique (DNA) de *Neisseria gonorrhoeae* par une technique simple et rapide d'hybridation en tube (photo 26)



Figure 26 : Tube contenant du milieu pour la recherche de gonocoque par hybridation moléculaire [2].

III.1.2.1.- L'avantage de la culture est de permettre :

- Une identification précise de *Neisseria gonorrhoeae*. D'autres types de *Neisseria* peuvent en effet être occasionnellement responsables d'infections génitales chez la femme (*Neisseria meningitidis, sicca, mucosa*) (fig 27)

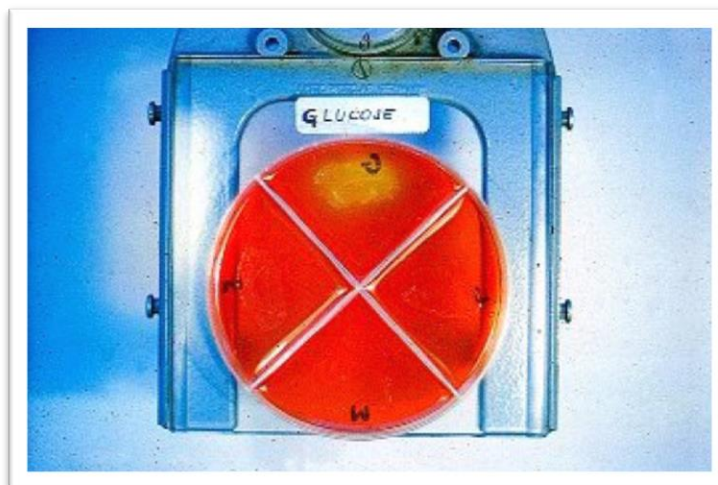


Figure 27 : identification du Gonocoque : milieu contenant, dans les compartiments respectifs (Glucose, fructose, maltose et saccharose) ; le gonocoque utilise seulement le glucose [2]

L'isolement de *Neisseria gonorrhoeae* a permis de se rendre compte qu'il existe plusieurs phénotypes morphologiques et génotypes différents qui ont un rapport indiscutable avec la virulence (fig 28 et 28').

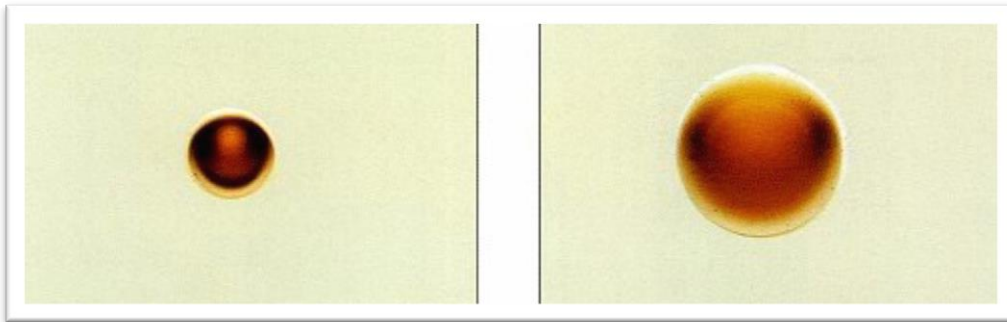


Figure 28:
*Phénotype T2 des colonies
de Neisseria gonorrhoeae,
sur milieu NYC (CDC-Atlanta)[2]*

Figure 28' :
*Phénotype T1 des colonies
de Neisseria gonorrhoeae,
sur milieu NYC (CDC-Atlanta)[2]*

Une étude épidémiologique plus approfondie par des Centres de référence et des réseaux Nationaux peuvent réaliser sur simple demande de la part du laboratoire ayant isolé la souche (Auxotypage, figures 29 et 29', étude de la structure protéique du gonocoque isolé – Sérotypage). Il va sans dire que ces études supplémentaires ne sont aucunement indispensables car elles n'apportent rien de plus au diagnostic, mais elles peuvent aider à la traçabilité épidémiologique de l'infection et déclencher éventuellement une étude ciblée.

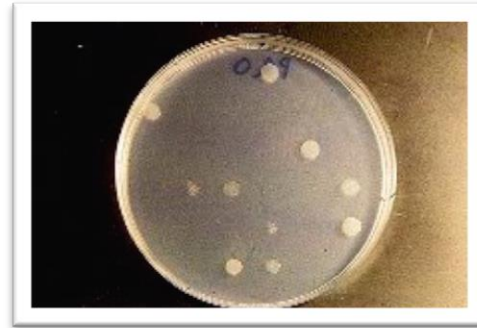


Figure 29 : Auxotype de *Neisseria gonorrhoeae* Hypoxantine dépendant : milieu NEDA (naphtyethylène diamine) dépourvu d'hypoxanthine [2]

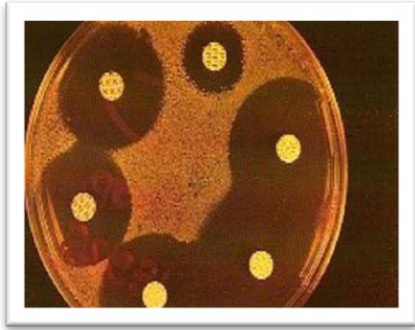
Figure 29' : Auxotype de *Neisseria gonorrhoeae* Proline dépendant milieu NEDA (naphtyethylène diamine) (NEDA) dépourvu de proline [2]

Etude de la résistance aux antibiotiques : l'étude de la sensibilité aux différents antibiotiques, utilisés à ce jour pour le traitement de la gonococcie, ne sera entreprise qu'en présence de souches qui possèdent une bêta-Lactamase (enzyme que certaines souches de gonocoques bien connues excrètent pour faire échec à tout traitement à base de Pénicilline – antibiotique majeur pour ce type d'infection), qui peut être détectée très rapidement à l'aide de réactifs commercialisés ou non (fig 30).

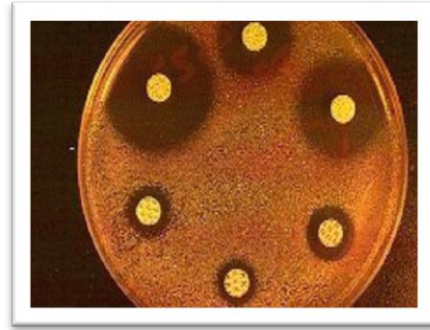


Figure 30: Souches de gonocoques productrices de Bêta-lactomase à 3heures et à 9 heures ; A 11 heures et 1 heure deux souches non productrices [2]

Les exigences nutritives de *Neisseria gonorrhoeae* sont telles qu'il est difficile d'appliquer les normes internationales de l'antibiogramme. Le milieu le plus approprié pour réaliser cette étude est encore le milieu NYC (figures 31 et 31'). [11 et 12].



*Figure 31 : Souche de Gonocoque sensible
Aux bêta-lactamines [2]*



*Figure 31' : Souche de Gonocoque Résistant
: milieu NYC à la Pénicilline [2]*

En revanche la culture offre quelques **inconvénients** :

- Nécessité d'un environnement de CO₂ (jarre + sachets générateurs d'anhydride carbonique, cloche+ bougie, incubateur à CO₂).
- Long temps d'incubation (36 heures au minimum) un ensemencement immédiat sur les milieux appropriés mis sous CO₂.

III.1.2.2. – Les techniques d'hybridation :

Sont beaucoup plus rapides et conviennent mieux à un diagnostic de dépistage. D'une grande sensibilité elles trouvent une application de choix dans la détection des complications ascendantes de l'infection, où la culture fait échec dans environ 50% des cas [13].

L'inconvénient réside essentiellement dans leur prix de revient, beaucoup plus élevé, et dans le fait qu'aucune autre investigation ne peut être entreprise, dans la mesure du possible, d'où l'intérêt découpler les deux techniques.

La réponse immunitaire en cas d'infection paraît être d'une grande complexité et, concerne aussi bien l'immunité à médiation cellulaire que l'immunité humorale. De nombreux essais de mise au point de réactions sérologiques, permettant de détecter les personnes infectées, ont été tentés sans succès [14].

En revanche la connaissance de la structure du Gonocoque permet aujourd'hui, de réaliser un sérotypage, à l'aide d'anticorps monoclonaux et de classer ainsi les souches isolées en groupes différents [15]. Cette technique offre un intérêt épidémiologique certains et permet de se rendre compte de l'hétérogénéité et de la complexité de structure des souches isolées.

III.1.3. Physiopathogénie de l'infection gonococcique

Les souches virulentes de gonocoques sont dotées de filaments de nature protéique dénommés - pili – qui favorisent l'adhérence aux cellules des revêtements muqueux et permettent l'effraction de l'épithélium et la dissémination de proche en proche de l'infection grâce à la multiplication « in situ » des bactéries [16].

Les produits du métabolisme du gonocoque provoquent une intense réaction inflammatoire et des lésions tissulaires irréversibles, si un traitement approprié n'est pas instauré dans les plus brefs délais.

Dans la membrane externe du gonocoque, outre la présence de molécules de lipopolysaccharides implantées dans le feuillet interne, entre lesquelles les pili viennent se frayer un passage, on trouve de nombreuses molécules de protéines complexes. La protéine principale, par son abondance protéine I (P I), sert de base à la classification antigénique des gonocoques. D'autres protéines II et III (P II, P III) auraient, outre les propriétés immunogènes, une action nécrotique directe sur l'épithélium tubaire pouvant entraîner, à la suite d'une intense réaction inflammatoire –inflammation pelvienne, pelvi-péritonite, salpingite-[17] ayant pour conséquences :

- une obturation incomplète des trompes qui retarde la progression de l'oeuf et favorise les grossesses ectopiques (Grossesse extra-utérine), ou bien une obturation bilatérale des trompes, responsable alors de stérilité.

Des investigations scientifiques, sont actuellement en cours, pour isoler les gènes responsables de la synthèse de ces protéines, afin de mieux connaître leur rôle et aboutir peut être à la fabrication d'un vaccin efficace qui protégerait de l'infection [18].

Des souches déficientes dans le métabolisme du fer ont été décrites, elles seraient plus particulièrement responsables de la dissémination sanguine (Gonococcie disséminée) et probablement des métastases au niveau des articulations (Gonococcie articulaire). Fort heureusement ces souches sont, en général, très sensibles à la Pénicilline.

La présence du gonocoque dans les voies génitales basses, au moment de l'accouchement, peut être responsable de la transmission au nouveau-né qui risque de développer une conjonctivite néonatale.

Non traitée, cette conjonctivite aiguë purulente souvent bilatérale, peut entraîner une fonte purulente de l'œil. Elle se manifeste en général, deux ou trois jours après la naissance et peut être évitée en appliquant dans chaque œil, deux gouttes d'un collyre au nitrate d'argent (fig20).

III.1.4- Traitement

Le gonocoque est une bactérie encore sensible à de nombreux antibiotiques et tout particulièrement à la Pénicilline et ses dérivés. Les recherches menées dans les centres de référence, montrent toutefois une dérive chromosomique constante par laquelle ces bactéries nécessitent des doses de plus en plus importantes de pénicilline, tout en demeurant, en termes de microbiologie – sensibles – c'est à dire que la quantité minimale d'antibiotique (concentration minimale à l'inhibition) nécessaire, in vitro, pour tuer la bactérie demeure très inférieure aux normes [19].

❖ Ces souches sécrètent une enzyme pénicillinase

Capable de détruire la pénicilline, qui devient alors totalement inefficace contre ces bactéries. Le nombre et la cible de ces enzymes sont très variés et leur action peut s'étendre à d'autres antibiotiques de la même famille β -Lactamines – obligeant le médecin à recourir à des Antibiotiques beaucoup plus coûteux (Céphalosporines de 3^{ème} génération, Fluoroquinolones, Macrolides ou apparentés) [20] La synthèse de ces enzymes est sous la dépendance de – plasmides – présentes dans le cytoplasme de la bactérie et, dont la structure génétique s'est avérée relativement complexe, indiquant une variabilité imprévisible au sein des souches qui en étaient pourvues (fig32). Ces doubles brins de DNA libres sont tout à fait capables de

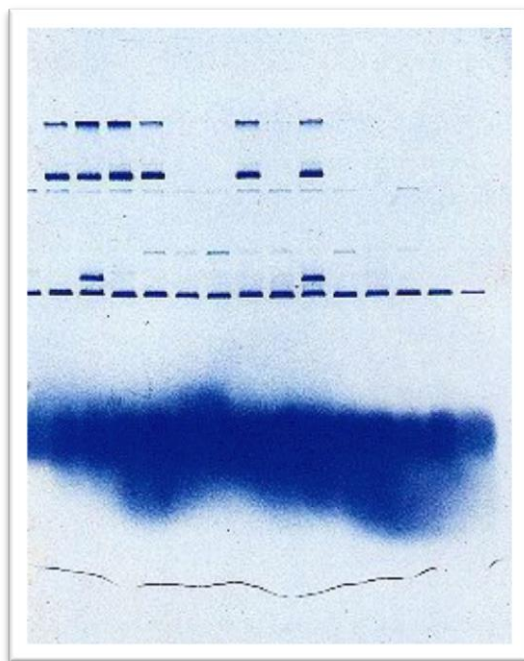


Figure 32 : Caractérisation des plasmides isolés de certaines souches de Gonocoques :
Gel d'agarose et coloration des séquences de DNA[2]

porter des gènes de résistance à d'autres antibiotiques, constituant ainsi des populations de bactéries –multirésistantes –qu'il faut bien connaître pour mieux délimiter les foyers d'infection [21].

Compte tenu de ces considérations, la conduite à tenir devant une gonococcie confirmée, des voies génitales basses non compliquée, est basée sur des données d'ordre purement bactériologiques.

❖ **Le gonocoque isolé n'a pas de β -Lactamase :**

- certaines bêta-lactamines : céphalosporines de troisième génération (ceftriaxone, céfixime) – la ceftriaxone (par voie intra-musculaire ou intra-veineuse) permet de traiter les souches résistantes aux fluoroquinolones, mais aussi celles résistantes auxpénicillines.

L'administration par voie injectable de ceftriaxone, souvent pratiquée en consultation,

offre une meilleure garantie d'observance, notion qui doit être prise en compte pour la population concernée.

– le céfixime (par voie orale) est moins bactéricide que la ceftriaxone. Sa biodisponibilité est variable. Des échecs thérapeutiques ont été décrits avec le céfixime pour des souches de *Neisseria gonorrhoeae* nécessitant des CMI à 0,5 mg/l. La sensibilité des gonocoques au céfixime doit être systématiquement vérifiée.

• un aminoside : la spectinomycine (par voie intra-musculaire)

– la résistance de *Neisseria gonorrhoeae* à la spectinomycine, ne font pas de ce produit un traitement de première intention. La spectinomycine pourra être proposée aux sujets ayant une contre-indication aux bêta-lactamines [22].

Des apparentés aux macrolides (Azithromycine : 150 mg), également per os en dose unique.

- Des Fluoroquinolones per os en dose unique (Péfloxacinine : 200 mg, ofloxacinine : 200mg),

❖ Le gonocoque isolé est porteur d'une Pénicillinase- β Lactamase :

Toute tentative de traitement par une Pénicilline G sera, dans ce cas voué à l'échec. Il faudra traiter par les céphalosporines de troisième génération (Céfixime, Céfoxitine, Ceftriaxone), ou par des antibiotiques appartenant à une autre famille. Il faut cependant songer, à la lumière des études réalisées sur les plasmides extraits de ces bactéries, qu'une souche porteuse d'une bêta-Lactamase peut être aussi résistante à d'autres antibiotiques. Dans ce cas un antibiogramme doit être réalisé, il permettra de « rectifier le tir », le cas échéant.

En règle générale ces souches demeurent sensibles à la Spectinomycine.

❖ **Le gonocoque est isolé inopinément**, sans signes cliniques particuliers :

Il est impératif de faire une recherche épidémiologique autour de la patiente pour rechercher le réservoir de de l'agent pathogène proprement dit et le traiter. Un interrogatoire précis recherchera l'existence de signes pouvant évoquer une complication (douleurs du bas ventre, épisode fébrile récent, règles douloureuses, éruption cutanée fugace, douleurs articulaire).

Des examens complémentaires, à la recherche d'une atteinte des voies génitales hautes, doivent être entrepris. Le traitement sera adapté au type de complication éventuellement détectée, dans le cas contraire on appliquera le traitement précédemment décrit.

III.2- Les infections à *Chlamydia trachomatis* :

Chlamydia Trachomatis (fig33) représente la principale cause d'infection sexuellement transmissible bactérienne, la proportion de la population atteinte rapportée dans les études scientifiques varie de 3 à 5 % en l'absence de symptômes, et de 8 à 15 % en présence de symptômes.

La propagation de *Chlamydia Trachomatis* et sa gravité tiennent de sa découverte souvent tardive, avec un retentissement plus grave chez les femmes que chez les hommes.

L'atteinte des voies génitales hautes (utérus et trompes de Fallope) se manifeste sous forme d'inflammations pelviennes aiguës ou chroniques (salpingites) qui peut se compliquer de douleurs chroniques, de grossesse extra-utérine et d'infertilité tubaire.

Chlamydia trachomatis est la cause principale des stérilités tubaires (anomalies des trompes) dans les pays industrialisés.

Les personnes les plus touchées par *chlamydia trachomatis* sont les femmes de 18-24 ans et les hommes de 25-30 ans [23,24,25].

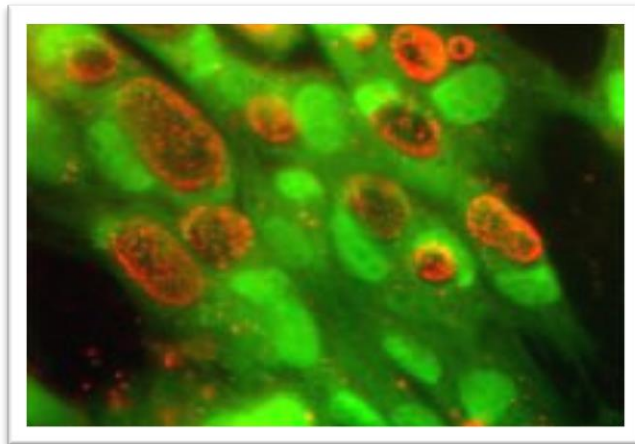


Figure 33 : *Chlamydia trachomatis* [23,24,25]

III.2.1- Caractères généraux de la chlamydia

Petite bactérie arrondie de 0,3 micro de diamètre, la forme virulente de la chlamydia est le corps élémentaire. Celui-ci est adapté à la survie dans le milieu extérieur, sans possibilité de multiplication mais avec l'aptitude de pénétrer par phagocytose à l'intérieur de la cellule-hôte. Dans la vacuole de phagocytose, le corps élémentaire se transforme en 6 à 8 heures en corps réticulé, élément plus grand dont l'ADN est réticulé, qui est responsable de la multiplication

des Chlamydia. En 18 à 24 h, le corps réticulé augmente de volume, se transforme en inclusion intracytoplasmique contenant de nombreux corps réticulés qui vont ensuite évoluer en corps élémentaires. La cellule-hôte va ensuite éclater et libérer les corps élémentaires qui, à leur tour, vont recommencer un nouveau cycle de multiplication intracellulaire.

Les Chlamydia possèdent des antigènes de genre communs à toutes les espèces, des antigènes d'espèce différente chez *C.trachomatis*, *C.psittaci* et *C.pneumoniae*, et des antigènes de type permettant de distinguer parmi l'espèce *C.trachomatis* les types A, B, C du trachome, D à K des infections génitales et le type L de la lymphogranulomatose vénérienne. L'étude des anticorps spécifiques est intéressante pour le diagnostic sérologique de l'infection par *chlamydia*, quoique la positivité du sérodiagnostic puisse traduire l'infection passée et non pas l'activité actuelle du processus infectieux.

III.2.2-Le trachome (*chlamydia trachomatis*)

Maladie endémique largement répandue dans les zones intertropicales, le trachome touche 500millions de personnes. Dues aux sous-types A, B et C de *C.trachomatis* il se traduit par une kératoconjonctivite franche avec altération conjonctivale (papilles rouges et follicules translucides, pathognomoniques) et cornéenne (pannus = néovascularisation) qui évolue vers la cécité par sur infection bactérienne, complications mécaniques et ulcération cornéenne.

III.2.3-Les infections génitales ou sexuellement transmissibles

D'incidence croissante, les infections génitales à *Chlamydia trachomatis* des sous-types D à K provoquent chez l'homme des urétrites mucopurulentes trainantes, et chez la femme, des cervicites souvent latentes pouvant se compliquer de salpingite et de stérilité. Le nouveau-né peut se contaminer au passage de la filière génitale et peut faire une conjonctivite généralement bénigne et plus tardivement une pneumonie interstitielle.

Le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter (arthrite + conjonctivite + urérite) pourrait être dû à *C.trachomatis* [26].

III.2.4- Physiopathogénie

Chlamydia trachomatis est une bactérie parasite intracellulaire obligatoire qui ne se multiplie que dans le cytoplasme des cellules tapissant les muqueuses particulièrement au niveau des

cellules malpighiennes de la zone de jonction, au niveau du col de l'utérus, et des cellules cylindriques qui constituent la bordure ciliée de l'endocol, de l'endomètre et des trompes de Fallope, expliquant la transmission quasi essentiellement sexuelle de *Chlamydia trachomatis*. Le parasitisme cellulaire obligatoire est à l'origine du cycle de vie très particulier, biphasique caractéristique du genre. La forme métabolique de la bactérie – le corps réticulé – survit très mal dans le milieu extérieur, où il est rapidement détruit ; la forme achevée – le corps élémentaire – au contraire, résiste plus longtemps et constitue la forme infectante, responsable de la transmission.

Cette physiologie à caractère polymorphe, de *Chlamydia trachomatis*, explique la discrétion des symptômes cliniques de début, aussi bien chez l'homme que chez la femme : simple urétrite subaiguë ou cervicite discrète.

La présence de *Chlamydia trachomatis* chez un adulte implique une contamination sexuelle préalable. Cependant, la période d'incubation est très variable d'un sujet à un autre et de surcroît, l'existence de formes de latence – génératrices de récurrences spontanées – et de fréquentes, contaminations nouvelles, par des biotypes différents, interdisent, le plus souvent, de dater précisément la contamination.

Cette notion est importante, car la constatation d'une infection génitale à *Chlamydia* chez une femme est souvent un facteur de déséquilibre psychologique dans le couple.

L'imprécision du délai de contamination peut donner au médecin des arguments pour rétablir l'harmonie du couple parfois menacée.

Plus de 75% de ces infections sont totalement dépourvues de signes cliniques à leur début et peuvent, de ce fait, passer totalement inaperçues générant des complications bien connues tel que :

- Complications génitales ascendantes : endométrites, salpingites aiguës, salpingites chroniques, pelvi-péritonites...
- séquelles cicatricielles : grossesses ectopiques, stérilités tubaires,
- complications générales : arthrites, conjonctivites, pneumopathies, endocardites
- complications néonatales : conjonctivites, pneumopathies graves.

Une meilleure connaissance des mécanismes à l'origine de ces complications et plus particulièrement, des salpingites permet de mieux comprendre les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de ces infections :

Chlamydia trachomatis gagne les voies génitales hautes par voie ascendante. L'atteinte des trompes est précédée par une infection de l'endomètre rarement très bruyante. *Chlamydia trachomatis* se fixe sur les cellules de l'épithélium cylindrique tubaire, par un mécanisme de mimétisme moléculaire probable [27] puis, pénètre dans les cellules par endocytose, protégée par une vacuole d'origine membranaire où, la particule infectante dérive le flux d'échanges entre l'intérieur et l'extérieur, puisant ainsi les éléments nutritifs nécessaires à sa propre réplication [28,29]

Après un ou plusieurs cycles de multiplication apparaissent, dans le cytoplasme des cellules infectées, des vacuoles contenant un mélange de corps élémentaires (infectants) et de corps réticulés (non infectants) de *Chlamydia trachomatis*. Ultérieurement, les inclusions libèrent le contenu des vacuoles dans la lumière tubaire. Les corps élémentaires, seules particules ayant un pouvoir infectant, vont infecter d'autres cellules.

Parmi les multiples structures qui composent les particules, certaines d'entre elles, mieux connues, participent directement à l'élaboration des séquelles qui résultent de ces complications ascendantes.

On citera ainsi l'antigène de groupe, commun à toutes les espèces de « Chlamydiae », de nature Lipopolysaccharidique (LPS). Constitué d'un complexe – Lipides, hydrates de carbone – dont la structure présente une étroite similitude avec l'acide 2 ceto 3 désoxy octanoïque, composant caractéristique des bactéries à Gram négatif. (Fig35)

Lorsqu'il est produit en excès, le LPS s'exprime à la surface de la cellule infectée, fixe-le complément et conduit à la destruction de la cellule infectée. Il est possible d'ailleurs comme il en est pour le VIH – avec la protéine membranaire – que d'autres cellules non infectées subissent le même sort. Le résultat en est une destruction cellulaire focale qui expliquerait les lésions observées :

en effet L'infection tubaire s'accompagne d'une perturbation de la motricité ciliaire de l'épithélium avec parfois disparition de la ciliation en « plaques » et, coalescence des cils

restants entraînant une inhibition ou un blocage de la progression de l'œuf fécondé, augmentant ainsi le risque de grossesse extra utérine (fig34).

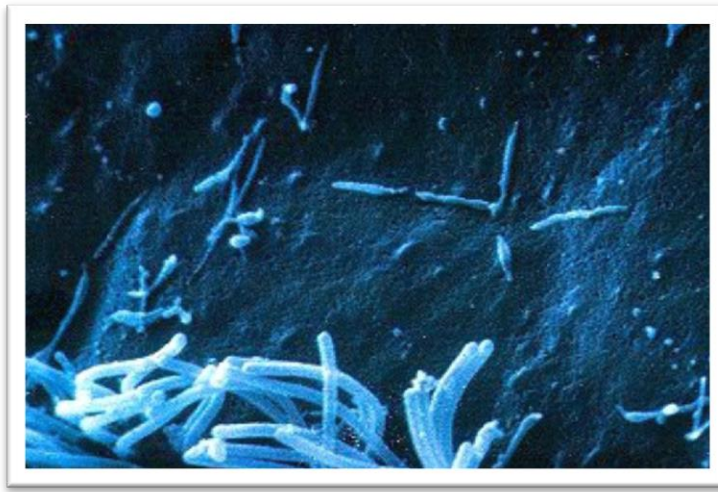


Figure 34 : Zone ciliaire détruite au niveau de la muqueuse tubaire (P.A. Mårdh) [2]

Une réaction de défense de la muqueuse qui se traduit par un afflux leucocytaire avec toute la chaîne de réactions chimiques qui caractérisent l'inflammation provoquant ainsi une importante infiltration de la muqueuse tubaire pouvant occasionner de sérieux dégâts tissulaires. L'aspect positif est qu'une certaine quantité de particules est éliminée mais une proportion non négligeable survit à cette réaction et l'infection va s'installer définitivement.

En revanche l'infection induit la production, par les lymphocytes et les monocytes, de substances toxiques qui sont sécrétées – comme le Tumor Necrosis Factor (TNF), d'interférons et d'interleukines essentiellement IL-1 et IL-6, qui produisent des nécroses tissulaires, suivies d'une réparation cicatricielle, à l'origine des dégâts.

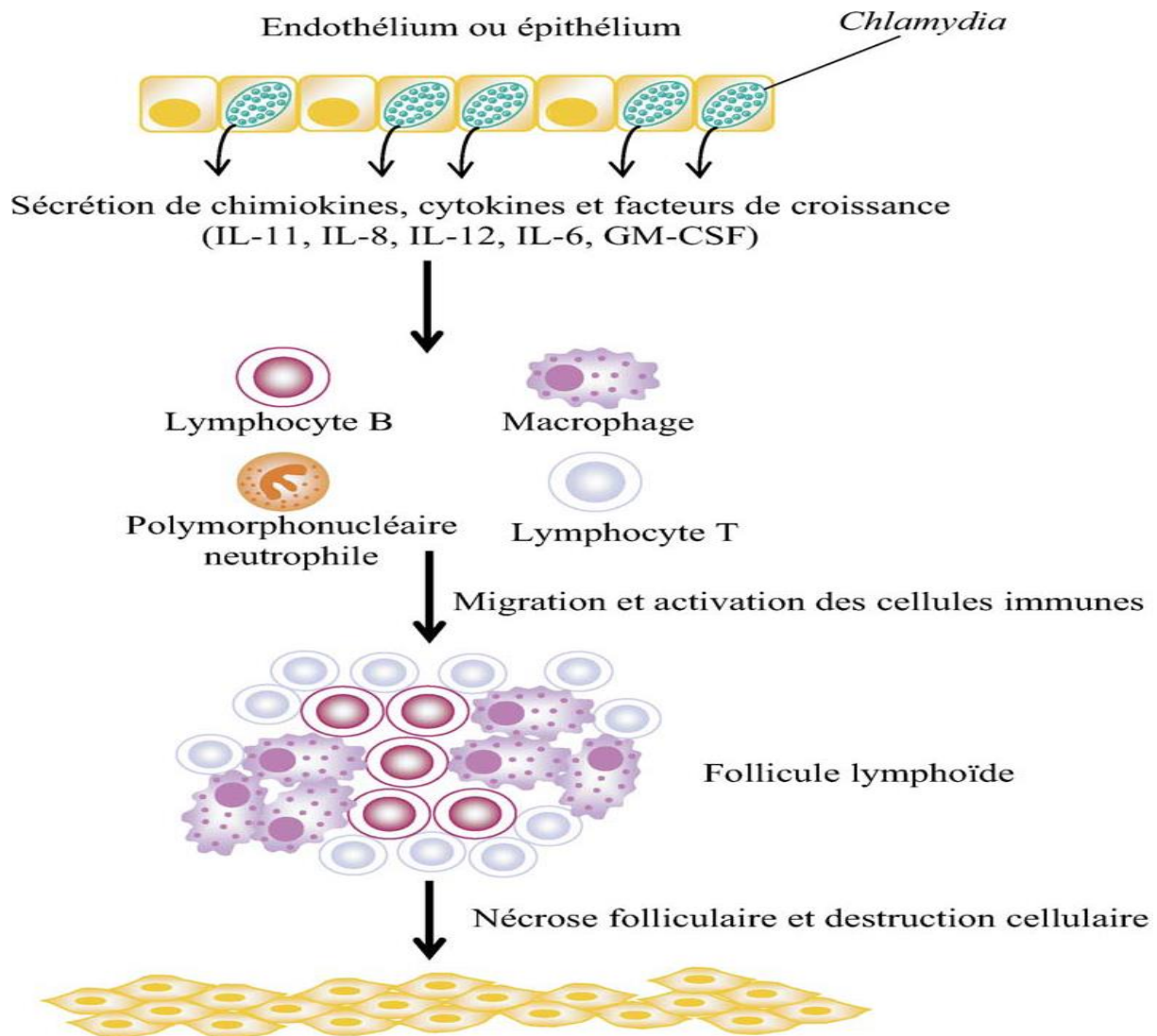


Figure 35 : Physiopathologie de l'infection urogénitale féminine à *Chlamydia trachomatis*.

IL, interleukine; GM-CSF, granulocyte-macrophage colony- stimulating factor[30]

Les corps élémentaires sont altérés par l'interféron gamma, ils persistent alors dans les cellules infectées entre tenant ainsi la synthèse de protéines cytotoxiques comme ce serait le cas pour la « heat shockproteine », d'un poids moléculaire de 57 à 60 KD (CMH1-heat shock protein(C-HSP)), identifiée comme une protéine- stress – du groupe « GroEl» qui présenterait plus de 50% d'homologie avec des protéines humaines. L'apparition d'anticorps vis-à-vis de

cette protéine s'observerait, en effet avec une plus grande fréquence, chez les femmes « stériles » [31] et lors des infections récurrentes des salpingites et des grossesses extra-utérines [32, 33].

- Polymorphisme du gène « momp » :

La « Protéine Majeure de la Membrane Externe » ou MOMP pour « Major Outer Membran Protein », de *Chlamydia trachomatis* induit la formation d'anticorps « neutralisants » qui inhibent la réplication des particules et bloquent donc l'infection, favorisant ainsi l'élimination des particules restantes par les lymphocytes T [34, 35].

De fréquentes « mutations » au niveau des allèles du locus « omp-1 » produisent un polymorphisme impressionnant qui ne porte quelque fois que sur un seul acide aminé, aboutissant, au niveau de la cellule-hôte, à une sélection immunologique qui esquive l'attaque immunitaire [36, 37].

Le succès écologique des chlamydiae pourrait être lié, précisément à leur facilité, sous la pression d'une sélection immunologique, de générer des mutations successives.

Des infections multiples surviennent fréquemment dans les groupes « à risque » et on assiste parfois à des recombinaisons génétiques entre les différents sérotypes, ce qui complique considérablement le polymorphisme génétique qui en résulte.

Cette variabilité génétique complique bien évidemment tout espoir de vaccination.

Rôle du système HLA :

Il semblerait que seule une catégorie de personnes présente un risque élevé de développer une complication après une infection par *Chlamydia trachomatis* [38].

A la suite d'une salpingite, l'évaluation des risques :

- d'infertilité
- de douleurs pelviennes
- d'une grossesse extra-utérine

III.2.5- Labase du diagnostic

A l'heure actuelle on reconnaît trois espèces différentes au sein de la famille des Chlamydiaceae, chacune d'elles peut infecter l'homme par contact direct.

Chlamydia trachomatis et *Chlamydia pneumoniae* sont commensales de l'homme tandis que

Chlamydia psittaci se retrouve particulièrement chez les animaux, à partir des quels l'homme peut s'infecter accidentellement.

III .2.5.1. Structure des bactéries

C'est le seul exemple connu dans le monde bactérien témoignant l'existence d'un cycle de reproduction propre, avec un polymorphisme des différentes formes métaboliques. La structure demeure toutefois relativement homogène dans les différentes particules présentes : les corps élémentaires, infectieux, et les corps réticulés, non infectieux (fig36).

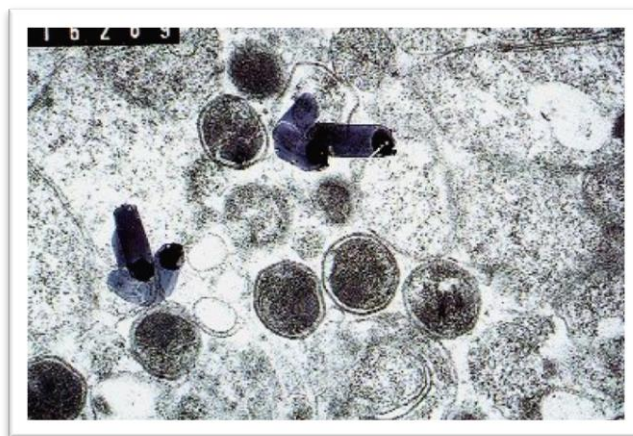


Figure 36 : Coupe d'une inclusion Chlamydie, montrant des corps réticulés perméables et des corps élémentaires « opaques » aux électrons : Microscopie électronique [2].

- La paroi bactérienne

Elle est essentiellement constituée par la membrane externe, à travers laquelle se font les échanges d'énergie et les échanges nutritifs.

Le feuillet externe est de nature complexe et contient la presque totalité des structures antigéniques de la bactérie. Un arrangement de sous unités protéiques hexagonales s'observe dans les corps élémentaires, conférant à cette particule une rigidité particulière qui joue un rôle majeur, lors de l'infection, dans le mécanisme d'adhérence aux cellules épithéliales.

La structure est identique pour toutes les particules que peut contenir une inclusion mais la proportion de certaines substances peut varier d'une particule à l'autre.

Elle contient en majorité des protéines et des précurseurs de protéines dont certaines sont riches en cystéine. Les protéines dites principales ou majeures sont antigéniquement distinctes pour les trois espèces, elles constituent la MOMP (Protéine Majeure de la Membrane Externe).

Globalement, les structures antigéniques de la paroi constituent trois groupes de structures :

- **Les antigènes spécifiques de groupe**
- **Les antigènes spécifiques d'espèces**
- **Les antigènes spécifiques de type :** la plupart de ces antigènes sont de nature protéique et un bon nombre d'entre eux jouent un rôle important dans le mécanisme d'adhérence aux cellules épithéliales qui tapissent la paroi des muqueuses. Les cellules malpighiennes, métaplasiques ou cylindriques sont particulièrement vulnérables (fig37).

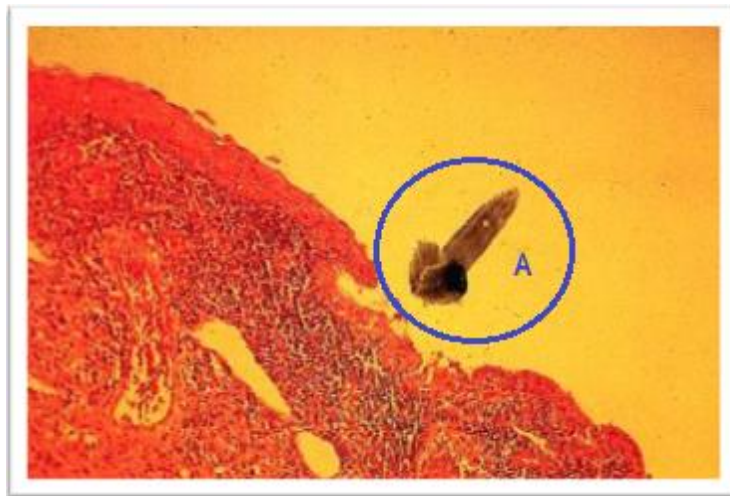


Figure 37 : **A** : Zone de prédilection pour l'infection par les bactéries pathogènes : coupe histologique de la zone de jonction exocol-endocol colorée à l'hémalaun éosine ; Grossissement x 100[2].

III.2.5.2- Importance du prélèvement

Comme pour tout examen bactériologique, l'objectif est de mettre en évidence l'agent pathogène dans les sécrétions cervicales.

Comme la plupart des micro-organismes, parasites intra-cellulaires, les Chlamydiae sont très fragiles en dehors de l'hôte habituel. Il est impératif donc de recueillir un échantillon contenant surtout des cellules infectées plutôt que les simples sécrétions.

Les milieux de transport qui sont mis à la disposition des médecins ne servent en réalité qu'après réserver la survie d'une partie des particules libres, et la quantité de particules viables est d'autant plus importante que le temps écoulé après le prélèvement est plus court.

Les basses températures prolongent la survie.

Aucun milieu de transport n'est parfait et ne peut assurer la survie de la totalité des particules infectieuses, seules capables de résister en dehors des cellules infectées.

Il faut en revanche tenir compte du nombre important de bactéries commensales qui risque d'altérer la structure des particules infectantes de *Chlamydia trachomatis*.

Les sécrétions cervicales contiennent du mucus riche en protéases qui risquent de modifier la morphologie des corps élémentaires, diminuer leur pouvoir infectant et, mettre ainsi en défaut certaines techniques de détection (culture, méthodes immunologiques).

Il est donc indispensable d'établir un protocole rigoureux de prélèvement que l'on s'efforcera de suivre scrupuleusement. En voici le détail :

- a) prélever à la phase aiguë de la maladie,
- b) prélever en dehors de tout traitement (au moins 2 ou trois semaines après l'arrêt d'un traitement antibiotique),
- c) recueillir dans un milieu de transport contenant des inhibiteurs de la prolifération bactérienne (culture), ou dans un liquide d'extraction approprié (détection d'antigènes, hybridation avec ou sans amplification),
- d) transporter l'échantillon le plus rapidement possible au laboratoire, sans dépasser le délai maximum de 24 heures.

Il ne faut pas oublier que les basses températures évitent la prolifération des bactéries saprophytes qui, en revanche, se multiplient à la température ambiante.

La qualité du prélèvement conditionne les résultats à partir desquels le praticien adaptera la thérapeutique.

Le matériel utilisé pour recueillir les échantillons est constitué par des écouvillons en dacron dont la taille diffère selon qu'ils s'appliquent à l'homme ou à la femme.

Les écouvillons rigides en matière plastique ou Bactopick, conviennent pour tous les types de prélèvement et sont souvent mieux acceptés que les écouvillons en dacron.

Par ailleurs on peut diminuer la douleur due au grattage en trempant au préalable le «bactopick » dans le milieu de transport avant de l'introduire dans l'urètre. Le recueil au niveau du col est généralement indolore.

Actuellement, la recherche chez l'homme doit se faire par des techniques d'hybridation après amplification génique sur un échantillon d'urines fraîchement émises.

La mini-brosse (Cytobrush) assure un grattage efficace, en revanche elle a l'inconvénient de ramener une grande quantité de mucus qui, dans certaines techniques, risque de gêner la détection des particules (méthodes immunologiques, amplification génique).

La patiente est placée en position gynécologique sur la table d'examen. Un spéculum à usage unique, non lubrifié, est introduit puis ouvert (fig38) afin de positionner l'orifice du col dans la partie médiane du vagin. Avant tout recueil, il est nécessaire d'éliminer la glaire cervicale à l'aide de deux ou plusieurs écouvillons en coton ou à l'aide d'une compresse stérile.

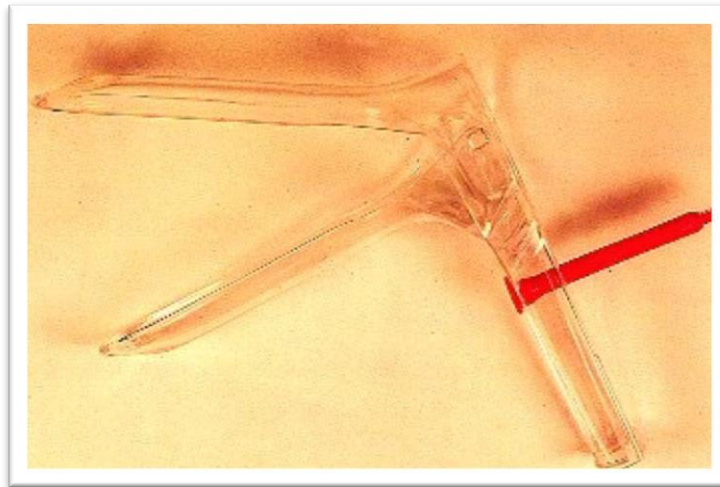


Figure 38: Spéculum à usage unique, ouvert, pour l'exploration du col [2].

Si un examen bactériologique complet est demandé, on introduira tout d'abord un écouvillon dans le canal endocervical pour la recherche de *Neisseria gonorrhoeae* et ensuite, un «bactopick » ou une « brosse » en lui imprimant un mouvement de rotation afin de balayer toute la surface de la muqueuse endocervicale (fig39).

Ce geste entraîne souvent un saignement sans conséquence. Si un écouvillon a été utilisé, il sera déchargé dans le milieu de transport (culture) mais il sera retiré après l'avoir convenablement exprimé contre les parois du tube.

Pour tout autre moyen de détection on utilisera l'écouvillon préconisé par le fournisseur et le milieu qui convient. En aucun cas, il ne faudra utiliser n'importe quel écouvillon - le bactopick excepté – ou un autre milieu que celui qui est adapté à la méthode de détection prévue.

Il existe aujourd'hui des réactifs mixtes

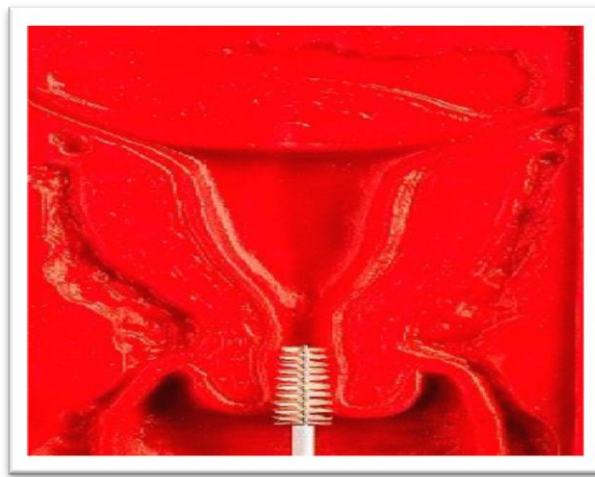


Figure 39: Coupe sagittale de la cavité vaginale et de l'endomètre, montrant l'insertion d'une « cytobrosse-Plus » pour le recueil des cellules cylindriques de l'endocol[2]

Il existe aujourd'hui des réactifs mixtes qui permettent, grâce à une technique d'hybridation après amplification, de rechercher en même temps *Neisseria gonorrhoeae* et *Chlamydia trachomatis* (Amplicor-Roche, techniques d'hybridation Genprobe). (Voir annexe II et III)

La réception, les échantillons doivent être analysés dans les plus brefs délais ou être conservés à basse température (- 70 ° C au moins).

III. 2.5.3- Les méthodes de détection

L'isolement de la bactérie par culture cellulaire est la technique la plus spécifique. Cependant, elle reste très spécialisée, longue et coûteuse. Des tests rapides de diagnostic direct comme l'immunofluorescence directe, les techniques immuno-enzymatiques et apparentées ont été développés et appliqués à la détection des antigènes de la bactérie. Les techniques de

détection des acides nucléiques et en particulier les techniques d'amplification génique apportent une contribution nouvelle au diagnostic de ces infections.

La sérologie est un témoin plus tardif de l'infection et se positive significativement lorsque les voies génitales hautes sont contaminées.

a. Diagnostic direct :

Le diagnostic direct est relativement facile lors des infections génitales basses localisées, mais devient plus délicat au cours des infections hautes en raison de la difficulté de recueil de prélèvements.

a.1. Prélèvements :

Les procédés diagnostiques les plus modernes restent tributaires de la qualité des prélèvements. Étant donné le caractère intracellulaire des Chlamydia, les prélèvements doivent contenir des cellules quelle que soit la technique de diagnostic utilisée.

➤ Prélèvements urogénitaux :

Sécrétions vaginales, prélèvements vulvaires, urines du premier jet. Depuis l'avènement des techniques d'amplification génique, les urines du premier jet, les sécrétions vaginales et les prélèvements vulvaires peuvent être utilisés pour la détection de *C. trachomatis* [39,40].

Ces sont des prélèvements non invasifs, réalisés par la patiente elle-même et par conséquent accessibles au dépistage des populations asymptomatiques.

Les urines permettent de recueillir les cellules urétrales infectées et peuvent donc être contaminées par les sécrétions cervicales et vaginales. Ces prélèvements doivent être effectués sans toilette préalable.

Les résultats des études réalisées montrent que la recherche de *C. trachomatis* sur le prélèvement d'endocol est plus sensible que le premier jet d'urine, mais ce dernier constitue un bon prélèvement dans le cadre d'un dépistage systématique [39,41,42].

a.2. Méthodes directes de détection de *C. trachomatis*

L'utilisation des méthodes de diagnostic direct des infections à *C. trachomatis* a connu une évolution en trois grandes périodes.

➤ L'ère de la culture cellulaire.

Celle-ci s'étend de 1975 à 1985. Elle n'a jamais été une technique de routine mais réservée aux laboratoires spécialisés en raison du coût, de la non-standardisation et de l'équipement lourd. La culture cellulaire a été longtemps considérée comme le « gold standard » en raison de sa grande spécificité (100 %), mais sa sensibilité varie selon les laboratoires de 50 à 90 %. Un traitement antibiotique, la cytotoxicité de certains prélèvements (urines, liquides de ponction), la mauvaise conservation des prélèvements entraînent des résultats faussement négatifs.

Cette sensibilité dépend, également, du nombre de bactéries présentes dans l'échantillon et de leur état réplcatif, fonction du stade de la maladie aiguë ou chronique [43].

La présence d'une forme persistante de *C. trachomatis* échappe complètement à l'isolement en culture cellulaire [44].

L'intérêt de la culture cellulaire est l'isolement des souches permettant une étude épidémiologique (sérotypage ou génotypage) et éventuellement une étude de la sensibilité aux antibiotiques en cas d'échec thérapeutique. Dans ce contexte, la culture cellulaire constitue la seule méthode diagnostique valable.

➤ L'ère des tests de diagnostic rapides.

Les techniques de détection des antigènes structuraux de la bactérie lipopolysaccharide(LPS), et protéine majeure de la membrane externe (PMME) sont apparues au début des années 1980 et ont rencontré un grand succès dû à leur moindre coût, leur facilité d'utilisation et à la rapidité des résultats.

L'ère des techniques rapides de diagnostic direct constituées par l'immunofluorescence directe (IFD), les tests immuno-enzymatiques et apparentés.

L'immunofluorescence directe (IFD) permet la détection d'antigènes spécifiques du genre *Chlamydia* ou de l'espèce *C. trachomatis* par IF directe ou indirecte sur frottis.

L'utilisation des anticorps monoclonaux marqués à la fluorescéine révèle dès CE extracellulaires, exceptionnellement des inclusions, sur un tapis de cellules épithéliales, témoin de la qualité du prélèvement.

La spécificité est meilleure avec les anticorps monoclonaux anti-PMME qu'avec les anti-LPS spécifiques de genre [45,46].

La sensibilité est estimée à 80–90 % et la spécificité à 98–99 % par rapport à la culture, lorsque les deux méthodes sont réalisées de façon optimale [47].

L'avantage de cette technique est sa simplicité et sa rapidité (résultat en moins d'une heure). Elle est destinée à la recherche de *C.trachomatis* dans les prélèvements urétraux, endocervicaux et conjonctivaux, mais peut être appliquée à des prélèvements divers (liquides péritonéaux et biopsies de trompe et d'endomètre). L'IFD permet de détecter les Chlamydia viables ou non, l'inconvénient majeur étant la subjectivité de la lecture. Cette lecture dépend de la qualité du microscope à fluorescence et de l'expérience du microscopiste.

L'IFD est une méthode très sensible et constitue une bonne technique de diagnostic des infections aiguës et des infections asymptomatiques dans les populations à forte prévalence [30,48]. Cependant, elle est d'un intérêt moindre au cours des infections chroniques ou persistantes [43]

Grâce à sa grande spécificité, l'IFD est utilisée comme test de confirmation des techniques de diagnostic direct non fondées sur la culture.

Les techniques immuno-enzymatiques (EIA) et apparentées ont été développées pour la détection d'antigènes de Chlamydia extraits de prélèvements urogénitaux et fournissent une alternative à la culture.

La cible antigénique est généralement le LPS car il est plus soluble que la PMME.

L'avantage des méthodes EIA et apparentées est leur réalisation rapide et simple avec possibilité d'automatisation qui permet de faire de grandes séries. Les tests unitaires sur membrane (immuno-chromatographie) ne nécessitent aucun équipement et ont été largement utilisés.

Toutes ces méthodes nécessitent une expérience du personnel et permettent la détection de Chlamydia viables ou non (moins de précaution à prendre au niveau du transport des

prélèvements). La plupart de ces méthodes n'ont été validées que pour les prélèvements endocervicaux et les prélèvements urétraux.

L'inconvénient majeur est leur faible sensibilité (50 à 60 %) notamment lorsque le prélèvement contient peu de bactéries et lors d'infection persistante.

Ces tests sont encore utilisés dans les laboratoires où le nombre de recherche de *C. trachomatis* est faible et incompatible avec la mise en place de techniques plus onéreuses.

Contrairement à l'IFD, les résultats ne sont pas subjectifs.

Le cut-off doit être calculé pour éviter les faux-positifs c'est à dire que la spécificité doit être maximale ce qui se fait souvent aux dépens de la sensibilité.

➤ L'ère des techniques de biologie moléculaire.

La détection de *C. trachomatis* par des sondes ADN est réalisée par hybridation in situ ou en milieu liquide [49,50].

L'hybridation in situ avec des sondes nucléiques spécifiques a permis d'observer la persistance de *C. trachomatis* dans les trompes de femmes souffrant de stérilité tubaire alors que la culture était négative [49].

L'hybridation moléculaire en milieu liquide n'apporte pas un gain de sensibilité par rapport aux techniques EIA [43].

Au milieu des années 1990 débute l'ère des techniques d'amplification génique. Ce sont des méthodes très sensibles (86 à 96 %) puisqu'elles amplifient un petit nombre d'acides nucléiques présents dans les prélèvements. La spécificité (supérieure à 99,5 %) est assurée par le choix des amorces et par la méthode de révélation. Ces techniques d'amplification, en multipliant le nombre de copies de la séquence cible si elle est présente dans l'échantillon étudié, ont pour effet d'en améliorer considérablement le seuil de détection. Elles sont capables de détecter une molécule cible.

Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique, pallient aux insuffisances de la culture en cas de mauvais transport, d'antibiothérapie ou de prélèvements cytotoxiques (urines, liquides de ponction).

Ces méthodes amplifient soit un gène chromosomique, le gène *omp1* codant la PMME, soit l'ARNr présent à raison de 1000 copies par bactérie, soit une séquence du plasmide

spécifique de *C. trachomatis*, présent chez 98 % des souches à raison de dix copies environ par bactérie.

Les techniques qui amplifient l'ARNr possèdent une plus, grande sensibilité que les tests d'amplification qui détectent le plasmide ou le gène de la PMME. Cependant, l'ARNr est plus fragile que l'ADN ce qui peut affecter la sensibilité des tests [43].

Cinq techniques sont actuellement commercialisées en France mais trois ont été particulièrement utilisées : PCR Amplicor™ Roche Diagnostic, LCR (LCx-CT™) Abbott, Amplified CT™ (TMA) BioMérieux.

La PCR (polymerase chain reaction) et la LCR (ligase chain reaction) amplifient un segment du plasmide. La TMA (transcription mediated amplification) amplifie l'ARNr après une transcription inverse en ADN complémentaire (ADNc).

Les automates d'amplification et de détection (Cobas Amplicor™, Roche Diagnostics et LCx™ CT Abbott) ont permis à beaucoup de laboratoires d'introduire ces technologies en routine. Très récemment les trousse LCX™ CT Abbott ont été retirées du marché français et remplacées par une trousse d'amplification en temps réel.

Le développement de la PCR en temps réel permet de quantifier les produits d'amplification [51].

Les systèmes de PCR en temps réel reposent sur la détection d'un émetteur fluorescent pendant le processus d'amplification. L'augmentation du signal d'émission fluorescente est directement proportionnelle à la quantité d'amplifias produit durant la réaction. Les automates de PCR en temps réel (Light Cycler- Roche Applied Science et ABI Prism - Applied Biosystems) sont dotés d'une partie thermocycleur et d'une partie optique qui mesure l'intensité du faisceau lumineux émis par les fluorophores présents dans le milieu réactionnel. L'avantage de la PCR quantitative est sa rapidité et sa capacité de produire des résultats quantitatifs. Ce sont des techniques qui ont un avenir prometteur pour le diagnostic rapide et la compréhension de la physiopathologie des infections à Chlamydia.

Actuellement, ce sont les techniques d'amplification qualitative qui sont largement utilisées dans les programmes de dépistage avec la possibilité de recourir à des prélèvements non invasifs qui sont mieux acceptés par les sujets, mais non adaptés aux méthodes classiques de diagnostic [43,52,53].

Bien qu'elles soient plus sensibles que la culture cellulaire et l'IFD, ces techniques sont tributaires des inhibiteurs qui peuvent être présents dans les prélèvements et dont la nature n'est pas connue. Les urines féminines et masculines contiennent très peu d'inhibiteurs en raison de l'effet de dilution [54].

Ceci constitue une raison supplémentaire pour utiliser ces prélèvements dans les programmes de dépistages.

Un résultat négatif par amplification génique n'exclut pas un diagnostic positif surtout si l'examen a été pratiqué chez un patient symptomatique et à haut risque d'infection. Les résultats dépendent de la qualité du prélèvement, de la présence de la cible moléculaire et de l'absence d'inhibiteurs.

Les différentes méthodes de détection de *C. trachomatis* et leurs cibles sont rappelées dans le Tableau III. (Voir annexe I et IV).

a.3. Stratégies diagnostiques de l'infection urogénitale

Au cours d'une infection aiguë, les prélèvements d'endocol demeurent les prélèvements de choix. Les méthodes classiques de diagnostic direct à savoir l'IFD et la culture cellulaire conservent tout leur intérêt. Les techniques d'amplification génique, très intéressantes, les remplacent de plus en plus.

Au cours d'une infection haute ou d'une infection chronique/persistante, les prélèvements d'endocol ou les prélèvements du haut appareil génital restent la meilleure alternative. En raison de la faible quantité de bactéries dans les sites infectieux, de l'expression des antigènes différents (peu de LPS et de PMME en faveur des C-HSP) et de leur état répliatif (la forme persistante échappe complètement à l'isolement en culture cellulaire), la culture cellulaire et l'IFD qui utilise les anticorps monoclonaux anti-LPS et anti-PMME sont d'un intérêt moindre. La sensibilité des techniques d'amplification ne sont pas affectées par cet état de persistance et constituent les méthodes les plus indiquées.

Les techniques d'amplification sont également très utiles pour le dépistage des sujets asymptomatiques et à risque.

La meilleure stratégie diagnostique de l'infection urogénitale à *C. trachomatis* en fonction du site de prélèvement et du contexte clinique est résumée dans le Tableau IV.

Tableau III Méthodes directes de mise en évidence de *Chlamydia trachomatis* [30]

Cible	Techniques
<p>Bactérie vivante (CE infectieux) Culture cellulaire Antigènes : • LPS, PMME</p>	<p>Culture cellulaire Antigènes : • LPS, PMME • Immunofluorescence directe (IFD) • Techniques immuno-enzymatiques et apparentées</p>
<p>Acides nucléiques : • ARNr • Hybridation moléculaire (PACE™2CT) • Amplification (TMA) • ADN chromosomique (gène omp1)</p>	<p>• Hybridation moléculaire (PACE™2CT) • Amplification (TMA) • ADN chromosomique (gène <i>omp1</i>) • Amplification (PCR) • ADN plasmidique • Amplification (PCR, LCR, SDA)</p>

CE : Corps élémentaire ; LPS : lipopolysaccharide ; PMME : protéine majeure de la membrane externe; TMA : *transcription mediated amplification*; PCR: *polymerase chain Reaction*; LCR: *ligase chain reaction* ; SDA: *strand displacement amplification*

Tableau IV Stratégies diagnostiques de l'infection urogénitale à *C. trachomatis* [30]

	Infection génitale basse/aiguë	Dépistage			Infection génitale haute/persistante	
	Endocol, urètre	Endocol	Urines le jet	Vagin Vulve	Endocol	Brossage tubaire ou autres
-Culture cellulaire	+++	+	-	-	-/+	-
-Détection des antigènes						
• IFD	+++	+	-	-	-	-
• EIA	++	+	-	-	-	-
-Détection des acides nucléiques						
• Hybridation moléculaire	++	+	-	-	-	-
• Amplification génique	+++	+++	+++	+++	+++	+++

- : non indiquée ; +/- : peu sensible ; + : sensibilité moyenne ; ++ : sensible ; +++ : très sensible

b. Diagnostic indirect ou diagnostic sérologique

La recherche des anticorps anti-Chlamydia n'a pas la même valeur diagnostique que la mise en évidence du microorganisme.

Elle se justifie dans le cadre de la recherche de l'étiologie d'une infection génitale haute, de ses complications proximales (GEU, stérilité), à distance (arthrites) ou encore de l'étiologie d'une infection systémique comme la lymphogranulomateuse vénérienne(LGV).

Chez les patients atteints de la lymphogranulomatose vénérienne, la clinique associée aux tests sérologiques permet le plus souvent de poser le diagnostic étiologique. Les tests sérologiques sont fortement positifs avec une ascension rapide du titre des anticorps [45,47,56].

Les techniques de diagnostic actuellement utilisées sont la microimmunofluorescence (MIF) et les techniques immunoenzymatiques.

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

La spécificité des anticorps varie au cours de l'évolution de la maladie. Les anticorps anti-LPS apparaissent durant la phase aiguë de l'infection et sont suivis des anticorps spécifiques d'espèce.

Au cours des infections génitales hautes (salpingite aiguë, périhépatite), des taux élevés d'anticorps sont souvent retrouvés. Un taux d'Ig-G supérieur à 64 par MIF, chez la femme, est statistiquement lié à la pathologie tubaire. Les Ig-M sont souvent absentes, probablement parce que les patientes ont été infectées antérieurement avec *C. trachomatis*.

Les Ig-A ont une demi-vie courte et leur détection serait en faveur d'une infection en évolution. Pour le moment, aucun consensus n'est établi quant à leur intérêt.

Le dosage systématique des Ig-G et des Ig-A permet classiquement de distinguer les infections anciennes avec persistance des anticorps des infections actives où les Ig-G et les IgA spécifiques ont des taux élevés.

Une autre protéine de la membrane externe de *C. trachomatis*, la C-HSP 60 peut induire une réponse immune de type hypersensibilité retardée. L'organisme infecté développe une réponse immune humorale vis-à-vis de la HSP 60 et plusieurs études ont montré une

association importante entre la présence des anticorps anti-HSP 60 et le développement de séquelles chroniques inflammatoires[30,57,58,59].

III.3- Les mycoses vaginales

La candidose vulvo-vaginale est l'une des infections les plus fréquentes en consultation gynécologique. Il s'agit d'une mycose génitale symptomatique due à des levures du genre *Candida*. L'atteinte est d'abord vaginale, puis secondairement vulvaire. Elle affecte environ 75 % des femmes à un moment de leur vie génitale dont 40 à 50 % en présenteraient un ou deux épisodes en fonction des grossesses et de l'activité sexuelle de la femme. De plus, 5 % des femmes souffrent de candidose vulvo-vaginale récidivantes (CVVR) (définies par quatre épisodes par an).

La candidose vulvo-vaginale semble résulter de la prolifération répétée et de l'activation d'une colonisation vaginale par diminution entre autres des défenses immunitaires.

Il s'agit, le plus souvent, d'une colonisation secondaire d'une muqueuse vulvaire sèche et/ou atrophique. Plus rarement, d'une vraie candidose sur muqueuse saine. Il n'est pas toujours aisé de distinguer une simple colonisation par *Candida sp.* d'une candidose vulvo-vaginale symptomatique.

Néanmoins, en présence de signes et de symptômes évocateurs (prurit, leucorrhées, brûlures). Un examen mycologique du prélèvement vaginal doit être systématiquement pratiqué afin de confirmer le diagnostic. En effet, en l'absence d'examen biologique, le diagnostic peut être porté par excès.

La candidose vulvo-vaginale est étroitement liée à l'existence de facteurs de risque au premier rang desquels figurent les modifications hormonales lors de la grossesse, l'usage de contraceptifs oraux, les facteurs locaux tels que les conditions d'hygiène défectueuses, les facteurs iatrogènes, ainsi que certains facteurs généraux comme le diabète. Cependant, le rôle de ces facteurs dans la survenue des candidoses vulvo-vaginales reste controversé dans la littérature [60].

III.3.1- Les agents responsables

Plus de 30 % des vaginites sont dues à des levures du genre candida, et dans 80 % des cas, il s'agit de *Candida albicans* (Ca). Commensal du tube digestif, de la peau et des cavités naturelles de l'homme, Ca est présent chez 5 à 10 % des femmes saines, chez 18 à 23 % des femmes ayant des leucorrhées et chez plus de 30 % des femmes enceintes.

Approximativement, 75 % des femmes ont au cours de leur vie au moins un épisode infectieux dû à *Ca*. La plupart du temps il s'agit d'une manifestation épisodique, mais un nombre non négligeable souffre de récurrences.

Ces récurrences semblent dues à une ré-infection par d'autres souches, ou peut-être à une latence dans les tissus envahis, à partir desquels, il y aurait un relargage vaginal ultérieur.

Le genre *Candida* rassemble à ce jour plus de 150 espèces différentes, très répandues dans le monde animal et végétal. Il s'agit d'un champignon dimorphique qui se multiplie, sous la forme levure, par bourgeonnement d'une cellule. A ce stade, on observe des levures arrondies ou ovoïdes isolées.

Certaines d'entre elles montrent un bourgeon plus ou moins proéminent.

Dans certaines conditions, ces levures ont la possibilité de filamenter et de former soit un pseudomycélium, soit une véritable texture mycélienne.

Si *Candida albicans* est le principal pathogène, d'autres espèces peuvent aussi provoquer des désordres identiques au niveau du vagin.

Ainsi, *Candida glabrata* est incriminé dans 9 à 15 % des cas. *Candida tropicalis* dans 15 % des cas.

Et plus rarement, on peut isoler : *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii* et *C. stellatoïdea*, *C. Krusei* [2]

III.3.2- Physiopathogénie de Candida albicans.

La candidose vulvo-vaginale était considérée comme une infection sexuellement transmissible. Cette hypothèse n'est plus retenue puisque l'origine endogène paraît le plus souvent en cause, alors que la transmission sexuelle chez la femme est beaucoup moins

fréquente et ne dépasse pas 25 % des cas [58]. Ca est une levure opportuniste de la muqueuse vaginale, qui peut se transformer de l'état commensal à l'état pathogène suite à une perturbation de l'équilibre entre le système immunitaire de l'hôte au niveau de la muqueuse vaginale et les mécanismes de virulence du champignon. La rupture de cet équilibre induit l'expression des facteurs de virulence par la levure et la colonisation de la muqueuse vaginale.

➤ Facteurs de virulence du Candida

Les mécanismes de virulence du Candida se manifestent par :

- la sécrétion des Secreted aspartyl proteinases (Sap1, Sap2, Sap3). Sap 2 peut conférer une forte colonisation et une action pathogène au champignon soit par un clivage protéolytique des facteurs immunitaires humoraux et cellulaires, soit par une adhérence et dégradation de l'akératine des cellules épithéliales, soit par une destruction directe des cellules épithéliales soit enfin par la combinaison des trois mécanismes.
- la sécrétion de mycotoxine qui peut inhiber l'activité phagocytaire au niveau de la muqueuse vaginale.
- le switch dimorphique ou phénotypique : c'est la capacité de se transformer de la forme levure en filament mycélien pouvant échapper au système immunitaire. Cette transformation est indispensable à l'infection et l'invasion vaginale vue que les mycéliums montrent une forte adhérence aux surfaces kératinisées de l'épithélium vaginal. Les gènes qui contrôlent la morphogenèse des mycéliums sont corégulés avec d'autres gènes codant pour certains facteurs de virulence, tels que les Saps et les adhésines, de façon à orienter directement le switch phénotypique vers la pathogénicité.

Ainsi, il apparaît que l'expression de Sap, l'adhérence et la formation des mycéliums sont intimement interconnectées dans l'environnement vaginal, mais le rôle d'un facteur clé dans la pathogénie de la CVV reste à démontrer.

➤ **Immunité anticandida :**

Plusieurs hypothèses ont été évoquées pour comprendre le phénomène de protection/susceptibilité de la CVV.

▪ Immunité à médiation cellulaire

Elle a été considérée comme facteur prédominant de la défense contre la CVV en impliquant la réponse de type Th1 dans la protection et la réponse de type Th2 dans la susceptibilité à l'infection. L'absence de déficience au niveau des facteurs de l'IMC systémique chez les femmes ayant une CVVR suggère que le facteur immunitaire impliqué dans la protection réside au niveau de la muqueuse vaginale. Plusieurs observations cliniques sont en faveur de cette hypothèse, certaines ont montré que les femmes ayant une CVVR ne sont pas susceptibles à d'autres formes de candidoses superficielles. D'autres études suggèrent que la candidose orale émerge d'autant plus que l'immunodépression est sévère alors que la CVV est commune aussi bien chez les femmes immunocompétentes qu'immunodéprimées. Par ailleurs, l'analyse de la population cellulaire au niveau du vagin d'une souris infectée par des levures *Candida* n'a montré aucun changement appréciable des cellules T suggérant ainsi un faible rôle protecteur de l'immunité à médiation cellulaire (IMC) locale contre la CVV.

Des modèles animaux ont été conçus dans le but de comprendre le mécanisme par lequel l'IMC n'intervient pas dans la protection contre le *Candida*. L'analyse des cytokines localement secrétées a révélé la présence d'une cytokine inhibitrice TGF β , constamment présente au niveau du vagin et qui augmente suite à une infection ou à l'administration d'estrogène ; en revanche, d'autres cytokines de type Th1/Th2 sont extrêmement faibles au cours de l'infection. D'autres études ont montré que le taux des cellules T augmente suite à une infection et que les souris n'ayant pas ce type de cellules sont plus résistantes suggérant ainsi que les cellules T sont tolérantes pour *Candida*. En plus, une étude de CVV expérimentale a conclu que lorsque les molécules d'adhésion à la surface des cellules épithéliales sont activées, le taux des cellules T avec des récepteurs spécifiques de migration diminue soit par circulation soit par apoptose. Cela peut expliquer l'absence d'infiltration des cellules T dans le vagin durant l'infection. Ainsi, l'IMC n'intervient pas dans la protection contre la CVV par effet de l'immunorégulation.

- Immunité à médiation humorale

Plusieurs études ont été réalisées pour mieux comprendre le rôle de l'immunité humorale dans la protection contre la CVV. Les récurrences, chez certaines femmes ayant une CVVR primaire, sont la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité causée par des IgE antiCandida. Cette réaction allergique entraîne la libération de l'histamine et de la prostaglandine E2 qui peut être responsable de l'inhibition de l'IMC. Selon un modèle de CVV expérimentale, la production d'anticorps spécifiques antiCandida au niveau du vagin de la souris est faible au cours de l'infection, suggérant ainsi une protection limitée de l'immunité humorale. En revanche, Carvalho et al. ont remarqué une réponse prononcée des anticorps IgA et IgG antiCandida au niveau des sécrétions vaginales des femmes symptomatiques suggérant une réponse humorale locale déclenchée par le Candida et responsable de son élimination [62]. En fait, Casadevall a démontré la présence de trois types d'anticorps : protecteurs, non protecteurs et indifférents et le type présent en concentration plus élevée est celui qui guide l'immunité humorale vers la protection ou vers l'infection [63]. Par ailleurs, l'utilisation des anticorps monoclonaux a montré que seulement un faible nombre d'épitopes spécifiques peut être protecteur contre une infection donnée. Cutler et al. ont mis en évidence la présence, au niveau des anticorps antiCandida polyclonaux, d'une pléthore d'anticorps non spécifiques, ciblant des antigènes fongiques dominants localisés à la surface cellulaire, qui sont non-protecteurs et en plus inhibent l'activité des anticorps protecteurs [65]. La présence considérable des anticorps non spécifiques permet à la levure d'éviter la réponse immune antiCandida et de persister ainsi à l'état commensal. Ainsi, le phénomène d'immunorégulation peut être une explication convaincante du manque de protection normalement assurée par l'immunité humorale.

- Immunité innée

Il est actuellement admis que les femmes ayant une CVVR présentent un déficit immunitaire local. C'est l'immunité innée qui a un rôle important avec ses différents facteurs (les cellules épithéliales vaginales, Mannose binding lectin (MBL), flore bactérienne vaginale et le système phagocytaire : polynucléaires, leucocytes, système complément).

Les cellules épithéliales, en plus de la barrière physique qu'elles représentent, celles vaginales reconnaissent les antigènes et secrètent des médiateurs immunitaires. Ces médiateurs tels que les cytokines proinflammatoires (IL-1a, TNFa) et les chemoattractants (essentiellement MCP-1 : active les monocytes et les lymphocytesT) régulent et coordonnent la réponse immunitaire innée et acquise. Les cellules épithéliales possèdent une faible activité antiCandida chez les femmes ayant une CVVR, favorisant ainsi la récurrence de l'infection vaginale.

Les polymorphonucléaires(PMNs). Certains auteurs montrent que la susceptibilité à la CVV augmente en absence des polymorphonucléaires alors que d'autres s'aperçoivent qu'une déficience en PMNs n'a pas d'effet sur le développement de l'infection. Fidel et al. ont montré que la symptomatologie de la CVV résulte d'une importante corrélation entre la charge fongique et le taux des PMNs infiltrés au vagin. Les auteurs ont suggéré que les symptômes de la CVV résultent d'une réponse innée et inflammatoire agressive par les PMNs et que la protection contre l'infection est non inflammatoire.

Mannose binding lectin (MBL). Une protéine circulante d'origine hépatique qui appartient à la famille des collectines et joue un rôle dans l'immunité innée. MBL reconnaît et s'associe aux résidus mannoses et N-acetyl glucosamine à la surface des micro-organismes. L'agglutination du MBL avec Candida entraîne l'inhibition de la croissance des levures via l'activation du système complément ou de la phagocytose en jouant le rôle d'une opsonine. Une étude dirigée par Babula et al.chez les femmes ayant une CVVR a montré qu'une diminution du taux du MBL dans le vagin est corrélée à la présence d'une mutation au niveau du codon 54 de l'exon 1 du gène MBL [65].

Cette mutation est une substitution ponctuelle d'une adénine par une guanine qui se traduit par un remplacement d'un acide aspartique par une glycine au niveau du MBL. La conséquence de ce polymorphisme génétique est la diminution de la stabilité de la protéine MBL d'où la diminution de sa concentration au niveau du vagin induisant une déficience de l'immunité innée et la récurrence de l'infection mycosique. Cependant, une étude récente montre l'absence d'association entre un polymorphisme fonctionnel du gène MBL2, le taux du MBL circulant et la CVVR [61,62,63,64,65].

III.3.3- L'aspect clinique

La candidose vaginale dans sa forme classique (fig40) se présente essentiellement comme une vulvo-vaginite associant :

- un prurit vulvaire et vaginal,
- un érythème muqueux
- une sécrétion vaginale épaisse plus ou moins caillabottée, adhérent à la muqueuse en paquets grumeleux.



Figure 40 : Aspect classique de la Mycose vulvo-vaginale, "érythémateuse".[2]

Il n'est pas rare d'observer dans les formes suraiguës des ulcérations (fig41) associées à une sensation de brûlure insupportable. Il est important de noter : l'aspect de l'urètre et de rechercher un écoulement révélateur d'une urétrite associée ou d'une réaction inflammatoire locale externe qui, rend compte de l'ampleur pathologique.



Figure 41 : Mycose vaginale avec ulcérations multiples [2].

L'aspect de la cavité vaginale est explorée à l'aide d'un spéculum non lubrifié à usage unique, introduit jusqu'au fond de la cavité l'ouverture doit se faire avec douceur de façon à dégager la partie vaginale du col dont on essaie de centrer l'orifice externe, les valves repoussent le plancher et le plafond de la cavité, laissant les faces latérales dégagées dont on notera la couleur, l'intensité de l'œdème, l'aspect et l'abondance des sécrétions.

- L'aspect du col où l'on recherchera l'existence d'un ectropion, qui pourrait expliquer la présence de polynucléaires dans les sécrétions, parfois abondantes et souvent isolées mais aussi de lésions éventuelles.

Si la glaire cervicale est abondante, il est nécessaire de la préciser et d'en apprécier la consistance et la transparence, puis on l'écartera à l'aide d'un tampon de coton stérile.

L'aspect de la vulve peut révéler un érythème vulvite : (fig42) ou des lésions qui parfois, sielles sont isolées, peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec le tréponème, l'influenza ducrey, l'herpès).

Le pH vaginal sera mesuré à la bandelette de papier dans la gamme de 4,5 à 7,5 ou de 4 à 6.

C'est après cet examen attentif des muqueuses que les prélèvements seront effectués pour l'étude bactériologique.



Figure 42 : Vulvite mycosique [2]

III.3.4- Le diagnostic de candidose vaginale

Comme les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques, le diagnostic repose sur une combinaison des critères cliniques et mycologiques :

- Les critères cliniques : les signes d'appels d'une Candidose vulvo-vaginale sont généralement un prurit vulvaire, une brûlure vaginale, des leucorrhées blanchâtres abondantes, une dysurie et une dyspareunie. L'examen clinique permet d'observer en général un œdème et une crevasse de la vulve, une muqueuse vaginale inflammatoire recouverte de pseudomembranes blanches ayant l'aspect de « lait caillé » ;
- Les critères mycologiques : un prélèvement vaginal est réalisé à l'aide d'un écouvillon au niveau des parois vaginales et du cul de sac ensuite analysé selon les examens mycologiques suivants :
 - la mesure du pH vaginal. Un pH normal varie entre 4 et 4,5,
 - l'examen direct est réalisé avec du sérum physiologique ou une solution KOH 10 % qui est plus sensible (65 à 85 %) dans la détection des blastopores levures ou des mycéliums. La coloration de Gram ainsi que celle au méthylrosaniline chloride sont deux méthodes efficaces ayant une sensibilité et spécificité respective de 65-100 % et 88,3-96,1 %.

- La culture se révèle la méthode la plus sensible dans la détection des levures du genre *Candida*. Elle est réalisée sur des milieux solides (Sabouraud agar ou YPG [yeast peptone glucose]) et incubée à 37,8C pendant 24 à 48 heures. Il est préférable d'ensemencer les prélèvements sur des milieux chromogènes, Candiselect, Chromagar *Candida*, qui permettent l'identification rapide de l'espèce et la détection des associations et ce particulièrement pour les CVV compliquées.

Une culture positive ne signifie pas une CVV puisque 10 à 25 % des femmes sont asymptomatiquement colonisées et ont une culture positive. Donc, le diagnostic de la CVV requiert une corrélation des signes cliniques, de l'examen microscopique et de la culture.

L'identification des levures peut se faire sur des galeries comportant chacune un substrat carboné sous forme déshydratée (ID32 C, Biomérieux). Le principe de ce test repose sur la croissance de la levure après 24 à 48 heures suite à l'assimilation d'un substrat donné.

Actuellement, un test d'identification microbiologique de *Candida sp de Trichomonas vaginalis et de Gardnerella vaginalis* est commercialisé. C'est un test de diagnostic des vaginites qui se révèle plus sensible que les examens mycologiques conventionnels.

En cas de vaginites à *Candida*, l'indication de la réalisation d'un test de sensibilité aux antifongiques est discutée. Il pourrait être indiqué en cas d'anomalies immunologiques chroniques ou d'isolement répété de *Candida non albicans*. Le test de sensibilité aux antifongiques peut être réalisé selon plusieurs tests commercialisés basés sur le principe d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI).

Le Tableau V définit la sensibilité des espèces *Candida* par rapport à certains antifongiques testés.

Tableau V la sensibilité des espèces *Candida* par rapport à certains antifongiques testés [61]

	Candida albicans	Candida tropicalis	Candida parapsilosis	Candida glabrata	Candida krusei	Candida lusitaniae
Fluconazole	S	S	S	S-DD à R	R	S
Itraconazole	S	S	S	S-DD à R	S-DD à R	S
Voriconazole	S	S	S	S I	S à I	S
Flucytosine	S	S	S	S	I à R	S
Amphotéricine B	S	S	S	SàI	S à I	SàR
Echinocandins	S	S	S	S	S	S

S : sensible ; S-DD : sensible dose-dépendante ; I : intermédiaire ; R : résistant

Selon deux études de susceptibilité aux antifongiques, *C. albicans* est généralement sensible au fluconazole

C. glabrata est sensible dose-dépendante [62].

III.3.5- Le traitement :

Pour une meilleure prise en charge diagnostique et thérapeutique, on distingue :

- Les candidoses vulvo-vaginales simples, non compliquées : caractérisées par un épisode sporadique, des signes cliniques modérés, une prévalence de *Ca* et une survenue chez des femmes sans terrain sous-jacent ;
- les candidoses vulvo-vaginales compliquées : regroupent au moins une des situations suivantes : une CVVR, une symptomatologie sévère, une prévalence des espèces non *albicans*, ou un terrain sous-jacent (diabète non contrôlé, grossesse, une immunodépression (HIV+, corticothérapie) [61].

➤ *La pharmacologie des médicaments*

Le traitement des mycoses superficielles à *candida albicans* relève aujourd'hui essentiellement des dérivés azolés (tableau IV). Ils sont en général bien supportés et ils peuvent être administrés en comprimés per os et/ou en topiques (crèmes, ovules, comprimés gynécologiques, gels).

Ils agissent en bloquant la synthèse de l'Ergostérol (l'équivalent fongique du cholestérol humain) produisant ainsi des lésions dans la paroi du champignon.

L'effet fongistatique devient fongicide à doses élevées. Cette inhibition se fait par le biais du cytochrome oxydase P450 avec laquelle ces produits se lient. Moins dépendants de cette voie métabolique, *C. tropicalis* et *C. guilliermondii* sont moins sensibles aux dérivés imidazolés.

On trouvera en annexe la liste des produits disponibles dans la série. Les derniers-nés, triazolés (Itraconazole et Fluconazole, Perconazole, Vibunazole) ont des demi-vies plus élevées que les imidazolés (Ketoconazole et précédents). De plus, le Fluconazole, hydrosoluble, se lie peu aux protéines plasmatiques et a une demi-vie de 24 heures avec un plateau obtenu sur 4-5 jours atteignant des pics de 3 à 6 microgramme dans le LCR, ce qui en fait un excellent médicament pour les mycoses systémiques. Il peut être donné d'ailleurs par voie intraveineuse.

Le traitement par les polyènes (Nystatine) est souvent bien toléré et d'un coût très abordable mais les taux de guérison à long terme et même à court terme sont très inférieurs à ceux des Imidazolés. [65,66]. Par contre, son association aux imidazolés topiques, semble donner de meilleurs résultats dans les récurrences, peut-être en agissant sur le réservoir digestif [2].

Tableau VI : Traitement topique de la candidose vulvovaginale [61].

Traitement	forme	durée
Butoconazole 2 %_a	Crème vaginale (5 g)	3 jours
Butoconazole 2 %	Comprimé intravaginale (5 g)	1 dose
Clotrimazole 1 %_a	Crème vaginale (5 g)	7—14 jours
Clotrimazole 100 mg	Ovule intravaginale	7 jours
Clotrimazole 100 mg	2 ovules intravaginales	3 jours
Econazole 150 mg	Ovule vaginale	1 dose
Fenticonazole 2 %	Crème vaginale (5 g)	7 jours
Miconazole 2 %_a	Crème vaginale (5 g)	7 jours
Miconazole 100 mg	Suppositoire intravaginal	7 jours
Miconazole 200 mg	Suppositoire intravaginal	3 jours
Miconazole 1200 mg_a	Suppositoire intravaginal	1 dose
Nystatine 100,000 U	Ovule intravaginale	14 jours
Sertaconazole 300 mg	Ovule intravaginale	1 jour
Ticonazole 6,5 %_a	Gel intravaginal (5g)	1 dose
Terconazole 0,4 %	Crème vaginale (5 g)	7 jours
Terconazole 0,8 %	Crème vaginale (5 g)	3 jours
Terconazole 80 mg	Suppositoire intravaginal	3 jour

[2,60,61,62,63,64,65]

III. 4- Vaginites à trichomonas vaginalis (TV)

III.4.1- L'agent causal



Figure 43 :Trichomonas vaginalis obtenus en culture et colorés au Giemsa[82]

Il s'agit d'un protiste eucaryote flagellé du groupe Mastigophora (Protozoaires)

Doté de très faibles possibilités de synthèse, c'est un parasite hautement adapté à l'être humain.

Le parasite possède un métabolisme fermentatif, au cours duquel se dégage de l'hydrogène, ce qui le rapproche des micro-organismes anaérobies stricts.

Ce métabolisme est dû en partie à l'ultrastructure cellulaire, particulière, du parasite qui possède des organites appelés hydrogénosomes, en revanche, il est dépourvu de mitochondries [66]. Il se reproduit par fission binaire.

Le milieu le plus favorable à son développement est la cavité vaginale bien qu'on puisse l'isoler sur d'autres sites génitaux (urètre, col) et extragénitaux (poumons, pharynx, abcès).

Il existe d'autres espèces qui colonisent l'homme, qui sont incapables de provoquer une infection génitale: *Pentatrachomonas hominis* (intestinal), *Trichomonas tenax* (bouche).

Leur morphologie en microscopie électronique est d'ailleurs très différente ainsi que leurs exigences nutritives.

Le pouvoir pathogène des parasites relèverait de sa faculté d'attachement aux cellules épithéliales de la cavité vaginale. De nombreuses études ont montré les modifications cellulaires qui s'observent à la fois dans le parasite (multiplication des microtubules dans la zone proche de l'attache) et du dans de la cellule-hôte (prolongements dendritiques de la membrane cellulaire) [66].

Il est probable que cet attachement aux cellules hôtes conditionne les profondes modifications observées au cours de la trichomonase humaine. Sous l'effet de protéases [69,70], il se produit une cytotoxicité responsable des manifestations cliniques observées [2,67,68,69,70].

III.4.2- L'aspect clinique

La période d'incubation s'étend entre deux et soixante jours.

Les formes asymptomiques représentent 50% chez les femmes et 20% chez les hommes.

Chez la femme, quatre tableaux cliniques sont retrouvés :

- Vulvo-vaginite subaiguë

A noter que les symptômes commencent souvent pendant ou immédiatement après la menstruation, l'explication de ce phénomène serait que la hausse du pH vaginal, liée aux flux menstruel, est favorable à la prolifération des *Trichomonas*.

La vulvo-vaginite se caractérise par : (fig44)

-Vaginite « fraise » très évocatrice d'une infection par *Trichomonas vaginalis*

- Leucorrhées mousseuses et aérées (fig45)

-Dyspareunie très fréquente et parfois sévère [70,71,72,73].

- Aspect pseudo-néoplasique

Des métrorragies minimales pré ou post menstruelles. La réaction inflammatoire au niveau du vagin et du col entraîne des saignements au contact.

- La pseudo salpingite

La vaginite détermine des douleurs que les malades localisent en sus pubien. Les rapports sexuels sont impossibles ou provoquent de vives douleurs (dyspareunie). Chez ces malades nerveuses, algiques, le toucher vaginal est quasi impossible, la défense de la paroi empêche la palpation profonde, et le toucher rectal combiné à la palpation abdominale peut déclencher de vives douleurs.

En vérité, l'erreur est peu pardonnable pour qui connaît cette forme : il suffit d'identifier, et c'est très facile, la vaginite à Trichomonas, de la traiter et de faire un examen quelques jours après le début du traitement pour voir s'écrouler le château de cartes du diagnostic de salpingite.

- La cystite

Est caractérisée par la dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles et algies sus-pubiennes. Absence de douleurs lombaires spontanées et la température est normale ou sub normale.

Cette forme peut être expliquée par le fait que le parasite peut aussi séjourner dans l'urètre et la vessie, d'où l'intérêt d'un traitement systématique.

L'E.C.B.U (l'examen cyto bactériologique des urines) met en évidence une pyurie avec urines stériles. Mais les prélèvements des sécrétions cervicales, vaginales, urétrales ou sur le culot de centrifugation des urines avec un examen à l'état frais peut permettre de voir les parasites et leurs flagelles mobiles. Ces infections peuvent s'associer à une vaginite, mais aussi paraître isolée.

- Les formes rares

Les trichomonas vaginalis(TV) peuvent provoquer une endométrite ou une salpingite. Ils sont isolés au niveau des trompes. L'ascension à travers la filière génitale est mécanique, par sa propre mobilité. L'effet délétère de ces toxines sur les parois tubaires était considéré comme facteur de risques d'infertilité tubaire. Il ne faut pas oublier l'association avec d'autres facteurs bactériologiques comme *le Chlamydiae*, la Mycoplasme et les Gonococcies. La T.V. peut phagocyter ces derniers et de ce fait, les mettre à l'abri de l'effet des antibiotiques le T.V. augmente l'acidité vaginale favorisant ainsi le développement d'autres agents microbiens.

Ce milieu acidifié est néfaste pour la mobilité des spermatozoïdes. Les effets délétères des T.V. sur les trompes et les spermatozoïdes sont des facteurs d'infertilité pour certains.

L'infection à Trichomonas est sous-estimée et la recherche du parasite sous forme enkystée est souvent négligée.



figure44 : Vulvite aigue [74]



figure45 : Leucorrhées mousseuses et aérées [70,71,72,73]

III.4.3- Le diagnostic

La présence de *Trichomonas vaginalis* dans la cavité vaginale s'accompagne souvent, particulièrement chez les femmes symptomatiques, d'une forte réaction inflammatoire.

III.4.3.1- Examen direct

Le parasite peut être observé en examinant entre lame et lamelle une goutte de la sécrétion vaginale au microscope optique normal (fig46), condenseur diaphragmé, objectif 25 x, oculaire 10 x, ou au microscope à contraste de phase (fig47). Il est parfaitement

reconnaissable à ses mouvements saccadés dûs aux contractions de sa membrane ondulante. Il se déplace grâce à 4 flagelles antérieurs libres (fig48).

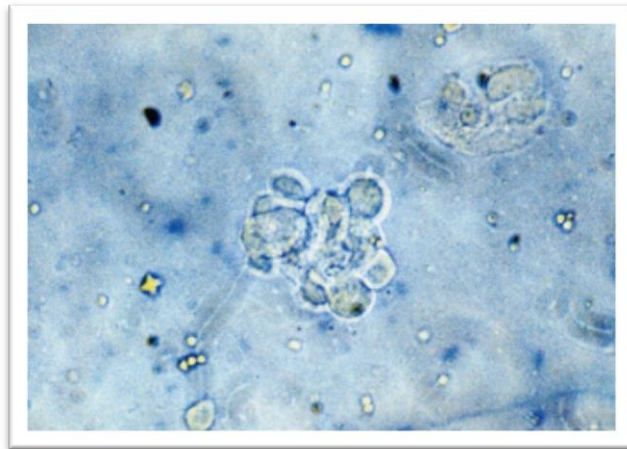


Figure 46: Infection à *Trichomonas vaginalis*, état frais : cellules épithéliales, polynucléaires, au centre un amas de parasites mobiles[2]

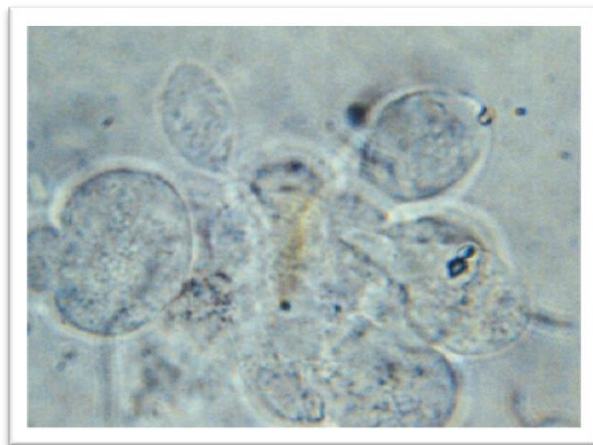


Figure 47: Amas de *Trichomonas* en « contraste de phase » : grossissement x 400[2].

L'observation microscopique directe dans une goutte de solution de bleu crésyl à 0.5 %, donne une réfringence particulière au parasite vivant qui permet de le repérer facilement sous le microscope, grâce à ses mouvements saccadés (photo46). Il faut se méfier des formes immobiles car une proportion non négligeable de polynucléaires ne prend pas le bleu crésyl et

ils apparaissent également réfringents et risquent de donner à tort une image faussement positive. C'est la raison pour laquelle un examen direct, où les mouvements caractéristiques du parasite ne sont pas franchement observés, doit être vérifié par une technique de coloration classique. Rappelons que l'on ne connaît pas de forme kystique à *Trichomonas vaginalis*.

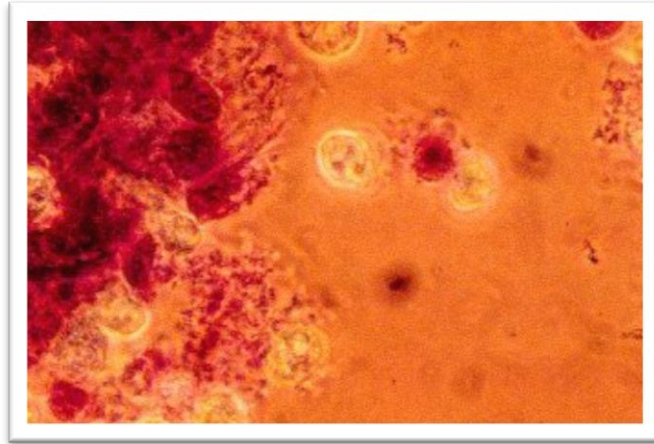


Figure 48: Sécrétion vaginale observée à « l'état frais » dans une goutte de bleu crésyl à 0.5% : *Trichomonas vaginalis*, polynucléaires et cellules épithéliales [2]

La sensibilité de l'examen direct dépasse 80 % chez la femme symptomatique, elle est très nettement diminuée chez la femme asymptomatique et plus encore chez le partenaire masculin où les formes immobiles, arrondies, en souffrance sont la règle (fig49).

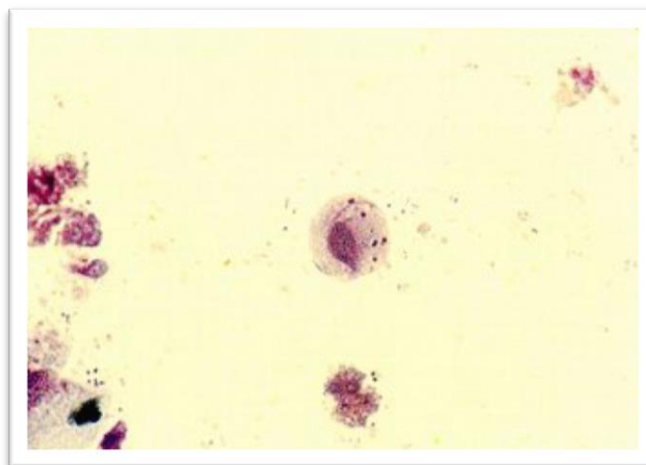


Figure 49: Forme altérée de *Trichomonas vaginalis* : Coloration au May Grunwald Giemsa [2]

Toutefois, ces formes apparemment en souffrance, sont souvent méconnues, mal observées et peuvent être une source de recontamination par les formes végétatives existant réellement. D'où l'intérêt de traiter concomitamment les partenaires.

L'étalement d'une goutte de sécrétion sur une lame propre et dégraissée permet de réaliser des colorations, plus sensibles pour mettre en évidence le parasite. Les plus classiquement utilisées sont :

- **Coloration à l'orangé d'Acridine** : A pH 3,8(tampon de Mcillvaine) le DNA et le RNA cellulaires ont une coloration différente. Le parasite est coloré en rouge orangé dans son cytoplasme; alors que le noyau apparaît jaune paille (fig50).

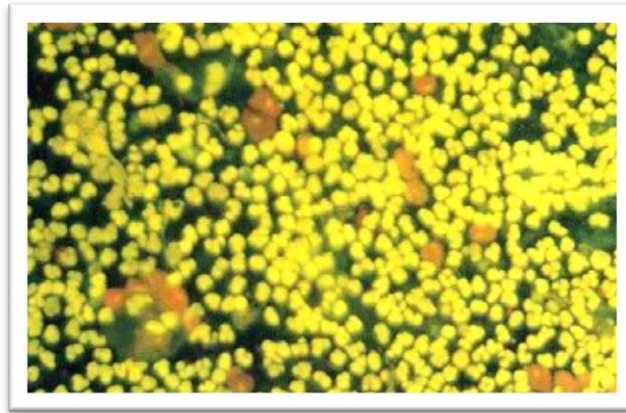


Figure 50 : Frottis de sécrétion vaginale à *Trichomonas vaginalis*, Coloration « Acridine – Orange » ; Grossissement x 200. On notera l'importance de la réaction inflammatoire [2]

De plus, le rapport nucléo-cytoplasmique est très faible et contraste avec les cellules inflammatoires voisines (fig51).

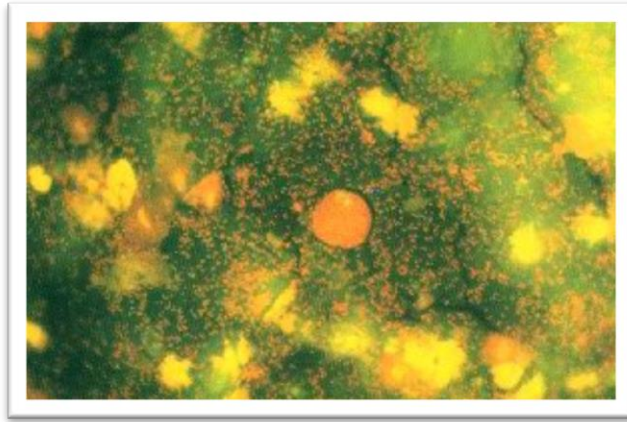


Figure 51: Même type de sécrétion coloré par l'Orangé d'acridine ; Grossissement x 400.

On notera l'abondance de la flore microbienne[2]

Cette coloration facile à réaliser et rapide (7 minute) est un adjuvant précieux au diagnostic de *Trichomonas vaginalis*, elle nécessite toutefois un microscope à fluorescence. Sa sensibilité est supérieure à l'état frais et aux autres colorations.

- **Coloration de Giemsa :**

Le frottis étalé est fixé dans le flacon fixateur pendant 30 secondes puis essoré verticalement sur une feuille de papier filtre et trempé immédiatement dans le flacon d'éosine (30 secondes); après essorage, la lame est trempée dans le flacon contenant la solution de bleu de méthylène également pendant 30 secondes.

Après lavage à l'eau du robinet, la lame est séchée puis observée à l'immersion au microscope optique. Le parasite est coloré en bleu le cytoplasme (fig52) souvent vacuolisé (fig53), le noyau rouge violet apparaît souvent décentré (fig54). Le blépharoplaste et l'axostyle

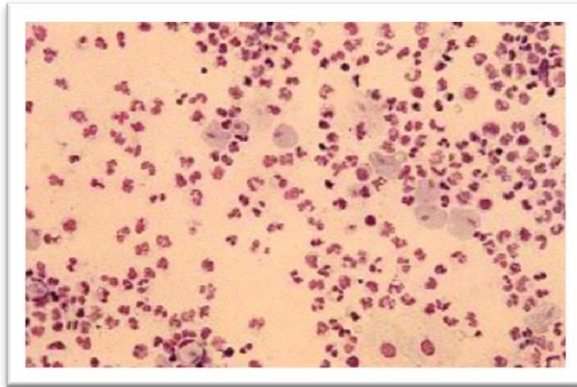


Figure 52: Vaginite à *Trichomonas* ; Coloration BBL 555; Grossissement x 200[2]

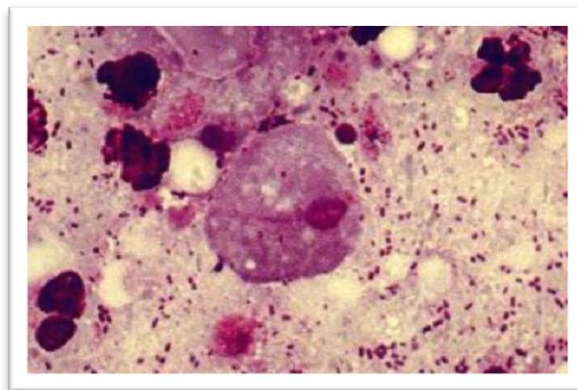


Figure 53: Vaginite à *Trichomonas vaginalis* ; Coloration BBL 555; Grossissement x 400 immersions[2]

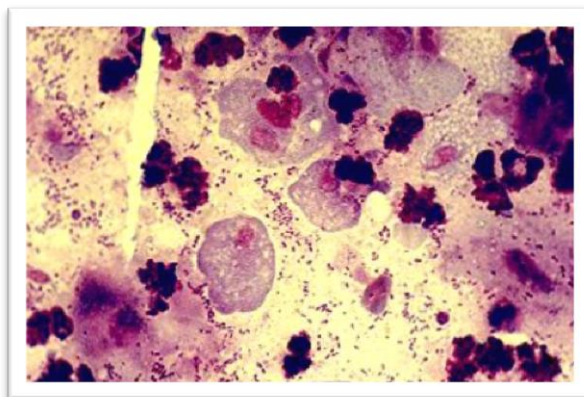


Figure 54: Vaginite à *Trichomonas vaginalis*; Coloration BBL 555; Grossissement x 400[2]

(appareil locomoteur d'orientation) colorés en rouge sont caractéristiques du parasite. Il n'est pas rare de trouver des formes cellulaires incomplètes. L'aspect amoeboïde du parasite et la basophilie particulière de son cytoplasme, surtout en périphérie, assurent le diagnostic.

Dans les formes végétatives libres, les flagelles et la membrane ondulante issus du blépharoplaste sont clairement observés, parfois même à la coloration de Gram, bien que ce type de coloration ne convienne pas au diagnostic d'infection à « *Trichomonas vaginalis* » (fig55).

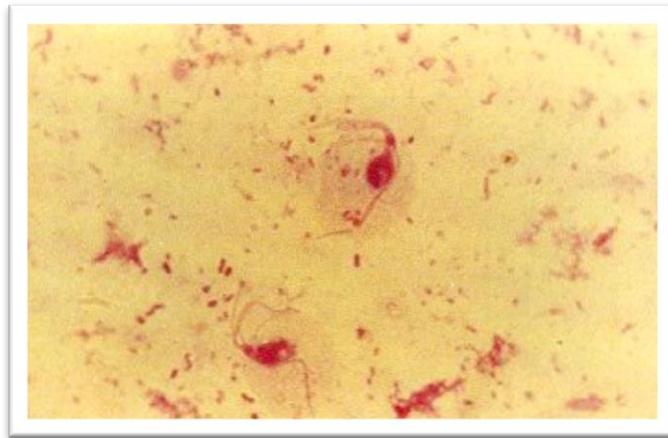


Figure 55: Vaginite à *Trichomonas vaginalis* : une curiosité à la coloration de Gram [2]

III.4.3.2- La culture

Le parasite se cultive bien, sur des milieux définis contenant des vitamines et des aminoacides.

L'addition de faibles quantités de gélose (0,25 %) permet au parasite d'y adhérer ce qui lui assure une meilleure survie.

Le milieu complexe de Roiron distribué en tubes étroits convient parfaitement, le *Trichomonas vaginalis* survit trois ou quatre jours. L'addition d'antibiotiques permet d'éliminer au mieux la flore qui, souvent accompagne l'infection à *Trichomonas vaginalis*. Le parasite sédimente au fond du tube où il constitue un bouton blanc nacré, qu'il faudra aspirer à la pipette pour les repiquages et l'observation microscopique (fig56).

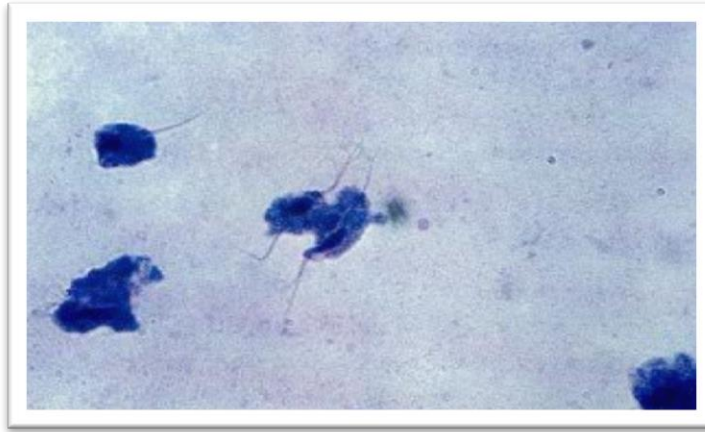


Figure 56: Culture de *Trichomonas vaginalis* en milieu de Roiron : Coloration May Grundwald Giems.[2]

Il n'existe pas de modèle animal qui reproduise la maladie humaine et, les milieux de cultures, pour autant qu'ils permettent la multiplication du parasite, ne peuvent refléter la physiologie qu'il possède in vivo.

Certaines souches provoquent chez la souris, des abcès sous-cutanés et une péritonite purulente lorsqu'elles sont injectées par voie intra-péritonéale. On retrouve, dans le pus, le parasite que l'on peut cultiver et colorer [2].

III.4.4 Le traitement

Le traitement trichomanocide est basée sur la famille de Nitromidazole : Métronidazole ; Nimorazole ; Ornidazole ; Ténonitrozole.

Le traitement s'impose même pour les formes asymptomatiques. Comme pour toutes les I.S.T. le traitement simultané du (ou des) partenaire(s) est indispensable, même s'ils n'ont aucun symptômes.

Le traitement est en double cure minute, avec un intervalle de 10 à 20 jours. Ce traitement est efficace, mais son résultat doit être vérifié par un examen de contrôle au laboratoire, car les rechutes et les recontaminations ne sont pas rares : contrôles à 8 jours et à 20 jours.

Les rapports sexuels doivent être évités pendant cette période de préférence.

Les boissons alcoolisées sont à éviter lors de la prise de médicament à cause de l'effet « antabuse ».

Les Trichomonoacides favorisent l'apparition de candidose, en cas de traitement prolongé, dès lors un traitement fongicide préventif par voie vaginale, sera nécessaire, à la fin de la cure.

➤ **Traitement minutes**

- Métronidazole 2 gr/jour (FLAGYL(/4 cp de 500mg au repas du soir).
- Nimorazole 2gr/jour (NAXOGYN 1000(/2 cp au repas de soir).
- Ornidazole 1,5gr/jour (TIBERAL(/3 cp après le repas du soir).
- Secnidazole 2gr/jour(FLAGENTYL(/4 cp au début d'un repas).

Ces traitements sont à renouveler dans 10 à 20 jours. Si l'examen de contrôle est positif, malgré le traitement long.

➤ **Traitement long**

Cette forme est à privilégier dans les formes avec signes urinaires associés, en cas de rechutes, et chez l'homme afin d'éviter les infestations prostatiques qui nécessitent déjà un traitement plus long (20 jours en moyenne).

- Métronidazole 500 mg/jour/pendant 10 jours (FLAGYL®/2 cp/ en 2 prises/pendant 10jours, on complète par un ovule d'imidazolés (libération prolongée) en prévention de la candidose attendue.
- Ténonitrozole 300 mg/jour/pendant 10 jours (ATRICAN®/3 cp/j en 3 prises/10 jours.

La restauration des lactobacilles au niveau vaginal peut aider à éviter la rechute, pour cela on envisage une cure de Geliofil pendant une semaine à la fin du traitement.

Les formes résistante nécessite un traitement prolongé de 20 jours avec une dose élevée de Métronidazole (2-4gr/J/20 jours en prises fractionnées).

➤ **Traitement de la femme enceinte**

- L'absorption du Méronidazole et de l'Ornidazole par la muqueuse vaginale est de l'ordre de 6-8% maximum de la dose introduite.
- On évite le traitement oral pendant le premier trimestre.
- Le traitement se limite donc à la voie vaginale : ovules de FLAGYL® pendant dix jours.
- Autrement la voie orale est possible, associée à l'utilisation des ovules de FALGYL® pendant dix jours :

-Métronidazole/2gr en prise unique (FLAGYL®/4 cp au repas du soir).

-Secnidazole/2 gr en prise unique (FLAGENTY® (/4 cp au début d'un repas).

-Nimorazole/1 gr. en prise unique (NAVXOGYN 1000®/4 cp au repas du soir, à renouveler, si nécessaire, dans un mois.) [2,66,67,68,69,70,71,72,73,74].

III.5- Les vaginites bactériennes

Dans certaines circonstances, des bactéries commensales du tube digestif peuvent exceptionnellement adhérer aux cellules vaginales et provoquer des vaginites. Il s'agit rarement de vulvo-vaginites mais elles sont caractérisées par la présence d'un écoulement contenant de nombreux polynucléaires (fig57). Ces manifestations cliniques peuvent s'accompagner ou non d'une odeur nauséabonde.

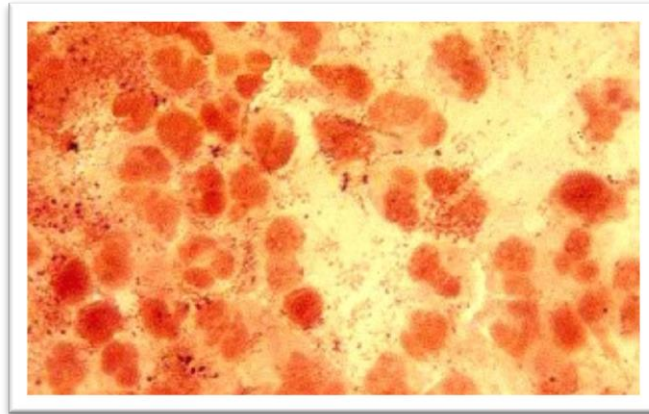


Figure 57: Vaginite à bactéries Gram négatif[2]

En règle générale, il s'agit de bactéries aérobies anaérobies facultatives, rarement de bactéries anaérobies strictes [75, 76, 77].

Souvent, un désordre hormonal est la première cause de ces vaginites et les germes isolés n'ont pas de spécificité particulière mais on notera toujours un déséquilibre profond de la flore vaginale.

N'oublions pas qu'un désordre hormonal peut exagérer la quantité de bactéries habituellement considérées « normales ». Ainsi, dans un nombre non négligeable de cas, on peut être confronté à une prolifération anormale de lactobacilles ou de Corynébactéries, dans un contexte de leucorrhées abondantes et d'irritation vulvo-vaginale (mais surtout vaginale) intense.

Le frottis montre dans ces cas-là une flore extrêmement présente (fig58)

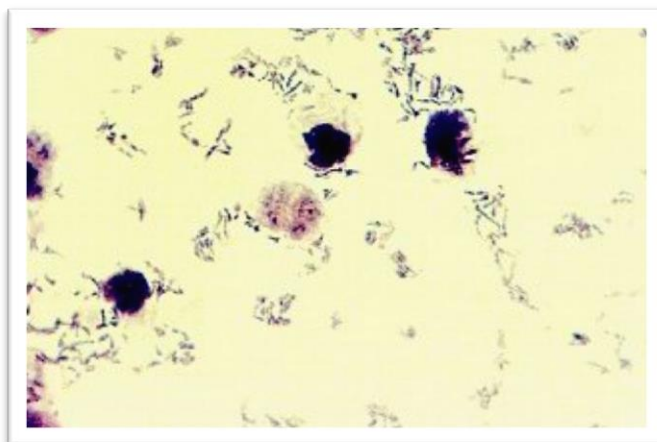


Figure 58 : Prolifération anormale de Corynébactéries ; Coloration de Gram ; Grossissement x 250 immersions [2].

Lorsque les lactobacilles sont en cause les cellules épithéliales sont rares et la cytolysse est intense. On observe volontiers cet aspect, en deuxième partie de cycle, chez une femme en période d'activité génitale.

Les polynucléaires sont généralement absents mais ils peuvent être nombreux. Il faut vérifier dans ce cas l'existence éventuelle d'un ectropion.

Un tableau identique est la règle chez la femme enceinte dans le deuxième semestre de sa grossesse. Le pH vaginal est en principe inférieur à 4,2.

La culture en gélose au sang et même en gélose chocolat additionnée de polyvitex montre un tapis caractéristique de lactobacilles alpha hémolytiques (fig59) qu'il n'est pas nécessaire d'identifier au-delà de l'aspect morphologique après coloration de Gram.

Il s'agit dans ces cas-là de faire remonter le pH vaginal avec des douches vaginales légèrement alcalines.

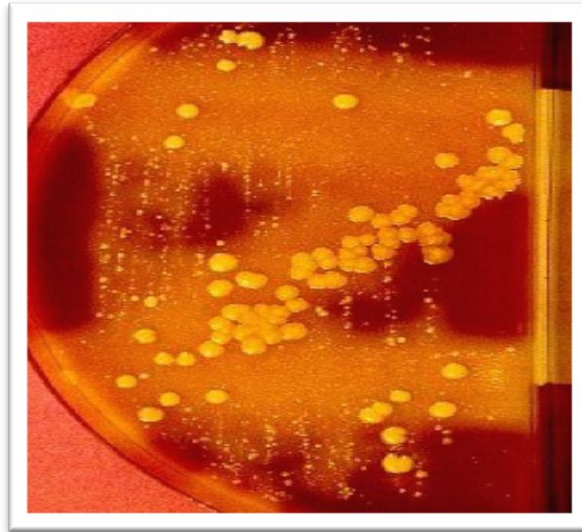


Figure 59: Culture abondante de *Lactobacilles* sur *Gélose - chocolat + Isovitalex* (BioMérieux) :
Noter la zone d'alpha hémolyse au niveau des colonies [2]

Par ailleurs, les bactéries le plus souvent isolées dans un contexte de vaginite sont par ordre de fréquence :

III.5.1-Les entérobactéries est plus particulièrement *Escherichia Coli* (fig 60) et *Protéus* (fig61) mais aussi *Enterobacter cloacae* et toute la variété des bactéries non fermentatives oxydase positive (*Pseudomonas*, *stentrophomonas*, *ochrobactrum*, *Levinea* (fig 62).



Figure 60: Isolement d'*E. Coli* sur Hektoën [2]



Figure 61: Isolement de *Protéus* sur Hektoën [2]

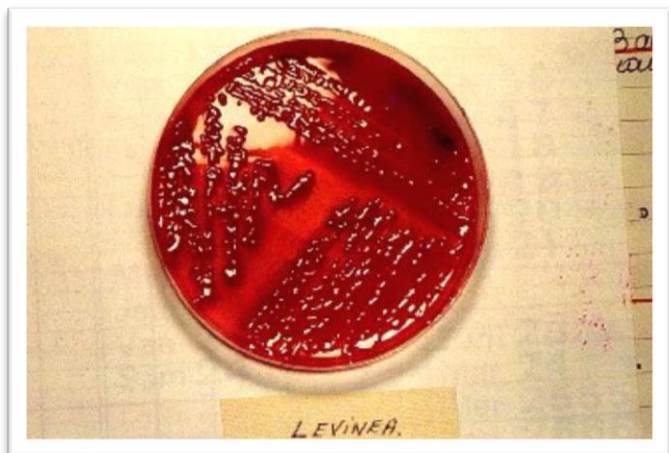


Figure 62: Isolement de *Levinea* sur milieu sélectif ; noter l'aspect exubérant des colonies [2]

Ces bactéries gram négatif sont le plus souvent associées à des cocci gram positif avec une forte prédominance des *Streptocoques Agalactiae* ou groupe B et Entérocoques ou groupe D. La réaction inflammatoire qui accompagne ces désordres bactériens est plus ou moins intense et dépend plus du statut hormonal de l'hôte que des bactéries proprement dites (figure 63, 64).

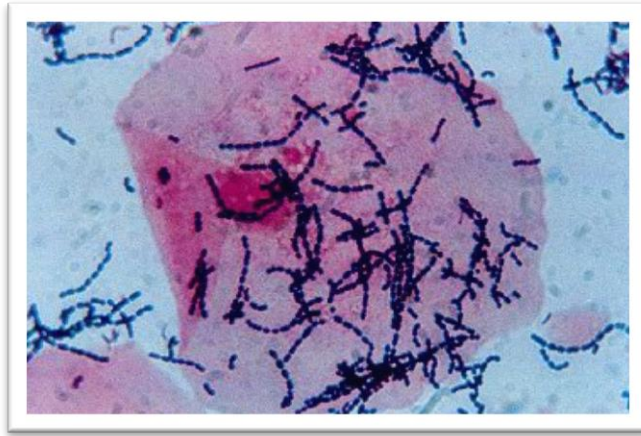


Figure 63: Frottis de sécrétions vaginales ; Coloration de Gram : Nombreuses « chaînettes de Streptocoques B. [2]

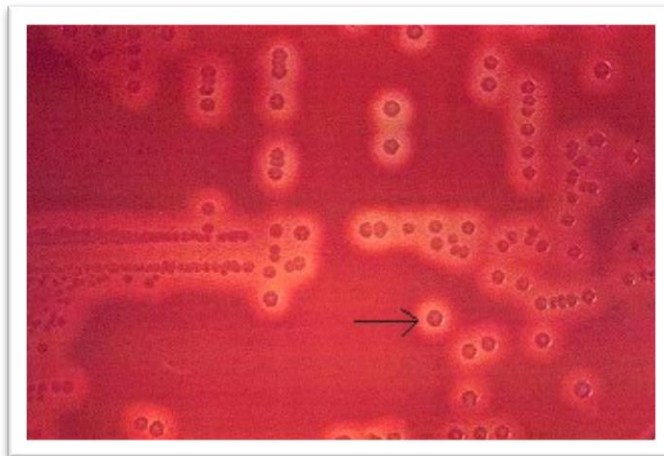


Figure 64: Isolement de Streptocoque B sur gélose au sang : Zone franche de Béta hémolyse[2]

Ce tableau est assez fréquent chez la femme ménopausée et la vaginite s'installe alors sur une muqueuse atrophique (présence de cellules dystrophiques). Le traitement antibiotique doit impérativement s'accompagner d'un réajustement hormonal.

Les traitements topiques sont souvent préférés car un traitement à large spectre per os favorisera le développement de *Candida albicans*.

Certains germes clés, inhabituels dans la cavité vaginale, doivent attirer l'attention du médecin lorsqu'ils sont isolés en grande quantité et la thérapeutique spécifique devra être complétée par une thérapeutique de suppression éventuelle (stérilet, tampon, corps étranger).

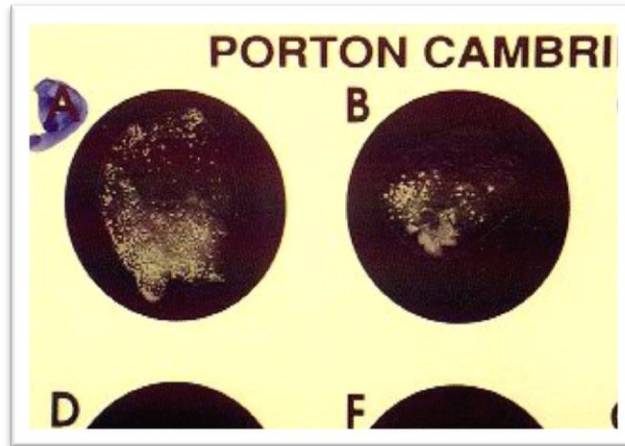


Figure 65: Agglutination montrant l'appartenance des streptocoques préalablement isolés au groupe B et D (*Streptex*) [2]

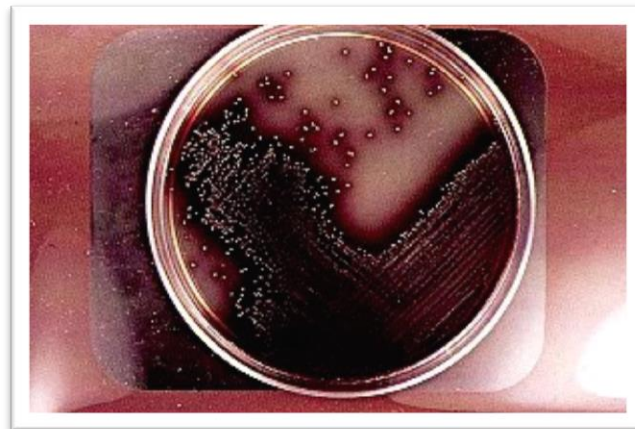


Figure 66: Isolement de *Streptocoque D* sur milieu « *Streptococcosel* » : Noter les colonies noires caractéristiques. [2]

III.5.2.- *Actinomyces Israeli* :

Le plus fréquent des actinomycètes isolés à ce niveau, accompagne souvent le port d'un stérilet prolongé. Il représente un risque important d'infection haute (inflammation pelvienne). Sa présence et son isolement signent le plus souvent une endométrite déjà installée. Anaérobie strict, il est souvent méconnu car il ne pousse pas sur les milieux usuels dans les conditions habituelles.

Son traitement (Beta lactamines, clindamycine) doit s'accompagner de la suppression du stérilet et d'une surveillance clinique voire coelioscopique de la patiente.

Actinomyces Israelise caractérise par des filaments d'un diamètre inférieur à 1 mm et d'une longueur de 10 à 50 mm. Ils sont droits ou flexueux, de forme régulière ou irrégulière (présence de dilatations, extrémités renflées) et ils présentent des ramifications en nombre variable (fig67).

D'autres espèces se présentent sous la forme de petits bacilles de 1,0 à 5,0 mm de longueur, avec parfois des extrémités renflées, se présentant de manière isolée ou en paires avec un arrangement rappelant celui des espèces du genre corynebacterium ou en courtes chaînes ou en palissades ou en petits amas [78]

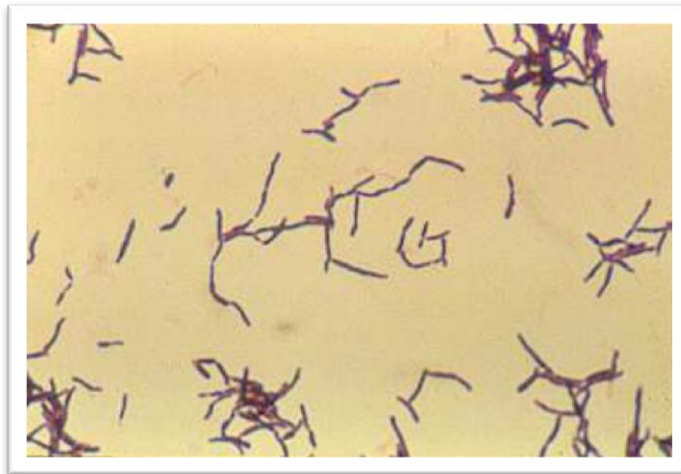


Figure 67 : *Actinomyces israelii*[83]

Sa morphologie caractéristique, à la coloration de Gram, attire le plus souvent l'attention du microbiologiste : il s'agit d'un bacille à gram positif court et ramifié à une extrémité : (fig68), rarement aux deux extrémités (bifidobactérium).

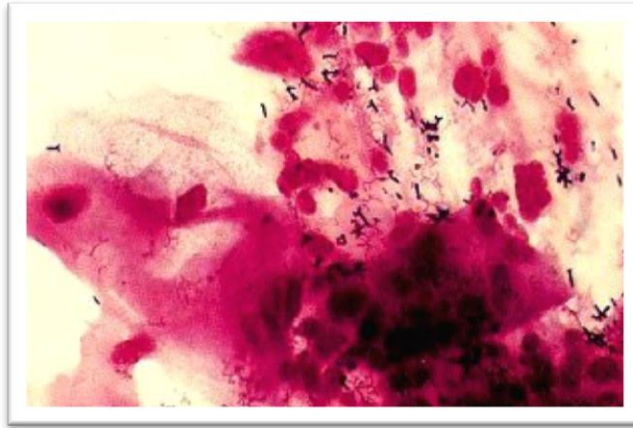


Figure 68: Frottis endocervical inflammatoire, montrant la présence de courts bacilles à Gram positif : *Actinomyces Israël*, isolé après dépose du stérilet.[2]

III.5.3- Mycoplasmes urogénitaux.

Les mycoplasmes sont les plus petits organismes, capables de se multiplier de façon autonome. Ils se caractérisent par leur absence de paroi, ce qui explique leur aspect polymorphe et leur insensibilité aux bêta-lactamines.

Ces bactéries sont ubiquitaires, retrouvées chez l'homme, l'animal, les plantes et les insectes. Chez l'homme, les quinze espèces décrites colonisent principalement les muqueuses respiratoires et génitales. Cinq espèces ont été mises en évidence dans le tractus urogénital humain. Trois d'entre elles sont potentiellement pathogènes, *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*) et *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*), sont les espèces fréquemment isolées et *M. genitalium*.

Chez des patients séropositifs pour le VIH, *M. fermentans* et *M. penetrans* ont été retrouvés, leur pouvoir pathogène reste pour l'instant inconnu.

➤ Manifestations cliniques

Le pouvoir pathogène de *M. hominis* et *U. urealyticum* est souvent difficile à évaluer à cause de leur présence fréquente à l'état commensal et des variations importantes du taux de colonisation. Chez la femme, la colonisation vaginale atteint près de 50% pour *U. urealyticum* et moins de 15% pour *M. hominis*. Elle varie avec l'âge, le niveau socio-économique, la race et l'activité sexuelle. Elle serait plus fréquente pendant la grossesse et diminuerait après la ménopause.

Leur rôle a été évoqué dans un certain nombre de pathologies (Tableau VII).

Chez l'homme, *U. urealyticum* est responsable de 15 à 20% des uréthrites non gonococciques, il peut être à l'origine d'épididymites. Son rôle dans les prostatites est controversé.

Chez la femme en dehors de la grossesse, *M. hominis* est l'espèce la plus impliquée, elle est notamment responsable de salpingites. Les deux espèces provoquent des endométrites mais leur rôle dans les cervicites est peu probable. *U. urealyticum* serait à l'origine de syndrome

Tableau VII: Infections urogénitales à mycoplasmes [79]

	<i>U. urealyticum</i>	<i>M. hominis</i>
Infections féminines		
- Syndromes urétraux	±	-
- Vaginoses	-	±
-Cervicites	-	-
-Endométrite	+	+
- Salpingite	±	+
Troubles de la reproduction		
Stérilités	±	±(1)
Chorioamniotites	+	±

+ : rôle prouvé.

± : association mais rôle non prouvé.

- : pas d'association.

(1) = séquelles de salpingites.

urétraux. Dans les vaginoses bactériennes, les deux espèces sont retrouvées, avec une fréquence plus importante pour *M. hominis*. Leur rôle est peu connu, mais ces vaginoses pourraient être l'origine de complications au cours de la grossesse, liées à la présence des mycoplasmes. *M. hominis* et *U. urealyticum* sont responsables d'infections lors de la grossesse, de chorioamniotites et de septicémies du post-partum qui sont capables d'entraîner

des infections néo-natales (pneumopathies, méningites et septicémies chez des prématurés hypotrophiques). Par ailleurs, *U. urealyticum* a été incriminé dans la survenue de stérilités, d'avortements à répétition et d'hypotrophies néonatales.

Ces deux espèces peuvent entraîner des infections extra-génitales, arthrites purulentes, pyélonéphrites et infections cutanées causée par *M. hominis*.

M. genitalium, est responsable d'urétrites non gonococciques.

Sa culture est extrêmement fastidieuse et seules les techniques de biologie moléculaire permettent sa mise en évidence. Il serait retrouvé dans près de 10% des cas d'urétrites non gonococciques.

➤ **Diagnostic biologique**

Le diagnostic d'une infection à mycoplasmes génitaux (*M. hominis* et *U. urealyticum*) doit faire l'objet d'une demande particulière. Il repose sur la mise en évidence directe du microorganisme. Les prélèvements, urétraux, endocervicaux, urines du premier jet doivent être transportés dans des milieux adaptés. La culture s'effectue par des techniques spécifiques sur milieux gélosés ou liquides.

L'identification repose sur les propriétés biochimiques et l'aspect caractéristique des colonies. Leur isolement à partir d'un site normalement stérile signe l'infection, mais la présence de ces bactéries dans le tractus génital à l'état commensal rend souvent difficile l'interprétation des résultats de la culture. Une appréciation quantitative est alors utile. Pour les urétrites non gonococciques, un seuil de positivité à 10^4 UCC (Unité de Changement de Couleur)/ml pour un prélèvement uréthral, à 10^3 UCC/ml pour un premier jet d'urine a été proposé. Dans un prélèvement cervicovaginal, l'isolement de *M. hominis* en quantité importante, plus de 10^4 UCC/ml se rencontre dans les vaginoses ou évoque une infection haute. L'isolement d'*U. urealyticum* au niveau cervicovaginal est difficile à interpréter à cause de la fréquence du portage.

La sérologie n'est pas recommandée. Les résultats sont difficiles à interpréter, en l'absence de données sur l'immunité de la population générale. La technique actuellement disponible est la détection quantitative des anticorps anti-*U. urealyticum* et/ou anti-*M. hominis*. est réalisée par la technique d'inhibition métabolique. La réaction se fait dans les puits d'une galerie contenant du côté *U. urealyticum* de la lincomycine et du côté *M. hominis* de l'érythromycine. Les huit

premiers puits, de chaque côté de la galerie, sont inoculés par un milieu de culture UMM contenant un indicateur de pH et préalablement ensemencé par une quantité déterminée de souches *U. urealyticum*. et *M. hominis* [84].

A noté quela technique d'inhibition métabolique n'est pas réalisable chez les sujets traités par des antibiotiques actifs sur les mycoplasmes.

La PCR permet de détecter les mycoplasmes peu ou non accessibles à la culture, en particulier *M. genitalium*.

➤ **Traitement :**

Le choix du traitement dépend de l'espèce isolée et de sa sensibilité in vitro aux antibiotiques (Tableau VIII), de l'association éventuelle avec un autre agent pathogène, et du terrain de l'infection. L'isolement de ces bactéries devrait s'accompagner d'une étude de la sensibilité aux antibiotiques, 3 à 5% des souches possèdent une résistance acquise aux cyclines, qui constituent le traitement de première intention. La sensibilité aux macrolides varie selon l'espèce. *U. urealyticum* est généralement modérément sensible à l'érythromycine et ces dérivés. *M. hominis* est résistant à l'érythromycine mais sensible à la josamycine. Les fluoroquinolones ont une activité variable, les molécules les plus récentes sont les plus actives. La durée du traitement est liée au tableau clinique observé et ne diffère pas de celle proposée généralement pour les infections à *Chlamydia*. [79]

Tableau VIII: Activité des antibiotiques sur les mycoplasmes génitaux [79]

	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>
Tétracyclines	S (1)	S (1)
Macrolides :		
Erythromycine	R (2)	S/I (2)
Josamycine	S	S
Pristinamycine	S	S
Fluoroquinolones	S/I (3)	S/I (3)

S : sensible, I : intermédiaire, R : résistant.

(1) environ 5% de résistances acquises.

(2) mêmes résultats avec roxithromycine, clarithromycine et azithromycine.

(3) produits les plus actifs sur *M. hominis* : sparfloxacine et ciprofloxacine
produits les plus actifs sur *U. urealyticum* : sparfloxacine et ofloxacine.

III.5.4- Le staphylocoque aureus pathogène (figures 69 et 70). Sa présence dans le vagin est inhabituelle, il est souvent associé à un corps étranger (tampon ou autre). Son isolement doit entraîner un examen approfondi de la cavité vaginale dans ses moindres replis. Un traitement antibiotique approprié doit être instauré après avoir retiré le corps étranger éventuel.



Figure 69: Isolement de *Staphylocoque doré* sur gélose au sang.[2]

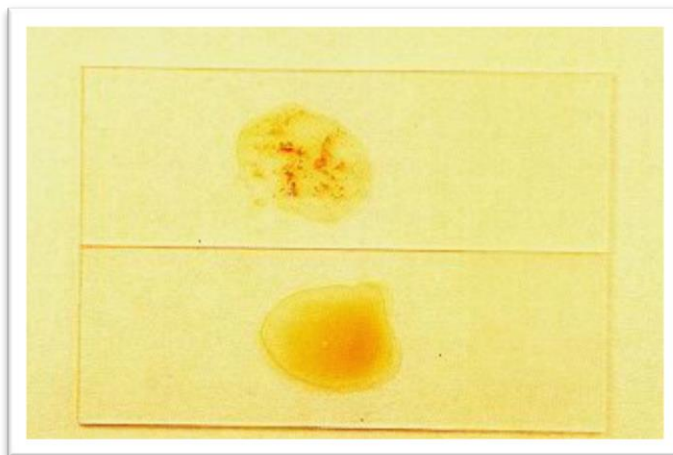


Figure 70: Identification du *Staphylocoque aureus* par « Slide-test », mettant en évidence la Protéine A [2]

III.6.Vaginose bactérienne :

La vaginose bactérienne (VB) est une des pathologies infectieuses génitales les plus fréquentes. Il s'agit d'une infection généralement bénigne en dehors de la grossesse. En revanche, elle est responsable de prématurité et de chorio-amniotites, ainsi que d'avortements spontanés, ce qui incite à un dépistage systématique chez certaines femmes enceintes. La vaginose joue également un rôle favorisant dans l'acquisition d'infections sexuellement transmissibles (IST) comme la gonococcie ou la chlamydie (probablement par diminution de la flore lactobacillaire protectrice) et dans l'acquisition et le développement de l'infection par le VIH. Bien que connue et étudiée depuis plusieurs dizaines d'années, cette pathologie, fruit d'un déséquilibre de la flore vaginale normale, demeure mystérieuse dans sa pathogénie, en particulier dans les formes récidivantes. C'est au cours de ces formes que la prise en charge thérapeutique et préventive s'avère la plus difficile, même si des résultats encourageants commencent à être obtenus avec les correcteurs de la flore vaginale (probiotiques et prébiotiques).

III.6.1. Epidémiologie

La VB est une infection très fréquente. Cependant, il est très difficile de cerner son exacte prévalence car les chiffres varient beaucoup en fonction des localisations géographiques, de l'âge des patientes, de leur origine socio-économique, des types de consultations et de l'état de gravidité. La prévalence de la VB est généralement estimée entre 15 et 30 %, mais certaines études montrent des prévalences plus élevées (61 % dans une consultation d'IST) ou parfois très inférieures (de 4,9 % à 20 % chez des femmes enceintes). Il semble raisonnable de considérer que la prévalence en Europe se situe aux alentours de 10%.

III.6.2. Clinique

Le tableau clinique de la VB est souvent très évocateur et suffit généralement à poser le diagnostic. Classiquement, on considère que trois des quatre critères suivants signent la VB selon Amsel:

- Leucorrhées blanc-grisâtre, fluides, homogènes et adhérent à la muqueuse vaginale.
- Odeur de « poisson pourri », soit spontanée, soit après addition d'une goutte de potasse à 10% aux sécrétions vaginales (sniff-test).

- PH vaginal supérieur à 4,5 (le pH vaginal doit toujours être mesuré dans les culs-de-sac latéraux ou antérieurs, jamais au niveau des cul-de-sac postérieurs ou du col).
- Présence de clue-cells à l'examen direct des sécrétions vaginales (cellules exocervicales tapissées de petits bacilles donnant un aspect clouté aux cellules).

En pratique, l'examen direct n'est presque jamais réalisé au cabinet du praticien et le diagnostic sera établi sur les trois premiers critères. Ces critères ont une sensibilité évaluée entre 70 et 92 % et une spécificité de 94 à 99 %. Le diagnostic clinique peut être confirmé par l'examen direct des sécrétions vaginales et le score de Nugent.

Le prurit ou les brûlures vulvovaginales sont modérés ou absents ainsi que la dyspareunie. Il faut cependant signaler que la VB peut s'accompagner de vulvite subaiguë récidivante, souvent confondue avec une candidose ou une dermatose vulvaire. Les traitements « classiques » (antifongiques locaux ou dermocorticoïdes) sont alors peu ou pas efficaces.

Le tableau clinique est dominé par la malodeur vaginale. Celle-ci est due à la production par certaines bactéries anaérobies d'amines aromatiques à partir de l'arginine. Ces amines aromatiques (cadavérine, putrescine, triméthylamine) se caractérisent par une odeur de « poisson pourri » classique au cours de la VB.

Cette odeur est exacerbée après un rapport sexuel car le sperme, très alcalin, augmente la volatilité de ces amines aromatiques.

Chez les femmes très récidivantes, cette malodeur peut devenir phobique, les patientes ayant l'impression de sentir mauvais en permanence et d'indisposer leur entourage. On constate même une cessation complète de l'activité sexuelle chez certaines femmes en raison de la gêne, voire de la honte ressentie.

III.6.3. Formes cliniques

Même si le tableau clinique décrit ci-dessus est présent chez un grand nombre de femmes atteintes de VB, la présentation clinique peut être moins évocatrice. C'est le cas des VB associées à des vaginites. Dans une étude récente en cours de publication, nous avons trouvé que la VB se présentait comme une véritable vaginite avec des signes inflammatoires marqués dans 9,5 % d'une série de 160 patientes atteinte de vaginites cliniques. Une étude publiée en

2007 trouvait une proportion similaire (10,7 %) de VB au cours de tableaux cliniques de vaginite. Souvent, dans ces formes cliniques plus aiguës, la VB est associée à des germes responsables connus de vaginite : *Candida*, *Trichomonas vaginalis*. La symptomatologie la plus bruyante cache, alors, la présence de la VB qui ne peut être décelée que par l'examen cytobactériologique.

Mais surtout, on considère que plus de 50 % des VB sont asymptomatiques. Leur découverte est fortuite à l'occasion d'un examen systématique. Chez la femme non enceinte, il s'agit d'un marqueur d'un déséquilibre écologique local dont la prise en charge thérapeutique ne semble pas nécessaire. Chez la femme enceinte, la VB, même asymptomatique revêt une importance toute autre surtout en cas d'antécédents de prématurité ou d'avortement spontané. Le traitement antibiotique est alors vivement recommandé.

III.6.4. Complications obstétricales

La VB est une cause majeure de prématurité, de chorioamniotite et d'avortement spontané. Une étude récente montre que la VB présente un risque relatif de prématurité compris entre 2,4 et 5,3 et un risque d'avortement spontané de 6,6.

La prévention de ces complications obstétricales passe par le dépistage, ce dernier systématique de la VB chez une femme sans antécédents particuliers est inutile. En revanche, on recommande un dépistage de la VB chez toutes les femmes enceintes ayant des antécédents de prématurité dès le premier trimestre de grossesse, à renouveler tous les trimestres en cas de positivité. Il apparaît, en outre, qu'un dépistage précoce permet un traitement précoce dont l'efficacité préventive est supérieure à un traitement tardif. Il faut cependant reconnaître que cette efficacité préventive demeure limitée. Plusieurs explications sont possibles mais, récemment, on a pu montrer que certaines femmes présentaient des VB partielles définies par la présence de traînées éparses de clue-cells et quelques colonies de microorganismes impliqués dans la VB, par opposition aux VB complètes où l'on retrouve plus de 20 % de clue-cells et une flore polymorphe anaérobie classique. Les VB partielles sont responsables de complications obstétricales au même titre que les VB complètes. Or le métronidazole, traitement de référence de la VB, est moins efficace en cas de VB partielles (présence de bactéries associées). Une étude française menée chez des femmes enceintes utilisant une technique de quantification moléculaire de *Gardnerella vaginalis* (*G. vaginalis*)

et *Atopobium vaginae* a montré que plus de la moitié des flores qualifiées d'intermédiaires selon les critères microbiologiques classiques étaient en fait des vaginoses. Ces « flores intermédiaires » n'étant généralement pas prises en compte lors du dépistage systématique des femmes enceintes à risque, on peut supposer qu'elles représentent un facteur favorisant les complications obstétricales

a. Rôle possible de la vitamine D chez les femmes enceintes

Pour certains épidémiologistes, il y aurait association significative entre déficit en vitamine D et VB au cours du premier semestre de grossesse ; le taux moyen sérique serait de 29,5 nmol/L pour celles ayant une VB contre 40,1 nmol/L pour les femmes saines. Une décroissance sensible du nombre de VB apparaîtrait pour des taux supérieurs à 80 nmol/L pour atteindre un plateau.

III.6.5. Vaginose bactérienne et infection sexuellement transmissible

L'existence d'une VB facilite l'acquisition d'IST comme les infections à *Neisseria gonorrhoeae* et à *Chlamydia trachomatis*. De même, la VB facilite la réplication et l'excrétion d'Herpès simplex virus (HSV), et donc sa transmission.

III.6.6. Vaginose bactérienne et VIH

Une diminution de la charge lactobacillaire s'accompagne d'une charge virale excrétée du VIH au niveau du col 15,8 fois supérieure à celle observée chez des femmes avec une flore vaginale normale. Le risque de transmission est donc également augmenté en cas de déséquilibre de la flore vaginale.

III.6.7. Microbiologie de la vaginose bactérienne

La flore vaginale normale est majoritairement constituée de lactobacilles : *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. vaginalis* et de *L. iners* (ce dernier plus récemment décrit a un rôle encore mal défini) ainsi que de bifidobactéries. Ces différentes bactéries forment un biofilm protecteur, qui en tapissant l'épithélium vaginal, constitue avec ce dernier un écosystème symbiotique assurant une protection naturelle du tractus génital féminin qui s'oppose à toute

tentative d'invasion d'un microorganisme infectieux. La protection est complétée par une panoplie sophistiquée de mécanismes : production d'acide lactique qui maintient le pH entre 3,8 et 4,5, très inhospitalier pour de nombreuses bactéries et virus, production de peroxyde d'hydrogène dont l'activité antiseptique est forte vis-à-vis des bactéries catalase négative, des anaérobies et des virus, production de bactériocines (protéines antimicrobiennes), ou encore production de biosurfactants (qui détergent les bactéries non autochtones qui se seraient fixées sur l'épithélium vaginal).

Dans la VB, ce microbiote (en particulier les lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène) est remplacé quantitativement et qualitativement par une flore majoritairement anaérobie dont *Atopobium vaginae*, des bactéries des genres *Leptotrichia*, *Sneathia*, *Eggerthella-like*, *Megasphaera*, de *Papillibacter*, de *Mobiluncus* et de trois nouvelles bactéries de l'ordre des Clostridiales. La présence de cet ensemble bactérien associé à *G. vaginalis* est maintenant considérée comme spécifique de la VB.

D'après un travail récent, il apparaît que *G. vaginalis* serait la bactérie la plus virulente. En effet, à elle seule, elle est à la fois capable d'adhérer aux cellules de l'épithélium vaginal, de former un biofilm et de posséder une forte activité cytotoxique. L'analyse de son génome a permis de caractériser une forme pathogène ou forme cohésive (qu'une équipe propose de nommer *Gardnerella genitilis*) laquelle s'attacherait en groupes très concentrés de bactéries formant les clue-cells, à la différence des souches de la forme dispersée de *G. vaginalis* que l'on rencontre dans la flore vaginale commensale et qui sont isolées chez 50 % des femmes saines.

La flore lactobacillaire est également sujette à de profondes modifications au cours de la VB. Ainsi *Lactobacillus iners* à l'inverse des autres lactobacilles, est toujours présent au cours des VB ce qui a fait dire à des auteurs suédois que *L. iners* pourrait être un marqueur du changement de la flore. Quant à une équipe japonaise, elle conclut que la présence de *L. iners* est corrélée à l'apparition des bactéries associées à la VB, d'autres postulent que persistance et survie de *L. iners* sont dues à son métabolisme mieux adapté que celui des autres lactobacilles au nouvel environnement qu'est celui de la VB (augmentation du pH et autres facteurs actuellement inconnus). Ainsi, il faut considérer que la VB s'accompagne soit de

modifications quantitatives de la flore lactobacillaire, soit de modifications qualitatives de cette flore sans modifications quantitatives.

En ce qui concerne les *Mycoplasma sp*, s'ils accompagnent cette flore anormale deux fois sur trois, leur rôle demeure flou. Leur lien avec d'éventuelles complications obstétricales est peu clair : lien avec le risque de prématurité quasi inexistant pour certains; alors que pour d'autres, ils seraient à la fois responsables de prématurité, du faible poids des nouveau-nés et de grossesses ectopiques. Cependant, ces auteurs sont conscients de la difficulté d'individualiser la responsabilité des mycoplasmes au sein de l'extrême diversité bactérienne qu'est la VB.

III.6.8. Diagnostic microbiologique

a.L'examen microscopique

L'examen microscopique (qualitatif et quantitatif des morphotypes bactériens) d'un frottis vaginal après coloration de gram permet de faire le score de Nugent, ce dernier est actuellement le « gold standard » du diagnostic de la VB. De plus, du fait de son faible coût, cet examen présente l'avantage d'être réalisable dans pratiquement tous les laboratoires avec une très bonne reproductibilité de l'un à l'autre. Interprétation (fig71) :

- Score de 0 à 3 : normal,
- Score de 4 à 6 : intermédiaire,
- Score de 7 à 10 : vaginose.

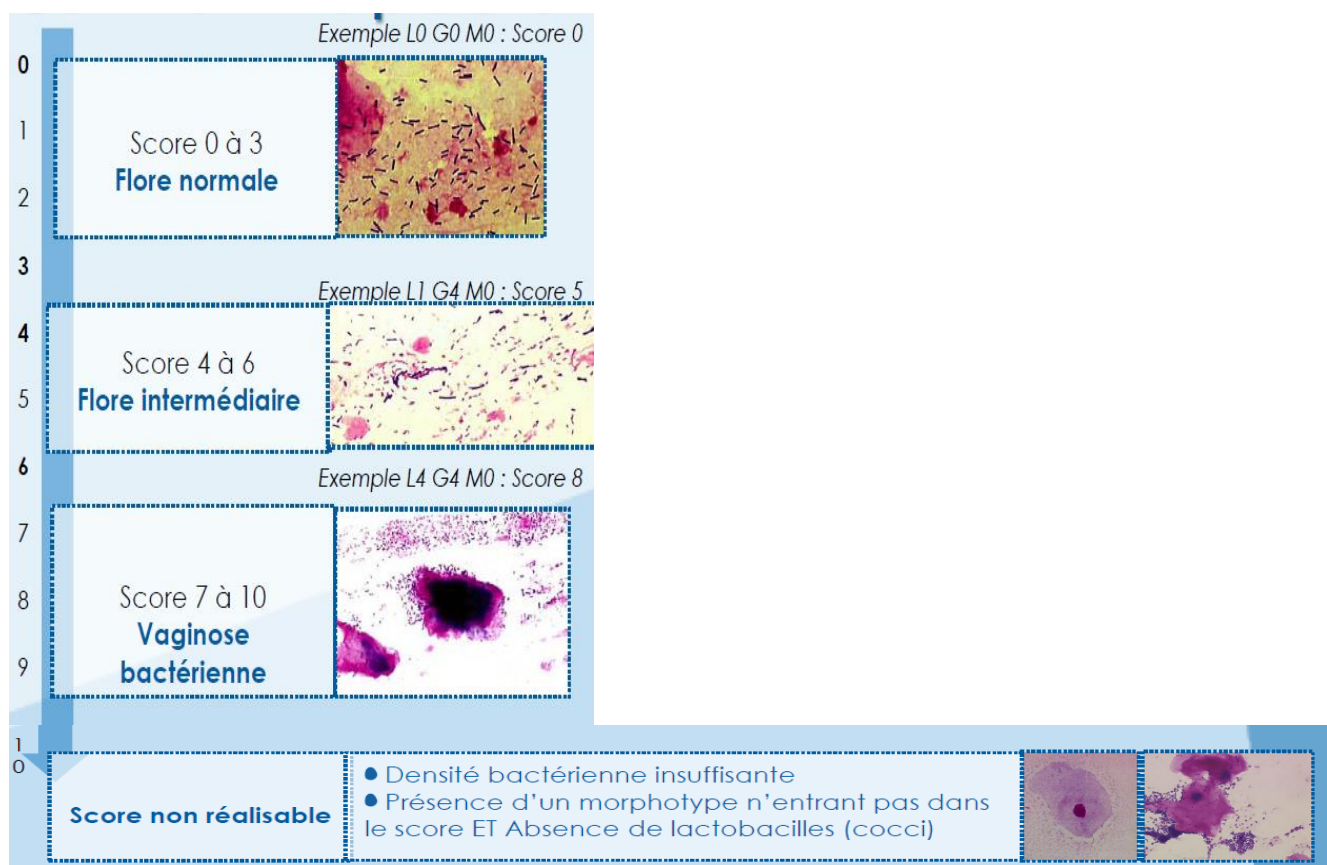


Figure71 : interprétation d'un score de nugent[81]

La cytologie de la vaginose est remarquable dans le fait qu'elle ne montre pas de réaction inflammatoire importante c'est-à-dire peu de polynucléaires, mais une desquamation importante sous forme de nappes ou placards de cellules épithéliales.

b. D'autres techniques

D'autres techniques sont à prendre en considération : en particulier le diagnostic enzymatique fondé sur la détection de la sialidase, enzyme destructrice du mucus vaginal produite en grande quantité par les deux génotypes de *G. vaginalis* impliqués dans la VB et le troisième génotype pourrait correspondre à la forme commensale dite dispersée de *G.vaginalis*, et par les bactéries anaérobies. Une évaluation semi-quantitative de cette sialidase contenue dans les sécrétions vaginales serait d'un très grand intérêt : un taux de 10 à 14 nmoles à partir de 12 semaines de gestation serait associé très significativement à un risque de prématurité. Encore réservé à des laboratoires de recherche, le diagnostic par une technique quantitative de biologie moléculaire est performant

Ces dernières techniques demeurent expérimentales et le diagnostic de la VB demeure, dans l'immédiat, basé sur l'examen direct des sécrétions vaginales.

III.6.9-Traitement

a. Antibiothérapie :

Le traitement de la VB repose sur le métronidazole per os ou par voie locale et la clindamycine locale.

L'efficacité de ces traitements sur les symptômes de VB est bien démontrée et se situe entre 70 et 90 %.

Le traitement par 500 mg de métronidazole per os, deux fois par jour pendant sept jours est celui qui a le meilleur taux de guérison dans les essais randomisés et est donc celui qui devrait être retenu en première intention.

La clindamycine en crème, ovules et comprimés et le métronidazole sont efficaces pour éradiquer les symptômes de la VB et qu'il n'y a pas d'avantage à augmenter la durée du métronidazole au-delà d'une semaine. En revanche, le taux de récurrence est élevé. Il se situe à plus de 50 % dans les six mois qui suivent le traitement antibiotique de la VB. Le secnidazole per os en dose unique de 2 g est utilisé avec succès dans le traitement des épisodes isolés.

b.Récidives

Les causes des récurrences sont nombreuses. Si certaines sont avérées, elles ne permettent pas d'élucider tous les cas de récurrences et donc d'entreprendre une prévention efficace. Parmi les causes classiques de récurrence, citons le port d'un dispositif intra-utérin, le tabac, l'homosexualité, les douches vaginales. Parmi les facteurs favorisant les récurrences, des pistes microbiologiques semblent sérieuses : diversité microbiologique de la VB avec d'inégale réponse aux traitements antibiotiques, existence de biofilms pathologiques insensibles aux antibiotiques. On l'aura compris, la VB est une maladie écologique pour laquelle la réponse antibiotique est pour l'instant nécessaire mais souvent insuffisante pour éviter les récurrences. L'utilisation d'antibiotiques en cures répétitives (par exemple métronidazole local deux fois par semaine pendant 16 semaines) diminue le nombre de récurrences pendant le traitement mais une patiente sur deux a des récurrences dans les trois mois qui suivent la fin du traitement.

Ces résultats décevants ainsi que la physiopathologie de cette infection conduisent à utiliser de plus en plus souvent des produits correcteurs de la flore vaginale. Plusieurs options s'offrent.

b.1. Estrogènes

On sait que la flore lactobacillaire est très dépendante de l'imprégnation ostrogénique vaginale. L'utilisation d'estrogènes locaux dans la prévention des récurrences de VB est donc tentante. On a démontré que chez des femmes présentant une charge ostrogénique basse, puis supplémentée en estrogènes, on observait une diminution de l'incidence de la VB. Ainsi, chez des patientes atteintes d'un hypo-estrogène (ménopause, périménopause, contraception orale micro-dosée), les traitements ostrogéniques locaux administrés pendant plusieurs semaines sont susceptibles de rééquilibrer la flore vaginale.

b.2. Prébiotiques

Les prébiotiques sont des composés oligosaccharidiques (sélectionnés en raison de leur structure chimiquement proche du glycogène, et parce que l'on sait que le mucus vaginal est riche en oligosaccharides de structures complexes) qui agissent comme substrats sélectifs en favorisant considérablement la croissance des bactéries que l'on souhaite multiplier, en l'occurrence dans la VB, les lactobacilles susceptibles de reconstituer un écosystème sain. Sont aussi également utilisés en France des acidifiants comme l'acide lactique ou l'acide ascorbique. Ce sont des produits administrés localement. Des études sur de courtes séries de patientes montrent un effet bénéfique sur la flore lactobacillaire.

En revanche, nous manquons de recul sur l'action à long terme sur la prévention des récurrences. Beaucoup de patientes atteintes de VB nous disent utiliser ces prébiotiques, « au coup par coup », dès qu'elles ressentent la malodeur caractéristique.

c. Rôle de la transmission sexuelle

c.1. Relations hétérosexuelles

- Plusieurs arguments plaident en faveur d'un risque de transmission hétérosexuelle :
 - le profil épidémiologique des femmes atteintes de VB est voisin de celui des femmes atteintes d'IST : la VB est significativement associée à l'existence d'un partenaire sexuel récent ou à des partenaires sexuels multiples.

- Par ailleurs, l'utilisation régulière de préservatifs diminue faiblement la fréquence des récurrences; des études ont démontré une transmission possible femme homme de microorganismes impliqués dans la VB comme *G. vaginalis*.
- *G. vaginalis* a été identifié à partir de l'urètre, du prépuce et du sperme chez des hommes asymptomatiques et également incriminé dans la survenue de prostatites.
- Enfin, la VB semble également favorisée par le cunnilingus, la pénétration anale précédant le coït vaginal et l'introduction digitale dans le vagin.
 - d'autres arguments ne sont pas en faveur de la transmission sexuelle de la VB :
- la VB est également fréquente chez des femmes n'ayant aucune activité sexuelle.
- Sur six études analysant l'effet du traitement systématique des partenaires masculins de femmes atteintes de VB, cinq n'ont démontré aucun effet protecteur vis-à-vis des récurrences.

Au total, le rapport sexuel apparaît plus comme un élément perturbateur de l'équilibre écologique vaginal que comme un vecteur d'infection. Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement des partenaires masculins de femmes atteintes de VB n'est donc pas recommandé sauf en cas de symptomatologie clinique.

c.2. Relations homosexuelles

En revanche, plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation entre homosexualité féminine et VB. Plusieurs modes de transmission sont évoqués : l'échange d'objets érotiques souillés, les contacts oro-anaux et oro-génitaux. Il semble également que les contacts digito-vaginaux modifient qualitativement la composition de la flore lactobacillaire. [80]

VIII. CONCLUSION

IV.CONCLUSION

Les vaginites et vaginoses bactériennes s'installent davantage au décours d'un déséquilibre vaginal de la patiente dont les causes sont multiples. L'analyse précise des facteurs, qui peuvent être d'origine endogènes, lié à la patiente ou exogènes, liés à l'environnement qui doit aboutir à un traitement personnalisé.

Elles sont les problèmes infectieux les plus fréquentes chez la femme. La vaginite est due soit à des bactéries, soit à des parasites (IST), soit plus fréquemment à des candidas.

Pertes blanchâtres, crémeuses, abondantes, démangeaisons importantes sont souvent les signes d'une vaginite à candida. Pertes jaunâtres, malodorantes, peu de démangeaisons sont plutôt les signes de vaginites bactériennes.

Les muqueuses du vagin sont normalement protégées dans un milieu acide, milieu généré par le *lactobacillus acidophilus* qui acidifie le milieu vaginal. Une mauvaise alimentation et une flore intestinale déséquilibrée, un système immunitaire faible, une hygiène locale insuffisante ou au contraire trop agressive feront le lit des vaginites.

Le traitement antibiotique n'est pas la solution miracle d'une infection vaginale tous les facteurs sont à prendre en compte pour résoudre le déséquilibre de la flore responsable, d'infections récidivantes. Il faut parfois attendre plusieurs semaines avant d'obtenir un bon résultat et insister sur les mesures d'hygiène contrôlées dans la prévention.

ANNEXE

Annexe I

Techniques de détection en biologie moléculaire avec amplification génique :

▪ **Les tests de biologie moléculaire avec amplification génique :**

Ont nettement amélioré la qualité des résultats en termes de sensibilité et de spécificité et doivent remplacer toutes les autres techniques.

La réalisation de ces tests exige le respect de précautions techniques en intégrant un dépistage de contamination, un dépistage d'inhibiteurs et un contrôle de sensibilité du test.

Le compte-rendu doit mentionner le niveau de sensibilité de la technique, le nom de la marque des réactifs.

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

Depuis l'utilisation des tests d'amplification, l'augmentation significative de la sensibilité a permis une augmentation de 30 à 50 % du nombre d'échantillons positifs. La sensibilité est supérieure à 95 % ce qui permet leur utilisation dans des échantillons pauci-microbiens comme l'urine ou l'auto-prélèvement vaginal et dans des populations asymptomatiques. L'extraction des acides nucléiques est l'étape limitant et devrait être contrôlée par ajout d'un contrôle d'extraction dans l'échantillon.

- *La sonde d'hybridation sans amplification : a été le premier test moléculaire disponible, largement utilisé avant l'arrivée des tests moléculaires avec amplification ses performances sont celles d'un test Elisa. Il n'est pas recommandé pour les prélèvements non invasifs (urine, auto-écouvillonnage).*

Au total, la détection en biologie moléculaire avec amplification génique est recommandée pour le diagnostic de *C. trachomatis*, dans l'ensemble des situations cliniques nécessitant une recherche de cette bactérie.

➤ Tests de détection des antigènes

- *Technique d'immunofluorescence directe sur frottis*

La bactérie est visualisée directement sur le frottis après marquage par un anticorps monoclonal fluorescent. La lecture au microscope à fluorescence est subjective et laborieuse.

- *Techniques ELISA*

Du fait de l'automatisation, les tests ELISA sont plus reproductibles mais leur sensibilité est de l'ordre de 80 %, leur spécificité 95 % et leur utilisation est limitée à certains prélèvements (col, urine masculine).

- *Techniques sur membrane*

Les tests chromatographiques sur membrane sont des tests unitaires faciles d'utilisation, de sensibilité variable. Leur utilisation est limitée au prélèvement endocervical.

Au total, ces trois techniques de détection des antigènes ne sont pas à retenir dans les explorations biologiques à réaliser actuellement pour rechercher *C.trachomatis* [55]

Annexe II

Amplior-roche :

Le test repose sur l'amplification des acides nucléiques par la technologie PCR et sur l'hybridation des acides nucléiques pour détecter la présence de *Chlamydia trachomatis* et/ou *Neisseria gonorrhoeae* dans des échantillons d'origine urogénitale. AMPLICOR CT/NG comporte 4 étapes principales, soit la préparation de l'échantillon; l'amplification de l'ADN cible par la technologie PCR à l'aide d'une amorce biotinylée complémentaire spécifique à la cible; l'hybridation des produits résultant de l'amplification avec des sondes composées d'oligonucléotides spécifiques à la cible, et enfin, la détection des produits de l'amplification liés à la sonde par une détermination colorimétrique. [85]

Annexe III

Techniques d'hybridation Genprobe :

Résumé et explication du test

Les Chlamydiae sont des bactéries intracellulaires strictes Gram négatif, non motiles, qui utilisent l'ATP produit par la cellule hôte pour leur réplication. Les infections à Chlamydia sont connues depuis de nombreuses années. *C. trachomatis* est responsable d'environ 50 % des cas d'urétrite non gonococcique. Les infections à *Chlamydia trachomatis* font partie des infections sexuellement transmissibles les plus fréquentes au monde. Aux États-Unis uniquement, on estime à 1 030 911 le nombre de nouveaux cas d'infection à *Chlamydia trachomatis* en 2006. L'espèce *Chlamydia trachomatis* est composée de quinze sérotypes responsables des pathologies humaines suivantes : trachome, conjonctivite à inclusions, lymphogranulomatose vénérienne et d'autres maladies sexuellement transmissibles. Les sérotypes de D à K représentent la cause principale d'urétrite non gonococcique chez l'homme. Les autres symptômes cliniques provoqués par *Chlamydia trachomatis* chez l'homme comprennent l'épididymite, la rectite, la cervicite et la salpingite aiguë. Outre la transmission sexuelle des infections chlamydiales, les nouveau-nés de mères infectées sont particulièrement exposés à la conjonctivite à inclusions et à la pneumonie chlamydiale. Historiquement, plusieurs méthodes de détection de *Chlamydia trachomatis* ont été utilisées au laboratoire clinique, notamment la culture de cellules, la réaction d'immunofluorescence et le test d'immunoenzymologie. Parmi les méthodologies plus récentes de détection de CT on peut citer les tests de sonde DNA directs et les tests d'amplification de l'acide nucléique (NAAT). La culture de cellules était autrefois considérée être la « méthode de référence » pour la détection de CT. En raison de sa moindre sensibilité clinique et de la variabilité de sa performance entre les laboratoires, la culture a été remplacée dans de nombreux laboratoires par les tests de sonde DNA directs et les NAAT.

Le système GEN-PROBE PACE *Chlamydia trachomatis* utilise la technique d'hybridation de l'acide nucléique pour identifier *Chlamydia trachomatis* directement à partir d'échantillons endocervicaux, urétraux mâles et conjonctivaux sur écouvillon.

Principes de la procédure

Les tests d'hybridation d'acide nucléique sont basés sur la capacité des brins complémentaires d'acide nucléique à s'aligner et s'associer de manière spécifique pour former des complexes bicaténaux stables. Le système GEN-PROBE PACE 2 utilise une sonde DNA monocaténaire marquée par chimioluminescence, complémentaire du RNA ribosomique du microorganisme cible. Quand le RNA ribosomique est libéré du microorganisme, la sonde DNA marquée

s'associe avec le RNA ribosomique du microorganisme cible pour former un hybride DNA:RNA stable. L'hybride DNA:RNA marqué est séparé de la sonde non hybridée et mesuré dans un luminomètre LEADER GEN-PROBE. Le résultat du test est calculé par la différence entre la réponse de l'échantillon et la réponse moyenne des références négatives. [86]

Annexe IV

Culture cellulaire :

La culture cellulaire, dite méthode de référence, a une spécificité de 100 % mais une sensibilité extrêmement variable d'un laboratoire à un autre en raison de l'impossibilité de standardiser toutes les étapes. Elle est dans les meilleurs cas de 80 à 90 % mais elle peut aussi être inférieure à 50 %.

Les prélèvements effectués par écouvillonnage des muqueuses (génitales, pharyngés, conjonctivales) déposés en milieu de transport permettant de garder la souche viable sont les plus adaptés à la culture cellulaire.

Certains prélèvements se révèlent inadéquats pour la culture comme le sperme, les urines et souvent les liquides péritonéaux et articulaires. Elle est de plus en plus délaissée au profit de techniques plus sensibles, notamment la biologie moléculaire.

Elle n'a actuellement plus sa place dans les explorations courantes de recherche de *C.trachomatis* chez un patient [55].

RESUME

RESUME

Titre : Rôle du laboratoire dans le diagnostic de vaginite et de vaginose.

Auteur : BOUICH *Meryeme*

Mots clés : lactobacillus, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *clue cells*, vaginites infectieuses, vaginose bactérienne,

La vaginite et la vaginose sont des infections génitales basses chez la femme relevant d'une altération de l'écosystème vaginal entraînant le remplacement de la flore normale _composée principalement par les lactobacilles _par d'autres espèces bactériennes endogènes tel que *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* et *Mobiluncus* ou exogènes comme *Trichomonas vaginalis* et *Candida*.

Les symptômes de ces anomalies dépendent de l'étiologie, ils sont normalement accompagnés de leucorrhées, d'une modification du pH et d'un prurit vaginal.

Le diagnostic ne sera confirmé que par un examen direct au microscope d'un échantillon des sécrétions vaginales, afin de détecter la présence de cellules caractéristiques dénommées "cellules cibles", qui indiquent la présence d'une vaginose bactérienne. Les sécrétions contenant des levures se caractérisent par des arborescences caractéristiques de la présence de candida. L'examen au microscope optique de la vaginite à trichomonas montre des parasites flagellés et mobiles, accompagnés de globules blancs témoignant de l'inflammation du col et du vagin.

En dehors du traitement, les infections génitales essentiellement la vaginose bactérienne peuvent aboutir à des complications impliquant le haut appareil génital : endométrite et salpingite. Chez la femme enceinte, leur rôle dans les risques de chorioamniotite, d'infections intra-amniotiques et d'accouchements prématurés est établi.

Se méfier des vaginites et des vaginoses qui peuvent être le lit du sida.

SUMMARY

Title: Role of the laboratory in the diagnosis of vaginitis and vaginosis.

Author: BOUICH Meryeme.

Keywords: *Lactobacillus*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus*, *clue cells*, infectious vaginitis, bacterial vaginosis.

Vaginitis and vaginosis is an infection in the female lower genital within an alteration of the vaginal ecosystem, resulting on replacement of the normal flora composed mainly by the lactobacilli and other bacterial species such as endogenous *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* and *Mobiluncus* as exogenous *Ortrichomonas vaginalis* and *Candida*.

The symptoms of these anomalies depend on the etiology; they are normally accompanied by leukorrhea, analkaline pH and vaginal itching. The diagnosis is confirmed by a direct microscopic examination of a sample of vaginal fluid, to detect the presence of characteristic cells called "target cells", which indicate the presence of bacterial vaginosis. Secretions containing yeast characteristic candida. The light microscopic examination of trichomonas vaginitis shows parasites flagellate and mobile, along with white cells reflecting inflammation of the cervix and vagina.

Outside of treatment, genital infections mainly bacterial vaginosis can lead to complications involving the upper genital tract: endometritis and salpingitis. Pregnant women, risk chorioamnionitis, infection intra-amniotic and premature deliveries is established. Be wary of vaginitis and vaginosis can be the bed of AIDS.

ملخص

العنوان: دور المختبر في تشخيص الإلتهاب والتعفن المهبلي.

من طرف: بويش مريم

الكلمات الأساسية: الملبنة ، الغاردنزيلة المهبلية، موبلينكس، خلايا مسمرة، التهاب المهبل المعدي، التعفن الجرثومي للمهبل.

الالتهابات و التعففات المهبلية هي عبارة عن عدوى بكتيرية تصيب الأعضاء التناسلية الخارجية عند المرأة الناتجة عن خلل في الأنظمة الايكولوجية المهبلية والتي تؤدي إلى استبدال في الكائنات المجهرية الموجودة عادة في المهبل و المتكونة أساسا من الملبنة وأنواع بكتيرية أخرى داخلية مثل الغاردنزيلة المهبلية، هومينيس المفطورة و موبلينكس أو خارجية مثل المشعرات المهبلية والمبيضات.

أعراض هذه الحالات تتعلق بأسباب المرض التي عادة ما يصاحبها إفرازات مهبلية سميكة بيضاء وتغيير في درجة الحموضة المهبلية والحكة.

التأكد من التشخيص يتم عن طريق الفحص المجهرى المباشر لعينة من الافرازات المهبلية للكشف عن وجود خلايا مميزة تسمى بالخلايا الهدف و التي تشير إلى وجود بكتيريا بالمهبل.

تتميز الافرازات الخميرية بتفرعات مميزة لوجود المبيضة، يشير الفحص بالمجهر الضوئي للالتهابات بالمشعرات المهبلية عن وجود طفيليات متحركة و سوطية مع كريات بيضاء تعكس عن وجود التهاب في عنق الرحم و المهبل.

عدوى الأعضاء التناسلية وخصوصا التهاب المهبل الجرثومي يمكن أن يؤدي إلى مضاعفات تشمل المسالك التناسلية العليا: التهاب بطانة الرحم والتهاب الملحقات. كما أنه تم تحديد دورها في خطر الإصابة بالشرى أمينونييس، التهاب البوق و الولادة المبكرة في حالة عدم تلقي العلاج.

يستوجب توخي الحذر من الالتهابات و التعففات المهبلية التي من الممكن أن تكون من العوامل المساهمة في الإصابة بداء فقدان المناعة المكتسبة.

Références bibliographique

- [1]-Lepargneur.J.P, Viraben.R, Vaginose bactérienne Bull Soc Pathol Exot 1997 ; 90 (2) 81-82.
- [2]-CATALAN.F, MILLOVANOVIC.A, MINZ.M, PETAVY. M.-F, L'ÉCOSYSTÈME VAGINAL ET SES PERTURBATIONS Cahier de Formation – Vaginites et vaginoses 2000.
- [3]-E. Bergogne-Bérézin Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique conférence à la RICAI, tenue en décembre 2006.
- [4]-BOHBOT JM. L'écosystème cervicovaginal.
<http://www.infogyn.com/detail/fiches/0101020601.asp>.
- [5]- NEUT C. Flore vaginale : normale-anormale ? Communication, RICAI 2006.
- [6]-Jean-Marc BOHBOT vaginose bactérienne Avenirs de femmes n°15 / 2005.
- [7]- GIORGI A., TORRIANI S., DELLAGLIO F., Bs G., STOLA E., BERNUZZI L., Identification of vaginal lactobacilli from asymptomatic women, Microbiologica, 1987, 10, 337-384.
- [8]-MASI A.T., EISENSTEIN B.I., Disseminated Gonococcal Infection (DGI) and Gonococcal arthritis (GCA), II Clinical manifestations, Diagnosis, Complications, treatment and prevention, Sem. Arthritis Rheum., 10, 173, 1981.
- [9]-Dr CRAVELLO. L, Infections génitales de la femme. Leucorrhées, la revue du praticien 2001
- [10]-Dupeyron.C, Diagnostic des infections à gonocoque, Développement et Santé, n° 136, août 1998
- [11]- MARCHAL C., TAHA M.K., LARRIBE M., SEIFERT H.S., SO M. : Bases moléculaires de la virulence de la N. gonorrhoeae. Bull. Acad. Nat. Med. 1991; 175 : 823-834.
- [12]- RICE R.J., THOMPSON S.E., JAMA, 1986, 225.

- [13]- GOLTZ S.P., DONEGAN J.J., YANG H.L., POLLICE M., TODO J.A., MOLINA M.M., VICTOR J., KELKER N., The use of non-radioactive DNA probes for rapid diagnosis of STD bacterial infection, in MACARIO A.J.L., CONWAY E. (Eds), Academic Press. Inc., N.Y., 1990, 2-44.
- [14]-13- LAMMEL C.J. et al., Antibody-Antigen specificity in the immune response to infection with *Neisseria gonococcus*., *J. Infect. Dis.*, 152, 1985-1990.
- [15]-14- SANDSTRÖM E.G. et al., Serology of *Neisseria gonorrhoeae* : Coagglutination serogroups W I, W II, W III, correspond to different outer membrane protein I molecules, *Infect. Immunol.*, 38, 462, 1982
- [16]- PIERCE W.A., BUCCHANAN T.M., Attachment role of gonococcal pili : Optimum conditions and quantitation adherence of isolated pili to human cells in vitro, *J. Clin. Invest.*, 61, 931, 1978
- [17]- ROBERTSON J.N., HECKELS J.E., WARD M.E., Tubal infertility in Gambia : Chlamydial and Gonococcal serology, in women with tubal occlusion, compared with pregnant controls, *Bull. World health Organisation*, 1985, 63, 1107-1113.
- [18]- CARBONETTIN., SIMNAD V., ELKINS C., SPARLING F., Molecular Biology of Gonococcal porin protein P I, a candidate vaccine component, in “vaccines for Sexually Transmitted Disease”, MEHEUS A. And SPIER R.E. (Eds).
- [19]- FARUKI H. et al., A community-based outbreak of infection with penicillin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* not producing penicillinase (chromosomally mediated resistance), *N. Engl. J. Med.*, 313, 607, 1985.
- [20]- Centers for dis. Control. Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*, United states, 1986, *MMWR*, 36, 107, 1987.
- [21]- Centers for dis. Control, Sentinel survey Control for antimicrobial resistance in clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*, *MMWR*, 36, 585, 1987.

- [22]-R. Cohen. Traitement antibiotique probabiliste des urétrites et cervicites non compliquées. Afssaps.13 octobre 2008
- [23]-Docteur Romain GUILHERME Infection à Chlamydia Trachomatis : Un danger invisible Site d'Informations Médicales en Gynécologie, Echographie et Obstétrique Mise à jour le 13 mars 2012.
- [24]- V. Goulet et al. Augmentation du dépistage et des diagnostics d'infections à Chlamydia trachomatis en France : analyse des données Rénachla (2007-2009), 2011, Bulletin épidémiologique hebdomadaire.
- [25]- P. Judlin, Chlamydiae et mycoplasmes, dépistage... Et après ?, 2007, Mise à jour en Gynécologie Médicale du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
- [26]-Service de bactériologie, chlamydia, Bactériologie Niveau DCEM1, 24 mars 2003
- [27]- STEPHENS R.S., Molecular mimicry and Chlamydia trachomatis infection of eucaryotic cells, *Trends Microbiol.*, 1994, 2, 99-101.
- [28]- HACKSTADT T., SCIDMORE M.A., ROCK D.D., Lipid metabolism in *Chlamydia trachomatis*-infected cells : directed trafficking of Golgi-derived sphingolipids to the chlamydial inclusion, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, USA, 1995, 92, 4877-4881.
- [29]- HACKSTADT T., ROCKY D.D., HEINZEN R.A., SCIDMORE M.A., Chlamydia trachomatis interrupts an exocytic pathway to acquire endogenously synthesized sphingomyelin in transit from the Golgi apparatus to the plasma membrane., *EMBO J.*, 1996, 15, 964-977
- [30]-F. Hamdad a,*, J. Orfila a, J.-C. Boulanger b, F. Eb a; Infections urogénitales féminines à Chlamydia trachomatis. Meilleures approches diagnostiques, *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 32 (2004) 1064–1074.
- [31]- BRUNHAM R.C., MACLEAN I.W., BINNS B., PEELING R.W., Chlamydia trachomatis : its role in tubal infertility, *J. Infect. Dis.*, 1985, 152, 1275-1282.

- [32]- WAGAR E.A., SCHACHTER J., BAVOIL P., STEFENS R.S., Differential human serologic response to tow 60.000 molecular weight Chlamydia trachomatis antigens, J. Infect. Dis., 1990,162, 1076-1081.
- [33]-PEELING R.W., BAILEY R.L., CONWAY D., HOLLAND M.J., DILLON E. MABEY D.C.W., Antibody response to the chlamydial heat shock protein 60 is associated with scarring trachoma, 96th American Society for Microbiology meeting, New Orleans, May 1996, Abstract, 2871.
- [34]- BRUNHAM R.C., PEELING R.W., Chlamydia trachomatis antigens : role in immunity and pathogenesis, Infect. Agents dis., 1994, 3, 218-233.
- [35]- BRUNHAM R.C., PLUMMER F., STEFFENS R.S., Bacterial antigenic variation, host immune response and pathogen-host co-evolution, Infect. Immun., 1993, 61, 2273-2276.
- [36]- BRUNHAM R., YANG C., MC LEAN I., KIMANI J., MAITHA G., PLUMMER F., Chlamydia trachomatis from individuals in a sexually transmitted disease core group exhibit frequence sequence variation in the major outer membrane protein gene (omp-1), J. Clin. Invest.1994, 94, 458-463.
- [37]- DEAN D., SCHACHTER J., DAWSON C.R., STEFENS R.S., Comparison of the major outer membrane protein variant sequence regions of B/Ba isolates : a molecular epidemiologic approach to Chlamydia trachomatis infections, J. Infect. Dis., 1992, 166, 383-392.
- [38]- CONWAY D.J., HOLLAND M.J., CAMPBELL A.E., BAILEY R.L., KRAUSA P., PEELING R.W. et al., HLA class I and class II polymorphism and trachomatous scarring in a Chlamydia trachomatis-endemic population, J. Infect. Dis., 1996, 174, 643-646.
- [39]-3Stary A, Schuh E, Kerschbaumer M, Gotz B, Lee H. Performance of transcription-mediated amplification and ligase chain reaction assays for detection of chlamydial infection in urogenital samples obtained by invasive and non invasive methods. J Clin Microbiol 1998;345:213–6.

- [40]-Tabrizi SN, Paterson BA, Fairley CK, Bowden FJ, Garland SM. Comparison of tampon and urine as self- administration methods of specimen collection in the detection of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae and Trichomonas vaginalis in women. *Int J STD AIDS* 1998;9:347–9
- [41]- Moncada J, Chernesky M, Mc Cormack W, Schachter J. Evaluation of the Gen-Probe amplified Chlamydia trachomatis assay on selfcollected vaginal swabs from asymptomatic young females. In: Stephens RS, Byrne GI, Christensen G, Clarke IN, Grayston JT, Rank RG, editors. *Proceedings of the Ninth International Symposium on Human Chlamydial Infections*. 1998. p. 595–8.
- [42]- Lee H, Chernesky MA, Schachter J, Burczak JD, Andrews WW, Mufdoon S. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection in women by ligase chain reaction assay of urine. *Lancet* 1995;345:213–6.
- [43]-Hamdad-Daoudi F. Diagnostic d'une infection à Chlamydia trachomatis. Apport des techniques d'amplification génique. [Thèse de Science]. Université de Picardie. Faculté de Médecine d'Amiens. 2003. p. 1-232.
- [44]-Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent Chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;58:686–99.].
- [45]-Taylor-Robinson D, Thomas BJ. Laboratory techniques for the diagnosis of chlamydial infections. *Genitourin Med* 1991;64:256–66.
- [46]-Wood GL, Bryan JA. Detection of Chlamydia trachomatis by direct fluorescent antibody staining. Results of the College of American Pathologists proficiency testing program, 1986-1992. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:483–8.
- [47]-Black CM. Current methods of laboratory diagnosis of Chlamydia trachomatis infections. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:160–84.
- [48]- Hammad-Daoudi F, Orfila J, Lefebvre JF, Sueur JM, EB F. Diagnosis of Chlamydia trachomatis genitourinary infection. In: Stary A, editor. *Proceedings. Third Meeting of the*

European Society for Chlamydia Research. 1996. p. 306 Vienna, Austria, Esculapio, Bologna, September 11-14.

[49]-Campbell LA, Patton DL, Moore DE, Cappucio AL, Mueller BA, Wang SP. Detection of Chlamydia trachomatis deoxyribonucleic acid in women with tubal infertility. *Fertil Steril* 1993;59:45–50.

[50]-Daoudi-Hamdad F, Eb F, Orfila J. Diagnostic d'une infection génitale à Chlamydia trachomatis. Étude de la sensibilité du Système PACE 2CT vs culture. *Option/Bio* 1995;127:7.]

[51]-Poitras E, Houde A. La PCR en temps réel: principes et applications. *Rev Biol Biotech* 2002;2:2–11.].

[52]- Westrom L, Mardh PA. Genital infections in the female. In: Mardh PA, et al., editors. *Chlamydial infections*. Elsevier Biomedical Press; 1982. p. 121–39.

[53]-Stamm WE. Expanding efforts to prevent chlamydial infection. *N Engl J Med* 1998;339:768–70– Toye B, Peeling RW, Jessamine P, Claman P, Gemmill I. Diagnosis of Chlamydia trachomatis infections in asymptomatic men and women by PCR assay. *J Clin Microbiol* 1996;34:1396–400].

[54]-Toye B, Woods W, Bobrowska M, Ramotar K. Inhibition of PCR in genital and urine specimens submitted for Chlamydia trachomatis testing. *J Clin Microbiol* 1998;36:2356–8.

[55]-Dr legkobytt, despeyroux.s, lombry .y, mebarki.s et bankoussou.s. diagnostic biologique de l'infection à chlamydia trachomatis ; haute autorité de sante / service evaluation des actes professionnels juillet 2010.

[56]-Klausner JD, Mc Farland W, Bolan G, Hernandez MT, Molitor F, Lemp GF, et al. Knock-knock: a population based survey of risk behavior, health care access, and Chlamydia trachomatis infection among low-income women in the San Francisco area. *J Infect Dis* 2001;183:1087–92.]

- [57]-Stephens RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends in Microbiology* 2003;11(1):44–51 15.
- [58]-Stamm WE. Chlamydia trachomatis - The persistent Pathogen Thomas Parran Award Lecture. *Sex Trans Dis* 2001;28:684–9
- [59]-Stamm WE, Holmes KK. Chlamydial infections. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 1991. p. 764–72.].
- [60]-La candidose vulvo-vaginale à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Maroc) ;M. Benchellal a, K. Guelzim b, Z. Lemkhente a, H. Jamili a, M. Dehainy b, D. Rahali Moussaoui b, W. El Mellouki a, K. Sbai Idrissi c, B. Lmimouni ;*Journal de Mycologie Médicale* (2011) 21, 106—112.
- [61]- Amouri.I, Abbas.S, Sellami.H, Makni.F, Sellami.A, Ayadi.A, La candidose vulvovaginale : revue, *Journal de Mycologie Médicale* (2010) 20, 108—115.
- [62]-De Carvalho RJ, Cunha CM, Silva DA, Sopenete MC, Urzedo JE, Moreira TA, et al. IgA, IgE and IgG subclasses to *Candida albicans* in serum and vaginal fluid from patients with vulvovaginal candidiasis. *Antibody immunity and invasive fungal infections*. Casadevall A. *Infect Immun* 1995;63:4211—8.
- [63]-andidiagnosis. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49:434—8.
- [64]-Cutler JE, Deepe Jr GS, Klein BS. Advances in combating fungal diseases: vaccines on the threshold. *Nat Rev Microbiol* 2007;5: 13—28.
- [65]-Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose binding lectin gene polymorphism in Latvian women. *Clin Infect Dis* 2003;37:733—7.
- [66]- MULLER M., Mode of action of metronidazole in anaerobic bacteria and protozoa, *Surgery*, 1983, 93, 165-171

- [67]- NIELSEN M.H., NIELSEN R., Electron microscopy of trichomonas vaginalis Donné Interaction with vaginal epithelium in human trichomoniasis, Acta. Pathol.Microbiol. Scant (B), 1975, 83, 305-390.
- [68]- LOCKWODD B.C., NORTH M.J., COOMBS G.H., The release of hydrolase from trichomonas vaginalis and trichomonas foetus, Mol. Biochem.Parasitol., 1988, 30, 135-142, 32.
- [69]- ARROYO R., ALDERETTE J.F., Trichomonas vaginalis surface proteinase activity is necessary for parasite adherence to epithelial cells, J. of Immun., 1989, 57, 1991-1997
- [70]-BOHBOT .J.M, infections à trichomonas infectiologue à l'Institut Fournier
- [71]-WANG JJ and al Premature with trichomoniasis: report of one case.Acta PaediatrTaiwan. 2005 Jul-Aug; 46(4):219-21.
- [72]-SCHWANDT A and al Perinatal transmission of Trichomonas vaginalis: a casereport.Reprod Med. 2008 Jan;53(1):59-61.
- [73]- CARTER JE and al Neonatal respiratory tract involvement by Trichomonas vaginalis: a case report and review of the literature.Am J Trop Med Hyg. 2008 Jan;78(1):17-9.]
- [74]-Professeur Pierre BERNARD, Les infections génitales (88), Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble, Décembre 2002 (Mise à jour avril 2005).
- [75]- THOMSON L., Other oxydase positive bacteria found in cultures made for neisseriagonorrhoeae, J. Bacteriol., 1936, 31, 82-83.
- [76]- HENRIKSEN S.D., Gram negative diplobacili from the genito urinary tract., Acta. Pathol.Microbiol. Scand., 1947, 24, 184-197.
- [77]- LEOPOLD S., Heretofore undescribed organism isolated from the genito urinary system, USArmed Forces, Med. J., 1953, 4, 263-266.
- [78]- Jean, Paul, Marie, EUZÉBY ; Actinomyces ; Abrégé de Bactériologie Générale et Médicale ; n° 108 du 10 mai 2007 - page 8315.

[79]-FOURMAUX.S, BEBEAR.C ; Infections urogénitales liées aux Chlamydia et aux mycoplasmes ; Progrès en Urologie (1997), 7, 132-136

[80]-(J.-M. Bohbot , J.-P. Lepargneur ; La vaginose en 2011 : encore beaucoup d'interrogations ; Gynécologie Obstétrique & Fertilité 40 (2012) 31–36 ; Reçu le 13 février 2011 Accepté le 27 septembre 2011)

[81]-(Dr CANIS1.F, BISSINGER M.C, FRUCHART.A; FICHE TECHNIQUE PREMEVA2 ; Laboratoire de Bactériologie)

[82]-http://umvf.univ-nantes.fr/parasitologie/enseignement/trichomonose/site/html/5_51_512_1.html

[83]-<http://pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2/default/labos/Bacteriologie/ACCUEIL/COURS/DES-2007/1Quand%20rechercher%20les%20ANA.pdf>

[84]-<http://www.elitechgroup.com/france/produits/segment-de-marche/microbiologie/bacteriologie/mycoplasme/gamme-actuelle/serology-mug-ref238/features>

[85]-http://www.rochecanada.com/portal/fr/tests_vph_et_ct_ng

[86]-<http://www.gen-probe.com/pdfs/pi/501677-FR-RevC.pdf>

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أوسم باللحم العظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

" والله على ما أقول شهيد "

جامعة محمد الخامس - السويسي -

كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 43

سنة: 2013

أطروحة

دور المختبر في تشخيص الإلتهاب والتعفن المهبلي

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : بويش مريم

المزداة : 26 اكتوبر 1985 بميدلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الملينة ، الغاردنريلة المهبلية، موبلينكس، خلايا مسمرة، التهاب المهبل المعدي، التعفن الجرثومي للمهبل.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: ميمون الزهدي

أستاذ في علم الأحياء المجهرية

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء المجهرية

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: فاطمة جابوريك

أستاذة في طب الاطفال