

Université de Sherbrooke

**Impact de l'infection à *Chlamydia trachomatis* et sa récurrence sur la fertilité féminine**

Par  
Ann Robitaille  
Programmes de sciences cliniques  
Département des sciences de la santé communautaire

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé  
en vue de l'obtention du grade de  
maître ès sciences (M.Sc.) en sciences cliniques

Sherbrooke, Québec, Canada  
juillet, 2013

Membres du jury d'évaluation :

Pr. François Milord, M.D., M.Sc., FRCPC, Département des sciences de la santé communautaire  
Pr. Eric Frost M.Sc., Ph. D., Département de microbiologie et d'infectiologie  
Dre. Ann Jolly, Community Health & Epidemiology Department, Queen's University  
Dr Louis Valiquette, Département de microbiologie et d'infectiologie, Université de Sherbrooke



Library and Archives  
Canada

Published Heritage  
Branch

395 Wellington Street  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

Bibliothèque et  
Archives Canada

Direction du  
Patrimoine de l'édition

395, rue Wellington  
Ottawa ON K1A 0N4  
Canada

*Your file Votre référence*

*ISBN: 978-0-499-00380-5*

*Our file Notre référence*

*ISBN: 978-0-499-00380-5*

#### NOTICE:

The author has granted a non-exclusive license allowing Library and Archives Canada to reproduce, publish, archive, preserve, conserve, communicate to the public by telecommunication or on the Internet, loan, distribute and sell theses worldwide, for commercial or non-commercial purposes, in microform, paper, electronic and/or any other formats.

The author retains copyright ownership and moral rights in this thesis. Neither the thesis nor substantial extracts from it may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

#### AVIS:

L'auteur a accordé une licence non exclusive permettant à la Bibliothèque et Archives Canada de reproduire, publier, archiver, sauvegarder, conserver, transmettre au public par télécommunication ou par l'Internet, prêter, distribuer et vendre des thèses partout dans le monde, à des fins commerciales ou autres, sur support microforme, papier, électronique et/ou autres formats.

L'auteur conserve la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent cette thèse. Ni la thèse ni des extraits substantiels de celle-ci ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans son autorisation.

---

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms may have been removed from this thesis.

While these forms may be included in the document page count, their removal does not represent any loss of content from the thesis.

Conformément à la loi canadienne sur la protection de la vie privée, quelques formulaires secondaires ont été enlevés de cette thèse.

Bien que ces formulaires aient inclus dans la pagination, il n'y aura aucun contenu manquant.

Canada

## RÉSUMÉ

Mémoire de maîtrise d'Ann Robitaille, juillet 2013  
Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

### **Impact de l'infection à *Chlamydia trachomatis* et sa récurrence sur la fertilité féminine.**

**Contexte :** L'infection génitale à *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) est un important problème de santé publique car elle peut entraîner de graves séquelles en matière de reproduction, y compris l'atteinte inflammatoire pelvienne, l'infertilité tubaire et la grossesse ectopique. On retrouve une absence de symptômes de l'infection à *C. trachomatis* chez 70% des femmes infectées ce qui apporte une morbidité élevée car, même si l'infection est facilement curable, elle doit d'abord être dépistée.

**Objectif :** L'objectif principal de la recherche est d'établir le risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* et sa récurrence.

**Méthode :** L'étude de cohorte rétrospective, qui a eu lieu entre les années 1996 et 2011, a permis l'observation de deux groupes de femmes, âgées entre 15 et 24 ans, selon leur exposition à une infection à *C. trachomatis*. Avec une médiane de 7 ans pour le temps de suivi, les analyses de régressions se sont portées principalement sur les issues de reproduction telles que la naissance et le diagnostic d'infertilité tubaire. L'échantillon est constitué de 5,057 femmes qui ont effectué 12,301 examens de *C. trachomatis* avec seulement 8,6% de tests positifs.

**Résultat :** Les analyses semblent démontrer que le potentiel d'accoucher est significativement moindre chez les femmes qui ont été exposées à une infection à *C. trachomatis*, pour un rapport de cote brut de 0,82 (IC à 95% : 0,67-0,99) et un RC ajusté, pour l'âge et d'autres infections vaginales, de 0,84 (0,69-1,02). Lorsqu'on stratifie selon l'âge, le RC ajusté indique 0,71; IC 95% (0,53-0,94) pour le groupe des 20-24 ans alors qu'il est sans effet chez les 15-19 ans. En ce qui concerne l'infertilité, on constate un risque significatif 3 fois plus élevé de développer une infertilité tubaire, RC brut de 2,81 (1,04-7,56), après avoir obtenu au moins une infection à *C. trachomatis*. Lorsqu'on ajuste pour l'âge, la tendance indique un RC ajusté de 1,52 (0,41-2,75).

**Conclusion :** Les résultats de cette étude suggèrent qu'une infection à *C. trachomatis* contribue à l'infertilité tubaire et diminue le taux de natalité chez une femme. L'impact de l'infection se manifeste principalement chez les femmes âgées entre 20 et 24 ans lorsque la durée de suivi est minimalement de 4 ans suite au premier test à *C. trachomatis*. La détection et le traitement de l'infection doit se faire, particulièrement chez les femmes asymptomatiques, avant le développement de séquelles. La fréquence du dépistage doit être suffisante pour permettre une détection précoce.

**Mots Clés :** «*Chlamydia trachomatis*», «fertilité féminine», «asymptomatique», «dépistage des ITS », «PCR ». limite « français », « humains » et « féminin ».

## TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>II</b>
<b>PROBLÉMATIQUE</b> .....	<b>11</b>
1.1 INFECTION GÉNITALE À <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> .....	11
<b>RECENSION DES ÉCRITS</b> .....	<b>19</b>
2.1 RÉVISION DE LA LITTÉRATURE.....	19
2.2 ARTICLES PRINCIPAUX RETENUS LORS DE LA RECENSION.....	19
2.2.1 <i>Chlamydia and its effect on reproduction</i> .....	20
2.2.2 <i>Ectopic pregnancies and reproductive capacity after Chlamydia trachomatis positive and negative test results: A historical follow-up study</i> .....	21
2.2.3 <i>Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study</i> .....	23
2.2.4 <i>Chlamydia trachomatis C-complex serovars are a risk factor for preterm birth</i> .....	25
2.2.5 <i>Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for Chlamydia trachomatis</i> .....	27
2.2.6 <i>Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for infertility among women in Ghana, West Africa</i> .....	29
<b>ÉTAT DES CONNAISSANCES</b> .....	<b>31</b>
3.1 CHLAMYDIA TRACHOMATIS.....	31
3.2 ÉVOLUTION DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> CHEZ LA FEMME.....	32
3.3 ÉVOLUTION DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> .....	33
3.4 CAPACITÉ DES DIFFÉRENTS TYPES DE TESTS À DÉTECTER <i>C. TRACHOMATIS</i> .....	35
3.5 DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE.....	36
3.6 ATTEINTE INFLAMMATOIRE PELVIENNE.....	37
3.7 INFERTILITÉ.....	39
3.8 INFERTILITÉ DÉCOULANT DE <i>CHLAMYDIA TRACHOMATIS</i> .....	40
3.9 RECOMMANDATIONS DE DÉPISTAGE.....	42
3.10 COMPORTEMENT SEXUEL À RISQUE.....	43
3.11 CARACTÉRISTIQUES DE FERTILITÉ AU QUÉBEC.....	44
3.12 CONNAISSANCES COMPLÉMENTAIRES.....	45
<b>HYPOTHÈSE DE RECHERCHE</b> .....	<b>47</b>
4.1 OBJECTIFS DE RECHERCHE.....	47
<b>MÉTHODOLOGIE</b> .....	<b>48</b>
5.1 DISPOSITIF DE RECHERCHE (DEVIS MÉTHODOLOGIQUE).....	48
5.2 POPULATION ET ÉCHANTILLON.....	48
5.2.1 <i>Échantillonnage</i> .....	48
5.2.2 <i>Critères d'inclusion</i> .....	49
5.2.3 <i>Critères d'exclusion</i> .....	49
5.3 VARIABLES ET INSTRUMENT DE MESURE.....	50
5.3.1 <i>Les variables à l'étude</i> .....	50
5.3.2 <i>Instrument de mesure et source des données</i> .....	51
5.3.3 <i>Méthode de diagnostic</i> .....	53
5.4 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE ET COLLECTE DE DONNÉES.....	53
5.4.1 <i>Considérations éthiques</i> .....	53
5.4.2 <i>Collecte et validation des données</i> .....	54
5.4.3 <i>Vérification et nettoyage des données</i> .....	56
5.4.4 <i>Tests redondants</i> .....	58

5.4.5	<i>Codage des données</i> .....	58
5.4.6	<i>Création de la base de données d'analyse</i> .....	59
5.4.7	<i>Taille de l'échantillon</i> .....	59
5.4.8	<i>Préparation des données pour l'analyse</i> .....	60
5.5	ANALYSE DES DONNÉES .....	61
<b>RÉSULTATS</b> .....		<b>66</b>
6.1	DESCRIPTION DE LA POPULATION À L'ÉTUDE .....	66
6.1.1	<i>Taille de l'échantillon</i> .....	66
6.1.2	<i>Analyses descriptives de l'échantillon</i> .....	66
6.2	DESCRIPTION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS .....	73
6.2.1	<i>Infection et récurrence</i> .....	74
6.2.2	<i>Accouchement</i> .....	74
6.2.3	<i>Infertilité tubaire</i> .....	78
6.2.4	<i>Grossesse ectopique</i> .....	79
6.3	DESCRIPTIONS DES RÉSULTATS SECONDAIRES .....	81
6.3.1	<i>Interruption de grossesse spontanée</i> .....	81
6.3.2	<i>Infertilité regroupée</i> .....	84
<b>DISCUSSION</b> .....		<b>86</b>
7.1	COMPARAISON DES RÉSULTATS DE L'ÉTUDE AVEC LA LITTÉRATURE .....	86
7.1.1	<i>Infection et récurrence</i> .....	86
7.1.2	<i>Particularités, résultats et limites des études rétrospectives antérieures à notre étude</i>	87
7.1.3	<i>Sommaire des résultats de notre étude</i> .....	88
7.1.4	<i>Différences méthodologiques et comparaisons des résultats entre les études rétrospectives antérieures et notre étude</i> .....	89
7.2	INTERPRÉTATION .....	91
7.3	FORCES DE L'ÉTUDE .....	95
7.4	LIMITES DE L'ÉTUDE .....	96
7.5	BIAIS .....	98
7.5.1	<i>Biais de sélection</i> .....	98
7.5.2	<i>Biais d'information</i> .....	99
7.5.3	<i>Biais de confusion</i> .....	101
<b>CONCLUSIONS</b> .....		<b>105</b>
<b>RECOMMANDATIONS ET RECHERCHES FUTURES</b> .....		<b>106</b>
<b>RETOMBÉES DE L'ÉTUDE</b> .....		<b>109</b>
<b>REMERCIEMENTS</b> .....		<b>110</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....		<b>112</b>

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> : TAUX D'INCIDENCE DE CAS DÉCLARÉS, QUÉBEC ET CANADA, 1992 À 2011 (LES DONNÉES DE 2011 SONT PRÉLIMINAIRES ET SUJETTES À CHANGEMENT) .....	12
FIGURE 2: NOMBRE DE CAS DÉCLARÉS D'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SELON LE GROUPE D'ÂGE ET LE SEXE AU QUÉBEC, EN 2004.....	13
FIGURE 3 : INFECTION GÉNITALE À <i>C. TRACHOMATIS</i> : TAUX D'INCIDENCE DE CAS DÉCLARÉS, SELON L'ÂGE ET LE SEXE, QUÉBEC, 2010. ....	14
FIGURE 4 : ÉVOLUTION DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> CHEZ LA FEMME.....	33
FIGURE 5 : ORGANE REPRODUCTEUR SUPÉRIEUR DE LA FEMME .....	39
FIGURE 6 : SÉQUELLES DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> CHEZ LES FEMMES EN L'ABSENCE DE TRAITEMENT .....	41
FIGURE 7 : FRÉQUENCE DE L'ÂGE AU PREMIER TEST DE <i>C. TRACHOMATIS</i> .....	68
FIGURE 8 : FRÉQUENCE DE L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE.....	69
FIGURE 9 : RECENSION DES ÉCRITS SUR L'IMPACT DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR LA FERTILITÉ FÉMININE .....	120
FIGURE 10 : FRÉQUENCE DE L'ÂGE AU PREMIER TEST DE <i>C. TRACHOMATIS</i> .....	145
FIGURE 11 : FRÉQUENCE DE L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE.....	146

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DISTRIBUTION DE LA FRÉQUENCE DU NOMBRE D'INFECTIONS À <i>C. TRACHOMATIS</i> À L'INTÉRIEUR DE LA COHORTE DE 4 ANS DE SUIVI .....	66
TABLEAU 2 : DESCRIPTION DE CARACTÉRISTIQUES RELIÉES À L'ÂGE LORS DU PREMIER TEST DE <i>C. TRACHOMATIS</i> ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	67
TABLEAU 3 : DESCRIPTION DE CARACTÉRISTIQUES RELIÉES AUX TESTS EFFECTUÉS ET AU TEMPS DE SUIVI .....	70
TABLEAU 4 : COMPARAISON DES CATÉGORIES D'ÂGE ET DES TESTS EFFECTUÉS SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	70
TABLEAU 5 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES VARIABLES DE REPRODUCTION SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	72
TABLEAU 6 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES INFECTIONS GÉNITALES SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	72
TABLEAU 7 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'ACCOUCHEMENT .....	74
TABLEAU 8 : ANALYSES BIVARIÉES DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'ACCOUCHEMENT, SELON DIFFÉRENT TEMPS DE SUIVI.....	75
TABLEAU 9 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'ACCOUCHEMENT – ÂGE AU PREMIER CT .....	76
TABLEAU 10 : ANALYSE STRATIFIÉE DES INFECTIONS GÉNITALES SUR L'ACCOUCHEMENT, SELON LE GROUPE D'ÂGE LORS DU PREMIER TEST DE <i>C. TRACHOMATIS</i> .....	77
TABLEAU 11 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INFERTILITÉ TUBAIRE .....	78
TABLEAU 12 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'INFERTILITÉ TUBAIRE .....	78
TABLEAU 13 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR LA GROSSESSE ECTOPIQUE .....	79
TABLEAU 14 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR LA GROSSESSE ECTOPIQUE.....	80
TABLEAU 15 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SPONTANÉE.....	81
TABLEAU 16 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SPONTANÉE.....	82
TABLEAU 17 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE .....	83
TABLEAU 18 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE.....	83
TABLEAU 19 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INFERTILITÉ REGROUPÉE .....	84

TABLEAU 20 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INFERTILITÉ REGROUPEE .....	84
TABLEAU 21 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DE RÉINFECTION PARMY DIFFÉRENTES ÉTUDES.....	86
TABLEAU 22: GRILLE DE COLLECTE DE DONNÉES .....	122
TABLEAU 23 : TABLEAU DE CONTINGENCE DES ACCOUCHEMENTS SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS .....	128
TABLEAU 24 : TABLEAU DE CONTINGENCE DES ACCOUCHEMENTS SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE.....	129
TABLEAU 25: TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INFERTILITÉ TUBAIRE SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS.....	129
TABLEAU 26: TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INFERTILITÉ TUBAIRE SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	130
TABLEAU 27: TABLEAU DE CONTINGENCE DE LA GROSSESSE ECTOPIQUE SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS.....	130
TABLEAU 28: TABLEAU DE CONTINGENCE DE LA GROSSESSE ECTOPIQUE SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	131
TABLEAU 29: TABLEAU DE CONTINGENCE DE LA GROSSESSE ECTOPIQUE SELON LE «NOMBRE DE TESTS À CT» .....	131
TABLEAU 30 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SPONTANÉE SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS .....	132
TABLEAU 31 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SPONTANÉE SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	132
TABLEAU 32 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INTERRUPTION DE GROSSESSE SPONTANÉE SELON LE «NOMBRE DE TESTS À CT».....	132
TABLEAU 33 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS .....	133
TABLEAU 34 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INTERRUPTION VOLONTAIRE DE GROSSESSE SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	133
TABLEAU 35 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INFERTILITÉ REGROUPEE SELON LES CONFONDANTS POTENTIELS.....	134
TABLEAU 36 : TABLEAU DE CONTINGENCE DE L'INFERTILITÉ REGROUPEE SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST DE CT ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	134
TABLEAU 37 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'ACCOUCHEMENT - ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE ...	136
TABLEAU 38: ANALYSE STRATIFIÉE DES INFECTIONS GÉNITALES SUR L'ACCOUCHEMENT SELON LE GROUPE D'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE – 4 ANS DE SUIVI .....	137
TABLEAU 39: ANALYSE STRATIFIÉE DES INFECTIONS GÉNITALES SUR L'ACCOUCHEMENT SELON LE GROUPE D'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE – 8 ANS DE SUIVI .....	138
TABLEAU 40 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES ACCOUCHEMENTS SELON L'ÂGE AU PREMIER TEST À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET LE MOMENT OÙ LE TEST A ÉTÉ EFFECTUÉ .....	140
TABLEAU 41 : DISTRIBUTION DE LA FRÉQUENCE DU NOMBRE D'INFECTIONS À <i>C. TRACHOMATIS</i> À L'INTÉRIEUR DE LA COHORTE.....	143

TABLEAU 42 : DESCRIPTION DE CARACTÉRISTIQUES RELIÉES À L'ÂGE LORS DU PREMIER TEST DE <i>C. TRACHOMATIS</i> ET L'ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE .....	144
TABLEAU 43 : DESCRIPTION DE CARACTÉRISTIQUES RELIÉES AUX TESTS EFFECTUÉS ET AU TEMPS DE SUIVI .....	147
TABLEAU 44 : COMPARAISON DES CATÉGORIES D'ÂGE ET DES TESTS EFFECTUÉS SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	147
TABLEAU 45 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES VARIABLES DE REPRODUCTION SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	149
TABLEAU 46 : COMPARAISON DE LA FRÉQUENCE DES INFECTIONS GÉNITALES SELON LE FACTEUR D'EXPOSITION .....	150
TABLEAU 47 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'ACCOUCHEMENT PARMIS LA COHORTE ENTIÈRE .....	152
TABLEAU 48 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'ACCOUCHEMENT PARMIS LES PATIENTES QUI ONT MOINS DE 4 ANS DE SUIVI.....	152
TABLEAU 49 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INFERTILITÉ TUBAIRE POUR LA COHORTE ENTIÈRE .....	153
TABLEAU 50 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR L'INFERTILITÉ TUBAIRE POUR LES PATIENTES QUI ONT MOINS 4 ANS DE SUIVI.....	153
TABLEAU 51 : ANALYSE MULTIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> ET AUTRES FACTEURS DE RISQUE SUR L'INFERTILITÉ TUBAIRE POUR LA COHORTE ENTIÈRE .....	154
TABLEAU 52 : ANALYSE BIVARIÉE DE L'INFECTION À <i>C. TRACHOMATIS</i> SUR DIFFÉRENTES ISSUES DE REPRODUCTION PARMIS LA COHORTE ENTIÈRE .....	155

**LISTE DES ANNEXES**

ANNEXE 1 : RÉVISION DE LA LITTÉRATURE.....	118
ANNEXE 2 : GRILLE DE COLLECTE DE DONNÉES.....	121
ANNEXE 3 : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE.....	125
ANNEXE 4 : TABLES DE CONTINGENCES : ISSUES DE REPRODUCTION VERSUS VARIABLES DE CONFUSIONS POUR 4 ANS DE SUIVI .....	127
ANNEXE 5 : ANALYSES – ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE.....	135
ANNEXE 6 : ANALYSES - ANNÉES DE TESTS .....	139
ANNEXE 7 : ANALYSES DESCRIPTIVES – COHORTE ENTIÈRE.....	142
ANNEXE 8 : ANALYSES STATISTIQUES – COHORTE ENTIÈRE.....	151

## LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

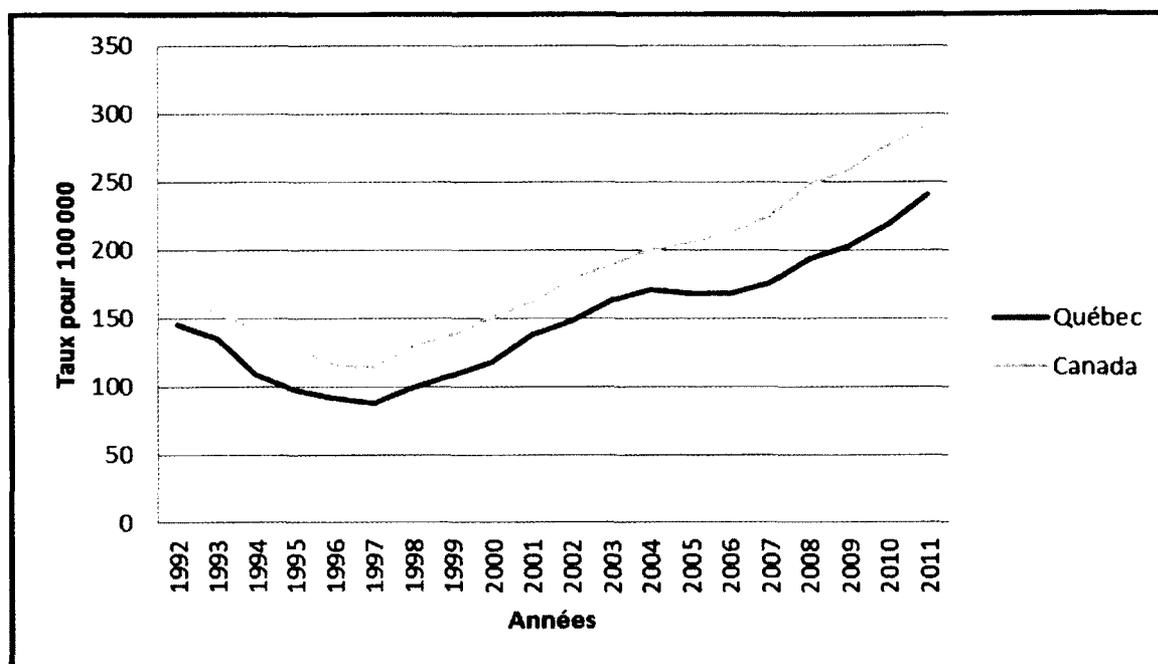
ASPC	Agence de santé publique du Canada
CHUS	Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke
CIM-9, CIM-10	Classification Internationale des Maladies 9 <sup>e</sup> et 10 <sup>e</sup> révision
CIRESSS	Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé
CLSC	Centre local de services communautaires
CRC	Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel
CRNTR	Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction
<i>C. trachomatis</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>
CT+	Résultat positif d'un test à <i>C. trachomatis</i>
CT-	Résultat négatif d'un test à <i>C. trachomatis</i>
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay «Essai immuno enzymatique»
GE	Grossesse ectopique
ITS	Infection transmissible sexuellement
ITSS	Infections transmissibles sexuellement et par le sang
<i>N. gonorrhoeae</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
PCR	Polymerase chain reaction «Amplification en chaîne par polymérisation»
RC	Rapport de cote
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RR	Risque relatif « Hazard ratio »
TAAN	Test d'amplification des acides nucléiques

## PROBLÉMATIQUE

L'infection génitale à *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) est un important problème de santé publique. Elle est, non seulement un fardeau économique sur le système de santé, mais aussi un fardeau sociétal, de par les graves séquelles en matière de reproduction qu'elle peut apporter.

### 1.1 Infection génitale à *Chlamydia trachomatis*

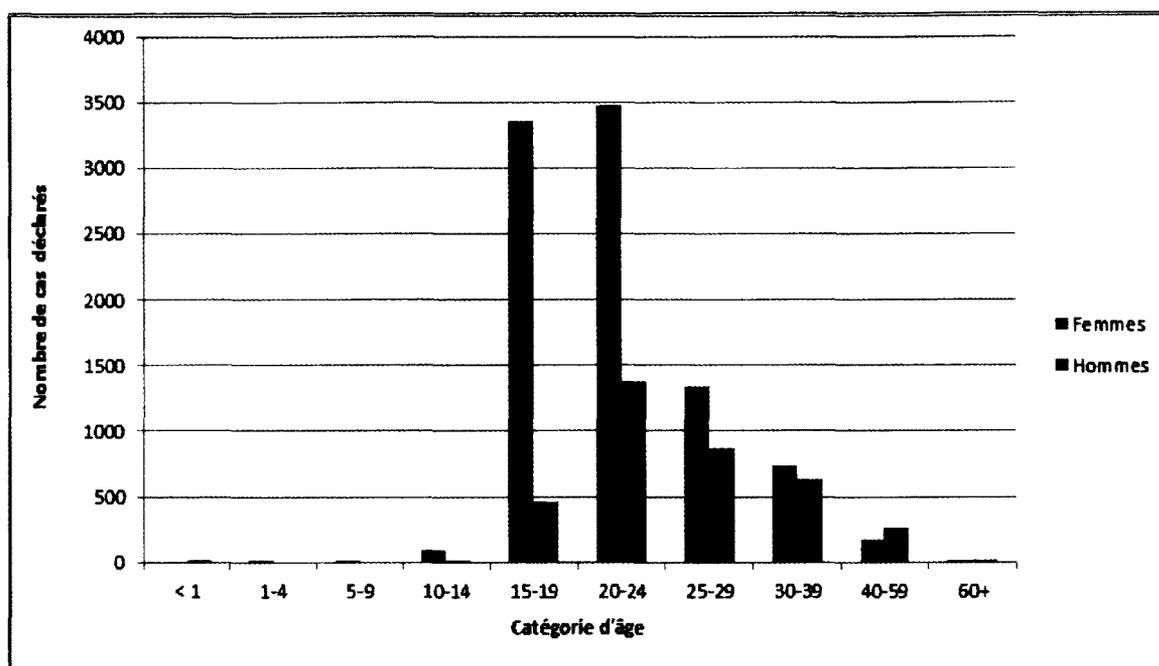
La *C. trachomatis* est une bactérie qui se transmet lors d'un rapport sexuel non protégé. Elle est l'infection génitale la plus rapportée mondialement (Andersen, Ostergaard, Puho, Skriver, & Schonheyder, 2005; Geisler, 2010; Gottlieb, Berman, & Low, 2010a; Gottlieb et al., 2010b; Gottlieb, Martin, Xu, Byrne, & Brunham, 2010c; Haggerty et al., 2010; Hollegaard et al., 2007). Selon les données provenant du Centre de lutte contre les maladies transmissibles et les infections de l'Agence de santé publique du Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2011c) nous pouvons observer à la figure 1 que, parallèlement à ce qui se passe au Canada, la tendance à long terme, au Québec, démontre une hausse de l'incidence des infections génitales à *C. trachomatis* depuis les années 1997. Les taux sont exprimés pour 100 000 personnes-années.



**Figure 1 : Infection à *C. trachomatis* : taux d'incidence de cas déclarés, Québec et Canada, 1992 à 2011 (Les données de 2011 sont préliminaires et sujettes à changement)**

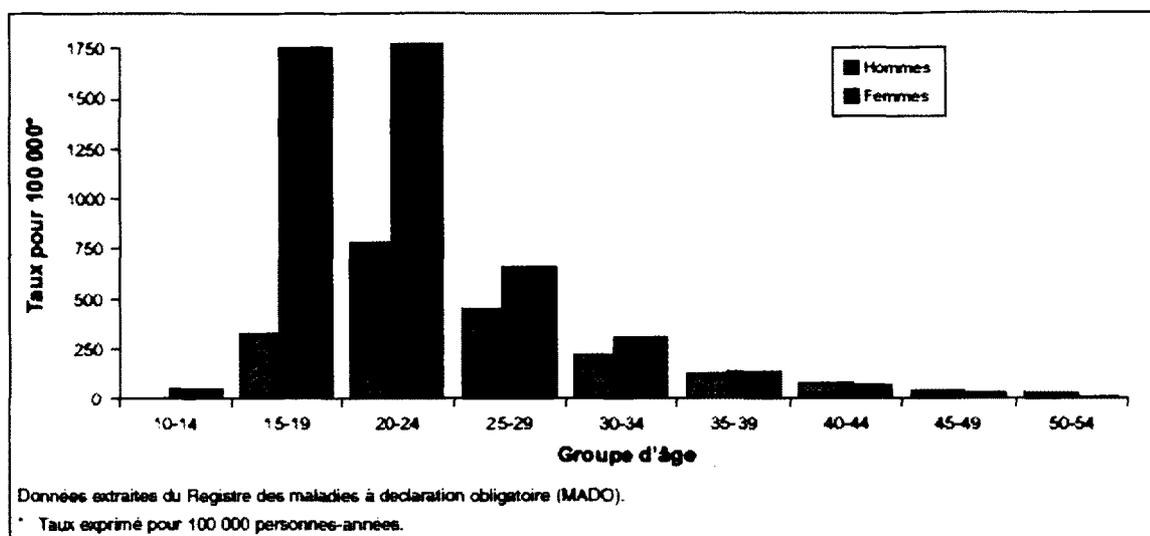
Cette infection, détectée majoritairement chez les femmes et les adolescentes, est associée à plusieurs facteurs de risque dont l'âge (15-25 ans), de multiples partenaires sexuels, des relations sexuelles non protégées (sans préservatif), une histoire d'infections transmises sexuellement, une nouvelle relation sexuelle et le statut de population vulnérable (Agence de la santé publique du Canada, 2007; Agence de la santé publique du Canada, 2010c; Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; McCormack, Rosner, McComb, Evrard, & Zinner, 1985; Navarro, Jolly, Nair, & Chen, 2002).

Nous pouvons voir à la figure 2 qu'au Québec, en 2004, le nombre de cas déclarés d'infection génitale à *C. trachomatis* était réparti principalement chez les femmes appartenant au groupe d'âge des 15 à 19 ans, ainsi que chez les 20 à 24 ans (Agence de la santé publique du Canada, 2006b). Cette information a servi de base pour la constitution de notre échantillon.



**Figure 2: Nombre de cas déclarés d'infection à *C. trachomatis* selon le groupe d'âge et le sexe au Québec, en 2004**

Sous un angle différent, nous pouvons observer que le taux d'incidence de cas déclarés d'infection à *C. trachomatis*, selon l'âge et le sexe, au Québec en 2010, figure 3, conserve la même tendance et la même répartition selon le sexe et l'âge (Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, 2011).



**Figure 3 : Infection génitale à *C. trachomatis* : taux d'incidence de cas déclarés, selon l'âge et le sexe, Québec, 2010.**

L'infection à *C. trachomatis*, chez la femme, peut se multiplier dans l'appareil génital, proliférer au niveau des trompes et déclencher une salpingite<sup>1</sup>. L'infection récidivante ou sa persistance entraîne une inflammation chronique des tissus, de la cicatrisation, et endommage les trompes de Fallope. Ces facteurs de gravité augmentent le risque de l'atteinte inflammatoire pelvienne<sup>1</sup> et des séquelles qui en découlent : l'infertilité tubaire, la grossesse ectopique, et la douleur pelvienne chronique (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Carey & Beagley, 2010; Darville & Hiltke, 2010; Geisler et al., 2008; Gottlieb et al., 2010a; Haggerty et al., 2010; Jolly, Orr, Hammond, & Young, 1995; LaVerda, Kalayoglu, &

---

<sup>1</sup> L'atteinte inflammatoire pelvienne et les salpingites aiguës sont souvent utilisées comme synonymes pour une infection génitale montante qui implique les trompes de Fallope (Holmes et al., 2008). Des explications supplémentaires sont données à la section 3.6.

Byrne, 1999; Navarro et al., 2002; Schillinger et al., 2003; Siemer et al., 2008; Wong, Singh, Mann, Hansen, & McMahon, 2004).

Les infections transmissibles sexuellement (ITS), et notamment *C. trachomatis*, produisent rarement l'infertilité chez les hommes (Wong et al., 2004).

L'infection à *C. trachomatis* se retrouve sous forme asymptomatique chez les personnes infectées dans une proportion de 70% chez les femmes et de 50% chez les hommes, ce qui constitue un réservoir de transmission en l'absence d'un programme de dépistage chez les personnes à risque asymptomatiques (Geisler, 2010; Gottlieb et al., 2010a).

La prévalence rapportée d'une infection génitale à *C. trachomatis* dans les populations symptomatiques françaises était comprise entre 10,2 et 18,0%, tandis que dans les populations d'hommes et de femmes asymptomatiques elle était comprise entre 0,5 et 9,1 % (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a).

L'absence de symptômes lors d'une infection à *C. trachomatis* apporte une morbidité élevée chez les femmes car, même si elle est facilement curable, elle doit d'abord être dépistée (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Haggerty et al., 2010).

La littérature indique une corrélation entre la sérologie positive de *C. trachomatis* et les problèmes de reproduction, dont la grossesse ectopique et l'infertilité tubaire (Andersen et al., 2005; Carey & Beagley, 2010; Chandra & Gray, 1991; Dadamessi, Eb, & Betsou, 2005; Frost et al., 1987; Gottlieb et al., 2010a; Haggerty et al., 2010; Hollegaard et al., 2007; Jolly et al., 1995; Keltz, Gera, & Moustakis, 2006; Paavonen & Eggert-Kruse, 1999; Siemer et al., 2008; van Hamont et al., 2006).

En ce qui concerne le poids sur le système de santé, le coût total de l'infection à *C. trachomatis* et des séquelles qui y sont associées a été estimé, en dollars canadiens de 2009, entre 47 à 185 millions de dollars. Ces estimations, basées sur des données de l'année 2000 ont été indexées aux coûts de l'année 2009 à partir de données contenues dans « Le fardeau économique de la maladie au Canada 2000 » (FEMC) (Agence de la santé publique du Canada, 2010a).

Le FEMC a été utilisé pour déterminer les coûts directs associés à l'infection à *C. trachomatis* et à ses séquelles. Ces coûts comprennent tous les frais hospitaliers, les coûts des médicaments et les coûts des soins dispensés par les médecins au Canada répartis selon le code de la CIM9.

Les coûts indirects comprennent une estimation, établie au moyen d'un modèle markovien, de la baisse dans la production attribuable à l'infection à *C. trachomatis* ainsi qu'à ses séquelles. Les séquelles sont : l'atteinte inflammatoire pelvienne, les douleurs pelviennes chroniques, la grossesse ectopique, le traitement d'infertilité, la cervicite symptomatique, l'épididymite symptomatique et la prostatite. L'analyse s'est limitée aux pertes dans la production associée au travail rémunéré pour les personnes âgées de 15 ans ou plus au cours de la création/l'utilisation du modèle (Agence de la santé publique de Canada. et al., 2011a; Agence de la santé publique de Canada. et al., 2011b).

En raison du risque de séquelles graves que l'infection à *C. trachomatis* peut causer, des programmes de dépistage et de traitement pour celle-ci ont été mis en œuvre dans de nombreux pays pour raccourcir la durée de l'infection, prévenir les dommages des trompes chez les personnes infectées, et réduire la transmission de l'infection à *C. trachomatis*.

Les programmes de contrôle de l'infection à *C. trachomatis* sont basés principalement sur le dépistage des infections asymptomatiques, chez les jeunes femmes sexuellement actives, avec plus ou moins d'accent sur les efforts visant à

traiter les partenaires sexuels masculins et dépister les réinfections (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Geisler, 2010; Gottlieb et al., 2010c; Wong et al., 2004).

Toutefois, les données de surveillance récentes de plusieurs pays, y compris les États-Unis, suggèrent que les programmes de lutte contre l'infection à *C. trachomatis* n'ont pas obtenu de diminutions des taux d'infection à *C. trachomatis* malgré leurs efforts de contrôle continus. Cette situation a suscité un intérêt dans la réévaluation de ce qui est connu au sujet de l'histoire naturelle de l'infection à *C. trachomatis* (Gottlieb et al., 2010a; Haggerty et al., 2010).

De nombreuses incertitudes demeurent quant à l'histoire naturelle de l'infection non traitée de *C. trachomatis* conduisant à des séquelles de reproduction telles que le moment où débutent l'inflammation et les dommages aux trompes à la suite de l'acquisition de l'infection. La manifestation temporelle des séquelles de la maladie a une profonde influence sur la probabilité que les infections puissent être identifiées et traitées avant l'apparition de séquelles à court terme, telles que l'atteinte inflammatoire pelvienne symptomatique, et avant le développement des lésions tubaires qui peuvent finalement conduire à des séquelles à long terme, telles que l'infertilité tubaire et les grossesses ectopiques. Il y a peu de doute que l'infection à *C. trachomatis* peut entraîner des séquelles et que l'infection à *C. trachomatis* peut être traitée efficacement avec des antibiotiques disponibles. Ce qui est moins clair, cependant, est la mesure dans laquelle le traitement donné à différents moments de l'évolution naturelle de l'infection peut interrompre la progression des séquelles (Gottlieb et al., 2010c; Haggerty et al., 2010).

À la lumière de ces considérations, des questions doivent être soulevées au sujet des programmes de contrôle de l'infection à *C. trachomatis* où la détection est basée sur la prévalence de l'infection. Par exemple, au moment où une infection asymptomatique est détectée et traitée dans un cadre typique de programme de

dépistage, quel risque subsiste face à des séquelles subséquentes (Gottlieb et al., 2010b).

Une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection à *C. trachomatis* chez les humains a des implications pour son dépistage ainsi que sur les recommandations de son traitement (Geisler, 2010).

L'infection génitale à *C. trachomatis* peut entraîner de graves séquelles en matière de reproduction, y compris l'atteinte inflammatoire pelvienne, l'infertilité tubaire et la grossesse ectopique. Et malheureusement, la prévalence de cette infection maintient une croissance annuelle depuis 1997, tant au Canada qu'au Québec.

L'effet direct de l'infection à *C. trachomatis* sur la santé génésique des femmes n'a pas fait l'objet d'une étude approfondie au Québec. Nous proposons d'évaluer l'impact d'une telle infection sur la fertilité au moyen d'un suivi rétrospectif d'un grand échantillon de femmes qui ont eu une infection à *C. trachomatis*.

## RECENSION DES ÉCRITS

Cette section décrit l'état des connaissances sur les séquelles apportées par l'infection à *C. trachomatis* dans le but d'appuyer l'importance du projet présenté dans ce mémoire. On y résume les études antérieures se rapprochant du design de l'étude proposée en démontrant certaines de leurs faiblesses ou biais, puis on explique la valeur ajoutée de l'approche proposée. Finalement, on y décrit les connaissances actuelles sur le sujet à l'étude.

### 2.1 Révision de la littérature

La recension des écrits s'est concentrée sur la prise de connaissance des études concernant l'infection à *C. trachomatis* et l'infertilité chez les femmes. Les détails de la recherche documentaire se retrouvent à l'annexe 1.

La présente revue a sélectionné les articles jugés les plus pertinents pour les questions clés. Puis la revue a examiné les études qui discutent, de façon plus ou moins rapprochée, du risque de séquelles en matière de reproduction après la détection d'une ou plusieurs infections à *C. trachomatis*.

### 2.2 Articles principaux retenus lors de la recension

On a retenu six articles principaux qui étudient un aspect de l'impact de l'infection génitale à *C. trachomatis* sur la santé génésique des femmes (Andersen et al., 2005; Bakken, Skjeldestad, Lydersen, & Nordbo, 2007; Hollegaard et al., 2007; Low et al., 2006; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996).

Le titre de ces articles sont : Westrom (1996) : Chlamydia and its effect on reproduction, Andersen et al. (2005) : Ectopic pregnancies and reproductive capacity after *Chlamydia trachomatis* positive and negative test results: A historical follow-up

study, Low et al. (2006) : Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study, Hollegaard et al. (2007) : *Chlamydia trachomatis* C-complex serovars are a risk factor for preterm birth, Bakken et al. (2007) : Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for *Chlamydia trachomatis* et Siemer et al. (2008) : *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for infertility among women in Ghana, West Africa.

Le résumé de chacune de ces études est présenté et met l'accent sur leurs méthodologies et certains de leurs résultats.

### **2.2.1 Chlamydia and its effect on reproduction**

L'étude de Westrom (1996), Suède, a fait un suivi clinique longitudinal d'une cohorte de femmes essayant de concevoir, entre les années 1960 et 1989, afin de mettre en évidence le taux de grossesse et le risque de développer une infertilité tubaire après plusieurs épisodes de salpingites.

À la suite d'une laparoscopie, une cohorte de 1,760 femmes a été divisée en deux groupes. Le premier groupe était constitué de 1,309 femmes ayant déjà eu une salpingite alors que le deuxième groupe, composé de 451 femmes, n'en avait pas eue.

L'analyse a mis en évidence le risque relatif, le taux d'infertilité et la sévérité de l'infection suite à différents épisodes de salpingites et de délais de soins. Il a été démontré, dans cette étude, que 7,8 % des femmes faisant partie du premier groupe sont devenues infertiles à la suite d'une occlusion tubaire découlant d'une salpingite associée à une sérologie positive à *C. trachomatis*, comparativement à 0,9 % des femmes n'ayant pas eu de salpingite. Les risques relatifs de l'infertilité après aucun, un, deux et trois ou plus épisodes de salpingites ont été de 1.0, 5.2, 11.3 et 19.8 pour un taux d'infertilité global de 15%. Il a été démontré qu'il existe une association positive entre la présence d'anticorps antimicrobiens et la stérilité tubaire. Des

épisodes répétés augmentent la proportion de femmes avec diminution de fertilité. Avec chaque nouvel épisode de salpingite, la proportion des femmes atteintes d'infertilité tubaire et les femmes avec une grossesse ectopique a presque doublé.

Les forces de l'étude sont, principalement, le type de devis et le temps de suivi. Les faiblesses proviennent du fait qu'aucune information n'a été recueillie sur l'utilisation de contraception par les membres de la cohorte lors du suivi, et que, l'épidémiologie et les traitements des ITS ont changé durant les 25 ans de suivi. Les détails relatifs aux analyses utilisées ne sont pas mentionnés.

### **2.2.2 Ectopic pregnancies and reproductive capacity after *Chlamydia trachomatis* positive and negative test results: A historical follow-up study**

L'étude rétrospective de Andersen et al. (2005), Danemark, a observé une cohorte de 13,693 femmes ayant une première grossesse, de 1984 jusqu'en 1993, dans le but d'analyser le taux de naissance et les grossesses ectopiques chez des femmes ayant effectué un test à *C. trachomatis* lors de suivi clinique. Le dépistage des sujets asymptomatiques n'était pas officiellement recommandé au Danemark, au moment de l'étude.

La cohorte, considérée comme une population à haut risque selon l'auteur, a été séparée en deux groupes selon les résultats du test à *C. trachomatis*. Le groupe positif incluait 1,882 femmes et le groupe négatif en comprenait 11,811.

Le groupe positif était composé de femmes symptomatiques dont l'infection a été traitée alors que le groupe à *C. trachomatis* négatif était un composite et comprenait à la fois des femmes non infectées et des femmes avec une infection non identifiée qui n'avaient pas été traitées.

Les variables retenues pour l'étude ont été les résultats pour *C. trachomatis*, la grossesse ectopique, la naissance, l'avortement spontané et l'avortement provoqué. La variable de confusion fut l'âge. Les données provenaient d'une base de données créée en 2002. Elle contenait les informations provenant du registre Danois de sortie d'hôpital et des dossiers de laboratoire conservés dans des dossiers papier.

Lors de l'analyse, ils ont utilisé « le temps pour obtenir une naissance » comme une mesure de la capacité de reproduction en supposant que les femmes infertiles ont attendu plus longtemps, avant de donner naissance à un enfant, que les femmes avec une fertilité normale. Ceci a été fait au moyen d'une régression de Cox avec covariables dépendantes du temps afin d'estimer le rapport de risque pour une grossesse ectopique. Ceci a permis de démontrer que les femmes ayant au moins un résultat de test à *C. trachomatis* positif avaient un taux d'incidence de grossesse ectopique inférieur aux femmes n'ayant obtenu que des résultats de test négatif seulement pour un risque relatif ajusté de 0,55 (IC à 95% : 0,31 à 0,96). Ils ont trouvé un taux de naissance comparable dans les 2 groupes avec un risque relatif ajusté de 0,92 (IC à 95% : 0,84 à 1,00).

Grâce à une recherche d'antigènes, ils ont identifiés 1,882 femmes infectées sur 13,693 dont 1,763 n'ont été infectées qu'une fois, 11 deux fois, 7 trois fois et 1 femme 4 fois. Il y a eu 175 grossesses ectopiques et 4,067 naissances. Le temps de la naissance a été comparable dans les 2 groupes. Les femmes testées positives ont eu un taux plus faible de grossesse ectopique que celles uniquement testées négatives.

Le taux d'incidence pour les naissances parmi les femmes infectées et non infectées a été de 5.84 comparativement à 5.96, alors que le taux d'incidence pour les grossesses ectopiques, par 100 années-personnes, fut de 0.35 comparativement à 0.86.

Le taux de risque de grossesse ectopique a montré que les femmes ayant au moins 1 résultat positif à *C. trachomatis* avaient un risque moindre d'avoir une

grossesse ectopique que les femmes sans résultat positif pour un risque relatif brut de 0,40 (IC 95%, de 0,23 à 0,69); risque relatif ajusté de 0,55 (IC 95%, de 0.31 à 0.96).

Leur étude de cohorte n'a pas montré d'effets néfastes importants sur la grossesse ectopique et les naissances parmi celles qui ont été infectées.

Les forces de l'étude sont, principalement, le type de devis et la quantité d'individus suivis. Les faiblesses proviennent du fait qu'ils n'ont aucune information sur le comportement sexuel et l'utilisation des contraceptifs par les membres de la cohorte lors du suivi. Les pilules contraceptives semblent protéger contre l'infection du tractus génital supérieur, diminuent la possibilité de tomber enceinte, peuvent indiquer une population sexuellement plus active et confrontée à un risque plus élevé d'infection. Des tests pour d'autres micro-organismes tels que *Neisseria gonorrhoeae* (*N. gonorrhoeae*) n'ont pas été effectués alors qu'ils peuvent être à l'origine de séquelles de la reproduction. La cohorte inclut des femmes qui ont été testées pour *C. trachomatis* dans des cliniques de différentes conditions. Un diagnostic positif de *C. trachomatis* peut avoir été manqué en raison d'une faible efficacité diagnostique des tests utilisés. Finalement, à cause de leur faible nombre, il n'y a pas eu d'analyse de l'impact des réinfections sur les grossesses ectopiques et le temps de la naissance.

Cette étude historique est intéressante pour la recherche présente par la similitude des variables observées, mais surtout par les éclaircissements qu'elle apporte aux éléments à considérer pour atteindre des résultats significatifs.

### **2.2.3 Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: the Uppsala Women's Cohort Study**

L'étude de cohorte rétrospective, basée sur la population en Suède, de Low et al. (2006) a suivi 22,862 femmes âgées entre 15 et 24 ans, entre janvier 1985 et

décembre 1989. Elle a estimé l'incidence cumulative des complications graves associées à l'infection à *C. trachomatis* parmi la population féminine générale.

À l'aide des données de laboratoire, d'hôpital et de registres de population, les chercheurs ont estimé l'incidence cumulative de l'atteinte inflammatoire pelvienne, de la grossesse ectopique et de l'infertilité, et utilisé des modèles de régression univariés et multivariés pour estimer les ratios de risque en fonction du résultat du dépistage.

Dans le comté d'Uppsala (population 270 000), le dépistage de l'infection à *C. trachomatis* est conseillé pour les femmes enceintes et les femmes âgées de 15 à 29 ans fréquentant les dispensaires de planification familiale, les cliniques pour jeunes ou d'autres cliniques de contraception. Il n'y a pas d'intervalle de dépistage ni de suivi.

Résultats: L'incidence cumulative de l'atteinte inflammatoire pelvienne à l'âge de 35 ans était de 3,9% (IC à 95% : 3,7% à 4,0%) dans l'ensemble, alors qu'il était de: 5,6% (4,7% à 6,7%) chez les femmes ayant déjà été testées positives pour la *C. trachomatis* et de 4,0% (3,7% à 4,4%) chez celles ayant eu un test négatif.; pour une grossesse ectopique les chiffres correspondants étaient de 2,3% (2,2% à 2,5%), 2,7% (2,1% à 3,5%), et 2,0% (1,8% à 2,3%); et pour l'infertilité, de 4,1% (3,9% à 4,3%), 6,7% (5,7% à 7,9%), et 4,7% (4,4% à 5,1%). Un faible niveau d'éducation était fortement associé aux différents résultats.

Pour les grossesses ectopiques, le risque relatif brut est de 1,42 (IC à 95% : 1,06 à 1,88) alors que le risque relatif ajusté pour les tests de *C. trachomatis*, les complications hospitalières diagnostiqués et les facteurs socioéconomiques était de 1,26 (0,94 à 1,67). Le risque relatif brut de l'infertilité est de 1,38 (1,15 à 1,66) alors que le risque relatif ajusté est de 1,31 (1,09 à 1,57). Tous les modèles sont contrôlés pour l'âge.

Ils ont conclu que l'incidence des complications graves associées à l'infection à *C. trachomatis*, estimée par d'autres études basées sur la population et la leur, a été plus faible que prévu. Les études qui intègrent des données sur l'atteinte inflammatoire pelvienne diagnostiquée aux soins primaires et sur les facteurs de risque comportementaux permettraient d'améliorer la compréhension de l'histoire naturelle de l'infection à *C. trachomatis*. Les résultats apportent réconfort pour les patients, mais signifient que les avantages des programmes de dépistage de l'infection à *C. trachomatis* peuvent avoir été surestimés.

Les points forts de cette étude sont principalement l'ampleur de l'étude au niveau du temps de suivi et de la grandeur de l'échantillon, le fait que les jeunes femmes ont été suivies dès le début du programme de dépistage généralisé, l'excellence du couplage d'enregistrements des différentes bases de données et les connaissances socioéconomiques.

Les limites de l'étude portent sur l'utilisation d'ensembles de données de routine et des problèmes inhérents à l'étude des complications d'une affection souvent asymptomatique mais curable. Leurs résultats ont été définis par les codes CIM de dossiers de sortie d'hôpital provenant de diagnostics posés par les médecins qui auraient appliqué différents critères de diagnostic. La sensibilité et la spécificité des diagnostics de l'atteinte inflammatoire pelvienne et l'infertilité est imparfaite. La vérification complète de l'infertilité n'est pas possible, car il dépend des femmes présentant une requête.

#### **2.2.4 *Chlamydia trachomatis* C-complex serovars are a risk factor for preterm birth**

L'étude de cohorte prospective de Hollegaard et al. (2007), Danemark, qui a eu lieu de novembre 1992 à février 1994, a regardé l'association potentielle entre une infection génitale à *C. trachomatis* courante (antigènes) ou antérieure (anticorps et des complexes séovar) pendant la grossesse avec la naissance prématurée spontanée,

le traitement d'infertilité et la grossesse ectopique. Cette étude a observé une population de 2,927 femmes enceintes ayant reçu des soins prénatals à un l'hôpital.

Elles ont été inscrites lors de leur première visite à l'hôpital pour une consultation prénatale (avant 24 semaines de gestation) où un examen gynécologique a été réalisé et différents échantillons ont été collectés. À la semaine 17, les niveaux d'antigène, de IgG, de complexe B, C et GF ont été mesurés. Les antigènes de *C. trachomatis* provenant des échantillons du col utérin ont été testés par ELISA. Les anticorps IgG de *C. trachomatis* dans les échantillons de sérum ont été testés au moyen de la micro-immunofluorescence. De plus, chaque participant suivi a rempli trois questionnaires auto-administrés (lors de l'inscription, à 30 semaines de gestation, et après l'accouchement) en plus des tests cliniques. L'échantillon est considéré comme ayant un risque minimal d'obtenir une infection à *C. trachomatis*.

Des analyses de régression logistique ont permis d'établir des risques relatifs et des rapports de cote. La positivité du complexe C de *C. trachomatis* a été associée à une naissance prématurée spontanée pour un risque relatif de 2.6 (IC à 95% : 1.1 à 6.29). Le rapport de cote pour un traitement d'infertilité est de 7.2 (IC à 95% : 4.0 à 12.8) et pour une grossesse ectopique de 5.2 (02.02 à 12.04).

Il a été conclu qu'une infection antérieure par le complexe C de *C. trachomatis* a été associée à un risque accru de naissance prématurée spontanée et peut potentiellement contribuer à l'infertilité et la grossesse ectopique.

La force de l'étude est le grand nombre d'individus participant à l'étude et son faible taux de perte de vue. De plus, grâce aux questionnaires détaillés, un accès vers une grande quantité d'information a permis d'observer plusieurs facteurs de confusions.

Une des faiblesses de l'étude est le petit nombre de femmes enceintes positives pour le complexe C de *C. trachomatis* ainsi que le fait de recueillir des

informations à partir d'un questionnaire car cela apporte une incertitude sur moment où l'infection a eu lieu. Il y a aussi l'exclusion des femmes ne pouvant pas concevoir. La population n'était composée que de femmes ayant obtenu une grossesse et a exclu les femmes infertiles. On peut supposer que la proportion de femmes positives pour *C. trachomatis* est plus grande chez les femmes stériles alors l'exclusion de ces femmes peut sous-estimer la vraie association entre *C. trachomatis* et le résultat étudié.

### **2.2.5 Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for *Chlamydia trachomatis***

L'étude de cohorte rétrospective de Bakken et al. (2007), Norvège, qui a eu lieu de 1990-2004, a investigué les résultats futurs sur la santé de la reproduction, c.-à-d. les naissances et les grossesses ectopiques, parmi des femmes testées pour *C. trachomatis*.

L'échantillon, composé de 20,762 femmes, de moins 21 ans, nées entre 1970 et 1984, a été testé, pour *C. trachomatis*, dans un cadre clinique de routine au cours de la période 1990-2003. Pour chacune des femmes qui n'avaient pas donné naissance ni expérimenté de grossesse ectopique, avant leurs premiers tests de *C. trachomatis*, on a ajouté et lié l'information concernant les grossesses ectopiques et les naissances qui ont eu lieu entre les années 1990 et 2004.

Des analyses de régression de Cox à effet proportionnel, avec covariables dépendantes du temps, ont été utilisées pour évaluer l'association entre les infections à *C. trachomatis* versus les naissances et les grossesses ectopiques. Les analyses ont été ajustées pour l'âge au premier test et la parité.

Au cours de la période d'observation, 18% des femmes de la cohorte ont été infectées par *C. trachomatis* au moins une fois (3,659 de 20,762). Un seul cas

d'infection a été enregistré pour 2,978 femmes (14%), 546 (3%) ont enregistré 2 infections, et 131 (1%) 3 ou plusieurs infections.

Il y a eu 9,6 naissances pour 100 années-personnes d'observation chez les femmes ayant obtenu un test négatif seulement comparativement à 10,2 pour 100 années-personnes chez les femmes ayant au moins 1 test positif avec un risque relatif ajusté pour l'âge au premier test de 1,07 (IC 95% : 1,1 à 1,12).

Pour les grossesses ectopiques, les taux d'incidence étaient plus élevés pour les femmes avec des tests positifs par rapport aux femmes avec des tests négatifs, soit 0,24 vs 0,13 pour 100 personnes-années; le risque relatif ajusté pour l'âge au premier test et la parité était de 1,82 (IC à 95% : 1,27 à 2,60).

Cette étude de cohorte basée sur des registres cliniques, donc un cadre clinique de routine (et non par un dépistage systématique), montre que les femmes diagnostiquées avec une infection à *C. trachomatis* avaient deux fois plus de risques de grossesse ectopique par rapport aux femmes n'ayant eu que des tests négatifs, tandis que les taux de natalité étaient similaires dans les 2 groupes. Le dépistage opportuniste de *C. trachomatis* est une méthode appropriée pour le maintien de la santé reproductive des femmes.

La force de l'étude est le type d'étude utilisé et le grand nombre d'individus participant à l'étude.

Les faiblesses proviennent du fait qu'au cours de la période de l'étude, plusieurs méthodes ont été utilisées pour la détection de *C. trachomatis*, évoluant vers des tests plus sensibles. Les chercheurs n'ont pas eu accès aux données sur l'utilisation de la contraception, l'activité sexuelle, ou l'intention de concevoir chez les femmes à l'étude. La principale limite de l'étude est que leur population d'étude est constituée de femmes testées pour *C. trachomatis* dans un cadre clinique de routine.

Parce que les femmes n'ont pas été systématiquement testées, le nombre de tests pour chaque femme varie, de même que l'intervalle entre les tests.

La principale limite de cette étude est que leur population est constituée de femmes testées pour *C. trachomatis* dans un cadre clinique de routine. Parce que les femmes n'ont pas été systématiquement testées, le nombre de tests pour chaque femme varie, de même que l'intervalle entre les tests. En outre, au cours de la période de l'étude, il y avait un changement dans la technologie de test vers des tests plus sensibles. Ils n'ont pas eu accès à des données sur l'utilisation de la contraception, l'activité sexuelle, ou l'intention de concevoir chez les femmes de leur population d'étude.

#### **2.2.6 *Chlamydia trachomatis* infection as a risk factor for infertility among women in Ghana, West Africa**

L'étude cas-témoin de Siemer et al. (2008), qui a eu lieu de novembre 2002 à février 2003, avait comme objectif d'évaluer l'association entre les infections antérieures à *C. trachomatis*, évaluées par sérologie, et l'infertilité chez des femmes Ghanéennes.

Le groupe de 439 femmes a été divisé en un groupe de femmes ayant une infertilité primaire ou secondaire (191) et un groupe de femmes enceintes en santé (248).

Les échantillons d'urine de premier jet ont été étudiés par PCR, et les échantillons de sérum ont été testés pour les anticorps IgG et IgA spécifiques à *C. trachomatis*. Les données démographiques et comportementales ont été collectées à des fins d'analyse statistique.

Des analyses bivariées (Pearson  $\chi^2$ ) ont été effectuées pour évaluer l'association entre l'infertilité et les caractéristiques des patients y compris les

résultats PCR et sérologiques. La régression logistique a utilisé le niveau de fécondité comme variable dépendante.

La prévalence de *C. trachomatis* par PCR a été relativement faible et ne différait pas significativement entre les deux groupes (2,4 contre 1,6%). En revanche, des prévalences significativement plus élevées d'anticorps IgG spécifiques (39% contre 19%) et IgA (14% contre 3%) ont été retrouvées chez les femmes infertiles.

La régression logistique démontre que les femmes avec des anticorps positifs pour IgG et IgA par *C. trachomatis* ont un risque de 2 à 3 fois plus élevé pour devenir infertiles ; les rapports de cotes ajustés étaient de 2,1 (IC à 95% : 1,3 à 3,4) et de 2,8 (1,3 à 3,4) respectivement.

Les données de l'étude suggèrent que les infections antérieures à *C. trachomatis* peuvent contribuer à l'infertilité chez les femmes Ghanéennes.

Le devis cas-témoin est une force de l'étude. Les faiblesses sont la moyenne d'âge de la population qui était relativement élevée; plus de 90% des femmes étaient mariées. La prévalence réelle des lésions tubaires existant dans la population est inconnue et les femmes participant à l'hôpital n'avaient pas subi une laparoscopie systématique. Il y a possibilité que les conditions de transport aient réduit le taux de détection quoique les taux semblent concorder avec les taux d'autres études.

Les similitudes de cette étude avec celle proposée sont le genre des variables qui y sont recueillies et analysées, ainsi que le regard sur l'association entre une infection à *C. trachomatis* et les facteurs de reproduction.

Cette étude nous permet de comprendre le rôle des variables de confusion probables ainsi que l'importance d'utiliser un grand nombre d'individus, à risque de contracter une infection à *C. trachomatis*, afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

## ÉTAT DES CONNAISSANCES

Cette sous-section décrit les connaissances acquises tout au long de la recension et qui seront utiles pour l'ensemble de la recherche.

### 3.1 *Chlamydia trachomatis*

La chlamydie est une ITS causée par la bactérie *C. trachomatis*, qui peut endommager les organes reproducteurs de la femme. Même si ses symptômes sont habituellement légers ou absents, des complications graves qui causent des dommages irréversibles, y compris l'infertilité, peuvent se produire «en silence» avant que la femme reconnaisse un problème (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 2002).

L'infection à *C. trachomatis* a été découverte au début du vingtième siècle comme cause d'une infection qui peut rendre aveugle, le trachome, mais ce n'est que depuis 1970 que les infections génitales à *C. trachomatis* et les liens avec les séquelles pouvant affecter la reproduction sont connus.

Grâce à plusieurs études, les connaissances ont évolué et ont mis au jour l'effet causal de la bactérie sur la salpingite aiguë. Puis on a mis en évidence l'impact de la salpingite sur la grossesse ectopique et l'infertilité tubaire. Parmi les nombreuses études qui ont permis l'avancement de ces connaissances, on retrouve les études suivantes : (Bignell, 1997; Cates & Wasserheit, 1991; Dadamessi et al., 2005; Darville & Hiltke, 2010; Frost et al., 1987; Gottlieb et al., 2010a; Haggerty et al., 2010; Lepine et al., 1998; Westrom, 1996).

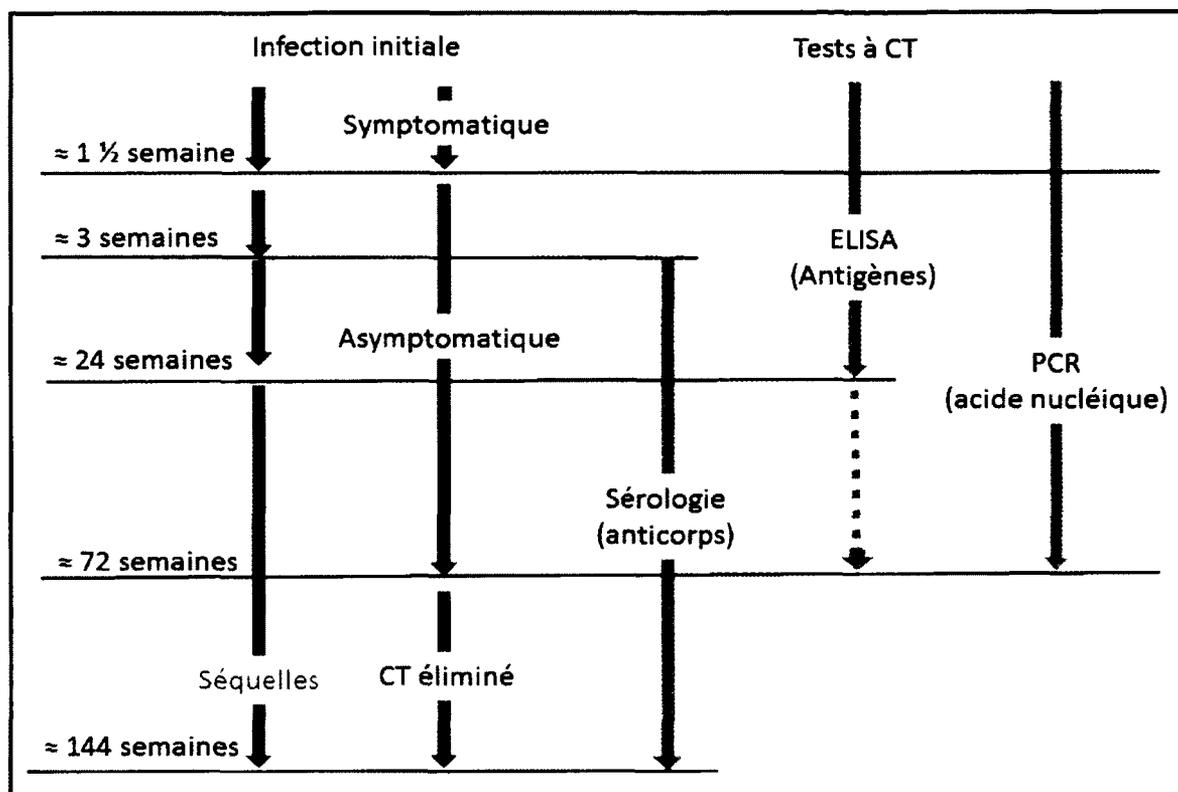
Actuellement, l'infection à *C. trachomatis* est présente partout dans le monde, son incidence est croissante et les séquelles sont similaires (Andersen, Ostergaard,

Moller, & Olesen, 1998; Gottlieb et al., 2010b; Gottlieb et al., 2010c; Haggerty et al., 2010; Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008).

On indique que les séquelles apportées par *C. trachomatis* proviennent essentiellement d'une infection antérieure (Gottlieb et al., 2010a; Gottlieb et al., 2010b; Gottlieb et al., 2010c; Haggerty et al., 2010; Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996) et que le développement de ces séquelles est associé à l'ascension de *C. trachomatis* de la partie inférieure de l'appareil reproducteur de la femme jusqu'à la partie supérieure. Le mécanisme qui produit cette ascension n'est pas connu ni sa durée (Carey & Beagley, 2010; Darville & Hiltke, 2010; Geisler et al., 2008; Gottlieb et al., 2010a; Haggerty et al., 2010; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996).

### **3.2 Évolution de l'infection à *C. trachomatis* chez la femme**

Bien que l'évolution exacte de l'infection à *C. trachomatis* chez la femme n'est pas précisément connue, tel que spécifié dans l'étude de (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, 2002) nous proposons un aperçu approximatif de l'évolution de cette infection bactérienne. Le schéma présenté à la figure 4 permettra de mieux comprendre et différencier l'efficacité de différentes méthodes de test à *C. trachomatis* (ELISA, PCR et sérologie).



**Figure 4 : Évolution de l'infection à *C. trachomatis* chez la femme**

### 3.3 Évolution de l'infection à *C. trachomatis*

1. **Symptomatique** – Suite à l'infection initiale, seulement 30 % des femmes sont symptomatiques. La période symptomatique dure environ 1½ semaine et les symptômes chez la femme sont constitués :

- De douleur abdominale basse;
- De douleurs pendant les rapports sexuels;
- D'écoulements vaginaux jaunâtres pouvant avoir de mauvaises odeurs;
- De saignements entre les menstruations et après les rapports sexuels;

- D'une sensation douloureuse de brûlure au moment d'uriner.

Au début de l'infection, il y a beaucoup de matériel chlamydien (acides nucléiques<sup>2</sup> et antigènes<sup>3</sup>).

2. **Asymptomatique** – suite aux symptômes d'une durée de 7 à 10 jours, le système prend l'infection en charge avec réponse immunitaire<sup>4</sup>, le développement d'anticorps<sup>5</sup> et l'immunité cellulaire<sup>6</sup>; l'infection devient asymptomatique pour environ 1 à 1.5 ans. Comme le corps s'occupe de la bactérie il y a de moins en moins d'acides nucléiques et d'antigènes.
3. **Séquelles** – Elles sont les conséquences des infections génitales (cervicite) qui s'étendent vers l'appareil génital haut. Certaines peuvent apparaître tôt (endométrite et salpingite). L'impact sur les trompes de Fallope commence à apparaître probablement vers la 24<sup>e</sup> semaine où l'infection crée alors des cicatrices, qui modifient et finalement obstruent les trompes, et à cause de la réponse immunitaire, les anticorps et l'immunité cellulaire provoquent l'infertilité.
4. **C. trachomatis éliminé** – Ça prend environ 1 an au corps et à l'immunité pour créer les anticorps et enrayer l'infection.

---

<sup>2</sup> Les acides nucléiques sont des macromolécules et on trouve des acides nucléiques (ADN et ARN) dans les cellules de presque chaque organisme incluant les bactéries.

<sup>3</sup> L'antigène est une macromolécule naturelle ou synthétique, souvent de nature protéique, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire et capable d'engendrer une réponse immunitaire

<sup>4</sup> La réponse immunitaire c'est l'activation des mécanismes du système immunitaire face à la reconnaissance de « non-soi », agressive ou pas, face à une agression ou à une dysfonction de l'organisme.

<sup>5</sup> Un anticorps est une protéine complexe produit par des lymphocytes et utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique.

<sup>6</sup> L'immunité cellulaire est un processus où les lymphocytes spécialisés sont activés pour détruire les cellules infectées par les virus, les bactéries et les cellules cancéreuses.

### 3.4 Capacité des différents types de tests à détecter *C. trachomatis*

Nous constatons une relation entre l'efficacité des différents tests et l'évolution de l'infection à *C. trachomatis* tel que proposé dans notre schéma approximatif de la figure 4.

1. **ELISA** – Cette méthode recherche les antigènes de la bactérie, elle s'avère très efficace au début de l'infection et demeure efficace jusqu'à environ 24 semaines. Par la suite comme la réponse immune diminue la charge bactérienne, il y a de moins en moins d'antigènes. ELISA perd alors son efficacité.
2. **PCR** – Cette méthode recherche les acides nucléiques de la bactérie. L'amplification génétique in vitro (PCR) est beaucoup plus sensible que les tests antigéniques comme ELISA, par conséquent, elle demeure très efficace du début de l'infection jusqu'à la fin vers 72 semaines.
3. **Sérologie** – Cette méthode recherche les anticorps créés par le corps. Après 3 semaines il y a suffisamment d'anticorps pour permettre le dosage d'anticorps spécifiques. Les anticorps seront présents par la suite pour de nombreuses années. Si la réponse immune se poursuit il peut y avoir la formation de cicatrices, inflammation et éventuellement l'infertilité. On propose que la réaction immune la plus néfaste a lieu quand les anticorps contre les protéines de réponse au stress (appelé aussi « heat shock ») du *C. trachomatis* s'attaquent aux protéines humaines de réponse au stress qui ressemblent aux protéines chlamydiennes créant ainsi une réaction auto-immune contre ses propres protéines (Cohen & Brunham, 1999).

### 3.5 Diagnostic de laboratoire

Les sérotypes de *C. trachomatis* IgG ont un certain nombre de manifestations cliniques. On retrouve présentement 18 sérotypes différents de *C. trachomatis*. Ils ont été regroupés en trois complexes basés sur leurs propriétés antigéniques: le complexe B (B, Ba, D, E, L1 et L2), le complexe intermédiaire GF (F, G, K et L3) et le complexe C (A, C, H, I et J). Les sérotypes A, B, Ba et C se trouvent principalement dans le trachome, une maladie oculaire chronique retrouvée surtout dans les pays en développement. Les sérotypes B et Ba ont également été trouvés dans les échantillons génitaux. Les sérotypes L1, L2 et L3 causent la lymphogranulomatose vénérienne humaine. Quant aux sérotypes reliés aux infections génitales, les plus fréquents sont D, E et F, et les moins fréquents sont G, H, I, J et K (Hollegaard et al., 2007).

Au cours de leur cycle infectieux, les chlamydiae évoluent successivement et alternent entre une forme infectieuse extracellulaire non répliquative (corps élémentaire) et une forme intracellulaire non infectieuse répliquative (appelée corps réticulé). Dans certaines conditions, le cycle de développement de *C. trachomatis* aboutit à des formes aberrantes, différentes morphologiquement et antigéniquement (corps persistants), qui seraient à l'origine d'une réaction inflammatoire. (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b).

Ces caractéristiques microbiologiques de *C. trachomatis* font en sorte que le diagnostic a longtemps été difficile, d'où découle l'élaboration de plusieurs méthodes de diagnostic pour déceler la présence d'une infection à *C. trachomatis* chez un individu.

Le diagnostic direct permet la mise en évidence des corps bactériens, la recherche d'antigènes bactériens ou la détection du génome bactérien, alors que le diagnostic indirect, sérologique, permet de rechercher les anticorps circulants spécifiques. Ces différentes méthodes apportent des degrés différents de sensibilités et de spécificités (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b).

La mise en évidence des corps bactériens, telle la culture cellulaire, est plus lourde sur le plan technique et nécessite un délai de 72 heures.

La recherche d'antigènes bactériens ou d'anticorps, par un essai immuno-enzymatique (Elisa), est rapide et accessible mais elle est moins fiable que la culture avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 97%.

La détection du génome bactérien par biologie moléculaire ou l'amplification en chaîne par polymérisation (PCR) est une technique qui favorise le dépistage par son utilisation d'échantillons d'urine et de frottis génitaux qui sont des moyens moins invasifs (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b).

Sa sensibilité de plus de 95% et sa spécificité d'au minimum 99% est supérieure aux autres techniques et en fait une méthode de choix de plus en plus utilisée au Canada (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b).

Les résultats dépendent fortement du type de tests effectués, du prélèvement et des conditions de transport des échantillons, ainsi que de l'expertise du laboratoire (Agence de la santé publique du Canada, 2010b).

Les études recensées ont utilisé principalement la sérologie, la méthode Elisa et PCR pour détecter la bactérie alors que l'étude proposée est basée seulement, et ce pour les 17 années de suivi, sur des informations d'examen provenant de la méthode PCR.

### **3.6 Atteinte inflammatoire pelvienne**

L'atteinte inflammatoire pelvienne, une infection des organes reproducteurs supérieurs de la femme présentée à la figure 5, est définie comme le syndrome clinique aigu associé à la propagation croissante de micro-organismes (sans rapport avec la grossesse ou la chirurgie) à partir du vagin ou du col de l'utérus vers

l'endomètre, les trompes de Fallope, et/ou les structures contiguës (Holmes et al., 2008) .

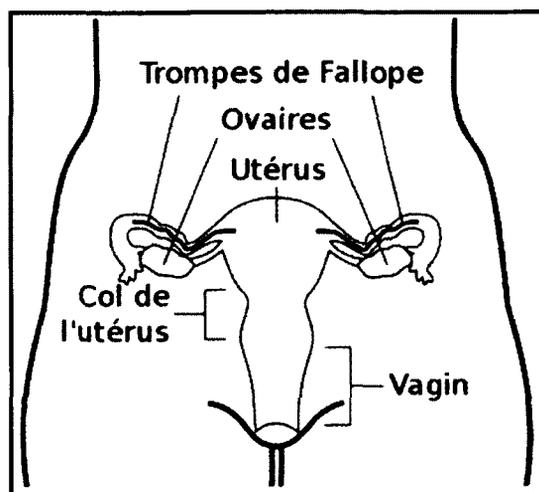
L'atteinte inflammatoire pelvienne peut affecter le col de l'utérus causant une cervicite, l'utérus causant l'endométrite, les trompes de Fallope causant la salpingite, et parfois les ovaires causant l'ovarite. L'infection commence dans le col de l'utérus, soit l'ouverture de l'utérus et se déplace ensuite vers le haut à travers le système reproducteur. Elle pourrait même se déplacer vers l'abdomen.

Il est important de rappeler que l'atteinte inflammatoire pelvienne et les salpingites aiguës sont souvent utilisées comme synonymes pour une infection génitale montante qui implique les trompes de Fallope (Holmes et al., 2008).

L'atteinte inflammatoire pelvienne survient le plus souvent chez les jeunes femmes qui sont actives sexuellement et qui n'utilisent pas de protection, surtout celles qui ont plusieurs partenaires (Jolly et al., 1995; Ward, Rodger, & Jackson, 2006).

Infections génitales hautes :

- cervicite: Inflammation du col de l'utérus.
- endométrite : Inflammation de l'endomètre.
- salpingite: Inflammation d'une trompe de l'utérus.



**Figure 5 : Organe reproducteur supérieur de la femme**

### 3.7 Infertilité

L'infertilité se définit généralement comme le manque reconnu de conception, après 1 an de rapports sexuels réguliers, sans l'utilisation de la contraception (Holmes et al., 2008) .

Selon Norris (2001), on peut aussi définir l'infertilité comme l'incapacité du couple à concevoir ou l'incapacité de la mère à mener le fœtus à terme (Norris Sonya, 2001).

Les problèmes d'infertilité peuvent être occasionnés par de l'obstruction tubaire, l'état hormonal ou le facteur masculin. Chacun de ces facteurs compte pour environ un tiers des cas d'infertilité (Merck manual of medical information, 2004). D'autres causes plus rares incluent les anomalies congénitales de l'utérus.

Selon Norris (2001), il a été établi par la Commission royale sur les nouvelles techniques de reproduction (CRNTR) qu'au Canada le taux de prévalence de l'infertilité était de 7% lorsque le critère était l'incapacité de concevoir après deux ans et de 8,5% lorsque la période était de 12 mois.

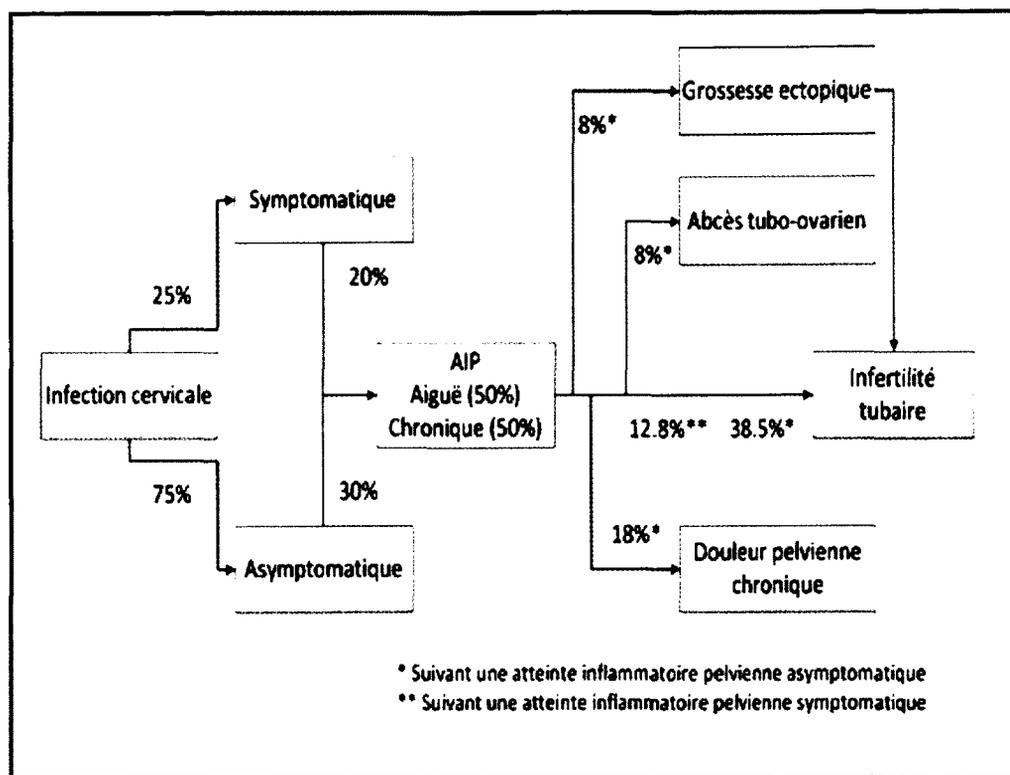
Selon Boivin (2009), la médiane de la prévalence de l'infertilité pour les pays les plus développés est de 9% (n = 5, de 3,5 à 16,7%), alors que dans les pays les moins développés elle est légèrement inférieure soit de 6% (n = 4, 3.2 à 9.3%). Il y a aussi des différences entre le taux d'infertilité primaire et secondaire. Les données suggèrent que les femmes dans les pays les plus développés ont des taux plus élevés d'infertilité primaire (sans enfant auparavant) par rapport aux femmes dans les pays les moins développés (7,7 contre 4,5%, respectivement) et que l'infertilité secondaire (ayant déjà eu un enfant) est plus élevée chez les femmes des pays moins développés (8,5 contre 13,4%, respectivement) (Boivin, Bunting, Collins, & Nygren, 2009).

Chez les hommes, l'infertilité est une complication très rare d'une ITS (Wong et al., 2004).

### **3.8 Infertilité découlant de *Chlamydia trachomatis***

La littérature met essentiellement l'accent sur les problèmes de reproduction chez la femme après une atteinte inflammatoire pelvienne associée à une infection urogénitale à *C. trachomatis*.

On voit à la figure 6 que l'infection à *C. trachomatis* peut se développer en atteinte inflammatoire pelvienne, qu'elle soit de forme asymptomatique ou pas, et si elle n'est toujours pas traitée, les séquelles qui peuvent en découler sont, entre autres, la grossesse ectopique ou l'infertilité tubaire (Ward et al., 2006).



**Figure 6 : Séquelles de l'infection à *C. trachomatis* chez les femmes en l'absence de traitement**

La persistance d'une infection à *C. trachomatis* entraîne une inflammation chronique des tissus et de la cicatrisation qui endommage les tubes de Fallope. Ces facteurs de gravité augmentent le risque de l'atteinte inflammatoire pelvienne et des séquelles qui en découlent: infertilité, grossesse ectopique, et douleur pelvienne chronique (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b; Carey & Beagley, 2010; LaVerda et al., 1999; Navarro et al., 2002; Schillinger et al., 2003; Wong et al., 2004).

Après un épisode d'atteinte inflammatoire pelvienne, 20% des femmes souffriront de douleurs pelviennes chroniques, 9% d'une grossesse ectopique et 8% d'infertilité. Le risque d'infertilité double après chaque épisode subséquent. L'atteinte inflammatoire pelvienne est la cause de 15% de toutes les infertilités (Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996; Wong et al., 2004).

Les séquelles apportées par *C. trachomatis*, selon la recension des écrits, proviennent essentiellement d'une infection antérieure. Certaines études ont observé l'impact de l'infection chez les femmes enceintes par des naissances prématurées spontanées. D'autres études ont démontré que, suite à une infection antérieure, certaines femmes avaient été diagnostiquées avec une infertilité tubaire (Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996).

### **3.9 Recommandations de dépistage**

Le manque de symptômes lors d'infection à *C. trachomatis* crée une barrière pour son dépistage et son diagnostic. Le dépistage se fait habituellement, chez les femmes, lors d'une visite de routine ou pour une demande de contraception, suspicion de grossesse ou vérifications d'infections (urinaires ou autres) auquel moment un examen de laboratoire peut être suggéré par le médecin, alors que de façon générale, les hommes ne se présentent pas pour un dépistage ou des examens médicaux. On se retrouve donc avec une sous-estimation de son incidence (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Gottlieb et al., 2010a; Gottlieb et al., 2010b; Wong et al., 2004).

Nous retrouvons au Canada (2008), au Royaume-Uni (2006) et aux États-Unis (2010) des recommandations de dépistage des infections génitales à *C. trachomatis* sur des populations présélectionnées (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b; Gottlieb et al., 2010a; Gottlieb et al., 2010b; Gottlieb et al., 2010c).

Au Canada, des recommandations de dépistage de l'infection à *C. trachomatis* ont été émises pour les femmes sexuellement actives âgées de moins de 25 ans, toutes les femmes enceintes, ainsi que les hommes âgés de moins de 25 ans, car ils constituent un réservoir pour les infections et réinfections de leurs partenaires (Agence de la santé publique du Canada, 2010b).

Selon les lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, il doit y avoir prise en charge, et donc recommandation de traitement, lors de la réception d'un résultat positif d'une infection à *C. trachomatis* (Agence de la santé publique du Canada, 2010b).

Le 1er avril 1992, le ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec (MSSS) a établi un programme de gratuité des médicaments pour le traitement des ITS bactériennes telles que l'infection génitale à *C. trachomatis* et l'atteinte inflammatoire pelvienne. Ce programme permet à tout résident du Québec atteint d'une ITS et à ses partenaires sexuels d'être traités et de se procurer gratuitement les médicaments appropriés dans les pharmacies privées, selon le guide thérapeutique préparé par des experts (Institut national de santé publique du Québec, 2008).

Autrement, les indications de dépistage des ITS sont évaluées, par un médecin, selon les facteurs de risque décelés. Le professionnel exerce son jugement dans chacun des cas tout en se basant sur le Guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang (Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, 2006).

### **3.10 Comportement sexuel à risque**

Les individus qui ont des relations sexuelles non protégées (n'utilisent pas toujours de préservatif), des pratiques sexuelles à risque avec des partenaires occasionnels, des relations instables et plusieurs partenaires ou faisant partie de populations plus à risque comme les jeunes âgés de 15 à 24 ans et les jeunes de la rue manifestent un comportement sexuel à risque. Ce sont des comportements qui augmentent les risques d'ITS ou d'ITS à répétition, de grossesses non désirées, d'interruptions de grossesses volontaires et d'infertilité chez la femme.

### 3.11 Caractéristiques de fertilité au Québec

Les données provenant de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) et de l'Institut de la statistique du Québec (ISQ) nous apprennent que le nombre de naissances au Québec ont évolué de façon croissante passant de 72,478 naissances en 2002 pour atteindre 88,300 naissances en 2010. La moyenne des naissances (plus de 4,000) se situe parmi les femmes âgées entre 20 et 28 ans, et parmi celles-ci, le zénith (plus de 6,000) se situe parmi les femmes âgées entre 28 et 30 ans. Parmi celles qui ont de 15 à 40 ans, la fluctuation des naissances se répartie entre 67 et 5,278 naissances pour l'année 2002 et de 37 à 7,099 naissances pour l'année 2010. La moyenne des naissances est inférieure à 1,000 naissances/année chez les adolescentes de moins de 18 ans et chez les femmes âgées de plus de 39 ans.

Les interruptions volontaires de grossesses démontrent une croissance depuis l'année 1976 (7,139 interruptions volontaires de grossesse), pour atteindre leur point culminant en 2004 (29,460 interruptions volontaires de grossesse) puis décroissent doucement pour atteindre 26,124 interruptions volontaires de grossesse en 2010. La moyenne est de plus de 6,000 interruptions volontaires de grossesse par année parmi les jeunes du groupe d'âge des 20-24 ans, plus de 4,900 chez les 25-29 ans, plus de 3,000 chez les 15-19 ans et les 30-34 ans, plus de 2,000 chez les 35-39 ans, et finalement moins de 1,000 parmi les autres groupes d'âge.

Ces statistiques québécoises nous ont éclairées dans la sélection des groupes d'âge pertinents à recueillir pour l'évaluation des effets sur les naissances, ou les différents types d'interruptions, soit les femmes âgées entre 15 et 39 ans (Institut de la statistique du Québec, 2011; Régie de l'assurance-maladie du Québec, 2011).

### 3.12 Connaissances complémentaires

Cette recension a permis d'observer la similitude des variables utilisées par les différentes études et la pertinence de ces variables à faire des liens entre une infection à *C. trachomatis* et les problèmes associés à la reproduction féminine.

On a aussi noté l'impact de plusieurs facteurs de confusion, et ces connaissances sont prises en compte dans la méthodologie de la recherche proposée.

Il y a deux façons de tracer un lien entre l'infection à *C. trachomatis* et l'infertilité. Premièrement, on peut regarder une population de femmes (couples) infertiles versus une population de femmes fertiles et mesurer leur exposition antérieure à *C. trachomatis* en cherchant les anticorps anti-*C. trachomatis* qui témoignent d'une infection antérieure.

Deuxièmement, on peut estimer l'effet d'une infection à *C. trachomatis* sur la fertilité future d'une femme en identifiant les femmes qui ont eu une recherche d'infection à *C. trachomatis* documentée dans une base de données et en suivant les issues de grossesse (accouchements, grossesses ectopiques ou infertilité tubaire) de ces femmes puis en les comparant aux issues des femmes qui n'ont pas eu d'infection.

De très nombreuses études ont opté pour la première stratégie qui fait le suivi d'une infection à *C. trachomatis* antérieure, infection de plus de 1 an, en utilisant une détection par sérologie. Ces études cas-témoins ont démontré un lien clair entre une infection antérieure à *C. trachomatis* et l'infertilité, spécifiquement l'obstruction tubaire, et aussi, la grossesse ectopique (Frost et al., 1987; Hillis, Owens, Marchbanks, Amsterdam, & Mac Kenzie, 1997b; Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008; Ward et al., 2006; Westrom, 1996).

Quelques études récentes ont recouru à l'observation d'une infection à *C. trachomatis* courante, moins de 1 an, pour établir un lien avec l'infertilité (Andersen

et al., 2005; Bakken et al., 2007; Low et al., 2006). Les échantillons de *C. trachomatis* ont été testés dans un cadre clinique et suivis au moyen d'une base de données.

Le lien entre l'infection à *C. trachomatis* et certaines issues de reproduction telles que les naissances, les infertilités tubaires et les grossesses ectopiques a été regardé dans plusieurs études de devis différents. Selon le devis utilisé, les observations se font à partir d'une infection antérieure ou courante. Par la suite les facteurs de reproduction sont analysés. Les auteurs de ces études mentionnent différents biais ou limites méthodologiques pouvant contribuer à ces différences tels que le manque d'information sur le comportement sexuel, l'utilisation des contraceptifs, l'activité sexuelle ou l'intention de concevoir par les membres de la cohorte lors du suivi, et le niveau d'efficacité variable pour l'évaluation des infections (Andersen et al., 2005; Gottlieb et al., 2010b; Hollegaard et al., 2007; Siemer et al., 2008; Westrom, 1996). Les résultats sont consistants parmi les études prospectives sérologiques mais contradictoires parmi les études rétrospectives. Nous tenterons de faire la lumière sur les causes probables des contradictions de résultats observés parmi les études rétrospectives.

L'étude proposée prendra en considération l'infection à *C. trachomatis* courante et documentée comme facteur causal et, sera réalisée au moyen d'une étude rétrospective qui se fonde sur l'utilisation uniforme d'une méthodologie de détection consistante et efficace.

Nous espérons arriver aux mêmes conclusions que les études sérologiques qui ont établi un lien direct entre l'infection à *C. trachomatis* et le risque de développer un problème de fertilité féminine.

## **HYPOTHÈSE DE RECHERCHE**

Une étude de cohorte est souvent entreprise pour obtenir des preuves afin de réfuter l'existence d'une association soupçonnée entre la cause et l'effet. Le défaut de réfuter une hypothèse renforce la confiance en elle (Weber, 2012).

Le compte-rendu des idées et concepts disponibles dans la revue de littérature permet de voir qu'une infection à *C. trachomatis*, et sa récurrence, peut nuire au potentiel de procréation de la femme. Nous allons donc poser le postulat contraire et tenter d'y faire défaut. On émet alors l'hypothèse qu'il n'existe pas de relation entre *C. trachomatis* et sa récurrence sur la fertilité féminine. Si l'hypothèse est avérée, l'indépendance est prouvée et indique une non-association. Si l'hypothèse est rejetée, alors la dépendance entre les variables est établie.

La question de recherche suivante sera utilisée pour vérifier l'hypothèse. «Quelle est l'influence de l'infection à *C. trachomatis* et sa récurrence sur la fertilité féminine?».

### **4.1 Objectifs de recherche**

L'objectif principal de la recherche est d'établir le risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* et sa récurrence.

Les objectifs secondaires sont de vérifier l'influence des variables confondantes probables sur le risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* et sa récurrence.

## MÉTHODOLOGIE

### 5.1 Dispositif de recherche (Devis méthodologique)

Pour répondre à nos objectifs, nous utilisons une étude de cohorte rétrospective. Une façon d'établir une cohorte est de choisir les membres en fonction des caractéristiques qui supposent que l'exposition a eu lieu.

Nous avons sélectionné des femmes âgées entre 15 et 24 ans, à partir d'analyses de *C. trachomatis* effectuées au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) entre 1995 et 2006. Cette cohorte a été observée, jusqu'en 2011, selon l'exposition à une infection à *C. trachomatis* (CT+ et CT-), pour des issues de reproduction telles qu'une naissance, un diagnostic d'infertilité tubaire, une grossesse ectopique, une interruption de grossesse spontanée ou une interruption volontaire de grossesse.

### 5.2 Population et échantillon

La population cible de cette étude est la femme âgée de 15 à 24 ans qui a une infection à *C. trachomatis*. La population accessible est la femme âgée de 15 à 24 ans qui a effectué au moins un test de *C. trachomatis* au CHUS de Fleurimont et dont les informations cliniques (résultats de *C. trachomatis* et problèmes de fertilité) sont emmagasinées dans l'entrepôt de données du CHUS et sont accessibles électroniquement.

#### 5.2.1 Échantillonnage

Les caractéristiques de cette étude nécessitent l'observation de femmes ayant effectué un examen à *C. trachomatis* de routine ainsi que des informations concernant leur fertilité.

Nous avons observé la cohorte de femmes au moment où les infections à *C. trachomatis* sont les plus fréquentes (15 à 24 ans) et suivi l'impact sur leur fertilité au moment où la probabilité d'une grossesse (20 à 28 ans) y est prépondérante. Il faut noter que les femmes qui seront âgées entre 15 et 24 ans, au début de l'étude, peuvent être suivies jusqu'à l'âge de 31 et 40 ans respectivement.

Cet échantillon non probabiliste permet l'observation des séquelles probables chez les individus dont le statut de l'infection a été confirmé en laboratoire. Cette confirmation nous est utile pour le classement dans les deux groupes selon l'exposition.

Une femme symptomatique peut obtenir un examen pour confirmer une infection à *C. trachomatis*. Un médecin peut aussi faire une demande d'examen s'il juge approprié de faire un dépistage.

### **5.2.2 Critères d'inclusion**

Les critères d'inclusion relatifs à notre échantillon se présentent comme suit :

- Femmes > 14 ans et < 25 ans.
- Qui a eu au moins un test de *C. trachomatis* entre le 1er janvier 1995 et le 31 décembre 2006 qui a été analysé au site de Fleurimont du CHUS.
- Dont les informations cliniques (résultats de *C. trachomatis* et problèmes de fertilité) sont emmagasinées dans l'entrepôt de données du CHUS et sont accessibles électroniquement jusqu'en 2011.

### **5.2.3 Critères d'exclusion**

Les critères d'exclusion relatifs à notre échantillon se présentent comme suit:

- Présence dans l'entrepôt de données pour moins de 4 ans, par individu, après la première infection à *C. trachomatis* chez les CT+ ou après un résultat négatif d'un test chez les CT-.
- Diagnostic d'infertilité ou anomalies tubaires acquises avant le 1er janvier 1995
- Chirurgies faites antérieurement au test de *C. trachomatis* positif ou avant le 1er janvier 1995 pour les *C. trachomatis* négatifs: ligature des trompes ou stérilisation tubaire, hystérectomie, ovariectomie et salpingectomie.

Étant donné que le suivi rétrospectif, nécessaire à la recherche, se fait au moyen de la base de données, il est important que l'information clinique de chaque individu soit répertoriée à l'intérieur de l'entrepôt de données, sous format électronique.

Dans la mesure où chacun des individus de l'échantillon sera suivi pour des évidences de fertilité ou d'infertilité, un laps de temps minimal de 4 ans, après un premier test positif, ou négatif de *C. trachomatis*, sera utilisé. Ceci permettra l'observation de la présence éventuelle de séquelles découlant d'une ou de plusieurs infections.

### **5.3 Variables et instrument de mesure**

Les variables nécessaires pour la collecte des données dépendent principalement de la question de recherche qui demande ce qu'est l'influence de l'infection à *C. trachomatis* ou sa récurrence sur la fertilité féminine.

#### **5.3.1 Les variables à l'étude**

L'ensemble des variables qui sont utilisées pour cette étude sont décrites dans cette section.

### **5.3.1.1 La variable indépendante**

C'est l'infection à *C. trachomatis*.

### **5.3.1.2 Les variables dépendantes**

La naissance, le diagnostic d'infertilité tubaire, la grossesse ectopique, l'interruption de grossesse spontanée, l'interruption volontaire de grossesse et la variable infertilité regroupée. L'infertilité regroupée est une variable qui regroupe l'infertilité tubaire, la grossesse ectopique et l'interruption de grossesse spontanée.

### **5.3.1.3 Les variables confondantes**

Les facteurs qui risquent d'avoir une influence sur le résultat de grossesse sont l'âge au premier test de *C. trachomatis*, l'âge à la fin de l'étude, le temps de suivi, le nombre d'examens à *C. trachomatis* effectués et la présence d'une autre infection génitale.

### **5.3.1.4 Autres variables :**

En plus des variables indépendantes, dépendantes et de confusion, une variable supplémentaire s'ajoute afin de contrôler les résultats de l'étude. La date de la dernière visite au CHUS aidera à évaluer si la durée de la présence de la patiente dans la base de données, à partir de son premier test de *C. trachomatis*, est suffisante pour permettre l'observation minimale de la manifestation des séquelles reliées à une exposition à *C. trachomatis*.

## **5.3.2 Instrument de mesure et source des données**

L'instrument de mesure utilisé, présenté à l'annexe 2, est une grille de collecte de données. Elle a servi à faire l'extraction des informations pertinentes à la recherche, décrire les variables utilisées et leurs caractéristiques spécifiques.

L'ensemble des variables nécessaires à l'étude, et leurs mesures, proviennent du site Fleurimont du Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé (CIRESSS). Ce centre consiste en un entrepôt informatisé de données cliniques provenant du CHUS. Quatrième plus grand centre hospitalier au Québec, le CHUS est un hôpital qui offre des soins spécialisés et surspécialisés à la population de l'Estrie. Le CHUS dessert une population de plus d'un million de personnes.

CIRESSS a été développé pour faciliter l'accès aux informations cliniques à des fins de recherche, de gestion, d'évaluation, d'analyse et de contrôle.

L'entrepôt de données CIRESSS contient l'ensemble des données du dossier santé informatisé des patients du CHUS pour deux centres hospitaliers, soit le centre Fleurimont depuis 1990 et le centre Hôtel-Dieu depuis 2002. On y retrouve entre autres l'ensemble des requêtes de test diagnostique et les résultats associés.

CIRESSS est approvisionné par le système Ariane et le système Med-Écho des archives par une mise à jour quotidienne (Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, 2011).

CIRESSS exploite les données du dossier clinique informatisé Ariane et les banques de données ministérielles Med-Écho. Ariane contient les informations cliniques concernant les hospitalisations et les chirurgies d'un jour alors que Med-Écho, qui est une base de données administrative, contient les codes d'hospitalisations et de chirurgies d'un jour. Par exemple, la base de données ministérielle de la Régie de l'assurance maladie du Québec est constituée à partir des données Med-Écho.

Cette étude de cohorte rétrospective utilise les informations des dossiers cliniques informatisés à l'aide de l'entrepôt de données cliniques CIRESSS. Les données n'ont pas été amassées initialement dans le cadre de l'étude proposée. On ne

peut exclure la possibilité d'erreurs dans les dossiers cliniques, mais généralement la nature de ces bases de données assure un seuil acceptable de qualité.

### **5.3.3 Méthode de diagnostic**

Il n'existe malheureusement pas d'épreuve de laboratoire simple et peu coûteuse pour le diagnostic des infections à *C. trachomatis*, et les tests de dépistage varieront selon le site anatomique de l'infection (Agence de la santé publique du Canada, 2006a).

Heureusement, la méthode de diagnostic utilisée par le laboratoire de microbiologie du CHUS est la même, soit le PCR, depuis plus de 17 ans. Cette technique est la méthode de choix en ce qui concerne la sensibilité et la spécificité. Ceci apporte une assurance de qualité supérieure envers la détection de l'infection, et par le fait même, l'exactitude dans l'assignation des groupes exposés et non exposés de la cohorte.

## **5.4 Déroulement de l'étude et collecte de données**

### **5.4.1 Considérations éthiques**

Le site utilisé pour la sélection de l'échantillon est l'entrepôt de données CIRESSS du CHUS. Ainsi, aucun recrutement n'a eu lieu et le consentement éclairé des sujets n'a pas été nécessaire, car les données se rapportant aux variables proviennent de la base de données du CHUS sous format anonyme. Tout au long de l'étude, le chercheur ne sait pas à qui appartiennent les données cliniques.

La cohorte est constituée d'individus âgés entre 15 et 40 ans, car il est essentiel d'inclure le groupe d'âge le plus vulnérable aux infections à *C. trachomatis*, soit le groupe âgé entre 15 et 24 ans. Bien que la majorité au Québec se définisse à 18 ans, un patient âgé entre 15 et 17 ans n'a pas besoin de l'approbation parentale pour toute consultation reliée à la sexualité.

Selon Fortin et al. (1996) « La protection de la vie privée et des renseignements personnels est un droit acquis dans beaucoup de cultures. Ce principe entraîne le droit à l'intimité, à l'anonymat et à la confidentialité des données ». Alors, les données ont été recueillies par les archivistes puis transmises au chercheur avec un identifiant non associé à l'identité du patient (Fortin, Côté, & Filion, 1996).

L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du centre de recherche clinique Étienne-Le Bel (CRC) du CHUS le 2 mai 2012. La lettre reçue peut être consultée à l'annexe 3.

#### **5.4.2 Collecte et validation des données**

La collecte des données est guidée par la grille de collecte (annexe 2) qui décrit l'ensemble des variables à utiliser pour l'étude. Selon le protocole de recherche la collecte des données a été effectuée par un archiviste médical de l'infocentre du CHUS qui, pour maintenir l'identité des patientes anonymes, a associé un identifiant unique pour chacune d'elles.

L'archiviste médical est un professionnel spécialisé dans la protection (confidentialité), la manipulation et la gestion des données informationnelles et il possède les compétences pour en coder les éléments en fonction des différentes nomenclatures comme CIM-10. Il gère les systèmes d'information et les bases de données cliniques de son établissement en collaborant à l'implantation des programmes, à leur mise à jour et en donnant la formation et le support appropriés aux intervenants (Association des gestionnaires de l'information de la santé du Québec, 2011).

À la réception de la grille des données fournies par le chercheur, l'archiviste médical a déterminé le ou les codes appropriés (CIM-9, CIM-10) pour chacune des variables. Il a par la suite, extrait les données de tests de laboratoire (*C. trachomatis*, herpès génital, vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*) à partir de la base de données

Ariane et les codes de diagnostic (infertilité tubaire, grossesse ectopique, interruption de grossesse spontanée, interruption volontaire de grossesse et accouchement) de la base de données Med-Écho.

Selon les critères d'inclusion, la collecte n'a considéré que les femmes ayant obtenu au moins un test de *C. trachomatis* et dont le test avait été analysé au site de Fleurimont du CHUS. Pour les femmes appartenant à cet échantillon, une recherche a été effectuée pour recueillir leurs issues de reproduction et leurs variables de confusion.

Lors de l'extraction des données de l'entrepôt de données CIRESSS, l'archiviste s'est assuré que le résultat obtenu était conforme à l'information demandée, tenait compte des critères d'inclusion et d'exclusion, et que ceci correspondait aux données inscrites dans les dossiers patients. Par exemple, il a vérifié que chacune des variables associées à une patiente telles que les issues de reproduction (dates d'infertilité tubaire, grossesse ectopique, etc.), l'âge de la patiente, les dates de tests et les autres résultats correspondaient aux critères requis par le chercheur et étaient identiques dans les deux bases de données. Les enregistrements ont été vérifiés de façon exhaustive au début puis de façon aléatoire, par la suite, à la satisfaction de l'archiviste.

À la fin du processus de cueillette, une vérification de la qualité de l'extraction a été effectuée par un autre archiviste afin de s'assurer que les informations inscrites dans la base de données Ariane et Med-Écho correspondaient aux données incluses dans le dossier d'extraction selon les critères de recherche.

Par la suite, une validation de la qualité des données a été effectuée par l'étudiant chercheur en coopération avec les archivistes du CHUS.

### 5.4.3 Vérification et nettoyage des données

À la réception des données extraites par l'archiviste médical, plusieurs vérifications ont été effectuées par le chercheur pour s'assurer de leur qualité.

Une des premières étapes dans l'analyse des données consiste à examiner les données et à les «nettoyer» de toutes les erreurs évidentes dues à une mauvaise saisie de données. S'il y a des valeurs aberrantes (nombres très élevés ou très bas), il faut vérifier si ces chiffres sont corrects. Une valeur de l'âge de 110 ans pourrait être une erreur pour quelqu'un qui avait vraiment 10 ou 11 ans (Center for Public Health Preparedness, University of North Carolina, 2011).

En ce qui concerne les données de l'étude, nous nous sommes assuré que le domaine de valeurs, spécifique à chacune des variables, soit acceptable. Par exemple, le domaine de valeurs pour l'âge des individus se situe entre 15 et 40 ans alors que les dates de toutes les variables de l'étude s'échelonnent entre les années 1995 et 2011.

Pour débiter, on a vérifié que chaque individu a effectué son premier test de *C. trachomatis* alors qu'il était âgé entre 15 et 24 ans, et que ceci a eu lieu entre le 1<sup>er</sup> janvier 1995 et le 31 décembre 2006.

On a aussi vérifié que l'âge maximal n'était pas supérieur à 40 ans. La date acceptable minimale, pour tous les tests ou diagnostics ou issues, est le 1<sup>er</sup> janvier 1995 alors que la date maximale est le 31 décembre 2011. La date de la dernière visite documentée ne peut dépasser le 31 décembre 2011. On a aussi regardé s'il y avait des données manquantes afin de s'assurer qu'au moins une information clinique était associée à chacun des patients.

Puis on a entrepris la vérification de la qualité des données reçues.

Une vérification des activités reliées à l'accouchement de chacune des patientes, dans le but de ne conserver qu'un indicateur de naissance par date

d'accouchement, a été effectuée. Plusieurs interventions et activités concourantes peuvent avoir lieu lors d'un accouchement ce qui implique plusieurs codes de diagnostic dans un même laps de temps.

Nous nous sommes aperçu que certaines patientes avaient obtenu 2 codes d'accouchement (ou 2 naissances) à la même date. Après vérification du dossier par l'archiviste médical, ceci a été retenu comme la présence d'une naissance.

À huit occasions, les activités d'accouchements n'étaient démontrées que par la présence de codes complémentaires. Après de plus amples vérifications dans le dossier patient par l'archiviste médical confirmant les codes reçus, l'indication d'une naissance fut inscrite.

Les données reçues ont fourni quatre codes indiquant un diagnostic d'infertilité soit deux d'infertilité tubaire et deux codes d'infertilité sans précision sur l'origine. Nous n'avons conservé que les diagnostics d'infertilité d'origine tubaire car ce sont celles-ci qui sont associées à l'infection à *C. trachomatis*.

Les données indiquent que 30 patientes ont été diagnostiquées pour une infertilité tubaire et 97 patientes ont eu d'autres types d'infertilité dont la cause est inconnue. Seulement les diagnostics d'infertilité tubaire ont été conservés.

La revue des patientes ayant reçu des diagnostics d'infertilité d'origine tubaire a mis en évidence 2 patientes qui avaient eu 2 diagnostics la même année. Après révision du dossier, par l'archiviste, ceci a été considéré comme un seul diagnostic.

À la suite d'une vérification du dossier patient par l'archiviste, le cas d'une patiente possédant 2 codes de grossesse ectopique à 16 jours d'intervalle fut corrigé pour ne conserver qu'un seul diagnostic.

La revue des codes d'interruption volontaire de grossesse a permis de corriger la duplication de diagnostic d'une patiente indiquant 2 avortements à 2 jours d'intervalle.

On a vérifié le dossier d'une patiente indiquant 4 avortements et 1 naissance. L'information s'est avérée exacte et aucune correction n'a été apportée.

#### **5.4.4 Tests redondants**

Un test de *C. trachomatis* peut demeurer positif 10 à 14 jours après un traitement efficace prescrit au moment du diagnostic, sa période d'incubation est de deux à trois semaines, et parfois jusqu'à six semaines (Agence de la santé publique du Canada, 2010). De plus, certaines cliniques font des analyses d'urine à la première rencontre d'une patiente et ensuite une analyse de l'endocol lors de la deuxième rencontre 3 à 7 jours plus tard.

Dans le but d'éliminer les doublons et de ne conserver que les réinfections valides, il a été établi que si l'écart de temps entre deux tests de *C. trachomatis* est égal ou inférieur à 2 mois (60 jours), le deuxième examen sera considéré comme redondant. À partir de cette règle, 2,656 doublons ont été éliminés.

#### **5.4.5 Codage des données**

Le codage consiste à attribuer une valeur à l'information donnée dans un questionnaire, et souvent on donne une étiquette à cette valeur (Center for Public Health Preparedness, University of North Carolina, 2011).

On s'est assuré que les variables étaient basées sur un type de données approprié à une étude quantitative, et donc principalement de type numérique pour faciliter les analyses statistiques. Les tests de laboratoire à résultats positifs, tel que CT+, ont reçu la valeur 1 alors qu'on a assigné la valeur 0 aux résultats négatifs. Les diagnostics indiquant un état malade (ou présence de) ont été étiquetés avec la valeur

1 alors que ceux ayant un état sain ont été inscrits avec la valeur 0. Donc, si une personne a eu une grossesse ectopique, la valeur assignée est 1 sinon elle est 0. Il en est de même pour la naissance qui reçoit la valeur 1 lorsqu'elle est présente ou sinon obtient la valeur 0.

Il a fallu uniformiser les types de données similaires. Par exemple, le format date tel que « aaaa/mm/jj » a été imposé pour chacune des variables de ce type.

#### **5.4.6 Création de la base de données d'analyse**

Les données extraites par l'infocentre ont été remises au chercheur par un fichier MS Excel sous la forme d'une base de données relationnelle. Ceci se prête bien pour la majorité des requêtes nécessaires sur une base de données mais pour des analyses statistiques, un fichier plat est préférable.

Dans un premier temps, le logiciel SAS a été utilisé pour extraire et manipuler les données puis créer un fichier de format SPSS. Ceci nous a permis de faire une première série d'analyses statistiques. Par la suite, une reconstruction de la base de données a été effectuée sous un format de fichier plat. Les analyses présentées ont été effectuées à partir de cette base de données.

#### **5.4.7 Taille de l'échantillon**

Plus il y a de variables dans une étude, plus le nombre de participants doit être élevé. On sélectionne soigneusement les variables à inclure dans l'analyse de manière à obtenir des réponses aux questions de recherche ou à pouvoir vérifier des hypothèses. Pour la réalisation d'analyses multivariées, (Polit & Beck, 2004) suggèrent de considérer un minimum de 20 à 30 individus par variable (Fortin et al., 1996). Dans la littérature, on parle aussi d'un ratio d'événements ou d'issues par variable de 1 :8 ou 1 :10 pour améliorer la stabilité des modèles multivariés (Peduzzi, Concato, Kemper, Holford, & Feinstein, 1996)

Selon ces informations, et en considérant un total de 17 variables, il serait nécessaire d'avoir un échantillon possédant au moins 520 à 780 individus, en plus d'obtenir au moins 8 à 10 occurrences par variable lors d'analyses multivariées, pour produire une bonne puissance statistique.

À la lumière de ces informations, et grâce à une cohorte de 6,774 individus, la puissance statistique de l'échantillon semble suffisante.

#### **5.4.8 Préparation des données pour l'analyse**

Les variables dépendantes ont été évaluées afin de s'assurer de respecter le critère de temporalité. Comme chacune des occurrences avaient eu lieu après le facteur d'exposition elles ont toutes été conservées. On a considéré le laps de temps écoulé entre la première infection et la séquelle observée. Selon le protocole, l'observation devait débiter à partir du douzième mois suivant le premier test, positif ou négatif, d'un individu afin de permettre la manifestation de séquelles éventuelles. En ce qui concerne les interruptions de grossesse, nous avons considéré un délai d'au moins 6 mois après le premier test.

Par la suite, certaines variables ont été créées pour faciliter les analyses. Parmi celles-ci on retrouve la variable « infertilité regroupée ». Elle indique la présence d'une ou l'autre des trois variables suivantes soit l'infertilité tubaire, la grossesse ectopique ou l'interruption de grossesse spontanée. Ces variables ne s'excluent pas mutuellement.

Le comportement sexuel a été pris en compte par la création d'une variable indiquant le « nombre de tests à CT » effectué par chacune des patientes en tant que substitut ou proxy d'instabilité sexuelle ou d'augmentation des facteurs de risque. L'effet de ce facteur de confusion sera évalué avec les variables de reproduction appropriées. Le « nombre de tests à CT » fut organisé selon les catégories de 1 à 2 tests, 3 à 6 tests et 7 à 21 tests.

On a calculé et créé la variable « âge à la fin de l'étude » puis on a créé les catégories selon les groupes d'âges suivants : 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-40 ans. On a aussi calculé la variable « temps de suivi » qui permet d'évaluer le temps d'observation à l'intérieur de l'étude pour chacune des patientes. La variable « âge au premier test de *C. trachomatis* » a été organisée selon les catégories 15 à 19 ans et 20 à 24 ans.

Certaines données n'ont pu être utilisées, telle que l'indice de masse corporelle, car dans la mesure où seulement 2% de la cohorte contenait cet indicateur, et sa valeur n'étant pas dichotomique, cette variable n'a pu être utilisée. Ce fut aussi le cas pour les variables de tabac et d'alcool. La mention de l'utilisation de ces substances dans le fichier sommaire du patient peut être potentiellement nuisible légalement et amène une réserve de la part des médecins dans la consignation de cette information à cet endroit. Étant donné que le mode d'enregistrement de ces variables ne s'établit pas selon une règle standard, nous avons décidé de ne pas en tenir compte lors des analyses.

## **5.5 Analyse des données**

Les différentes étapes du traitement statistique des données permettent la mise en évidence des associations possibles entre l'effet d'une ou plusieurs infections à *C. trachomatis* sur les problèmes de reproduction tels que l'infertilité tubaire ou la décroissance des accouchements.

Nous avons commencé par comptabiliser, pour chaque membre de l'échantillon, le nombre de tests positifs et négatifs à *C. trachomatis* obtenu puis les issues de reproduction telles que le diagnostic d'infertilité tubaire, les accouchements, les grossesses ectopiques, les interruptions de grossesse spontanées et les interruptions volontaires de grossesse et par la suite les variables de confusion probables : herpès génital, vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*.

Ensuite, selon la nature de la variable, différentes analyses ont été effectuées. Pour les variables continues, tel que l'âge, nous avons calculé la médiane, le minimum et le maximum. Pour les variables catégorielles, nous avons indiqué l'effectif et le pourcentage.

Une étude de cohorte peut être utilisée pour comparer les taux d'incidence. Un simple test de Khi-carré permet d'affirmer qu'il existe une différence significative entre les incidences observées entre deux groupes (Ancelle, 2002).

Puis des analyses pertinentes à une étude de cohorte ont été faites pour comparer l'apparition de la maladie ou le «risque» entre les sujets exposés et non exposés. Cette mesure, connue sous le nom de rapport de cote, nous dit si la maladie est associée avec l'exposition, ainsi que la force de cette association (Center for Public Health Preparedness, University of North Carolina, 2011).

Afin de répondre à l'objectif principal qui est d'établir le risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* et sa récurrence, des analyses de régressions logistiques binaires bivariées ont été effectuées entre la variable indépendante (infection à *C. trachomatis*) et les variables dépendantes soit l'accouchement, l'infertilité tubaire, la grossesse ectopique, l'interruption de grossesse spontanée et l'interruption volontaire de grossesse.

L'analyse bivariée s'est faite en utilisant l'infection à *C. trachomatis* en tant que variable catégorique binaire indiquant sa présence ou son absence.

La cohorte est divisée en deux groupes selon le facteur d'exposition à *C. trachomatis*.

Le groupe de CT+ inclut les individus ayant obtenu au moins un résultat positif dans le temps assigné à l'étude tout en étant âgé entre 15 et 24 ans lors du

premier test de CT+. S'il y a un test positif précédé ou non de tests négatifs, suivi ou non d'un ou plusieurs tests négatifs, l'individu fait partie de la cohorte positive.

Le groupe de CT- inclut les individus n'ayant obtenu aucun test positif à *C. trachomatis* dans le temps assigné à l'étude tout en étant âgé entre 15 et 24 ans lors du premier test de CT-.

À partir de ces 2 groupes, un suivi a été effectué pour la période s'échelonnant du 1er janvier 1995 jusqu'au 31 décembre 2011 et des analyses ont été entreprises pour répondre aux objectifs de l'étude.

Au lieu de subdiviser l'analyse en strates à plusieurs dimensions, ce qui devient difficile voire impossible au-delà de deux niveaux, on peut utiliser des méthodes d'analyse multivariée. Les résultats d'une analyse de régression logistique fournissent pour chaque facteur étudié un risque (sous forme de RC) et un intervalle de confiance. Lorsque ce risque est significativement différent de 1, on peut alors affirmer (sous réserve d'avoir pris en compte tous les facteurs susceptibles d'être des facteurs de risque) que le facteur étudié est un facteur de risque, indépendamment des autres facteurs (Ancelle, 2002).

La régression, qui est une façon de mettre toutes les variables dans un modèle mathématique, est très pratique quand de multiples facteurs de confusion doivent être contrôlés. La régression logistique est particulièrement utile lors de l'analyse d'ensembles de données de grande taille et où de nombreux facteurs de confusion pourraient obscurcir les relations entre les facteurs de risque associés à l'issue des maladies (Center for Public Health Preparedness, University of North Carolina, 2011).

Les facteurs de risque qui sont pris en considération ici sont l'âge au premier test de *C. trachomatis*, l'âge à la fin de l'étude, le temps de suivi, le nombre effectué

d'examens à *C. trachomatis* («nombre de tests à CT») et les trois infections suivantes : herpès génital, vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*.

La décision de l'inclusion d'une variable de confusion dans le modèle de régression se fait selon la logique clinique ou la faisabilité statistique.

Du point de vue clinique, la variable «nombre de tests à CT» ne sera pas considérée lors des analyses de régression des issues suivantes : diagnostic de grossesse, d'infertilité tubaire ou d'une interruption volontaire de grossesse, car un test à *C. trachomatis* est recommandé par défaut lors de l'examen de ces issues. Elle ne sera donc pas utilisée, en tant que variable de confusion, lors de l'analyse de ces trois variables dépendantes.

Selon la faisabilité statistique, la décision d'utiliser certaines variables de confusion lors d'analyses de régression se fait à la lumière de tableaux croisés qui permettent de déterminer leur compatibilité. Ceci explique pourquoi les différentes issues de reproduction n'utilisent pas toutes les mêmes facteurs de risque lors de l'analyse multivariée. Les tables de contingences utilisées pour cet exercice statistique se retrouvent à l'annexe 4.

Dans un premier temps, nous avons effectué des analyses bivariées pour répondre à l'objectif principal de l'étude qui est : d'établir le risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* et sa récurrence. Puis, nous avons effectué des analyses multivariées pour répondre aux objectifs secondaires de l'étude afin de vérifier le risque des variables confondantes probables à développer un problème de fertilité féminine.

L'analyse multivariée a été faite en utilisant chacun des facteurs de risque comme une variable catégorique. L'infection à *C. trachomatis* et les infections génitales furent analysées en tant que variables binaires indiquant leur présence ou leur absence. L'âge au premier test de *C. trachomatis* fut analysé selon les catégories

de 15 à 19 ans et de 20 à 24 ans. La catégorie des 15 à 19 ans est la catégorie de référence. L'âge à la fin de l'étude fut analysé selon les catégories de 15 à 24 ans, de 25 à 29 ans et de 30 à 40 ans. La catégorie des 15 à 24 ans est la catégorie de référence. Le «nombre de tests à CT» fut analysé selon les catégories de 1 à 2 tests, 3 à 6 tests et 7 à 21 tests. La catégorie des 1 à 2 tests est la catégorie de référence.

Le seuil de signification statistique utilisé pour les analyses est  $p < 0,05$ . Le logiciel SPSS 16.0 pour Windows, version 16.0.0 (6 sep 2007) a été utilisé pour toutes les procédures statistiques.

Tel qu'établi par le protocole de recherche, les analyses ont été faites avec les patientes qui avaient au moins 4 ans de suivi afin de permettre aux séquelles de se manifester. Ceci permettait aussi d'éliminer les patientes qui ne restent pas dans la région sherbrookoise après leur dépistage initial. Les pertes de vues probables lors des premiers quatre ans de suivi peuvent être dues à un mode de vie moins stable compte tenu que Sherbrooke est une région universitaire et que plusieurs jeunes femmes de 18-24 ans proviennent de l'extérieur.

Toutes les patientes n'ayant séjourné que durant une courte durée dans la région, soit moins de 4 ans, ont été exclues. On peut cependant obtenir les résultats d'analyses de la cohorte entière à l'annexe 8.

## RÉSULTATS

### 6.1 Description de la population à l'étude

Une cueillette de données a été faite pour les années se situant entre 1995 et 2011 selon les critères d'éligibilité.

#### 6.1.1 Taille de l'échantillon

La collecte de données nous a permis d'avoir l'information concernant 6,774 patientes éligibles. À partir de celles-ci, un échantillon comprenant les patientes ayant un minimum de 4 ans de suivi a été retenu pour analyse afin de nous assurer d'un temps d'observation suffisant. Les analyses se font donc sur un échantillon de 5,057 patientes.

#### 6.1.2 Analyses descriptives de l'échantillon

**Tableau 1 : Distribution de la fréquence du nombre d'infections à *C. trachomatis* à l'intérieur de la cohorte de 4 ans de suivi**

<b>n=5057</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Effectif de la cohorte	5,057	--
«Nombre de tests à CT» au total	12,301	--
Nombre de tests positifs	505	4,1%
<b>Distribution des tests parmi les groupes d'exposition à <i>C. trachomatis</i></b>		
Négatif	4621	91,4%
Positif	436	8,6%
<b>Nombre d'infections à <i>C. trachomatis</i></b>		
0	4621	91,4%
1	384	7,6%
2	39	0,8%
3	9	0,2%
4	4	0,1%

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

Notre échantillon est constituée de 5,057 individus ayant effectué 12,301 examens de *C. trachomatis* dont 505 résultats positifs (4,1 %). On peut voir au tableau 1 que seulement 7,9% des femmes ont obtenu des tests positifs et que parmi celles-ci le nombre maximal d'infections à *C. trachomatis* obtenu est de 4 infections.

**Tableau 2 : Description de caractéristiques reliées à l'âge lors du premier test de *C. trachomatis* et l'âge à la fin de l'étude**

<b>n=5057</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min-max</b>
<b>Groupe d'âge (au 1<sup>er</sup> test de CT)</b>				
15-19	1973	39%	---	---
20-24	3084	61%	---	---
<b>Groupe d'âge (à la fin de l'étude)</b>				
15-19	16	0,3%	---	---
20-24	962	19%	---	---
25-29	2361	46,7%	---	---
30-34	1295	25,6%	---	---
35-40	423	8,4%	---	---
<b>Âge au 1<sup>er</sup> test de CT</b>				
	---	---	20	(15-24)
<b>Âge à la fin de l'étude</b>				
	---	---	28	(19-40)

Légende : méd. : médiane, Min.: minimum, Max.: maximum

Au tableau 2, on remarque que 61.0% de la cohorte se situe dans le groupe des 20-24 ans lors du recrutement alors que 65,0% se situe parmi les groupes des 20-24 et 25-29 ans à la fin de l'étude.

La médiane pour l'âge au premier test à *C. trachomatis* est de 20 ans alors qu'elle est de 28 ans pour l'âge à la fin de l'étude.

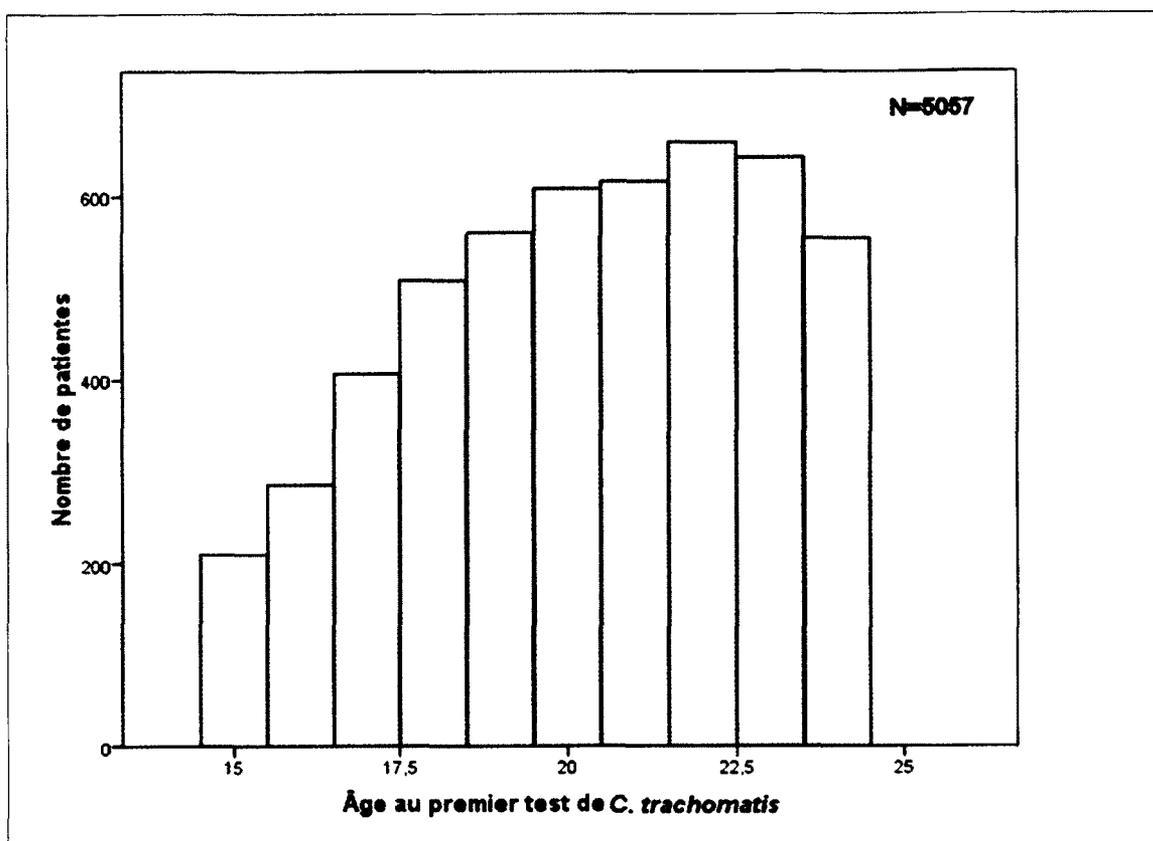


Figure 7 : Fréquence de l'âge au premier test de *C. trachomatis*

La figure 7 nous permet de voir le graphique de la distribution de l'âge au premier test à *C. trachomatis* effectué par les patientes. Tel qu'exigé par les critères de l'étude, le premier test a eu lieu entre l'âge de 15 et 24 ans.



**Figure 8 : Fréquence de l'âge à la fin de l'étude**

La figure 8 nous permet de voir le graphique de la distribution de l'âge des patientes à la fin de l'étude. Nous pouvons observer une distribution normale qui englobe tous les âges entre 15 à 40 ans.

**Tableau 3 : Description de caractéristiques reliées aux tests effectués et au temps de suivi**

<b>n=5057</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min-max</b>
<b>«Nombre de tests à CT»</b>				
	---	---	2	(1-20)
<b>Temps de suivi (années)</b>				
	---	---	7	(4-17)
<b>Fréquence du temps de suivi (années)</b>				
(4 - <8)	2830	56,0%		
(8 - <12)	1183	23,4%		
(12+)	1044	20,6%		

Légende : méd. : médiane, Min.: minimum, Max.: maximum

Au tableau 3, on remarque que la médiane du nombre de tests effectués par patiente est de 2, et que le temps de suivi a une médiane de 7 ans. On s'aperçoit que 56,0% de la cohorte a un temps de suivi qui se distribue entre 4 et 8 ans exclusivement.

**Tableau 4 : Comparaison des catégories d'âge et des tests effectués selon le facteur d'exposition**

<b>n=5057</b>	<b>CT+</b> <b>n=436</b>	<b>CT-</b> <b>n=4621</b>
<b>Nombre de tests effectués par patiente</b>		
1 à 2	129 (29,6%)	3098 (67,0%)
3 à 6	247 (56,7%)	1429 (30,9%)
7 à 21	60 (13,8%)	94 (2,0%)
<b>Groupe d'âge au 1<sup>er</sup> test de CT à l'arrivée dans la cohorte (années)</b>		
15 à 19	231 (53,0%)	1742 (37,7%)
20 à 24	205 (47,0%)	2879 (62,3%)

<b>n=5057</b>	<b>CT+</b> <b>n=436</b>	<b>CT-</b> <b>n=4621</b>
<b>Groupe d'âge à la fin de l'étude selon le groupe d'exposition (années)</b>		
<b>3 catégories</b>		
15 à 24	116 (26,6%)	862 (18,7%)
25 à 29	235 (53,9%)	2126 (46,0%)
30 à 40	85 (19,5%)	1633 (35,3%)
<b>Groupe d'âge au 1<sup>er</sup> test de CT positif selon le groupe d'exposition (années)</b>		
15 à 19	138 (31,7%)	---
20 à 24	241 (55,3%)	---
25 à 29	43 (9,9%)	---
30 à 34	14 (3,2%)	---

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

La catégorie du nombre de tests effectués par patiente, tableau 4, démontre que la fréquence de tests chez les exposés a été supérieure parmi celles qui ont effectué de 3 à 6 tests, alors que la fréquence de tests chez les non exposés est supérieure parmi celles qui ont effectué de 1 à 2 tests. En ce qui concerne le groupe d'âge à la fin de l'étude, on s'aperçoit que la catégorie ayant la plus haute fréquence se situe parmi les femmes âgées de 25 à 29 ans tant chez les exposés que chez les non-exposés.

Bien que la plupart des femmes aient été recrutées, lors de leur premier test, alors qu'elles étaient âgées entre 15 et 24 ans, le premier test positif parmi le groupe des exposés peut s'être manifesté alors qu'elles étaient plus âgées. Nous retrouvons 13% des femmes qui ont eu leurs premières infections alors qu'elles avaient entre 25 et 34 ans.

**Tableau 5 : Comparaison de la fréquence des variables de reproduction selon le facteur d'exposition**

<b>n=5057</b>	<b>CT+ n=436</b>	<b>CT- n=4621</b>
<b>Indication d'infertilité</b>		
Infertilité tubaire	5 (1,1%)	19 (0,4%)
Grossesse Ectopique	3 (0,7%)	36 (0,8%)
Interruption de grossesse spontanée	6 (1,4%)	39 (0,8%)
Infertilité regroupée	13 (3,0%)	91 (2,0%)
<b>Indication de fertilité</b>		
Accouchement	189 (43,3%)	2237 (48,4%)
Interruption volontaire de grossesse	11 (2,5%)	108 (2,3%)

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

On constate au tableau 5 ci-dessus que la fréquence de chacune des issues de reproduction dénotant l'infertilité est près de 1%. En regroupant ces facteurs par la variable Infertilité regroupée, la fréquence parmi les exposés et les non exposés se porte respectivement à 3% et 2%. En ce qui concerne l'accouchement, on en retrouve 43,3% dans le groupe des exposés et 48,4% dans le groupe des non exposés alors que la fréquence de l'interruption volontaire de grossesse est légèrement supérieure à 2% pour chacun des groupes d'expositions.

**Tableau 6 : Comparaison de la fréquence des infections génitales selon le facteur d'exposition**

<b>n=5057</b>	<b>CT+ n=436</b>	<b>CT- n=4621</b>
<b>Infections génitales</b>		
Vaginose bactérienne	15 (3,4%)	42 (0,9%)
Herpès génital	2 (0,5%)	5 (0,1%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	2 (0,5%)	2 (0,0%)

Légende n : fréquence, % : pourcentage

On remarque au tableau 6, une présence marquée de vaginose bactérienne comparativement aux autres infections. La fréquence cumulative de l'ensemble des infections génitales est supérieure chez les exposés (3,5 %) alors qu'elle ne dépasse pas 1,0 % chez les non exposés.

## **6.2 Description des principaux résultats**

Le but de l'étude est de vérifier l'effet de l'infection à *C. trachomatis* sur les issues de reproduction féminine et ceci se vérifie en comparant les résultats de la cohorte selon le facteur d'exposition à *C. trachomatis*.

Afin de répondre aux deux objectifs de l'étude, des analyses différentes seront effectuées. L'analyse bivariée répond à l'objectif principal alors que l'analyse multivariée répond à l'objectif secondaire.

Nous allons, dans un premier temps, regarder les résultats des variables dépendantes majeures, qui sont l'accouchement, l'infertilité tubaire et la grossesse ectopique puis nous aborderons les résultats avec les variables dépendantes mineures d'interruption de grossesse spontanée et d'interruption volontaire de grossesse.

Chacune des issues de reproduction est analysée pour répondre aux objectifs de l'étude. Nous présentons ici des analyses basées sur un suivi de 4 ans tel qu'établi par le protocole. Ceci nous assure un laps de temps minimal d'observation pour la manifestation des issues de reproductions. Nous retrouvons 5,057 patientes ayant un minimum de 4 ans de suivi.

Plusieurs variables ont le potentiel d'affecter les issues de reproduction mais leur inclusion dans le modèle de régression dépend de la validité clinique ou statistique à en faire partie. Les tableaux de contingence qui ont servi à valider l'aspect statistique sont présentés à l'annexe 4.

### 6.2.1 Infection et récursive

L'incidence cumulée d'infections à *C. trachomatis* apparues entre 1995 et 2011 est de 8,6% et le nombre d'infections à *C. trachomatis* par patiente varie entre 0 et 4 infections. Tel que vu au tableau 1, qui démontre la distribution de la fréquence du nombre d'infections à *C. trachomatis* à l'intérieur de la cohorte, nous nous retrouvons avec seulement 1,1% (52) des patientes ayant obtenu plus d'une infection. Cette quantité minimale, ne permet pas de mettre en évidence l'impact probable de la récursive de l'infection.

### 6.2.2 Accouchement

L'incidence cumulée de naissances apparues entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis* selon le groupe d'exposition, est de 48,4% pour le groupe des non exposés alors qu'il est de 43,3% pour le groupe des exposés.

Différentes analyses ont été effectuées afin de mettre en lumière la relation entre l'infection à *C. trachomatis* et les accouchements.

#### 6.2.2.1 Analyses bivariées

**Tableau 7 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'accouchement**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Analyse bivariée</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,82 (0,67-0,99)	0,04

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

L'analyse bivariée, tableau 7, démontre de façon significative que le potentiel d'accoucher est moindre chez le groupe de femmes qui ont été exposées à une infection à *C. trachomatis*.

Pour déterminer si le temps de suivi de l'étude affecte la relation entre l'infection à CT et l'accouchement nous avons comparé le rapport de cote de l'infection à *C. trachomatis* pour différents temps de suivi.

**Tableau 8 : Analyses bivariées de l'infection à *C. trachomatis* sur l'accouchement, selon différent temps de suivi**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Temps de suivi de 4 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,82 (0,67-0,99)	0,04
<b>Temps de suivi de 6 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,79 (0,64-0,98)	0,03
<b>Temps de suivi de 8 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,79 (0,59-1,06)	0,11

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On constate au tableau 8 ci-dessus qu'un temps de suivi d'au minimum 4 et 6 ans démontre de façon significative qu'une infection à *C. trachomatis* affecte négativement le potentiel d'accoucher alors qu'un temps de suivi de 8 ans ne démontre qu'une tendance. Il est intéressant d'observer que l'effet délétère de l'infection est du même ordre de grandeur pour chacun des temps de suivi. Nous croyons que l'absence de signification statistique du dernier résultat provient du fait que seulement 32% des femmes ont un temps de suivi de 8 ans et plus.

### 6.2.2.2 Analyses multivariées

Afin d'évaluer si des facteurs concomitants peuvent contribuer ou diminuer les probabilités d'accoucher ou pour vérifier l'impact d'une variable en particulier, des analyses multivariées et stratifiées ont été effectuées.

**Tableau 9 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'accouchement – Âge au premier CT**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Analyse multivariée</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,84 (0,69-1,02)	0,08
Âge au 1 <sup>er</sup> test [20-24 vs 15-19]	1,27 (1,13-1,42)	<0,001
<b>Autres infections</b>		
Herpès génital (oui vs non)	0,80 (0,18-3,58)	0,77
Vaginose bactérienne (oui vs non)	1,38 (0,82-2,35)	0,23
<i>N. gonorrhoeae</i> (oui vs non)	1,13 (0,16-8,08)	0,90

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On retrouve toujours, tableau 9, un potentiel inférieur envers la natalité, chez le groupe des exposés, après l'analyse multivariée incluant l'âge au premier test de *C. trachomatis* et les antécédents d'herpès génital, de vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*, mais ceci demeure en tant que tendance.

Nous pouvons voir que l'âge des femmes lors de leur premier test de *C. trachomatis* a une influence fortement significative sur le potentiel à accoucher.

On ne peut pas démontrer qu'un antécédent d'herpès génital, de vaginose bactérienne ou de *N. gonorrhoeae*, a un effet statistiquement significatif sur la probabilité d'accoucher. Comme les antécédents d'infections vaginales ne démontrent pas de liens significatifs, ils ne seront pas utilisés au cours des prochaines analyses.

Afin de déterminer l'effet de l'âge avec plus de précision, nous avons fait une stratification, tableau 10, entre le groupe des 15-19 ans et le groupe des 20-24 ans.

**Tableau 10 : Analyse stratifiée des infections génitales sur l'accouchement, selon le groupe d'âge lors du premier test de *C. trachomatis***

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Stratification pour l'âge au 1<sup>er</sup> test entre 15-19 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,99 (0,75-1,31)	0,96
<b>Stratification pour l'âge au 1<sup>er</sup> test entre 20-24 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,71 (0,53-0,95)	0,02

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

L'analyse stratifiée selon l'âge des femmes lors de leur premier test de *C. trachomatis*, démontre qu'une infection à *C. trachomatis* amoindrie significativement le potentiel d'accoucher lorsque l'âge du premier test se situe entre 20 à 24 ans. Nous ne retrouvons pas de lien significatif lorsque l'âge du premier test se situe entre 15 à 19 ans.

Ceci peut indiquer qu'une infection antérieure, non détectée ni éliminée, a permis l'établissement de séquelles sur le système reproducteur de la femme. On peut aussi se demander s'il est plus difficile pour une femme de cet âge d'éliminer cette infection de façon naturelle.

### 6.2.3 Infertilité tubaire

L'incidence cumulée d'infertilité tubaire apparue dans la cohorte entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis*, indique un taux plus élevé, 1.1 % (5), dans le groupe des exposés comparativement à 0.4 % (19) dans le groupe des non exposés.

**Tableau 11 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'infertilité tubaire**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	2,81 (1,04-7,56)	0,04

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Le rapport de cote de l'analyse bivariée, tableau 11, indique un risque significatif 2,81 fois plus élevé de développer une infertilité tubaire après avoir obtenu au moins une infection à *C. trachomatis*.

**Tableau 12 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'infertilité tubaire**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	3,04 (1,12-8,24)	0,03
Âge [20-24 vs 15-19]	1,70 (0,70-4,13)	0,24

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On voit à l'aide du tableau 12 que l'analyse multivariée, incluant l'âge, démontre un RC ajusté de 3,04 entre l'infection à *C. trachomatis* et l'infertilité tubaire. Cette association est significative.

L'âge ne démontre pas de lien statistiquement significatif sur l'infertilité tubaire.

Il est bon de mentionner qu'aucune des infections génitales, telles que l'herpès génital, la vaginose bactérienne et la gonorrhée n'ont été éligibles pour faire partie du modèle de régression car il n'y avait pas assez de sujets qui avaient eu, à la fois, ces infections et une infertilité tubaire.

#### 6.2.4 Grossesse ectopique

L'incidence cumulée de grossesses ectopiques apparues entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis*, est de 0.8 % (36) dans le groupe CT- et 0.7 % (3) dans le groupe CT+.

**Tableau 13 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur la grossesse ectopique**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,88 (0,27-2,88)	0,84

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Une infection à *C. trachomatis*, dans notre cohorte, ne semble pas être associée à une grossesse ectopique, tableau 13, selon le rapport de cote et la valeur p obtenue par l'analyse bivariée.

**Tableau 14 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur la grossesse ectopique**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,64 (0,19-2,16)	0,47
Âge [20-24 vs 15-19]	0,81 (0,43-1,54)	0,52
<b>«Nombre de tests à CT» par patiente</b>		
1 à 2	1	
3 à 6	2,00 (1,04-3,88)	0,04
7 à 21	1,06 (0,13-8,49)	0,96
<b>Autre infection</b>		
Vaginose bactérienne (oui vs non)	6,35 (1,84-21,94)	0,04

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Au tableau 14, l'analyse multivariée, incluant l'âge, le «nombre de tests à CT» par patiente et l'infection à vaginose bactérienne, indique un RC ajusté de 0,64 et une valeur p de 0,468. Ceci ne démontre pas d'association, entre l'infection à *C. trachomatis* et la grossesse ectopique.

L'âge ne démontre pas de lien statistiquement significatif sur la grossesse ectopique.

Par contre, si on regarde l'effet créé par le «nombre de tests à CT» effectué globalement, il y a un risque double d'acquérir une grossesse ectopique si on a obtenu de 3 à 6 tests de *C. trachomatis* (RC 2,00) et ceci est statistiquement significatif.

Avoir eu un antécédent de vaginose bactérienne apporte un risque, fortement significatif, 6 fois plus élevé envers une grossesse ectopique que si on n'en a pas eu.

## 6.3 Descriptions des résultats secondaires

### 6.3.1 Interruption de grossesse spontanée

L'incidence cumulée d'interruptions de grossesse spontanées apparues entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis*, est de 0,8 % (39) de cas dans le groupe CT- et 1.4 % (6) dans le groupe CT+.

**Tableau 15 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'interruption de grossesse spontanée**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,64 (0,69-3,89)	0,26

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Les résultats d'analyse bivariée du tableau 15 ne démontrent pas de liens significatifs entre l'infection à *C. trachomatis* et l'interruption de grossesse spontanée.

**Tableau 16 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'interruption de grossesse spontanée**

<b>n=5045</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,55 (0,63-3,82)	0,34
Âge [20-24 vs 15-19]	1,02 (0,55-1,87)	0,96
<b>«Nombre de tests à CT» par patiente</b>		
1 à 2	1	
3 à 6	1,39 (0,75-2,58)	0,30
7 à 21	0,71 (0,09-5,47)	0,74

Légende n.: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Les résultats d'analyse multivariée au tableau 16, incluant l'âge et le «nombre de tests à CT» par patiente, ne démontrent pas non plus de liens significatifs entre l'infection à *C. trachomatis* et l'interruption de grossesse spontanée.

L'âge ni le «nombre de tests à CT» ne démontrent de lien significatif avec l'interruption de grossesse spontanée.

Le rapport de cote semble indiquer un facteur de risque de la part de l'infection à *C. trachomatis* ou lorsqu'une femme a reçu de 3 à 6 tests de CT mais un nombre plus élevé de cas à analyser est nécessaire pour faire une bonne évaluation de cette association.

L'incidence cumulée d'interruptions volontaires de grossesse apparues entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis*, est de 2.3% (108) de cas dans le groupe CT- et 2.5 % (11) dans le groupe CT+.

**Tableau 17 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'interruption volontaire de grossesse**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,08 (0,58-2,03)	0,81

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On peut voir, au tableau 17, que le rapport de cote et la valeur p de l'infection à *C. trachomatis* ne démontrent pas de lien statistiquement significatif avec l'interruption volontaire de grossesse.

**Tableau 18 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'interruption volontaire de grossesse**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,03 (0,55-1,95)	0,92
Âge [20-24 vs 15-19]	1,03 (0,71-1,50)	0,87
<b>Autres infections</b>		
Vaginose bactérienne (oui vs non)	3,20 (1,13-9,06)	0,03

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

L'analyse multivariée au tableau 18, incluant l'âge et l'infection à vaginose bactérienne, n'indique pas non plus de lien statistiquement significatif entre l'infection à *C. trachomatis* et l'interruption volontaire de grossesse.

L'âge au premier test de *C. trachomatis* ne contribue pas à une prédiction envers l'interruption volontaire de grossesse. Le RC, qui est près de 1, signifie qu'il n'y a pas d'effet, et la valeur p démontre qu'il n'y a pas de lien statistiquement significatif.

La vaginose bactérienne augmente le risque de façon statistiquement significative avec l'interruption volontaire de grossesse.

### 6.3.2 Infertilité regroupée

L'incidence cumulée d'infertilité regroupée apparues entre 1995 et 2011, pour une observation débutant 12 mois après le premier test de *C. trachomatis*, est de 2.0% (91) de cas dans le groupe CT- et 3.0 % (13) dans le groupe CT+.

**Tableau 19 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'infertilité regroupée**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1.53 (0.85-2.76)	0,16

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On peut voir, au tableau 19, que le rapport de cote et la valeur p de l'infection à *C. trachomatis* ne démontrent pas de lien statistiquement significatif avec l'infertilité regroupée.

**Tableau 20 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'infertilité regroupée**

<b>n=5045</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,39 (0,76-2,54)	0,29
Âge [20-24 vs 15-19]	0,97 (0,65-1,45)	0,88
Vaginose bactérienne	3,49 (1,23-9,92)	0,02
<i>N. gonorrhoeae</i>	14,42 (1,46-142,88)	0,02

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

L'analyse multivariée au tableau 20, incluant l'âge et l'infection à vaginose bactérienne, n'indique pas, non plus de lien statistiquement significatif entre l'infection à *C. trachomatis* et l'infertilité regroupée.

L'âge au premier test de *C. trachomatis* ne démontre pas de lien statistiquement significatif avec l'infertilité regroupée.

Les infections avec *N. gonorrhoeae* ou une vaginose bactérienne augmentent significativement de quatorze et trois fois le risque d'avoir une infertilité regroupée.

## DISCUSSION

### 7.1 Comparaison des résultats de l'étude avec la littérature

Nous allons en premier lieu observer les différences de fréquence de réinfections parmi les études rétrospectives antérieures et notre étude. Par la suite nous allons regarder les particularités, les résultats et les limites des études rétrospectives antérieures et les résultats de notre étude. Puis nous allons regarder les différences méthodologiques et les résultats pour finalement en faire l'interprétation.

#### 7.1.1 Infection et récurrence

Nous pouvons observer que la fréquence de réinfections est faible parmi les différentes études recensées. Le décompte des infections de notre cohorte entière démontre que 479 femmes ont obtenu 1 infection, 44 en ont eu 2, 9 en ont expérimenté 3 et 4 en ont vécu 4. Nous nous retrouvons avec un pourcentage de récurrence de 0,8% (57) pour une cohorte dont l'incidence cumulée d'infections à *C. trachomatis*, pour les années entre 1995 et 2011, est de 7,9%.

**Tableau 21 : Comparaison de la fréquence de réinfection parmi différentes études**

<b>Réinfections</b>	<b>Notre cohorte n=6774 n (%)</b>	<b>Andersen et al. (2005) n=13593 n (%)</b>	<b>Bakken et al. (2007) n=20762 n (%)</b>	<b>Low et al. (2006) n=22862 n (%)</b>
<b>Nombre d'infections à <i>C. trachomatis</i></b>				
0	6238 (92,1)	11811 (86,9)	17103 (83)	19897 (87,0)
1	479 (7,1)	1763 (14,9)	2978 (14)	2626 (11,5)
2	44 (0,6)	1 (< 0,01)	546 (3)	298 (1,3)
3	9 (0,1)	7 (< 0,01)	131(1)	41 (0,2)
4	4 (0,1)	1 (< 0,01)		

Légende n : fréquence, % : pourcentage selon *C. trachomatis*

À l'aide du tableau 21 nous constatons que la fréquence de réinfections à *C. trachomatis* demeure faible et varie respectivement de 0.8%, 0%, 4% et 1,5%, dans notre cohorte et celles de Andersen et al. (2005), Bakken et al. (2007) et Low et al. (2006). Mais, comme indiqué dans l'article de Andersen et al. (2005) le faible nombre de réinfections de la cohorte ne permet pas l'analyse de l'impact des réinfections sur les séquelles de reproduction.

### **7.1.2 Particularités, résultats et limites des études rétrospectives antérieures à notre étude**

Andersen et al. (2005) ont fait une étude basée sur les registres. Leurs résultats indiquent une incidence moins élevée de grossesse ectopique parmi les femmes infectées avec *C. trachomatis* courante et un taux de natalité similaire dans les deux groupes. Cette étude utilisait une population à haut risque où les individus asymptomatiques n'étaient pas dépistés alors que les femmes symptomatiques recevaient un traitement. Les tests utilisés étaient de faible efficacité diagnostique en plus d'avoir été effectués dans divers milieux cliniques. Ils n'ont obtenu aucune information sur le comportement sexuel et l'utilisation des contraceptifs par les membres de la cohorte lors du suivi. Les résultats de cette étude contredisent les faits clairement établis par les études sérologiques.

L'étude de Bakken et al. (2007), basée sur les registres, démontre que les taux de natalité étaient similaires dans les 2 groupes mais que le taux d'incidence de la grossesse ectopique est deux fois plus élevé chez les femmes diagnostiquées avec une infection à *C. trachomatis* courante. Une des limites de l'étude est que leur population est constituée de femmes testées pour *C. trachomatis* dans un cadre clinique de routine, et donc, elles n'ont pas été systématiquement testées. Au cours de la période de l'étude, il y a eu utilisation de plusieurs méthodes pour la détection de *C. trachomatis*, (antérieure et courante) évoluant vers des tests plus sensibles. Ils n'ont pas eu accès aux données sur l'utilisation de la contraception, l'activité sexuelle ou

l'intention de concevoir chez les femmes de leur population d'étude. Les résultats de cette étude démontrent certains des faits établis par les études sérologiques.

L'étude de Low et al. (2006), reliant les registres de laboratoire, d'hôpital et de population, a démontré un risque envers la grossesse ectopique et l'infertilité tubaire parmi les femmes diagnostiquées avec une infection à *C. trachomatis* courante. Leur population est considérée à un niveau de risque normal. Les tests utilisés ont été de faible efficacité diagnostique. Les analyses ont tenu compte de facteurs socioéconomiques. Les résultats ont été définis par les codes CIM de dossiers de sortie d'hôpital provenant de diagnostics posés par des médecins qui auraient appliqué différents critères de diagnostic. Les résultats de cette étude sont similaires aux faits établis par les études sérologiques.

### **7.1.3 Sommaire des résultats de notre étude**

Notre étude, qui est aussi basée sur les registres cliniques, a démontré de façon significative que le potentiel d'accoucher est moindre, chez les femmes qui ont été exposées à une infection à *C. trachomatis*, avec un rapport de cote brut de 0,82 (IC à 95% : 0,67-0,99) alors que le RC ajusté pour l'âge et les autres infections vaginales est de 0,84 (0,69-1,02). L'impact de l'infection se manifeste particulièrement chez les femmes âgées entre 20 et 24 ans lorsque la durée de suivi est minimalement de 4 ans, suite au premier test à *C. trachomatis*. Le rapport de cote ajusté indique 0,71; IC 95% (0,53-0,94) lorsqu'il est stratifié pour le groupe des 20-24 ans ; il est sans effet chez les 15-19 ans.

On constate un risque significatif 3 fois plus élevé de développer une infertilité tubaire, RC brut de 2,81 (1,04-7,56), après avoir obtenu au moins une infection à *C. trachomatis*. Lorsqu'on ajuste pour l'âge, la tendance indique un RC ajusté de 1,52 (0,41-2,75).

Pour la grossesse ectopique, nous obtenons un RC brut de 0,88 (0,27-2,88) et un RC ajusté pour l'âge et le «nombre de tests de CT» de 0,64 (0,19-2,16).

Pour une interruption de grossesse spontanée, nous obtenons un RC brut de 1,64 (0,69-3,89) et un RC ajusté pour l'âge et le «nombre de tests de CT» de 1,55 (0,63-3,82).

Pour l'infertilité regroupée, nous obtenons un RC brut de 1.53 (0.89-2.76) et un RC ajusté pour l'âge et des infections génitales de 1,39 (0,76-2,54).

Pour une interruption volontaire de grossesse, nous obtenons un RC brut de 1.08 (0.58-2.03) et un RC ajusté pour l'âge et une infection génitale de 1,03 (0,55-2,95).

Les analyses multivariées effectuées sur la grossesse ectopique, l'interruption volontaire de grossesse et l'infertilité regroupée ont démontré de façon significative qu'un antécédent d'infection génitale apporte un risque de séquelle supplémentaire sur la santé génésique des femmes.

#### **7.1.4 Différences méthodologiques et comparaisons des résultats entre les études rétrospectives antérieures et notre étude**

L'étude de Andersen et al. (2005), Bakken et al. (2007), Low et al. (2006) et la nôtre, utilisent une méthodologie basée sur une cohorte rétrospective qui observe et analyse une infection à *C. trachomatis* dont l'examen de laboratoire s'est fait au moyen de la détection d'antigènes ou d'acides nucléiques.

Les études prospectives ou cas-témoin ont observé et analysé l'infection à *C. trachomatis* antérieure dont l'examen de laboratoire s'est fait au moyen de la sérologie.

Nos résultats sont parfois comparables à l'étude de Andersen et al. (2005), Bakken et al. (2007) et Low et al. (2006) avec qui nous partageons une méthodologie similaire, alors que d'autres résultats se rapprochent des conclusions d'études sérologiques.

Il a été clairement établi, avec les études de sérologie observant les infections antérieures, que *C. trachomatis* est responsable d'infertilité féminine. Cette association n'est pas représentée uniformément avec les études récentes observant les infections courantes.

Les auteurs des études de Andersen et al. (2005) et Bakken et al. (2007) indiquent qu'ils n'ont pas eu accès aux données sur l'utilisation de la contraception, l'activité sexuelle, ou l'intention de concevoir chez les femmes de leurs populations d'étude. La nôtre est déficiente pour ces variables quoiqu'on ait tenu compte d'autres variables de confusion potentielles telles que l'âge et certaines infections génitales. L'étude de Low et al. (2006) a pris en considération les facteurs socioéconomiques lors de ces analyses.

Le dépistage de l'infection à *C. trachomatis* n'était pas conseillé lors du suivi des études de Andersen et al. (2005) et Bakken et al. (2007) mais il l'était pour les femmes enceintes et les femmes âgées de 15 à 24 ans (ou 29 ans) lors du suivi de notre étude et celle de Low et al. (2006).

Au cours de la période de ces études rétrospectives de Andersen et al. (2005) et Bakken et al. (2007), il y a eu plusieurs changements dans la technologie de test vers des tests plus sensibles, alors que l'étude de Low et al. (2006) a utilisé une technologie de faible efficacité diagnostique. Nous pouvons supposer que ces études ont détecté principalement les femmes symptomatiques sans reconnaître efficacement les femmes ayant possiblement une infection asymptomatique.

Nous présumons, par contre, qu'une partie importante de nos participants ont découvert leur état infectieux envers une infection à *C. trachomatis* grâce à notre technologie de détection hautement sensible et spécifique. Cette technologie de détection et la méthode de dépistage instaurée par les lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement, suivies par les médecins, favorisent la détection des femmes asymptomatiques.

Nous n'avons pas réussi à démontrer un risque accru de grossesse ectopique, d'interruption de grossesse spontanée et d'interruption volontaire de grossesse, en présence d'une infection à *C. trachomatis* et d'un antécédent d'infection génitale (vaginose bactérienne). Nous croyons que l'absence de signification statistique de ces résultats provient du faible nombre de cas à analyser.

Il en est de même pour le faible nombre de réinfections à *C. trachomatis* à l'intérieur de la cohorte qui ne permet pas l'analyse de l'impact des réinfections sur les séquelles de reproduction.

## **7.2 Interprétation**

Une infection à *C. trachomatis* découverte à ses débuts puis traitée en temps opportun, ne développera pas de séquelles. Par contre, si elle est détectée après plusieurs mois, les séquelles vont probablement commencer à se manifester. Les infections symptomatiques qui se font traiter au moment propice se résolvent et amènent des résultats de fertilité normale alors que les infections asymptomatiques qui ne se font pas traiter, créent des dommages et n'apportent pas de diminution du taux de fertilité.

Les méthodologies de détection d'antigènes, utilisées en majorité par Andersen et al. (2005), Bakken et al. (2007), Low et al. (2006) sont moins sensibles et ne détectent pas facilement les femmes dont l'infection est en cours depuis plus de 24 semaines. Nous, par contre, détectons plus efficacement les infections qui

perdurent jusqu'à 72 semaines, grâce à la méthode PCR, qui est une méthodologie très sensible.

Alors, il semble que le groupe négatif des cohortes rétrospectives, se compose à la fois de femmes non infectées et de femmes dont l'infection n'a pas été diagnostiquée ni traitée. Cela s'explique par le fait que les infections à *C. trachomatis* sont asymptomatiques à 70%, chez les femmes infectées, et que les tests de diagnostics, utilisés pour leur étude, ne détectent pas les infections antérieures.

Les cohortes de Andersen et al. (2005), Bakken et al. (2007), Low et al. (2006) ne détectent pas efficacement les femmes asymptomatiques et se retrouvent alors dans le groupe des CT- pour un résultat de séquelles supérieures chez les non exposés. Ceci implique que l'infection n'a pas été traitée et que l'histoire naturelle n'a pas été affectée par le traitement.

À l'opposé, il semble que la méthode de dépistage hautement sensible utilisée lors de notre étude contribue à la détection des femmes qui font partie du 70% asymptomatiques et dont les séquelles sont probablement en cours.

En considérant les résultats obtenus par notre étude, comparativement à celles des études de Bakken, Low et Andersen, nous pensons que la méthodologie que nous avons utilisée pour reconnaître les infections est plus efficace pour détecter les infections asymptomatiques à long terme et assure un meilleur classement de l'exposition envers l'infection à *C. trachomatis*.

En plus de l'utilisation d'une technologie de détection hautement sensible et efficace, la mise en œuvre du modèle de dépistage inscrit dans les lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement a favorisé l'identification des femmes asymptomatiques.

En ce qui concerne l'évaluation du risque de développer un problème de fertilité féminine après une infection à *C. trachomatis* nous nous sommes concentrés sur les issues d'intérêt représentatives selon le nombre de cas ou leurs valeurs statistiques.

Les résultats de notre étude indiquent qu'une infection à *C. trachomatis* triple significativement le risque d'acquérir une infertilité tubaire parmi les femmes qui ont été suivies 4 ans après le premier test à *C. trachomatis*. Les analyses englobant la cohorte entière donne le même résultat malgré le fait qu'aucune femme n'a été diagnostiquée lors des premiers 4 ans de suivi.

En ce qui concerne la natalité, les analyses démontrent de façon significative que le potentiel d'accoucher est moindre chez les femmes qui ont été exposées à une infection à *C. trachomatis*. L'impact de l'infection se manifeste particulièrement chez les femmes âgées entre 20 et 24 ans lorsque la durée de suivi est minimalement de 4 ans suite au premier test à *C. trachomatis*. Il n'y a pas d'association chez les femmes âgées entre 15 et 19 ans. Ceci peut indiquer qu'une infection antérieure, non détectée ni éliminée, a proliféré et enclenché des dommages sur le système reproducteur de la femme. On peut se demander si le potentiel d'élimination naturelle de l'infection est aussi efficace lorsque la femme atteint la vingtaine.

Il est important de considérer les différents temps de suivi car l'effet délétère de l'infection se manifeste à différents moments selon l'issue observée. Un suivi inférieur à 4 ans ne constitue pas un intervalle suffisant pour observer l'infertilité tubaire mais ce n'est pas nécessairement le cas pour d'autres issues de reproduction telles que la naissance, la grossesse ectopique ou l'interruption de grossesse spontanée. De plus, ces observations apportent une compréhension accrue envers l'histoire naturelle de l'infection à *C. trachomatis*.

Les analyses de notre étude se font sur des données provenant de tests de laboratoire (*C. trachomatis*, herpès génital, vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*)

et de codes de diagnostic (infertilité tubaire, grossesse ectopique, interruption de grossesse spontanée, interruption volontaire de grossesse et accouchement) analysé au CHUS seulement. Ceci implique que les informations existant à l'extérieur du CHUS pour la même patiente ne sont pas inclus dans notre base de données. La non-exhaustivité de ces variables ne nous permet pas d'établir le lien exacte entre une infection à *C. trachomatis* et les issues de reproduction ainsi que l'impact des variables de confusions sur ces issues.

Étant donné que l'étude à devis rétrospectif utilise une base de données médico-administratives ne contenant pas tous les facteurs personnels, médicaux ou sociaux pouvant affecter la procréation d'une même patiente, il est prudent de considérer les résultats de cette étude avec conservatisme.

La revue de littérature indique que les femmes dépistées positives pour l'infection à *C. trachomatis* ont un potentiel reproductif inférieur à celles sans infection documentée, que la forme asymptomatique de l'infection se retrouve chez les femmes (70%) et chez les hommes (50%) (Geisler, 2010; Gottlieb et al., 2010a).

Nous savons qu'une infection à *C. trachomatis* asymptomatique permet une mise en place silencieuse et évolutive de séquelles sur le système génésique de la femme et que cette infection non traitée peut avoir été présente pour plusieurs mois, ou années, avant d'être détectée par un dépistage (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003a; Centers for Disease Control and Prevention, 2002; Haggerty et al., 2010; Ward et al., 2006).

Nous savons qu'une détection plus sensible permet une reconnaissance accrue parmi le 70% des femmes dont l'infection est asymptomatique (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé, 2003b; Agence de la santé publique du Canada, 2010b).

En considérant que la durée de l'infection à *C. trachomatis* peut être supérieure à un an et que la durée du développement des séquelles est inconnue, un dépistage annuel contribuerait à identifier un plus grand nombre de femmes dès le début de l'infection, et à recommander les traitements appropriés afin d'éviter que ne s'établissent et ne progressent des séquelles éventuelles ou permanentes. Il serait aussi souhaitable d'augmenter la prise de conscience des femmes (et des hommes) envers ces risques et de les encourager à se faire dépister.

Une détection précoce des infections à *C. trachomatis* et des traitements recommandés en temps opportun apporterait probablement une amélioration du taux de natalité tout en contribuant à alléger le fardeau économique et le fardeau sociétal.

### **7.3 Forces de l'étude**

Les forces de l'étude se portent principalement sur l'ampleur de l'échantillon et sur le type de devis utilisé qui est rapide et économique, en plus d'un temps de suivi dont la médiane est de 7 ans avec une variation s'échelonnant jusqu'à 17 ans.

Une étude de cohorte rétrospective est le deuxième devis le plus rigoureux, après une étude prospective, parmi les études épidémiologiques non expérimentales. Ce devis permet d'évaluer l'incidence d'une maladie et le risque relatif avec le moins de biais possible, permet de vérifier statistiquement une hypothèse, est appropriée pour observer les résultats à long terme et convient particulièrement à l'étude des maladies (ou infections) fréquentes. La cause et l'effet sont déjà observables au moment où commence l'étude et cela nous a permis de faire l'examen de plusieurs effets (accouchement, infertilité tubaire, grossesse ectopique, interruption de grossesse spontanée et interruption volontaire de grossesse) découlant de la même exposition.

Une des forces importantes de l'étude est l'utilisation de la même méthode de diagnostic pour l'examen de l'infection à *C. trachomatis* tout au long de l'étude. De plus, cette méthode, hautement sensible et spécifique, permet une meilleure détection d'une infection asymptomatique.

#### **7.4 Limites de l'étude**

Un certain nombre de limitations à notre étude doivent être reconnues. Elles se situent au niveau de l'information recueillie, du traitement des données et du type d'échantillon. Elles ont un impact sur la validité et la fidélité des instruments de mesure utilisés.

Malgré une collecte d'information échelonnée sur 17 années et la présence de 6,774 femmes à l'intérieur de la cohorte, les occurrences de certaines variables de notre échantillon se retrouvent parfois à un seuil minimal pour une analyse statistiquement satisfaisante. Ceci se reflète sur les résultats de nos analyses.

Par exemple, la récurrence de l'infection à *C. trachomatis* et les séquelles de reproduction, telles que l'infertilité tubaire ou la grossesse ectopique, ne sont présentes que dans une proportion de 1% alors que variables de confusion ne dépassent pas une présence de 3,0%. Ceci restreint la possibilité d'obtenir des résultats statistiquement significatifs et ne permet pas l'analyse de la récurrence de l'infection qui était un objectif majeur de l'étude. Un nombre plus élevé d'individus ayant les caractéristiques recherchées pourrait amener des résultats plus probants.

Cette limite importante peut s'expliquer par la non-exhaustivité des issues recherchées. Seules les issues ayant mené à une visite ou une hospitalisation au CHUS sont accessibles par CIRESSS. Ceci exclut toutes les patientes, ayant eu des interruptions volontaires de grossesse ou des interruptions de grossesse spontanées, qui ont consulté à une clinique de planning ou dans un centre non associé au CHUS.

De plus, ces femmes doivent avoir obtenu, dans un premier temps, un test à *C. trachomatis* commandé et analysé au CHUS. Ceci nécessite d'avoir consulté un médecin du CHUS ou d'avoir été référé à un médecin du CHUS pour que les informations apparaissent dans la base de données car autrement, elles ne font pas partie de la population à l'étude et leurs issues de reproduction ne seront pas comptabilisées.

Il en va de même pour les variables confondantes de l'étude. Les informations concernant les infections à *N. gonorrhoeae*, herpès génital, vaginose bactérienne ne sont incluses que si elles ont été analysées à la demande du CHUS et non par un centre à l'extérieur du CHUS.

Comme notre échantillon fait l'objet de critères très spécifiques nous devons être prudents avant de généraliser à la population du Québec ou du Canada.

Il faudra aussi considérer que la durée de suivi est différente pour chaque patiente. Un individu suivi pendant 4 années aura probablement moins d'infections et de séquelles que s'il est suivi durant 17 années.

Une autre limite est qu'on assume que la date du test est la date de l'acquisition de l'infection alors qu'un test positif peut ne pas indiquer une infection nouvellement acquise.

On ne considère les issues de reproduction suivantes (naissances, infertilité tubaire, grossesse ectopique et interruption volontaire de grossesse) que suite à un intervalle de temps d'un an après une infection à *C. trachomatis* (6 mois pour les interruptions de grossesse spontanées). Ceci peut diminuer le nombre d'issues comptabilisés et sous-estimer le risque.

L'étude porte sur l'utilisation d'ensembles de données de routine dont les résultats ont été définis par les codes CIM de dossiers de sortie d'hôpital. Ces codes

proviennent de diagnostics posés par les médecins qui peuvent avoir appliqué différents critères de diagnostic. Il faut s'attendre à ce qu'un médecin juge approprié de faire une demande d'examen si une personne manifeste des comportements sexuels à risque élevé envers une infection à *C. trachomatis*.

Une étude prospective plus puissante contenant des informations supplémentaires sur des variables de confusion potentielles, obtenu au moyen d'entrevues avec les patientes aurait mieux répondu à l'objectif de l'étude. Par contre, un suivi temporel prospectif de 17 ans, qui implique l'observation de 6,000 patientes, nécessiterait plusieurs ressources humaines spécialisées et aurait de grosses implications financières. Ceci aurait été difficile pour une étude effectuée dans le cadre d'une maîtrise.

## **7.5 Biais**

### **7.5.1 Biais de sélection**

Un biais de sélection est un biais lié aux procédures de recrutement des sujets de l'étude. Il y a biais de sélection lorsque la relation entre exposition et maladie est différente chez les sujets éligibles pour l'étude et chez les sujets effectivement inclus (Gregg, 2002).

L'échantillon provient de patientes qui consultent dans un milieu hospitalier plutôt que dans une clinique médicale ce qui peut affecter la représentativité.

La procédure de recrutement des sujets de l'étude a apporté une différence entre l'échantillon visé et l'échantillon obtenu. Au départ, nous voulions obtenir une population de femmes qui ont eu des tests à Sherbrooke, pendant la période choisie.

Comme il y a une différence entre les échantillons prélevés au CHUS et ceux analysés au CHUS, la résultante fut l'autorisation de ne recueillir que les données des femmes dont les tests ont été prélevés au CHUS.

Notre échantillon provient alors de patientes qui, à la fois, se sont présentées au CHUS pour leurs soins et dont les tests ont été prélevés et analysés au CHUS. Les patientes dont les échantillons ont été prélevés ailleurs qu'au CHUS tel que dans des cliniques de médecins, de planification familiale ou dans un Centre local de services communautaires (CLSC) ne sont pas incluses dans l'échantillon à l'étude.

Puisque le CHUS est l'hôpital où la plupart des femmes accouchent, la représentativité des femmes qui accouchent devrait être assez complète pour la région. Par contre, le premier critère qui nécessite l'obtention d'un résultat de test qui a été prélevé et analysé au CHUS peut avoir restreint l'entrée de ces femmes à l'intérieur de la cohorte.

### **7.5.2 Biais d'information**

Un biais d'information est un biais résultant d'erreurs de classement portant sur la maladie ou sur l'exposition (Gregg, 2002).

Pour le biais d'information, nous devons nous assurer qu'il n'y a pas d'erreur d'identification et de mesure de la maladie ou de l'exposition et faire un bon suivi du patient dans le temps.

Plus de la moitié de toutes les infections à *C. trachomatis* sont asymptomatiques dans la population féminine en général. Ceci apporte une limite à l'étude car le statut de la présence de l'infection à *C. trachomatis* peut avoir été mal classé chez les patientes sans une documentation appropriée. La détermination d'une infection à *C. trachomatis* a été fondée uniquement sur l'examen des dossiers

cliniques et de laboratoire et non sur un examen du sérum des anticorps de *C. trachomatis* qui est nécessaire pour déceler les infections antérieures.

Il est, alors difficile de déterminer le nombre d'infections à *C. trachomatis* qu'une femme a eu sans vérification clinique. Même en obtenant les résultats de laboratoire sur plusieurs années, on ne peut garantir que toutes les infections aient été décelées.

L'observation des séquelles peut aussi être biaisée. La durée du développement des séquelles est inconnue. Une prémisse de l'étude considère un laps de temps de 12 mois, au minimum, avant l'observation des issues de reproduction. Une manifestation des séquelles avant la période d'un an apportera une sous-estimation des problèmes de reproduction. Il est nécessaire d'avoir consulté ou d'avoir été référé à un médecin du CHUS pour que les informations aient été documentées dans la base de données.

On ne constate les séquelles qu'à partir des données incluses dans la base de données, et vu que l'infertilité est une complication tardive qui se manifeste sur un laps de temps s'échelonnant de quelques mois à quelques années, le déménagement d'un individu dans une autre région ou un temps de suivi inférieur à la manifestation de la séquelle peut nous amener à sous-estimer l'ampleur des séquelles réelles. Nos données de l'infertilité proviennent essentiellement de la clinique d'infertilité du CHUS. Une patiente qui a consulté son médecin personnel seulement ne sera probablement pas catégorisée comme infertile dans la base de données.

Le mouvement des patients dans la région, par leurs arrivées ou leurs départs, crée une fluctuation de la cohorte. Un accouchement dans autre région créera une sous-estimation du taux de fertilité, par contre, on croit que le mouvement est balancé dans les deux groupes.

En ce qui concerne la bonne mesure de la maladie ou de l'exposition, il faut noter que lorsqu'il y a plusieurs séquelles chez une patiente, celles-ci n'ont pas été prises en compte ni analysées et que chaque séquelle a été analysée individuellement.

La différence méthodologique des études recensées peut aussi apporter un biais. La comparaison de nos résultats se fait avec des études qui ont utilisé des populations différentes, ont mis l'accent sur des critères différents ou ont utilisé des définitions différentes de leur variables.

La méthodologie de détection de l'infection à *C. trachomatis* est différente dans chaque étude, alors il est difficile d'établir une comparaison juste.

En ce qui concerne l'information recueillie à partir des dossiers cliniques et médico-administratifs, l'origine du diagnostic d'infertilité n'est pas incluse avec les données recueillies alors qu'il serait utile d'en comprendre la raison. Il en est de même pour la cause des examens de laboratoire. Nous ne savons pas s'ils ont été effectués pour des fins diagnostiques (symptôme) ou suivant un programme de dépistage. Il est possible qu'il y ait eu des erreurs soit de diagnostic de la part du médecin ou de codification par le centre de collecte, quoique généralement, la nature de ces bases de données assure un seuil acceptable de qualité.

L'information recueillie provient d'une seule source et aucune évaluation clinique n'a été faite au début de l'étude.

### **7.5.3 Biais de confusion**

Un facteur de confusion est un facteur qui perturbe l'association entre l'exposition étudiée et la maladie. Une variable est un facteur de confusion si elle est liée à l'exposition étudiée et si elle est associée à la maladie chez les non-exposés. Il est possible de contrôler un facteur de confusion au niveau de la planification de l'étude et au niveau de l'analyse (Gregg, 2002).

Différents facteurs de confusion peuvent affecter les résultats de notre étude. Une liste des facteurs de confusion potentiels a été répertoriée à partir de la recension littéraire afin de pouvoir en tenir compte, facteurs tels que l'âge, et certaines infections génitales: herpès génital, vaginose bactérienne et *N. gonorrhoeae*. Malgré la connaissance de la présence de ces infections, nous n'avons pas évalué la relation temporelle.

Nous ne possédons pas d'information concernant *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) et l'indice de masse corporelle. Le premier n'était pas disponible dans la base de données CIRESSS alors que le deuxième n'était présent qu'à 2% ce qui en exclut l'analyse.

En ce qui concerne le facteur de risque d'infection, on utilise la variable «nombre de tests à CT» en tant que marqueur 1) de risque envers une infection à *C. trachomatis* ou 2) d'instabilité d'un individu dans ses relations sexuelles. Premièrement, si une personne manifeste des comportements sexuels à risque élevé envers une infection à *C. trachomatis*, il faut s'attendre à ce qu'un médecin juge approprié de faire une demande d'examen. Par contre, ceci est laissé au jugement du médecin traitant et n'implique pas une règle uniforme par tous les médecins et pour toutes les patientes. Deuxièmement, on peut aussi supposer qu'une personne qui subit plusieurs examens à *C. trachomatis* n'a pas un partenaire stable et ne cherche probablement pas à concevoir. Mais en même temps, donc troisièmement, un test à *C. trachomatis* est recommandé par défaut lors de l'examen des issues suivantes : diagnostic de grossesse, infertilité tubaire ou interruption volontaire de grossesse.

Néanmoins, il faut souligner l'ajout d'une restriction supplémentaire pour satisfaire une considération clinique. Étant donné qu'un test à *C. trachomatis* est recommandé par défaut lors de l'examen des issues suivantes : accouchement, diagnostic d'infertilité tubaire ou d'interruption volontaire de grossesse, il a été

décidé que la variable «nombre de tests à CT» ne sera pas considérée lors des analyses de régression.

Du point de vue fertilité, une personne qui n'utilise pas de préservatif ou qui prend des anovulants tout en ayant des activités sexuelles aura un risque accru d'acquérir une infection quoique les issues de fertilité probables soient opposées. Par contre, une personne ayant un partenaire stable sera moins à risque de contracter une infection et plus portée à envisager la conception. On peut aussi supposer qu'après avoir établi une relation stable, la femme va probablement diminuer le «nombre de tests à CT». Nous pouvons alors supposer que le groupe avec peu de tests sera enrichi en femmes ayant une relation stable.

Un autre facteur que nous n'étions pas en mesure de contrôler est l'absence de données sur les activités comportementales pertinentes à la reproduction telles que le désir de procréer, l'utilisation de contraception, la fréquence des activités sexuelles ou le recours aux soins de santé. Le fait d'utiliser un préservatif apporte une protection contre l'infection mais diminue la possibilité de concevoir. Une femme utilisant la pilule anticonceptionnelle peut être plus active sexuellement que celle qui ne l'utilise pas. Vu que ceci augmente le risque d'infection, le médecin qui lui fait une ordonnance recommandera aussi un test pour la détection de *C. trachomatis*. Il y a un risque plus élevé d'obtenir une infection à *C. trachomatis* sans affecter le potentiel de fertilité. Une personne qui n'utilise pas de préservatif ou qui prend des anovulants tout en ayant des activités sexuelles aura un risque accru d'acquérir une infection à *C. trachomatis* mais le potentiel de fertilité est respectivement favorable ou non favorable selon la méthode de contraception.

Il est à noter que le «nombre de tests de CT» est considéré ici comme un proxy d'un comportement plus à risque. La sélection des patientes s'est faite à l'âge où le risque d'acquérir une infection à *C. trachomatis* est plus élevé mais où le désir de

fonder une famille n'est pas encore très présent. Nous les avons, alors, suivies durant les années où l'incidence de grossesses est prédominante.

## CONCLUSIONS

Notre étude semble indiquer qu'une infection à *C. trachomatis* peut potentiellement contribuer à l'infertilité tubaire ainsi qu'à diminuer le potentiel de natalité.

L'effet délétère de l'infection à *C. trachomatis* sur la natalité semble se manifester particulièrement chez les femmes âgées entre 20 et 24 ans lorsque la durée de suivi est minimalement de 4 ans suite au premier test à *C. trachomatis*.

Considérant que l'étude rétrospective de données médico-administratives ne contient pas tous les facteurs médicaux ou sociaux pouvant affecter la procréation, il est prudent de considérer les résultats de cette étude avec conservatisme.

Considérant que la revue littéraire apporte des conclusions similaires, nous croyons que lorsque l'infection à *C. trachomatis* est découverte à ses débuts puis traitée au moment opportun, le développement de séquelles sera évité ce qui favoriserait probablement le taux de natalité.

Nous croyons que la détection et le traitement de l'infection à *C. trachomatis* doit se faire, particulièrement chez les femmes asymptomatiques, avant l'évolution des séquelles. La fréquence du dépistage doit se produire à un rythme qui permet une détection précoce de l'infection.

Des traitements recommandés en temps opportun apporteraient probablement une amélioration du taux de natalité, allégeraient le fardeau sociétal ainsi que le fardeau économique sur le système de santé.

## RECOMMANDATIONS ET RECHERCHES FUTURES

Comme une infection à *C. trachomatis* est une cause évitable de problèmes de fertilité, le dépistage et le traitement efficace de celle-ci devient un problème de santé publique qui nécessite l'implication des autorités de santé publique, des professionnels de la santé, d'organismes subventionnaires et d'organismes de recherche pour sa résolution.

Le dépistage de l'infection à *C. trachomatis* a été instauré pour diminuer son incidence afin de protéger le potentiel génésique des femmes. Pourtant, l'incidence de cette infection est croissante, tant au Québec qu'au Canada, depuis plus de 15 ans. Il semble alors nécessaire de modifier la stratégie de dépistage pour améliorer ces résultats.

Nous savons qu'une infection à *C. trachomatis* asymptomatique permet une mise en place silencieuse et évolutive de séquelles sur le système génésique de la femme et que cette infection non traitée peut avoir été présente pour plusieurs mois, ou années, avant d'être détectée par un dépistage.

Nous savons qu'une détection plus sensible permet une reconnaissance accrue parmi le 70% des femmes dont l'infection est asymptomatique.

En considérant que la durée de l'infection à *C. trachomatis* peut être supérieure à un an, un dépistage annuel contribuerait à identifier le début de l'infection et permettrait de mettre en place le régime de traitement opportun afin d'éviter l'installation et la progression des séquelles éventuelles ou permanentes.

Toujours en considérant le développement asymptomatique des séquelles associées à une infection à *C. trachomatis*, il serait souhaitable d'augmenter la prise de conscience des femmes (et des hommes) envers ces risques et de les encourager à se faire dépister et traiter si nécessaire.

Afin d'améliorer le pronostic des femmes qui ont une infection asymptomatique à *C. trachomatis*, et aider les familles affectées dans leurs buts de procréation il est proposé :

- de revoir les lignes directrices concernant le dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang,
- d'intensifier la fréquence de dépistage, préférentiellement annuellement, pour favoriser la détection de l'infection avant que les effets pernicieux ne s'instaurent sur le système reproducteur de la femme,
- d'augmenter la prise de conscience des femmes et des hommes envers les risques d'une infection à *C. trachomatis* sur le potentiel de reproduction de la femme,
- d'augmenter la sensibilisation des femmes et des hommes sur la transmission et les méthodes de protection envers une infection à *C. trachomatis*,
- d'accroître la prise de conscience des femmes sur les symptômes d'une infection à *C. trachomatis*, d'une salpingite ou d'une atteinte inflammatoire pelvienne.
- d'intensifier les efforts visant à traiter les partenaires sexuels masculins et dépister les réinfections

En considérant qu'une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de l'infection à *C. trachomatis* chez les humains peut avoir des conséquences favorables pour son dépistage ainsi que sur les recommandations de son traitement, nous croyons que des recherches supplémentaires sont nécessaires pour en éclaircir la cause.

Il est alors suggéré d'explorer ou de clarifier par des études futures :

- l'évolution de l'infection à *C. trachomatis* chez la femme afin de déterminer le moment où débutent l'inflammation et les dommages aux trompes à la suite de l'acquisition de l'infection
- l'impact de l'infection à *C. trachomatis*, et d'une infection génitale antécédente ou simultanée, sur la fertilité des femmes,
- l'établissement des effets, à court et long terme, de la récurrence de *C. trachomatis* sur le potentiel de reproduction de la femme par l'utilisation d'importants échantillons de participantes afin de fournir une puissance suffisante pour évaluer les associations,
- le moment opportun pour traiter une infection afin d'en éviter les séquelles éventuelles.

Il est aussi suggéré de refaire

- une étude de cohorte rétrospective étendue qui englobe des données de niveau régional telles que des informations sur les centres de soins, les cliniques familiales externes et les données de la RAMQ. Ceci permettrait d'augmenter la puissance de l'étude, d'en minimiser les limites et d'étendre sa portabilité.
- une étude prospective plus puissante contenant des informations supplémentaires sur des variables de confusion potentielles, obtenu au moyen d'entrevues avec les patientes.

## **RETOMBÉES DE L'ÉTUDE**

Des études québécoises et canadiennes sont nécessaires pour appuyer les recommandations de dépistage. Nous espérons que ces évidences supplémentaires seront utiles et bénéfiques aux programmes de lutte contre l'infection à *C. trachomatis*, éclaireront les lignes directrices et contribueront à l'amélioration de la prévention, de la sensibilisation et du pronostic de reproduction de la femme.

## REMERCIEMENTS

Arrivée au terme de la rédaction de ce mémoire, il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma gratitude et mes remerciements à tous ceux qui, par leur enseignement, leur soutien et leurs conseils, m'ont aidée à sa réalisation.

Je tiens en tout premier lieu à remercier mes deux directeurs de recherche, les professeurs François Milord et Eric Frost pour leurs qualités complémentaires ainsi qu'humaines et scientifiques, grâce auxquelles ce projet a pu se concrétiser.

Le Professeur Eric Frost qui a été à l'origine de la conception de ce projet de recherche a su transmettre, malgré ses charges académiques et professionnelles, sa passion, et ses connaissances scientifiques nécessaires à la réussite de cette recherche. Sa générosité, sa réassurance et sa patience m'ont été d'une aide précieuse.

Ma gratitude s'adresse grandement, également, au Professeur François Milord qui m'a honorée de sa confiance en acceptant d'agir en tant que directeur et spécialiste en santé communautaire. Ses conseils judicieux, son apport scientifique et méthodologique, son sens critique, sa grande expérience, son aide, sa disponibilité constante et son calme rassurant ont été un soutien précieux tout au long de la réalisation de cette recherche.

Je tiens à souligner l'apport significatif de Nathalie Carrier, statisticienne du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS), qui m'a apporté son aide compétente et efficace dans le choix des techniques statistiques, dans l'analyse des résultats obtenus et m'a grandement aidée à créer ma base d'analyse.

Je tiens également à remercier Mendy Malachy, archiviste médicale de l'Info-centre du CHUS, pour son aide, ses explications et sa fiabilité tout au long du projet de recherche, en plus de son aide dans la collecte des données qui font l'objet de ce travail.

J'aimerais aussi remercier Dr Marc Steben, médecin-conseil à la direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels de l'Institut national de santé publique du Québec, pour son soutien et ses éclaircissements sur le sujet de la recherche.

Je remercie grandement et sincèrement Mireille Desautels pour ses corrections rigoureuses et tout le temps qu'elle a consacré aux multiples lectures de ce document.

Et particulièrement, je remercie Linda Pelude, épidémiologiste principale de la division de la surveillance et de l'épidémiologie du Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections de l'Agence de la santé publique du Canada. Son expérience, ses connaissances scientifiques et ses encouragements furent d'un grand soutien et m'ont permis d'augmenter le niveau de qualité de la recherche et des analyses statistiques.

Je souhaite remercier mes enfants et ma belle-fille : Lee Bourgoin, Quentin-Richard Bourgoin et Maude Desautels, pour leur amour, patience, compréhension et encouragements; sans ceux-ci, la réalisation de ce projet aurait été très ardue.

Au terme de ces remerciements, j'aspire particulièrement à témoigner ma reconnaissance à mon compagnon de vie, Michel Desautels, pour m'avoir encouragée à entreprendre ces études et m'avoir transmis sa passion et sa vision du domaine de la santé. Ses conseils, ses encouragements et son soutien incommensurable m'ont grandement aidée dans l'accomplissement de ce travail.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Agence de la santé publique de Canada., Smylie, L., Lau, P., Lerch, R., Kennedy, C., Bennett, R., Diener, A. (2011a). Le fardeau économique de l'infection à chlamydia trachomatis et de la gonorrhée au Canada [Abstract]. *Sexually Transmitted Infections*, 87(1) A156. doi: 10.1136/sextrans-2011-050108.135

Agence de la santé publique de Canada., Smylie, L., Lau, P., Lerch, R., Kennedy, C., Bennett, R., Soon, C. (2011b). Le fardeau économique de l'infection à chlamydia trachomatis et de la gonorrhée au Canada. Unpublished manuscript

Agence de la santé publique du Canada. (2006a). Le guide canadien de médecine clinique préventive. ().

Agence de la santé publique du Canada. (2006b). Nombre de cas déclarés de Chlamydia trachomatis au Québec en 2004. Retrieved, 2012

Agence de la santé publique du Canada. (2007). Rapport de surveillance canadien 2004 sur les infections transmises sexuellement – supplément

Agence de la santé publique du Canada. (2010a). Le fardeau économique de la maladie au Canada. Retrieved 03/21, 2010, from <http://www.phac-aspc.gc.ca/ebic-femc/index-fra.php>

Agence de la santé publique du Canada. (2010b). Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement (Mise-à-jour 2010)

Agence de la santé publique du Canada. (2010c). Rapport sur les infections transmissibles sexuellement au Canada : 2008. ().

Agence de la santé publique du Canada. (2011c). Cas signalés et taux de l'infection à Chlamydia trachomatis selon la province/le territoire et le sexe, 1991-2010.

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. (2003a). Évaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à Chlamydia trachomatis en France [Tome 2]. No. Tome 2).

Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. (2003b). Place des techniques de biologie moléculaire dans l'identification des infections uro-génitales basses à chlamydia trachomatis [Tome 1]. No. Tome 1).

- Ancelle, T. (2002). *Statistique Épidémiologie*. (Maloine. ed.). France.:
- Andersen, B., Ostergaard, L., Moller, J. K., & Olesen, F. (1998). Home sampling versus conventional contact tracing for detecting chlamydia trachomatis infection in male partners of infected women: Randomised study. *British Medical Journal*, 316(7128),350-351.
- Andersen, B., Ostergaard, L., Puho, E., Skriver, M. V., & Schonheyder, H. C. (2005). Ectopic pregnancies and reproductive capacity after chlamydia trachomatis positive and negative test results: A historical follow-up study. *Sexually Transmitted Diseases*, 32(6), 377-381.
- Association des gestionnaires de l'information de la santé du Québec. (2011). Rôles de l'archiviste médical. Retrieved Février/2013, 2013, from <http://www.agisq-quebec.ca/profession/devenir-archiviste-medical>
- Bakken, I. J., Skjeldestad, F. E., Lydersen, S., & Nordbo, S. A. (2007). Births and ectopic pregnancies in a large cohort of women tested for chlamydia trachomatis. *Sexually Transmitted Diseases*, 34(10), 739-743.
- Bignell, C. J. (1997). Chlamydial infection in obstetrics and gynaecology. *Current Obstetrics and Gynaecology*, 7(2), 104-109.
- Boivin, J., Bunting, L., Collins, J. A., & Nygren, K. G. (2009). Reply: International estimates on infertility prevalence and treatment seeking: Potential need and demand for medical care. *Hum.Reprod.*, 24(9), 2380-2383.
- Carey, A. J., & Beagley, K. W. (2010). Chlamydia trachomatis, a hidden epidemic: Effects on female reproduction and options for treatment. *American Journal of Reproductive Immunology*, 63(6), 576-586.
- Cates, W.,Jr, & Wasserheit, J. N. (1991). Genital chlamydial infections: Epidemiology and reproductive sequelae. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 164(6 Pt 2),1771-1781.
- Center for Public Health Preparedness, University of North Carolina. (2011). Focus on field epidemiology. ().University of North Carolina.
- Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia. (2002). U.S. centers for disease control and prevention guidelines for the treatment of sexually transmitted diseases: An opportunity to unify clinical and public health practice. *Annals of Internal Medicine*, 137(4), 255-262.
- Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke. (2011). Centre informatisé de recherche évaluative en services et soins de santé. ().

Chandra, A., & Gray, R. H. (1991). Epidemiology of infertility. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 3(2), 169-175.

Cohen, C. R., & Brunham, R. C. (1999). Pathogenesis of chlamydia induced pelvic inflammatory disease. *Sexually Transmitted Infections*, 75(1), 21-24.

Dadamessi, I., Eb, F., & Betsou, F. (2005). Combined detection of chlamydia trachomatis-specific antibodies against the 10 and 60-kDa heat shock proteins as a diagnostic tool for tubal factor infertility: Results from a case-control study in cameroon. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 45(1), 31-35.

Darville, T., & Hiltke, T. J. (2010). Pathogenesis of genital tract disease due to chlamydia trachomatis. *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S114-25.

Fortin, M., Côté, J., & Filion, F. (1996). *Fondements et étapes du processus de recherche*. Chenelière Éducation.

Frost, E., Collet, M., Reniers, J., Leclerc, A., Ivanoff, B., & Meheus, A. (1987). Importance of chlamydial antibodies in acute salpingitis in central africa. *Genitourinary Medicine*, 63(3), 176-178.

Geisler, W. M. (2010). Duration of untreated, uncomplicated chlamydia trachomatis genital infection and factors associated with chlamydia resolution: A review of human studies. *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S104-13.

Geisler, W. M., Wang, C., Morrison, S. G., Black, C. M., Bandea, C. I., & Hook, E. W., 3rd. (2008). The natural history of untreated chlamydia trachomatis infection in the interval between screening and returning for treatment. *Sexually Transmitted Diseases*, 35(2), 119-123.

Gottlieb, S. L., Berman, S. M., & Low, N. (2010a). Screening and treatment to prevent sequelae in women with chlamydia trachomatis genital infection: How much do we know? *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S156-67.

Gottlieb, S. L., Brunham, R. C., Byrne, G. I., Martin, D. H., Xu, F., & Berman, S. M. (2010b). Introduction: The natural history and immunobiology of chlamydia trachomatis genital infection and implications for chlamydia control. *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S85-7.

Gottlieb, S. L., Martin, D. H., Xu, F., Byrne, G. I., & Brunham, R. C. (2010c). Summary: The natural history and immunobiology of chlamydia trachomatis genital infection and implications for chlamydia control. *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S190-204.

Gregg, M. B. (2002). *Field epidemiology*

Haggerty, C. L., Gottlieb, S. L., Taylor, B. D., Low, N., Xu, F., & Ness, R. B. (2010). Risk of sequelae after chlamydia trachomatis genital infection in women. *Journal of Infectious Diseases*, 201(Suppl 2), S134-55.

Hillis, S. D., Owens, L. M., Marchbanks, P. A., Amsterdam, L. F., & Mac Kenzie, W. R. (1997a). Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 176(1 Pt 1), 103-107.

Hillis, S. D., Owens, L. M., Marchbanks, P. A., Amsterdam, L. F., & Mac Kenzie, W. R. (1997b). Recurrent chlamydial infections increase the risks of hospitalization for ectopic pregnancy and pelvic inflammatory disease. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 176(1 Pt 1), 103-107.

Hollegaard, S., Vogel, I., Thorsen, P., Jensen, I. P., Mordhorst, C. -, & Jeune, B. (2007). Chlamydia trachomatis C-complex serovars are a risk factor for preterm birth. *In Vivo*, 21(1), 107-112.

Holmes, K. K., Mardh, P. A., Sparling, P. F., Wiesner, P. J., Cates, W., Jr, Lemon, S. M., . . . Stamm, W. E. (1990). *Sexually transmitted diseases*, second edition. McGraw-Hill Information Services Company Health Profession Division.

Holmes, K. K., Sparling, P. F., Stamm, W. E., Piot, P., Wasserheit, J. N., Corey Lawrence, . . . Watts D. Heather. (2008). *Sexually transmitted diseases 4th edition* McGraw Hill Medical.

Institut de la statistique du Québec. (2011). *Naissances et taux de fécondité selon l'âge de la mère*, Québec.

Institut national de santé publique du Québec. (2008). *Évaluation du programme québécois de gratuité des médicaments pour le traitement des infections transmissibles sexuellement, de 2000 à 2004.* ().Institut national de santé publique du Québec.

Jolly, A. M., Orr, P. H., Hammond, G., & Young, T. K. (1995). Risk factors for infection in women undergoing testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in Manitoba, Canada. *Sexually Transmitted Diseases*, 22(5), 289-295.

Keltz, M. D., Gera, P. S., & Moustakis, M. (2006). Chlamydia serology screening in infertility patients. *Fertility & Sterility*, 85(3), 752-754.

LaVerda, D., Kalayoglu, M. V., & Byrne, G. I. (1999). Chlamydial heat shock proteins and disease pathology: New paradigms for old problems?. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 7(1-2) (pp 64-71), ate of Pubaton: 1999.

Le manuel Merck de l'information médicale. (2004). Problèmes de santé des femmes - section 22. (Deuxième édition ed., )

Lepine, L. A., Hillis, S. D., Marchbanks, P. A., Joesoef, M. R., Peterson, H. B., & Westrom, L. (1998). Severity of pelvic inflammatory disease as a predictor of the probability of live birth. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 178(5), 977-981.

Low, N., Egger, M., Sterne, J. A. C., Harbord, R. M., Ibrahim, F., Lindblom, B., & Herrmann, B. (2006). Incidence of severe reproductive tract complications associated with diagnosed genital chlamydial infection: The uppsala women's cohort study. *Sexually Transmitted Infections*, 82(3), 212-218. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/sti.2005.017186>

McCormack, W. M., Rosner, B., McComb, D. E., Evrard, J. R., & Zinner, S. H. (1985). Infection with chlamydia trachomatis in female college students. *American Journal of Epidemiology*, 121(1), 107-115.

Merck manual of medical information. (2004). Women's health issues - section 22. (Second home edition ed., pp. 1377-1379) Merck & Co., Inc.

Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. (2006). Le guide québécois de dépistage des infections transmissibles sexuellement et par le sang.

Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec. (2011). Portrait des infections transmissibles sexuellement et par le sang (ITSS) au Québec, année 2010 (et projection 2011).

Navarro, C., Jolly, A., Nair, R., & Chen, Y. (2002). Risk factors for genital chlamydial infection. *Canadian Journal of Infectious Diseases*, 13(3), 195-207.

Norris Sonya. (2001). Infertilité : Prévalence, causes, tendances et traitements. ().Bibliothèque du Parlement, Canada.

Paavonen, J., & Eggert-Kruse, W. (1999). Chlamydia trachomatis: Impact on human reproduction. *Human Reproduction Update*, 5(5), 433-447.

Peduzzi, P., Concato, J., Kemper, E., Holford, T. R., & Feinstein, A. R. (1996). A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *Journal of Clinical Epidemiology*, 49(12), 1373-1379.

Polit, D. F., & Beck, C. T. (Eds.). (2004). *Nursing research : Principles and methods* (7e éd. ed.). Philadelphie: Lippincott, Williams and Wilkins.

Régie de l'assurance-maladie du Québec. (2011). *Interruptions volontaires de grossesse, hystérectomies et stérilisations par groupe d'âge*, Québec.

Schillinger, J. A., Kissinger, P., Calvet, H., Whittington, W. L. H., Ransom, R. L., Sternberg, M. R., . . . Fortenberry, J. D. (2003). Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated chlamydia trachomatis infection among women: A randomized, controlled trial. *Sexually Transmitted Diseases*, 30(1),49-56.

Siemer, J., Theile, O., Larbi, Y., Fasching, P. A., Danso, K. A., Kreienberg, R., & Essig, A. (2008). Chlamydia trachomatis infection as a risk factor for infertility among women in ghana, west africa. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 78(2), 323-327.

van Hamont, D., Nissen, L. H., Siebers, A. G., Hendriks, J. C., Melchers, W. J., Kremer, J. A., & Massuger, L. F. (2006). Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Human Reproduction*, 21(9), 2359-2363.

Ward, B., Rodger, A. J., & Jackson, T. J. (2006). Modelling the impact of opportunistic screening on the sequelae and public healthcare costs of infection with chlamydia trachomatis in australian women. *Public Health*, 120(1), 42-49

Weber, D. (2012). Evidence-based medicine; what is it, how does it work and what does it tell us about our medicine? ().

Westrom, L. V. (1996). Chlamydia and its effect on reproduction. *Journal of the British Fertility Society*, 1(1), 23-30.

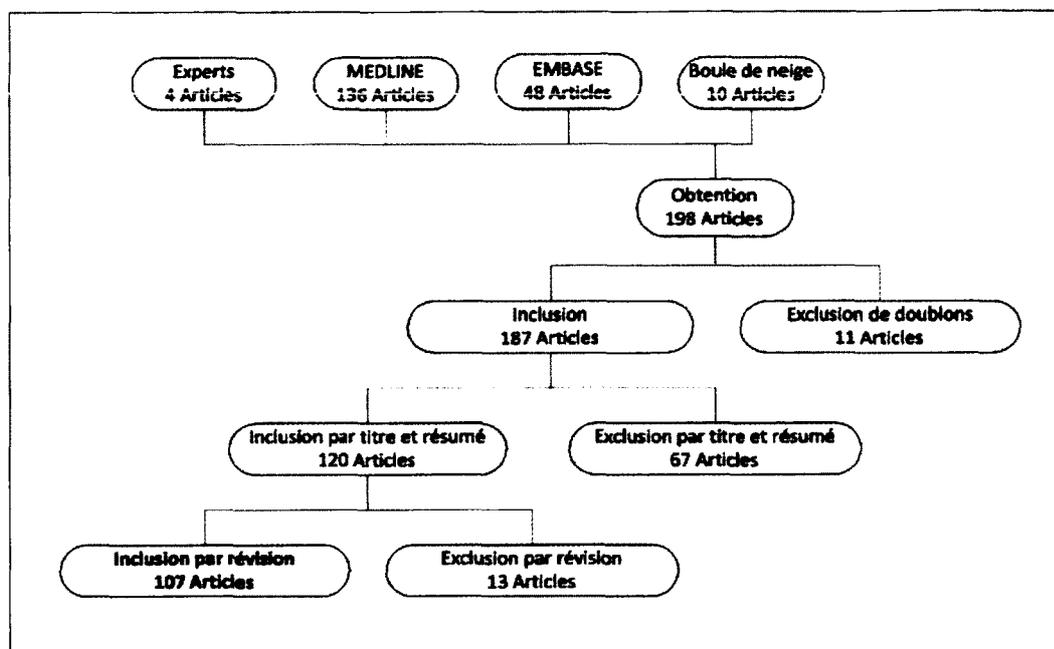
Wong, T., Singh, A., Mann, J., Hansen, L., & McMahon, S. (2004). Gender differences in bacterial STIs in canada. *BMC Women's Health*, 4(1)

**ANNEXE 1 : RÉVISION DE LA LITTÉRATURE**

Une recherche de littérature a été réalisée dans un premier temps avec la base de données informatisée Medline de la US National Library of Medicine puis une recherche distincte a été effectuée avec Embase, de Elsevier à Amsterdam, de 1996 à 2011. Par la suite, d'autres articles ont été identifiés par la méthode boule de neige «snowball» et par des échanges avec des experts du domaine.

La recherche s'est déroulée en utilisant les mots clés suivants: "*Chlamydia trachomatis*"[Majr] AND "Infertility, Female"[Majr] AND limit 3 to ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang])) AND Publication Year ="1995-2010"

Il y a eu un recueil de 136 articles à partir de Medline, auquel on a ajouté 48 articles obtenus au moyen d'Embase. En considérant l'ajout des documents suggérés par les experts de sujets et ceux obtenus par la méthode boule de neige, et en éliminant les doublons, nous pouvons voir à la figure 9 que nous avons obtenu une capture totale de 187 articles.



**Figure 9 : Recension des écrits sur l'impact de l'infection à *C. trachomatis* sur la fertilité féminine**

Les documents recueillis ont été évalués selon leur degré de pertinence envers la recherche à entreprendre. Dans un premier temps, la pertinence a été déterminée par le sujet indiqué par le titre, dans un deuxième temps en évaluant les résumés et finalement par une lecture de l'article. Le critère recherché se portait sur la méthodologie de recherche, la façon d'utiliser et d'analyser les variables d'intérêts dont la réinfection, les résultats découlant de la recherche, l'histoire naturelle et les programmes de lutte envers *C. trachomatis* ; ces éléments étaient considérés très pertinents. Les recherches centrées sur la microbiologie avancée tels que le développement de vaccins ou de tests de dépistage sur les animaux, les hommes ainsi que les traitements n'ont pas été retenus.

**ANNEXE 2 : GRILLE DE COLLECTE DE DONNÉES**

Tableau 22: Grille de collecte de données

Catégories	Variables	Description	Types	Unités de mesure
Identifiant	ID	Identifiant anonyme de la patiente créé par l'infocentre	Quantitative discrète	Entier
Infection	CT	Chacun des résultats de test de <i>C. trachomatis</i>	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date test CT	Chacune des dates de test de <i>C. trachomatis</i>	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
Infertilité	GE	Grossesse ectopique	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date GE	Chacune des dates de grossesse ectopique	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	IG spontanée	Interruption de grossesse spontanée = Fausse couche	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date IG spontanée	Chacune des dates d'interruption de grossesse spontanée	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	Dx IT	Dx d'infertilité tubaire	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date dx IT	Chacune des dates de dx d'infertilité tubaire	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
Fertilité	Accouchement	Accouchement	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date d'accouchement	Chacune des dates d'accouchements	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	IVG	Interruption volontaire de grossesse = Avortement	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date IVG	Chacune des dates d'interruption volontaire de grossesse	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
Confondant	Âge lors du test de CT	Âge lors du test de <i>C. trachomatis</i>	Quantitative continue	Années
	Tabagisme	Tabagisme	Qualitative	Positif/

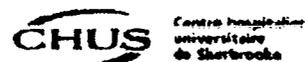
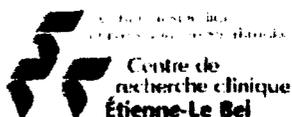
Catégories	Variables	Description	Types	Unités de mesure
			binaire	négatif
	Consommation d'alcool	Consommation d'alcool	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Indice de masse corporelle	Indice de masse corporelle	Quantitative continue	Entier
	HG positif	Chacun des résultats positifs de test d'herpès génital	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date test HG positif	Chacune des dates où il y a eu un résultat positif de test d'herpès génital	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	NG positif	Chacun des résultats positifs de test de <i>N. gonorrhoeae</i>	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date test NG positif	Chacune des dates où il y a eu un résultat positif de test de <i>N. gonorrhoeae</i>	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	VB positif	Chacun des résultats positifs de test de vaginose bactérienne	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date test VB positif	Chacune des dates où il y a eu un résultat positif de test de vaginose bactérienne	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
	MG positif	Chacun des résultats positifs de test de <i>M. genitalium</i>	Qualitative binaire	Positif/négatif
	Date test MG positif	Chacune des dates où il y a eu un résultat positif de test de <i>M. genitalium</i>	Quantitative temporelle	Années/mois/jour
Suivi actif	Date de la dernière visite documentée	Indication de la date où la patiente a eu son dernier contact avec le système de santé de la région, peu importe la raison	Quantitative temporelle	Années/mois/jour

Les données de CIRESSS proviennent soit de Med-Écho ou d'Ariane.

La source Med-Écho a fourni les informations relatives aux variables suivantes: accouchement, infertilité tubaire, grossesse ectopique, interruption de

grossesse spontanée, interruption volontaire de grossesse, indice de masse corporelle, tabagisme et consommation d'alcool. La source Ariane a fourni les informations associées aux variables suivantes: *C. trachomatis*, herpès génital, vaginose bactérienne, *N. gonorrhoeae* et *M. genitalium*. Les catégories de codes CIM-9 et CIM-10, provenant de la source Med-Écho, associées aux différentes issues de reproductions sont les suivantes : diagnostic d'infertilité ou anomalie tubaire (628 ou N97), accouchement (5.MD.5, 5.MD.6.), et pour les codes utilisés avant 2006/04/01 (service obs. délivrées-généraliste ou obstétrique-délivrées), interruptions de grossesse spontanée ou volontaire ( 630, 631, 632, 633, 634, 636, 637, O00, O01, O02, O03, O04, O05).

**ANNEXE 3 : APPROBATION DU COMITÉ D'ÉTHIQUE**



*Avec vous, pour la Vie*

Le 2 mai 2012

Dr Eric Froat  
Microbiologie-infectiologie  
CHUS - Fleurimont

**OBJET: Projet # 12-034**  
Impact de l'infection à chlamydia trachomatis et sa récurrence sur la fertilité féminine.

Dr Froat,

Nous aimerions, par le présente vous aviser que votre protocole de recherche cité en rubrique a été approuvé par le Comité d'éthique de la recherche en santé chez l'humain du CHUS.

Les conditions requises à la réalisation de ce projet de recherche étant réunies, il nous fait plaisir de vous autoriser à débiter l'étude.

Vous souhaitant tout le succès escompté dans le déroulement de cette étude, je vous prie de croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Serge Marchand, Ph.D.  
Directeur scientifique  
Centre de recherche clinique Étienne-Le Bel

rl

cc:

**CENTRE DE RECHERCHE CLINIQUE ÉTIENNE-LE BEL DU CHUS**  
Hôpital Fleurimont, site St-pierre, 1<sup>er</sup> étage 2873  
Téléphone : 819 820-4180 • 819 346 1110 poste 12873 • Télécopieur : 819 346 3445  
www.information.chus.ulsh.ca

www.ccc.chus.ulsh.ca

**ANNEXE 4 : TABLES DE CONTINGENCES : ISSUES DE REPRODUCTION  
VERSUS VARIABLES DE CONFUSIONS POUR 4 ANS DE SUIVI**

Il est important de considérer les différents facteurs qui peuvent avoir une influence sur les issues de reproduction. Le choix statistique peut se faire par l'utilisation de variables appropriées et compatibles avec le modèle de régression.

Cette vérification de comptabilité se fait au moyen de la construction d'une table de contingence où nous agençons chacune des paires possibles comprenant la variable d'intérêt (l'accouchement, l'infertilité tubaire, la grossesse ectopique et les deux types d'interruptions de grossesses) et une variable de confusion (l'âge au premier test de *C. trachomatis*, l'âge à la fin de l'étude, le temps de suivi, le «nombre de tests à CT», la vaginose, l'herpès ou la gonorrhée, si les tests ont eu lieu avant 2001). En l'absence de cellule vide à l'intérieur de la table, la variable est conservée sinon elle est considérée non viable et exclue de l'analyse de régression.

Il faut se rappeler que les analyses de régression des issues suivantes : accouchement, diagnostic d'infertilité tubaire et interruption volontaire de grossesse, n'utiliseront pas la variable «nombre de tests à CT» en tant que confondant, par considération clinique, car ce test est délivré automatiquement lorsqu'un test associé à ces issues de reproduction est demandé.

**Tableau 23 : Tableau de contingence des accouchements selon les confondants potentiels**

N=5057	Accouchements	
	Oui	Non
Herpès génital	3	2423
Vaginose bactérienne	31	2395
<i>N. gonorrhoeae</i>	2	2424
Test de CT avant 2001	881	1545

**Tableau 24 : Tableau de contingence des accouchements selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Accouchements				
	15-19	20-24	25-29	30-24	35-40
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	874	1552	---	---	---
Âge à la fin de l'étude	1	268	1066	803	288

Selon les tableaux 23 et 24 ci-dessus, toutes les variables sont candidates pour les analyses de régression avec la variable accouchement. Le «nombre de tests à CT» n'est pas utilisé en tant que variable de confusion par considération clinique. La raison étant que ce test est automatiquement recommandé lors d'une grossesse.

**Tableau 25: Tableau de contingence de l'infertilité tubaire selon les confondants potentiels**

N=5057	Infertilité tubaire	
	Oui	Non
Herpès génital	0	24
Vaginose bactérienne	0	24
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	23
Temps de suivi (4 ans et plus)	24	0
Test de CT avant 2001	15	9

**Tableau 26: Tableau de contingence de l'infertilité tubaire selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Infertilité tubaire				
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	7	17	---	---	---
Âge à la fin de l'étude	0	1	7	12	4

Selon les tableaux 25 et 26 ci-dessus, les variables herpès génital, vaginose bactérienne et «âge à la fin de l'étude», qui possèdent une catégorie nulle, ne sont pas des variables candidates pour les analyses de régression avec la variable infertilité tubaire. La variable «nombre de tests à CT» ne sera pas utilisée par considération clinique.

**Tableau 27: Tableau de contingence de la grossesse ectopique selon les confondants potentiels**

N=5057	Grossesse ectopique	
	Oui	Non
Herpès génital	0	39
Vaginose bactérienne	3	36
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	39
Test de CT avant 2001	16	23

**Tableau 28: Tableau de contingence de la grossesse ectopique selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Grossesse ectopique				
	15-19	20-24	25-29	30-24	35-40
Années					
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	18	21	--	--	--
Âge à la fin de l'étude	0	10	11	11	7

**Tableau 29: Tableau de contingence de la grossesse ectopique selon le «Nombre de tests à CT»**

N=5057	Grossesse ectopique		
	1-2	3-6	7-21
«Nombre de tests à CT»	18	20	1

Selon les tableaux 27, 28 et 29 ci-dessus, les variables herpès génital, *N. gonorrhoeae*, la catégorie « temps de suivi » de 4 ans et plus et «âge à la fin de l'étude», qui possèdent une catégorie nulle, ne sont pas des variables candidates pour les analyses de régression avec la variable grossesse ectopique.

**Tableau 30 : Tableau de contingence de l'interruption de grossesse spontanée selon les confondants potentiels**

N=5057	Interruption de grossesse spontanée	
	Oui	Non
Herpès génital	0	45
Vaginose bactérienne	1	44
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	45
Test de CT avant 2001	20	25

**Tableau 31 : Tableau de contingence de l'interruption de grossesse spontanée selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Interruption de grossesse spontanée				
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
Années					
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	18	27	--	--	--
Âge à la fin de l'étude	0	7	13	21	4

**Tableau 32 : Tableau de contingence de l'interruption de grossesse spontanée selon le «Nombre de tests à CT»**

N=5057	Interruption de grossesse spontanée		
	1-2	3-6	7-21
«Nombre de tests à CT»	25	19	1

Selon les tableaux 30, 31 et 32 ci-dessus, les variables herpès génital, *N. gonorrhoeae* et «âge à la fin de l'étude», qui possèdent une catégorie nulle, ne sont pas des variables candidates pour les analyses de régression avec la variable interruption de grossesse spontanée.

**Tableau 33 : Tableau de contingence de l'interruption volontaire de grossesse selon les confondants potentiels**

N=5057	Interruption volontaire de grossesse	
	Oui	Non
Herpès génital	1	118
Vaginose bactérienne	4	115
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	119
Test de CT avant 2001	37	82

**Tableau 34 : Tableau de contingence de l'interruption volontaire de grossesse selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Interruption volontaire de grossesse				
	15-19	20-24	25-29	30-34	35-40
Années					
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	46	73	--	--	--
Âge à la fin de l'étude	0	23	47	42	7

Selon les tableaux 33 et 34 ci-dessus, les variables *N. gonorrhoeae* et «âge à la fin de l'étude», qui possèdent une catégorie nulle, ne sont pas candidates pour les analyses de régression avec la variable interruption volontaire de grossesse. La variable «nombre de tests à CT» ne sera pas utilisée par considération clinique.

**Tableau 35 : Tableau de contingence de l'infertilité regroupée selon les confondants potentiels**

N=5057	Infertilité regroupée	
	Oui	Non
Herpès génital	0	104
Vaginose bactérienne	4	100
<i>N. gonorrhoeae</i>	1	103
Test de CT avant 2001	48	56

**Tableau 36 : Tableau de contingence de l'infertilité regroupée selon l'âge au premier test de CT et l'âge à la fin de l'étude**

N=5057	Infertilité regroupée				
	15-19	20-24	25-29	30-24	35-40
Années					
Âge 1 <sup>er</sup> test de CT	42	62	---	---	---
Âge à la fin de l'étude	0	18	31	41	14

Selon les tableaux 35 et 36 ci-dessus, la variable herpès génital et «âge à la fin de l'étude», qui possèdent une catégorie nulle, ne sont pas candidates pour les analyses de régression avec la variable infertilité regroupée. La variable «nombre de tests à CT» ne sera pas utilisée par considération clinique.

**ANNEXE 5 : ANALYSES – ÂGE À LA FIN DE L'ÉTUDE**

Les analyses suivantes nous permettent d'évaluer si l'influence de l'infection à *C. trachomatis* sur l'accouchement se maintient toujours lorsque l'on inclue l'âge des patientes à la fin de l'étude dans le modèle statistique.

**Tableau 37 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'accouchement - Âge à la fin de l'étude**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,97 (0,79-1,19)	0,76
<b>Âge à la fin de l'étude - catégorie</b>		
15-24 ans	1	
25-29 ans	2,17 (1,84-2,55)	<0,001
30-40 ans	4,58 (3,85-5,43)	<0,001

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Nous observons dans le tableau 37 ci-dessus que l'analyse multivariée, incluant l'âge à la fin de l'étude ne démontre pas de lien significatif entre une infection à *C. trachomatis* et l'accouchement. Nous pouvons voir que l'âge des femmes à la fin de l'étude a une influence fortement favorable sur l'accouchement.

Afin de déterminer l'effet de l'âge à la fin de l'étude avec plus de précision, nous avons fait une stratification, tableau 38, entre le groupe des 15-24 ans, le groupe des 25-29 ans et le groupe des 30-40 ans.

**Tableau 38: Analyse stratifiée des infections génitales sur l'accouchement selon le groupe d'âge à la fin de l'étude – 4 ans de suivi**

n=5057	RC (I.C. à 95%)	valeur p
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude : entre 15-24 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,11 (0,72-1,70)	0,64
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude: entre 25-29 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,98 (0,74-1,28)	0,88
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude: entre 30-40 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,81 (0,52-1,27)	0,36

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Lorsque la stratification considère les femmes des groupes d'âges de 15-24 ans, 25-29 ans et 30-40 ans, on s'aperçoit que l'effet de l'infection diffère selon la catégorie d'âge. Si l'on regarde le rapport de cote, on peut supposer qu'une adolescente de 15 à 19 ans n'est pas affectée par une infection à *C. trachomatis* ni les jeunes femmes de 25 à 29 ans, alors que l'effet délétère de l'infection se fait sentir parmi celles qui terminent l'étude lorsqu'elles sont âgées de 30 à 40 ans. Malheureusement, ces observations ne sont pas statistiquement significatives et ne peuvent être retenues.

En considérant qu'un temps de suivi de 4 ans ne soit pas suffisant pour permettre à une adolescente d'entreprendre ses activités de procréations. Nous allons refaire les analyses avec un échantillon de femmes qui ont au minimum 8 ans de suivi afin de voir si l'impact de l'infection se manifeste différemment.

**Tableau 39: Analyse stratifiée des infections génitales sur l'accouchement selon le groupe d'âge à la fin de l'étude – 8 ans de suivi**

<b>n=5057</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude : entre 15-24 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,23 (0,33-4,56)	0,76
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude: entre 25-29 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,88 (0,55-1,40)	0,58
<b>Stratification pour l'âge à la fin de l'étude: entre 30-40 ans</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,88 (0,53-1,44)	0,60

Légende n: fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

L'analyse stratifiée selon les groupes d'âges de 15-24 ans, 25-29 ans et 30-40 ans à la fin de l'étude, qui considère un temps de suivi d'au minimum 8 ans, nous apporte des résultats similaires à ceux obtenus avec 4 ans de suivi sauf que l'effet délétère semble se manifester dès l'âge de 25 ans. Néanmoins, ces résultats ne sont pas ne sont pas statistiquement significatives et ne peuvent être retenues.

**ANNEXE 6 : ANALYSES - ANNÉES DE TESTS**

L'analyse suivante nous permet d'observer si la fréquence des accouchements diffère selon le groupement d'années où le test a été effectué. L'observation s'effectue sur les femmes qui ont accouchées seulement.

Le tableau 39 présente les données relatives aux 2,426 femmes de l'échantillon qui ont accouchées.

**Tableau 40 : Comparaison de la fréquence des accouchements selon l'âge au premier test à *C. trachomatis* et le moment où le test a été effectué**

<b>n=5057</b>	<b>Tests effectués entre les années 1995 et 2000 n=1545</b>	<b>Tests effectués entre les années 2001 et 2006 n=881</b>
<b>Âge au premier test à <i>C. trachomatis</i></b>		
<b>CT+</b>		
15-19 ans	79 (55,6%)	23 (48,9%)
20-24 ans	63 (44,4%)	24 (51,1%)
<b>Âge au premier test à <i>C. trachomatis</i></b>		
<b>CT-</b>		
15-19 ans	469 (33,4%)	303 (36,3%)
20-24 ans	934 (66,6%)	531 (63,7%)

Légende : n: fréquence, % : pourcentage

On constate au tableau 40 ci-dessus que parmi les 2,426 femmes de l'échantillon

Parmi les femmes qui ont accouchées et obtenues un résultat positif d'infection à *C. trachomatis* la fréquence d'accouchement est supérieure parmi celles qui étaient âgées entre 15 et 19 ans lorsque le premier test de *C. trachomatis* a été effectué entre les années 1995 à 2000.

Lorsque le test a été effectué après l'an 2000, la fréquence d'accouchement est supérieure parmi les femmes qui ont reçu leur premier test entre 20 et 24 ans.

Parmi les femmes qui ont accouchées sans résultats documentés d'infection à CT, la fréquence d'accouchement est toujours supérieure chez les femmes dont le premier test a été effectué entre 20 et 24 ans.

On s'attend à ce qu'il y ait plus d'accouchement parmi les 20-24 ans et ceci concorde avec la tendance observée.

On remarque que l'écart de fréquence est supérieur chez celles qui n'ont pas reçu de résultats positif. Il serait intéressant de pousser la recherche et comprendre si d'autres facteurs (sociaux, états de santé et intérêt personnel) non comptabilisés dans cette étude influence ses résultats.

**ANNEXE 7 : ANALYSES DESCRIPTIVES – COHORTE ENTIÈRE**

La cohorte entière est constituée de 6,774 individus ayant effectué 14,544 examens de *C. trachomatis* dont 610 résultats positifs (4,2 %).

**Tableau 41 : Distribution de la fréquence du nombre d'infections à *C. trachomatis* à l'intérieur de la cohorte**

<b>n=6774</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
Effectif de la cohorte	6774	---
«Nombre de tests à CT» au total	14,544	---
Nombre de tests positifs	610	4,2%
<b>Distribution des tests parmi les groupes d'exposition à <i>C. trachomatis</i></b>		
Négatif	6238	92,1%
Positif	536	7,9%
<b>Nombre d'infections à <i>C. trachomatis</i></b>		
0	6238	92,1%
1	479	7,1%
2	44	0,6%
3	9	0,1%
4	4	0,1%

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

On peut voir au tableau 41 que seulement 7,9% des femmes ont obtenu des tests positifs et que parmi celles-ci le nombre maximal d'infections à *C. trachomatis* obtenu est de 4 infections.

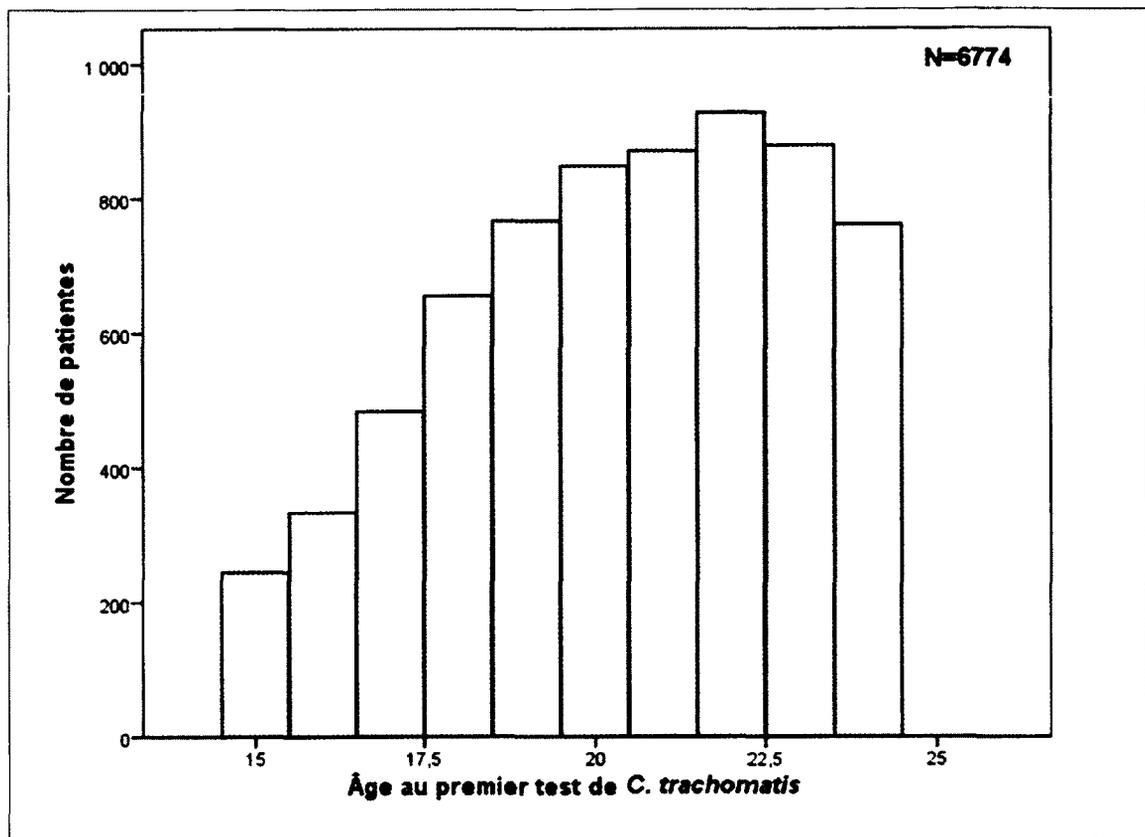
**Tableau 42 : Description de caractéristiques reliées à l'âge lors du premier test de *C. trachomatis* et l'âge à la fin de l'étude**

<b>n=6774</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min-max</b>
<b>Groupe d'âge (au 1<sup>er</sup> test de CT)</b>				
15-19	2486	36.7%	---	---
20-24	4288	63.3%	---	---
<b>Groupe d'âge (à la fin de l'étude)</b>				
15-19	367	5.4%	---	---
20-24	2133	31.5%	---	---
25-29	2556	37.7%	---	---
30-34	1295	19.1%	---	---
35-40	423	6.2%	---	---
<b>Âge au 1<sup>er</sup> test de CT</b>				
	---	---	21	(15-24)
<b>Âge à la fin de l'étude</b>				
	---	---	27	(15-40)

• Légende : méd. : médiane, Min.: minimum, Max.: maximum

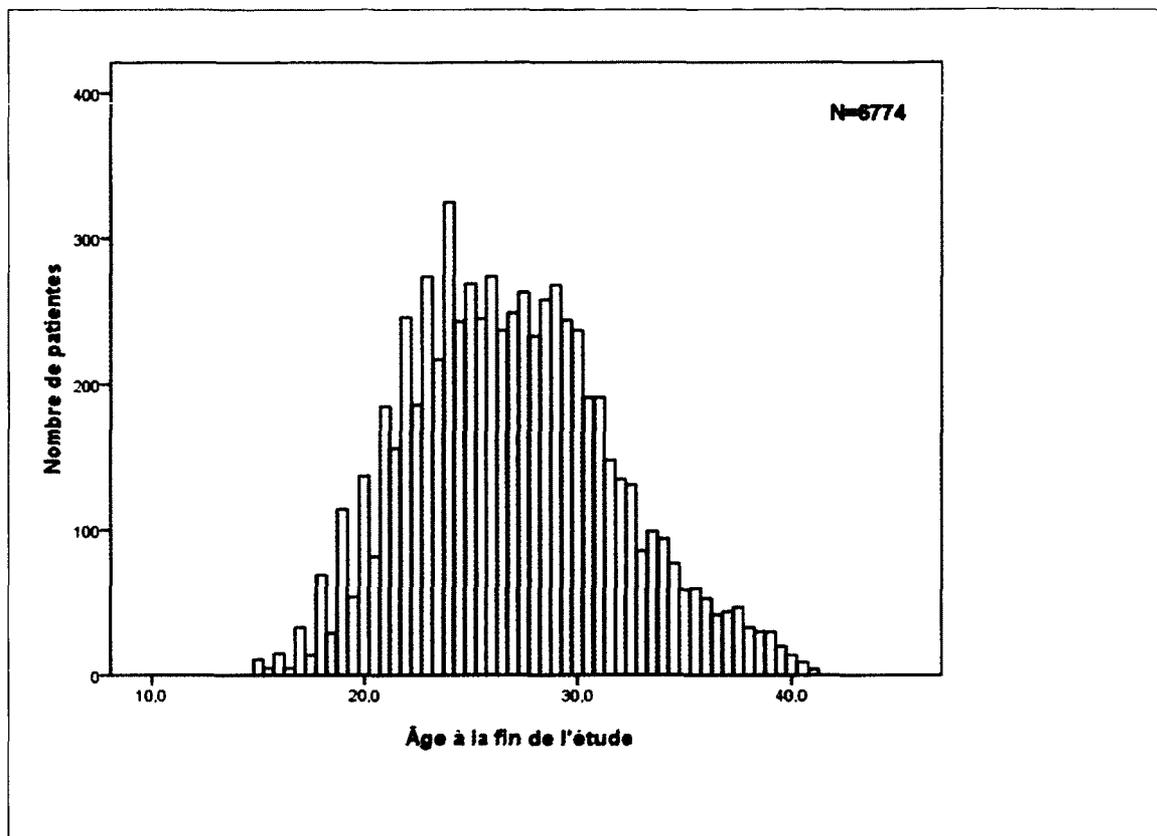
Au tableau 42, on remarque que 63.3% de la cohorte se situe dans le groupe des 20-24 ans lors du recrutement alors que 69,0% se situe parmi les groupes de 20-24 et 25-29 ans à la fin de l'étude.

La médiane pour l'âge au premier test à *C. trachomatis* est de 21 ans alors qu'elle est de 27 ans pour l'âge à la fin de l'étude.



**Figure 10 : Fréquence de l'âge au premier test de *C. trachomatis***

La figure 10 nous permet de voir le graphique de la distribution de l'âge au premier test à *C. trachomatis* effectué par les patientes. Tel qu'exigé par les critères de l'étude, le premier test a eu lieu entre l'âge de 15 et 24 ans.



**Figure 11 : Fréquence de l'âge à la fin de l'étude**

La figure 11 nous permet de voir le graphique de la distribution de l'âge des patientes à la fin de l'étude. Nous pouvons observer une distribution normale qui englobe tous les âges entre 15 à 40 ans.

**Tableau 43 : Description de caractéristiques reliées aux tests effectués et au temps de suivi**

<b>n=6774</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Médiane</b>	<b>Min-max</b>
<b>«Nombre de tests à CT»</b>				
	---	---	2	(1-20)
<b>Temps de suivi (années)</b>				
	---	---	6	(0-17)
<b>Fréquence du temps de suivi (années)</b>				
(<4)	1717	25,3%		
(4 - <8)	2831	41,8%		
(8 - <12)	1183	17,5%		
(>12)	1044	15,4%		

• Légende : méd. : médiane, Min.: minimum, Max.: maximum

Au tableau 43, on remarque que la médiane du nombre de tests effectués par patiente, est de 2 et que le temps de suivi a une médiane de 6 ans. On s'aperçoit que 41,8% de la cohorte a un temps de suivi qui se distribue entre 4 et 8 ans exclusivement.

**Tableau 44 : Comparaison des catégories d'âge et des tests effectués selon le facteur d'exposition**

<b>n=6774</b>	<b>CT+</b> <b>n=536</b>	<b>CT-</b> <b>n=6238</b>
<b>Nombre de tests effectués par patiente</b>		
1 à 2	209 (39,0%)	4620 (74,1%)
3 à 6	265 (49,4%)	1524 (24,4%)
7 à 21	62 (11,6%)	94 (1,5%)
<b>Groupe d'âge au 1<sup>er</sup> test de CT à l'arrivée dans la cohorte (années)</b>		
15 à 19	270 (50,4%)	2216 (35,5%)
20 à 24	266 (49,6%)	4022 (64,5%)

<b>n=6774</b>	<b>CT+ n=536</b>	<b>CT- n=6238</b>
<b>Groupe d'âge à la fin de l'étude selon le groupe d'exposition (années)</b>		
15 à 19	26 (4,9%)	341 (5,5%)
20 à 24	178 (33,2%)	1955 (31,3%)
25 à 29	247 (46,1%)	2309 (37,0%)
30 à 34	73 (13,6%)	1222 (19,6%)
35 à 40	12 (2,2%)	411 (6,6%)
<b>Groupe d'âge au 1<sup>er</sup> test de CT positif selon le groupe d'exposition (années)</b>		
15 à 19	173 (32,3%)	---
20 à 24	301 (56,2%)	---
25 à 29	48 (9,0%)	---
30 à 34	14 (2,6%)	---

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

La catégorie du nombre de tests effectués par patiente, tableau 44, démontre que la fréquence de tests chez les exposés a été supérieure parmi celles qui ont effectué de 3 à 6 tests, alors que la fréquence de tests chez les non exposés est supérieure parmi celles qui ont effectué de 1 à 2 tests. En ce qui concerne le groupe d'âge à la fin de l'étude, on s'aperçoit que la catégorie ayant la plus haute fréquence se situe parmi les femmes âgées de 25 à 29 ans tant chez les exposés que chez les non-exposés.

Bien que la plupart des femmes aient été recrutées, lors de leur premier test, alors qu'elles étaient âgées entre 15 et 24 ans, le premier test positif parmi le groupe des exposés peut s'être manifesté alors qu'elles étaient plus âgées. Nous retrouvons 13% des femmes qui ont eu leurs premières infections alors qu'elles avaient entre 25 et 34 ans.

**Tableau 45 : Comparaison de la fréquence des variables de reproduction selon le facteur d'exposition**

<b>n=6774</b>	<b>CT+ n=536</b>	<b>CT- n=6238</b>
<b>Indication d'infertilité</b>		
Infertilité tubaire	5 (0,9%)	20 (0,3%)
Grossesse Ectopique	3 (0,6%)	36 (0,6%)
Interruption de grossesse spontanée	6 (1,1%)	40 (0,6%)
Infertilité regroupée	13 (2,4%)	93 (1,5%)
<b>Indication de fertilité</b>		
Accouchement	195 (36,4%)	2315 (37,1%)
Interruption volontaire de grossesse	11 (2,1%)	121 (1,9%)

Légende : n : fréquence, % : pourcentage

On constate au tableau 45 ci-dessus que la fréquence de chacune des issues de reproduction dénotant l'infertilité est près de 1%. En regroupant ces facteurs, la fréquence parmi les exposés et les non exposés se porte respectivement à 2.4% et 1.5%. En ce qui concerne l'accouchement, on en retrouve 36,4% dans le groupe des exposés et 37,1% dans le groupe des non exposés alors que la fréquence de l'interruption volontaire de grossesse s'arrondit à 2% pour chacun des groupes d'expositions.

**Tableau 46 : Comparaison de la fréquence des infections génitales selon le facteur d'exposition**

<b>n=6774</b>	<b>CT+</b> <b>n=536</b>	<b>CT-</b> <b>n=6238</b>
<b>Infections génitales</b>		
Vaginose bactérienne	15 (2,8%)	42 (0,7%)
Herpès génital	2 (0,4%)	5 (0,1%)
<i>N. gonorrhoeae</i>	2 (0,4%)	4 (0,1%)

Légende n : fréquence, % : pourcentage

On remarque au tableau 46, une présence marquée de vaginose bactérienne comparativement aux autres infections. La fréquence cumulative de l'ensemble des infections génitales est supérieure chez les exposés (3,6%) alors qu'elle ne dépasse pas 1,0% chez les non exposés.

**ANNEXE 8 : ANALYSES STATISTIQUES – COHORTE ENTIÈRE**

Les analyses de l'étude se sont concentrées sur l'échantillon de patientes permettant un suivi de 4 ans ou plus (n=5,057, % = 74,7).

Cette section-ci met l'accent sur les analyses qui incorporent la cohorte entière (N=6,774, % = 100) et l'échantillon dont les patientes ont un temps de suivi de moins de 4 ans (n=1,717, % = 25,3).

Nous allons dans un premier temps effectuer les analyses bivariées pour chacune des catégories. Lorsqu'il y aura un résultat significatif, une analyse multivariée suivra.

### Accouchement

**Tableau 47 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'accouchement parmi la cohorte entière**

<b>n=6774</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,97 (0,81-1,16)	0,74

Le rapport de cote et la valeur p obtenue par l'analyse bivariée, tableau 47, ne démontrent pas de liens significatifs entre l'infection à *C. trachomatis* et le potentiel d'accoucher lorsqu'on prend en considération la cohorte entière.

**Tableau 48 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'accouchement parmi les patientes qui ont moins de 4 ans de suivi**

<b>n=1717</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,23 (0,54-3,0)	0,60

Les résultats d'analyse bivariée parmi la cohorte n'ayant pas 4 ans de suivi, tableau 48, ne démontrent pas non plus de liens significatifs entre l'infection à *C. trachomatis* et le potentiel d'accoucher.

Nous croyons qu'un suivi suffisamment long permet aux séquelles de se manifester et ces dernières peuvent alors être mises en évidence parmi les femmes ayant un antécédent d'infection à *C. trachomatis*.

### Infertilité tubaire

**Tableau 49 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'infertilité tubaire pour la cohorte entière**

<b>n=6774</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	2,93 (1,10-7,83)	0,03

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Le rapport de cote de l'analyse bivariée, tableau 49, indique un risque significatif 3 fois plus élevé de développer une infertilité tubaire lorsqu'il y a eu une infection à *C. trachomatis*.

**Tableau 50 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur l'infertilité tubaire pour les patientes qui ont moins 4 ans de suivi**

<b>n=1717</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	-	-

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On ne retrouve aucun cas d'infertilité tubaire, tableau 50, pour les patientes qui ont moins 4 ans de suivi. Il est possible que les dommages créés par l'infection à *C. trachomatis* n'aient pas eu le temps de se manifester.

**Tableau 51 : Analyse multivariée de l'infection à *C. trachomatis* et autres facteurs de risque sur l'infertilité tubaire pour la cohorte entière**

<b>n=6774</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	3,70 (1,36-10,13)	0,01
Âge au 1 <sup>er</sup> test [20-24 vs 15-19]	1,76 (0,73-4,72)	0,21
Temps de suivi	1,25 (1,14-1,37)	< 0,001

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

On voit à l'aide du tableau 51 que l'analyse multivariée, incluant l'âge, démontre un RC ajusté de 3,70 entre l'infection à *C. trachomatis* et l'infertilité tubaire. Cette association est significative.

L'âge ne démontre pas de lien statistiquement significatif sur l'infertilité tubaire alors que le temps de suivi démontre un lien statistiquement significatif sur l'infertilité tubaire. Il semble que le temps permet à l'infertilité tubaire de se manifester.

### **Autres issues de reproduction**

En ce qui concerne les analyses effectuées parmi la cohorte entière sur les autres issues de reproduction, aucune n'a démontré de résultats significatifs. Un tableau sommaire présente les résultats des analyses effectuées parmi la cohorte entière sur les autres issues de reproduction.

**Tableau 52 : Analyse bivariée de l'infection à *C. trachomatis* sur différentes issues de reproduction parmi la cohorte entière**

<b>n=6774</b>	<b>RC (I.C. à 95%)</b>	<b>valeur p</b>
<b>Analyse bivariée pour la grossesse ectopique</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0,97 (0,30-3,16)	0,96
<b>Analyse bivariée de l'interruption de grossesse spontanée</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1,75 (0,74-4,16)	0,20
<b>Analyse bivariée de l'interruption volontaire de grossesse</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	1.06 (0.57-1.98)	0,86
<b>Analyse bivariée pour l'infertilité regroupée</b>		
Infection à <i>C. trachomatis</i> (oui vs non)	0.61 (0.34-1.10)	1,00

Légende n : fréquence, RC : rapport de cote, I.C. : intervalle de confiance

Les analyses bivariées, tableau 52, de l'infection à *C. trachomatis* sur la grossesse ectopique, l'interruption de grossesse spontanée, l'interruption volontaire de grossesse et l'infertilité regroupée pour les patientes parmi la cohorte entière n'a démontré aucun lien significatif.

Les analyses bivariées de l'infection à *C. trachomatis* sur la grossesse ectopique, l'interruption de grossesse spontanée, l'interruption volontaire de grossesse et l'infertilité regroupée pour les patientes qui ont moins 4 ans de suivi n'ont pu être effectuées car le nombre de cas est insuffisant pour permettre une analyse statistique.