

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

**Soutenue publiquement le 26 septembre 2018
Par Madame DEMOL Julie**

**LES MYCOPLASMES GENITAUX :
BACTERIES SOUS-ESTIMEES A L'OFFICINE**

Membres du Jury :

Président : BEHRA-MIELLET Josette, MCU en Bactériologie, PhD, PharmD, HDR,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Directeur, Conseiller de thèse :

BEHRA-MIELLET Josette, MCU en Bactériologie, PhD, PharmD, HDR,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) :

ODOU Marie-Françoise, MCU – PH en Bactériologie, PhD, PharmD,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

HOCHART Anne-Cécile, Praticien Hospitalier en Biologie Médicale,
PHD, PharmD, Centre Hospitalier d'Armentières

DELOBELLE Manuela, Pharmacien d'Officine, PharmD, Attiches



Faculté de Pharmacie de Lille

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

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

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



Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Professeurs des Universités

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

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

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

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

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

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

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

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

Remerciements

A Madame BEHRA-MIELLET Josette,

Je vous remercie et vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer durant la rédaction de ma Thèse, de votre disponibilité et de vos conseils. Je vous remercie également de me faire l'honneur de présider ce Jury.

A Madame ODOU Marie-Françoise,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du Jury de cette Thèse.

A Madame HOCHART Anne-Cécile,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du Jury de cette Thèse.

A Madame DELOBELLE Manuela,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ma Thèse. Je vous remercie également pour m'avoir donné ma chance au sein de votre officine et de m'avoir tant appris.

A ma mère,

Je te remercie pour tes conseils qui m'ont toujours été d'une aide précieuse, ton soutien sans faille, pour ta patience tout au long de mes études et surtout pour avoir toujours cru en moi. Je t'aime.

A mes amis, merci pour les bons moments partagés ensemble.

A mes anciens collègues, Catherine et Amélie merci d'avoir été présentes pendant mes études et de m'avoir encadrée dans la joie et la bonne humeur.

*Je dédie cette thèse à mes grands-parents, Arlette et Henri,
partis beaucoup trop tôt. Je vous aime.*

Abréviations

ADN :	Acide désoxyribonucléique
ARNr :	Acide ribonucléique ribosomique
CDC :	<i>Centers for disease control and prevention</i>
CE :	Conformité européenne
CMI :	Concentration minimale inhibitrice
CNCM :	Collection nationale de cultures de micro-organismes
DM :	Dispositif médical
IgG :	Immunoglobuline G
IgM :	Immunoglobuline M
IRM :	Imagerie par résonance magnétique
IST :	Infection sexuellement transmissible
kb :	Kilobase
LCR :	Liquide céphalo-rachidien
MG :	<i>Mycoplasma genitalium</i>
MH :	<i>Mycoplasma hominis</i>
OMS:	Organisation mondiale de la santé
PCR :	Réaction en chaîne par polymérase
RHD :	Règles hygiéno-diététiques
TAAN :	Test d'amplification des acides nucléiques
UCC/ml :	Unité de changement de couleur par millilitre
UFC :	Unité formant colonie
UNG:	Urétrite non gonococcique
UU :	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
VIH :	Virus de l'immunodéficience humaine

SOMMAIRE

Table des figures	15
Table des tableaux.....	15
Introduction	17
I. Classification et particularités des mycoplasmes	19
II. Epidémiologie et transmission	21
A. Les trois principaux mycoplasmes pathogènes.....	21
B. Colonisation et facteurs de risques	24
III. Aspects cliniques, pathologiques et complications	26
A. Chez l'homme.....	26
B. Chez la femme	28
C. Chez la femme enceinte et le fœtus	36
D. Chez le nouveau-né	37
E. Infections extra-génitales.....	39
IV. Aspects diagnostiques et dépistage	43
A. Méthodes de prélèvements	43
1. Recueil du premier jet d'urine	43
2. Prélèvement urétral	45
3. Ecouvillonnage vaginal.....	45
4. Prélèvement de l'endocol	46
5. Ecouvillonnage anal	46
6. Prélèvement du liquide endotrachéal ou gastrique	47
7. Autres.....	47
8. Transport et conservation des prélèvements :	47
B. Diagnostic biologique.....	48
1. Culture et détection	49
a) <i>Culture des mycoplasmes</i>	49
b) <i>Détection et observation des mycoplasmes</i>	50
2. PCR	55

C. Interprétation	57
D. Quand faut-il dépister ?	59
V. Traitements et résistances bactériennes	62
A. Traitements et phénomènes de résistances bactériennes	62
1. Les traitements disponibles	62
2. Le phénomène de résistance des mycoplasmes aux antibiotiques.....	65
3. Détection des résistances microbiennes.....	67
B. Perspectives thérapeutiques ?.....	70
VI. Prophylaxie et rôle du Pharmacien	74
Conclusion.....	81
Références bibliographiques et électroniques.....	83
A. Références bibliographiques	83
B. Références électroniques	89

Table des figures

Figure 1 : Classification des mycoplasmes génitaux.	19
Figure 2 : Analyse phylogénétique d' <i>Ureaplasma spp.</i>	34
Figure 3 : Prélèvement d'urine du premier jet.....	44
Figure 4 : Colonies de <i>Mycoplasma hominis</i> sur une gélose au sang.....	51
Figure 5 : Colonies de <i>Mycoplasma hominis</i> sur une gélose chocolat.....	51
Figure 6 : Observation de colonie de <i>Mycoplasma hominis</i> à la loupe binoculaire G x 200.....	52
Figure 7 : Observation d'une colonie d' <i>Ureaplasma urealyticum</i> à la loupe binoculaire G x 200.....	52
Figure 8 : Observation de <i>Mycoplasma hominis</i> et <i>Ureaplasma urealyticum</i> à la loupe binoculaire G x 200.	53
Figure 9 : Détection de <i>Mycoplasma hominis</i> et d' <i>Ureaplasma urealyticum</i> en milieu liquide.	54
Figure 10 : Antibiogramme correspondant à une souche d' <i>Ureaplasma spp.</i>	68
Figure 11 : Antibiogramme correspondant à une souche de <i>Mycoplasma hominis.</i>	69
Figure 12 : Exemple de fiche information patients.	76
Figure 13 : Notice d'utilisation du Feminabiane Flore vaginale*.	79

Table des tableaux

Tableau 1 : Epidémiologie des mycoplasmes génitaux en fonction de la population.....	24
Tableau 2 : Aspects cliniques et bactéries causales.....	41
Tableau 3 : Mode de prélèvement en fonction du patient.	48
Tableau 4 : Propriétés biochimiques des mycoplasmes génitaux.	50
Tableau 5 : Interprétation des résultats en fonction du mycoplasme.	58
Tableau 6 : Questionnaire sur les pratiques sexuelles, modifié en fonction de l'âge.....	60
Tableau 7 : Tableau récapitulatif du traitement des infections à <i>Mycoplasma genitalium</i> en fonction de leur type.	64
Tableau 8 : Prise en charge des « maux » génitaux à l'officine nécessitant parfois une ré-orientation vers une consultation médicale.....	75

Introduction

Le microbiote vaginal humain, ou flore vaginale saine, est composé en majorité par la flore de Döderlein. Il comprend donc principalement des lactobacilles. Il joue un rôle de protection de la muqueuse vaginale ; en effet le microbiote vaginal, grâce à son pH et à la production de peroxyde d'hydrogène par les lactobacilles notamment, empêche la prolifération des agents pathogènes en diminuant leur croissance, leur adhésion et leur développement. A côté des lactobacilles, dans cette flore vaginale, se trouvent également des micro-organismes anaérobies et aérobies tels *Gardnerella vaginalis*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli* ou encore *Mycoplasma hominis*.

Les mycoplasmes génitaux sont isolés pour la première fois en 1937. Il s'agit de *Mycoplasma hominis* (MH) identifié à partir d'un abcès de la glande de Bartholin (Taylor-Robinson, 2017). En 1954, *Ureaplasma urealyticum* (UU) et en 1981, *Mycoplasma genitalium* (MG) le sont à partir de prélèvements urétraux provenant d'hommes homosexuels atteints d'urétrite non gonococcique (Fourmaux et Bébéar, 1997). Depuis, de nombreux travaux de recherches permettent de les classier et d'approfondir nos connaissances sur ces bactéries. Pourtant, lorsque sont évoqués ces agents potentiellement transmissibles sexuellement au sein d'une population normale, les mycoplasmes ne sont pas cités en premier. *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*, qui sont responsables de chlamydioses et de blennorragies, respectivement, viennent plutôt en tête.

Se posent actuellement plusieurs problèmes liés à ces mycoplasmes. En effet, ils colonisent fréquemment des personnes à leur insu, pouvant faire partie de la flore commensale et évoluent à bas bruit, bien avant de donner une quelconque symptomatologie ou d'être étiquetés en tant qu'agents responsables d'une stérilité. La méconnaissance de ces bactéries se constate grandement à l'officine, car peu de patients font référence à ces bactéries. Les Pharmaciens sont-ils eux-mêmes capables de répondre à d'éventuelles questions ?

De plus, de nos jours, l'émergence de résistances de ces mycoplasmes aux antibiotiques devient problématique. C'est pourquoi les scientifiques s'intéressent de plus en plus à ce sujet. En effet, sur la courte période du 1^{er} janvier 2018 au 08 août 2018, 126 articles mentionnent les mycoplasmes génitaux (MG, MH et / ou UU) sur la base de données Pubmed. Il nous semble donc important de faire le point sur les connaissances actuelles relatives aux mycoplasmes génitaux, ces oubliés du grand public.

Dans un premier temps, nous nous proposons de revoir la classification puis l'épidémiologie ainsi que la transmission de ces micro-organismes. Puis seront développés les aspects cliniques et diagnostiques avant d'aborder les traitements et la prophylaxie des pathologies qui leur sont associées. Quels conseils pourrions-nous alors prodiguer à l'officine ?

Voyons d'abord comment classer ces mycoplasmes génitaux.

I. Classification et particularités des mycoplasmes

Les mycoplasmes sont de petites bactéries pouvant être responsables d'infections chez l'Homme. Au niveau de la classification des bactéries, ils font partie de la classe des Mollicutes (organismes à peau molle), de l'ordre des Mycoplasmatales, de la famille des *Mycoplasmataceae* et enfin des genres *Mycoplasma* et *Ureaplasma* (Pereyre, Bébéar et Bébéar, 2001), comme l'indique la figure 1 ci-dessous.

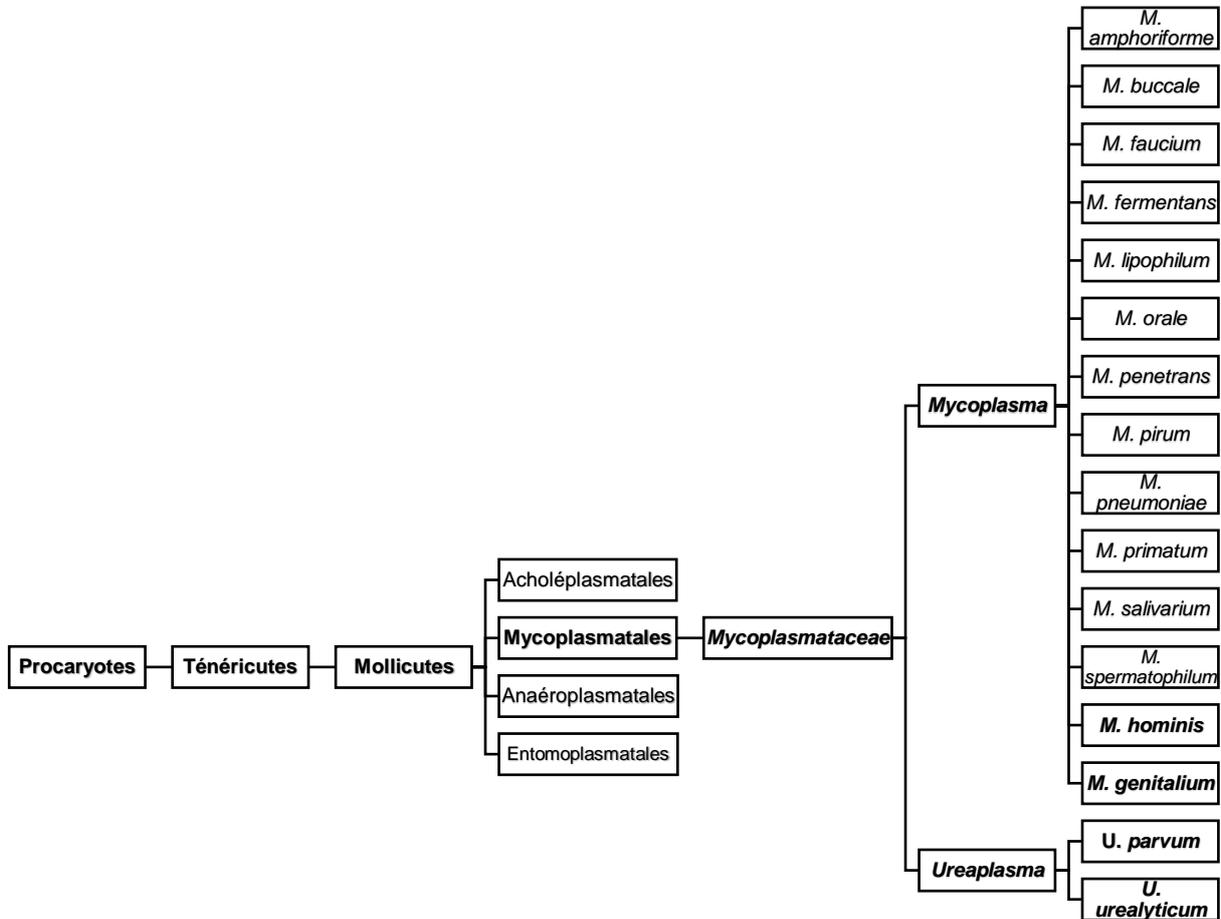


Figure 1 : Classification des mycoplasmes génitaux.

D'après : (Pereyre, Bébéar et Bébéar, 2001 ; Shah, 2018 ; Sethi, Zaman et Jain, 2017 ; Unemo et al., 2018).

Les mycoplasmes sont ubiquitaires et sont les plus petits organismes (0,2 µm de diamètre) capables de se multiplier en dehors d'une cellule vivante (Fourmaux et Bébéar, 1997). En effet, le génome de *MG* a une taille de seulement 580 kilobases (kb) (Sethi, Zaman et Jain, 2017). Pour simple comparaison, le génome humain est composé d'environ de 3 400 000 kb et celui d'*Escherichia coli* de 4 600 kb. Ils sont dépourvus de paroi, ce qui signifie qu'ils sont insensibles naturellement aux bêtalactamines et que la coloration de Gram ne peut pas être utilisée pour les mettre en évidence (Pereyre, Bébéar et Bébéar, 2001). Actuellement, il existe seulement deux cibles cellulaires différentes permettant aux antibiotiques d'exercer une action contre *MG* : il est possible d'utiliser un inhibiteur de la synthèse protéique ou un inhibiteur de la réplication d'acide nucléique (Bradshaw, Jensen et Waites, 2017).

Les mycoplasmes ont un aspect polymorphe et sont composés d'acides désoxyribonucléiques (ADN) ainsi que d'acides ribonucléiques ribosomiques (ARNr) (Laboratoire Biomnis, 2013). Le génome de *MG* est composé d'ADN circulaire double-brin et aucun plasmide n'est retrouvé ni d'ADN extra-chromosomique (McGowin et Totten, 2017). Les mycoplasmes contiennent un taux peu élevé de 31% de guanine et cytosine. Ces mycoplasmes utilisent un code génétique modifié. En effet, le codon UGA code pour du tryptophane en lieu et place d'un codon stop. De par la petite taille du génome de ces bactéries, presque toutes les enzymes nécessaires à la synthèse d'acide nucléique, la synthèse *de novo* ou encore la biosynthèse d'acides gras sont manquantes. Ces micro-organismes utilisent leurs hôtes pour obtenir les facteurs de croissance nécessaires à leur développement.

Ces bactéries possèdent une extrémité qui est spécialisée dans l'adhérence ou la mobilité mais aussi impliquée dans la division cellulaire, appelée le « tip » (McGowin et Totten, 2017). Le tip de *MG* est composé de la protéine MgPa, elle-même composée de P110 (MgpC) et P140 (MgpB), et de la protéine P32 (MG318), qui sont liées à la paroi cellulaire (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Les mycoplasmes possèdent des propriétés métaboliques particulières en fonction de l'espèce, et vont, soit fermenter le glucose, soit dégrader l'arginine ou l'urée, ce qui est utile au diagnostic.

Il existe seize espèces présentes chez l'Homme (Pereyre, Bébéar et Bébéar, 2001), mais seules trois sont mises en évidences dans le tractus uro-génital humain comme étant pathogènes : *MG*, *MH* et *Ureaplasma spp.*. (regroupant deux biovars : *UU* et *Ureaplasma parvum*, ce dernier possédant un génome un peu plus petit qu'*UU*) (Taylor-Robinson, 2007 ; Judlin, 2003).

Le système immunitaire de l'Homme ne génère pas une forte réponse humorale vis-à-vis des antigènes des mycoplasmes. En effet, ceux-ci y échappent grâce aux variations génétiques que subissent les protéines de membrane. Concernant *MG*, il s'agit des protéines MgpB et MgpC, qui ne sont plus reconnues par le système immunitaire (Sethi, Zaman et Jain, 2017 ; McGowin et Totten, 2017).

Ces bactéries sont fréquemment isolées au niveau génital, surtout chez la femme. Voyons à présent quelques notions d'épidémiologie.

II. Epidémiologie et transmission

Voyons ci-dessous les aspects épidémiologiques (Tableau 1) des trois principaux mycoplasmes génitaux potentiellement pathogènes pour l'Homme.

A. Les trois principaux mycoplasmes pathogènes

MH colonise les voies génitales et relève de la flore commensale. Il apparaît à la naissance ou peu après, mais souvent de façon transitoire, et tend à disparaître vers les deux ans de l'enfant. Il est néanmoins possible de le retrouver chez près de 17% des jeunes filles prépubères (Taylor-Robinson, 2007). Il est possible de le voir réapparaître au niveau du tractus génital inférieur chez l'adolescent, en fonction des contacts sexuels et du nombre de partenaires.

Son taux de portage varie de 1 à 5% chez les hommes asymptomatiques et de 30 à 70% chez les femmes asymptomatiques (Laboratoire Biomnis, 2013), selon une autre source (Taylor-Robinson, 2017), 20 à 50% des femmes sexuellement matures et asymptomatiques seraient concernés.

Les *Ureaplasma spp.*, regroupant *Ureaplasma parvum* et *UU*, colonisent aussi les voies génitales. *UU* se retrouve également dans la flore commensale.

L'enfant est colonisé *in utero* ou à la naissance. *UU* serait encore présent chez 20% des jeunes filles avant la puberté. Pendant la vie sexuelle active, son portage varie lui aussi en fonction du nombre de partenaires sexuels. Il est retrouvé au niveau du vagin chez 40 à 80% des femmes asymptomatiques (Taylor-Robinson, 2017) et chez 5 à 29% des hommes au niveau de l'urètre (Laboratoire Biomnis, 2013 ; Gassiep *et al.*, 2017).

Les hommes et les femmes sont plus souvent colonisés par *Ureaplasma spp.* que par *MH* (Taylor-Robinson, 2007). *MH* et *UU* sont potentiellement sexuellement transmissibles mais ne sont pas à l'origine d'infections classées comme infections sexuellement transmissibles (IST) (Judlin, 2003) au sens de la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

MG est un pathogène de la flore génitale, c'est le deuxième agent responsable d'urétrite non gonococcique (UNG), après *Chlamydia trachomatis*. Il est responsable de 15 à 25 % des UNG (Laboratoire Biomnis, 2013). Il peut être transmis sexuellement de muqueuse génitale à muqueuse génitale, mais également par voies rectale et orale, même s'il est moins présent au niveau de l'oro-pharynx (Jensen *et al.*, 2016). *MG* n'est donc pas considéré comme commensal. Il peut également se retrouver au niveau de l'arbre respiratoire des nouveau-nés (Sethi, Zaman et Jain, 2017), mais la transmission de la mère à l'enfant n'est pas systématiquement étudiée (Jensen *et al.*, 2016). Ce mycoplasme pénètre au sein des cellules épithéliales et entraîne une réponse immunitaire qui déclenche un phénomène inflammatoire (Plantamura *et al.*, 2017).

L'infection par *MG* est variable selon les groupes de populations étudiées (Sethi, Zaman et Jain, 2017), il est retrouvé chez 1 à 4% de la population générale en portage asymptomatique (Emile, 2017), chez 1 à 4% des hommes et chez 1 à 6.4% des femmes (Plantamura *et al.*, 2017), mais ce pourcentage augmente de 4 à 40% quand on se situe dans un centre de dépistage (Emile, 2017). Dans une population n'ayant pas de comportement à risque sexuel, il est retrouvé à un taux d'environ 2% comme, par exemple, en Finlande (Hokynar *et al.*, 2018), alors que dans la population à risque sexuellement (cf le paragraphe « facteur de risque » ci-après), il est retrouvé dans 7% des cas (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Au Groenland, une étude (Gesink *et al.*, 2012) réalisée sur deux populations volontaires (les Nuuk et les Sisimiut) montre que *MG* est présent chez 9.8% des habitants testés et que plus l'âge augmente, moins *MG* est présent au sein de cette population.

Dans l'est de l'Afrique, il est retrouvé chez 3 à 5% de la population générale de Tanzanie, chez 16% des prostituées à Nairobi, au Kenya, et 17% des femmes séropositives pour le VIH (Virus de l'immunodéficience humaine) à Mombasa. Au Kenya (Mehta *et al.*, 2012), il est retrouvé chez 14% des prostituées d'Uganda (Vandepitte *et al.*, 2012).

En Australie, une étude (Couldwell *et al.*, 2018) menée chez des hommes homosexuels dans un centre de dépistage montre que *MG* est présent chez 13,4% de ces hommes.

En Israël, une étude (Brosh-Nissimov *et al.*, 2018) menée chez des jeunes, hommes et femmes de 18 ans lors de leur service militaire montre que *MG* est présent dans 1,9% des cas.

L'infection à *MG* est souvent asymptomatique chez 40 à 75% des femmes (Sethi, Zaman et Jain, 2017 ; Jensen *et al.*, 2016), mais *MG* est retrouvé dans 10 à 30% des cervicites cliniques (Emile, 2017). Chez l'homme présentant une UNG, il est présent dans 6 à 50% des cas (Sethi, Zaman et Jain, 2017), chez les hommes présentant des UNG chroniques, c'est-à-dire datant de plus de trente jours, ou récurrentes, *MG* est isolé chez 41 à 50% de ces hommes (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Tableau 1 : Epidémiologie des mycoplasmes génitaux en fonction de la population.

	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Chez l'enfant	Jusqu'à 17% des jeunes filles prépubères	Jusqu'à 20% des jeunes filles prépubères	X
Chez l'adulte sexuellement actif	1 à 5% des ♂ asymptomatiques 20 à 70% des ♀ asymptomatiques	5 à 20% des ♂ asymptomatiques 40 à 80% des ♀ asymptomatiques	Dans la population générale : 1 à 4% des ♂ et 1 à 6,4% des ♀ asymptomatiques Dans les centres de dépistage : 4 à 40%

Légende : ♀ = femmes ; ♂ = hommes.

D'après : (Taylor-Robinson, 2007 ; Plantamura *et al.*, 2017 ; Emile, 2017 ; Laboratoire Biomnis, 2013 ; Taylor-Robinson, 2017).

Nous venons de voir l'épidémiologie des mycoplasmes potentiellement pathogènes. Quels sont maintenant les facteurs de risque de colonisation ?

B. Colonisation et facteurs de risques

La colonisation des mycoplasmes, en particulier pour *UU*, varie en fonction de :

- la façon dont est né l'enfant. Par césarienne, il est plus rarement colonisé que par voie basse étant donné que l'enfant ne sera pas au contact de la flore vaginale (Taylor-Robinson, 2017) ;
- la proportion de femmes colonisées lors de l'accouchement, la grossesse étant un facteur qui favorise la colonisation (Judlin, 2003) ;
- de l'âge : les mycoplasmes génitaux peuvent être présents chez le nouveau-né mais tendent à disparaître chez l'enfant. Ils seront à nouveau présents lors de la vie sexuellement active (Judlin, 2003), et plus l'âge augmente, moins ils sont retrouvés (Gesink *et al.*, 2012) ;
- du sexe : la colonisation est plus importante chez la femme (Taylor-Robinson, 2007) ;

- des conditions socio-économiques ; *MG* est retrouvé chez 23% des femmes prostituées kényanes, alors qu'il n'est retrouvé que chez 1% des étudiantes (Emile, 2017) ;
- et de l'origine géographique : en Amérique du nord, il est plus fréquent d'être porteur de mycoplasmes (surtout lors de la grossesse) qu'en France (Judlin, 2003).

Il existe des facteurs de risques à la colonisation par les mycoplasmes :

- les partenaires multiples : plus de trois partenaires durant la dernière année (Jensen *et al.*, 2016) ;
- les nouveaux partenaires sexuels : une relation datant de moins de trois mois est considérée comme plus à risque (Brosh-Nissimov *et al.*, 2018) ;
- les partenaires symptomatiques ;
- l'homosexualité ;
- les rapports non protégés avec une personne ayant contracté une IST, une infection génitale haute ou encore étant colonisée par *MG* ;
- après un avortement ou d'autres interventions susceptibles de favoriser le franchissement de la barrière cervicale par les micro-organismes (Jensen *et al.*, 2016) ;
- être infecté/infesté par le VIH, par *Neisseria gonorrhoeae* ou encore *Trichomonas vaginalis* ;
- les différentes pratiques sexuelles : vaginale, rectale ou encore orale (Emile, 2017).

Voyons à présent comment peuvent se traduire cliniquement les pathologies où les mycoplasmes semblent être impliqués.

III. Aspects cliniques, pathologiques et complications

Le pouvoir pathogène de *MH* et de *UU* est souvent difficile à évaluer du fait qu'ils sont présents dans la flore commensale (Bébéar, Pereyre, et Quentin, 2015). Celui de *MG* est plus évident. Le tableau 2 reprend les différents mycoplasmes et leurs aspects cliniques chez l'Homme. Tout d'abord, voyons comment la colonisation peut se traduire chez l'homme.

A. Chez l'homme

Lors d'une contamination par *MG*, 70% des hommes sont asymptomatiques ou peuvent juste présenter des dysuries, des urétrites, des écoulements urétraux, mais des complications peuvent survenir et conduire à une épидидymite, une urétrite chronique, une proctite (inflammation du rectum), à une réaction arthritique en lien avec une IST ou encore jusqu'à l'augmentation du risque de transmission du VIH (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Les mycoplasmes peuvent jouer un rôle dans ces différentes pathologies et complications :

- l'UNG : elle correspond à une inflammation de l'urètre due à des micro-organismes autres que *Neisseria gonorrhoeae*. Les urétrites se traduisent par des douleurs mictionnelles, des pollakiuries, des dysuries, des écoulements purulents ou séreux. *MG* et *UU* peuvent être à l'origine d'UNG. *UU* causerait 15 à 20% des UNG (Fourmaux et Bébéar, 1997) et *MG* serait responsable de 15 à 25 % de ces infections (Laboratoire Biomnis, 2013). Une étude (Horner et al., 2001) démontre une association significative entre l'UNG et la présence de *MG* ;
- l'épididymite : il s'agit d'une inflammation de l'épididyme, conduit situé au sommet du testicule. L'épididyme a pour fonction de stocker les spermatozoïdes, de leur permettre de terminer leur maturation et de les acheminer vers le canal déférent. Une épидидymite se traduit cliniquement par de la fièvre, une rougeur, un gonflement et une douleur vive au niveau des testicules. *UU* peut être à l'origine d'épididymites (Fourmaux et Bébéar, 1997) et il semblerait que *MG* puisse également l'être ;

- la prostatite : il s'agit d'une infection aiguë de la prostate, d'origine bactérienne pouvant se caractériser par de simples brûlures mictionnelles, des frissons, de la fièvre, une sensation de pesanteur pelvienne jusqu'à un sepsis sévère (Bruyère, 2010). *UU* et *MG* sont également retrouvés lors de prostatites mais le rôle d'*UU* lors de prostatites est controversé (Fourmaux et Bébéar, 1997) ;
- être infecté par *MG* accroît le risque de transmission du VIH lors d'un rapport sexuel non protégé, notamment chez les homosexuels (Emile, 2017). *MG* adhère aux cellules infectées par le VIH, et déclenche la libération du virus par ces cellules (Sethi, Zaman et Jain, 2017). En effet ce mycoplasme déclenche un processus inflammatoire lors duquel sont produites des cytokines ; l'impact sur l'intégrité de la barrière épithéliale est notoire, ce qui facilite la transmission du VIH (Heavey, 2017).

Concernant la circoncision, il est démontré par des travaux scientifiques qu'elle permet de réduire la contamination par le VIH, la transmission de l'herpès de type 2 et de la syphilis, mais concernant les mycoplasmes génitaux, les études s'opposent. Une étude réalisée sur une population d'hommes britanniques, à partir d'échantillons d'urines, ne montre pas d'association entre le fait d'être circoncis et la diminution du portage de *MG*. En effet, 1,9% des hommes circoncis sont porteurs de *MG* contre 1% des hommes non circoncis (Homfray *et al.*, 2015). Une autre étude réalisée sur des hommes de Kisumu, au Kenya, (Mehta *et al.*, 2012) montre que *MG* était détecté chez 13,4% des hommes non circoncis contre 8,2% des hommes circoncis.

L'éventuel rôle des mycoplasmes génitaux dans l'infertilité masculine est traité avec l'infertilité féminine.

Voyons à présent comment les mycoplasmes peuvent se manifester chez la femme.

B. Chez la femme

Lors d'une contamination par *MG*, 40 à 75% des femmes sont asymptomatiques ou peuvent présenter seulement des dysuries, des métrorragies ou des *spottings* (qui sont des saignements occasionnels en dehors des périodes de règles ou après un rapport sexuel), des cervicites, une augmentation ou une altération des sécrétions vaginales ou encore des douleurs abdominales basses. Malheureusement, cette symptomatologie peut se compliquer par une salpingite, une infertilité dont l'origine se trouve au niveau des trompes de Fallope (orifice tubaire), des complications lors de la grossesse ou encore de l'arthrite réactionnelle sexuellement acquise. Les femmes séropositives pour le VIH, présentent d'avantage de difficulté à éliminer *MG*, que les personnes séronégatives. Un temps plus long est également nécessaire et l'infection est récurrente chez 39% de ces patientes (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Chez la femme, le fait d'être porteuse de mycoplasmes peut donc se manifester de différentes manières :

- la vaginose bactérienne : elle correspond à un déséquilibre de la flore vaginale. En général, cette flore est composée en grande majorité de lactobacilles, mais lors d'un déséquilibre, de nombreuses espèces bactériennes peuvent proliférer et le nombre de lactobacilles chute. Le pH vaginal est supérieur à 5 et la flore vaginale est alors composée en majorité de bacilles à Gram négatif (Taylor-Robinson, 2017).

Les signes cliniques d'une vaginose sont constitués par des leucorrhées grisâtres et malodorantes mais fluides (dues aux bactéries anaérobies). Le score de Nugent permet de caractériser la flore vaginale par l'observation microscopique d'un prélèvement vaginal étalé sur lame. Lors d'une vaginose, ce score est compris entre 7 et 10 alors que lorsque la flore vaginale est normale, il s'étale entre 0 et 3.

Lors d'une vaginose, sont retrouvées notamment des bactéries anaérobies ou d'autres comme *Gardnerella vaginalis* ou *MH* qui, lui, est mis en évidence dans les 2/3 des cas. *UU* peut également être isolé mais en plus faible quantité (Judlin, 2003).

Il semblerait que les bactéries anaérobies soient à l'origine des complications de la vaginose bactérienne. Le métronidazole par voie orale est utilisé efficacement pour traiter ces vaginoses, alors qu'il n'est pas directement actif *in vitro* sur les mycoplasmes (Judlin, 2003).

Concernant le rôle de *MG* dans les vaginoses bactériennes, les études aboutissent à des résultats contradictoires. Certains laissent supposer qu'être infecté par *MG* protégerait des vaginoses (Vandepitte *et al.*, 2012) alors que d'autres laissent suggérer une implication de *MG* dans les vaginoses bactériennes (Manhart *et al.*, 2003). D'autres études aboutissent à la conclusion d'une absence d'association entre vaginose et *MG* (Keane *et al.*, 2000) ;

- la cervicite : c'est une inflammation du col de l'utérus, pouvant être asymptomatique ou se traduisant par des saignements, des leucorrhées, une pollakiurie ou des dyspareunies (douleurs lors de rapports sexuels). L'inflammation est également mise en évidence par le nombre de leucocytes présents par champ, lors de l'observation de lames au microscope, et ces cellules sont plus nombreuses que les cellules épithéliales (Wiesenfeld et Manhart, 2017). Il semblerait que *UU* puisse provoquer des cervicites si les prélèvements endocervicaux reviennent positifs à une concentration supérieure ou égale à 10^4 UCC/ml (unité de changement de couleur par millilitre qui correspond à la quantité minimale de mycoplasmes nécessaire pour révéler la positivité de la culture) et négatifs pour les autres germes (gonocoque ou *Chlamydia trachomatis* par exemple) (Judlin, 2003). *MG* serait retrouvé dans 10 à 30% des cervicites cliniques (Emile, 2017). Les cervicites sont souvent non notifiées car les patientes ne consultent pas précocement un médecin. Elles tentent de soulager les désagréments par des moyens pharmaceutiques disponibles en vente libre (« antidouleurs », ovules, crèmes). Le Pharmacien, de par son interrogatoire, se doit d'orienter la patiente vers une consultation médicale si nécessaire. La présence de *MG* augmente de 70% le risque de déclarer une cervicite (Wiesenfeld et Manhart, 2017), mais une association formelle n'est toujours pas démontrée.

Les résultats des études ne sont pas concordants, du fait de l'absence de définition universelle incluant des critères à respecter pour caractériser la cervicite ;

- l'augmentation du risque d'infection par le papillomavirus humain : virus très contagieux, se transmettant par contacts sexuels, causant de simples verrues génitales mais pouvant constituer le lit du cancer du col de l'utérus. Des vaccins existent pour empêcher l'infection par ce virus, Cervarix® ou Gardasil®. Il est ainsi recommandé de pratiquer la vaccinations des jeunes filles dès l'âge de 11 – 13 ans avant les premiers contacts sexuels, comme le suggère le site internet vaccination-info-service.fr au niveau de la rubrique «Infections à papillomavirus humains (HPV)»(2018). La vaccination ne protège pas contre tous les virus de ce genre et il est donc nécessaire d'avoir un suivi gynécologique régulier et de se prêter à des frottis de contrôle tous les deux ans, dès l'âge de 25 ans.

Une étude, (Adebamowo *et al.*, 2017) réalisée entre 2012 et 2014 sur des femmes nigériennes a pour but d'étudier l'association entre la présence et la persistance de *MG* et *MH* et le statut de présenter un haut risque d'infection à papillomavirus humain. Généralement, le statut de haut risque disparaît spontanément dans les deux ans chez la plupart des femmes. Cependant lorsque ce statut persiste, le risque de déclarer un cancer du col de l'utérus augmente. Cette étude montre une association significative entre la persistance de *MH* et la persistance du statut de haut risque d'infection. Si la patiente est en plus séropositive pour le VIH, son risque de déclarer l'infection augmente. Etre infectée par *MH* de façon chronique au niveau vaginal, entraînerait donc un risque supérieur de garder le statut de haut risque de déclencher une infection à papillomavirus humain.

D'avantage d'études sont nécessaires pour étayer ces hypothèses et autoriser la mise en place d'une thérapeutique adaptée induisant peut-être la réduction du nombre de cancers du col de l'utérus ;

- les maladies inflammatoires pelviennes (Ross *et al.*, 2018) se caractérisent par une inflammation des voies génitales supérieures de la femme. Ces inflammations souvent dites « montantes », sont accompagnées d'écoulements vaginaux anormaux malodorants, de saignements et de douleurs pelviennes. Elles peuvent être responsables d'endométrites, de salpingites, d'abcès des trompes de Fallope et des ovaires, par exemple... *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae* étaient au début

considérées comme agents causant ces maladies inflammatoires pelviennes, mais de nombreuses femmes ne sont pas porteuses de ces deux pathogènes. *MG* est retrouvé chez 7 à 16% des patientes atteintes d'infections pelviennes (Quentin et Verdon, 2012). Détaillons un peu ces pathologies :

- l'endométrite est une inflammation isolée de l'endomètre. En réalité, elle est souvent associée à une annexite dans les maladies inflammatoires pelviennes (Brühwiler et Frischknecht, 2008). *MG* et *MH* sont retrouvés dans les endométrites ;
- la salpingite est une inflammation de l'une ou des deux trompe(s) de Fallope, reliant l'ovaire à l'utérus. Ces salpingites peuvent passer inaperçues, mais peuvent être une cause de stérilité. *MG* et *MH* (Fourmaux et Bébéar, 1997) seraient retrouvés lors de salpingites. Une étude (Svenstrup *et al.*, 2008) montre un lien significatif entre l'infertilité tubaire et la manifestation de *MG* au niveau sérologique, et en absence d'antécédent d'infection à *Chlamydia trachomatis*, *UU* est retrouvé sans qu'aucun lien ne soit démontré.

Une étude (Baczynska *et al.*, 2007) montre qu'*in vitro*, l'infection par *MH* ne modifie pas l'aspect morphologique des cellules épithéliales des trompes de Fallope. L'infection à *MG* provoque par contre des changements morphologiques des cellules ciliées au niveau des trompes de Fallope, ce qui peut affecter leur rôle dans la migration de l'ovocyte. Néanmoins, les dommages causés par la bactérie sont moindres en comparaison avec ceux provoqués par *Chlamydia trachomatis* ou *Neisseria gonorrhoeae*. Il semblerait donc que *MG* puisse être un facteur de risque à part entière de lésions tubaires ;

- l'infertilité du couple :

L'infertilité masculine touche 10 à 15 % des couples dans les pays industrialisés et se définit par l'incapacité de concevoir un enfant malgré de nombreuses tentatives durant au moins un an (Rosemond *et al.*, 2006).

Des modèles *in vitro* et animaux permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action de *MG*. Chez l'animal, cette bactérie est capable d'infecter les cellules de la muqueuse génitale et à terme, d'induire une réponse inflammatoire. L'infection des cellules endocervicales détruit les microvillosités et augmente la formation de vésicules sécrétoires. *In vitro*, les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines induisent leur réponse, notamment la sécrétion d'interleukines 6, 7, 8 et de facteurs de stimulations des macrophages. Les femmes présentant une infection chronique à *MG* ont un taux de cytokines pro-inflammatoires supérieur à celui des femmes sans infection. Une inflammation chronique pourrait avoir des conséquences sur les organes reproducteurs de la femme (Wiesenfeld et Manhart, 2017).

L'inflammation induite par les mycoplasmes génitaux peut détruire la spermatogenèse et conduire à une semi-obstruction de l'épididyme ou du canal déférent. Le phénomène d'apoptose en conditions inflammatoires pourrait conduire à une altération de la spermatogenèse (Qing *et al.*, 2017).

L'infertilité étant multifactorielle, il est difficile de conduire des études épidémiologiques et les résultats ne sont pas nécessairement concordants comme nous pouvons le remarquer ci-dessous :

- Une étude réalisée en 2016, en Chine (Qing *et al.*, 2017), chez des hommes infertiles asymptomatiques, concerne la prévalence de *MG* et de *UU* détectés par réaction d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) ainsi que la qualité du sperme. Cinquante-quatre pour cent et demi, des prélèvements de cette étude montrent une colonisation par *UU* et seulement 2% par *MG*. Les porteurs d'*UU* ont un index de fragmentation de l'ADN de 10% plus élevé que ceux qui ne sont pas porteurs d'*UU*. Dans cette étude, aucun lien entre *MG* ou *UU* et une azoospermie, oligospermie, asthénospermie ou tératospermie n'est démontré. Il se pourrait qu'*UU* ait un effet délétère sur l'ADN des spermatozoïdes contenus dans le sperme, ce qui conduirait à une déficience du développement embryonnaire.

- L'étude (Knox *et al.*, 2003) réalisée sur 343 hommes participant à une procédure de procréation assistée, montre qu'*Ureaplasma spp.* est détecté dans 22% des échantillons de sperme (avec 14% pour *Ureaplasma parvum*, plus souvent détecté qu'*UU*) et que *MH* l'est seulement à 2%. Les compagnes de ces hommes bénéficient également d'un prélèvement et l'étude montre que 36,2% de ces femmes sont colonisées par *Ureaplasma spp.*. Une association est démontrée entre la colonisation chez la femme et la détection dans le sperme de l'homme. Cependant, 3,2% des couples sont colonisés par un sérovar différent d'*Ureaplasma*. Après lavage du sperme (technique qui permet de séparer les différents composants du sperme afin de ne conserver que les spermatozoïdes les plus mobiles, 39,7% des échantillons sont encore contaminés par *Ureaplasma spp.*, c'est-à-dire qu'*Ureaplasma spp.* adhère à la surfaces des spermatozoïdes. Après lavage, les spermatozoïdes positifs à *Ureaplasma spp.* sont moins mobiles que ceux se révélant négatifs, ce qui peut avoir un impact sur la fertilité.
- Une récente étude réalisée en Chine, (Yang *et al.*, 2018) s'intéresse à la relation entre l'oligozoospermie, la qualité du sperme et la présence d'*Ureaplasma spp.* chez des hommes infertiles. En utilisant l'analyse phylogénétique (Figure 2) les chercheurs ont séparé *Ureaplasma spp.* en deux groupes (*Ureaplasma parvum* et *UU*) et en sept sous-groupes : de A à E pour *Ureaplasma parvum* et de 1 à 2 pour *UU*. Dans cette étude, 75% des bactéries isolées sont des souches d'*Ureaplasma parvum*, 23,08% d'*UU* et 1,92% sont mixtes. Les sous-groupes A, C et 1 montrent une association avec l'oligozoospermie. La mobilité des spermatozoïdes est diminuée dans le sous-groupe 2.

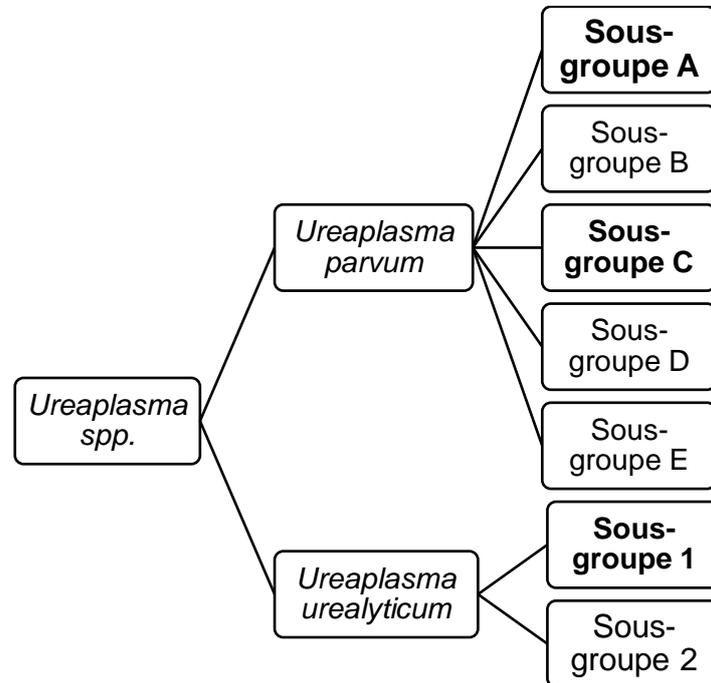


Figure 2 : Analyse phylogénétique d'*Ureaplasma spp.*

D'après : (Yang et al., 2018).

Légende : en gras, sous-groupe ayant un lien avec l'oligozoospermie.

- D'autres études rapportent un taux diminué de grossesses par embryon transféré lors d'une procédure de procréation assistée, voire une absence de grossesse ou une augmentation du taux d'avortements spontanés lorsque le sperme de l'homme est colonisé par *Ureaplasma spp.* Cependant, d'autres travaux aboutissent à la conclusion qu'il n'existe aucune différence entre les couples infectés et ceux non infectés.
- Une étude canadienne montre que les mycoplasmes induisent chez les animaux et chez l'homme des altérations fonctionnelles des spermatozoïdes, par l'intermédiaire des sulfoglycolipides. Ces spermatozoïdes ne seraient plus capables de reconnaître les ovocytes (Judlin, 2003).

- Une étude (Riedel, Langenbucher et Mettler, 1986) effectuée chez des souris, montre que lorsqu'un ovocyte est fécondé *in vitro* par des spermatozoïdes infectés par *UU*, le nombre d'embryons atteignant le stade blastocyttaire diminue significativement.
- Une étude danoise (Clausen *et al.*, 2001) a pour objet la recherche d'anticorps anti-*MG* chez des patientes ayant une infertilité tubaire. Vingt-deux pour cent des patientes sont positives pour la protéine majeure, l'adhésine P1 aussi appelée MgPa, contre 6,3% dans le groupe témoin sans infertilité tubaire. Durant cette étude, les patientes sont également testées pour *Chlamydia trachomatis* qui est connue pour causer des stérilités. Ainsi, 56,8% des patientes ayant une infertilité tubaire montrent une positivité pour *Chlamydia trachomatis*, et 27,6% une négativité pour cette même bactérie mais une positivité pour *MG*. La présence des anticorps anti-*MG* indiquent que ce mycoplasme peut éventuellement jouer un rôle dans l'infertilité tubaire.
- Une autre étude suédoise (Idahl *et al.*, 2015) montre que la présence d'IgG anti-*MG* est plus importante au sein des couples infertiles, en comparaison à ceux fertiles. La détection d'IgG anti-*MG* est associée à l'infertilité chez la femme, mais pas chez l'homme.

En résumé, la présence d'*UU* dans le sperme pourrait avoir un rôle délétère sur le matériel génétique des spermatozoïdes et donc sur la fécondation et sur le développement embryonnaire. Les spermatozoïdes seraient aussi moins mobiles en sa présence.

L'inflammation chronique chez la femme ainsi que la présence d'anticorps anti-*MG* peuvent jouer un rôle dans l'infertilité tubaire.

Evoquons cette fois le cas particulier de la femme enceinte et de son fœtus.

C. Chez la femme enceinte et le fœtus

Les mycoplasmes sont souvent retrouvés au niveau vaginal lors de la grossesse. *UU* est présent chez 29 à 81% des femmes enceintes et *MH* chez 2,3 à 50% des femmes enceintes (Judlin, 2003).

Chez la femme enceinte, être porteur de mycoplasmes pourrait déclencher quelques complications comme :

- la chorio-amnionite : une infection du liquide amniotique et du placenta, considérée comme une urgence médicale, pouvant être responsable d'accouchements prématurés ou de fausses couches. Il semblerait qu'*Ureaplasma spp.* ait un rôle dans les chorio-amnionites. *MH* est retrouvé mais son rôle n'est pas établi clairement.
- la prématurité : Selon la définition de l'OMS, un enfant est né prématuré en-dessous de 37 semaines de gestation. Encore une fois, il existe différents facteurs menant à une naissance prématurée. Il est donc difficile de conduire une étude épidémiologique. Chez les enfants nés prématurément, il est possible de trouver *Ureaplasma spp.* et *MG*. Des investigations (Rittenschöber-Böhm *et al.*, 2017), menées lors du premier trimestre de grossesse, montrent qu'*Ureaplasma spp.* est détecté plus souvent dans le groupe des naissances prématurées que dans celui des naissances à terme. Cette étude conclut à une association significative entre la colonisation d'*Ureaplasma parvum* (le deuxième biovar d'*Ureaplasma spp.*) et la naissance prématurée spontanée de l'enfant. Une autre étude (Mitsunari *et al.*, 2005) montre que les femmes colonisées par *UU* sont plus susceptibles d'accoucher prématurément que les femmes non colonisées. Lors de la naissance, les mycoplasmes ne sont pas automatiquement recherchés, et il faudrait étayer ces investigations pour permettre de confirmer le rôle des mycoplasmes.
- la fièvre ou endométrite du *post-partum* : complication infectieuse qui survient après l'accouchement dans les 24-48 heures ou plus tard. La fièvre du *post-partum* se déclare le plus souvent lorsque le travail avant l'accouchement dure de longues heures ou lorsque les membranes sont rompues prématurément. Elle est le plus souvent associée à *Gardnerella vaginalis* (Taylor-Robinson, 2007). *Ureaplasma spp.* et *MH* sont retrouvés dans des cas d'endométrites du *post-partum*.

Des études (Taylor-Robinson, 2007) montrent que les patientes hébergeant *MH* ou *UU* au niveau de la surface amniotique et du placenta sont plus susceptibles de déclarer un épisode fébrile après l'accouchement. Les mycoplasmes sont souvent isolés avec d'autres bactéries et ce, même au niveau sanguin où ils sont retrouvés transitoirement après l'accouchement mais ne sont pas associés à une fièvre du *post-partum*. Cependant, selon d'autres études, *MH* est isolé chez des femmes ayant déclaré une fièvre du *post-partum*, à partir du lendemain de l'accouchement au niveau sanguin avec détection d'anticorps anti-*MH*.

MH serait capable de provoquer une fièvre du *post-partum* mais son rôle n'est pas clairement défini. Est-ce dû à l'association de bactéries dans la vaginose ou juste à ce mycoplasme ? Des études supplémentaires doivent permettre de confirmer son rôle exact.

- Il semblerait également que *MG* puisse causer des grossesses extra-utérines (Taylor-Robinson, 2007).

Si les mycoplasmes semblent pouvoir causer des complications durant la grossesse pour la mère et son fœtus, quels peuvent être leurs rôles chez le nouveau-né ?

D. Chez le nouveau-né

La contamination materno-fœtale au cours de l'accouchement par *UU* se produirait dans 45 à 65% des cas. Pour *MH*, la contamination serait facilitée si le liquide amniotique était également contaminé (Judlin, 2003). Cette contamination est transitoire la plupart du temps chez l'enfant et il est rare de détecter des mycoplasmes génitaux. Généralement, ils réapparaissent lors de la vie sexuellement active. Cependant, il est possible de voir *MH* et *UU* chez moins de 20% des jeunes filles prépubères.

Chez le nouveau-né la colonisation par les mycoplasmes peut se traduire par :

- une hypotrophie : c'est un retard de croissance qui se manifeste par un poids de naissance plus faible (environ 2,5 kg) et une taille plus petite. *Ureaplasma spp.* est retrouvé chez ces bébés (Laboratoire Biomnis, 2013) mais également *MH*.
- Selon certaines études (Taylor-Robinson, 2007), le poids des nouveau-nés est inversement proportionnel au taux de colonisation par des mycoplasmes génitaux au niveau de la gorge et du nez. La présence de *MH* et d'*UU* au niveau vaginal chez les mères, lors de leur première visite gynécologique de suivi de grossesse, est également inversement proportionnelle au poids du futur enfant. Cependant, lors de la grossesse, les mères ayant reçu de l'érythromycine pendant six semaines au troisième trimestre de grossesse n'ont pas d'enfant de poids de naissance plus élevé que ceux des mères ayant reçu un placebo. Aucune différence significative n'est relevée concernant le poids ou la disparition de la colonisation de mycoplasmes (Eschenbach et al., 1991).
L'association faite entre la présence de *MH* et un petit poids de naissance pourrait également être due à une vaginose bactérienne. Encore une fois, de études complémentaires sont nécessaires pour connaître l'impact exact de cette bactérie sur le poids de naissance.
- une pneumonie néonatale : c'est une infection pulmonaire pouvant se traduire par une détresse respiratoire en absence de traitement. *UU* et *MH* sont retrouvés chez les enfants présentant une pneumonie néonatale.
MH pourrait ainsi jouer un rôle dans le syndrome de détresse respiratoire. Un cas est rapporté où le liquide amniotique était contaminé après rupture membranaire et dans d'autres cas, quelques heures après la naissance, ce mycoplasme aurait pu également causer des pneumonies avec détresse respiratoire et fièvre. *MH* joue-t-il un rôle à part entière ou son association dans la vaginose bactérienne conduit-elle à ces pathologies ?
La colonisation persistante par *UU* au niveau de l'arbre bronchique inférieur pourrait être en cause dans la pneumonie congénitale chez les prématurés nés avec un poids de naissance inférieur à 1 kg menant à une maladie pulmonaire chronique. Néanmoins, la détresse respiratoire ou l'apnée à la naissance ne semble pas être reliée à l'infection par *UU*.

Certains chercheurs ne soutiennent pas cette thèse et pensent qu'il n'existe aucune relation entre la colonisation par *UU* des voies respiratoires et l'apparition de maladies pulmonaires chroniques. Les études étant réalisées sur de petites populations, il est nécessaire de mener des essais à plus grande échelle pour permettre d'affirmer ou d'infirmer le rôle de ces mycoplasmes dans la pneumonie néonatale (Taylor-Robinson, 2007).

Chez le nouveau-né, *UU* pourrait également être mis en cause lors de bactériémies, d'hémorragies intravasculaires, mais aussi d'entérocolites nécrosantes (Gassiep *et al.*, 2017).

Après avoir passé en revue les potentielles conséquences d'une colonisation par les mycoplasmes au niveau génital, abordons à présent les autres sites d'infections par ces bactéries.

E. Infections extra-génitales

Les mycoplasmes peuvent être également mis en cause dans des infections extra-génitales (Schaefferbeke, Bébéar et Bébéar, 1999) notamment dans :

- les arthrites septiques de l'immunodéprimé : une infection bactérienne articulaire. *MH* et *UU* jouent un rôle dans les arthrites septiques, notamment chez le sujet hypo-gammaglobulinémique (Gassiep *et al.*, 2017). En effet, ces mycoplasmes seraient responsables d'environ 40% des cas d'arthrites érosives sévères (Schaefferbeke, Bébéar, et Bébéar, 1999), mais ils peuvent également être présents lors de polyarthrites non érosives. Les personnes présentant une hypo-gammaglobulinémie sont plus sensibles aux infections par mycoplasmes. *MH* et *UU* sont retrouvés dans des cas d'arthrites septiques chez l'immunodéprimé quelle qu'en soit la cause : grossesse, diabète, lupus érythémateux disséminé, transplantation. Il est possible de les retrouver également au niveau des prothèses de hanche, par exemple. *MG* aurait également un rôle dans ces arthrites septiques (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

- l'arthrite réactionnelle ou syndrome de Reiter est une maladie auto-immune, appartenant aux spondylo-arthropathies avec séronégativité. Elle se manifeste par de l'arthrite et des urétrites et survient souvent après une infection urogénitale, déclenchée habituellement par les bactéries à Gram négatif (Orphanet, 2009).

Les travaux de Ford et ses collaborateurs (Ford, Roza et Schulzer, 1985) et de Horowitz et son équipe (Horowitz *et al.*, 1994), souvent cités (Schaeffer, Bébéar et Bébéar, 1999), ont permis de démontrer qu'*UU* était très probablement responsable d'arthrites réactionnelles, sans en mentionner la fréquence. Ces travaux se fondent sur la présence d'une « prolifération spécifique de lymphocytes articulaires et non sanguins vis-à-vis des antigènes d'*UU* chez des patients présentant une arthrite réactionnelle associée à une urérite d'origine inconnue » et sur le fait que « la colonisation génitale d'*UU* des patients atteints d'arthrites réactionnelles était plus élevée que celle des sujets contrôles ».

MG aurait également un rôle dans les arthrites réactionnelles (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Concernant ce type d'arthrites, le rôle des mycoplasmes n'est pas encore parfaitement connu et de futures investigations sont nécessaires avant d'infirmier ou d'affirmer ces propos.

- *UU* aurait un rôle lors d'infections nécrosantes des tissus mous (muscles...) comme le montre le cas clinique (Gassiep *et al.*, 2017) d'une patiente de 51 ans soumise à une chimiothérapie, afin de traiter un lymphome à cellules du manteau (lymphome malin non hodgkinien à lymphocytes B). Cette patiente présente des douleurs péri-anales (vaginales et vulvaires), de la fièvre, ainsi que des algies de la hanche gauche, résistantes aux différents traitements antibiotiques proposés durant deux mois d'hospitalisation (pipéracilline-tazobactam, amoxicilline / acide clavulanique, méropénème, fluconazole et vancomycine). Après de nombreuses explorations chirurgicales, des examens par IRM (imagerie par résonance magnétique), une érosion au niveau du grand trochanter ainsi que des œdèmes au niveau du muscle iliaque gauche, de l'obturateur interne gauche mais également du compartiment antérieur et médian des muscles de la cuisse sont mis en évidence. Finalement une mise

en culture incluant la recherche des mycoplasmes génitaux est réalisée, et *UU* est mis en cause. Un traitement antibiotique adapté, par moxifloxacine à raison de 400 mg par jour, est administré à cette patiente, faisant rapidement disparaître les symptômes.

- surinfections de plaies, d'abcès rétropéritonéaux : *Ureaplasma spp.* et *MH* sont retrouvés dans ces situations, dont la fréquence n'est pas connue (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).
- pyélonéphrite : c'est une infection bactérienne urinaire haute atteignant le rein et pouvant mener à une atrophie de celui-ci. Il est important de prendre en charge rapidement ce type d'infection. *UU* et *MH* (Fourmaux et Bébéar, 1997) seraient retrouvés lors de pyélonéphrites, mais peu d'études mentionnent les mycoplasmes et leur rôle dans cette pathologie restent donc à démontrer.

Tableau 2 : Aspects cliniques et bactéries causales.

Pathologies	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>
Vaginoses bactériennes	+/- : ▲	+ : ▲ ; △	+/- : ●
Endométrites	+ : ▲ ; ▷ ; ◎ ; ® ; △ ; □	+ : ▲ ; ■	+ : ■
Salpingites	+ : ▲ ; ◎ ; ® ; ◆ ; ∥ ;	+ : ▲ ; ■ ; ∥ ;	+/- : ■
Fièvres du post-partum		+ : ▲ ; ■	+ : ▲ ; ■
Pyélonéphrites		+/- : △ (5%) + : ■	+ : ■
Hypotrophies fœtales		+/- : ∥	+ : ▲ ; △ +/- : ∥
Pneumonies néonatales		+ : ▲ +/- : ∥	+ : ● ; ▲ ; ◀ +/- : ∥
Morts fœtales <i>in utero</i>	+/- : ▼ +/- : ◇	+/- : ▲	+ : △ +/- : ▲
prématurité	+ : ■ ; +/- : ◇		+ : ▲
Chorioamniotites		+/- : ▲ ; ■	+ : ▲ ; △ ; ■
Urétrites non gonococciques	+ : ▲ ; △ (15-25%) ; ■ ; ▷ ; ◎ ; △ ; □ ; ▩		+ : ▲ ; ↑

Tableau 2 (suite) : Aspects cliniques et bactéries causales.

Pathologies	<i>Mycoplasma genitalium</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Ureaplasma spp.</i>
Cervicites	+ : □ (10-30%) ; ▲ ; △ ; ● ; ▣ ; ◇ ; ▷ ; ◆ ; ◎ ; ® ; △ ; □		+ : ●
Urétrites	+ : □ ; △ ; ● ; ▼ ; ◇ ; ↓ ; ◆		+ : ■ ; ↑
Epididymites, prostatites	+/- : ▲ ; ▼ + : △		+/- : ▲ + : ■
Infertilité	+/- : ● ; ▼ ; ▷ ; □ ; ♣ ; ▽ + : ▣ ; ® ; △		+/- : ↑ ; ♣
Arthrites septiques chez l'immunodéprimé		+ : ☒	+ 40% des arthrites chez les hypogamma- globulinémiques : ☒ ; ↔
Arthrites septiques	+ : ▲	+ : ▲	+ : ▲
Arthrites réactionnelles	+ : ▲		+ : ☒ ; ▲
PR, rhumatismes inflammatoire			+/- présent à l'état viable et degré de certitude non connu : ☒

Légende :

+ lien prouvé

+/- association incertaine.

D'après les auteurs :

■	(Fourmaux et Bébéar, 1997)	◎	(Ross <i>et al.</i> , 2018)
△	(Laboratoire Biomnis, 2013)	®	(Tabrizi <i>et al.</i> , 2016)
●	(Judlin, 2003)	↑	(Horner <i>et al.</i> , 2018)
□	(Emile, 2017)	△	(Gouveia <i>et al.</i> , 2018)
▲	(Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015)	□	(Barberá <i>et al.</i> , 2017)
☒	(Schaeferbeke, Bébéar et Bébéar, 1999)	♣	(Qing <i>et al.</i> , 2017)
●	(Andersen <i>et al.</i> , 2006)	↓	(Wiesenfeld et Manhart, 2017)
▼	(Plantamura <i>et al.</i> , 2017)	▽	(Svenstrup <i>et al.</i> , 2008)
▣	(Sethi, Zaman et Jain, 2017)	☒	(Horner <i>et al.</i> , 2001)
◇	(Jensen <i>et al.</i> , 2016)	◆	(Quentin et Verdon, 2012)
▷	(Unemo <i>et al.</i> , 2018)		(Taylor-Robinson, 2007)
↔	(Gassiep <i>et al.</i> , 2017)		

Sachant l'implication potentielle des mycoplasmes dans certaines pathologies infectieuses, voyons à présent comment isoler ces bactéries chez l'Homme.

IV. Aspects diagnostiques et dépistage

Les prélèvements biologiques ont lieu généralement au Laboratoire de Biologie Médicale, sauf éventuellement pour l'analyse du premier jet d'urine où il est possible de se procurer un pot d'urine et de réaliser le prélèvement à domicile, de préférence le matin.

Le patient doit se rendre au Laboratoire avec une ordonnance stipulant la recherche de mycoplasmes, c'est-à-dire une recherche par culture de *MH* et *UU*. Si le médecin exige également une recherche de *MG* par PCR, il doit rédiger une autre ordonnance exclusive pour cette recherche. Généralement, le médecin saisit cette occasion pour proposer la demande d'autres analyses sérologiques ou bactériologiques comme la détection de *Chlamydia trachomatis* (agent de chlamydioses), de *Treponema pallidum* (agent de la syphilis), du gonocoque (à l'origine de blennorragies), de l'Herpès virus, du VIH, de l'hépatite B ou encore du cytomégalovirus.

Voyons tout d'abord quelles sont les méthodes de prélèvements permettant de rechercher ces micro-organismes, reprises en fonction du patient dans le tableau 3 ci-après.

A. Méthodes de prélèvements

1. Recueil du premier jet d'urine

Le recueil du premier jet d'urine sera essentiellement utilisé chez l'homme car cette méthode de prélèvement est plus sensible que celle du prélèvement urétral (Emile, 2017). Elle est aussi moins invasive et apporte une sensibilité de 98% chez l'homme (Plantamura *et al.*, 2017). Ce prélèvement peut également être réalisé chez la femme, mais il apporte une moindre sensibilité à la détection.

Pour recueillir le premier jet d'urine il convient :

- d'utiliser un kit fourni par le Laboratoire de biologie médicale ou par la Pharmacie ; il contient un flacon stérile sans conservateur (Figure 3) et une lingette désinfectante ainsi qu'une fiche d'information à compléter ;
- de recueillir les urines avant toute prise d'antibiotique ;
- de bien se laver les mains ;
- d'ouvrir le flacon et de poser le couvercle avec la canule vers le haut ;
- de recueillir le premier jet d'urine, soit environ 10 millilitres et de continuer d'uriner normalement dans les toilettes ;
- de refermer le flacon bien hermétiquement ;
- de noter le nom, le prénom, la date de naissance du patient ainsi que la date et l'heure du prélèvement ;
- de ranger le flacon dans le sachet ;
- de compléter la fiche de renseignement et fermer soigneusement le sachet ;
- d'amener le prélèvement le plus rapidement possible au Laboratoire, immédiatement étant le mieux, sinon dans les deux heures.



Figure 3 : Prélèvement d'urine du premier jet.

Il est conseillé de réaliser ce prélèvement le matin, sur le premier jet d'urine mais à défaut, il convient de ne pas uriner pendant au moins deux heures avant de réaliser ce prélèvement (Plantamura *et al.*, 2017).

2. Prélèvement urétral

Le prélèvement urétral peut s'effectuer aussi bien chez l'homme que chez la femme. Il est réalisé au Laboratoire de biologie médicale par une personne habilitée à réaliser ce geste. Il est également conseillé de ne pas uriner pendant 2 à 4 heures avant le recueil.

Réalisation du prélèvement :

- si la patiente est une femme, il convient de la placer en position gynécologique et d'écarter les grandes lèvres et s'il s'agit d'un homme, il sera assis ou en position semi-allongée ;
- introduire l'écouvillon au niveau du méat urétral sur 1 à 2 cm ;
- imprimer une légère rotation contre les parois pour recueillir des sécrétions et des cellules épithéliales ;
- il est possible de réaliser des frottis en faisant rouler un écouvillon sur des lames, si le médecin a demandé d'autres recherches comme, par exemple, celle de *Chlamydia trachomatis* ;
- s'il l'on objective un écoulement, récupérer la sérosité sur un écouvillon avec milieu de transport et bien l'identifier ;
- fermer correctement les écouvillons dans les étuis et les lames dans les boîtes ;
- ces prélèvements se conservent avant analyse à température ambiante pendant moins de 4 heures en absence de milieu de transport et pendant moins de 24 heures en cas de milieu de transport.

3. Ecouvillonnage vaginal

Ce prélèvement est plus performant qu'un premier jet d'urine ou qu'un prélèvement au niveau du col de l'utérus. La femme peut éventuellement effectuer un auto-prélèvement (Emile, 2017).

Réalisation du prélèvement :

- placer la patiente en position gynécologique et écarter les grandes lèvres ;
- mettre en place le spéculum, ce qui permet de visualiser le col ;
- prélever au niveau du cul de sac vaginal et au niveau du col ;

- repositionner l'écouvillon dans le milieu de transport adapté (en fonction du protocole du Laboratoire) ;
- il est possible de réaliser des frottis en faisant rouler un écouvillon sur des lames, ce qui autorise la quantification des polynucléaires par champ par microscopie optique, ou si le médecin a demandé d'autres recherches comme, par exemple, celle de *Chlamydia trachomatis* ; attendre le séchage, noter le nom et le prénom de la patiente et bien ranger les lames dans la boîte ;
- prendre en charge le plus rapidement ces prélèvements au Laboratoire.

4. Prélèvement de l'endocol

C'est un prélèvement endo-utérin qui permet de vérifier la présence de bactéries normalement présentes au niveau de la flore commensale vaginale et plus haut dans l'appareil génital féminin (Quentin et Verdon, 2012).

Ce prélèvement est complémentaire du prélèvement vaginal, et il se réalise généralement en même temps, de la manière suivante :

- placer la patiente en position gynécologique et écarter les grandes lèvres ;
- mettre en place le spéculum, ce qui permet de visualiser le col ;
- réaliser une antiseptie de l'exocol ;
- prélever par frottement léger au niveau de l'endocol avec un écouvillon ;
- noter le nom et le prénom de la patiente, la date et l'heure de prélèvement et ce, pour chaque prélèvement et les prendre en charge le plus rapidement.

5. Ecouvillonnage anal

L'écouvillonnage anal est réalisé pour les homosexuels ou les patientes ayant des rapports anaux.

Ce prélèvement peut être réalisé par le patient lui-même ou par un soignant. Il suffit de sortir l'écouvillon de son étui, de l'introduire dans le rectum comme un thermomètre, de le ressortir et de le replacer dans le tube prévu à cet effet une fois qu'il est coloré de selle. Il convient de bien se laver les mains avant et après le geste de noter le nom le prénom, la date et l'heure de prélèvement. Comme tout prélèvement, il est à transporter et à prendre en charge le plus rapidement possible.

6. Prélèvement du liquide endotrachéal ou gastrique

C'est un mode de prélèvement qui peut être utilisé chez le nouveau-né, et considéré comme non invasif. Pour réaliser ce geste, une sonde est nécessaire (par exemple, une sonde d'intubation) ou un fibroscope. Les sécrétions produites par la muqueuse de la trachée sont alors récupérées par aspiration.

Le prélèvement gastrique se pratique à l'aide d'une sonde gastrique qui va permettre d'aspirer le liquide gastrique dont quelques millilitres suffisent. A la naissance, le liquide gastrique correspond au liquide amniotique ; il faut alors réaliser le prélèvement rapidement à la naissance et ce, avant toute alimentation.

7. Autres

Exceptionnellement, les mycoplasmes génitaux peuvent être recherchés dans un liquide céphalorachidien (LCR), du liquide de ponction, des biopsies, du liquide synovial, du sang pour hémoculture ou encore des prélèvements cutanéomuqueux (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

8. Transport et conservation des prélèvements :

Les mycoplasmes étant très sensibles à la dessiccation, il convient donc d'utiliser un milieu adapté pour le transport. Le milieu saccharose-phosphate (2SP) enrichi à 5% de sérum de veau fœtal, sans antibiotique, ou le milieu UTM (milieu de transport universel) peuvent tous deux convenir au transport des échantillons des mycoplasmes. Ces milieux conviennent à la culture mais aussi à la technique de PCR.

Pour le premier jet d'urine, il n'est pas nécessaire de disposer d'un milieu de transport, le prélèvement se conservant dans le flacon stérile sans borate.

La mise en culture doit être réalisée le plus rapidement possible, même si les échantillons peuvent être gardés pendant 48 heures au réfrigérateur entre +2°C et +8°C ou à -80°C au-delà de 48 heures (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Tableau 3 : Mode de prélèvement en fonction du patient.

Patient :	Type de prélèvement :
homme	1 ^{er} jet d'urine prélèvement urétral ou prélèvement anal (si patient homosexuel)
femme	prélèvement vaginal, prélèvement cervico-vaginal prélèvement urétral prélèvement anal (en fonction des pratiques sexuelles) ou enfin, 1 ^{er} jet d'urine
Chez le nouveau-né	prélèvement du liquide endotrachéal ou gastrique

D'après : (Laboratoire Biomnis, 2013 ; Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Les prélèvements étant effectués, voyons à présent les différentes méthodes diagnostiques à disposition pour mettre en évidence les mycoplasmes.

B. Diagnostic biologique

Pour détecter les mycoplasmes génitaux, il reste à mettre en évidence la bactérie ou l'un de ses constituants.

Dans le cas des mycoplasmes génitaux, l'utilisation des méthodes sérologiques qui ciblent les immunoglobulines G (IgG) ou les immunoglobulines M (IgM) produites par le patient, ne présente aucun d'intérêt. Les anticorps anti *MH* et anti *UU* sont mesurables mais apportent une faible sensibilité pour les localisations superficielles, c'est pourquoi cette méthode n'est pas retenue pour le diagnostic (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015 ; Judlin, 2003).

L'isolement des mycoplasmes est différent en fonction de l'espèce : *UU* et *MH* seront recherchés par culture, sur des milieux différents, tandis que *MG* sera recherché généralement par PCR.

1. Culture et détection

L'utilisation de cellules Vero, lignée cellulaire utilisée pour la culture, a permis de mieux comprendre comment isoler les mycoplasmes, leur association clinique ou encore les mécanismes de résistances aux antibiotiques (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Voyons comment cultiver *MH* et *UU*.

a) Culture des mycoplasmes

Pour cultiver les mycoplasmes, des milieux de cultures adaptés aux mycoplasmes sont essentiels car les milieux classiques pour hémocultures contiennent des anticoagulants qui ont un effet inhibiteur sur les mycoplasmes (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015). Il est possible de rendre sélectif le milieu de culture en ajoutant des bêtalactamines.

MH et *Ureaplasma spp.* sont facilement cultivables : Il est possible de les cultiver sur des milieux contenant du cholestérol et de l'extrait de levure. Le premier milieu de culture liquide possède un pH acide et doit être incubé durant 16 à 20 heures à 37°C, puis il convient de pratiquer un repiquage sur une gélose qui sera également incubée à 37°C en présence de 10% de CO₂ (Laboratoire Biomnis, 2013).

MH se cultive sur le milieu de Hayflick modifié, contenant 20% de sérum de poulain ou le milieu SP-4, renfermant du sérum de veau fœtal. Les milieux liquides à pH 7,0 - 7,2 incluent de l'arginine et du rouge de phénol. Ce mycoplasme peut occasionnellement croître sur les milieux utilisés pour *Ureaplasma spp.*, mais également sur des géloses au sang (Figure 4) ou encore sur des géloses chocolat (Figure 5), et donnera de toutes petites colonies. *MH* dégrade l'arginine et produit de l'ammoniac (Tableau 4) (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Ureaplasma spp. croît sur le milieu de Shepard à pH 6,0 qui renferme de l'urée. *Ureaplasma* possède une uréase qui permet d'hydrolyser l'urée (Tableau 4) (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

MG n'est pas facilement cultivable. En effet, deux à trois semaines seront nécessaires avant de voir apparaître des colonies. Sa culture est longue et fastidieuse. Pour cultiver *MG*, un milieu acellulaire complexe, enrichi en sérum (milieu SP4, Hayflick modifié sous CO₂ à 37°C) est requis. La culture ne sera donc pas utilisée en pratique courante pour diagnostiquer une infection à *MG*. Ce mycoplasme fermente le glucose pour survivre et phosphoryle ses produits de dégradation à l'aide de l'enzyme glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase afin d'obtenir de l'adénosine triphosphate. L'activité enzymatique de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase joue un rôle dans l'adhésion de *MG* à la muqueuse vaginale, mais d'autres enzymes y participent également comme la méthionine sulfoxide réductase qui contribue à la virulence de ce mycoplasme (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Tableau 4 : Propriétés biochimiques des mycoplasmes génitaux.

Espèce	Propriétés biochimiques		
	Fermente le glucose	Hydrolyse l'arginine	Hydrolyse l'urée
<i>Mycoplasma genitalium</i>	+	-	-
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	+	-
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	-	-	+

D'après les auteurs (Bébéar, Pereyre, et Quentin, 2015 ; Sethi, Zaman, et Jain, 2017).

Après avoir vu comment cultiver ces micro-organismes, voyons cette fois comment détecter leur présence dans les milieux de cultures.

b) Détection et observation des mycoplasmes

Sur milieu gélosé, les colonies de *MH* peuvent être observées au microscope à faible grossissement au bout de 2 à 4 jours. Elles prennent la forme caractéristique d'œufs sur le plat (Figure 6 et 8). Une alcalinisation du milieu aura lieu par dégradation de l'arginine (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

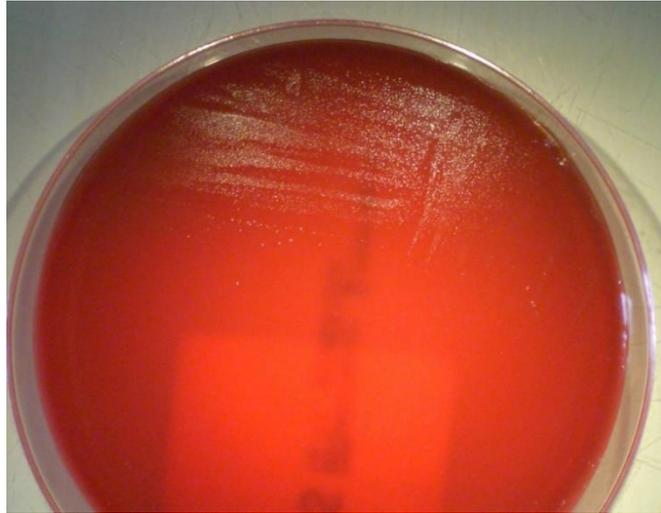


Figure 4 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose au sang.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.



Figure 5 : Colonies de *Mycoplasma hominis* sur une gélose chocolat.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

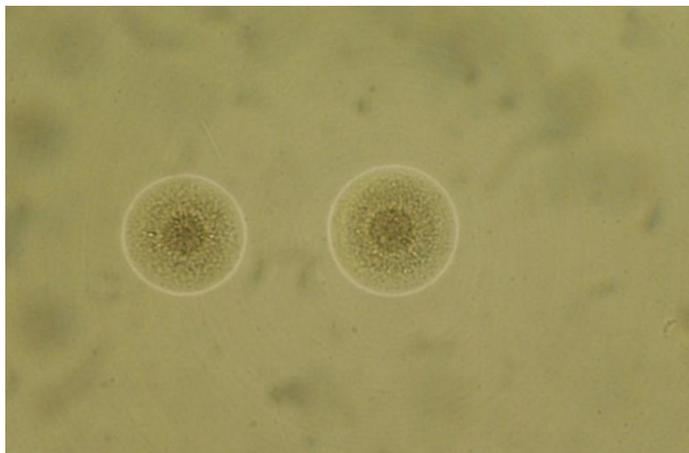


Figure 6 : Observation de colonie de *Mycoplasma hominis* à la loupe binoculaire G x 200.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Les colonies d'*UU* peuvent être observées dès 48 heures d'incubation, apparaissant irrégulières en forme d'oursins, très petites, et brunes (Figure 7) en présence de sulfate de manganèse ou de chlorure de calcium dans le milieu (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

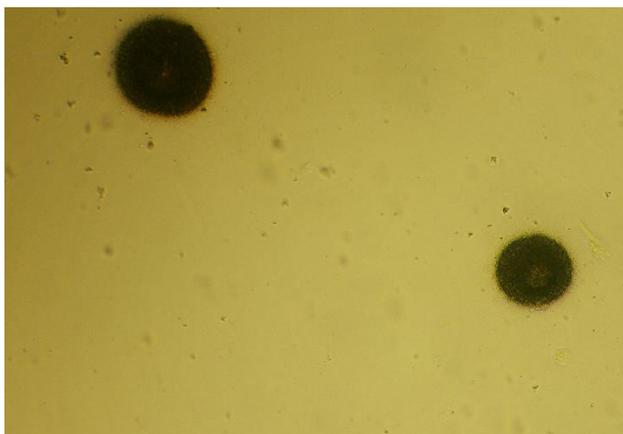


Figure 7 : Observation d'une colonie d'*Ureaplasma urealyticum* à la loupe binoculaire G x 200.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

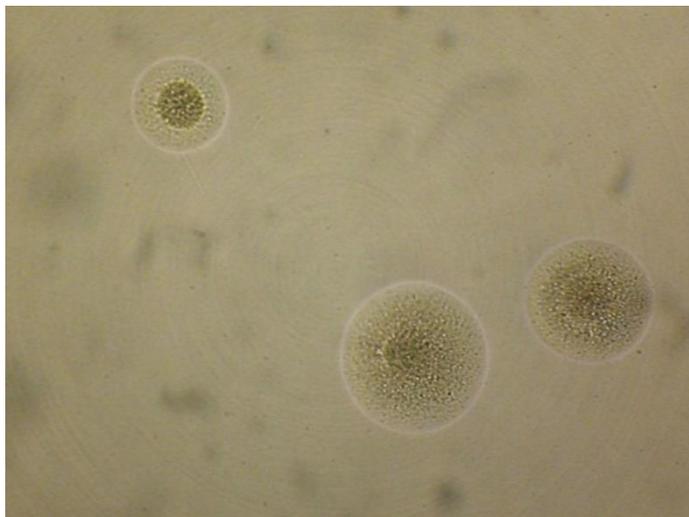


Figure 8 : Observation de *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* à la loupe binoculaire G x 200.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

En milieu liquide un virage de coloration est visible à l'œil nu lors de la croissance de ces micro-organismes survenant en 18 à 48 heures lors d'une incubation à 37°C. Cette technique est plus rapide que la culture sur gélose. Le virage de coloration du jaune au rouge est dû à l'alcalinisation du milieu : *UU* va hydrolyser l'urée et *MH* va hydrolyser l'arginine. Une semi-quantification peut être effectuée (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Il est possible de réaliser la croissance en milieu liquide avec le kit test Mycoplasma Duo du Laboratoire bio-Rad (Bio-Rad, 2017), comme le montre la figure 9 ci-dessous. Il existe d'autres laboratoires commercialisant le même type de test, comme, par exemple, le Laboratoire ELITechGroup avec ses minigalleries de type Mycofast® Evolution.

Après 24 heures d'incubation, l'interprétation des résultats est possible. Un virage de coloration du jaune au rouge dans les deux puits signifie que le micro-organisme est présent à un seuil supérieur à 10⁴ UCC/ml. Si le virage de coloration n'a pas lieu, la bactérie n'est pas présente dans le puits. Un virage de coloration dans le puits supérieur seulement, signe la présence du micro-organisme à faible taux. Pour les deux derniers cas, il est possible de laisser incuber le dispositif pendant 24 heures supplémentaires.



Figure 9 : Détection de *Mycoplasma hominis* et d'*Ureaplasma urealyticum* en milieu liquide.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France

*Légende : U= *Ureaplasma urealyticum* et H= *Mycoplasma hominis*.*

Le kit de gauche est positif pour MH et négatif pour UU.

Le kit en haut à droite est positif pour MH et UU

Le kit en bas à droite est positif pour UU et négatif pour MH.

Après avoir vu les différentes façons de cultiver *MH* et *UU*, puis l'observation de leurs cultures, voyons comment détecter *MG*.

2. PCR

L'amplification en chaîne par polymérase, est une technique, automatisée, d'amplification d'un fragment particulier d'ADN, délimité par des amorces (courts fragments d'ADN capables de s'hybrider), et ce, en très grande quantité. Cette amplification d'acide nucléique est également connue sous le nom de TAAN (Test d'amplification des acides nucléiques), et de nos jours, la technique de PCR en temps réel est préférée.

La PCR suit trois étapes qui se répètent en boucles, pendant environ 20 à 40 cycles : dénaturation de l'ADN (l'ADN passe de double brin à simple brin), hybridation des amorces au simple brin d'ADN et élongation. Cette réaction enzymatique nécessite une Taq polymérase, qui permet l'étape d'élongation c'est-à-dire de synthétiser de nouveaux brins d'ADN complémentaires au brin de la matrice. La PCR en temps réel, permet de suivre le processus en temps réel grâce à des sondes devenant fluorescentes lorsqu'elles sont fixées à l'ADN ce qui signifie que le fragment est amplifié. La fluorescence est proportionnelle au degré d'amplification.

Dans le cas de la PCR, pour *MG*, la technique cible l'ARN 16S ou le gène de l'adhésine majeure, *MgPa*, de la bactérie (Emile, 2017 ; Plantamura *et al.*, 2017).

Il est possible de réaliser une PCR à partir d'un prélèvement du premier jet d'urine, cervical ou urétral...(Laboratoire Biomnis, 2013).

Une PCR qualitative est suffisante pour diagnostiquer une infection à *MG*. De faux négatifs sont possibles, mais les faux positifs sont rares. Il est cependant difficile d'évaluer la spécificité et la sensibilité de cette méthode par rapport à la culture. Il est également possible de détecter *Ureaplasma spp.* et *MH* par PCR.

Il existe des tests monoplex ou multiplex (qui permettent de détecter un ou plusieurs pathogènes). L'assurance maladie ne prend pas en charge ces tests actuellement. Aucun d'entre eux n'est approuvé par la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis (Unemo *et al.*, 2018). Citons quelques exemples de tests existants :

- Le test de la société Hologic «Test Aptima* *Mycoplasma genitalium* » est un test de diagnostic *in vitro* ciblant l'ARNr 16S. Il est automatisé, fonctionne sur le système Panther*, et possède le marquage CE (conformité européenne). L'étude réalisée au Danemark, en Norvège et en Suède (Unemo *et al.*, 2018) montre que le test Aptima* *Mycoplasma genitalium*, possède une sensibilité de

99,13 à 100% en fonction des trois pays, et une spécificité de 99,57 à 99,85%, toujours en fonction des trois pays.

Une étude réalisée en France (Le Roy *et al.*, 2017), montre que le test Aptima* *Mycoplasma genitalium* a une sensibilité de 100% ce qui est plus élevé que celle de la PCR maison (59,74%). Néanmoins, leur spécificité est similaire : 99,10% pour le test Aptima* contre 100% pour la PCR maison.

- Le test Anyplex* II STI-7 Détection de la société Seegene est un test qui répond à la norme CE et qui permet de détecter sept pathogènes en une seule réaction : *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *MH*, *MG*, *UU* et *Ureaplasma parvum*. Une étude récente (Hamasuna *et al.*, 2018) porte sur une comparaison entre les deux méthodes de détection de *MG* utilisant le test Anyplex* II STI-7 Détection et la PCR réalisée sur le gène *MgPa*. Les taux positifs concordent à 96,4% alors que les réponses négatives concordent à 98%.

Pour chacun de ces tests, il est nécessaire de se reporter à la notice d'utilisation du fabricant et de respecter les directives.

Sachant les moyens diagnostiques disponibles pour détecter la présence des mycoplasmes, voyons maintenant comment interpréter ces résultats.

C. Interprétation

L'interprétation des résultats des cultures pour *UU* et *MH* et de la PCR pour *MG* varie en fonction du lieu de prélèvement (Tableau 5).

Pour les prélèvements normalement stériles, réalisés par exemple au niveau de l'appareil génital supérieur, la simple mise en évidence d'*Ureaplasma spp.*, de *MH* ou *MG* suffit pour confirmer l'infection (Judlin, 2003).

Pour les prélèvements en contact avec une flore commensale (urines, prélèvements cervico-vaginaux et urétraux...) il convient de se fonder sur une évaluation quantitative sauf pour *MG* où la positivité d'un test par PCR oblige à prendre en charge le patient selon le contexte clinique :

- chez l'homme :

Ureaplasma spp. est pathogène s'il est retrouvé à un taux $\geq 10^4$ UCC/ml au niveau des prélèvements urétraux ou $\geq 10^3$ UCC/ml dans le premier jet d'urine. *MH* n'est pas, quant à lui, pathogène chez l'homme.

- chez la femme : l'interprétation est plus délicate car *Ureaplasma spp.* est fréquemment rencontré dans la flore commensale. *MH* est retrouvé en grande quantité (10^4 UCC/ml) dans les vaginoses bactériennes. Si le diagnostic de vaginose bactérienne est posé, la patiente devra être traitée.
- chez le nouveau-né : il est possible de retrouver des mycoplasmes dans les prélèvements périphériques où ils sont présents par simple contamination. Si l'isolement a été réalisé à partir d'un prélèvement endotrachéal, du liquide gastrique ou d'une aspiration naso-pharyngée et qu'il est supérieur à 10^4 UCC/ml, il conviendra de se confronter au tableau clinique du nouveau-né (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015) pour décider de la pertinence d'un traitement.

Tableau 5 : Interprétation des résultats en fonction du mycoplasme.

	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	<i>Mycoplasma genitalium</i>
Prélèvements normalement stériles	Si présence => infection		
Chez l'homme : prélèvement urétral 1 ^{er} jet urine	Pouvoir pathogène si : ≥ 10 ⁴ UCC/ml ≥ 10 ³ UCC/ml	Absence de pouvoir pathogène chez l'homme	Si présence => infection
Chez la femme	Difficile à interpréter	Si ≥ 10 ⁴ UCC/ml vaginose bactérienne	Si présence => infection
Chez le nouveau-né	Peut-être dû à une simple contamination, si ≥ 10 ⁴ UCC/ml → confrontation au tableau clinique		

D'après les auteurs : (Bébéar, Pereyre, et Quentin, 2015).

Nous avons vu, comment réaliser les prélèvements, quelles sont les méthodes diagnostiques, voyons à présent quand dépister un patient.

D. Quand faut-il dépister ?

Les mycoplasmes ne sont pas recherchés systématiquement. A ce jour, ceux-ci, et plus particulièrement *MG*, ne font partie d'aucun Programme de Santé Publique. Pour obtenir un statut permettant d'ouvrir un programme de dépistage certains critères doivent être remplis (Golden, Workowski et Bolan, 2017), il convient :

- que l'infection soit fréquente ;
- que l'infection provoque une considérable morbidité ;
- que l'infection se transmette ;
- que la morbidité soit évitable ;
- que l'infection ait des impacts sur différentes populations ;
- que l'infection soit associée à des coûts importants ;
- que l'infection soit associée à un intérêt public considérable.

MG remplit trois de ces sept critères : l'infection par *MG* est fréquente, n'est pas la même selon les populations et elle est transmissible, ce qui n'est pas suffisant pour que *MG* fasse partie des pathogènes à dépister en routine.

Le fait d'élucider leurs rôles exacts en tant que pathogènes, leurs conséquences précises sur la santé humaine, le coût engendré par l'infection, ainsi que de disposer d'un traitement infaillible ou presque, permettrait de faire entrer ces mycoplasmes dans un programme de dépistage.

Les études dans un futur plus ou moins proche permettront peut-être de valider tous les critères et de bénéficier d'un dépistage systématique comme c'est le cas pour le VIH par exemple.

Les infections à *MG* ne font pas partie des infections à déclaration obligatoire alors que le SIDA et l'hépatite B le sont en France et que les syphilis, chlamydie et gonorrhée doivent être signalées au CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) ou au *National Notifiable Diseases Surveillance System* (NNDSS, 2018) aux Etats-Unis.

Une étude (Ronda *et al.*, 2018) montre que l'utilisation d'un questionnaire de risque (Tableau 6) peut être utile lors du rendez-vous médical afin d'identifier les adolescentes et les jeunes femmes de moins de 25 ans à risque d'infection à *MG*. Le score peut aller de 0 à 10. Entre 0 et 3, la patiente est considérée comme à faible risque d'infection par *MG* ; entre 4 et 7, comme à risque moyen et entre 8 et 10, elle est considérée à haut risque d'infection.

Tableau 6 : Questionnaire sur les pratiques sexuelles, modifié en fonction de l'âge.

Questions	Score
Avez-vous moins de 25 ans ?	Oui = 1 point, Non = 0 point
Avez-vous eu un nouveau partenaire sexuel ou plusieurs, durant ces 90 derniers jours ?	Oui = 1 point, Non = 0 point
Avez-vous plus qu'un seul partenaire sexuel en ce moment ?	Oui = 1 point, Non = 0 point
Avez-vous déjà été traité pour une IST dans le passé ?	Oui = 1 point, Non = 0 point
Combien de partenaires sexuels avez-vous eu durant les 90 derniers jours ?	10 ou plus = 3 points, 5 à 9 = 2 points, 2 à 4 = 1 point, 0 à 1 = 0 point
Quand vous avez un rapport sexuel, utilisez-vous un préservatif ?	Jamais = 3 points, parfois = 3 points, toujours = 0 point

D'après : (Ronda *et al.*, 2018).

Actuellement, le médecin choisit de rechercher :

**Ureaplasma spp.* :

- chez l'homme en cas d'urétrites chroniques ou récidivantes, de lithiases urinaires ;
- chez la femme enceinte et en *post-partum* : lors d'avortements spontanés à répétition ou d'infections néonatales (Laboratoire Biomnis, 2013), ou en cas de suspicion de salpingites (Quentin et Verdon, 2012) ;
- en cas d'infertilité, aussi bien chez l'homme que chez la femme.

**MH* : lors d'une suspicion de vaginose, de salpingite ou de pyélonéphrite, de fièvre du *post-partum* ou d'infections néonatales. Néanmoins, il n'existe pas d'indication à rechercher *MH* chez l'homme (Laboratoire Biomnis, 2013).

**MG* :

- chez l'homme : il convient de le rechercher en présence d'urétrite non gonococcique ou dont la cause ne peut être imputée à *Chlamydia trachomatis*, ou ne guérissant pas après administration du traitement anti-*Chlamydia*. En cas d'épididymite chez un homme de moins de 50 ans (Jensen *et al.*, 2016), il est également possible de le rechercher ;
- chez la femme : *MG* doit être recherché en cas de suspicion d'urétrite, de cervicites récidivantes ou mucopurulentes, d'endométrites ou de salpingites (Judlin, 2003). Il est également intéressant de le rechercher en cas de saignements intermenstruels ou après des rapports sexuels, en présence de sécrétions vaginales avec risque avéré d'IST (Jensen *et al.*, 2016), ou encore en présence de vaginoses bactériennes récidivantes (Quentin et Verdon, 2012).
- en cas d'infertilité aussi bien chez l'homme que chez la femme.

Il n'existe aucune recommandation officielle, concernant le temps d'incubation nécessaire à attendre pour réaliser les tests de dépistage, après une exposition à *MG*. Si le test est positif pour *MG*, il conviendra de conseiller au patient de se prêter également à d'autres dépistages d'IST visant *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, VIH, *Trichomonas vaginalis* (Jensen *et al.*, 2016), mais également de conduire son ou ses partenaires des deux mois précédents (Golden, Workowski et Bolan, 2017) à pratiquer les tests.

Une fois le patient dépisté, voyons à présent quel traitement lui administrer s'il est porteur de mycoplasmes.

V. Traitements et résistances bactériennes

Il est nécessaire d'introduire un traitement antibiotique lorsque *MG* est détecté par PCR. Le ou les partenaires actuels de ce patient doi(ven)t également bénéficier de la même antibiothérapie, si possible après un dépistage en règle. Idéalement, le patient est prélevé, puis les résultats de PCR sont attendus avant de décider d'une antibiothérapie (Jensen *et al.*, 2016). Pour les infections à *MG*, un contrôle par PCR peut être recommandé à partir de 2 à 4 semaines, voire 4 à 5 semaines après la fin du traitement (Plantamura *et al.*, 2017) afin d'éviter la détection d'ADN de mycoplasmes non viables pouvant persister après le traitement et fausser le résultat (Twin *et al.*, 2012). Ce contrôle permet de vérifier que le micro-organisme a bien été complètement éradiqué.

Quels sont les traitements médicamenteux disponibles et efficaces sur les mycoplasmes ?

A. Traitements et phénomènes de résistances bactériennes

1. *Les traitements disponibles*

Les mycoplasmes sont dépourvus de paroi et donc de peptidoglycane. Ils sont ainsi naturellement insensibles aux bêtalactamines (Fourmaux et Bébéar, 1997), mais aussi aux glycopeptides, à la fosfomycine, à la rifampicine, aux polymyxines, à l'acide nalidixique, aux sulfamides ainsi qu'au triméthoprime (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Les antibiotiques réputés actifs sont : les cyclines, les macrolides et leurs dérivés lincosamides et les fluoroquinolones (Judlin, 2003).

Du fait de l'absence de consensus international concernant le traitement et la durée recommandés, des résistances bactériennes peuvent être engendrées, notamment aux macrolides et aux fluoroquinolones (Sethi, Zaman et Jain, 2017).

Pour traiter une infection non compliquée à *MG*, il convient d'utiliser (Tableau 7) :

*en première intention :

en absence de résistance aux macrolides :

- de l'azithromycine, à raison de 500 milligrammes par voie orale en une fois, le premier jour, puis 250 milligrammes par jour pendant quatre jours. Les comprimés sont à prendre avec un grand verre d'eau, pendant ou en dehors des repas ;
- de la josamycine 500 milligrammes, trois fois par jour, pendant dix jours ;

en présence de résistance aux macrolides :

- de la moxifloxacine, à raison de 400 milligrammes pendant sept à dix jours. Les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas. A noter qu'aucune d'adaptation de posologie en fonction de la fonction rénale ou hépatique n'est nécessaire. Rappelons cependant les restrictions d'emploi de cette fluoroquinolone de dernière génération dont l'impact cardiaque peut être désastreux (allongement de l'espace QT, voire torsade de pointe...). Ce médicament ne doit pas être introduit chez le patient en cas de prise dans les six mois précédents. Il est photosensibilisant et la rupture d'un tendon, notamment du tendon d'Achille, dès le début du traitement est possible, mais également plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

*en deuxième intention pour les infections non compliquées mais persistantes :

- de la moxifloxacine, à raison de 400 milligrammes pendant sept à dix jours.

*en troisième intention pour les infections non compliquées mais persistantes, après traitements par azithromycine et moxifloxacine :

- de la doxycycline, à raison de 100 milligrammes, deux fois par jour pendant quatorze jours. Ce médicament doit être pris avec un grand verre d'eau à distance du coucher. Il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. Ses effets indésirables telle une photosensibilisation doivent être pris en compte.
- de la pristinamycine, à raison d'un gramme, par voie orale, quatre fois par jour pendant dix jours. Il s'agit de comprimés de 500 milligrammes (prises de deux comprimés, quatre fois par jour, pendant le repas).

Pour traiter une infection compliquée (infection haute ou épididymite), de la moxifloxacine à raison de 400 milligrammes *per os*, pourra être utilisée pendant quatorze jours, selon son AMM (Emile, 2017 ; Jensen *et al.*, 2016).

Tableau 7 : Tableau récapitulatif du traitement des infections à *Mycoplasma genitalium* en fonction de leur type.

Type d'infection	Première intention		Deuxième intention	Troisième intention
	MG non résistant aux macrolides	MG résistant aux macrolides		
Infection non compliquée	azithromycine 500 mg à j1, puis 250 mg / j pendant 4 j. ou josamycine 500 mg 3x/j pendant 10 j	moxifloxacine 400 mg pendant 7 à 10 j	moxifloxacine 400 mg pendant 7 à 10 j	doxycycline 100 mg, 2x/j pendant 14 j ou pristinamycine 1 g, 4x/ j pendant 10 j
Infection compliquée (infection haute ou épididymite)	moxifloxacine 400 mg par voie orale, pendant 14 j			

Légende : j = jour ; mg= milligramme(s).

D'après : (Jensen *et al.*, 2016).

Les anciennes recommandations préconisaient l'azithromycine à raison d'un gramme en dose unique, plus efficace que la doxycycline en plusieurs doses. Initialement le traitement fonctionnait dans 84% des cas, puis ce taux de succès thérapeutique a chuté à 69% en 2009, à Melbourne (Twin *et al.*, 2012), du fait de l'émergence de résistances. Abordons à présent ce phénomène de résistance aux antibiotiques.

2. Le phénomène de résistance des mycoplasmes aux antibiotiques

Il existe d'emblée des résistances naturelles. En effet, *UU* est résistant aux lincosamides et *MH*, aux macrolides à 14 atomes (érythromycine) et à l'azithromycine (Judlin, 2003).

Des résistances acquises sont aussi décrites envers les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones.

La résistance aux tétracyclines est due à la présence d'un gène *tet(M)*. En France, sa fréquence est de l'ordre de 19-20% pour *MH* et de 3% pour *Ureaplasma spp.* (Laboratoire Biomnis, 2013 ; Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Les résistances sont à craindre, en particulier quand *MH* et *Ureaplasma spp.* sont isolés de sites extra-génitaux chez les immunodéprimés soumis à des pressions thérapeutiques multiples (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015).

Concernant *MG*, il est prouvé que l'utilisation de tétracycline conduit à de nombreux échecs thérapeutiques. Une résistance acquise à l'azithromycine touche 10 à 15% des souches en France (Bébéar, Pereyre et Quentin, 2015). Le phénomène de résistance pourrait être dû au manque de système de réparation d'ADN.

Les macrolides agissent sur la multiplication bactérienne en se liant à la sous-unité 50S (constituée des sous-unités 5S et de la 23S) du ribosome, inhibant ainsi la traduction de l'ARN messager, ce qui empêche la synthèse protéique (Twin *et al.*, 2012).

La résistance aux macrolides est due à une seule mutation de base dans la région V de l'ARNr 23S et les composants L4 et L22 du ribosome. Avec seulement un seul opéron concerné, les mutations entraînent vite des résistances à haut niveau (Jensen, 2017). Les principales mutations touchant l'ARNr 23S sont A2058G, A2059G et A2058T (Sethi, Zaman et Jain, 2017) (numérotation calquée sur celle adoptée pour *Escherichia coli*) et sont fortement associées à une résistance à l'azithromycine et donc à un échec du traitement (Plantamura *et al.*, 2017). Dans une étude menée au Danemark, en Norvège et en Suède (Unemo *et al.*, 2018), les mutations dominantes sont A2059G au Danemark (53,5%) et en Norvège (59,6%) alors qu'en Suède la mutation la plus commune est A2058G (50%). Ces trois mutations représentent 96,7% de celles observées dans cette étude.

Dans la plupart des pays, les résistances aux macrolides toucheraient environ 50% des souches de *MG*, 57% au Japon, 44% en Nouvelle-Zélande, 50% aux USA, 58 % au Canada (Chernesky *et al.*, 2017), 35% en Espagne (Barberá *et al.*, 2017), 31% en Finlande (Hokynar *et al.*, 2018), alors qu'en Suède, ces résistances seraient inférieures à 20%, entre 15,2 et 18,6% selon cette étude (Hadad *et al.*, 2018). Ceci s'explique par le fait qu'en Suède, le traitement de la chlamydie ou des UNG n'est pas l'azithromycine mais la doxycycline à raison de 100 mg deux fois par jour pendant sept jours (Jensen, 2017). D'après l'étude menée en Australie (Couldwell *et al.*, 2018) chez les hommes homosexuels colonisés par *MG*, 79,4% de ces bactéries sont résistantes aux macrolides (dont 87,5% isolées aux niveaux urétral et 75,6% au niveau anal).

Les bactéries infectant les patients ayant reçu un traitement à base d'azithromycine dans l'année précédente sont plus à même de déclarer des résistances. De façon globale, les souches résistantes aux macrolides sont plus souvent retrouvées aux niveaux des prélèvements anaux et urétraux plutôt que vaginaux (Barberá *et al.*, 2017).

Devant l'augmentation des résistances aux macrolides et dans l'objectif de traiter correctement le patient, il pourrait être nécessaire de tester la sensibilité du mycoplasme à l'antibiotique pressenti avant de l'administrer au patient.

En cas de résistance aux macrolides, la moxifloxacine est utilisable et reste active bien que des cas de résistances à cette molécule soient également possibles.

En Europe, les taux de résistance à la moxifloxacine, et plus généralement aux fluoroquinolones sont assez faibles, inférieurs à 5% à Londres, 8% en Espagne (Barberá *et al.*, 2017), entre 2,7 et 3,2% en Suède (Hadad *et al.*, 2018). Au Canada, 20% des souches sont concernées (Chernesky *et al.*, 2017) mais en Asie, cette résistance est plus commune (Jensen *et al.*, 2016), dont le taux passe de 20% en 2011 à 47% en 2013 au Japon (Kikuchi *et al.*, 2014).

Le premier cas de résistance aux fluoroquinolones, et ici à la moxifloxacine, concernant *MG*, est décrit à Sydney, en Australie. Les mutations créant ces résistances se situent au niveau des gènes de l'ADN gyrase (*gyrA* et *gyrB*) et au niveau des gènes de la topoisomérase IV (*parC* et *parE*) (Sethi, Zaman, et Jain 2017 ; Plantamura *et al.*, 2017). Les mutations au niveau de la région déterminant la

résistance aux quinolone (QRDR ou « quinolone resistance determining region ») du gène *parC* se situent généralement en positions Ser83 et Asp87 selon la numérotation correspondante d'*Escherichia coli* (Unemo *et al.*, 2018). La sérine (Ser) en position 83 serait remplacée par une isoleucine (Ile) et l'asparagine (Asp), en position 87, le serait par une tyrosine (Tyr). Il semblerait que les mutations au niveau de *gyrA* aient un rôle moins important, les trois principales étant : l'aspartate (Asp) en position 99 (numérotation de *MG*) remplacée par une asparagine (Asn) ; la glycine (Gly) en position 93 remplacée par une cystéine (Cys) et la méthionine (Met) en position 95 remplacée par une isoleucine (Ile) (Hamasuna *et al.*, 2018).

3. Détection des résistances microbiennes

Il est possible de réaliser un antibiogramme pour connaître la sensibilité de la souche de mycoplasme isolé.

Les deux antibiogrammes présentés en figures 10 et 11, sont réalisés à partir du S.I.R Mycoplasma du laboratoire bio-Rad (« S.I.R. Mycoplasma | Diagnostic clinique | Bio-Rad » 2017) qui est spécialement conçu pour *UU* et *MH*. Il s'agit d'une microplaque composée de cupules contenant huit antibiotiques, à des concentrations différentes, habituellement utilisés dans les infections génitales et de deux témoins.

L'interprétation peut se faire dès que les cupules témoins virent au jaune ou au rouge :

- si le résultat pour un même antibiotique est jaune / jaune : la souche est sensible à l'antibiotique et la croissance bactérienne est inhibée ;
- si le résultat pour un même antibiotique est rouge (à faible concentration) et jaune (à forte concentration), la souche est intermédiaire ;
- si le résultat pour un même antibiotique est rouge / rouge : la souche est résistante à l'antibiotique et la croissance bactérienne a lieu ;
- pour la pristinamycine et la clindamycine, un seul résultat est possible : sensible (jaune) ou résistant (rouge).

D'autres laboratoires commercialisent le même type d'antibiogramme et fonctionnent sur le même principe.

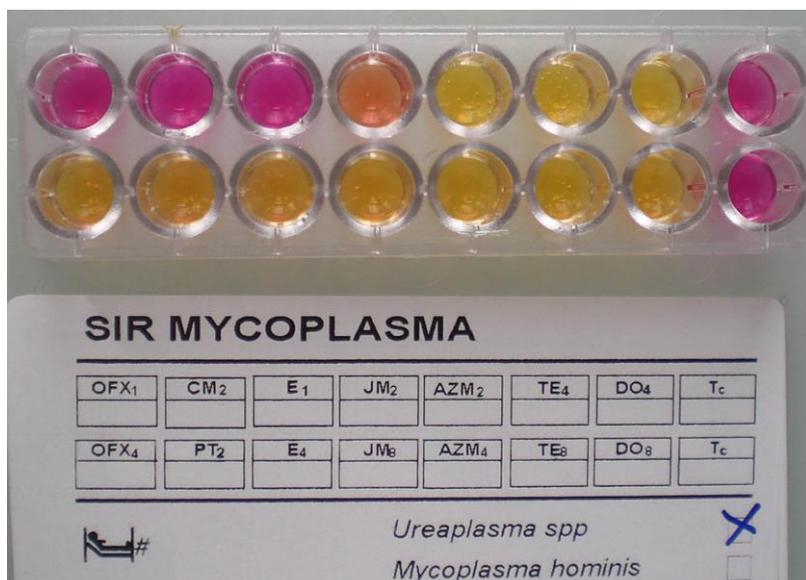


Figure 10 : Antibiogramme correspondant à une souche d'*Ureaplasma spp.*

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Légende : OFX₁ = ofloxacine 1 mg/l ; OFX₄ = ofloxacine 4 mg/l ; CM₂ = clindamycine 2 mg/l ; PT₂ = pristinamycine 2 mg/l ; E₁ = érythromycine 1 mg/l ; E₄ = érythromycine 4 mg/l ; JM₂ = josamycine 2 mg/l ; JM₈ = josamycine 8 mg/l ; AZM₂ = azithromycine 2 mg/l ; AZM₄ = azithromycine 4 mg/l ; TE₄ = tétracycline 4 mg/l ; TE₈ = tétracycline 8 mg/l ; DO₄ = doxycycline 4 mg/l ; DO₈ = doxycycline 8 mg/l ; T_c = témoin.

Interprétation :

La figure 10 montre les résultats de l'antibiogramme effectué pour déterminer la sensibilité d'une souche d'*UUU* à divers antibiotiques. Ici, la bactérie est sensible à la doxycycline, à la tétracycline, à l'azithromycine, à la pristinamycine et à la josamycine. Elle est intermédiaire à l'ofloxacine et à l'érythromycine et apparaît résistante à la clindamycine.



Figure 11 : Antibiogramme correspondant à une souche de *Mycoplasma hominis*.

D'après une photographie aimablement adressée par le Service de Bactériologie de l'Hôpital Lariboisière, Paris, France.

Légende : OFX₁ = ofloxacine 1 mg/l ; OFX₄ = ofloxacine 4 mg/l ; CM₂ = clindamycine 2 mg/l ; PT₂ = pristinamycine 2 mg/l ; E₁ = érythromycine 1 mg/l ; E₄ = érythromycine 4 mg/l ; JM₂ = josamycine 2 mg/l ; JM₈ = josamycine 8 mg/l ; AZM₂ = azithromycine 2 mg/l ; AZM₄ = azithromycine 4 mg/l ; TE₄ = tétracycline 4 mg/l ; TE₈ = tétracycline 8 mg/l ; DO₄ = doxycycline 4 mg/l ; DO₈ = doxycycline 8 mg/l ; T_c = témoin.

Interprétation :

La figure 11 montre les résultats d'antibiogramme réalisé avec une souche de *MH*, qui se révèle sensible à l'ofloxacine, à la clindamycine, à la pristinamycine, à la josamycine, à la tétracycline et à la doxycycline. Elle est résistante à l'érythromycine et à l'azithromycine.

Pour détecter les résistances aux macrolides, il est possible d'utiliser l'analyse des courbes de fusion à haute résolution ou *High Resolution Melting Analysis* (HRMA), qui permet d'identifier des variations d'acide nucléique. Cette technique peut se réaliser juste après la PCR (Twin *et al.*, 2012) qui permet d'obtenir un amplicon (fragment d'ADN amplifié par PCR) chauffé de façon progressive. Lorsque la température est atteinte, les deux brins d'ADN se séparent (fusion de l'ADN) et il est possible d'observer ce phénomène en temps réel grâce à des colorants intercalants,

fluorescents lorsqu'ils sont fixés à un ADN double brins. Grâce à des logiciels adaptés, il est possible d'enregistrer l'intensité de fluorescences en temps réel, pour obtenir une courbe de fusion. La fluorescence est forte lorsque la température est faible, puis elle diminue lors du phénomène de fusion. Lors d'un changement d'acide nucléique, la courbe de fusion est modifiée, ce qui permet de détecter les mutations d'acide nucléique.

Le test nommé MG 23S, utilise la technologie novel PlexZyme™ et PlexPrime™. Il permet de détecter *MG* mais aussi cinq de ses mutations associées à la résistance aux macrolides. Cette méthode est comparée à celle de la PCR pour la détection de *MG* mais aussi au séquençage pour la détection des résistances.

MG 23S est sensible à 99,1% et est spécifique à 98,5% pour la détection des *MG*. MG 23S est sensible à 97,4% et est spécifique à 100% concernant la détection de résistances aux macrolides (Tabrizi *et al.*, 2016).

Pour contrer l'émergence des résistances aux antibiotiques, il importe de trouver des médicaments capables de traiter ces mycoplasmes sans induction de résistance. Quels futurs médicaments pourraient être utiles à la prise en charge thérapeutique des patients infectés par ces bactéries ?

B. Perspectives thérapeutiques ?

Des recherches sont en cours concernant de nouveaux antibiotiques afin de traiter les UNG et les infections à *MG*. Actuellement, la pristinamycine est le seul antibiotique efficace sur *MG* résistant aux macrolides et aux quinolones (Sethi, Zaman et Jain, 2017). Evoquons ces quelques molécules d'intérêt :

- pristinamycine : elle fait partie de la famille des streptogramines et est habituellement utilisée contre les bactéries à Gram positif. Ce médicament est actuellement recommandé en troisième intention dans les infections non compliquées à *MG* résistants aux macrolides et aux fluoroquinolones. Une étude montre que l'utilisation de la pristinamycine à raison de 4 grammes par jour ou 3 grammes par jour en association à la doxycycline à la posologie de

100 milligrammes deux fois par jour, permet de traiter 75% des infections à *MG* résistants aux macrolides (Read *et al.*, 2018). La pristinamycine est utilisable pendant la grossesse. Cet antibiotique est un mélange de deux peptides, pristinamycine IA (streptogramine de type B qui se comporte comme un macrolide) et IIA (streptogramine de type A). La pristinamycine, comme l'azithromycine, se lie à la sous-unité 50S du ribosome bactérien, ce qui empêche la synthèse protéique. Chaque peptide de la pristinamycine est bactériostatique, mais combinés entre eux, ils ont une action bactéricide (Bradshaw, Jensen et Waites, 2017).

- josamycine : ce macrolide est utilisé en première ligne dans les infections non compliquées, impliquant des bactéries sensibles aux macrolides, surtout en Russie (Sethi, Zaman et Jain, 2017). Les résistances à la josamycine sont dues aux mutations A2059G et A2062G de l'ARNr 23S (Sethi, Zaman et Jain, 2017).
- solithromycine (CEM-101) : c'est un apparenté macrolide, plus exactement un flurokétolide (Cempra Pharmaceuticals), dont le spectre d'activité est plus étendu que ceux de la doxycycline, des quinolones et l'azithromycine. Cette molécule se lie à trois sites du ribosome au niveau des domaines II et V de l'ARNr, ce qui lui permet de maintenir une activité *in vitro* contre les mycoplasmes présentant une résistance aux macrolides, due à une mutation du domaine V de l'ARNr (Bradshaw, Jensen et Waites, 2017). Dans le cas de résistances à l'azithromycine, il est estimé théoriquement qu'il pourrait permettre de traiter 65 à 85% des patients (Sethi, Zaman et Jain, 2017). D'avantage d'essais cliniques sont nécessaires pour asseoir sa réelle efficacité clinique.
- lefamuline (BC-3781) : cette molécule (Nabriva Therapeutics) dérivée de *Clitopilus scyphoides*, appartenant à la famille des pleuromutilines, inhibe la synthèse protéique bactérienne en agissant sur la peptidyltransférase de la sous-unité 50S ribosomale, ce qui interfère avec l'ARNr 23S. Elle était utilisée pour l'usage vétérinaire et est actuellement testée chez l'Homme. Elle doit encore être évaluée plus avant pour son activité potentielle sur *MG* (Sethi, Zaman et Jain, 2017 ; Bradshaw, Jensen et Waites, 2017).

- sitafloxacin : c'est une fluoroquinolone de quatrième génération, déjà utilisée au Japon (Takahashi *et al.*, 2013) contre *MG* et *UU* dans le traitement des UNG. *In vitro*, la sitafloxacin a une activité comparable à la moxifloxacin contre *MG*. Actuellement, ce médicament n'est pas disponible aux États-Unis, au Royaume-Uni ni en Europe. La sitafloxacin possède les mêmes effets indésirables que les fluoroquinolones (hépatotoxicité, arythmie..) (Bradshaw, Jensen et Waites, 2017).

- zoliflodacin : est une spiropyrimidinetrione connue sous l'appellation AZD 0914 ou ETX 0914 (AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Waltham, MA). C'est un inhibiteur d'ADN gyrase et de topoisomérase. Un essai clinique de phase III devrait commencer fin 2018, dans l'utilisation contre *Neisseria gonorrhoeae* y compris les souches résistantes aux fluoroquinolones. Il s'agit d'un bon candidat pour le traitement de *MG*. En effet, des travaux *in vitro* (Gouveia *et al.*, 2018) montrent son efficacité à traiter *MG* sensible ou résistant à la moxifloxacin ou à l'azithromycine. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de cette molécule est étudiée grâce à des cultures cellulaires de type Vero. Pour les souches sensibles, l'azithromycine a une CMI inférieure à la zoliflodacin, mais lorsqu'il s'agit d'une souche résistante à l'azithromycine, l'inverse est observé. L'étude montre que la zoliflodacin est plus active que la moxifloxacin car il n'existe aucune résistance croisée entre moxifloxacin et azithromycine (Gouveia *et al.*, 2018). L'activité de cette molécule serait comparable à la lévofloxacin et à la doxycycline. La CMI₉₀, concentration permettant d'inhiber la croissance de 90% des souches de l'espèce, est 8 fois plus élevée que celle de la lévofloxacin pour *MH*. Pour *Ureaplasma spp*, elle est 4 fois moins élevée que pour l'azithromycine et 8 fois moins que pour la lévofloxacin et la doxycycline (Waites *et al.*, 2015).

- spectinomycine : cet antibiotique est un aminocyclitol (famille des aminosides), il est bactéricide et est extrait de *Streptomyces spectabilis*. Il se lie à la sous-unité 30S du ribosome ce qui permet d'inhiber la synthèse protéique, (Bradshaw, Jensen et Waites, 2017). Ce médicament est utilisé comme traitement alternatif contre *Neisseria gonorrhoeae*. Un cas de *MG* résistant aux macrolides a pu être traité par cette molécule (Falk et Jensen, 2017), mais

d'autres investigations sont requises pour vérifier cette activité et pour déterminer posologie et durée de traitement nécessaires afin de limiter l'émergence de nouvelles résistances.

En plus du traitement médicamenteux, le port de préservatifs lors de rapports sexuels pendant le traitement d'infections à *MG* est recommandé pendant au moins 7 jours, le patient devant re-consulter son médecin pour contrôler l'efficacité thérapeutique (Plantamura *et al.*, 2017 ; Jensen *et al.*, 2016).

Nous allons tenter de déterminer à présent le rôle que le Pharmacien d'officine peut jouer dans la prise en charge du patient.

VI. Prophylaxie et rôle du Pharmacien

Le Pharmacien a un rôle de prévention concernant les IST, notamment lors d'achat de préservatifs ou lors de la délivrance de pilule du lendemain. Il se doit de rappeler que seul le préservatif masculin ou féminin, protège des IST et qu'il est important, au sein d'un couple, de se prêter à des tests de dépistage avant de décider de suspendre cette protection.

Si le Pharmacien prend conscience d'un risque potentiel d'IST, il doit inciter son (sa) patient(e) à un dépistage le plus rapide possible. Il doit aussi rappeler au patient la nécessité de prévenir le ou les partenaires sexuels afin qu'il(s) puisse(nt) bénéficier des même mesures de dépistage.

Quand un patient se présente à l'officine en demandant conseil pour des désagréments de la « zone intime », il est nécessaire de l'interroger avec tact, pour une meilleure prise en charge. Les questions suivantes pourront être posées :

- Quels sont vos symptômes ?
- Depuis quand ?
- Est-ce la première fois que vous présentez ces symptômes ?
- Avez-vous déjà pris quelque chose ou fait quelque chose pour les soulager ?
- Avez-vous pris un traitement antibiotique récemment ?
- Ressentez-vous des brûlures, des démangeaisons... ?
- Avez-vous des pertes anormales ? Si oui, de quelles couleurs, odeur et abondance ?
- Avez-vous de la fièvre ?

Le Pharmacien doit conseiller au patient de consulter le plus rapidement possible son Médecin traitant, dès qu'il existe des pertes anormales colorées ou malodorantes, des brûlures mictionnelles, des douleurs anormales, des saignements...comme nous le consignons en tableau 8, ci-après.

Tableau 8 : Prise en charge des « maux » génitaux à l'officine nécessitant parfois une ré-orientation vers une consultation médicale.

Pathologie	Symptômes	Prise en charge
Vaginose	Leucorrhées grisâtres malodorantes mais fluides	<p>⇒ médicale : traitement antibiotique</p> <p>⇒ conseil pharmaceutique : probiotiques, explication des facteurs de risques...</p>
Cervicite	Saignements, leucorrhées (couleur et odeur en fonction du pathogène), pollakiurie, dyspareunie	
Maladies infectieuses pelviennes	Ecoulement anormal, malodorant, saignement, douleur pelvienne	
Mycose	Démangeaison ou prurit vulvaire, douleur mictionnelle, leucorrhées (aspect de lait caillé) non odorantes, épaisses et abondantes, dyspareunie, absence de fièvre, de douleur pelvienne	<p>⇒ conseil pharmaceutique RHD : éviter macération par le port de sous-vêtements en coton, un pantalon « jean » non serré, l'absence de protège-slip, l'usage de savon alcalin pour une durée maximale de 10 jours, l'emploi d'ovules +/- crèmes antifongiques</p> <p>⇒ si récurrence : consultation médicale</p>
Vaginite à <i>Trichomonas vaginalis</i>	Leucorrhées jaunâtres / verdâtres, spumeuses, mucopurulentes et abondantes prurit, dysurie, dyspareunie,	<p>⇒ médicale : traitement antibiotique par nitro-5-imidazolés</p> <p>⇒ conseil pharmaceutique : probiotiques, explication des facteurs de risques...</p>
Urétrite	Douleur mictionnelle pollakiurie, dysurie écoulement purulent ou séreux	<p>⇒ médicale</p>
Epididymite	Fièvre, rougeur, œdème, douleur testiculaire	
Prostatite	Brûlure mictionnelle, frisson/ fièvre, sensation de pesanteur pelvienne ⇒ sepsis sévère	

Légende : RHD règles hygiéno-diététiques.

Le Médecin ou le Pharmacien, doit expliquer correctement au patient ce qu'est cette infection, son mode de transmission, comment s'en protéger mais aussi les possibles complications. Il est possible de donner les informations oralement mais aussi à l'écrit. Ainsi, le site internet IUSTI.org met à disposition une plaquette d'« information patients » concernant l'infection par *MG* en anglais (« The International Union against Sexually Transmitted Infections (IUSTI) », 2018). Il est également possible d'en créer une pour les patients de notre officine. Nous montrons en figure 12, un exemple de petit document à distribuer aux patients.

Fiche « information patients »

Mycoplasma genitalium

Points importants :

- *Mycoplasma genitalium* peut être considéré comme un agent d'IST.
- Le plus souvent le patient est asymptomatique.
- L'utilisation de préservatif est le seul moyen de se protéger.

La bactérie *Mycoplasma genitalium* est une bactérie peu connue pouvant être à l'origine d'infections sexuellement transmissibles (IST), émergentes c'est-à-dire qu'elle se transmet par contacts sexuels non protégés, qu'ils soient vaginaux, rectaux ou oraux.

Les patients infectés par *Mycoplasma genitalium* sont très souvent asymptomatiques, c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun symptôme. Les symptômes peuvent être : des brûlures mictionnelles, des écoulements vaginaux / urétraux anormaux, des saignements après les rapports sexuels chez la femme... Dans ce cas, il est nécessaire de consulter un médecin.

Cette bactérie est plus fréquemment retrouvée chez les personnes ayant des **rapports sexuels à risques** : c'est-à-dire des personnes jeunes, ne se protégeant pas, changeant de partenaires régulièrement (plus de 3 par an) ayant des rapports sexuels avec des personnes infectées par *Mycoplasma genitalium*...

Attention : Avoir été infecté une première fois ne protège pas de futures infections.

Il existe des antibiotiques pour soigner cette infection, il est néanmoins nécessaire de prévenir son ou ses partenaires pour qu'il(s) puisse(nt) se faire soigner également.

Le seul moyen de se protéger d'agents d'IST comme *Mycoplasma genitalium*, est d'utiliser des **préservatifs** (féminins ou masculins).

Pour toute information complémentaire, demandez conseil à votre Pharmacien ou à votre Médecin.

Figure 12 : Exemple de fiche information patients.

Lors de la délivrance des traitements antibiotiques, le Pharmacien doit rappeler l'importance de l'observance, c'est-à-dire de respecter la posologie et la durée de traitement et ce, jusqu'à la fin, pour éviter les émergences de résistances et les récurrences. Il est recommandé de préciser au patient, en écrivant sur les boîtes, les moments de prise des antibiotiques. Il est nécessaire de lui rappeler que les antibiotiques non utilisés ne doivent pas être consommés sans avis médical. Le patient doit plutôt les ramener à la Pharmacie afin qu'ils puissent être triés et détruits correctement via Cyclamed.

Afin de restaurer la flore vaginale après traitement antibiotique (en cas de vaginose ou d'infection par des mycoplasmes), le Pharmacien d'officine peut proposer à ses patientes la prise de probiotiques. Ce sont des micro-organismes vivants qui permettent de restaurer la flore vaginale normale ; ils sont généralement composés de lactobacilles. Certains sont même prescrits sur ordonnance comme Trophigil*.

Trophigil* est une association de *Lactobacillus casei* variété *rhamnosus Döderleini* en culture lyophilisée, d'estriol et de progestérone. C'est un médicament réservé à l'adulte qui appartient à la liste 1. Il est donc impossible de délivrer ce médicament sans ordonnance. La posologie recommandée est d'une gélule vaginale appliquée matin et soir dans le cul de sac vaginal pendant 20 jours, puis une gélule le soir. Cette posologie est à adapter en fonction des pratiques médicales et de l'amélioration obtenue.

Trophigil* étant une gélule vaginale, il convient donc de bien prévenir la femme de ne pas l'avaler et d'expliquer comment bien l'utiliser. Cette forme galénique doit être légèrement mouillée, pour permettre une désagrégation plus rapide, avant de l'introduire au fond du vagin. Il est possible de conseiller le port de protections intimes durant un traitement par Trophigil*.

Ce médicament ne peut pas être utilisé chez les femmes ayant des antécédents récents de phlébite ou d'embolie pulmonaire du fait de sa composition hormonale. Trophigil* contenant des lactobacilles, doit être conservé à une température inférieure à 25°C dans un endroit propre et sec (Société Vidal, 2016).

Le Pharmacien peut conseiller des probiotiques sans ordonnance, en fonction des gammes référencées dans son officine. Détaillons (de façon non exhaustive) quelques exemples de probiotiques pouvant être délivrés au comptoir :

Le Laboratoire PiLeJe propose une large gamme de probiotiques ou de compléments alimentaires à adapter en fonction des pathologies (Souches microbiotiques | PiLeJe Micronutrition, 2018). Pour restaurer la flore vaginale, le Pharmacien peut proposer soit des probiotiques *per os* permettant une recolonisation du colon diminuant les possibilités de colonisation par des bactéries impliquées dans les vaginoses, soit des probiotiques à action locale :

- Lactibiane CND 10M* qui est un complément alimentaire composé de la souche *Lactobacillus helveticus candisis* LA 401, inscrite à la Collection Nationale de Cultures de Microorganismes (CNCM). Deux gélules doivent être avalées avant un repas avec un grand verre d'eau par jour, pendant sept jours ;
- Lactibiane CND 5M* : Il est composé de la même souche que CND 10M*, mais il est simplement plus faiblement dosé. Il convient d'avalier une seule gélule avant un repas avec un grand verre d'eau pendant quarante jours. CND 5M* est plutôt à conseiller en traitement de fond ;
- Feminabiane Flore Vaginale* : est un dispositif médical marqué CE, composé de la souche brevetée *Lactobacillus plantarum* LA901. Ces comprimés sont dosés à plus de 100 millions de probiotiques. Après s'être lavé les mains, il convient d'humidifier ce comprimé avant de le placer au fond du vagin, à l'aide de l'applicateur ou non, un soir sur deux pendant quatorze jours. Feminabiane Flore Vaginale* ne doit pas être appliqué pendant les menstruations. Comme il s'agit d'une forme locale de probiotiques, il est possible de débiter son utilisation pendant l'antibiothérapie hormis si le traitement antibiotique est un topique vaginal. Il est à rappeler la lecture de la notice d'explication pour une introduction correcte du comprimé (Figure 13).

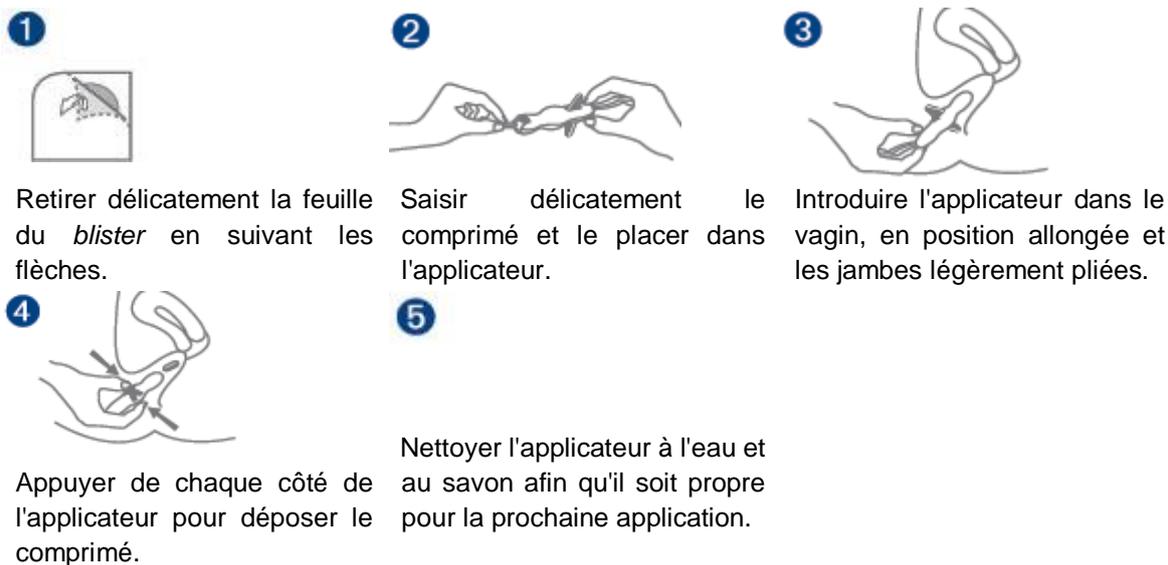


Figure 13 : Notice d'utilisation du Feminabiane Flore vaginale*.

D'après : (Pileje, 2017).

Les gélules de CND 5* ou 10M* ou les comprimés de féminabiane*, sont à conserver à l'abri de la chaleur, dans un endroit sec et propre et ce, jusqu'à la date limite d'utilisation. Si une gêne apparaît, il convient de demander conseil à son Pharmacien ou Médecin.

D'autres Laboratoires existent, et proposent également des probiotiques à base de lactobacilles comme :

- le Laboratoire JALDES avec IMGALT Probiotique gélule confort et équilibre* : ce probiotique a le statut de complément alimentaire, composé de *Bifidobacterium lactis* à raison de 2.10^9 Unités formant colonies (UFC) par unité de prise, *Bifidobacterium longum* (1.10^9 UFC/unité de prise), *Lactobacillus acidophilus* (1.10^9 UFC/unité de prise), *Lactobacillus rhamnosus* (1.10^9 UFC/unité de prise), *Lactobacillus paracasei* (1.10^9 UFC/unité de prise). Une à deux gélules sont à avaler par jour avec un grand verre d'eau, pendant au minimum un mois, de façon renouvelable si nécessaire. Il est conseillé de conserver ces gélules à température ambiante dans un endroit propre et sec et ce, jusqu'à la date limite de conservation.

- le laboratoire Merck Médication Familiale avec Femibion flore intime gélules* : ces gélules sont des compléments alimentaires, composés de *Lactobacillus rhamnosus GR-1®*, *Lactobacillus reuteri RC-14®* à un milliard d'UFC par gélule. Les gélules sont réservées à l'adulte et sont à avaler avec un grand verre d'eau à raison d'une par jour pendant un mois, ou deux par jour en une fois en cas de période de sentiment d'inconfort (Société Vidal, 2018).
- le Laboratoire Besins International avec GYNOPHILUS* : ces capsules vaginales, marquées CE, sont composées de *Lactobacillus casei rhamnosus Döderleini*, qui proviennent de cultures lyophilisées. Gynophilus est réservé à l'adulte. C'est une capsule à humidifier et à placer au fond du vagin deux fois par jour pendant sept jours en phase d'attaque ou une fois par jour en phase d'entretien et ce, pendant quatorze jours. Il est possible de renouveler ce traitement. Le port de protège-slips peut être conseillé, car il est possible de retrouver des fragments de capsules dans les sous-vêtements. Les rapports sexuels sont également possibles durant ce traitement mais il est néanmoins nécessaire de prendre garde à l'utilisation de préservatifs qui peuvent être rendus poreux, ou de spermicides qui peuvent être rendus inactifs par les probiotiques (Société Vidal, 2018).

Une autre forme de probiotiques existe également. Il s'agit de tampons avec ou sans applicateurs. Citons le cas de Florgynal Tampon Probiotique* du Laboratoire IPRAD SANTE. C'est un dispositif médical (DM) de classe IIa, ayant le marquage CE, composé de trois souches de lactobacilles lyophilisés qui deviennent actifs lors de l'utilisation : *L. rhamnosus*, *L. gasseri*, *L. fermentum* [brevet LN®]. Il s'utilise comme un tampon classique, qu'il convient donc de changer régulièrement et de ne pas garder plus de huit heures au maximum. Il est conseillé d'en utiliser au minimum trois par jour pendant au moins trois jours de règles, et de recommencer cette opération sur trois à six cycles menstruels (Société Vidal, 2016).

Conclusion

Le microbiote vaginal est composé en majorité de la flore de Döderlein. Cependant, *MH* et *UU* peuvent être présents à l'état commensal et évoluer à bas bruit. De ce fait, il est particulièrement difficile de déterminer leur impact chez l'Homme et leur rôle exact dans la pathogenèse infectieuse. D'avantage d'investigations sont nécessaires pour permettre de mieux comprendre leurs effets sur la santé humaine. Ils sont néanmoins présents lors d'endocervicites, de salpingites, de vaginoses, d'endométrites...

MG est, lui, considéré comme agent d'IST, nécessitant une prise en charge antibiotique. Les conséquences de l'infection à *MG* ne sont pas encore toutes connues à 100%. Cette bactérie est mise en cause dans les UNG, dans les endométrites, dans les salpingites, les lésions tubaires...

Le dépistage de ces mycoplasmes n'est pas systématiquement réalisé car, à ce jour, aucun Programme de Santé Publique ne le recommande, car ces mycoplasmes ne permettent pas de répondre pleinement aux critères d'inclusions. Le plus fréquemment, les patients sont asymptomatiques et méconnaissent leur colonisation par ces micro-organismes. Lorsque le patient présente des signes cliniques, les praticiens recherchent d'abord d'autres IST, telles les chlamydioses et gonococcies.

Le manque de consensus international concernant la prise en charge antibiotique de ces infections a provoqué l'augmentation du phénomène de résistance de ces bactéries, qui va grandissant, au grand dam des scientifiques. De nouveaux traitements sont actuellement à l'essai pour lutter contre ces résistances bactériennes.

Le Pharmacien d'officine a un rôle dans la prévention des IST car il est le premier interlocuteur de santé des patients. Se confier à son Pharmacien doit être rendu facile grâce à la mise à disposition d'espace confidentiel. L'information transmise doit être d'une grande qualité et nécessite une formation correcte du Pharmacien, notamment en ce qui concerne la connaissance des probiotiques, la différence à faire entre la vente d'un médicament au sens juridique du terme et celle d'un composé alimentaire.

Références bibliographiques et électroniques

A. Références bibliographiques

- Adebamowo, SN, B Ma, D Zella, A Famooto, J Ravel, and C Adebamowo. 2017. *Mycoplasma hominis* and *Mycoplasma genitalium* in the vaginal microbiota and persistent high-risk human papillomavirus infection. *Frontiers in Public Health* 5: 140.
<https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00140>.
- Andersen, B, I Sokolowski, L Ostergaard, J Kjølseth Moller, F Olesen, and JS Jensen. 2006. *Mycoplasma genitalium*: prevalence and behavioural risk factors in the general population. *Sexually Transmitted Infections* 83 (3): 237-41.
<https://doi.org/10.1136/sti.2006.022970>.
- Baczynska, A, P Funch, J Fedder, HJ Knudsen, S Birkelund, and G Christiansen. 2007. Morphology of human Fallopian tubes after infection with *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* - *in vitro* organ culture study. *Human Reproduction* 22 (4): 968-79.
<https://doi.org/10.1093/humrep/del455>.
- Barberá, MJ, M Fernández-Huerta, JS Jensen, E Caballero, and A Andreu. 2017. *Mycoplasma genitalium* macrolide and fluoroquinolone resistance: prevalence and risk factors among a 2013-2014 cohort of patients in Barcelona, Spain. *Sexually Transmitted Diseases* 44 (8): 457-62.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000631>.
- Bébéar, C, S Pereyre, et R Quentin. 2015. *Mycoplasma spp.* In *Remic*, édité par Société française de Microbiologie, 5^e édition, Eds. Société française de Microbiologie, Paris, France. 559-66.
- Bradshaw, CS, JS Jensen, and KB Waites. 2017. New horizons in *Mycoplasma genitalium* treatment. *The Journal of Infectious Diseases* 216 (suppl 2): S412-19.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix132>.
- Brosh-Nissimov, T, R Kedem, N Ophir, O Shental, N Keller, and S Amit. 2018. Management of sexually transmissible infections in the era of multiplexed molecular diagnostics: A primary care survey. *Sexual Health* 15(4): 298-303
<https://doi.org/10.1071/SH17190>.
- Brühwiler, H, and F Frischknecht. 2008. Endométrite/endomyométrite, *Forum Medical Suisse*, 8(25): 471-74.
<https://doi.org/10.4414/fms.2008.06523>.
- Bruyère, F. 2010. Prostatite aiguë bactérienne chez l'homme adulte. *Progrès en Urologie* 20 (11): 815-17.
<https://doi.org/10.1016/j.purol.2010.07.013>.
- Chernesky, MA, D Jang, I Martin, LMN Hoang, Prenilla Naidu, PN Levett, J Wylie, et al. 2017. *Mycoplasma genitalium* antibiotic resistance-mediating mutations in Canadian women with or without *Chlamydia Trachomatis* infection. *Sexually Transmitted Diseases* 44 (7): 433-35.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000617>.
- Clausen, HF, J Fedder, M Drasbek, PK Nielsen, B. Toft, HJ Ingerslev, S Birkelund, et al. 2001. Serological investigation of *Mycoplasma genitalium* in infertile women. *Human Reproduction* 16 (9): 1866-74.

- Couldwell, DL, D Jalocon, M Power, NJ Jeffreys, SCA Chen, and DA Lewis. 2018. *Mycoplasma genitalium*: high prevalence of resistance to macrolides and frequent anorectal infection in men who have sex with men in western Sydney. *Sexually Transmitted Infections*, Online publication ahead of print. <https://doi.org/10.1136/sextrans-2017-053480>.
- Emile, C. 2017. Actualités sur les mycoplasmes urogénitaux et infections sexuellement transmissibles à *Mycoplasma genitalium*. *Option/Bio* 28 (563): 26-27. [https://doi.org/10.1016/S0992-5945\(17\)30146-0](https://doi.org/10.1016/S0992-5945(17)30146-0).
- Eschenbach, DA, RP Nugent, A Vijaya Rao, MF Cotch, RS Gibbs, KA Lipscomb, DH Martin, *et al.* 1991. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 164 (3): 734-42. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90506-M](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90506-M).
- Falk, L, and JS Jensen. 2017. Successful outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* urethritis after spectinomycin treatment: a case report. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 72 (2): 624-25. <https://doi.org/10.1093/jac/dkw405>.
- Ford, DK, DD Roza, and M Schulzer. 1985. Lymphocytes from the site of disease but not blood lymphocytes indicate the cause of arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 44 (10): 701-10. <https://doi.org/10.1136/ard.44.10.701>.
- Fourmaux, S, et C Bébéar. 1997. Infections urogénitales liées aux *Chlamydia* et aux mycoplasmes. *Progrès en Urologie : Journal de l'Association Française d'Urologie et de la Société Française d'Urologie* 7 (1): 132-36.
- Gassiep, I, L Gore, JL Dale, and EG Playford. 2017. *Ureaplasma urealyticum* necrotizing soft tissue infection. *Journal of Infection and Chemotherapy*. Online publication ahead of print. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2017.07.007>.
- Gesink, DC, G Mulvad, R Montgomery-Andersen, U Poppel, S Montgomery-Andersen, A Binzer, L Vernich, *et al.* 2012. *Mycoplasma genitalium* presence, resistance and epidemiology in Greenland. *International Journal of Circumpolar Health* 71 (1): 18203. <https://doi.org/10.3402/ijch.v71i0.18203>.
- Golden, MR, KA Workowski, and G Bolan. 2017. Developing a public health response to *Mycoplasma genitalium*. *The Journal of Infectious Diseases* 216 (suppl 2): S420-26. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix200>.
- Gouveia Damião, AC, M Unemo, and JS Jensen. 2018. *In vitro* activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 73 (5): 1291-94. <https://doi.org/10.1093/jac/dky022>.
- Hadad, R, D Golparian, AC Lagos, J Ljungberg, P Nilsson, JS Jensen, H Fredlund, *et al.* 2018. Macrolide and fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium* in two Swedish counties, 2011–2015. *APMIS* 126 (2): 123-27. <https://doi.org/10.1111/apm.12792>.
- Hamasuna, R, PT Le, S Kutsuna, K Furubayashi, M Matsumoto, N Ohmagari, N Fujimoto, *et al.* 2018. Mutations in ParC and GyrA of moxifloxacin-resistant and susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *PLoS ONE* 13 (6): e0198355. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198355>.

- Hamasuna, RN, M Matsumoto, P Thi LE, N Fujimoto, et T Matsumoto. 2018. Validation of the kit for detecting *Mycoplasma genitalium* from the male urethritis. *Journal of UOEH* 40 (1): 45-52.
<https://doi.org/10.7888/juoeh.40.45>.
- Heavey, E. 2017. *Mycoplasma genitalium*. *Nursing* 47 (7): 61-62.
<https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000520524.30192.07>.
- Hokynar, K, E Hiltunen-Back, L Mannonen, and M Puolakkainen. 2018. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* and mutations associated with macrolide and fluoroquinolone resistance in Finland. *International Journal of STD & AIDS* 29 (9): 904-7.
<https://doi.org/10.1177/0956462418764482>.
- Homfray, V, C Tanton, RF Miller, S Beddows, N Field, P Sonnenberg, K Wellings, et al. 2015. Male circumcision and STI acquisition in Britain: evidence from a national probability sample survey. *PLOS ONE* 10 (6): e0130396.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130396>.
- Horner, P, G Donders, M Cusini, M Gomberg, JS Jensen, and M Unemo. 2018. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? - A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. Online publication ahead of print.
<https://doi.org/10.1111/jdv.15146>.
- Horner, P, B Thomas, CB Gilroy, M Egger, and D Taylor-Robinson. 2001. Role of *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in acute and chronic non gonococcal urethritis. *Clinical Infectious Diseases* 32 (7): 995-1003.
<https://doi.org/10.1086/319594>.
- Horowitz, S, J Horowitz, D Taylor-Robinson, S Sukenik, R. N. Apte, J Bar-David, B Thomas, et al. 1994. *Ureaplasma urealyticum* in Reiter's syndrome. *The Journal of Rheumatology* 21 (5): 877-82.
- Idahl, A, M Jurstrand, JI Olofsson, and H Fredlund. 2015. *Mycoplasma genitalium* serum antibodies in infertile couples and fertile women. *Sexually Transmitted Infections* 91 (8): 589-91.
<https://doi.org/10.1136/sextrans-2015-052011>.
- Jensen, JS. 2017. *Mycoplasma genitalium*: yet another challenging STI. *The Lancet Infectious Diseases* 17 (8): 795-96.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30364-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30364-X).
- Jensen, JS, M Cusini, M Gomberg, and H Moi. 2016. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 30 (10): 1650-56.
<https://doi.org/10.1111/jdv.13849>.
- Judlin, P. 2003. Mycoplasmes génitaux. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31 (11): 954-59.
<https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2003.05.001>.
- Keane, FE, BJ Thomas, CB Gilroy, A Renton, and D Taylor-Robinson. 2000. The association of *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma genitalium* with bacterial vaginosis: observations on heterosexual women and their male partners. *International Journal of STD & AIDS* 11 (6): 356-60.
<https://doi.org/10.1258/0956462001916056>.
- Kikuchi, M, S Ito, M Yasuda, T Tsuchiya, K Hatazaki, M Takanashi, T Ezaki, et al. 2014. Remarkable increase in fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Japan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 69 (9): 2376-82.
<https://doi.org/10.1093/jac/dku164>.

- Knox, CL, JA Allan, JM Allan, WR Edirisinghe, D Stenzel, FA Lawrence, DM Purdie, *et al.* 2003. *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* are detected in semen after washing before assisted reproductive technology procedures. *Fertility and Sterility* 80 (4): 921-29.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)01125-7](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)01125-7).
- Le Roy, C, S Pereyre, N Hénin, and C Bébéar. 2017. French prospective clinical evaluation of the Aptima* *Mycoplasma genitalium* CE-IVD assay and macrolide resistance detection using three distinct assays. *Journal of Clinical Microbiology* 55 (11): 3194-3200.
<https://doi.org/10.1128/JCM.00579-17>.
- Manhart, LE, CW Critchlow, KK Holmes, SM Dutro, DA Eschenbach, CE Stevens, and PA Totten. 2003. Mucopurulent cervicitis and *Mycoplasma genitalium*. *The Journal of Infectious Diseases* 187 (4): 650-57.
<https://doi.org/10.1086/367992>.
- McGowin, CL, and PA Totten. 2017. The unique microbiology and molecular pathogenesis of *Mycoplasma genitalium*. *The Journal of Infectious Diseases* 216 (suppl 2): S382-88.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix172>.
- Mehta, SD, C Gaydos, I Maclean, E Odoyo-June, S Moses, L Agunda, N Quinn, *et al.* 2012. The effect of medical male circumcision on urogenital *Mycoplasma genitalium* among men in Kisumu, Kenya. *Sexually Transmitted Diseases* 39 (4): 276-80.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e318240189c>.
- Mitsunari, M, S Yoshida, I Deura, S Horie, S Tsukihara, T Harada, T Irie, *et al.* 2005. Cervical *Ureaplasma urealyticum* colonization might be associated with increased incidence of preterm delivery in pregnant women without prophlogistic microorganisms on routine examination. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 31 (1): 16-21.
<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.2005.00246.x>.
- Pereyre, S, CM Bébéar, et C Bébéar. 2001. Les mycoplasmes en pathologie humaine. *Revue Française des Laboratoires* 329 (Suppl 1): 34-36.
[https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(01\)80252-3](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(01)80252-3).
- Plantamura, J, C Bigaillon, A Bousquet, D Delaune, S Larréché, S Bugier, A Mérens, *et al.* 2017. *Mycoplasma genitalium*: a mycoplasma still underestimated. *Annales de Biologie Clinique*, 2: 209–14.
<https://doi.org/10.1684/abc.2017.1228>.
- Qing, L, QX Song, JL Feng, HY Li, G Liu, and HH Jiang. 2017. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 16 (1): 45-51.
<https://doi.org/10.1186/s12941-017-0220-2>.
- Quentin, R, et R Verdon. 2012. Les infections génitales hautes: bases microbiologiques du diagnostic et du traitement. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 41 (8): 850-63.
<https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2012.09.015>.
- Read, TRH, JS Jensen, CK Fairley, M Grant, JA Danielewski, J Su, GL Murray, *et al.* 2018. Use of pristinamycin for macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* infection. *Emerging Infectious Diseases* 24 (2): 328-35.
<https://doi.org/10.3201/eid2402.170902>.
- Riedel, HH, H Langenbacher, and L Mettler. 1986. Significance of sperm bacteriology for the *in vitro* fertilization of human and mouse oocytes. *The Journal of Reproductive Medicine* 31 (7): 605-8.

- Rittenschober-Böhm, J, T Waldhoer, SM Schulz, B Stihsen, B Pimpel, K Goeral, E Hafner, *et al.* 2017. First trimester vaginal *Ureaplasma* biovar colonization and preterm birth: results of a prospective multicenter study. *Neonatology* 113 (1): 1-6.
<https://doi.org/10.1159/000480065>.
- Ronda, J, CA Gaydos, J Perin, L Tabacco, J Coleman, and M Trent. 2018. Does the sex risk quiz predict *Mycoplasma genitalium* infection in urban adolescents and young adult women? *Sexually Transmitted Diseases*. Online publication ahead of print.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0000000000000874>.
- Rosemond, A, P Lanotte, S Watt, AS Sauget, F Guerif, D Royère, A Goudeau, *et al.* 2006. Existe-t-il un bénéfice au dépistage systématique de *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* dans les prélèvements génito-urinaires réalisés au cours d'un bilan d'infertilité ? *Pathologie Biologie* 54 (3): 125-29.
<https://doi.org/10.1016/j.patbio.2005.09.004>.
- Ross, J, S Guaschino, M Cusini, and JS Jensen. 2018. 2017 European Guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *International Journal of STD & AIDS* 29 (2): 108-14.
<https://doi.org/10.1177/0956462417744099>.
- Schaefferbeke, T, CM Bébéar, et C Bébéar. 1999. Mycoplasmes et arthrites. *La Lettre de l'Infectiologue* 14 (4): 141-45.
- Sethi, S, K Zaman, and N Jain. 2017. *Mycoplasma genitalium* infections: current treatment options and resistance issues. *Infection and Drug Resistance* 10: 283-92.
<https://doi.org/10.2147/IDR.S105469>.
- Shah, SS. 2018. 197 - Other *Mycoplasma* species. In *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)*, édité par SS Long, CG Prober, et M Fischer, Ed Elsevier, Philadelphie, Etats-Unis.1028-30.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40181-4.00197-3>.
- Société Vidal. 2016. Trophigil* In *VIDAL Le Dictionnaire*. Édité par Vidal France, 92^e édition. Issy-les-moulineaux, France, édition en ligne. 92: 2858.
<https://www.vidal.fr/Medicament/trophigil-16889.htm>.
- Svenstrup, HF, J Fedder, SE Kristoffersen, B Trolle, S Birkelund, and G Christiansen. 2008. *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis*, and tubal factor infertility a prospective study. *Fertility and Sterility* 90 (3): 513-20.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.12.056>.
- Tabrizi, SN, LY Tan, S Walker, J Twin, Marin Poljak, CS Bradshaw, CK Fairley, *et al.* 2016. Multiplex assay for simultaneous detection of *Mycoplasma genitalium* and macrolide resistance using plexZyme and plexPrime technology. *PLoS ONE* 11 (6): e0156740.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156740>.
- Takahashi, S, T Matsumoto, R Hamasuna, M Yasuda, S Ito, K Ito, S Kawai, *et al.* 2013. Clinical efficacy of sitafloxacin 100 mg twice daily for 7 days for patients with non-gonococcal urethritis. *Journal of Infection and Chemotherapy* 19 (5): 941-45.
<https://doi.org/10.1007/s10156-013-0620-y>.
- Taylor-Robinson, D. 2007. The role of mycoplasmas in pregnancy outcome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, Subclinical Infections and Perinatal Outcomes*, 21 (3): 425-38.
<https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2007.01.011>.

- Taylor-Robinson, D. 2017. Mollicutes in vaginal microbiology: *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* and *Mycoplasma genitalium*. *Research in Microbiology* 168 (9-10): 875-81.
<https://doi.org/10.1016/j.resmic.2017.02.009>.
- Twin, J, JS Jensen, CS Bradshaw, SM Garland, CK Fairley, LY Min, and SN Tabrizi. 2012. Transmission and selection of macrolide resistant *Mycoplasma genitalium* infections detected by rapid high resolution melt analysis. *PLoS ONE* 7 (4): e35593.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035593>.
- Unemo, M, K Salado-Rasmussen, M Hansen, AO Olsen, M Falk, D Golparian, M Aasterød, *et al.* 2018. Clinical and analytical evaluation of the new Aptima *Mycoplasma genitalium* assay, with data on *M. genitalium* prevalence and antimicrobial resistance in *M. genitalium* in Denmark, Norway and Sweden in 2016. *Clinical Microbiology and Infection* 24 (5): 533-39.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.09.006>.
- Vandepitte, J, J Bukenya, P Hughes, E Muller, A Buvé, R Hayes, HA Weiss, *et al.* 2012. Clinical characteristics associated with *Mycoplasma genitalium* infection among women at high risk of HIV and other STI in Uganda. *Sexually Transmitted Diseases* 39 (6): 487-91.
<https://doi.org/10.1097/OLQ.0b013e31824b1cf3>.
- Waites, KB, DM Crabb, LB Duffy, and MD Huband. 2015. *In vitro* antibacterial activity of AZD0914 against human *Mycoplasmas* and *Ureaplasmas*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59 (6): 3627-29.
<https://doi.org/10.1128/AAC.04945-14>.
- Wiesenfeld, HC, and LE Manhart. 2017. *Mycoplasma genitalium* in women: Current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *The Journal of Infectious Diseases* 216 (suppl 2): S389-95.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jix198>.
- Yang, T, Y Zou, W Zhou, Z Ruan, Y Kong, Y Zhou, J Zhang, *et al.* 2018. Clonal diversity of *Ureaplasma species* and its relationship with oligozoospermia and semen quality in Chinese infertile males. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, Online publication ahead of print.
<https://doi.org/10.1007/s10096-018-3331-6>.

B. Références électroniques

- Aptima STIs | STI testing | NAAT | *Chlamydia* | *Herpes* | Hologic [Internet]. [consulté le 2 avril 2018]. Disponible sur : <https://www.hologic.com/hologic-products/diagnostic-solutions/aptima-stis#worldwide>.
- Infections à Papillomavirus humains (HPV) [Internet]. 5 juillet 2018 [consulté le 13 juillet 2018]. Disponible sur : <http://vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Infections-a-Papillomavirus-humains-HPV>.
- INSERM I. Orphanet : Arthrite réactionnelle [Internet]. mars 2009 [consulté le 10 juillet 2018]. Disponible sur : [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8778&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=arthrite-reactionnelle&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=Arthrite-reactionnelle&title=Arthrite-reactionnelle&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=8778&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=arthrite-reactionnelle&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=Arthrite-reactionnelle&title=Arthrite-reactionnelle&search=Disease_Search_Simple).
- Kit Mycoplasma Duo | diagnostic clinique | Bio-Rad [Internet]. 15 novembre 2017 [consulté le 12 juillet 2018]. Disponible sur : <http://www.bio-rad.com/fr-fr/product/mycoplasma-duo-kit?ID=LO5C6O3Q3>.
- Laboratoire Biomnis. Mycoplasme urogénitaux. Précis de biopathologie, analyses médicales spécialisées [Internet]. 2013 [consulté le 26 octobre 2017]. Disponible sur : https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/MYCOPLASMES_UROGENITAUX.pdf.
- National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS) [Internet]. Centers for disease control and prevention. 2018 [consulté le 16 juillet 2018]. Disponible sur : <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/notifiable/2018/>.
- Pileje. Feminabiane flore vaginale – Dispositif médical [Internet]. août 2017. [consulté le 3 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/complements-nutritionnels/feminabiane-flore-vaginale-7-comprimés-vaginaux-applicateur_23_10120_.
- PiLeJe. Souches microbiotiques | Micronutrition [Internet]. 14 mars 2018 [consulté le 3 juillet 2018]. Disponible sur : <http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/microbiote/>.
- Seegene. Anyplex* II STI-7 detection. [Internet]. [consulté le 15 juillet 2018]. Disponible sur : http://www.seegene.com/neo/en/products/sti/anyplex2_STI7.php.
- S.I.R. *Mycoplasma* | Diagnostic clinique | Bio-Rad [Internet]. novembre 2017 [consulté le 12 juillet 2018]. Disponible sur : <http://www.bio-rad.com/fr-fr/product/s-i-r-mycoplasma-kit?ID=NNJHY0KG4>.
- The international union against sexually transmitted infections (IUSTI). [Internet]. 2 juillet 2018 [consulté le 8 juillet 2018]. Disponible sur : <http://www.iusti.org/regions/Europe/PatientInformation.htm>.
- Société VIDAL - Femibion* flore intime géel [Internet]. 19 juin 2018. [consulté le 10 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/75182/femibion_flore_intime_gel/femibion_flore_intime_gel/

Société VIDAL - Florgynal probiotique* tampon périod avec applicateur [internet] 19 juin 2018. [consulté le 18 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/120250/florgynal_probiotique_tampon_period_avec_applicateur/florgynal_probiotique_tampon_period_avec_applicateur/.

Société VIDAL - Gynophilus* Lp cp vaginal [Internet]. 19 juin 2018. [consulté le 18 juillet 2018]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/parapharmacie/145639/gynophilus_lp_cp_vaginal/



REÇU le 21 AOUT 2018
 Rep: _____

**Faculté de Pharmacie
de Lille**

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



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : DEMOL Julie INE : 0904021702K

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 | 09 | 20 | 18 à 1..8..h..1..5 Amphithéâtre ou salle : CURIE

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : BEHRA-MIELLET..... Prénom : Josette

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13 août 2018
 Signature: JBhra

Avis du Président de Jury

Nom : BEHRA-MIELLET..... Prénom : Josette

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 13 août 2018
 Signature: JBhra

Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen

 D. DÉCAUDIN

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2017/2018

Nom : DEMOL
Prénom : Julie

Titre de la thèse : LES MYCOPLASMES GENITAUX : BACTERIES SOUS-ESTIMEES A L'OFFICINE.

Mots-clés : Mycoplasmes génitaux, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma Urealyticum*, antibiothérapie, résistances bactériennes, prévention, probiotiques et IST

Résumé : Les mycoplasmes génitaux sont les plus petites bactéries capables de se multiplier en dehors d'une cellule vivante. Ils sont isolés pour la première fois en 1937 pour *Mycoplasma hominis* et seulement en 1981 pour *Mycoplasma genitalium*. *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma spp.* peuvent faire partie de la flore commensale à faible concentration. *Mycoplasma genitalium* est, lui, considéré comme un agent d'IST. Il est d'ailleurs surnommé la « nouvelle *Chlamydia* », étant quasiment autant isolé que *Chlamydia trachomatis*, étant à l'origine d'urétrites non gonococciques. Il pourrait également jouer un rôle dans l'infertilité d'origine tubaire ou dans les complications accompagnant la grossesse. La plupart du temps, la colonisation par ces micro-organismes est asymptomatique et ces bactéries ne sont pas les premières que les cliniciens recherchent dans un contexte évocateur d'infection. D'ailleurs, le dépistage qui n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie, n'est pas systématique comme c'est le cas pour le virus de l'immunodéficience acquise. En effet, il n'existe aucun programme de santé publique visant ces bactéries atypiques. Actuellement, leur résistance aux antibiotiques va croissante. Il paraît donc nécessaire d'approfondir nos connaissances sur ces micro-organismes. Enfin, le Pharmacien doit pouvoir jouer un rôle sur le plan préventif et dans la gestion de la prise en charge des pathologies liées à ces mycoplasmes.

Président : BEHRA-MIELLET Josette, MCU en Bactériologie, PhD, PharmD, HDR,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Directeur, Conseiller de thèse :

BEHRA-MIELLET Josette, MCU en Bactériologie, PhD, PharmD, HDR,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

Assesseur(s) :

ODOU Marie-Françoise, MCU – PH en Bactériologie, PhD, PharmD,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Lille

HOCHART Anne-Cécile, Praticien Hospitalier en Biologie Médicale,
PHD, PharmD, Centre Hospitalier d'Armentières

DELOBELLE Manuela, Pharmacien d'Officine, PharmD, Attiches