

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

**Soutenu publiquement le 10 septembre 2019
Par Mme Lecomte Aurélie**

**Les complications infectieuses
du Dispositif Intra-Utérin**

Membres du jury :

Président et conseiller de thèse : Mme Neut Christel, Maître de Conférences en Bactériologie, HDR, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Mme Standaert Annie, Maître de Conférences en Parasitologie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Mr Warnault Nicolas, pharmacien adjoint d'officine, Pharmacie de l'Atrium à Grande-Synthe



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 FRANJIÉ
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	DUTOUT-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 Mme Neut, pour son aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Vous avez été un véritable guide pour cette thèse.

Aux membres du jury, pour le temps consacré à la lecture de ce travail et votre présence aujourd'hui.

A ma parents, pour leur amour, leur éducation, les exemples qu'ils sont pour moi dans la vie.

A Flo, ma sœur, et à Max, mon compagnon, pour notre belle complicité.

A Mme Bassez, pour m'avoir permis de terminer cette thèse.

Sans oublier le reste de la famille et amis.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	15
Introduction	17
I. Les Dispositifs Intra-Utérins (DIU)	21
A) Les différents types de DIU et leurs modes d'action	24
B) Insertion / retrait d'un DIU	32
C) Les Complications	35
D) Les Contre-Indications du DIU	37
II. La Flore Vaginale Saprophyte	41
A) Nature de la flore aux différents stades de la vie de la femme	42
B) Composition de la flore vaginale saprophyte de la femme en âge de procréer	43
C) Les moyens de défense de la flore de Döderlein	44
D) Modification de la flore par le DIU ?	47
III. Les Infections Génitales Basses	51
A) La vulvo-vaginite à <i>Candida albicans</i>	52
1. Signes cliniques	52
2. Diagnostic	52
3. Traitement	53
4. Risque encouru	53
B) La Vaginose Bactérienne	54
1. Signes cliniques	55
2. Bactéries isolées	55
3. Diagnostic	57
4. Traitement	59
5. Relation DIU-Vaginose bactérienne et risque encouru	60
C) L'infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>	61
1. Micro-organisme en cause	61
2. Signes cliniques	62
3. Diagnostic	63
4. Traitement	63
5. Relation DIU-infection à <i>Chlamydia trachomatis</i>	63
IV. Les Infections Génitales Hautes	67
A) Relation DIU - Maladies inflammatoires pelviennes	68
B) Les IGH : définition actuelle, signes cliniques, micro-organismes en cause et facteurs favorisants, diagnostic, traitement et séquelles	71
1. Définition actuelle	71
2. Signes cliniques	72
3. Micro-organismes en cause et facteurs favorisants	72
4. Diagnostic	74
5. Traitement	77
6. Séquelles	80
C) L'Actinomycose pelvienne	81
1. Signes cliniques	82
2. Micro-organisme en cause	83
3. Diagnostic	84
4. Relation DIU-Actinomycose	86
5. Traitement	87
6. Recommandations	88
Conclusion	91

<i>Lexique</i>	93
<i>Bibliographie</i>	97

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

CDC : Center for Disease Control and Prevention = centre pour le contrôle et la prévention des maladies

CRP : C-reactive protein = Protéine C réactive

DIU : Dispositif intra-utérin

DIU-LNG : Dispositif intra-utérin au lévonorgestrel

GEU : Grossesse extra-utérine

GIU : Grossesse intra-utérine

HRP : Human reproduction programme = programme spécial de recherche et développement en reproduction humaine

IGH : Infection génitale haute

IST : Infection sexuellement transmissible

LNG : Lévonorgestrel

MIP : Maladie inflammatoire pelvienne

NFS : Numération de la formule sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCR : Polymerase chain reaction = réaction en chaîne par polymérase

SIU : Système intra-utérin

INTRODUCTION

Les Hommes, depuis la nuit des temps, cherchent des solutions afin d'éviter de fâcheuses grossesses. Alors quelques formules ont été testées...

Il y a des centaines d'années par exemple, il était coutume d'introduire de la pommade à base d'excréments de crocodile dans le vagin, ou encore d'utiliser des tampons occlusifs en laine pour fermer le col de l'utérus (1)!

Puis le préservatif apparaît en Asie au X^{ème} siècle avec une texture différente en fonction du pays : papier de soie huilée en Chine, écailles de tortue ou cuir au Japon (2).

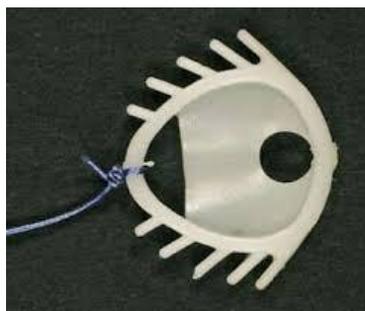
Ce sont ensuite les spermicides, cape cervicale, et autres méthodes (exemple de la température) qui voient le jour.

C'est en 1928 qu'est commercialisé le premier stérilet, inventé par Ernst Gräfenberg, aujourd'hui appelé Dispositif Intra Utérin (DIU) (3). Là encore, le principe était déjà connu depuis l'antiquité : en effet, les bédouins inséraient des cailloux dans l'utérus des chamelles lors des longues traversées du désert (4)!

Tous ces moyens de contraception ont aujourd'hui beaucoup évolué, ils sont beaucoup plus fiables, mais néanmoins pas dépourvus de nocivité : risque thromboembolique, cancer du sein, du foie pour la pilule (5); risque de grossesse extra-utérine, d'infection pelvienne pour le DIU...

Et c'est dans le milieu des années 1970 que ce risque a été suspecté, notamment aux Etats-Unis où des avortements spontanés septiques (allant parfois jusqu'à la mort) ont eu lieu chez des femmes utilisant le DIU Dalkon Shield (6), en photo ci-dessous.

Photo 1 : Photo du DIU Dalkon Shield (7):



En effet, il y avait un risque 5 fois plus important de contracter une maladie inflammatoire pelvienne en utilisant le Dalkon Shield comparé aux autres DIU (6).

Image 1 : Image associée au Dalkon Shield (8) :



Cet épisode a rendu le DIU très impopulaire.

Dès lors, des recherches ont été réalisées, de nouveaux DIU ont vu le jour, de même que les recommandations concernant son utilisation.

Tout ceci a abouti à un emploi beaucoup plus sûr du DIU, mais malgré cela, le DIU reste la méthode de contraception qui s'accompagne du risque infectieux pelvien le plus élevé (9).

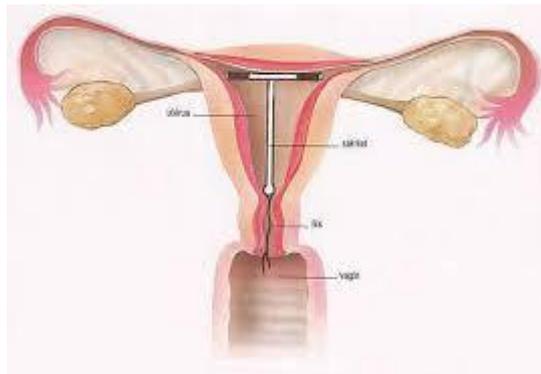
Nous nous intéresserons donc dans un premier temps aux différents DIU, puis nous aborderons la flore vaginale saprophyte, par laquelle le DIU transite avant d'être inséré dans l'utérus, nous continuerons ensuite sur les infections génitales basses avant de terminer sur les infections hautes.

I. LES DISPOSITIFS INTRA- UTERINS (DIU)

Quelques généralités...

Le Dispositif Intra-Utérin, DIU, plus communément appelé « stérilet », est un petit objet, d'environ 2.5-3cm, généralement en forme de T, placé dans la cavité utérine, à des fins contraceptives (cf figure1 ci-dessous).

Figure 1 : Exemple d'un DIU placé dans la cavité utérine (10)



Si on écarte la stérilisation, qui est un moyen de contraception irréversible, le DIU est la 1^{ère} méthode de contraception dans le monde.

En France, détrôné par la pilule, il arrive en 2^{nde} place des moyens de contraception les plus utilisés chez les femmes en âge de procréer (11) ; il est la première méthode de contraception après 40 ans (12).

C'est une méthode :

- de longue durée
- réversible : la fertilité revient immédiatement après son retrait (13)
- efficace : l'indice de Pearl du DIU (voir lexique) est compris entre 0,5 et 3. Pour comparaison, l'indice de Pearl des pilules oestroprogestatives est compris entre 0 et 0,77
- Mais surtout, l'efficacité pratique du DIU équivaut à son efficacité théorique (14).

En effet, si on prend l'exemple de l'utilisation du DIU Mirena®, le pourcentage de femmes concernées par une grossesse non désirée, pendant la première année d'utilisation, est de 0.1 en théorique et en pratique (cf tableau 1 ci-dessous).

En cas d'utilisation d'oestroprogestatifs, ce nombre passe de 0.3 en théorique à 8 en pratique.

Ceci s'explique par l'observance optimale de la méthode DIU, puisque sa seule pose garantie une protection pendant au moins 5 ans (excepté Jaydess®, 3 ans), alors que les oestroprogestatifs nécessitent une prise quotidienne d'où un risque d'oubli.

Donc quelles que soient les méthodes et leur efficacité théorique propre, l'efficacité constatée cliniquement dépend de la qualité d'utilisation (15).

Les méthodes passives ou semi passives ne posent pas de problème d'observance et ont une efficacité clinique élevée.

Le DIU est donc un très bon moyen de contraception.

D'ailleurs 84% des femmes sous Mirena poursuivent cette méthode après un an d'utilisation, contre seulement 68% pour celles sous pilules.

Tableau 1 : Nombre de grossesses non désirées pour 100 femmes à 1 an d'utilisation de la méthode contraceptive (14)

	<i>En pratique courante</i>	<i>En utilisation optimale</i>	<i>Taux de continuation à 1 an</i>
EP	8	0,3	68 %
DIU-LNG	0,1	0,1	84 %
DIU-Cu	0,8	0,6	78 %
Implants-LNG	0,05	0,05	84 %
Préservatif masculin	16	2	53 %

EP = oestroprogestatifs; DIU = dispositif intra-utérin; LNG = lévonorgestrel; Cu = cuivre.

A) LES DIFFERENTS TYPES DE DIU ET LEURS MODES D'ACTION

Ils existent actuellement deux types de DIU :

- ➡ le DIU au cuivre
- et
- ➡ le DIU hormonal (aussi appelé Système Intra-Utérin (SIU))

Tous deux ont un mécanisme d'action commun (16) : ils déclenchent au contact de l'endomètre une réaction inflammatoire, rendant l'environnement nocif pour les gamètes, notamment les spermatozoïdes (effet contraceptif) et rendant également la muqueuse utérine impropre à la nidation de l'œuf fécondé (effet anti-nidatoire, contraceptif=qui empêche l'implantation). Cette réaction inflammatoire est due à la présence d'un corps étranger dans l'utérus (17), et elle se traduit au niveau de la muqueuse endométriale par un œdème, une hypervascularisation, une fibrose (18).

Dans le cas des DIU au cuivre, l'effet contraceptif est renforcé par le cuivre, toxique pour l'ovule, et les spermatozoïdes (17). En effet, le cuivre altère la mobilité et la capacité de fécondation de ces derniers, il les rend inactifs.

Le DIU hormonal quant à lui, renferme une hormone progestative: le lévonorgestrel (LNG), qui sera délivrée dans la cavité utérine (16). Celle-ci provoque :

- un épaissement de la glaire cervicale, la rendant hostile au passage des spermatozoïdes
- une atrophie de l'endomètre, renforçant l'effet anti-nidatoire (et entraînant de surcroît une diminution de la durée et du volume des règles avec une diminution du flux sanguin sous endométrial) (19).

L'effet du DIU hormonal est local. Le passage systémique du LNG est faible (16).

Donc contrairement aux pilules, le DIU ne perturbe pas le fonctionnement hormonal naturel : qu'il y ait des règles ou non, le cycle est toujours présent (ovulation présente). D'ailleurs ce sont les vraies règles.

Les DIU sont très efficaces. Le risque de grossesse est de l'ordre de 1%, et la différence d'efficacité entre DIU au cuivre ou hormonal est très faible (19) (avec une efficacité légèrement supérieure pour le DIU-LNG, cf tableau 1 p23).

Le DIU au cuivre est efficace dès le jour de son insertion, d'où la possibilité de l'utiliser en contraception d'urgence après un rapport non protégé (20). Mais attention dans cette situation la pose ne doit pas intervenir plus de 5 jours après la date du rapport à risque. Elle peut éventuellement intervenir au-delà des 5 jours si l'on connaît la date d'ovulation, dans ce cas il devra être posé dans les 5 jours maximum qui suivent l'ovulation (21). Et en réalité, la pose dans ce cadre n'est que très rarement effectuée car il faudrait réaliser une batterie de tests pour vérifier l'absence d'infection (22).

Le DIU hormonal est quant à lui efficace 2 jours après l'insertion, il sera donc nécessaire d'utiliser un préservatif pendant ces 2 jours (20).

Les DIU au cuivre sont actifs pendant 5 à 10 ans.

Les DIU hormonaux sont, eux, actifs pendant 3 à 5 ans.

Le choix du type de DIU (cuivre ou hormonal) se fait en fonction de plusieurs paramètres, en commençant par les avantages et inconvénients de chaque méthode.

Les avantages des DIU au cuivre sont :

- l'efficacité de cette contraception
- la longue durée d'action (5 à 10 ans)
- l'absence d'hormones, crucial pour certaines femmes
- le recul médical important

Les inconvénients (effets indésirables) des DIU au cuivre sont la tolérance variable :

- on peut avoir des hyperménorrhées (cf lexique) (20)
- une majoration des dysménorrhées (cf lexique)
- une majoration de la congestion pelvienne, soit des douleurs pelviennes chroniques
- les règles peuvent être précédées et suivies de petites traces, de petits saignements qui peuvent agacer les utilisatrices.

Le contrôle de ces effets indésirables est parfois possible avec des Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS), et/ou des antifibrinolytiques (tels que Exacyl® ou Spotof®). En effet, l'utilisation occasionnelle des AINS en présence d'un DIU n'est pas contre-indiquée, l'inflammation n'étant pas le seul mécanisme d'action du DIU (23).

Le principal avantage du DIU hormonal est (à l'inverse des DIU au cuivre):

- la diminution du flux menstruel (23), voire l'aménorrhée, observée dans la majorité des cas (et sans danger pour la santé). Cet effet est parfois recherché, notamment chez les femmes ayant des règles très abondantes, sources d'anémie. Mirena® est donc également indiqué dans les ménorragies fonctionnelles (avec flux menstruel \geq 80mL par menstruation) (24)

Les inconvénients (effets indésirables) des DIU hormonaux sont :

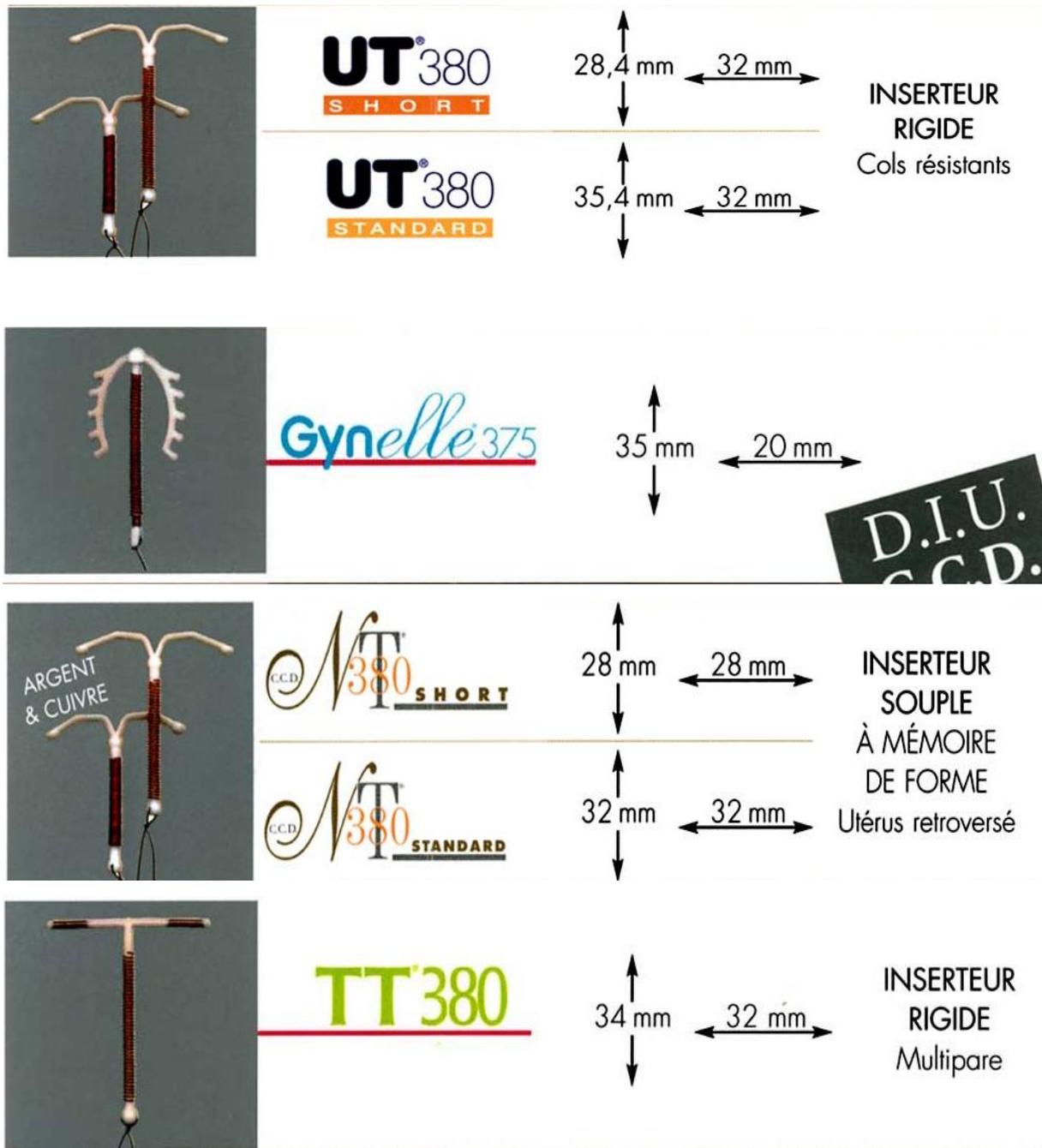
- quelques petits saignements les premiers mois (période d'adaptation) (20) (23)
- métrorragies (cf lexique) (même hors période d'adaptation)
- kystes ovariens fonctionnels
- céphalées, mastodynies, syndrome dépressif, nausées, œdèmes, hyperandrogénie modérée (séborrhée, acné, ...) (cf lexique) (25)
- et également prise de poids, nervosité, baisse de la libido avec Mirena® (26).

Une fois le choix cuivre ou hormonal fait, le gynécologue optera pour tel ou tel stérilet en fonction (27) :

- de sa taille (standard s'il s'agit d'une femme primipare ou multipare ; short s'il s'agit d'une femme nullipare)
- de sa forme (par exemple : Gynelle375® sera plutôt recommandé en cas d'antécédents d'expulsion)
- de l'inserteur (souple à mémoire de forme en cas d'utérus rétroversé, ou alors rigide)
- certains DIU au cuivre possèdent en plus un noyau d'argent, qui confère une longévité plus importante au DIU en retardant la fragmentation du fil de cuivre.

La figure 2 ci-dessous présente quelques DIU au cuivre avec de gauche à droite, la photo du DIU, son nom commercial, sa hauteur, sa largeur, et son type d'inserteur.

Figure 2 : Exemples de DIU au cuivre distribués par le laboratoire CCD avant septembre 2015 (28)



Avant septembre 2015, le laboratoire 7Med fabriquait des DIU au cuivre, et le laboratoire CCD les distribuait. Depuis septembre 2015, le laboratoire 7Med fabrique et distribue sa gamme de DIU au cuivre. Les DIU proposés aujourd'hui, sous la marque 7Med, sont donc les mêmes dispositifs que ceux précédemment distribués par le laboratoire CDD, seule l'appellation change :

- l'ancienne marque TT standard®, fabriquée par 7Med et distribuée par CDD, devient donc 7Med 380 Tsta®, fabriquée et distribuée par 7Med. De même :
- TT short® devient 7Med 380 Tsha®
- UT standard® devient 7Med 380 Usta®
- UT short® devient 7Med 380 Usha®
- NT Cu+Ag standard® devient 7Med 380 Nsta®
- NT Cu+Ag short® devient 7Med 380 Nsha®
- Multi Load 375® devient 7Med ML 375®.

On retrouve ces équivalences dans la figure 3 ci-après.

Cependant, le laboratoire CCD, qui est resté propriétaire des anciens noms commerciaux, a donc fabriqué lui-même et fait fabriquer en Inde de nouveaux DIU au cuivre auxquels il a attribué ces noms commerciaux. Il existe donc à l'heure actuelle:

- UT standard® / UT short® (avec ou sans kit de pose), fabriqués et distribués par le laboratoire CCD
- NT standard® / NT short®, fabriqués en Inde et distribués par CCD

La marque TT® n'existe plus.

Il existe également sur le marché d'autres DIU au cuivre commercialisés par d'autres laboratoires tels que les DIU Mona Lisa® (commercialisés par HRA Pharma) ou encore Novaplus® (commercialisé par Euromédial) (29).

Figure 3 : Equivalence DIU CDD/7Med (30)

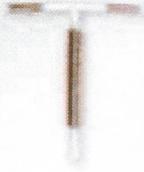
FICHE D'ÉQUIVALENCE DIU 7MED

Anciennes marques distributeur
Fabrication 7MED

Nouvelles marques
Mêmes produits
Fabrication 7MED

CE 0459
Remboursés
LPPR : 1158536

Attestations C€9546 (GMED)

<p>TT STANDARD</p> <p>ACL : 768 588.6</p>		<p>7MED 380 TSTA®</p> <p>STANDARD</p>  <p>3 401060 036553</p>	 <p>Code EAN : 3401060036553</p>
<p>TT SHORT</p> <p>ACL : 510 053.9</p>		<p>7MED 380 TSHA®</p> <p>SHORT</p>  <p>3 401060 036560</p>	 <p>Code EAN : 3401060036560</p>
<p>UT STANDARD</p> <p>ACL : 740 273.0</p>		<p>7MED 380 USTA®</p> <p>STANDARD</p>  <p>3 401060 036539</p>	 <p>Code EAN : 3401060036539</p>
<p>UT SHORT</p> <p>ACL : 740 274.7</p>		<p>7MED 380 USHA®</p> <p>SHORT</p>  <p>3 401060 036546</p>	 <p>Code EAN : 3401060036546</p>
<p>NT Cu + Ag STANDARD</p> <p>ACL : 439 647.2</p>		<p>7MED 380 NSTA®</p> <p>STANDARD</p>  <p>3 401060 036577</p>	 <p>DIU Cuivre + Argent de 380 mm²</p>  <p>Code EAN : 3401060036584</p>
<p>NT Cu + Ag SHORT</p> <p>ACL : 439 646.6</p>		<p>7MED 380 NSHA®</p> <p>SHORT</p>  <p>3 401060 036584</p>	 <p>Code EAN : 3401060036584</p>
<p>Multi Load 375</p> <p>ACL : 735 605.9</p>		<p>7MED ML 375®</p>  <p>3 401528 517655</p>	 <p>Code EAN : 3401528517655</p>

Document réservé aux représentants et délégués pour information auprès des professionnels de santé. Fiche équivalence DIU 7MED - 04/2016 - 16/04/HEPATOUM/PW003

Parmi les DIU hormonaux, on retrouve :

- Mirena® (en vert sur la photo 2 ci-dessous) qui a fêté ses 20 ans en 2017 (11). Son réservoir de 52mg de lévonorgestrel en libère 20µg/24h au départ, puis jusque 10µg/24h. Il est actif pendant 5 ans (16).
- Jaydess® (en rose sur la photo 2 ci-dessous), un petit stérilet hormonal (plus fin de 4mm et plus court de 2mm par rapport au Mirena®), conçu pour les femmes n'ayant jamais eu d'enfants, et protégeant d'une éventuelle grossesse pendant 3 ans. Son réservoir de 13.5mg de lévonorgestrel en libère 13.5µg/24h au départ, puis jusque 6µg/24h. Il possède l'avantage d'être visible à l'échographie contrairement au Mirena®. L'aménorrhée est par contre, moins fréquente avec Jaydess® qu'avec Mirena® (13% vs 24%) (31).

Photo 2 : Photo comparative des DIU Mirena® et Jaydess® (32)



- et Kyleena®, dernier apparu sur le marché, avec son réservoir de 19.5mg de lévonorgestrel, délivrant 9µg/24h et actif 5ans maximum. Il possède un noyau d'argent visible à l'échographie et contient du sulfate de baryum le rendant radio-opaque. La durée des saignements chez ce dernier est intermédiaire à celle observée chez Mirena® et Jaydess®. De même pour l'aménorrhée (33).

Voici en tableau 2 ci-dessous un récapitulatif des DIU disponibles en France :

Tableau 2 : Liste des DIU disponibles sur le marché français (29)

	laboratoire	Forme T	Forme T avec Cu sur barre verticale + barres horizontales	Forme Ω
DIU Cu	Euromédial	Novaplus T380 Cu Mini® Novaplus T380 Cu Normal® Novaplus T380 CuAg Mini® Novaplus T380 CuAg Normal® Novaplus T380 CuAg Maxi®	Copper T 380 A®	Ancora 375 Cu®
	7 Med	7 Med 380 USta® (standard) 7 Med 380 USha® (short) 7 Med 380 NSta® (CuAg) 7 Med 380 NSha® (CuAg)	7 Med 380 TSta® 7 Med 380 TSha®	7 Med ML 375®
	HRA Pharma	Mona Lisa NT Cu 380 Mini® Mona Lisa NT Cu 380 Standard®	Mona Lisa Cu T 380 AQL®	Mona Lisa Cu 375® (standard) Mona Lisa Cu 375SL® (short)
	CCD	UT standard® (+/- kit de pose) UT short® (+/- kit de pose) NT standard® NT short®		Gynelle 375®
DIU hormonaux	Bayer	Mirena® Jaydess® Kyleena®		

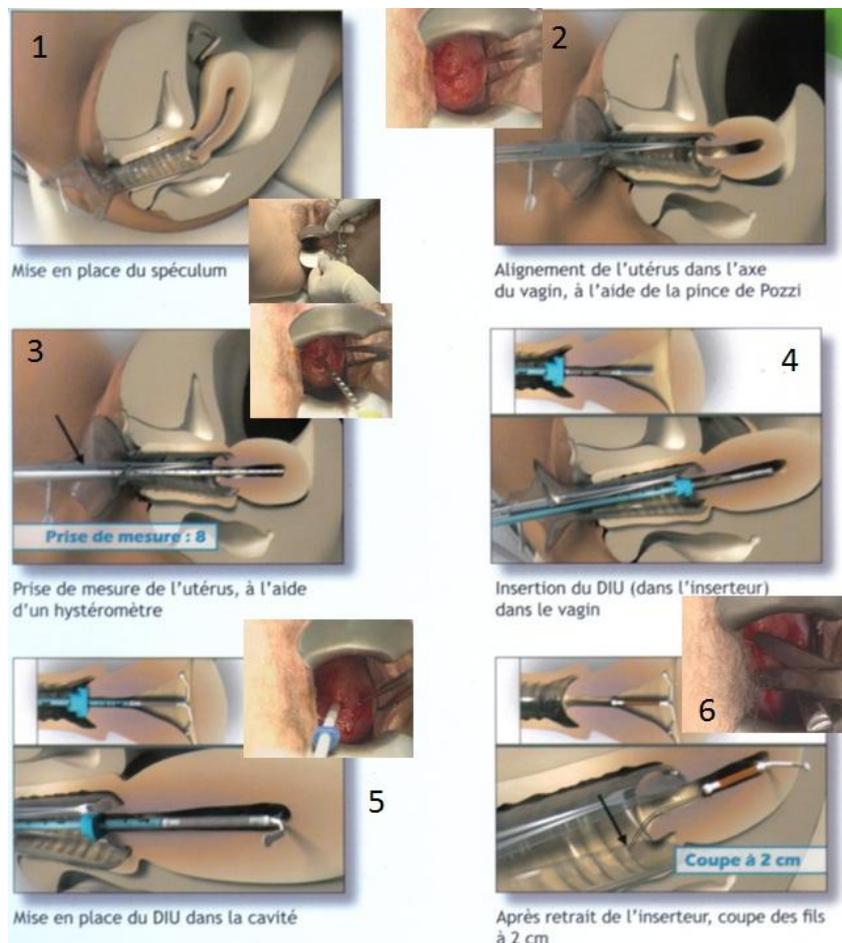
B) INSERTION / RETRAIT D'UN DIU

Il faudra commencer par un premier RDV pour un interrogatoire médical ainsi qu'un examen gynécologique, incluant la réalisation d'un frottis : ce qui permettra d'éliminer d'éventuelles contre-indications. Le second RDV (pour la pose) sera pris pour la fin des règles au cabinet ou à 6-8 semaines après un accouchement.

L'insertion est effectuée au cabinet du gynécologue, ou de la sage femme, ou d'un médecin généraliste habilité à le faire, lors d'une consultation standard (et dans des conditions d'hygiène rigoureuses) (20).

La femme se met en position gynécologique, le gynécologue introduit un spéculum pour exposer le col de l'utérus (cf figure 4 ci-dessous), il désinfecte le col puis il évalue la taille de la cavité utérine grâce à un hystéromètre (tige graduée) (34). Cette examen, appelé hystérométrie, permet d'éviter la perforation de l'utérus lors de la réalisation de certains actes tels que la pose d'un DIU. Le DIU est chargé dans l'inserteur, l'inserteur est introduit, puis retiré, libérant le DIU au fond de l'utérus. Enfin, les fils sont coupés à 2cm du col.

Figure 4 : Etapes de la mise en place d'un DIU (35)



La pose est rapide (30 secondes à 1 minute environ) et ne nécessite pas d'anesthésie, pas d'hospitalisation, pas d'antibiotique. Un comprimé antispasmodique peut être pris dans l'heure qui précède l'insertion (34).

Au moment de la pose, au passage du col, une crampe peut être ressentie (similaire à celles ressenties lors des règles). La douleur s'arrête une fois le DIU en place. Elle peut parfois persister quelques heures mais elle ne doit pas durer plusieurs jours (pas plus de 24-48h), sinon cela peut être le signe d'un mauvais positionnement ou d'une expulsion. Il faut alors consulter (36).

Une fois le DIU posé, la femme peut repartir travailler. Au début, de petites contractions utérines, de petits saignements peuvent survenir mais en général, ces désagréments disparaissent au cycle suivant.

Une fois posé, la femme l'oublie et elle est protégée.

Une consultation de contrôle est prévue un à deux cycles après la pose, puis une consultation annuelle permettra de vérifier que tout va bien (20).

Il est recommandé de poser le stérilet en première partie de cycle afin d'être sûr que la femme ne soit pas enceinte (37). De plus, la période des règles est propice à l'installation d'un DIU car le col est ouvert (pour laisser passer le sang). Plus précisément, la pose d'un DIU au cuivre peut avoir lieu n'importe quel jour puisqu'on peut utiliser le DIU au cuivre en contraception d'urgence, mais de préférence elle sera réalisée en fin de règles. Pour le DIU hormonal, la pose aura lieu au cours des 7 jours suivant le début des règles car le DIU hormonal est plus gros que le DIU au cuivre, du fait de la présence de son réservoir (36).

La période post-accouchement est également propice à l'installation pour la même raison (le col a été ouvert). Les 2 types de DIU (au lévonorgestrel et au cuivre) sont utilisables chez la femme en post-partum, qu'elle allaite ou non. La pose aura lieu à partir de 4 semaines après l'accouchement (souvent à la visite de contrôle) le temps de l'involution utérine, c'est-à-dire que l'utérus reprenne sa forme initiale, et après avoir écarté un risque infectieux. Il en est de même en cas de césarienne.

Par contre, les risques d'expulsion, de perforation et de migration, qui sont des risques le plus souvent liés à la pose, sont augmentés pendant l'allaitement (38).

Contrairement aux idées reçues, le DIU peut parfaitement être posé chez une femme nullipare et même nulligeste (39) (cf figure 5 ci-dessous), à condition qu'elle ait une vie sexuelle stable avec un partenaire fidèle (40).

Figure 5 : Dessin représentant l'idée reçue selon laquelle la pose d'un DIU ne peut se faire chez une femme nullipare (20)



Au terme de la période d'utilisation, si la femme désire continuer avec cette méthode, l'ancien DIU sera remplacé par un nouveau au cours de la même consultation (41).

Le DIU peut également être retiré à tout moment si la femme le décide.

Une fois en place, le DIU ne bouge pas : un amaigrissement, une prise de poids, un sport violent, les rapports sexuels, etc... rien ne le déplace. Le DIU ne gêne en rien la sexualité, les fils sont coupés très courts et ne sont, le plus souvent, pas perçus par le partenaire.

Le retrait du DIU est en général indolore. Le système est prévu pour se replier en sortant donc le retrait est facile. La difficulté que le gynécologue peut rencontrer est si les fils se sont repliés dans l'utérus, alors il faudra utiliser des pinces (36).

Deux cas de figure peuvent se présenter lors du retrait du DIU:

- pas de souhait de grossesse, alors :
 - ✓ retrait pendant les règles ou juste après
 - ✓ ou retrait un autre jour du cycle sous réserve d'associer un autre moyen de contraception ou de ne pas avoir de rapports sexuels pendant au moins les 7 jours précédents le retrait.
- une grossesse est désirée : retrait à n'importe quel moment du cycle (42).

C) LES COMPLICATIONS

Les complications communes aux 2 types de DIU sont:

- **le malaise vagal** lors de l'insertion (36)

- **la grossesse intra-utérine (GIU):**

0.1% femmes seront concernées par une grossesse non désirée à un an d'utilisation. Il faudra alors retirer le DIU aussi rapidement que possible quand les fils sont encore accessibles car la grossesse pour laquelle le DIU est maintenu en place est une grossesse à risque d'accouchement prématuré, de chorioamniotite (cf lexique)... On constate que retirer le DIU en début de grossesse réduit le risque de complications obstétricales et néonatales. Néanmoins ces complications restent plus fréquentes lorsque le DIU a été retiré par rapport à une grossesse survenue sans la présence du DIU (14).

- **la grossesse extra-utérine (GEU):**

Une femme porteuse de DIU a moins de risque de faire une GEU qu'une femme sans contraception. Par contre, si elle tombe enceinte, elle a un risque augmenté de faire une GEU par rapport à une femme sans DIU. En fait, le rapport GEU/GIU est plus élevé chez la femme porteuse d'un DIU par rapport à celle sans DIU (14). Il est donc important de penser directement à la GEU quand une femme porteuse de DIU tombe enceinte, de même lorsqu'elle présente des métrorragies ou des douleurs pelviennes. Il faut que les utilisatrices de DIU soient informées de ce risque. Et lorsqu'une femme est à risque de GEU (antécédents de salpingites...), il serait préférable de lui proposer un autre moyen de contraception.

- **l'expulsion :**

Elle est fréquente : 1 femme sur 20. C'est essentiellement durant la première année et surtout dans les 3 premiers mois qu'elle se produit. Il existe alors un risque d'échec de la méthode (43).

- **la perforation utérine :**

Elle est très rare, et souvent asymptomatique. Elle peut survenir au moment de la pose, juste après ou à distance de la pose (par migration transpariétale utérine du DIU). Les facteurs de risque sont : médecin inexpérimenté, sténoses cervicales, déviations utérines accentuées, utérus fragiles (hypoplasie, césarienne ou myomectomie antérieure, post-partum)(cf lexique). Le choix du DIU en fonction de l'utérus et le respect des règles de pose (hystérométrie, pose en douceur...) sont capitaux pour éviter cette complication (9).

- **la migration trans-utérine :**

Elle est rare. Elle survient après la perforation utérine. Comment cela peut-il se produire ? Par le phénomène d'inflammation lié au mode d'action du DIU. En effet, cette inflammation occasionne l'accumulation d'enzymes lysosomiales lytiques qui détruisent l'endomètre et favorisent la migration. Cela commence par la branche du DIU qui vient s'encaster dans le myomètre, puis les événements inflammatoires et les contractions utérines vont provoquer la migration du DIU. De même que pour la perforation utérine, la fragilisation du myomètre par des grossesses multiples, des césariennes, les utérus anté, rétroversés, ou hypoplasiques, ou encore la pose de DIU de façon prématurée en post-partum, sont autant de facteurs qui prédisposent à la migration. Cette migration peut conduire le DIU au niveau cutané, dans l'abdomen, dans l'ovaire, dans l'espace pelvien extra vésical, ou encore dans la vessie, ce qui entraîne donc d'autres complications. L'absence de fils au niveau du col, ainsi que la vacuité de la cavité utérine à l'échographie doivent faire penser à une migration trans-utérine (44).

- **les complications infectieuses :**

Elles se manifestent sous forme d'endométrites, de salpingites, de pelvipéritonites voire très rarement d'endocardites. Les complications infectieuses sont les plus inquiétantes de la contraception intra-utérine (9).

L'actinomyose, maladie rare mais grave, faisant également partie des complications infectieuses, survient généralement lorsqu'un DIU reste trop longtemps en place.

Ces complications seront développées par la suite.

D) LES CONTRE-INDICATIONS DU DIU

Les contre-indications communes à tous les DIU :

- absolues (19) :
 - grossesse suspectée
 - infection génitale haute en cours ou de moins de 3 mois
 - Infections Sexuellement Transmissibles (IST) en cours et/ou facteurs de risque d'IST
 - anomalies/malformations utérines
 - cancer de l'utérus et cancer du col de l'utérus
 - maladie trophoblastique (cf lexique)
 - saignements génitaux inexplicables
- relatives :
 - immunodépression
 - facteurs de risque d'endocardite
 - utérus cicatriciel hors césarienne

Les contre-indications spécifiques des DIU au cuivre :

- relatives (45) :
 - prise d'anticoagulants
 - coagulopathies hémorragiques
 - maladie de Wilson (discutable)

Les contre-indications spécifiques du DIU hormonal :

- absolues (19) :
 - antécédents personnels de cancer du sein traité (décision multidisciplinaire avec oncologues)
 - hépatopathies aiguës sévères
 - hypersensibilité connue au lévonorgestrel
- relatives :
 - accident thromboembolique artériel ou veineux en cours ou datant de moins de 3 mois

Nous venons donc d'étudier :

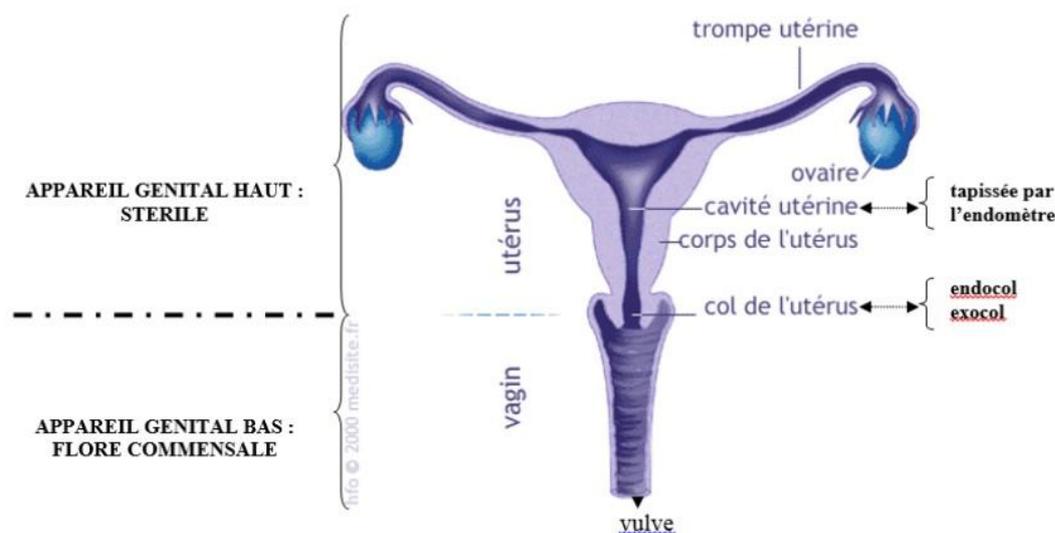
- les différents types de DIU (hormonal et au cuivre),
- la pose de ces DIU,
- les complications possibles, parmi lesquelles les complications infectieuses,
- ainsi que les contre-indications.

Intéressons nous à ces complications infectieuses

L'appareil génital féminin est séparé en deux parties (cf figure 6):

- l'appareil génital bas, qui comprend la vulve, le vagin et l'exocol
- et l'appareil génital haut, qui comprend l'endocol, l'utérus, les trompes et les ovaires.

Figure 6 : Représentation de l'appareil génital féminin (46)



La frontière est de nature bactériologique : on passe de la partie basse de l'appareil génital, riche en bactéries, à la partie haute de l'appareil génital, stérile.

C'est grâce à l'endocol que la partie haute est stérile car il sécrète en permanence la glaire cervicale, véritable barrière contre l'ascension bactérienne.

Alors comment ces complications surviennent-elles ?

Est-ce au moment de la pose du DIU (où l'on passe d'un milieu riche en bactéries à un milieu stérile)?

Est-ce cette flore vaginale qui est à l'origine des complications infectieuses ?

Est-ce par l'intermédiaire des fils du DIU coupés à 1-2cm du col ?

Quels sont les germes impliqués dans ces complications infectieuses ?

Pour comprendre, il faut tout d'abord observer la flore vaginale saprophyte.

Nous étudierons donc dans la partie suivante, la nature de la flore aux différents stades de la vie de la femme, puis la composition de la flore vaginale saprophyte de la femme en âge de procréer, les moyens de défense de cette flore, ainsi que les modifications de cette flore.

Nous observerons notamment l'impact que peut avoir un DIU sur la flore vaginale.

II. LA FLORE VAGINALE SAPROPHYTE

A) NATURE DE LA FLORE AUX DIFFERENTS STADES DE LA VIE DE LA FEMME

Le milieu vaginal est constitué :

- d'une phase liquide comprenant : eau, substances issues du sang, glaire cervicale
- et d'éléments solides : cellules exfoliées de la muqueuse vaginale, leucocytes, bactéries. Ces dernières forment la flore vaginale (47).

Qu'est-ce que la flore vaginale saprophyte ?

Il s'agit de l'ensemble des micro-organismes tapissant naturellement, et de façon saine, la muqueuse vaginale. Cette flore vaginale saprophyte forme une barrière protectrice contre la prolifération des micro-organismes pathogènes.

La flore vaginale varie chez un même individu en fonction de la date du cycle ou de la période de la vie génitale (48).

Par exemple, lorsqu'une petite fille va naître, son vagin est stérile dans le ventre de sa mère. A la naissance, la vulve et le vagin seront contaminés par l'entourage, mais surtout les œstrogènes maternels transmis pendant la vie fœtale procurent un environnement favorable au développement d'une flore de Döderlein (développée par la suite), le pH est donc acide.

Un peu plus tard, les œstrogènes maternels ayant disparus, la flore de Döderlein disparaît et laisse place à une flore variée, d'origine intestinale ou cutanée, avec un pH presque neutre.

A partir de la puberté (imprégnation hormonale) et lorsque les cycles seront parfaitement en place, on aura une nouvelle modification de la flore bactérienne due aux variations glyco-géniques. La flore de Döderlein sera à nouveau dominante et le pH acide. Après les règles, la flore est plus variée. Pour les femmes sous contraception oestroprogestative, pas de changement excepté une multiplication accrue des lactobacilles.

Lors d'une grossesse, les lactobacilles sont toujours présents mais le pH est plus acide entraînant la prolifération de *Bifidobacterium*.

Enfin, après la ménopause, la chute du taux d'œstrogènes entraîne la disparition des lactobacilles, l'augmentation du pH (≥ 6) et la réapparition d'une flore variée (49). La chute du taux d'œstrogènes entraîne également une baisse de la sécrétion du mucus, ainsi qu'une baisse du niveau d'immunité (diminution d'anticorps, d'IgA sécrétoires), donc une diminution de la capacité à piéger les bactéries pathogènes, tout ceci ayant pour conséquence des infections répétées par des germes d'origine fécale. Le THS (traitement hormonal substitutif) permet de rétablir cette flore lactique dominante.

B) COMPOSITION DE LA FLORE VAGINALE SAPROPHYTE DE LA FEMME EN AGE DE PROCREER

La flore vaginale saprophyte se compose de 10^8 à 10^9 germes/mL de sécrétion vaginale (48). Elle se caractérise par une très grande diversité d'espèces, classées en trois groupes :

- Le 1^{er} groupe est constitué principalement de lactobacilles (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus iners*). C'est la flore de Döderlein. C'est la flore dominante. (On retrouve secondairement des streptocoques hémolytiques, et exceptionnellement des corynébactéries) (50).
- Le 2^{ème} groupe comprend des micro-organismes commensaux, éventuellement pathogènes, mais retrouvés à des taux inférieurs à 10^4 UFC/g : il s'agit donc d'espèces de portage.

On retrouvera notamment *Streptococcus agalactiae* (streptocoque B), *Enterococcus*, entérobactéries (*E.coli* ; *Proteus*), staphylocoques, bactéries anaérobies (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Mobiluncus*), *Gardnerella vaginalis*, mycoplasmes (*hominis* et *genitalium*), *Candida albicans*, certains biotypes d'*Haemophilus* (50).

Ces micro-organismes proviennent de la flore digestive et sont des espèces de portage fréquent.

- Le 3^{ème} groupe est constitué, de la même façon que pour le 2^{ème} groupe, de bactéries de portage mais il s'agit ici de bactéries de portage exceptionnel : on ne les retrouve que chez 0.1 à 2% des femmes. Ces bactéries sont issues de la flore oropharyngée : *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, pneumocoques, méningocoques, *Neisseria* (50).

C) LES MOYENS DE DEFENSE DE LA FLORE DE DÖDERLEIN

La protection contre la multiplication des micro-organismes pathogènes est avant tout assurée par les bacilles de Döderlein (ou lactobacilles) qui représentent environ 95% de la flore vaginale globale. Plusieurs mécanismes entrent en jeu :

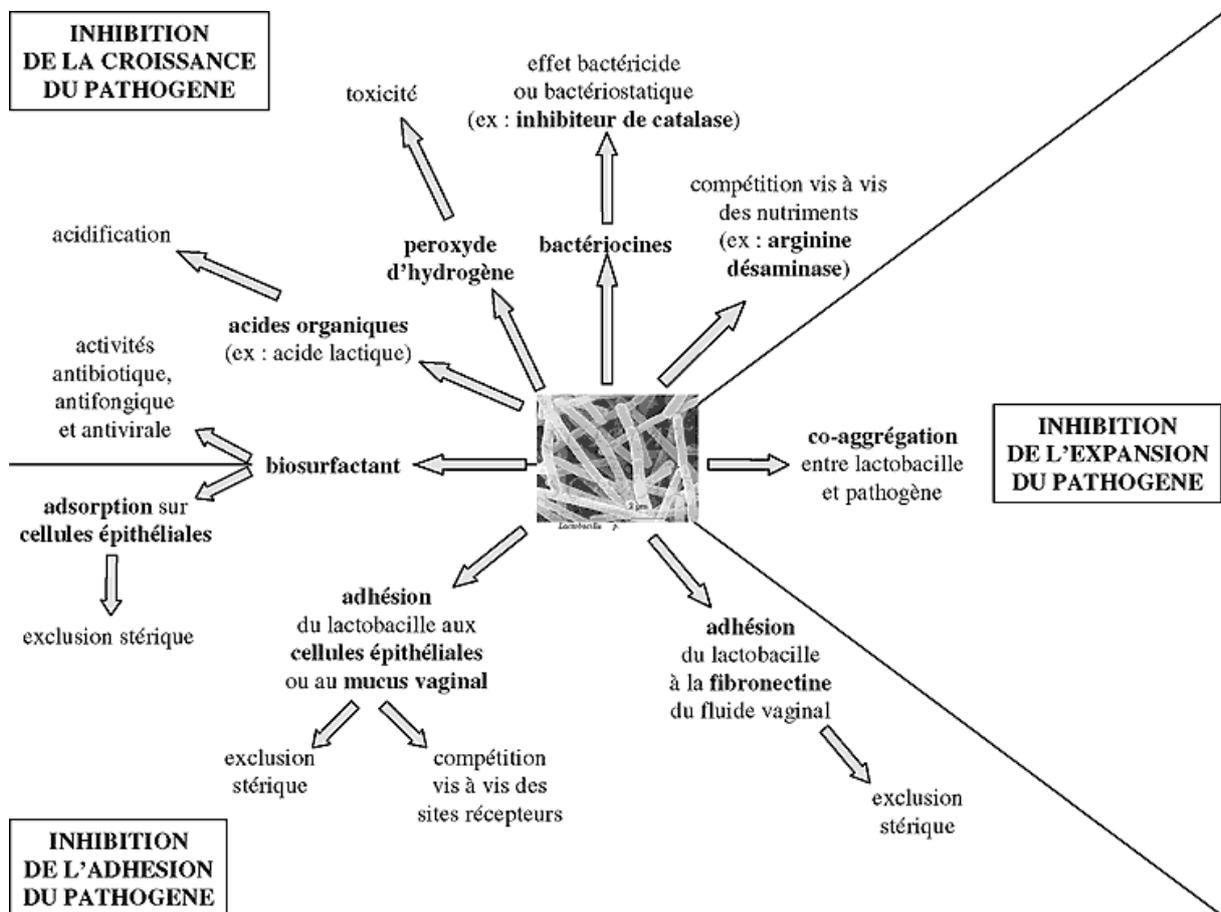
- Le pH du milieu vaginal : les lactobacilles métabolisent le glycogène contenu dans l'épithélium vaginal (sous l'influence des œstrogènes) en acide lactique (d'où le nom lactobacilles), ce qui permet le maintien du pH du milieu vaginal entre 3,8 et 4,5. Cette acidité a un effet bactériostatique : elle empêche la prolifération de la plupart des micro-organismes pathogènes vaginaux excepté *Candida albicans* (51).
- La sécrétion de peroxyde d'hydrogène par les lactobacilles (en particulier *L. crispatus* et *jensenii*). En effet les lactobacilles possèdent des oxydases qui transforment l'O₂ en peroxyde d'hydrogène H₂O₂, or l'H₂O₂, ainsi que ses métabolites, par leur action oxydative, entraînent la mort cellulaire. L'H₂O₂ tue notamment les bactéries ne possédant pas de système catalase-peroxydase. On notera que les lactobacilles possèdent eux même une NADH-peroxydase qui transforme l'H₂O₂ et évite l'auto-destruction de la bactérie productrice d'H₂O₂ ! Cette sécrétion d'H₂O₂ empêche la prolifération des micro-organismes anaérobies stricts, et de *Gardnerella vaginalis* (51).

- L'acide chlorhydrique contenu dans le mucus des cellules vaginales s'associe au peroxyde d'hydrogène pour donner un produit toxique pour les micro-organismes.
- La sécrétion de bactériocines, par les lactobacilles. La bactériocine est un composé protéique synthétisé par une bactérie (ici les lactobacilles), ayant une activité bactéricide et bactériostatique à l'égard d'autres bactéries environnantes de la souche productrice. Les bactériocines ont la capacité de se fixer à certains récepteurs membranaires et de provoquer la formation de pores, ce qui va rendre la membrane de la bactérie cible perméable, et engendrer la mort de cette cible (51).
- L'arginine désaminase, présente chez les lactobacilles, transforme l'arginine en citrulline et ammoniacque. Les pathogènes se retrouvent donc démunis de cet acide aminé : la décarboxylation de l'arginine par l'arginine décarboxylase ne pourra donc pas avoir lieu, il n'y aura donc pas de synthèse de polyamines et la muqueuse vaginale restera saine (51) (cf figure 8 chap. III. B) 2.)
- Inhibition de l'adhésion des micro-organismes pathogènes. En effet, les lactobacilles possèdent des adhésines à leur surface qui vont se fixer de façon spécifique sur des sites récepteurs présents sur les cellules épithéliales ainsi que dans le mucus recouvrant ces cellules. La flore vaginale adhère donc aux cellules épithéliales de la muqueuse vaginale, elle tapisse cette surface épithéliale, elle forme donc un biofilm protecteur contre l'adhésion et la colonisation des micro-organismes pathogènes (51).
- La fibronectine (molécule présente dans la matrice extracellulaire) renforce encore l'adhésion de la flore vaginale aux cellules. En effet les lactobacilles ont la capacité d'adhérer spécifiquement à cette molécule, impliquée dans les échanges entre la matrice extracellulaire et les cellules grâce à la formation d'un complexe avec les intégrines cellulaires. Cette adhésion des lactobacilles à la fibronectine est renforcée par un pH acide tel qu'il l'est dans le milieu vaginal (51).

- Les lactobacilles fabriquent des biosurfactants comme la surlactine, qui aurait la capacité d'empêcher l'adhésion de micro-organismes pathogènes tels que *E.coli*, ou *Candida albicans* (51).
- Les lactobacilles peuvent co-agréger les germes pathogènes, ces derniers sont alors gênés pour accéder et adhérer aux tissus cibles, qu'ils ne peuvent donc plus infecter (48). Ce phénomène de co-agrégation est spécifique à certaines souches, par exemple *L. gasseri* peut co-agréger avec *E.coli*, *C.albicans* et *G.vaginalis*, mais pas avec *S.agalactiae* (51).
- Enfin la flore vaginale, par la présence d'antigènes de surface au niveau des bactéries appartenant à cette flore, permet de stimuler les défenses immunitaires (48).

La figure 7 ci-après regroupe l'ensemble des moyens de défense de la flore lactobacillaire.

Figure 7 : Les différents moyens de défense des lactobacilles (52)



Le vagin est un milieu chaud, humide, et qui offre un milieu nutritif : heureusement il y a les lactobacilles !

La flore vaginale, lorsqu'en bonne santé, par tous ses moyens de défense, diminue donc la probabilité de développer des infections vaginales tels que candidoses, vaginoses bactériennes, et certainement diminue le risque de transmission d'IST.

Mais cette flore peut être déséquilibrée par la prise d'antibiotiques (métronidazole et quinolones sont les seuls qui modifient peu la flore de Döderlein), par des mesures d'hygiène telles que les douches vaginales, l'utilisation d'antiseptiques mais aussi les rapports sexuels...

L'acidité du vagin diminue, il devient alors plus fragile et le risque d'infections augmente.

D'autre part, chaque lactobacille ne possède pas simultanément tous ces moyens de défense donc quand il existe un déséquilibre de flore, par exemple quand la flore de Döderlein est quantitativement normale mais qualitativement inefficace, le risque d'infection est augmenté.

Le DIU peut-il être à l'origine d'une modification de la flore ?

D) MODIFICATION DE LA FLORE PAR LE DIU ?

Une étude a été réalisée dans le but de déterminer l'influence de différentes méthodes contraceptives sur la flore vaginale. 248 femmes ont participé. Elles venaient au départ pour insérer ou ré-insérer un DIU-LNG (DIU au lévonorgestrel) (53). Elles ont été réparties selon leur méthode contraceptive actuelle. Donc 72 femmes étaient sans contraception, 88 possédaient un DIU-LNG, 64 utilisaient des oestroprogestatifs, 18 une pilule progestative ou implant, et 6 possédaient un DIU au cuivre (54).

Pour chacune d'elle, a été relevé, le modèle menstruel (nombre de jours de règles / mois), l'histoire médicale, la composition de la flore vaginale. Des cultures aérobies ont également été réalisées pour détecter une croissance de bactéries entériques et une colonisation fongique.

De cette étude, il en ressort plusieurs choses :

- au niveau de l'histoire médicale, il n'y a pas de différence apparente dans les taux d'infections génitales durant la précédente année. Les femmes utilisant les oestroprogestatifs, les pilules progestatives, les implants sous-cutanés, ou qui avaient un DIU-LNG en place depuis 5 ans, ont toutes reporté des taux similaires d'herpès génital, de vaginoses bactériennes, de vaginites à *Trichomonas vaginalis*, de vaginites à *Candida*, de maladies inflammatoires pelviennes durant l'année précédente (53).
- concernant les cultures, les femmes utilisant un DIU-LNG ont les mêmes taux de flore vaginale anormale, et de vaginoses bactériennes que les femmes sans contraception (53). Pourtant, on sait que flore vaginale anormale et vaginose bactérienne sont liées à une augmentation de croissance de *Prevotella*, et d'autres anaérobies durant les règles, et corrélé également avec le volume et la durée de la perte de sang. Donc on aurait pu penser que la diminution de perte sanguine engendrée par le DIU-LNG aurait fait diminuer le taux de flore anormale et de vaginose bactérienne. Or il n'en est rien : les DIU-LNG n'ont pas diminué ni augmenté le risque de flore anormale ni de vaginose bactérienne dans cette étude. Cela indique que l'utilisation à long terme du DIU-LNG (5 ans) n'a pas d'impact sur le risque de détérioration de la flore (55). En conséquence, la flore vaginale étant bien préservée avec un DIU-LNG, les femmes avec un risque augmenté d'acquisition d'IST ou de vaginose bactérienne récurrente peuvent en bénéficier (à condition bien sûr qu'il n'y ait ni IST ni vaginose bactérienne au moment de la pose) (56).
- En revanche, chez les utilisatrices de DIU au cuivre, on a remarqué plus de vaginoses bactériennes, ainsi qu'une augmentation du pH vaginal, comparé aux utilisatrices de DIU-LNG et à celles sans contraception. Un risque plus élevé de flore anormale a également été observé comparé aux utilisatrices de DIU-LNG (55). Cependant, le nombre d'utilisatrices de DIU au cuivre dans cette étude étant trop bas, il est difficile de tirer des conclusions. Une autre

étude, incluant cette fois 220 brésiliennes (suivies pendant 6 mois après l'insertion de leur DIU au cuivre), a également montré un risque augmenté de développer vaginoses bactériennes et flores anormales mais ce risque concernait surtout celles qui avaient perte de sang augmentée et dysménorrhées (57). Les résultats peuvent s'expliquer par la corrélation entre vaginose bactérienne et abondance des règles, mais probablement par l'activité antibactérienne du cuivre également.

- Des taux augmentés d'infections à *Trichomonas vaginalis* sont trouvés chez les utilisatrices de DIU au cuivre (57).
- Concernant *Candida albicans*, il était légèrement plus prévalent dans le groupe DIU-LNG que chez les femmes sans contraception. Donc la prévalence de portage de *Candida* est augmentée chez les utilisatrices de DIU-LNG à long terme (53). De même pour le DIU au cuivre. Les utilisatrices de DIU hormonal et non hormonal ont une colonisation à *Candida* plus importante que les femmes sans contraception (56). Par conséquent, les femmes susceptibles de développer des infections vulvo-vaginales récurrentes à *Candida* ne sont pas les meilleures candidates à la contraception intra-utérine. Et celles qui utilisent un DIU, et qui ont ces vulvo-vaginites chroniques à *Candida*, devraient penser à le retirer (57).

En résumé, la flore vaginale saprophyte est un concentré de lactobacilles, bactéries dotées de nombreux moyens de défense contre les micro-organismes potentiellement pathogènes.

Cependant, si cette majorité (lactobacillaire) prévient les infections, une minorité de bactéries, composant également cette flore, peut devenir pathogène surtout si elle pénètre une zone stérile.

Le DIU au lévonorgestrel ne modifie pas cette flore.

Le DIU au cuivre, quand à lui, par l'activité antibactérienne du cuivre, pourrait augmenter le risque de vaginose bactérienne et de flore anormale, mais cela concerne surtout les femmes qui ont une perte augmentée de sang.

On observe en revanche un taux de portage à *Candida* plus augmenté avec les 2 types de DIU.

Alors qu'est-ce que la vulvo-vaginite à *Candida* ? Qu'est-ce que la vaginose bactérienne ?

Nous allons le développer dans la partie suivante : les infections basses.

Pour chacune d'elle, nous verrons ses symptômes, son diagnostic, son traitement, ainsi que le risque encouru.

Nous nous intéresserons également à *Chlamydia trachomatis*, qui ne fait pas partie de la flore vaginale normale, mais qui est une bactérie responsable de la chlamydie, maladie sexuellement transmissible : elle se contracte suite à un rapport sexuel non protégé avec une personne contaminée. La présence ou non du DIU n'a donc ici aucun impact sur la contamination. En revanche, DIU et *Chlamydia* ne font pas bon ménage. Nous nous intéresserons donc également à cette bactérie.

III. LES INFECTIONS GENITALES BASSES

A) LA VULVO-VAGINITE A CANDIDA ALBICANS

Il s'agit d'une candidose génitale, aussi appelée mycose génitale. Le micro-organisme en cause ici est une levure : *Candida albicans*. Il est naturellement présent dans la flore vaginale, il fait partie du second groupe, comprenant les micro-organismes commensaux, éventuellement pathogènes, mais retrouvés à des taux inférieurs à 10^4 UFC/g (cf partie II.B) sur la flore vaginale saprophyte).

Dans le cas de la vulvo-vaginite, il passe en mode pathogène et se développe au niveau de la vulve et du vagin (d'où le terme vulvo-vaginite).

Ce n'est donc pas une IST, le plus souvent, il s'agit plutôt d'un déséquilibre de flore : les règles, grossesses, une diminution des défenses immunitaires, diabète, médicaments tels qu'antibiotiques, pilules, corticoïdes peuvent en être à l'origine (58).

Cependant, une contamination par voie exogène est également possible (c'est-à-dire une contamination par le partenaire par exemple).

C'est une infection fréquente et banale.

1. Signes cliniques

La vulvo-vaginite à *Candida albicans* se manifeste par (59):

- une rougeur et œdème de la vulve
- des démangeaisons, des brûlures locales
- des pertes blanches inodores mais épaisses avec un aspect « lait caillé »
- éventuellement des douleurs pendant les rapports sexuels

2. Diagnostic

En général, le diagnostic se fait dès l'interrogatoire et à l'examen, on retrouvera les lésions typiques.

3. Traitement

Le traitement est local. On utilisera des antifongiques de la famille des azolés sous forme :

- d'ovules ou comprimés vaginaux (pour traiter le vagin), à raison d'un ovule tous les soirs pendant 3 jours ou d'un seul ovule pour la forme libération prolongée
- et des crèmes ou émulsions fluides (pour traiter la vulve).

Par exemple : Monazol®, Lomexin®...

En général, le traitement est efficace rapidement.

Mais chez certaines femmes prédisposées, il existe des récurrences, probablement dues au portage vaginal. Il faudra alors parfois traiter par voie orale (fluconazole 150 à 300mg, 1 prise par semaine pendant 6 mois) (59).

En accompagnement du traitement (local et/ou oral) et pour éviter les récurrences, les mesures suivantes peuvent être adoptées (60) :

- le port de sous-vêtements en coton
- l'utilisation d'un savon d'hygiène intime à pH basique car *Candida albicans* aime au contraire l'acidité
- limiter les toilettes intimes à 2 par jour
- proscrire les douches vaginales
- la prise de probiotiques tels que Lactibiane CND®

Il est inutile de traiter le partenaire s'il ne présente pas de symptôme, sauf si les récurrences sont fréquentes.

4. Risque encouru

Comme vu dans la partie II.D), la présence d'un DIU hormonal ou non-hormonal, augmente la colonisation à *Candida albicans* par rapport aux femmes sans contraception (56).

Donc les femmes sujettes aux vulvo-vaginites à *Candida albicans* devraient éviter le port du DIU et trouver un autre moyen de contraception.

Cependant aucun article ne mentionne *Candida albicans* dans la liste des micro-organismes retrouvés dans les infections génitales hautes. Cela est probablement dû au fait que *Candida* est aérobie strict, et ne doit donc pas aimer la cavité utérine non oxygénée. Donc le risque de développer une infection génitale haute semble minime.

B) LA VAGINOSE BACTERIENNE

Sa prévalence est de 15-20% en France, elle est bénigne chez la femme non enceinte mais représente un danger chez la femme enceinte, avec risque de chorioamniotites (cf lexique), d'avortements spontanés, de prématurité, et de petits poids de naissance (61).

La vaginose bactérienne est le résultat d'un déséquilibre de flore : certaines bactéries, présentes normalement en faible quantité dans le vagin, commencent à proliférer, conduisant à la disparition des lactobacilles. Dans la vaginose bactérienne, les anaérobies sont 100 à 1000 fois plus nombreux que les aérobies, alors qu'ils ne sont que 2 à 5 fois plus nombreux chez la femme saine (62).

Mais il s'agit surtout d'une diminution de la flore lactobacillaire active, notamment celle productrice d'H₂O₂. En effet dans la vaginose bactérienne, le nombre de lactobacilles peut être diminué, mais il peut aussi rester identique, c'est-à-dire qu'on peut avoir un taux normal de lactobacilles mais avec une déficience qualitative (63). On aura alors, avec les anaérobies 1000 fois plus nombreux, une augmentation de la charge bactérienne vaginale.

On ne connaît pas encore très bien la cause de ce déséquilibre, mais il existe des facteurs de risque. Le tabac par exemple, entraîne une diminution des œstrogènes, ce qui a pour conséquence une diminution du glycogène et donc des lactobacilles (64). Les douches vaginales, l'excès d'hygiène, les carences oestrogéniques mais encore les antibiotiques sont autant de facteurs de risque (61).

Il n'y a pas d'inflammation dans la vaginose bactérienne (absence de polynucléaires), d'où le terme vaginose et non vaginite (65).

1. Signes cliniques

La vaginose bactérienne est asymptomatique la plupart du temps (ce qui laisse penser que sa prévalence est certainement sous-estimée). Lorsqu'elle ne l'est pas, elle occasionne :

- des pertes vaginales anormales (leucorrhées grisâtres, fluides) dégageant une odeur nauséabonde
- des démangeaisons ou irritations vaginales (66).

2. Bactéries isolées

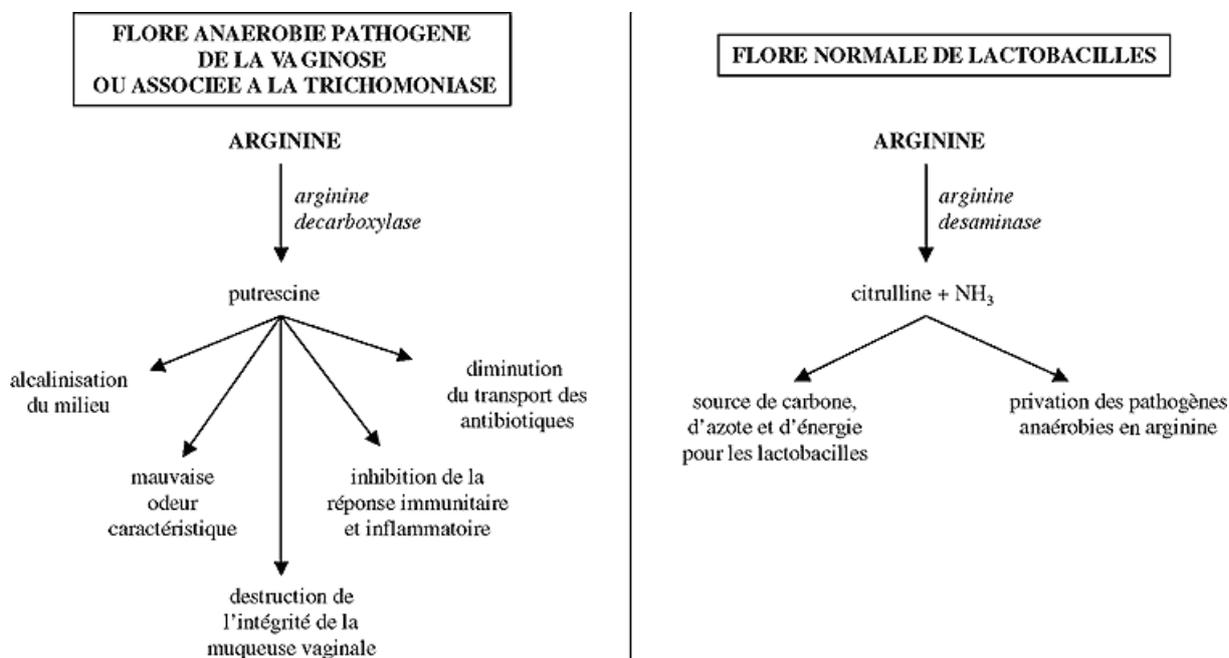
Les bactéries les plus fréquemment isolées dans les vaginoses bactériennes sont :

- *Gardnerella vaginalis* : petit bacille capable de sécréter une substance qui inhibe le développement des polynucléaires, d'où leur absence dans la vaginose bactérienne et l'absence de réponse inflammatoire (62). Dans la vaginose bactérienne, *Gardnerella vaginalis* est retrouvé en concentration plus importante que chez la femme saine. Il possède des caractères de virulence : par exemple des pili qui lui permettent d'adhérer aux cellules, des toxines cytolytiques, des enzymes comme les phospholipases (67).
- des bactéries anaérobies, issus de la flore vaginale saine tels que *Bacteroides*, *Mobiluncus*, mais dont la concentration, on l'a vu précédemment, va être multipliée au moins par 100 par rapport à la femme saine. De plus, *Gardnerella* agit en synergie avec les anaérobies, ce qui favorise leur multiplication (67).

Il y aura, à partir des acides aminés, production d'amines telles que putrescine, cadavérine, et triméthylamine, responsables de l'odeur caractéristique de la vaginose bactérienne. De plus ces amines provoquent l'augmentation du pH, et le développement de *Gardnerella vaginalis* (68).

La figure ci-dessous récapitule les effets provoqués par les utilisations différentes de l'arginine en cas de flore pathogène et de flore normale.

Figure 8 : schéma comparatif de l'utilisation de l'arginine dans les cas de vaginose bactérienne et de flore normale (69).



- des mycoplasmes génitaux : *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* (68)
- des bacilles Gram positif du genre *Propionibacterium*, des bactéries Gram négatif et anaérobies du genre *Prevotella*, des cocci Gram positif du genre *Peptostreptococcus* (68)
- des staphylocoques à coagulase négative et streptocoques (70)
- enfin de nouvelles espèces, telles que *Atopobium vaginae*, ont été récemment identifiées dans la vaginose bactérienne. Cette bactérie serait plus spécifique de la vaginose bactérienne que *Gardnerella vaginalis* (70).

3. Diagnostic

Il existe aujourd'hui deux méthodes de référence pour diagnostiquer la vaginose bactérienne : le diagnostic clinique et le diagnostic microscopique.

Le diagnostic clinique repose sur la présence de 3 des 4 critères suivants : c'est la classification d'Amsel (71):

- un pH vaginal > 4.5 (la mesure étant pratiquée à partir des sécrétions vaginales et avec du papier pH). En présence d'une vaginose bactérienne, le pH est généralement compris entre 5 et 6. Un pH normal (entre 4 et 4,5) exclut pratiquement une vaginose bactérienne (72).
- des sécrétions vaginales de couleur blanc-grisâtre, homogènes, fluides, abondantes et nauséabondes, non-adhérentes à la paroi vaginale, avec quelques fois présence de bulles (73).
- un test à la potasse positif, c'est-à-dire l'obtention d'une odeur de poisson avarié après mise en contact des sécrétions vaginales avec quelques gouttes d'hydroxyde de potasse à 10% (ce test est aussi appelé sniff-test). En effet, comme vu précédemment, cette odeur émane des amines volatiles fabriquées par les bactéries anaérobies du vagin, amines telles que cadavérine et putrescine. Or plus le pH augmente, plus les amines sont volatiles, ce qui explique l'odeur lors du test. Cette odeur peut être plus simplement retrouvée lors de rapports sexuels. En effet le sperme, avec son pH alcalin, va momentanément faire augmenter le pH vaginal (lui-même déjà plus élevé qu'à la normale à cause de la vaginose), ce qui aura pour conséquence de révéler cette odeur voire la majorer. Ce test à la potasse est sensible et spécifique (74).
- présence d'au moins 20% de clue cells à l'examen microscopique à l'état frais des sécrétions vaginales. Ces clue cells sont en fait des cellules épithéliales, qui ont desquamé suite au pH élevé, et dont la surface est tellement recouverte de bacilles Gram négatif, que ces derniers estompent le contour de la cellule. Des 4 critères d'Amsel, c'est le critère le plus spécifique (75).

Ces critères, pris un à un, ne permettent pas le diagnostic de vaginose bactérienne. Mais c'est avec l'association de ces critères que l'on obtient un test suffisamment

sensible et spécifique pour le diagnostic. Or en pratique, ces critères ne sont pas recherchés (76).

C'est la classification de Nugent qui est aujourd'hui utilisée pour le diagnostic de vaginose bactérienne. Il s'agit d'un diagnostic microscopique qui consiste à analyser les sécrétions vaginales (prélevées au niveau du cul-de-sac postérieur ou latéral du vagin), en les déposant sur une lame qui sera séchée, fixée et sur laquelle sera effectuée une coloration de Gram (77). Grâce au microscope, les différents morphotypes bactériens observés pourront alors être quantifiés, et à chaque morphotype sera affecté un sous-score allant de 0 à 4. Les 3 morphotypes observés sont :

- les bacilles Gram positif correspondant aux lactobacilles
- les petits bacilles à Gram variable, pouvant correspondre à *Gardnerella vaginalis*, (les petits bacilles à Gram négatif, correspondant à *Prevotella*)
- enfin, les bacilles à Gram négatif incurvés, correspondant à *Mobiluncus* (78).

La somme des trois sous-scores donnera le score de Nugent, qui caractérise le type de flore vaginale :

Si ce score est inférieur ou égal à 3, il s'agit d'une flore normale.

S'il est compris entre 4 et 6, il s'agit d'une flore intermédiaire.

S'il est supérieur ou égal à 7, il s'agit d'une vaginose bactérienne.

La méthode de calcul de ce score est détaillée dans le tableau ci-après :

Tableau 3 : Calcul du score de Nugent après coloration de Gram (79)

Étape 1 : attribuer un sous-score en fonction de la quantification de 3 morphotypes bactériens.

	<i>Lactobacillus spp</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Mobiluncus spp</i>
Sous-score	Nombre de gros bacilles à Gram positif par champ	Nombre de petits bacilles à Gram négatif ou Gram variable par champ	Nombre de bacilles à Gram négatif incurvé par champ
0	> 30	0	0
1	5-30	< 1	1-5
2	1-4	1-4	> 5
3	< 1	5-30	
4	0	> 30	

Étape 2 : classer la flore étudiée selon la valeur du score de Nugent définie par l'addition des 3 sous-scores précédents.
 Score ≤ 3 : flore normale
 Score entre 4 et 6 : flore intermédiaire
 Score ≥ 7 : vaginose bactérienne

Ce diagnostic microscopique est plus sensible et plus spécifique que le diagnostic clinique (80). Mais cette méthode a aussi ses limites. Par exemple en cas d'absence de *Mobiluncus*, de la présence de 5 à 30 *Gardnerella vaginalis* et de moins d'un lactobacille par champ, on obtiendra un score égal à 6, donc une flore intermédiaire, alors que dans ce cas de figure, la vaginose bactérienne pourrait être attribuée à cette flore.

4. Traitement

Il existe deux cas de figure :

- la vaginose bactérienne est asymptomatique : alors il n'est pas nécessaire de la traiter (81), sauf en cas de :
 - ✓ désir de grossesse
 - ✓ grossesse à risque élevé (antécédents d'accouchement avant-terme)
 - ✓ chirurgie gynécologique
 - ✓ avortement thérapeutique ou manœuvre instrumentale des voies génitales supérieures
 - ✓ pose d'un DIU

- la vaginose bactérienne est symptomatique : les traitements sont (82):
 - ✓ secnidazole (Secnol®) : 1 sachet de 2gr en prise unique
ou
 - ✓ métronidazole (Flagyl®) per os : 500mg 2 fois par jour pendant 7 jours

Malgré un traitement efficace à court terme, jusqu'à 80% des femmes traitées récidivent à 3 mois. En cause, les biofilms créés par *Gardnerella* et *Atopobium* sur lesquels les antibiotiques ont une faible action (82), ou encore la présence permanente d'un facteur de risque tel qu'un manque de glycogène.

Le traitement sera donc plus long en cas de vaginose bactérienne récurrente :

- ✓ métronidazole 500mg per os : 2 fois par jour pendant 10-14 jours (83)

Il faudra également associer au traitement antibiotique classique, un traitement préventif de la récurrence. Ce dernier consiste en un traitement restaurateur de flore, à l'aide par exemple de prébiotiques, qui vont acidifier le milieu vaginal. Sur le marché, on peut trouver Géliofil® (=acide lactique+glycogène) (84). Cette acidification du milieu vaginal va provoquer la diminution de la prolifération des bactéries anaérobies, on observera alors un rééquilibrage au profit des lactobacilles. Les probiotiques à base de lactobacilles producteurs de peroxyde d'hydrogène auraient également un intérêt (exemple : Physioflor®, composé de *Lactobacillus crispatus*) (85). Enfin, il existe d'autres produits comme Polybactum® qui évite les récurrences en adhérant à la muqueuse vaginale et en créant un effet barrière (86).

5. Relation DIU-Vaginose bactérienne et risque encouru

Plusieurs études concernant la relation entre DIU et vaginose bactérienne ont été réalisées.

Il y a donc une différence entre le DIU au LNG et celui au cuivre, cf partie II.D).

Le DIU au LNG ne fait pas augmenter le risque de vaginose bactérienne contrairement aux utilisatrices de DIU au cuivre, notamment celles avec une perte de sang augmentée.

Les facteurs de risque de vaginose bactérienne (tels que le tabac par exemple) sont donc à éviter en cas d'insertion d'un DIU au cuivre.

La vaginose bactérienne peut elle être à l'origine d'infections hautes ?

Une récente étude aux Etats-Unis a montré que chez les femmes avec vaginose bactérienne, il n'y avait pas plus de risque de maladies inflammatoires pelviennes. Donc en général, la vaginose bactérienne n'est pas associée aux maladies inflammatoires pelviennes. Cependant, certaines femmes apparaissent être à risque accru de maladies inflammatoires pelviennes lorsqu'elles ont une lourde croissance de micro-organismes associés à la vaginose bactérienne et un nouveau partenaire sexuel (87).

La pose d'un DIU chez une femme présentant une vaginose bactérienne nécessite donc au préalable de traiter cette vaginose bactérienne pour éviter un risque supplémentaire d'infection haute.

C) L'INFECTION A CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Elle représente la première maladie bactérienne sexuellement transmissible dans les pays industrialisés.

1. Micro-organisme en cause

Chlamydia trachomatis (représenté dans la figure ci-dessous) est une bactérie intracellulaire obligatoire (88).

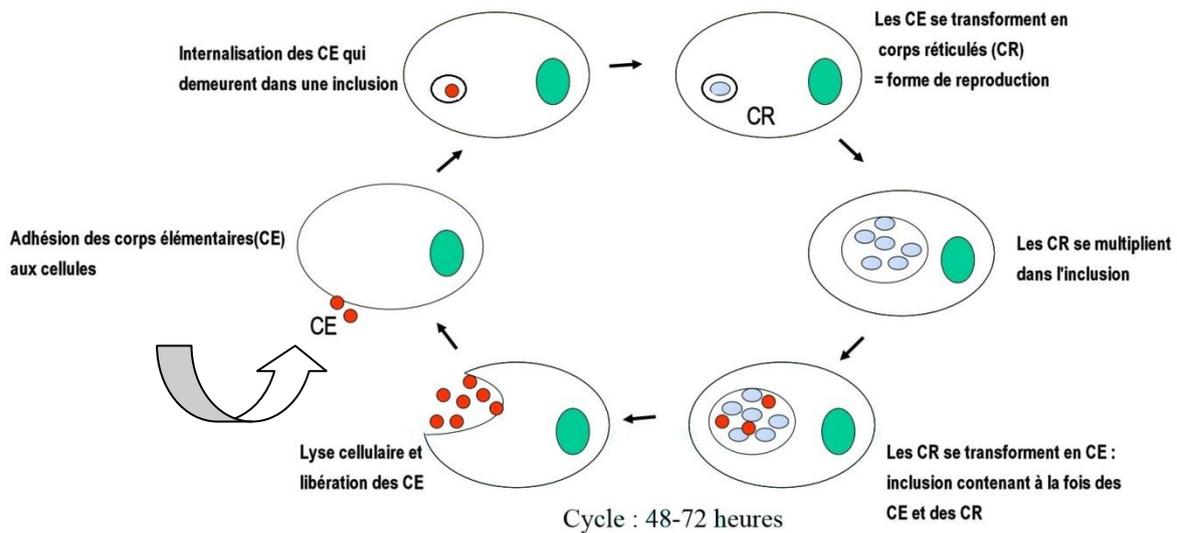
Figure 9 : Cellule infectée par *Chlamydia trachomatis* (88)



Et voici en figure 10 ci-dessous, son cycle de reproduction, commençant à la flèche



Figure 10 : Cycle de reproduction de *Chlamydia trachomatis* (89)



légende : CE= corps élémentaires

CR= corps réticulés

Les sérotypes D à K sont responsables d'infections urogénitales sexuellement transmissibles (88).

Au départ de l'infection, la bactérie logera dans l'urètre chez l'homme, tandis qu'elle logera dans le col de l'utérus chez la femme.

2. Signes cliniques

Dans 50 à 90% des cas, elle est asymptomatique.

Quand elle ne l'est pas, elle occasionne :

- chez l'homme, une urétrite aiguë avec brûlures mictionnelles intenses, dysurie (cf lexique) et un écoulement souvent clair et visqueux ou trouble (goutte matinale).
- chez la femme, une cervicite et/ou vulvo-vaginite, avec des leucorrhées jaunes ou blanches, parfois peu différentes en quantité des pertes physiologiques, des douleurs lors des rapports sexuels qui seront suivis de saignements, une douleur abdominale basse, des brûlures lors de la miction.

L'incubation est de 7-10 jours.

Pour les deux sexes, il peut y avoir une anorectite purulente, entraînant une défécation douloureuse (88).

3. Diagnostic

Pour le diagnostic, on utilisera la technique d'amplification PCR (cf lexique).

Plusieurs prélèvements sont possibles :

- 1^{er} jet d'urines chez l'homme (le prélèvement urétral étant plus douloureux)
- prélèvement endocervical (à l'aide d'un coton-tige de Dacron) chez la femme (90), et/ou prélèvement vaginal, ou 1^{er} jet d'urines.

Les IgG anti chlamydiae sont négatifs quand *Chlamydia trachomatis* est situé dans le col. Quand il monte dans l'utérus et dans les trompes, la sérologie devient positive.

4. Traitement

Le traitement de l'infection basse, en absence de complication, repose sur la prise unique d'1g d'azithromycine per os (ou de 7 jours de tétracyclines).

Il faudra également dépister et traiter les partenaires, ou la présence d'autres IST chez le/la patient(e) (88).

5. Relation DIU-infection à *Chlamydia trachomatis*

L'infection à *Chlamydia trachomatis*, lorsque limitée au tractus génital bas, se traite facilement. Le problème de cette infection est qu'elle peut facilement basculer en infection haute, et notamment si elle est asymptomatique.

Elle provoque alors des endométrites, elle est aussi responsable de 50% des salpingites chez les femmes jeunes et de 70% des stérilités tubaires (88).

En effet, la présence de la bactérie au niveau des trompes va engendrer une réaction inflammatoire qui va entraîner l'obturation des trompes.

L'autre complication possible est la grossesse extra-utérine, par destruction des cils vibratiles des trompes, qui ont pour rôle de faire progresser l'ovule puis l'embryon, vers l'utérus. L'embryon s'implante alors dans la trompe, avec un risque de rupture de cette trompe et d'hémorragie interne.

Il est donc primordial que le diagnostic soit effectué le plus tôt possible afin d'éviter toutes ces complications (plus le traitement démarre tôt et moins il y a de risque de séquelles).

Concernant la relation DIU- infection à *Chlamydia trachomatis*, la présence d'un DIU ne fait pas augmenter le risque de contracter cette infection basse.

De même, si on contracte une infection basse à *Chlamydia* tandis que le DIU est déjà en place, la présence d'un DIU ne fait pas augmenter le risque d'évolution vers une infection haute, par rapport à une femme sans DIU.

Chlamydia trachomatis se suffit à lui seul quant au risque d'infection haute du tractus génital féminin.

C'est surtout au moment de la pose du DIU qu'il pourrait exister un sur-risque de passage vers une infection haute notamment si l'infection à *Chlamydia trachomatis* était passée inaperçue (91), (rappelons qu'elle est le plus souvent asymptomatique et que le frottis du col de l'utérus ne permet pas la détection de l'infection).

Il est donc nécessaire, avant toute pose de DIU, d'effectuer une recherche d'IST dont *Chlamydia*, notamment pour les femmes jeunes et celles avec partenaires multiples. Si elle s'avère positive, un traitement devra être instauré, et la pose du DIU décalée. Et si un DIU est déjà en place, et qu'il y a changement de partenaire, au moindre doute, il faut effectuer une recherche de *Chlamydia*.

En résumé, le DIU ne provoque que très peu de complications infectieuses au niveau de l'appareil génital bas.

La vulvo-vaginite à *Candida albicans* s'observe avec les deux types de DIU (LNG et cuivre), tandis que seul le DIU au cuivre, dans certains cas, augmente le risque de vaginose bactérienne. Ces deux infections sont bénignes et se soignent facilement.

En revanche, la vaginose bactérienne peut, en cas de charge bactérienne très élevée, présenter un risque d'infection haute. Il est donc nécessaire de la rechercher, et de la traiter, avant l'insertion d'un DIU. De même, il sera nécessaire de rechercher et traiter une éventuelle IST, telle que l'infection à *Chlamydia trachomatis*, avant l'insertion d'un DIU.

C'est à ces infections hautes que nous allons maintenant nous intéresser. Elles sont en effet beaucoup plus graves que les infections basses car elles surviennent dans la partie normalement stérile de l'appareil génital. Elles entraînent des réactions immuno-inflammatoires, d'où le terme « pelvic inflammatory diseases » (PID), utilisé par les anglo-saxons, soit maladies inflammatoires pelviennes.

Selon plusieurs études, le 1^{er} mois après pose du DIU, le risque existe :

- le risque de maladies inflammatoires pelviennes dans les 20 jours suivant l'insertion d'un DIU est multiplié par 6 par rapport à après.
- plus de 20 jours après la pose d'un DIU, le risque relatif de développer une maladie inflammatoire pelvienne redescend à 1, c'est-à-dire que le risque redevient le même pour la population porteuse et non porteuse de DIU.

Nous reviendrons donc dans cette dernière partie sur cette relation DIU-maladies inflammatoires pelviennes.

Nous verrons comment se manifestent ces maladies inflammatoires pelviennes (ou infections génitales hautes (IGH)), comment les diagnostiquer, quels sont les micro-organismes en cause, quels sont les facteurs favorisants, comment les traiter, et quelles sont les séquelles possibles.

Nous terminerons enfin sur l'actinomyose, seule infection spécifique du DIU, rare mais grave.

IV. LES INFECTIONS GENITALES HAUTES

A) RELATION DIU - MALADIES INFLAMMATOIRES PELVIENNES

Cette relation a été évoquée il y a plusieurs années et par plusieurs études portant sur le DIU au cuivre.

Le but de ces études était de déterminer le taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes chez les utilisatrices de DIU au cuivre.

Il y a donc eu une étude de 1981 à 1992 sur le DIU-TCu380Ag où le taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes rapporté était de 7/1000 femmes-années (92). Cette étude utilisait la définition du CDC (Centre de prévention et de contrôle des maladies aux Etats Unis) en 1991, qui était la suivante : femmes présentant :

- des douleurs abdominales pelviennes ou basses pour lesquelles les maladies du diagnostic référentiel ont été écartées
- et avec au moins un des critères suivants présents à l'examen pelvien : sensibilité du col utérin, sensibilité utérine, ou fragilité des annexes (93).

Une deuxième étude, sur le DIU au cuivre, menée par le HRP (programme spécial de recherche et développement spécialisé dans la reproduction Humaine) de l'OMS a trouvé un taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes de 1.6/1000 femmes-années en utilisant cette fois la définition de Hager et al, qui était la suivante :

- sensibilité pelvienne (abdominale, utérine/cervicale ou des annexes)
- et au moins un des critères suivants : température supérieure à 38°C, numération des leucocytes $> 10 \cdot 10^3 / \text{mL}$, présence de pus dans la cavité péritonéale à la culdoscopie (cf lexique) ou à la laparoscopie (cf lexique), abcès pelvien ou complexe inflammatoire à l'examen bimanuel ou l'échographie, ou résultats positifs à l'infection à *Neisseria gonorrhoeae* ou *Chlamydia trachomatis* (92).

Donc entre les deux études, on a obtenu une différence d'un facteur 4,4 du taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes chez les utilisatrices de DIU au cuivre. Donc la définition utilisée influe énormément sur le taux mesuré de maladies inflammatoires pelviennes. Alors quelle définition choisir ?

Il y a alors eu une autre étude de cohorte de 5 ans, incluant 24289 femmes-années d'utilisation de DIU. Cette étude a reporté les cas de maladies inflammatoires pelviennes selon les 2 définitions : celle du CDC (1991) et celle d'Hager et al. A nouveau, on a observé une différence d'un facteur 6.7 (taux de maladies inflammatoires pelviennes de 4/1000 selon la définition du CDC, 0.6/1000 selon la définition de Hager) (92).

Il est donc difficile de déterminer exactement un taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes chez les utilisatrices de DIU au cuivre car les définitions qu'utilisaient les études étaient différentes ainsi que les moyens mis en œuvre pour le diagnostic. Ce taux varie presque d'un facteur 10 selon les publications (1/100 à 1/1000 femmes à l'année) (6).

En plus, il existe des maladies inflammatoires pelviennes silencieuses, c'est-à-dire que la femme ne ressent aucun symptôme. Ces maladies inflammatoires pelviennes silencieuses restent donc non-diagnostiquées.

Il existe aussi des erreurs de diagnostic, c'est-à-dire que la maladie inflammatoire pelvienne est diagnostiquée comme étant une autre maladie (93).

Une fois le problème de définition mis de côté, le but est de comparer le taux de maladies inflammatoires pelviennes chez les utilisatrices de DIU au cuivre par rapport à celui des non-utilisatrices de DIU au cuivre. Il faut donc trouver une population contrôle pour laquelle on peut mesurer une incidence naturelle de maladies inflammatoires pelviennes.

Or, l'âge, le statut socio-économique et marital, le nombre de partenaires sexuels, l'utilisation d'une contraception, le tabac, et les infections basses du tractus génital (incluant *N. gonorrhoeae* et *C. trachomatis*) sont autant de facteurs influant sur le taux d'incidence de maladies inflammatoires pelviennes (92).

Donc il est quasiment impossible de trouver une population contrôle (93).

On ne peut donc pas affirmer qu'il y a plus de maladies inflammatoires pelviennes chez les utilisatrices de DIU au cuivre comparé aux non-utilisatrices.

Il faudrait une nouvelle étude prenant en compte la nouvelle définition d'IGH et utilisant tous les moyens techniques pour s'assurer du diagnostic (échographie,

IRM...). Dans cette étude, il faudrait également une population contrôle où tous les paramètres énumérés ci-dessus seraient pris en compte. Enfin il faudrait intégrer à cette étude les utilisatrices de DIU au LNG afin de savoir s'il existe une différence du taux d'incidence d'IGH entre utilisatrices de DIU au cuivre et celles utilisant le DIU au LNG.

Si on ne peut pas comparer le taux de maladies inflammatoires pelviennes des utilisatrices de DIU au cuivre avec celui des non-utilisatrices, en revanche, on peut mesurer le taux de maladies inflammatoires pelviennes dans une même population, ici les porteuses de DIU au cuivre, de la pose du DIU à la fin de l'étude.

Ce qui a permis d'affirmer que le risque de maladies inflammatoires pelviennes est 6 fois plus élevé dans le premier mois de l'insertion du DIU par rapport à après.

D'après une étude menée par l'HRP de l'OMS (22908 insertions de DIU, 51399 femme-années de suivi), le taux d'incidence des maladies inflammatoires pelviennes dans les 20 premiers jours suivant l'insertion du DIU était de 9,7 pour 1000 femmes-années ; et ce taux tombait au-delà des 20 premiers jours à 1,4 pour 1000 femmes-années. Soit une différence d'un facteur 6,3 (94).

On ne sait pas une fois de plus, si passé le premier mois de l'insertion, le risque de maladie inflammatoire pelvienne chez les porteuses de DIU est plus élevé ou non que celui des non-porteuses. Cependant, s'il est plus haut, le risque additionnel semble petit (6).

Les maladies inflammatoires pelviennes sont donc essentiellement liées à la pose. Dans les années 1970, dans plusieurs pays, on remplaçait le DIU au cuivre tous les ans (95).

Actuellement, un DIU au cuivre est placé pour 5 à 10 ans.

Le nombre de périodes à risque post-insertion a donc fortement diminué, ce qui doit faire également diminuer le taux de maladies inflammatoires pelviennes et rendre l'utilisation du DIU plus sûre.

La période des 20 jours post-insertion du DIU est donc une période plus à risque en ce qui concerne les maladies inflammatoires pelviennes. On suppose que ce risque redescend à la normale par la suite (96).

Nous allons donc maintenant nous intéresser plus en détails à ces maladies inflammatoires pelviennes ou IGH : signes cliniques, bactéries en cause et facteurs favorisants, diagnostic, traitement et séquelles.

B) LES IGH : DEFINITION ACTUELLE, SIGNES CLINIQUES, MICRO-ORGANISMES EN CAUSE ET FACTEURS FAVORISANTS, DIAGNOSTIC, TRAITEMENT ET SEQUELLES

1. Définition actuelle

Les infections hautes de l'appareil génital (IGH) se produisent quand des micro-organismes pathogènes montent du col de l'utérus et envahissent la cavité utérine, provoquant des réactions inflammatoires (97).

Ces IGH regroupe plusieurs pathologies telles que :

- endométrites (lorsque les microbes atteignent l'endomètre),
- salpingites (lorsqu'ils atteignent les trompes de Fallope)
- et leurs formes compliquées (98) :
 - abcès pelviens, notamment le pyosalpinx (=abcès de la trompe)
 - abcès ovariens, moins fréquents
 - pelvipéritonite (inflammation du péritoine)
 - cellulites pelviennes (inflammation du tissu cellulaire)
 - thrombophlébite pelvienne (obstruction par un caillot des veines pelviennes)

2. Signes cliniques

Les signes cliniques principaux sont :

- douleurs pelviennes (de type et d'intensité très variable)
- leucorrhées
- métrorragies (qui peuvent masquer ou remplacer les leucorrhées) (98).

En bref, aucun signe spécifique.

Les infections génitales hautes sont parfois même silencieuses, asymptomatiques. C'est alors qu'elles peuvent évoluer soit vers une complication aiguë (abcès, etc) qui sera alors le mode révélation de l'IGH, soit passer à la chronicité, en restant asymptomatique, l'IGH ne sera alors diagnostiquée que lors d'un bilan d'infertilité.

La plupart du temps, il n'y a pas de fièvre, mais elle peut survenir lors d'une forme compliquée.

3. Micro-organismes en cause et facteurs favorisants

Les micro-organismes les plus fréquemment rencontrés sont :

- *Chlamydia trachomatis* (98), responsable de 50% des salpingites. Le simple fait d'avoir une chlamydie urogénitale basse fait courir un risque d'environ 20% de développer une infection génitale haute. Et lorsque cela se produit, les séquelles au niveau des trompes peuvent être sévères et irréversibles. En effet, même avec une antibiothérapie efficace, les réactions immunitaires déclenchées par l'infection vont causer des lésions.
- *Neisseria gonorrhoeae* (98), autre IST, moins fréquemment retrouvé que *Chlamydia trachomatis*, mais de plus en plus résistant aux antibiotiques (99).
- *Mycoplasma genitalium* (98), qui fait partie du 2nd groupe de la flore commensale et qui est impliqué en tant que pathogène dans les infections génitales hautes. Pour les autres mycoplasmes (*Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*), qui sont également commensaux, leur

responsabilité dans les infections génitales hautes n'a jamais été clairement démontrée, cependant selon certaines études, la présence d'autres pathogènes déclencherait chez eux un pouvoir pathogène.

A ces micro-organismes retrouvés dans les IGH sont régulièrement associées les bactéries de la vaginose bactérienne (100) et *Trichomonas vaginalis*.

- Dans le cas de la pose d'un DIU, on peut également rencontrer les micro-organismes de la flore vaginale normale (98) : entérobactéries, streptocoques et staphylocoques, des bactéries anaérobies voire *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum* (101)

Les bactéries de la flore vaginale saprophyte ne seront retrouvées dans les IGH que dans certaines situations : IST simultanée, baisse de l'immunité locale, ou encore lors d'un geste technique endo-utérin tel que l'hystérogographie, l'aspiration ou curetage, les inséminations intra-utérines ou la pose d'un DIU.

Tout micro-organisme retrouvé dans la partie supérieure de l'appareil génital normalement stérile est à considérer comme pathogène.

Les facteurs favorisant les IGH chez les utilisatrices de DIU sont :

- le nombre de partenaires sexuels de l'utilisatrice de DIU et de celui de son partenaire
- la prise d'un traitement immunosuppresseur, ou la présence d'une affection prédisposant aux infections (comme le lupus) (9)
- la fréquence communautaire d'IST
- l'âge de l'utilisatrice (96)

Ce sont en effet les femmes jeunes et sexuellement actives qui sont les plus touchées par les maladies inflammatoires pelviennes. Les femmes âgées entre 15 et 19 ans ont tendance à avoir plus de partenaires sexuels, donc plus de risque de contracter une IST. Leur épithélium cervical est, en plus, plus immature que celui des femmes plus âgées ce qui facilite l'attachement des micro-organismes pathogènes et leur système immunitaire est plus naïf (6).

On peut également ajouter parmi les facteurs favorisants, tout ce qui peut déséquilibrer l'écosystème car cela facilite l'ascension de ces micro-organismes. Notamment, la charge bactérienne augmentée en cas de vaginose bactérienne augmente le risque d'IGH (cf partie III.B)5.).

4. Diagnostic

Diagnostiquer une infection génitale haute est difficile.

L'interrogatoire peut permettre d'orienter le diagnostic en cas d'antécédents d'IST ou de manœuvre endo-utérine récente.

Mais les signes cliniques (douleurs, leucorrhées, métrorragies) étant non spécifiques, il faudra réaliser un ensemble d'examens afin d'établir un diagnostic, en commençant par :

1. L'examen clinique. On retrouvera alors :
 - une douleur à la mobilisation utérine (102) ou une douleur annexielle provoquée
 - et/ou une masse annexielle douloureuse (98).

2. Un prélèvement vaginal et un prélèvement endocervical (après désinfection de l'exocol) sur lesquels seront effectués des tests microbiologiques :
 - recherche de vaginose bactérienne et de *Trichomonas vaginalis* à l'examen direct du prélèvement vaginal
 - recherche de germes responsables d'IST (*Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *Mycoplasma genitalium*) par technique d'amplification (PCR...)
 - recherche des bactéries aérobies et anaérobies à partir du prélèvement endocervical (98).

3. Un bilan sanguin à la recherche d'un syndrome inflammatoire (avec NFS et CRP). Ce n'est pas obligatoire car dans les infections génitales hautes non compliquées, le taux de leucocytes et la CRP peuvent être normaux, contrairement aux cas d'abcès.

4. Une échographie pelvienne (102) : elle est essentielle car elle permet :
 - d'écarter éventuellement une autre pathologie génitale
 - de constater des signes d'infection génitale haute non compliquée avec, en cas d'atteinte tubaire : un épaissement de la paroi tubaire de plus de 5mm, des franges tubaires épaissies donnant un aspect de septa incomplet en coupe longitudinale, ou le signe de la roue dentée visible en coupe transversale de la trompe (103)
 - de diagnostiquer une collection annexielle, un abcès tubo-ovarien, un épanchement intra-abdominal

(On peut également réaliser un Doppler qui présentera un index de pulsatilité diminué au niveau des artères utérines).

En cas de tableau atypique, avec peu ou pas de symptômes, une échographie normale, ou une microbiologie décevante (PCR négative aux micro-organismes sexuellement transmis), il faut réaliser :

5. Une biopsie endométriale (cf lexique): elle permet le diagnostic d'endométrite avec : infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN) avec au moins 5 PNN/champ x 400 d'épithélium endométrial superficiel et au minimum 1 cellule plasmatique/champ x 120 de tissu endométrial

Et

6. Un scanner et/ou une IRM.

Lors d'une atteinte tubaire, au scanner, on observe un épaissement pariétal tubaire qui se réhausse après l'injection du produit de contraste. Le scanner permettra également dans les cas d'urgence, d'écarter une pathologie intestinale (appendicite, sigmoïdite) et de visualiser une collection annexielle.

L'IRM permet quand à lui, une évaluation plus précise des différents organes (épaississement pariétal tubaire, infiltration de la graisse périlésionnelle).

Enfin, en cas de formes compliquées ou d'incertitudes, on réalisera :

7. Une coelioscopie

Grâce à la coelioscopie, on voit directement les lésions pelviennes :

- l'œdème tubaire et l'inflammation pelvienne dans les formes catarrhales (c'est-à-dire avec inflammation œdémateuse)
- les adhérences (cf lexique) dans les formes adhésives, éventuellement des adhérences hépato-diaphragmatiques révélant un syndrome de Fitz-Hugh-Curtis
- on peut également observer des formes suppurées

Donc, la coelioscopie permet d'avoir une idée précise de la sévérité des lésions, contrairement aux signes cliniques. En effet, l'intensité des signes cliniques n'est pas fonction de l'importance des lésions.

De plus, si le moindre doute persiste encore concernant le diagnostic, la coelioscopie permettra de réaliser une biopsie fimbriale tubaire (cf lexique) (103).

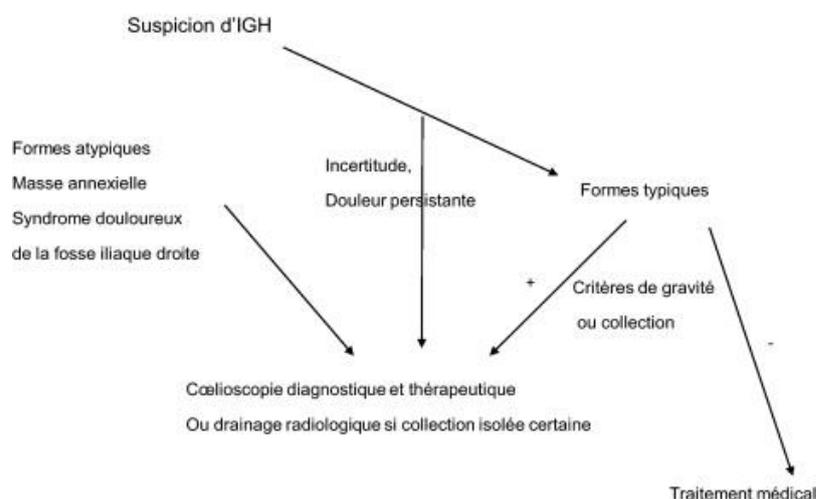
Le diagnostic clinique d'IGH concorde avec les résultats de la coelioscopie dans 65 à 82% des cas. En fait, elle permet d'éliminer 30-40% de faux-positifs cliniques, et inversement, elle permet de diagnostiquer plus de 50% des cas d'infections génitales hautes passées cliniquement inaperçues.

Mais comme cet examen est chirurgical, qu'il comporte donc des risques potentiels, la coelioscopie est réservée aux formes compliquées (abcès tubo-ovarien, pelvipéritonite), ou encore en cas de doute.

La coelioscopie permet de voir et d'agir : elle peut donc également être utilisée dans un but thérapeutique, notamment en cas d'échec de traitement.

Ci-dessous, le tableau décisionnaire pour l'utilisation de la coelioscopie :

Figure 11 : Utilisation de la coelioscopie en cas d'IGH (104)



5. Traitement

Nous distinguerons 2 cas de figure :

- 1) le traitement des IGH non compliquées (endométrites, salpingites)
- 2) le traitement des IGH compliquées : abcès pelviens, ovariens, pelvipéritonites...

- 1) Les infections génitales hautes non compliquées (105)

Le traitement recommandé en 1^{ère} intention est l'association :

Ofloxacine 400mg 2 fois/jour per os

+ metronidazole 500mg 2 fois/jour per os

pendant 14jours

(+1injection unique IM de ceftriaxone 500mg si présence de gonocoque)

En effet cette association répond à une antibiothérapie probabiliste à large spectre, nécessaire pour traiter les pathogènes responsables des infections génitales hautes.

Les alternatives possibles sont retrouvées dans le tableau 4 ci-après, elles peuvent être utilisées sans hiérarchie particulière.

On peut également retrouver dans la littérature, un traitement qui associe doxycycline+ C2G ou C3G, (donc sans quinolones) proposé récemment par les autorités de santé, mais qui pose le problème de l'antibiothérapie probabiliste large spectre.

Tableau 4 : Traitement médicamenteux des infections génitales hautes non compliquées (104)

	Antibiotiques	Posologies et voies d'administration	Durées	Remarques
Traitement proposé en première intention	Ofloxacine + métronidazole	400 mg x 2/jour per os 500 mg x 2/jour per os	14 jours 14 jours	Recherche systématique de gonocoque. Si positive, ajout de Ceftriaxone (500 mg, 1 injection unique IM ^a).
Alternatives possibles	1) Ceftriaxone + métronidazole + doxycycline	500 mg, 1 injection IM ^a 400 mg x 2/jour per os 100 mg x 2/jour per os	Dose unique 2 semaines 2 semaines	Traitement recommandé aux USA ^e . Existence de résistances de M. Genitalium ^d . Pas d'évaluation récente (< 10 ans).
	2) Moxifloxacine	400 mg/jour	14 jours	Coût + élevé que l'ofloxacine (non remboursé). Précautions si troubles hépatiques connus.
	3) Lévofloxacine + métronidazole	500 mg/jour 500 mg x 2/jour	14 jours 14 jours	Coût plus élevé que l'ofloxacine, mais 1 seule prise/jour. Hors AMM ^c .
	4) Ceftriaxone + azithromycine	250 mg IM ^b 1 g par semaine	Dose unique 14 jours	Hors AMM ^c .
	5) Ceftriaxone + doxycycline	250 mg IM ^b 100 mg x 2/jour	Dose unique 14 jours	
	6) Doxycycline + métronidazole + ciprofloxacine	100 mg x 2/jour 400 mg x 3/jour 500 mg	14 jours 14 jours Dose unique	
	7) Clindamycine + gentamicine puis clindamycine (ou Doxycycline) + métronidazole	900 mg x 3/jour IV ^b 1,5 mg/kg x 3/jour IV ^b 450 mg x 3/jour per os (100 mg x 2/jour) 400 mg x 2/jour per os	2 semaines pour l'ensemble du traitement	Traitement recommandé aux USA ^e . Existence de résistances de M. Genitalium ^d . Pas d'évaluation récente (< 10 ans).
<i>a : intramusculaire; b : intraveineux; c : autorisation de mise sur le marché; d : Mycoplasma genitalium; e : Etats-Unis d'Amérique.</i>				

En plus de l'antibiothérapie, on peut associer des anti-inflammatoires, leur rôle ici étant de diminuer les phénomènes immuno-inflammatoires responsables de stérilité (106).

On retirera le DIU s'il y en a un.

On traitera les partenaires s'il s'agit d'infection génitale haute à germe sexuellement transmissible par 1gr d'azithromycine en prise unique.

2) Les infections génitales hautes compliquées (107)

Le traitement des formes compliquées requière une hospitalisation.

En effet, le traitement consiste ici en une antibiothérapie parentérale souvent couplée à une intervention chirurgicale (106).

➡ Pour les abcès tubo-ovariens avec conservation de l'état général, on privilégie :

l'évacuation des abcès (par ponction trans-vaginale échoguidée ou par coelioscopie), associée à l'antibiothérapie parentérale suivante :

ceftriaxone 1 à 2g x1/jour en IV
+ métronidazole 500mg x3/jour en IV
+ doxycycline 100mg x2/jour en IV
pendant 14 à 21 jours

L'antibiothérapie pourra être par la suite adaptée en fonction de la mise en évidence de micro-organismes responsables d'IST.

Les propositions d'antibiothérapie pour le traitement des abcès tubo-ovariens sont retrouvées dans le tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Traitement médicamenteux des abcès tubo-ovariens (107)

	Molécule	Posologie et voie	Durée
Première intention	Ceftriaxone + métronidazole + doxycycline	1 à 2 g x 1/j IV 500 mg x 3/j IV 100 mg x 2/j IV	14-21 j
Alternatives	Ofloxacine + métronidazole		14-21 j
	Céfoxitine + doxycycline	1 à 2 g x 3/j IV 100 mg x 2/j IV	14-21 j

➡ En cas de formes graves d'abcès tubo-ovarien (avec rupture, péritonite généralisée, choc septique), la chirurgie sera utilisée en 1^{ère} intention. Et il existe plusieurs possibilités (107) :

- la chirurgie conservatrice, réalisée par coelioscopie (qui consiste en une adhésiolyse, l'exérèse des tissus nécrotiques, drainage, et lavage avec plusieurs litres de sérum tiède). L'avantage de la coelioscopie est qu'elle donne un taux de succès élevé et moins de complications qu'avec une laparotomie
- ou la ponction trans-vaginale échoguidée (en alternative au drainage par coelioscopie et avec des taux de succès identiques)
- ou la chirurgie d'exérèse (salpingectomie, ovariectomie, voire annexectomie) mais avec des taux de complications élevés.

On utilisera l'antibiothérapie parentérale indiquée pour le traitement des abcès tubo-ovarien auquel on ajoutera :

gentamycine 3 à 8mg/kg/jour en une injection IV/jour
pendant maximum 5 jours

Après une IGH, un suivi s'impose. On effectuera donc un contrôle 1 mois après le traitement, pour vérifier que ce dernier a bien fonctionné, qu'il n'y a pas de rechute. Il n'est pas recommandé de refaire systématiquement des examens microbiologiques. Pour détecter d'éventuelles lésions pelviennes, on pourra réaliser une échographie pelvienne (107).

6. Séquelles

Après un traitement bien mené, on obtient généralement la guérison et on écarte le risque de complications aiguës (sauf dans les cas où la complication est le mode de révélation de l'IGH bien sûr).

Le risque de séquelles, par contre, est toujours présent, car ces séquelles sont dues à des phénomènes immuno-inflammatoires. Ce sont ces phénomènes qui peuvent causer :

- une stérilité tubaire
- un risque augmenté de grossesse extra-utérine
- ou encore des douleurs abdominales intermittentes ou chroniques

La stérilité peut s'expliquer par un hydrosalpinx, c'est-à-dire par la présence d'une collection de liquide séreux (liquide fabriqué par les cellules recouvrant l'intérieur des trompes utérines) s'accumulant dans la partie terminale d'une ou des deux trompes à la fois, entraînant un accolement des parois. Si l'hydrosalpinx est bilatéral, cela conduit à la stérilité.

S'il semble qu'il y ait une infertilité (suite par exemple à une IGH même traitée, ou suite à une IGH passée inaperçue), on effectuera une recherche de lésions par hystérosalpingographie ou coéloscopie. De ce fait, l'hystérosalpingographie nécessitera quelques précautions : en effet, si l'on a des antécédents d'IGH, ou s'il y

a suspicion échographique d'hydrosalpinx (ou si l'on est porteur de *Chlamydia trachomatis*), une antibiothérapie préalable sera administrée :

doxycycline 200mg/jour pendant 5 jours.

Mais on ne peut pas prédire le risque de séquelles après une IGH, ni d'après les signes initiaux, ni d'après l'évolution sous traitement.

Nous venons donc d'étudier les IGH, dont le risque est multiplié par 6 dans les 20 jours post-insertion du DIU.

Il existe une autre maladie, qui se développe à long terme, qui est rare mais grave : l'actinomyose. Il s'agit de la seule infection spécifique du DIU.

Nous terminerons donc sur ce dernier point : l'actinomyose pelvienne, des symptômes au traitement.

C) L'ACTINOMYCOSE PELVIENNE

L'actinomyose est une maladie rare, souvent oubliée. C'est une maladie endogène qui s'infiltré lentement, progressivement (elle est donc subaiguë ou chronique), elle est suppurative, et crée de multiples abcès (granulomes) et fistules.

Dans plus de 98% des cas, ce sont des bactéries du genre *Actinomyces* qui sont en cause. Ces bactéries sont commensales de la flore orale, gastro-intestinale, et génitale (108). L'actinomyose peut donc toucher les régions cervico-faciale, thoracique, abdominale, et pelvienne.

Ici, nous nous intéresserons à l'actinomyose pelvienne, qui ne représente que 3 à 5% des infections actinomycosiques.

L'actinomyose pelvienne est une maladie rarement masculine. Et dans plus de 90% des cas d'actinomyose pelvienne chez les femmes, il s'agit d'utilisatrices de DIU depuis au moins deux ans (109).

Au niveau pelvien, la maladie peut affecter l'utérus, les trompes, les ovaires, donc se manifester sous formes :

- d'endométrite
- de salpingo-ovarite suppurée uni ou bilatérale
- d'abcès tubo-ovarien

Mais elle peut aussi toucher les organes de voisinage, en diffusant par contiguïté. Il peut y avoir un syndrome occlusif par exemple en cas d'atteinte du rectosigmoïde. Plus rarement, elle peut se disséminer par voie hématogène (110).

L'actinomyose provoque également une épaisse fibrose rendant les interventions chirurgicales difficiles. De même, l'accès aux bactéries par les antibiotiques est compliqué à cause de cette fibrose (111).

Enfin, la majorité des infections actinomycosiques sont combinées à des infections polymicrobiennes (par exemple chez une utilisatrice de DIU: *Actinomyces naeslundii* et *Neisseria gonorrhoeae*). Elles peuvent également être combinées à d'autres maladies (112).

1. Signes cliniques

Les signes cliniques sont variables et souvent non spécifiques. Le plus souvent, on observe :

- une gêne ou des douleurs abdominales basses
- des saignements vaginaux anormaux (113)
- à la longue, une altération de l'état général peut survenir

La révélation peut se faire de manière aiguë (avec une suspicion de pelvipéritonite aiguë par exemple) ou, le plus souvent de manière chronique.

Le pronostic vital peut être mis en jeu.

2. Micro-organisme en cause

Il existe plusieurs espèces d'*Actinomyces* dont 6 au moins pouvant être pathogène pour l'homme mais l'agent le plus souvent rencontré est *Actinomyces israelii* :

bactérie Gram + anaérobie, filamenteuse, ramifiée. Elle était d'ailleurs considérée auparavant comme un champignon à cause de ses filaments, ramifications.

Comme vu un peu plus tôt, la bactérie est commensale de la flore vaginale, sa seule présence dans un frottis ne signifie donc pas infection. Et inversement, l'absence d'*Actinomyces* n'exclut pas l'infection.

Son taux de croissance et sa virulence sont faibles mais la présence de corps étrangers, une rupture de membrane au niveau d'une muqueuse et la virulence de bactéries co-infectantes, favorisent son invasion (108).

Dans le cas de l'actinomyose pelvienne, c'est l'altération de l'endomètre dû au port prolongé du DIU qui amorce le processus infectieux.

Un des facteurs de virulence d'*Actinomyces* sont les fimbriae, filaments qui permettent d'adhérer. Autre facteur de virulence : la production de biofilms, gênant l'antibiothérapie (108).

Au frottis de dépistage, on peut voir :

- une structure filamenteuse mais il faut procéder au diagnostic différentiel car les faux positifs sont nombreux : il faudra éliminer un *Candida*, *Aspergillus*, *Trichophyton*, *Leptothrix*, des filets de fibrine ou de mucus, ou encore du coton ou des fibres synthétiques.
- une structure non filamenteuse. Là aussi il faut éliminer une crème contraceptive, des lactobacilles, coccobacilles voire des corps étrangers.

Photo n°1 : *Actinomyces israelii* (114)

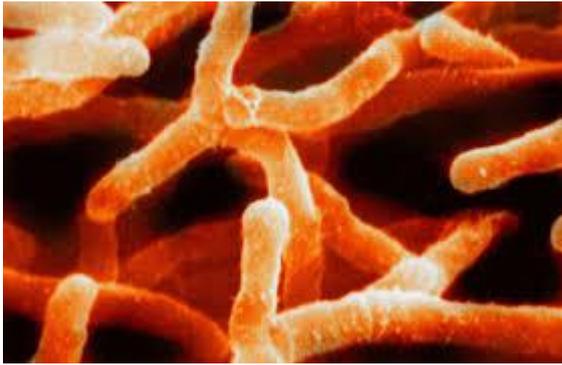


Photo n°2: *Actinomyces israelii* (115)



Ci-dessus une photo d'*Actinomyces israelii* en microscopie électronique (photo n°1). Il apparaît à la coloration de Gram (en photo n°2) comme une barre Gram + droite ou légèrement courbée, parfois avec des renflements terminaux.

3. Diagnostic

Les signes cliniques étant non spécifiques, le diagnostic est souvent différé.

Parmi les diagnostics évoqués, on retrouve souvent celui de tumeur maligne, de cancer ovarien, car l'actinomycose imite ces tumeurs (112). Cela peut entraîner une chirurgie radicale, inappropriée (telle que l'hystérectomie, annexectomie) avec une morbidité élevée. On retrouve également celui d'endométriose ou de maladie inflammatoire pelvienne (113).

Seulement 4,5 à 10% des actinomycoses sont diagnostiquées avant la chirurgie (112).

Alors quels examens peut-on effectuer pour le diagnostic ?

- ➡ le prélèvement sanguin : on peut y voir une légère augmentation des leucocytes, une augmentation de la protéine C réactive et de la vitesse de sédimentation (112).

- ➡ l'imagerie (par échographie ou angioscanner) : on peut y voir une masse infiltrante avec nécrose suppurée à l'intérieur. Mieux encore, la tomodensitométrie (=scanner) permettra de différencier les tumeurs malignes des non-malignes (contrairement à l'échographie) (116).

Le seul moyen d'identifier la maladie est de réaliser des prélèvements tissulaires, par biopsie percutanée sous échographie ou sous scanner, sur lesquels seront effectués les tests qui suivent :

- ➡ la culture « Gold standard » :

Le prélèvement devra être transporté immédiatement au laboratoire qui devra être averti de la suspicion clinique d'actinomyose car la bactérie requiert une incubation anaérobie prolongée (5 à 20 jours). *Actinomyces* a une croissance lente, fastidieuse et les cultures seront négatives dans la moitié des cas (la prise d'antibiotiques, la présence de bactéries co-infectantes sont autant de facteurs influençant la culture). Pour réussir à déceler la bactérie, il faut plusieurs échantillons. Deux milieux de culture seront utilisés en parallèle :

- un milieu non sélectif, tel que la gélose Columbia anaérobie avec 5% de sang de mouton,
- et un milieu sélectif, contenant métronidazole à 10mg/L pour supprimer le plus d'anaérobies (*Actinomyces* est résistant au métronidazole) et acide nalidixique à 30mg/L pour inhiber la majorité des bactéries aérobies, principalement les bacilles Gram - .

Les colonies donneront l'aspect de chapelure (en milieu liquide) ou d'une dent molaire (en milieu solide) (117).

Si l'on arrive à isoler la bactérie, on pourra réaliser des tests phénotypiques (basés sur les caractéristiques biochimiques), ou utiliser les méthodes moléculaires, ou encore utiliser le spectromètre de masse MALDI-TOF (spectromètre de masse à temps de vol par ionisation par desorption laser assistée par matrice) qui est une autre technique d'identification rapide de la bactérie (118).

➡ l'analyse histopathologique

C'est l'analyse la plus importante, celle qui va révéler le diagnostic. La coloration de l'échantillon permet la mise en évidence de follicules actinomycosiques composés d'amas d'*Actinomyces* au centre ('grains actinomycosiques'), et entouré d'une réaction inflammatoire (111).

On peut également retrouver au sein des follicules actinomycosiques, des granules de 'soufre' : ce sont de petites particules sphériques, jaunâtre, de diamètre $\leq 1\text{mm}$, ressemblant à une touffe de cheveux, et correspondant aux filaments d'*Actinomyces*, englobant la bactérie co-infectante. Toutefois, leur présence n'est pas systématique (119).

Puis là encore on utilisera les méthodes moléculaires suivantes:

- séquençage du gène 16S r RNA
- l'hybridation ADN-ARN
- la PCR en temps réel
- l'hybridation in situ en fluorescence (FISH) (118)

Les méthodes moléculaires sont indispensables car l'antibiothérapie dépend de l'espèce. Or seules les méthodes moléculaires permettent l'identification exacte de l'espèce.

Toutes ces analyses peuvent également être réalisées à partir de prélèvements tissulaires obtenus pendant une intervention chirurgicale et c'est ce qu'il se passe en pratique : c'est après analyse des biopsies réalisées pendant une cœlioscopie ou laparotomie, que le diagnostic tombe. Le diagnostic d'actinomycose pelvienne est essentiellement chirurgical (112).

4. Relation DIU-Actinomycose

Comme vu précédemment, plus de 90% des cas d'actinomycose pelvienne chez les femmes sont des utilisatrices de DIU depuis au moins deux ans.

C'est Prabodh Gupta qui parle de cette relation pour la première fois en 1976. Un peu plus tard, il fera 16 études réunissant 17150 utilisatrices de DIU. En moyenne, 7% de ces utilisatrices ont un frottis positif à *Actinomyces* (avec des variations allant de 3 à 26%).

Récemment, le même taux moyen de prévalence d'*Actinomyces* de 7% a été retrouvé dans les frottis des utilisatrices de DIU (113), alors que pour les non-utilisatrices de DIU, il est proche de 0%.

Il existe une différence entre les DIU au cuivre et celui au levonorgestrel : l'incidence d'*Actinomyces* dans les frottis des utilisatrices de DIU au cuivre (multiload Cu-375) est de 20% (étude avec 65 femmes), contre 2.9% chez les utilisatrices du Mirena (étude avec 34 femmes). En revanche, pas de différence entre les différents types de DIU au cuivre.

Il y aurait également un effet durée : plus le DIU est porté longtemps, plus l'incidence d'*Actinomyces* dans les frottis des utilisatrices est importante. Selon une étude française, 15% des frottis sont positifs après 2-3 ans d'utilisation, 30% après 4-5 ans et 50% après 6-7 ans (113).

Toutes les études ne sont pas concordantes à ce sujet mais c'est important car si cet effet durée existe, il ne faudrait pas laisser un DIU trop longtemps en place, or on risque d'être plus iatrogène à changer un DIU trop souvent.

Les *Actinomyces* sont commensaux du tractus génital féminin donc leur présence dans les frottis ne prédit pas la survenue d'une pathologie clinique.

Cependant le risque de développer une actinomycose pelvienne est augmentée.

Mais il n'est pas possible de quantifier ce risque pendant l'utilisation d'un DIU.

5. Traitement

Bon nombre d'antibiotiques sont efficaces sur *Actinomyces*, avec quelques résistances en fonction des espèces d'où la nécessité d'une identification précise de l'espèce.

Métronidazole, aminosides, aztréonam, cotrimoxazole, pénicillines résistantes aux pénicillinases, ceftalexine, et fluoroquinolones sont inefficaces sur *Actinomyces*.

Le traitement de l'actinomyose pelvienne consiste en de fortes doses d'antibiotiques pendant une durée prolongée. En général, le traitement est le suivant :
pénicilline G en IV (intra-veineuse): 12 à 24 millions d'UI /jour pendant 4-6 semaines (ou amoxicilline en IV)
puis relais par
amoxicilline VO (voie orale) : 3 à 4g /jour pendant 6-12 mois (ou pénicilline V) (120)

En cas d'allergie ou de non réponse aux pénicillines, il existe d'autres possibilités telles que la doxycycline, les macrolides, la rifampicine.

Ce traitement longue durée a pour but d'éliminer l'infection, notamment les foyers infectieux difficiles d'accès pour l'antibiotique et donc sources de rechutes (120).

Lorsque le diagnostic d'actinomyose est préopératoire, cela peut permettre d'éviter un acte chirurgical radical. Mais même avec un diagnostic préopératoire, la chirurgie a sa place en cas de fistules à suturer, de patients non répondants aux antibiotiques, pour drainer un abcès, de tissu nécrotique répandu...

En réalité, on aura donc le plus souvent : intervention chirurgicale suivi du traitement antibiotique IV à long terme puis relais par la VO.

Dans certaines études, certains schémas thérapeutiques plus courts (4 semaines+chirurgie) étaient curatifs. Mais ces schémas n'ont pas encore été suffisamment explorés pour être validés (121).

6. Recommandations

Selon une étude datant de 2006 : sur 1108 femmes porteuses de DIU à Singapour, 13,7% étaient porteuses d'*Actinomyces*, et 98,7% étaient asymptomatiques.

Les recommandations sont donc les suivantes :

- ➡ chez une utilisatrice de DIU, avec présence d'*Actinomyces* dans le frottis, asymptomatique, et avec échographie pelvienne normale, il ne faut pas retirer le DIU, ni donner de traitement antibiotique. Un suivi clinique et cytologique étroit est conseillé. En revanche, la patiente devra être informée de la présence d'*Actinomyces* dans son frottis, informée du risque infectieux, et informée de la nécessité de consulter si le moindre symptôme apparaît (122).

➡ chez une utilisatrice de DIU, avec présence d'*Actinomyces* dans le frottis, symptomatique, il faudra réaliser les examens nécessaires pour poser un diagnostic et en cas d'actinomyose pelvienne confirmée, il faudra retirer le DIU et débiter le traitement approprié. Une surveillance à long terme devra être instaurée afin de détecter rapidement une éventuelle rechute. Une contraception de relais devra être entamée.

Après avoir étudié les IGH, on peut se demander...

Faut-il donner des antibiotiques en prévention lors de l'insertion d'un DIU ?

La réponse est non.

Les études, bien que anciennes sur ce sujet, rapportent qu'aucune diminution du risque de maladies inflammatoires pelviennes n'a été observée en cas d'utilisation d'une antibioprophylaxie lors de l'insertion d'un DIU. Par contre, en cas de forte prévalence d'infections à *Chlamydia trachomatis*, cela peut être envisagé (96).

Comment limiter le risque d'infection avec les DIU ?

- il faut respecter les contre-indications de cette méthode
- effectuer une recherche systématique d'IST (telles que *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*...) chez les femmes à haut risque
- donner une antibioprophylaxie lors de l'insertion du DIU si nécessaire.
- procéder à une asepsie rigoureuse des voies génitales basses au moment de la pose et faire une pose en douceur
- surveiller les femmes porteuses de DIU
- enfin, les informer de la nécessité de consulter rapidement en cas de leucorrhées purulentes et/ou malodorantes, métrorragies ou douleurs pelviennes (123).

CONCLUSION

Le DIU est un moyen de contraception né en 1928. C'est une méthode très efficace et réversible. Il en existe 2 types : hormonal et au cuivre, ayant chacun avantages et inconvénients. Les différents DIU présents sur le marché permettent aujourd'hui une insertion dans toutes tailles et toutes formes d'utérus, même chez les nullipares. Comme pour les autres moyens de contraception, il n'est pas dénué de tout risque, notamment du risque infectieux.

Au niveau de la flore vaginale, les 2 types de DIU peuvent augmenter le portage à *Candida albicans*, tandis que seul le DIU au cuivre augmenterait le taux de vaginose bactérienne dans les cas de perte de sang augmentée.

Mais le plus inquiétant sont les infections génitales hautes et le risque d'en développer est multiplié par 6 dans les 20 jours post-insertion. En effet le DIU va traverser le col utérin, frontière entre un milieu riche en bactéries (vagin) et un milieu stérile (utérus). La pose ayant lieu tous les 5 à 10 ans (en fonction du type de DIU), cela permet de diminuer l'incidence de ces IGH.

En revanche, il existe une maladie spécifique du DIU : l'actinomyose pelvienne. Rare mais grave, cette maladie peut se présenter comme une tumeur et se développe après plusieurs années de portage du DIU.

La prise d'antibiotiques en prophylaxie pour la pose du DIU n'est aujourd'hui pas recommandée, sauf dans certains cas.

Si l'on ne peut pas maîtriser un éventuel changement de flore, on peut tout de même réduire au maximum ce risque d'infections hautes grâce à une recherche systématique d'IST chez les femmes à haut risque (par exemple les femmes à partenaires multiples), au respect des contre-indications et des règles de pose (comme l'asepsie rigoureuse des voies génitales basses lors de l'insertion), et à un suivi régulier de ces femmes. Elles doivent par ailleurs être averties de l'importance de consulter le plus vite possible en cas de douleurs pelviennes, de leucorrhées ou de saignements inhabituels.

Peut-être existera-t-il un jour une contraception 100% efficace et 100% inoffensive...

LEXIQUE

adhérence : tissu conjonctif reliant anormalement 2 organes entre eux, et pouvant provoquer en fonction de sa localisation, douleur, occlusion intestinale... Les adhérences peuvent se former suite à un processus inflammatoire, un acte chirurgical, une maladie comme l'endométriose.

aménorrhée : absence de règles

anorectite : inflammation de l'anus et du rectum

biopsie endométriale : prélèvement d'un fragment de l'endomètre (muqueuse tapissant l'intérieur de la cavité utérine)

biopsie fimbriale tubaire : prélèvement au niveau de la fimbria (frange de tissu conduisant de l'ovaire aux trompes de Fallope)

céphalées : maux de tête

chorioamniotite : inflammation aigüe des membranes et du chorion placentaires

coloration de Gram : technique qui permet, par application d'une coloration sur un échantillon fixé sur une lame, d'observer et de classer les bactéries présentes dans l'échantillon en fonction du type de paroi de la bactérie. En effet, après coloration, les bactéries à paroi épaisse apparaissent en violet au microscope, elles sont dites Gram positif, tandis que les bactéries à paroi moins épaisse, dites Gram négatif, apparaissent en rose pale.

coton tige de Dacron : écouvillon à embout en polyester

culdoscopie : coélioscopie faite à travers le cul de sac postérieur du vagin

doppler : examen permettant d'explorer le flux sanguin dans les artères et les veines, et de déceler un éventuel obstacle à la bonne irrigation des organes

dysurie : difficulté à uriner

dysménorrhées : règles douloureuses

échographie : méthode d'exploration non invasive basée sur l'utilisation des ultrasons

micro-organisme pathogène : micro-organisme qui entraîne une maladie

hypoplasie : croissance insuffisante d'un tissu ou d'un organe

hyperménorrhée = ménorragie : menstruations trop abondantes (en quantité et/ou en durée)

IgG anti chlamydiae : les immunoglobulines G anti chlamydiae sont des anticorps fabriqués par l'organisme en réponse à une infection à *Chlamydia trachomatis*

Indice de Pearl : indice mesurant l'efficacité d'une méthode contraceptive

Sa formule = nombre de grossesses/ (nombre total de cycles observés par l'ensemble des femmes étudiées, le tout rapporté à 1 an)

ou encore = (nombre de grossesses * 1200)/ nombre de mois d'utilisation

Le résultat est exprimé en grossesses pour 100 femmes/an.

Il est compris entre 0 (aucune grossesse accidentelle en utilisant la méthode pendant un an) et 1200 (toutes les femmes de l'étude ont eu une grossesse accidentelle le premier mois). Donc plus l'indice de Pearl est proche de 0, plus la méthode contraceptive est efficace

IRM : l'imagerie par résonance magnétique est un examen permettant de réaliser des images des organes (et tissus mous) en 2 ou 3 dimensions, et donc de visualiser avec une grande précision des lésions très fines, invisibles au scanner.

laparoscopie = coelioscopie :

Cette méthode chirurgicale permet par 3 incisions au niveau du ventre, d'insérer un laparoscope (=coelioscope = système optique relié à un écran extérieur), une paire de ciseaux, des pinces ou autres instruments afin d'observer l'intérieur de l'abdomen et/ou de réaliser une intervention chirurgicale.

A différencier de la laparotomie qui consiste à ouvrir le ventre.

leucorrhée : écoulement blanchâtre d'origine vulvo-vaginale, parfois purulent

maladie trophoblastique :

trophoblaste = couche superficielle et nourricière du placenta

maladie trophoblastique = ensemble de lésions placentaires caractérisées par une prolifération et une maturation anormale du trophoblaste et aux cancers dérivés du trophoblaste

mastodynie : douleur mammaire uni ou bilatérale

métrorragie : écoulement de sang en dehors de la période des règles

myomectomie : ablation d'un fibrome (myome) tout en conservant l'utérus

PCR : technique de biologie moléculaire qui permet de dupliquer en grand nombre une séquence d'ADN ou d'ARN connue. Elle permet donc de détecter une bactérie ou de mesurer une charge virale par exemple

scanner : examen qui donne des images en coupe d'un organe, ce qui permet d'obtenir plus de précisions sur l'étendue d'une lésion ou sur sa localisation par rapport à une radio- ou une échographie

séborrhée : sécrétion excessive de sébum par les glandes sébacées de la peau

sérologie : recherche d'anticorps dans le sérum sanguin

sténose cervicale : rétrécissement de l'orifice du col de l'utérus

BIBLIOGRAPHIE

1. [En ligne] <https://www.filsantejeunes.com/qu-est-ce-que-c-est-5924>.
2. [En ligne] <http://www.smile-condoms.com/francais/histoire/histoire.htm>.
3. [En ligne] https://fr.m.wikipedia.org/wiki/Dispositif_intra-utérin.
4. [En ligne] <https://www-lexpress-fr.cdn.ampproject.org>.
5. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. pp. 95-97.
6. **Meirik, Olav.** Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception*. Elsevier, 2007, 75, p. S41.
7. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/qzwwkmRPwZ9qh4Y89>.
8. [En ligne] <https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcSW7EILnp7JTqNC5f-5CPCUeqCOJZJKD7CTUG5B80EqJ1RdTmYebA>.
9. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 224.
10. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/1PfiLJKLf3M9t6>.
11. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 203.
12. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 2.
13. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 14.
14. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 222.
15. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 5.
16. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 227.
17. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 205.
18. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 39.
19. **HAS.** Méthodes contraceptives - HAS. [En ligne] 2013 - dernière modification novembre 2017. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2clics.pdf.
20. [En ligne] <https://www.choisirsacontraception.fr//moyens-de-contraception/le-sterilet-diu.htm>.
21. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. pp. 219-220-298.
22. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 298.
23. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 229.
24. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. pp. 230-231.
25. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 230.
26. [En ligne] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66349230&typedoc=N>.
27. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 81.
28. **Dr Geoffroy, Robin.** Contraception intra-utérine. Lille : s.n.
29. **Association Nationale de Formation Médicale Continue.** Tableau stérilets Mise à jour Janvier 2019. [En ligne]
30. **Laboratoire 7 MED .** *Fiche d'équivalence DIU 7 MED*. 2015.
31. **Bayer.** *Jaydess, système intra-utérin au lévonorgestrel 13,5mg*. 2014. fiche d'information de commercialisation.
32. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/nbFqZQFUKnvmktLA6>.
33. [En ligne] https://www.vidal.fr/actualites/22673/contraception_kyleena_19_5_mg_nouveau_syste_intra_uterin_de_levonorgestrel/.
34. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 220.
35. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/2mCQYVsn3LKVA8qR7>.
36. [En ligne] <https://www.gynandco.fr/la-pose-et-le-retrait-du-sterilet-comment-ca-se-passe/>.
37. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 219.
38. **HAS.** Contraception chez la femme en post-partum. juillet 2013. p. 3. fiche mémo.
39. **Serfaty, David.** *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 7.

40. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 79.
41. [En ligne] <https://www.choisirsacontraception.fr>.
42. **Serfaty, David**. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 225.
43. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 223.
44. **Joual, A., et al.** Migration intravésicale d'un dispositif intra-utérin compliquée d'une lithiase. *Progrès en Urologie*. 2004, Vol. 14, pp. 374-375.
45. **Serfaty, David**. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 78.
46. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/gxwoSWJWh38RUBJv7>.
47. **Quentin, R.** Ecologie bactérienne vaginale: nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique*. Novembre 2006, Vol. Tome XXX, p. 5.
48. [En ligne] http://www.aly-abbara.com/livre_gyn_obs/termes/hygiene/flore_vaginale/flore_vaginale_pH.html.
49. [En ligne] <http://www.microbiologie-medicale.fr/produits-pathologiques/prelevement-genitaux.html>.
50. **Quentin, R.** Ecologie bactérienne vaginale: nature, exploration et prise en charge des déséquilibres. *Extrait des Mises à jour en Gynécologie et obstétrique*. Novembre 2006, Vol. Tome XXX, p. 7.
51. **Lepargneur, J.-P. et Rousseau, V.** Rôle protecteur de la flore de Döderlein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. Septembre 2002, Vol. 31, 5, pp. 485-494.
52. cours sur la flore de Döderlein.
53. **Donders, G., et al.** Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017, p. 44.
54. —. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017, p. 45.
55. —. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017, p. 46.
56. —. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017, p. 43.
57. —. Influence of contraceptive choice on vaginal bacterial and fungal microflora. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017, p. 47.
58. [En ligne] <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/candidoses>.
59. **Candidoses. Association française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie**. 2014, p. 8.
60. [En ligne] <https://www.pharmaciengiphar.com/maladies/gynecologie/infections-gynecologiques/mycoses-genitales>.
61. **Bohbot, J.-M.** Vaginose bactérienne. *Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale*. décembre 2007, Vol. 2007, p. 141.
62. **Hache, Priscilla.** *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. p. 12.
63. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. pp. 8-9.
64. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. p. 60.
65. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. p. 10.
66. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. pp. 17-18.
67. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. p. 13.
68. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes*. 2008. p. 14.

69. **Matton, Emilie.** *Traitements, prévention et conseils à l'officine dans la prise en charge des candidoses vulvovaginales.* 2018. p. 29.
70. **Hache, Priscilla.** *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 15.
71. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 16.
72. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 20.
73. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 17.
74. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 21.
75. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. pp. 21-23.
76. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. pp. 23-24-25-26.
77. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 26.
78. —. *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. pp. 28-29.
79. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/koYt5uoPd1JxDYf97>.
80. **Hache, Priscilla.** *Origine multifactorielle de la vaginose bactérienne, infection banale aux conséquences lourdes.* 2008. p. 29.
81. **Centre de Planification, CHRU Lille.** *Pertes vaginales (Vaginose bactérienne, Candidose vulvo-vaginale, Trichomonase).* 2008. p. 7.
82. **Bohbot, J.-M.** Vaginose bactérienne. *Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale.* décembre 2007, Vol. 2007, p. 142.
83. **Centre de Planification, CHRU Lille.** *Pertes vaginales (Vaginose bactérienne, Candidose vulvo-vaginale, Trichomonase).* 2008. p. 8.
84. **Bohbot, J.-M.** Vaginose bactérienne. *Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale.* décembre 2007, 2007, p. 143.
85. [En ligne] <https://www.laboratoiresiprad.com/produits/physioflor/>.
86. [En ligne] <https://www.revuegenesis.fr/une-nouvelle-approche-dans-la-prevention-des-ecidives-de-vaginose-bacterienne/>.
87. **Meirik, Olav.** Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* Elsevier, 2007, 75, p. S46.
88. **Bleu, Géraldine.** Infections Sexuellement Transmissibles. Lille : s.n., 2012.
89. [En ligne] <https://images.app.goo.gl/zJtWm4escNVBrLpG7>.
90. **Serfaty, David.** *Contraception.* 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 335.
91. —. *Contraception.* 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 313.
92. **Meirik, Olav.** Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* Elsevier, 2007, 75, p. S43.
93. —. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* Elsevier, 2007, 75, p. S42.
94. —. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* Elsevier, 2007, 75, p. S44.
95. —. Intrauterine devices - upper and lower genital tract infections. *Contraception.* Elsevier, 2007, 75, p. S45.
96. **Serfaty, David.** *Contraception.* 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 314.
97. —. *Contraception.* 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 330.
98. **Judlin, P.** Infections génitales : quoi de neuf? *Réalités en Gynécologie-Obstétrique.* Mars/Avril/Mai 2013, 168, p. 23.
99. **Serfaty, David.** *Contraception.* 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 306.

100. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 331.
101. [En ligne] <https://www.em-consulte.com/en/article/773196>.
102. **Serfaty, David**. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 332.
103. **Judlin, P.** Infections génitales: quoi de neuf? *Réalités en gynécologie-obstétrique*. Mars/Avril/Mai 2013, 168, p. 24.
104. —. Infections génitales: quoi de neuf? *Réalités en gynécologie-obstétrique*. Mars/Avril/Mai 2013, 168, p. 25.
105. —. Infections génitales: quoi de neuf? *Réalités en gynécologie-obstétrique*. Mars/Avril/Mai 2013, 168, pp. 25-26.
106. **Serfaty, David**. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 334.
107. **Judlin, P.** Infections génitales: quoi de neuf? *Réalités en gynécologie-obstétrique*. Mars/Avril/Mai 2013, 168, p. 26.
108. **Boyanova, Lyudmila, et al.** Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 614.
109. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 616.
110. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, pp. 614-615.
111. **Michel, P.** Actinomyose pelvienne révélée par une pelvipéritonite. *Annales de chirurgie*. Elsevier, 2004, Vol. 129, 2, pp. 96-99.
112. **Boyanova, Lyudmila, et al.** Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 618.
113. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 617.
114. [En ligne]
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/dd/Actinomyces_israelii.jpg/1200px-Actinomyces_israelii.jpg.
115. [En ligne] http://microbe-canvas.com/uploads/image/bacterien/actinomyces-graevenitzii/actinomyces-graevenitzii_an-74-75_cult-3-2_f-350x220.jpg.
116. **Boyanova, Lyudmila, et al.** Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, pp. 618-619.
117. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, pp. 619-620.
118. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 620.
119. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 619.
120. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 621.
121. —. Actinomycosis: a frequently forgotten disease. [éd.] Future Medicine Ltd. *Future Microbiology*. 2015, Vol. 10, 4, p. 623.
122. **Serfaty, David**. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. pp. 225-315.
123. —. *Contraception*. 4e édition. s.l. : Elsevier Masson. p. 316.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : LECOMTE
Prénom : Aurélie

Titre de la thèse : Les complications infectieuses du Dispositif Intra-Utérin

Mots-clés :

Dispositifs intra-utérins (les différents types de DIU, mode d'action, contre-indications), flore vaginale saprophyte, infections génitales basses (*Candida albicans*, vaginose bactérienne, *Chlamydia trachomatis*), infections génitales hautes (symptômes, diagnostic, traitement des IGH ; actinomycose)

Résumé :

Le dispositif intra-utérin (DIU), au cuivre ou hormonal, est efficace et réversible, mais c'est le moyen de contraception qui comporte le plus de complications infectieuses. Au niveau de l'appareil génital bas, les deux types de DIU augmentent le taux de portage à *Candida albicans*, tandis que seul le DIU au cuivre augmente le risque de vaginose bactérienne, notamment dans les cas d'hyperménorrhées. Les complications les plus graves sont les infections génitales hautes (IGH), dont le risque est multiplié par 6 dans les 20 jours qui suivent l'insertion, puis redescend à la normale après. Les micro-organismes retrouvés sont les bactéries responsables d'IST ainsi que les bactéries de la flore vaginale saprophyte. Autre infection haute mais plus tardive : l'actinomycose pelvienne, spécifique du DIU, rare mais grave.

Membres du jury :

Président : Mme Neut Christel, Maître de Conférences en Bactériologie, HDR, Faculté de pharmacie de Lille

Assesseur(s) : Mme Standaert Annie, Maître de Conférences en Parasitologie, Faculté de pharmacie de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Mr Warnault Nicolas, pharmacien adjoint d'officine, Pharmacie de l'Atrium à Grande-Synthe