

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
Médicale**

—

**Volume 2007
publié le 12.12.2007**



*TRENTE ET UNIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2007*

Chlamydiae et mycoplasmes, dépistage... Et après ?

P. JUDLIN *
(Nancy)

INTRODUCTION

Chlamydia trachomatis (CT) et les mycoplasmes sont des micro-organismes fréquemment isolés au niveau de l'appareil génital. Ces bactéries, qui ont certes en commun d'être des germes à développement intracellulaire, sont souvent comparées – voire confondues. Les mycoplasmes sont souvent comparés à CT et considérés comme des pathogènes sexuellement transmissibles. Nous verrons que la situation est en fait plus nuancée.

CONTEXTE ET SITUATION ACTUELLE DES INFECTIONS GÉNITALES

La situation actuelle des infections génitales est assez mal connue en France, faute d'un observatoire national. Ceci rend, par exemple,

* Pôle de Gynécologie, Obstétrique et Reproduction. Maternité Régionale Universitaire de NANCY – 10 rue du Docteur Heydenreich – 54000 NANCY, France

difficile l'appréciation du nombre d'infections génitales hautes (IGH), d'autant que la quasi-totalité des IGH non compliquées ne sont plus hospitalisées, contrairement à ce qui se passait il y a 15 ans. Même si les comparaisons entre pays sont délicates car l'incidence des principaux pathogènes peut varier significativement d'un pays à l'autre, on dispose en revanche de données concernant d'autres pays, plus ou moins comparables, scandinaves et anglo-saxons. Au Royaume-Uni, une salpingite aiguë (SA) serait le motif de consultation du médecin généraliste dans 1,7 % des cas chez les femmes de 16-46 ans. En Suède, une politique de dépistage systématique de *C. trachomatis* (CT) a permis d'obtenir une baisse de 50 % des IGH. Entre 1975 et 1996, les hospitalisations pour IGH y ont diminué de 10 à 0,4 ‰. En Norvège, les campagnes de prévention et de dépistage des chlamydioses chez les adolescents ont entraîné une diminution de 75 % des IGH (1995). Les hospitalisations y ont été réduites de 35 % entre 1990-92 et 2000-02, mais la part des formes compliquées a significativement augmenté durant la même période, passant de 26 à 43 %. La situation des USA est relativement différente de celle des pays de l'Union européenne : il existe un fort contraste entre les populations d'origine caucasienne, chez qui le risque d'IGH est assez comparable à celui des pays européens, et les milieux plus défavorisés ou d'immigrés où les IGH restent fréquentes, majoritairement dues à CT et *N. gonorrhoeae*. À titre indicatif, le coût – très élevé – de la prise en charge des SA et de leurs conséquences y était estimé à 1,88 milliards de dollars en 1998, pour plus d'un million de nouveaux cas par an. Des modélisations américaines estiment le coût vie entière d'un cas de SA et des complications et séquelles éventuelles entre 1 060 et 3 180 dollars.

C. TRACHOMATIS : MALADIE SILENCIEUSE OU FAUX PROBLÈME ?

Chlamydia trachomatis (CT) est un micro-organisme intracellulaire responsable de la plus fréquente des IST bactériennes. Nous ne développerons pas ici ses particularités pour ne retenir que les points influençant la prise en charge et le dépistage. CT peut se localiser à tous les niveaux de l'appareil génital ainsi que dans l'urètre (et plus rarement de la prostate ou du testicule chez l'homme).

Sur le plan épidémiologique, le facteur de risque essentiel des chlamydioses urogénitales est l'âge jeune chez les sujets sexuellement actifs. De façon assez comparable à ce qu'on observe dans les infections à papillomavirus (HPV), la prévalence est maximale durant les premières années de la vie sexuelle ; les autres paramètres tels que le nombre de partenaires « vie entière » et le mode de contraception revêtent une moindre importance, et interviennent également mais dans une moindre mesure.

Dans les années 1970-80, la prévalence de CT au niveau urogénital était très élevée chez les adolescents et jeunes adultes sexuellement actifs, atteignant souvent des taux de 10 à 20 %. Les modifications de comportement induites par l'infection VIH ont fait baisser très sensiblement l'incidence des IST bactériennes et des IGH dans la plupart des pays développés. Dans les années 1990, la prévalence des infections à CT et des gonococcies avait atteint un nadir. Mais depuis 1995 la tendance s'est inversée et le nombre de chlamydioses urogénitales est en constante augmentation selon les chiffres du réseau de surveillance RÉNACHLA, avec notamment une hausse de 10,7 % des prélèvements positifs chez les femmes entre 2001 et 2003. En France, selon les chiffres indiqués par l'ANAES en 2003, la prévalence varie entre 0,5 et 9,1 % chez les femmes asymptomatiques et de 10,2 à 18 % en cas de signes d'infection urogénitale . Elle est maximale chez les femmes de 18-24 ans et les hommes de 25-30 ans, et elle varie avec le type de populations étudiées (centre de planification, centres de dépistage des IST, médecins libéraux...). Le coût financier social et psychologique des chlamydioses et de leurs conséquences (IGH, stérilités, GEU, douleurs pelviennes chroniques...) est important. L'ANAES a calculé, à partir des données PMSI de 2002, que le coût direct des GEU attribuables à CT était d'environ 6,89 millions d'euros, celui d'une tentative de fécondation *in vitro* entre 2300 et 4 600 € par tentative ; la charge financière des IGH n'a pu être calculée, la plupart des cas étant traitée en ambulatoire. Aux USA à la même époque, des modélisations américaines estimaient le coût vie entière d'un cas d'IGH et des complications et séquelles éventuelles entre 1 060 et 3 180 dollars.

La propagation de CT et sa gravité résultent de sa découverte tardive, avec un retentissement plus grave chez la femme que chez l'homme. La contamination passe inaperçue dans plus de 60 % des cas et peut se révéler par une IGH qui peut se compliquer de lésions tubopelviennes. CT est en effet le pathogène potentiellement le plus

délétère pour les trompes de Fallope. Alors même qu'il n'entraîne *in vitro* que des lésions tubaires assez limitées, il est fréquemment responsable *in vivo* de séquelles tubaires majeures et irréversibles. Les lésions scléro-atrophiques induites au niveau tubaire ne sont pas dues à sa virulence directe mais aux phénomènes immuno-allergiques locaux – par l'intermédiaire d'un complexe effecteur multifactoriel (lymphocytes T et B, cytokines, TNF, *Heat Shock Proteins...*) – que sa présence va déclencher, à partir du système immunitaire local spécifique de la trompe. Il semble exister des variations significatives des moyens naturels de défenses vis-à-vis des agents infectieux selon les sujets. Après activation, ces mécanismes immunitaires vont évoluer pour leur propre compte même si une antibiothérapie efficace a, dans l'intervalle, éradiqué CT qui n'existe alors plus que sous forme de corps élémentaires.

Sur le plan clinique, CT est totalement asymptomatique dans 60 à 75 % des cas. Ce point est très important et justifie l'intérêt de politiques de dépistage ne se contentant pas de tester les sujets symptomatiques. Chez la femme, CT peut entraîner une urétrite dont les signes fonctionnels sont souvent discrets : dysurie, brûlures mictionnelles... L'endocervicite – associée ou non à une exocervicite – constitue probablement la localisation la plus fréquente ; elle peut entraîner des leucorrhées et /ou des saignements provoqués. La localisation cervicale peut constituer le point de départ d'une infection génitale haute (IGH), qui peut prendre la forme d'une endométrite ou d'une salpingite. Les IGH à *Chlamydia* « aiguës » s'accompagnent généralement des signes fonctionnels peu intenses : douleurs pelviennes aux caractéristiques très variables avec ou sans signes de cervicites. L'examen clinique montre de façon inconstante une douleur à la palpation et/ou à la mobilisation de l'utérus, une infiltration douloureuse des culs-de-sac latéraux.

Le risque de développer une atteinte annexielle à partir d'une chlamydie urogénitale basse est assez mal connu. Selon Paavonen, 20 % des femmes ainsi atteintes feraient une salpingite, 3 % développeraient une stérilité séquellaire et 2 % une grossesse extra-utérine. Plus récemment cependant, les travaux de l'équipe de l'EMGO (Institut de Recherche en Médecine Ambulatoire) d'Amsterdam ont sensiblement nuancé ces chiffres : le risque de développer une salpingite varierait de 0 à 72 %. Il serait faible (0 – 4 %) chez les patientes asymptomatiques dans la population générale, plus important (12 – 30%) chez les patientes symptomatiques ou à risques (consultant un centre IST, ou présentant une gonococcie concomitante ou un partenaire symptomatique...) et

très élevé (27 – 72 %) en cas d'interruption volontaire de grossesse. De plus, ces auteurs ont suivi pendant un an 744 patientes porteuses asymptomatiques de CT et ont montré qu'il se produisait une clearance naturelle de l'infection après un an dans 47 % des cas et qu'aucun cas de salpingite aiguë n'était retrouvé dans ce groupe. Il s'agit là d'une notion nouvelle et importante qui, si elle devait être confirmée par d'autres études, pourrait remettre en question la gravité des infections chlamydiennes silencieuses. La discordance entre leurs résultats et ceux des études scandinaves, plus anciennes, tiendrait dans les techniques de diagnostic de CT, nettement plus sensibles et révélant ainsi nombre de sujets porteurs asymptomatiques non pris en compte par les études précédentes.

Le diagnostic des infections à CT est devenu facile et fiable depuis l'apparition des méthodes de biologie moléculaire (techniques d'amplification type PCR, LCR, TMA...). Celles-ci sont en effet très sensibles sans compromettre une excellente spécificité. L'apparition de ces tests a profondément changé la conception d'un dépistage de CT à grande échelle : si les prélèvements génitaux (endocol) ou urétraux restent pertinents lors d'une consultation gynécologique, il est démontré que, dans le cadre de campagnes de dépistage (*screening*), on peut leur substituer un examen sur 1^{er} jet d'urine ou un auto-prélèvement vaginal. Il a été en effet prouvé que ces méthodes simples et bien acceptées ont une sensibilité équivalente à celle des prélèvements urogénitaux conventionnels. Si l'examen sur urine reste la méthode privilégiée de *screening* chez les hommes, l'auto-prélèvement vaginal est à présent considéré comme la méthode de choix – car plus sensible et bien acceptée – chez les femmes et les adolescentes.

Le traitement des chlamydioses urogénitales non compliquées (infections basses) consiste en une prise orale unique d'un gramme d'azithromycine (Zithromax Monodose® : 4 comprimés en une prise). L'azithromycine est un antibiotique de type azalide qui appartient à la famille des macrolides. Les contre-indications sont peu nombreuses et la tolérance bonne. Il présente une très bonne diffusion tissulaire et une demi-vie très longue qui autorise une prescription en une seule prise. Ce traitement est aussi efficace qu'une prise de 7 jours d'une cycline et a considérablement simplifié la prise en charge des *chlamydioses urogénitales* basses et le traitement indispensable du ou des partenaires. Sa simplicité et sa bonne tolérance sont les garants d'une bonne observance qui reste une question épineuse dans le traitement de toutes les infections génitales.

UN DÉPISTAGE : POUR QUI ? COMMENT ?

Avant de définir une politique de dépistage, il convient de vérifier que les critères édictés par l'OMS pour justifier un dépistage sont remplis. Ces critères sont :

- la maladie faisant l'objet d'un dépistage doit être fréquente et poser un problème de santé publique ;
- le dépistage de la maladie à un stade précoce doit apporter un bénéfice pour les sujets atteints ;
- la société peut assurer une prise en charge du dépistage et du traitement des sujets dépistés ;
- les autres méthodes diagnostiques que celles proposées ne sont pas applicables ou entraînent un retard diagnostique préjudiciable ;
- on dispose d'un test de dépistage fiable, peu coûteux, sensible, spécifique, non traumatisant et applicable à la population que l'on souhaite soumettre au dépistage.

Les infections à CT remplissent à l'évidence les critères énoncés ci-dessus. Dès lors, il convient de déterminer quel est le type de dépistage adapté aux caractéristiques de la chlamydie selon la classification de l'OMS :

- dépistage systématique dit « de masse ». Dans le cas particulier du critère d'âge, le dépistage est considéré comme généralisé à la tranche d'âge considérée ;
- dépistage sélectif ou ciblé. La population recrutée est sélectionnée selon certains critères (facteurs de risque...) ;
- dépistage organisé ou communautaire. Dépistage proposé dans la population et s'appuyant sur la participation de volontaires ;
- dépistage opportuniste. Population recrutée lors d'un recours aux soins : visite médicale, centre de santé, médecine du travail...
- dépistage multiple. Recherche simultanée de plusieurs affections, réalisation simultanée de plusieurs tests de dépistage.

Les programmes de dépistage existants varient d'un pays à l'autre. Les pays scandinaves ont été les premiers à instaurer des programmes de *screening* dans les années 1980, à une époque où la prévalence de CT était très élevée. Au Canada, un rapport de synthèse publié en 1996 ne recommandait pas un dépistage systématique mais plutôt un dépistage ciblé (femmes de moins de 25 ans ou de plus de 25 ans avec un nouveau partenaire...), comme d'ailleurs aux USA, les CDC d'Atlanta (2002) et l'*US Preventive Task Force* (2001), de même

que celles publiées en Écosse en 2000. Ces deux dernières instances recommandaient en outre d'étendre le dépistage aux femmes enceintes. Le rythme préconisé du *screening* est généralement annuel. Actuellement en France, la recherche de CT est proposée dans les Centres de Planification et d'Éducation Familiale (CPEF) ainsi que dans les Dispensaire Anti-Vénériens (DAV) et les Centres de Dépistage Anonyme et Gratuit (CDAG). Elle le sera bientôt dans les Centres d'Information, de Dépistage, de Diagnostic et de Traitement des IST (CIDDIST) qui se mettent actuellement en place.

IMPACT DES PROGRAMMES DE DÉPISTAGE

En Suède, la mise en place du programme national a fait baisser la prévalence féminine de CT de 10,7 en 1985 à 3,2 % en 1993. Les résultats observés dans les autres pays cités plus haut sont globalement similaires, avec cependant des différences d'efficacité assez importantes selon le sexe quand le programme concernait aussi les hommes.

En ce qui concerne l'impact du *screening* sur le nombre d'atteintes inflammatoires pelviennes, une étude suédoise a montré que la baisse de prévalence de CT avait été suivie d'une diminution du nombre d'IGH hospitalisées. Des études américaines ont indiqué des résultats similaires mais présentaient des faiblesses méthodologiques relevées dans le rapport de l'ANAES. Enfin, l'impact de ces dépistages sur la diminution du nombre de GEU a été établi en Suède et confirmé par des études américaines. Cependant l'étude de Clark effectuée dans la *US Army* en 2002 ne confirmait pas cet impact positif mais le recul de 18 mois entre le dépistage et l'évaluation des GEU était évidemment trop court.

CAS PARTICULIER DE LA GROSSESSE

Les études disponibles ne comportant pas de biais important sont assez peu nombreuses mais elles démontrent toutes que la recherche systématique de CT – et le traitement si positive – chez la femme enceinte permet de faire significativement diminuer la morbidité

périnatale. Pour ne citer que la plus récente faite aux USA, l'existence d'une chlamydie non traitée augmentait le risque de prématurité (RR = 1,46 avec un intervalle de confiance à 95 % de 1,08-1,99) et de rupture prématurée des membranes (RR = 1,50 ; IC 95 % : 1,03-2,17). Malgré ces résultats probants et arguant du faible nombre d'études, l'ANAES a choisi en 2001 de ne pas recommander la recherche systématique de CT chez la femme enceinte. Cette prudence est regrettable et il nous semble qu'il aurait été scientifiquement justifié de prévoir un *screening* au 1^{er} trimestre au moins chez les gestantes âgées de moins de 25 ans. Quant à la question de l'opportunité de rechercher systématiquement CT chez les jeunes femmes/filles demandant une IVG, il semble exister un consensus scientifique pour considérer qu'un traitement systématique (par azithromycine, par exemple) présente un meilleur rapport coût-efficacité qu'un *screening*.

AU TOTAL, QUE RETENIR DE CES DONNÉES SCIENTIFIQUES ET QUE FAUT-IL PROPOSER POUR LA FRANCE DE 2007 ?

En 2003, l'ANAES terminait son évaluation en indiquant que plusieurs scénarios pouvaient être envisagés ; soit un dépistage des femmes de moins de 25 ans ayant pour but essentiel de faire diminuer les complications des chlamydioses, soit un dépistage simultané des hommes de moins de 30 ans et des femmes de moins de 25 ans pour faire baisser la prévalence tout en notant que l'efficacité d'une telle politique n'est pas prouvée, soit enfin, un dépistage élargi à tous les sujets ayant un nouveau partenaire dans l'année ou plusieurs partenaires. Mais le rapport concluait qu'« une réflexion préalable à l'implantation de ces méthodes, une étude pilote de faisabilité et des travaux de recherche opérationnels devraient être envisagés... » avant de faire quoi que ce soit...

En 2006, l'institut de veille sanitaire (InVS) relançait la question par le biais d'un numéro spécial du *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* (déjà cité) qui débutait par un éditorial intitulé « Dépistage systématique des infections à *Chlamydia trachomatis* : il est temps d'agir ». Malgré ce titre prometteur, et tout en relevant que la technique de l'auto-prélèvement vaginal était efficace et bien acceptée et qu'un dépistage systématique sur le seul critère d'âge avec des tests

d'amplification génique sur urine était coût-efficace à partir d'une prévalence de 3 % mais épargnait des coûts même avec des prévalences de 1 %, les auteurs se contentaient en conclusion de préconiser la généralisation du dépistage dans les centres de planification et d'orthogénie, ce que prévoyait déjà la loi Calmat il y a plus de 20 ans !

En fait, nous savons depuis plus de 30 ans que le seul facteur de risque pour CT est l'âge jeune – 15 à 25 ans – chez les sujets sexuellement actifs. Nous disposons par ailleurs de tests simples, sensibles et spécifiques qui peuvent être utilisés sur urines ou par auto-prélèvement vaginal. Enfin, une prise unique de 4 comprimés de Zithromax Monodose® constitue un traitement efficace et bien toléré des sujets infectés et de leurs partenaires. Un dépistage systématique des 15 à 25 ans devrait donc être mis en place dans ce pays. Le dispositif le plus efficace consisterait à faire appel à la médecine scolaire et universitaire mais leur manque de moyens, la pusillanimité des pouvoirs publics (que vont dire les parents des mineurs ?, comment notifier aux partenaires des sujets positifs ?...) expliquent qu'on se soit contenté d'études préliminaires et de groupes de travail... La recherche de CT pourrait être faite indifféremment sur urine pour tous, ou par auto-prélèvement génital chez les filles. Chez les jeunes femmes de 20 ans et plus, la recherche de CT pourrait être faite en même temps que le frotis cervical surtout si celui-ci est réalisé en milieu liquide. Enfin, si le recours à la médecine scolaire et universitaire s'avère décidément trop compliqué, de très nombreuses expériences ont validé la réalisation d'études à grande échelle où le kit de prélèvement était envoyé par la poste. Ceci pourrait constituer une alternative intéressante pour, comme l'écrit l'InVS, agir enfin.

MYCOPLASMES : MYTHES OU RÉALITÉS ?

Les mycoplasmes sont des très petites bactéries sans paroi rigide ayant des caractéristiques proches de celles de *CT*. Ils sont fréquemment isolés au niveau génital, en particulier chez la femme. Leur originalité tient dans le fait que deux d'entre eux (*Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*) peuvent être, selon les situations, soit de simples commensaux inoffensifs, soit au contraire des pathogènes aux conséquences délétères diverses. Leur pouvoir pathogène a été démontré quand ils sont retrouvés dans le cadre d'une vaginose

bactérienne. En dehors de cette situation spécifique, beaucoup d'inconnues persistent à l'heure actuelle quant à leur rôle pathogène véritable. Certains travaux suggèrent qu'ils sont pourvus d'un pouvoir pathogène facultatif qui ne s'exprimerait qu'en présence d'autres pathogènes dans l'appareil génital. La situation de *M. genitalium* est complètement différente. Il n'est jamais présent à l'état commensal dans la flore vaginale et doit être considéré comme pathogène. Moins bien connu, sa mise en évidence nécessite le recours à des techniques d'amplification génique car les cultures – contrairement aux deux autres mycoplasmes – sont très longues. Son rôle comme pathogène dans les IGH est à présent reconnu.

Il faut étudier séparément la situation de *M. hominis* et *U. urealyticum*, le cas particulier de la vaginose bactérienne (VB) et enfin celle de *M. genitalium*.

***M. hominis* (MH) et *U. urealyticum* (UU) : sont-ils véritablement pathogènes ?**

MH et UU font partie de la flore génitale commensale. La colonisation est plus importante pour *U. urealyticum* (pour lequel elle peut concerner 50 % des femmes adultes) et elle varie en fonction du sexe (plus importante chez la femme), l'âge (rare chez l'enfant, elle augmente après la puberté), les conditions socio-économiques, l'origine géographique. La grossesse est un facteur favorisant. Le fait que ces deux espèces de mycoplasmes puissent être, au niveau génital, soit de simples commensaux soit au contraire des pathogènes doit toujours être pris en compte car il en résulte une grande difficulté à préciser leur rôle exact. Pour ce faire, deux éléments sont déterminants :

- *le site au niveau duquel les mycoplasmes ont été isolés*, car si ceux-ci sont des hôtes habituels de la flore vaginale (et cervicale externe) il n'en va pas de même au niveau de l'appareil génital supérieur où ils sont toujours absents à l'état normal ;
- *la mesure de la concentration du mycoplasme isolé*. Au niveau génital féminin, cette concentration est significativement augmentée à partir de 104 ucc/ml (unités de changement de couleur).

Diagnostic biologique des mycoplasmes

Pour ces deux mycoplasmes génitaux, seules les techniques permettant la mise en évidence de la bactérie ou de ses constituants sont utilisables car on ne peut pas recourir aux méthodes sérologiques (IgG, IgM), contrairement à *M. pneumoniae*. UU et MH sont recherchés par cultures.

Les mycoplasmes sont-ils des germes sexuellement transmissibles ?

Le caractère sexuellement transmissible de MH et UU n'a jamais été démontré et paraît peu vraisemblable. Il n'y a donc pas lieu de considérer ces mycoplasmes génitaux comme des germes sexuellement transmissibles, même chez les partenaires de patientes présentant une infection génitale dont la responsabilité est attribuée aux mycoplasmes. Le parallélisme trop souvent établi avec CT ne repose sur aucune base scientifique.

Rôles supposés de MH et UU dans les infections gynécologiques

Le rôle exact de ces deux mycoplasmes dans les infections génitales est mal connu et la littérature soulève plus d'interrogations qu'elle ne fournit de réponses.

Endocervicite. La majorité des auteurs considèrent qu'ils n'ont pas de rôle pathogène au niveau du canal cervical. Quelques publications, se fondant sur son isolement à des concentrations élevées et en l'absence d'autres pathogènes, concluent qu'UU peut entraîner une cervicite.

IGH. Bien qu'il n'existe pas de consensus, beaucoup d'auteurs considèrent que ces mycoplasmes génitaux peuvent être impliqués dans les IGH, endométrites et salpingites. Il n'a cependant pas été démontré qu'ils pouvaient être le seul pathogène en cause. La notion qui prévaut à l'heure actuelle est que ni MH ni UU n'ont le rôle de pathogène principal dans les IGH mais que, en présence d'autres micro-organismes, leur pouvoir pathogène peut s'exprimer. Ce postulat, largement admis, ne repose cependant sur aucune base scientifique indiscutable. Le recours systématique à des antibiothérapies

probabilistes à large spectre (actives sur les germes intracellulaires) rend difficile toute évaluation sur leur rôle exact.

MH et UU et infertilité

Les données scientifiques disponibles sont trop parcellaires, voire contradictoires et ne permettent pas d'aboutir à des conclusions indiscutables.

- Ces mycoplasmes pourraient induire un état inflammatoire potentiellement délétère pour les gamètes. Différents travaux, et notamment ceux de l'équipe de S.S. Witkin ont montré une élévation significative et potentiellement délétère des facteurs de l'inflammation au niveau de la flore vaginale de femmes infertiles. Cependant, la plupart des patientes ainsi étudiées étaient aussi porteuses d'une VB et celle-ci était probablement la véritable cause de cette inflammation. À l'inverse, une étude des facteurs de l'inflammation (interleukines, TNF, interférons...) dans le liquide séminal de patients hypofertiles ne montre pas de différences qu'il y ait ou non présence de mycoplasmes (MH et UU). Les auteurs en concluent à une simple colonisation.
- Différents travaux et notamment ceux de l'équipe canadienne de C. A. Lingwood ont établi que les mycoplasmes induisaient, chez l'animal et dans l'espèce humaine, des altérations fonctionnelles du sperme (par l'intermédiaire notamment des sulfolipides). Il en résulterait une inhibition de la capacité de reconnaissance des ovocytes. Chez l'animal, les mycoplasmes présents dans le sperme peuvent être transmis à l'embryon au cours de processus de fécondation *in vitro* et infecter celui-ci. L'adjonction d'antibiotiques au milieu de culture s'avérait inefficace pour éradiquer l'infection à mycoplasmes des embryons.
- Enfin, une étude effectuée chez la souris a montré que, lorsque les ovocytes étaient fécondés *in vitro* par des spermatozoïdes infectés par UU, il se produisait une réduction significative du nombre d'embryons atteignant le stade blastocyttaire.

En résumé, il existe des arguments faisant craindre que ces mycoplasmes génitaux, lorsque présents dans le sperme (et peut-être également dans l'appareil génital féminin), puissent avoir un rôle délétère sur la fécondation et le développement embryonnaire. Mais ces constatations ne sont étayées par aucune étude clinique indiscutable.

MH et UU et infections obstétricales

Le portage vaginal est très fréquent durant la grossesse : UU est isolé chez 29 à 81 % des gestantes et MH, moins fréquent, chez 2,3 à 50 % des femmes enceintes. La très grande variation des chiffres s'explique probablement par des différences de techniques de prélèvements et par des prévalences très variables d'une population à l'autre. On considère classiquement qu'ils peuvent être à l'origine de complications obstétricales : accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes (et chorio-amnionite) et endométrite du post-partum. Là encore, le fait que le portage génital soit très fréquent rend difficile d'imputer formellement ces complications (pour lesquelles on sait qu'il est souvent malaisé de déterminer la véritable étiologie) aux seuls mycoplasmes. Plusieurs études et notamment celle d'Eschenbach ont montré que le traitement d'UU par érythromycine durant la grossesse ne diminuait pas le risque d'accouchement prématuré. À l'opposé, une abondante littérature existe qui met en évidence la responsabilité de la VB dans la survenue des complications obstétricales. Or, en cas de VB, la flore vaginale comporte très souvent la présence de mycoplasmes. Il est, dès lors, difficile de déterminer la responsabilité respective des mycoplasmes et des anaérobies dans la survenue des complications obstétricales. Le fait, étayé par des études fiables, qu'un traitement de la VB (au début de la gestation) par du métronidazole – inefficace vis-à-vis des mycoplasmes – entraîne une diminution significative du nombre de ces complications incite à penser que les anaérobies en sont les véritables responsables.

L'étude prospective de P. Jacqui, déjà citée, résume bien les connaissances actuelles. UU est significativement associé au risque de rupture prématurée des membranes et MH à la survenue d'endométrites du post-partum. La responsabilité de ces mycoplasmes dans les chorio-amnionites n'a pas pu être affirmée. Un des points forts de cette étude tient dans le fait que les concentrations des mycoplasmes isolés sont indiquées ($< 10^3$, entre 10^3 et 10^5 , $> 10^5$). On constate ainsi que, dans plus de la moitié des cas où UU a été isolé, la concentration microbienne est inférieure à 10^3 ucc/ml, taux non significatif pour beaucoup de microbiologistes. En ne retenant que les cas où la concentration est élevée, on modifierait probablement les conclusions de ce travail. Un autre élément confirmant la difficulté d'apprécier le rôle pathogène de ces mycoplasmes est fourni par l'évaluation de l'efficacité d'un traitement antibiotique pour faire disparaître le portage ou surtout pour prévenir les complications obstétricales chez les patientes porteuses de mycoplasmes. Les travaux disponibles montrent

que l'érythromycine et l'azithromycine n'ont eu aucune efficacité pour diminuer la prévalence des mycoplasmes au niveau de la flore génitale (contrairement à la clindamycine vis-à-vis des MH), la survenue d'un accouchement prématuré, le risque de transmission materno-fœtale ni le taux de complications néonatales. Ceci tendrait à démontrer que les mycoplasmes ne jouent qu'un rôle accessoire de cofacteur dans la survenue de pathologies obstétricales (sauf pour les endométrites du post-partum dues à MH).

Les infections pédiatriques à mycoplasmes ne seront pas traitées ici.

Cas particulier de la vaginose bactérienne (VB)

La VB, encore parfois appelée improprement « vaginite à *Gardnerella* » n'est pas une infection génitale mais correspond à un déséquilibre de la flore vaginale aux dépens des lactobacilles qui en sont habituellement l'espèce bactérienne majoritaire. En lieu et place de ceux-ci prolifèrent de nombreuses espèces bactériennes, essentiellement des anaérobies, mais aussi d'autres micro-organismes comme *Gardnerella vaginalis* et MH (retrouvé dans 2/3 des cas). UU peut également être présent, mais dans une moindre mesure. Si la VB peut être à l'origine – ou favoriser – différents types d'infections pelviennes (cellulites pelviennes après hystérectomie, accouchements prématurés...), il semble que ce sont les anaérobies et non les mycoplasmes qui sont en cause dans la survenue de ces complications. La VB a longtemps été considérée comme favorisant la survenue d'une infection génitale haute, mais cette notion est à présent remise en cause.

M. Genitalium (MG) : le vrai mycoplasme pathogène

Contrairement à MH et UU, MG semble posséder un pouvoir pathogène indiscutable. Le rôle de MG a été longtemps ignoré ou sous-estimé : contrairement à MH et UU mis en évidence par cultures, MG n'est, en pratique, retrouvé que par des méthodes PCR spécifiques (les cultures sont possibles mais très longues et difficiles). Ces techniques PCR n'étant pas réalisables en routine, la place exacte de MG dans les infections génitales a été longtemps mal connue et reste probablement sous-estimée.

Selon les études disponibles, MG est un pathogène fréquemment isolé chez les jeunes sexuellement actifs et il se transmet par voie sexuelle. Une récente étude américaine sur des adolescentes

(14-17 ans) et leurs partenaires isolait MG chez 13,6 % des filles (symptomatiques ou non) avec un risque corrélé au nombre de partenaires. Une étude de prévalence suédoise a été réalisée dans un centre d'IST et dans un groupe de femmes consultant pour frottis cervical. Les taux étaient respectivement de 6 % (10 % pour CT) et 0 % (2 %). Une autre, effectuée dans un autre centre d'IST, trouvait des prévalences de 6,3 % (femmes) et 6 % (hommes). Une évaluation en 2007 de la prévalence de MG dans un échantillon représentatif de la population jeune américaine trouvait un taux de 1,1 % (chez des sujets tous asymptomatiques) à comparer aux 0,4 % et 4,2 % pour le gonocoque et CT respectivement. Chez les sujets sans activité sexuelle la prévalence n'était que de 0,05 %, alors que celle-ci augmentait de 10 % avec chaque partenaire supplémentaire.

Sur le plan clinique, les infections à MG sont très semblables à celles causées par CT : la plupart sont des cervicites ou des urétrites, le plus souvent asymptomatiques. MG est aussi à l'origine de cas d'IGH et d'infertilité séquellaire. Une étude danoise, étudiant les anticorps anti-MG chez des patientes présentant une infertilité tubaire comparée à des témoins, allait dans le même sens et les auteurs concluaient que MG constituait un facteur de risque indépendant de lésions tubaires.

Comme indiqué plus haut, MG se recherche par techniques PCR. Une étude a montré qu'un *screening* sur 1^{er} jet d'urine s'avérait très efficace et sensible chez l'homme mais devait être associé à un prélèvement cervical chez la femme.

Faut-il proposer un dépistage systématique de MG selon les mêmes critères que CT ? Cela semblerait assez logique compte tenu des données récemment publiées qui confirment la grande similarité (prévalence, facteurs de risques, conséquences cliniques) mais les données épidémiologiques dans la population générale font encore défaut, en France notamment. De plus, les kits PCR ne sont pas encore disponibles partout. Il ne paraît donc pas raisonnable de proposer dès maintenant un dépistage généralisé alors même que celui de CT n'est pas établi. En revanche, il semble nécessaire de le proposer dès maintenant aux patients consultants les CPEF ou les centres d'IST (CDAG, CIDDIST...).

CONCLUSION

Concernant CT, tous les travaux réalisés depuis plus de 30 ans, toutes les expériences menées en Europe et en Amérique du nord ont apporté la preuve qu'il était responsable de la première IST bactérienne et que la seule façon d'en faire baisser la prévalence, les complications et séquelles était d'instaurer un dépistage systématique à tout le moins chez les femmes de 15 à 25 ans. Comme le rappelait l'InVS en 2006, une telle politique serait coût-efficace compte tenu des prévalences estimées en France. L'obstacle à la mise en place d'une telle initiative est malheureusement d'ordre politique et logistique. La France découvre avec beaucoup de retard ce qu'est la santé publique et ne dispose ni des financements ni des moyens (où est la médecine scolaire ?) pour mettre en place une politique efficace à l'image des Pays-Bas, de la Scandinavie ou du Canada...

Pour ce qui est des mycoplasmes, il est évident que seul MG est un véritable pathogène sexuellement transmissible qui justifiera peut-être un jour un dépistage couplé à celui de CT. Mais les données épidémiologiques sont encore insuffisantes et les moyens de diagnostic trop limités pour le proposer raisonnablement actuellement.

Résumé

Les chlamydioses urogénitales constituent la plus fréquente des infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes. Souvent asymptomatiques, elles touchent essentiellement les sujets jeunes de 15 à 25 ans sexuellement actifs. Elles peuvent se compliquer d'infections génitales hautes avec des risques non négligeables d'atteintes tubaires définitives responsables de nombreux cas d'infertilité. Le diagnostic de C. trachomatis a été considérablement amélioré et simplifié par les tests biologiques d'amplification (PCR, LCR...) spécifiques et sensibles qui peuvent être utilisés sur le 1^{er} jet d'urine ou sur un échantillon vaginal auto-prélevé, très pratique dans le cadre de dépistages à grande échelle (screening). En France, compte tenu des données épidémiologiques et de l'expérience des autres pays, il faudrait mettre en place un dépistage systématique chez les sujets de 15 à 25 ans, si possible en s'appuyant sur la médecine scolaire et universitaire.

La situation des mycoplasmes est plus complexe. M. hominis et U. urealyticum sont des germes commensaux habituels de la flore vaginale et leur rôle pathogène – en dehors de la situation de vaginose bactérienne – est discutable et difficile à établir. En revanche, M. genitalium, qui n'est pas recherché en routine, constitue un véritable pathogène qui assez comparable à C. trachomatis mais pour lequel nous manquons encore de données épidémiologiques pour recommander un dépistage systématique.

Bibliographie

1. Simms I, Rogers P, Charlett A. The rate of diagnosis and demography of PID in general practice England and Wales. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 448-51.
2. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L, Daniels-son D. Decreasing incidences of gonorrhoea- and Chlamydia- associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex Transm Dis* 1996; 23: 384-91.
3. Stray-Pedersen B. Prévention des maladies sexuellement transmissibles. L'expérience norvégienne. *Contracept Fertil Sex* 1996; 24: 213-7.
4. Sorbye IK, Jerve F, Staff AC. Reduction of hospitalized women with pelvic inflammatory disease in Oslo over the past decade. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 290-6.
5. Chacko MR, Wiemann CM, Smith PB. Chlamydia and gonorrhoea screening in asymptomatic young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 117: 169-78.
6. Rein DB, Kasler WJ, Irwin KL, Rabiee L. Direct medical cost of pelvic inflammatory disease and its sequelae: decreasing, but still substantial. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 397-402.
7. Yeh JM, Hook EW, Goldie SJ. A refine estimate of the average lifetime cost of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 369-78.
8. Jonsson M, Karlsson R, Rylander E, Gustavsson A, Wadell G. The association between risk behaviour and reported history of sexually transmitted diseases, among young women: a population-based study. *Int J STD AIDS* 1997; 8: 501-505.
9. Griesinger G, Gille G, Klapp C *et al.* Sexual behaviour and Chlamydia trachomatis infections in German female urban adolescents, 2004. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13: 436-39.
10. Goulet V, Laurent E, de Barbeyrac B. Les infections à Chlamydia trachomatis en France en 2003 : Données du réseau Rénachla. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr>.
11. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Evaluation clinique et économique du dépistage des infections urogénitales à C. trachomatis en France. 2003 95 p. Disponible sur <http://www.anaes.fr>.
12. Yeh JM, Hook EW, Goldie SJ. A refine estimate of the average lifetime cost of pelvic inflammatory disease. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 369-78.
13. Warszawski J, Goulet V. Dépistage systématique des infections à Chlamydia trachomatis : il est temps d'agir. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2006; 37-38: 275-76.
14. Hutchinson GR, Taylor-Robinson D, Dourmashkin RR. Growth and effect of Chlamydiae in human and bovine oviduct organ cultures. *Br J Venereol* 1979; 55: 194-202.
15. Witkins SS, Jeremias J, Toth M. Proliferative response to conserved epitopes of the C. trachomatis and human 60-Kd heat-shock proteins by lymphocytes from women with salpingitis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 455-460.
16. Patton DL, Kuo CC, Wang SP. Distal tubal obstruction induced by repeated C. trachomatis salpingal infections in pigtail macaques. *J Infect Dis* 1987; 155: 292-295.
17. Sziller I, Babula O, Ujhazy A *et al.* Chlamydia trachomatis infection, Fallopian tube damage and a mannose-binding lectin codon 54 gene polymorphism. *Hum Reprod* 2007; 22: 1861-65.
18. Paavonen J, Eggert-Kruse W. C. trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 433-37.
19. Boecke AJ, van Bergen JE, Morre SA, van Everdingen JJ. The risk of pelvic inflammatory disease associated with urogenital infection with Chlamydia trachomatis; literature review. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 149: 850-2.
20. Van Valkengoed IG, Morre SA, van den Brule AJ *et al.* Overestimation of complication rates in evaluations of Chlamydia trachomatis screening programmes – implications for cost-effectiveness analyses. *Int J Epidemiol* 2004; 33: 426-7.
21. Morre SA, van den Brule AJ, Rozendaal L *et al.* The natural course of asymptomatic Chlamydia trachomatis infections: 45% clearance and no development of clinical PID after one-year follow-up. *Int J STD AIDS* 2002; 13 Suppl 2: 12-8.
22. Götz HM, van Bergen JE, Veldhuijzen IK *et al.* Lessons learned from a population-based Chlamydia screening pilot. *Int J STD AIDS* 2006; 17: 826-30.

23. Serlin M, Shafer MA, Tebb K *et al*. What sexually transmitted disease screening method does the adolescent prefer? Adolescents' attitudes toward first-void urine, self-collected vaginal swab and pelvic examination. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 588-91.
24. Low N, McCarthy A, Macleod J *et al*. Epidemiological, social, diagnostic and economic evaluation of population screening for genital chlamydial infection. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-165.
25. De Barbeyrac B, Tilatti K, Raheison S *et al*. Dépistage de l'infection à Chlamydia trachomatis dans un centre de planification familiale et un centre d'orthogénie, Bordeaux, France, 2005. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2006; 37-38: 277-279.
26. Ridgway GL. Azithromycin in the management of Chlamydia trachomatis infections. *Int J STD AIDS* 1996; 7 suppl1: 5-8.
27. Dunbar-Jacob J, Sereika SM, Foley SM *et al*. Adherence to oral therapies in pelvic inflammatory disease. *J Women's Health* 2004; 13: 285-91.
28. Wilson JM, Jungner G. Principles and practice of screening for diseases. Geneva: WHO; 1968.
29. Davies HD, Wang EE, Canadian Task Force on the Periodic Health Examination, 1996, update: 2. Screening for chlamydial infections. *Can Med Assoc J* 1996; 154: 1631-44.
30. US preventive Services task Force. Screening for Chlamydial infections. Recommendations and rationale. *Am J Prev Med* 2001; 20(3S): 90-107.
31. Malkin JE, Prazuck T, Bogard M *et al*. Screening of Chlamydia trachomatis genital infection in a young Parisian population. *Sex transm Inf* 1999; 75: 188-189.
32. Herrmann B, Egger M. Genital Chlamydia trachomatis infections in Uppsala County, Sweden, 1985-1993: declining rates for how much longer? *Sex Transm Dis* 1995; 22: 253-60.
33. Kamwendo F, Forslin L, Bodin L *et al*. Decreasing incidences of Gonorrhoea- and Chlamydia-associated acute pelvic inflammatory disease. A 25-year study from an urban area of central Sweden. *Sex transm Dis* 1996; 23: 384-91.
34. Egger M, Low N, Smith GD *et al*. Screening for chlamydial infections and the risk of ectopic pregnancy in a county in Sweden: ecological analysis. *BMJ* 1998; 316: 1776-80.
35. Hillis SD, Nakashima A, Amserdam L *et al*. The impact of a comprehensive Chlamydia prevention program in Wisconsin. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA. *Fam Plann Perspect* 1995; 27: 108-11.
36. Lark KL, Howell R, Li Y *et al*. Hospitalization rates in female US army recruits associated with a screening program for Chlamydia trachomatis. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 1-5.
37. Ryan GM, Abdella TN, McNeely SG *et al*. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 34-9.
38. Cohen I. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA* 1990; 263: 3160-63.
39. Blas MM, canchihuaman FA, Alva IE *et al*. Pregnancy outcomes in women infected with Chlamydia trachomatis: a population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Dis* 2007; sous presse.
40. ANAES. Prévention anténatale du risque infectieux bactérien néonatal précoce. Recommandations pour la pratique clinique. 2001. Disponible sur : <http://www.anaes.fr>.
41. Chen S, Li J, van den Hoek A. Universal screening or prophylactic treatment for Chlamydia trachomatis among women seeking induced abortions: which strategy is more cost-effective? *Sex Transm Dis* 2007; 34: 230-36.
42. Honey E, Augood C, Templeton A, Russell I, Paavonen J, Mardh PA, Stary A, Stray-Pedersen B. Cost-effectiveness of screening for Chlamydia trachomatis: a review of published studies. *Sex Transm Infect* 2002; 78: 406-12.
43. Bianchi A, de Moegen F, Creuzy MJ *et al*. Dépistage des infections à Chlamydia trachomatis dans les Centres de planification familiale de Seine-Saint-Denis et intérêt de l'auto-prélèvement, France, 2005. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2006; 37-38: 282-83.
44. Kohl KS, Markowitz LE, Koumans EH. Developments in the screening for Chlamydia trachomatis: a review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 637-58.
45. Henry-Suchet J, Catalan F, Loffredo V. Études microbiologiques des prélèvements tuberculoscopiques dans les annexites et les stérilités tubaires. Recherche de C. trachomatis et de mycoplasmes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1980; 4: 445-453.
46. De Barbeyrac B, Bernet-Poggi C, Febrer F, Renaudin H, Dupon M, Bébéar C. Detection

- of *M. pneumoniae* and *M. genitalium* by polymerase chain reaction in clinical samples. *Clin Infect Dis* 1993; 17(suppl 1): S83-89.
47. Simms I, Eastick K, Mallinson H *et al*. Association between *Mycoplasma genitalium*, *Chlamydia trachomatis* and pelvic inflammatory disease. *J Clin Pathol* 2003; 56: 616-8.
48. Judlin P. Mycoplasmes génitaux. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31: 954-59.
49. Ross JDC, Jensen JS. *Mycoplasma genitalium* as a sexually transmitted infection: implication for screening, testing and treatment. *Sex Transm Infect* 2006; 82: 269-71.
50. Bébéar CM. Infections à mycoplasmes génitaux. In: Bébéar C, ed. *Mycoplasmes et Chlamydiae*, Paris : Elsevier ; 2002. p. 37-47.
51. Bébéar C. Les Mycoplasmes. Aspects biologiques, diagnostiques et thérapeutiques. In: Bébéar C, Ed. *Mycoplasmes et Chlamydiae*, Paris : Elsevier ; 2002. p. 3-19.
52. Judlin P. Mycoplasmes génitaux. *Gynecol Obstet Fertil* 2003; 31(11): 954-59.
53. Uuskula A, Kohl PK. Genital mycoplasmas, including *M. genitalium*, as sexually transmitted agents. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 79-85.
54. Nyirjesy P. Nongonococcal and nonchlamydial cervicitis. *Curr Infect Dis Rep* 2001; 3: 540-545.
55. Nunez-Troconis JT. *M. hominis* and *U. urealyticum* in different gynecologic diseases. *Invest Clin* 1999; 40: 9-24.
56. Judlin P, Zaccabri A, Koebele A, Barbarino A, Burlet G. Salpingites aiguës non spécifiques. *Encycl Med Chir (Editions scientifiques et médicales ELSEVIER SAS)*, Paris, Gynécologie, 470 A-10, 2001, 9p.
57. Spandorfer SD, Neuer A, Giraldo PC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Relationship of abnormal vaginal flora, proinflammatory cytokines and idiopathic infertility in women undergoing IVF. *J Reprod Med* 2001; 46: 806-810.
58. Witkin SS, Kligman I, Grifo JA, Rosenwaks Z. *U. urealyticum* and *M. hominis* detected by polymerase chain reaction in the cervixes of women undergoing IVF: prevalence and consequences. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12: 610-614.
59. Pannekoek Y, Trum JW, Blecker OP, VanderVeen F, Spanjaard L, Dankert J. Cytokines concentration in seminal plasma from subfertile men are not indicative of the presence of *U. urealyticum* or *M. hominis* in the lower genital tract. *J Med Microbiol* 2000; 49: 697-700.
60. Lingwood CA, Schramayr S, Quinn P. Male germ cell specific sulfogalactoglycerolipid is recognized and degraded by mycoplasmas associated with male infertility. *J Cell Physiol* 1990; 142: 170-176.
61. Bielanski A, Devenish J, Phipps-Todd B. Effect of mycoplasma bovis genitalium in semen on fertilization and association with in vitro produced morula and blastocyst stage embryos. *Theorogology* 2000; 53: 1213-1223.
62. Riedel HH, Langenbacher H, Mettler L. Significance of sperm bacteriology for the in vitro fertilization of human and mouse oocytes. *J Reprod Med* 1986; 31: 605-608.
63. Segonds C, Francoual D, Assemekang B, Ioan A. Mycoplasmes et grossesse : étude préliminaire. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 385-392.
64. Cassel GH, Waites KB, Watson HL. *U. urealyticum* intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microb Rev* 1993; 6: 69-87.
65. Jacqui P, Sedallian A. Rôle des mycoplasmes dans la pathologie du dernier mois de gestation et du post-partum. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1992; 87: 135-144.
66. Cassel GH, Waites KB, Crouse DT. Perinatal Mycoplasma infections. *Clinics in Perinatology* 1991; 18: 241-262.
67. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV *et al*. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *U. urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 734-742.
68. McGregory JA, French JL, Richter R *et al*. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1465-1473.
69. McDonald HM, O'Loughlin JA, Vignewaran R *et al*. Bacterial vaginosis in pregnancy and efficacy of short-course oral métronidazole treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 343-348.
70. McCormack WM, Rosner B, Le YH. Effect of birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 202-207.
71. Antsaklis A, Daskalakis G, Michalakis S, Aravantinos D. Erythromycin treatment for subclinical *U. urealyticum* infection in preterm labor. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 89-92.
72. Ogasawara KK, Goodwin TM. Efficacy of azythromycin in reducing lower genital *U. urealyticum*

ticum colonization in women at risk for preterm delivery. *J Mater Fetal Med* 1999; 8: 12-16.

73. Hillier SL. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 455-459.

74. Keane FE, Thomas BJ, Gilroy CB, Renton A, Taylor-Robinson D. The association of *M. hominis*, *U. urealyticum* and *M. genitalium* with bacterial vaginosis: Observations on heterosexual women and their male partners. *Int J STD AIDS* 2000; 11: 356-360.

75. Taylor-Robinson D, Ainsworth JG, McCormack WM. Genital Mycoplasma. In: Homes KK *et al.*, Eds. Sexually transmitted diseases. 3rd ed. New York : McGraw Hill ; 1999 pp. 533-48.

76. Ness RB, Hillier SL, Kip KE *et al.* Bacterial vaginosis and risk of pelvic inflammatory disease. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 761-69.

77. Taylor-Robinson D. Mycoplasma Genitalium – an up-date. *Int J STD AIDS* 2002; 13: 145-151.

78. De Barbeyrac B, Bernet-Poggi C, Febrer F, Renaudin H, Dupon M, Bébéar C. Detection of *M. pneumoniae* and *M. genitalium* by polymerase chain reaction in clinical samples. *Clin Infect Dis* 1993; 17(suppl 1): S83-89.

79. Tosh AK, van der Pol B, Fortenberry JD *et al.* Mycoplasma genitalium among adolescent women and their partners. *J Adolesc Health*

2007; 40: 412-17.

80. Falk L, Fredlund H, Jensen JS. Signs and symptoms of urethritis and cervicitis among women with or without Mycoplasma genitalium or Chlamydia trachomatis infection. *Sex transm Dis* 2005; 81: 73-78.

81. Anagrius C, Lore B, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: prevalence, clinical significance and transmission. *Sex Transm Dis* 2005; 81: 458-62.

82. Manhart LE, Holmes KK, Hughes JP *et al.* Mycoplasma genitalium among young adults in the United States: an emerging sexually transmitted infection. *Am J Public Health* 2007; 97: 1118-25.

83. Svenstrup HF, Fedder J, Kristoffersen SE *et al.* Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, and tubal factor infertility- a prospective study. *Fertil Steril* 2007 (sous presse).

84. Clausen HF, Fedder J, Drasbeck M *et al.* Serological investigation of *M. genitalium* in infertile women. *Hum Reprod* 2001; 16: 1866-1874.

85. Jensen JS, Bjornelius E, Dohn B *et al.* Comparison of first void urine and urogenital swab specimen for detection of Mycoplasma genitalium and Chlamydia trachomatis by polymerase chain reaction in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31: 499-507.