

Infections à mycoplasmes génitaux au cours de la grossesse : quelles conséquences?

Sabine Pereyre

**USC EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae
INRA - Université de Bordeaux – CHU de Bordeaux**

Centre National de référence des IST bactériennes

RICAI, décembre 2018

Mycoplasmes

- **18 espèces humaines:** colonisation muqueuses respiratoires et génitales
- **5 espèces pathogènes:**

- *M. pneumoniae* → infections respiratoires

- *M. hominis* (Mh)

- *U. urealyticum*

- *U. parvum*

- *M. genitalium* (Mg)

} infections urogénitales
Infections sexuellement
transmissibles (Mg)

U. parvum + *U. urealyticum* = *Ureaplasma* spp. (U)

Pathogénicité

1. Adhésion
2. Production d'enzymes
3. Réaction inflammatoire
4. Echappement de la réponse immunitaire

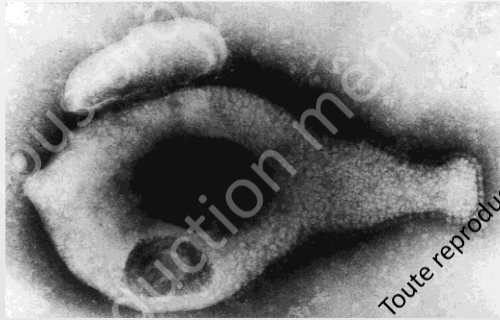
1- Adhésion

- **Structure terminale spécialisée : tip**

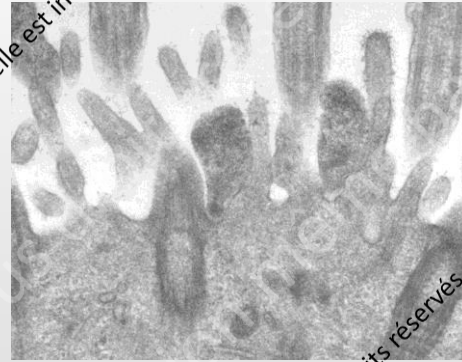
- ***M. genitalium* : adhésine MgPa**

- **Organelle d'attachement**

- ✓ Sorte de cytosquelette primitif (microfilaments)
 - ✓ Rôle dans l'adhésion aux cellules épithéliales, hématies, spermatozoïdes



M. genitalium
Tully, Int J Syst Bacteriol 1983



M. genitalium et cellules des trompes

- **Nb lipoprotéines exposées à la surface**

- **Propriétés d'adhésion**

2. Production d'enzymes

- ***M. hominis* : arginine déiminase**

- ✓ Production d'ammoniaque (basique) : effet cytotoxique local
- ✓ Alcalinisation des voies génitales : favorise le déséquilibre flore (vaginose)

- ***Ureaplasma spp.***

- **Uréase**

- ✓ Production de NH_3 : alcalinisation
- ✓ Rôle probable dans cas d'hyperammonémie chez des transplantés

- **IgA protéase**

- ✓ Facilite la colonisation des muqueuses

- **Phospholipase A1, A2 et C**

- **Hémolysines**

3- Réaction inflammatoire

- **Nombreuses lipoprotéines exposées à la surface**

- ***M. hominis***

- ✓ Sécrétion de TNF α par macrophages après stimulation des TLR2
- ✓ Sécrétion par cellules dendritiques
 - IL1 β et activation de l'inflammasome¹
 - IL23 et polarisation de la réponse immunitaire adaptative vers la voie Th17²

- ***M. genitalium***³

- ✓ Sécrétion d'IL-6, IL-8, GM-CSF par fixation des lipoprotéines aux TLRs 1, 2, 6
 - infection persistante
- ✓ Altération épithéliales
- ✓ Sensibilité aux autres IST

¹Goret, J Bacteriol 2017, ²Truchetet, J. Infect. Dis. 2011, ³Dehon Sex transm Dis 2017

4- Echappement de la réponse immunitaire

- **Pénétration dans les cellules**

- Démontrée pour *M. hominis*, *M. genitalium*

- **Variations antigéniques**

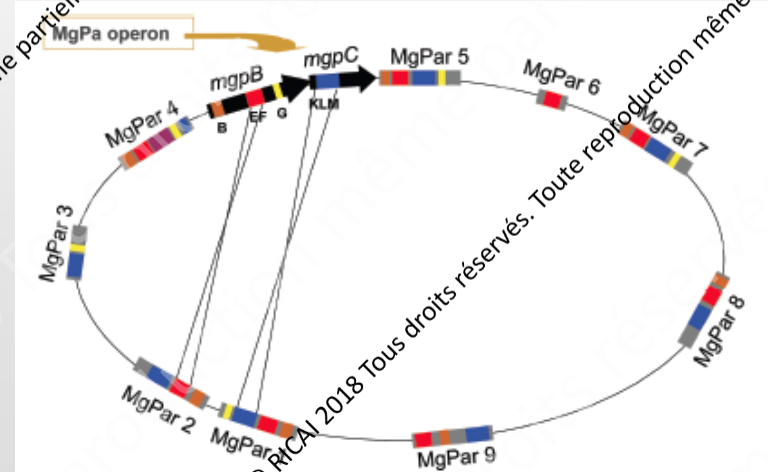
- Antigène MBA immunodominant de *Ureaplasma* spp.

- Gènes de lipoprotéines de *M. hominis*

Gènes d'adhésine MgPa de *M. genitalium*

- **Absence de gènes *mut S_H, L***

- Bactéries « hypermutatrices »



Commensaux ou Pathogènes?

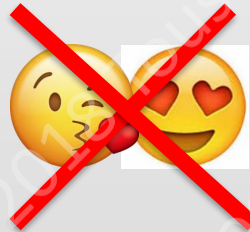


Ureaplasma spp. et *M. hominis*

- **Commensaux du tractus urogénital**

- *Ureaplasma* spp. (30%-50%) >> *M. hominis* (<10%)¹
- *U. parvum* : + fréquent chez la femme
- Colonisation variable selon :
 - ✓ Age
 - ✓ Nombre de partenaires
 - ✓ Race
 - ✓ Grossesse

- **Pas agent d'IST**



¹Rumyantseva, Diagn Microbiol Infect Dis, 2018

Pathologies de la femme enceinte associées à *Ureaplasma* spp. et *M. hominis*



	<i>Ureaplasma</i> spp.	<i>M. hominis</i>
Chorioamniotite	+	+/-
Accouchement prématuré	+	-
Retard de croissance intra-utérin	+/-	-
Avortement spontané	+/-	+/-
Fièvre, endométrite du post-partum/post abortum	+	+

- + association certaine ou rôle causal démontré
- +/- association non démontrée
- pas d'association documentée

Chorioamniotites

- **Origine ascendante, polymicrobienne +++** *E. coli*, Strepto B, *Bacteroides*, anaérobies
- **Parfois transplacentaire/hématogène** : *Listeria*, *H. influenzae*, pneumocoque, strepto A

et des mycoplasmes...

Espèce	Prévalence (%)
<i>Ureaplasma</i> spp.	15 – 62
<i>Mycoplasma hominis</i>	7 - 35
Streptocoque B	8 - 11
<i>Escherichia coli</i>	7 – 12
<i>Gardnerella vaginalis</i>	8 - 25
<i>Bacteroides</i> sp	8 – 30
<i>Fusobacterium</i> sp	10 - 67
<i>Prevotella</i> sp	17
<i>Streptococcus</i> sp	16

Chorioamniotite (CA) et mycoplasmes?

- ***Ureaplasma* spp. +++**, plus rarement *M. hominis*
- **Argument en faveur d'un rôle causal**
 - **Modèle animaux : inoculation intra-utérine de U ➢ CA**
 - **Mycoplasmes dans le liquide amniotique ➢ persistance plusieurs semaines ➢ développement d'une forte réaction inflammatoire**
 - **Femme avec CA histologique : charge bactérienne en *Ureaplasma* > femme indemne**
 - **Fréquence de détection inversement liée au poids de naissance**

Chorioamniotite (CA) et mycoplasmes?

- Mais CA non systématique...

- **254 femmes asymptomatiques : $\frac{3}{4}$ de femmes avec U dans le liq amniotique (15-17 SAM) ➤ à terme** (Gerber, J Infect Dis, 2003)
- **1016 femmes asymptomatiques: 3% positives à mycoplasmes dans liq. amniotique (16-20 SAM) ➤ sans conséquences obstétricales** (Kayem, PloS one, 2018)
- **Sévérité de l'inflammation causée par U très variable**

👉 **Mycoplasmes responsables de CA**

Mais une CA n'est pas systématique s'ils sont présents dans le liq. amniotique

Pathologies de la femme enceinte associées à U et Mh



	<i>Ureaplasma spp.</i>	<i>M. hominis</i>
Chorioamniotite	+	+/-
Accouchement prématuré	+	-
Retard de croissance intra-utérin	-	-
Avortement spontané	-	-
Fièvre, endométrite du post-partum/post abortum	+	+

Associations incertaines
- Mycoplasmes de culture fastidieuse, pas toujours recherchés/détectés
➤ Rôle causal difficile à affirmer

- + association certaine ou rôle causal démontré
- +/- association non démontrée
- pas d'association documentée

Mycoplasma genitalium

- **Isolé en culture 1980, 1^{ère} PCR en 1990**
- **Prévalence dans la population générale : 1-3%**
 - **4-38% dans les centres IST**
 - **Non commensal**



- **Agent d'IST confirmé**
 - **Urétrites chez l'homme**

Association entre *M. genitalium* et pathologies féminines

- Méta-analyse 1980-2014 -

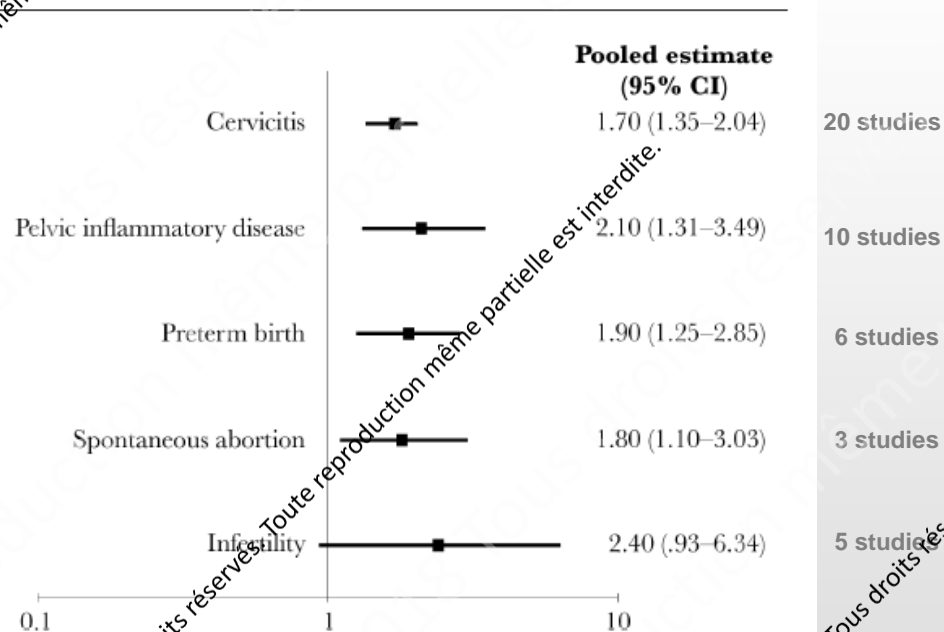


Figure 1. Summary effect sizes from meta-analysis of the association between *Mycoplasma genitalium* infection and 5 female reproductive tract diseases/syndromes. Adapted from Lis et al [7]. Abbreviation: CI, confidence interval.

Pathologies chez le nouveau né



- **Infections néonatales : U+++, *M. hominis***

***Ureaplasma* spp: 2^{ème} microbe après VRS responsable d'infection néonatale sévère**
(Saha et al. Lancet, 2018)

- **Trois voies de transmission**

- **Voie ascendante ➤ liq. amniotique ➤ fœtus**
 - ✓ Même si membranes intactes
- **Voie hématogène par infection placentaire**
- **A la naissance, si mère colonisée, lors du passage de la filière**
 - ✓ Colonisation cutanée, muqueuse et respiratoire du nv né

- **Taux de colonisation inversement proportionnel au poids de naissance**

Pathologies néonatales associées à U et Mh



	<i>Ureaplasma</i> spp.	<i>M. hominis</i>
Prématurité, faible poids de naissance	+	-
Bactériémie	+	+
Pneumonie	+	+
Méningite	+	+
Hémorragie ventriculaire	+/-	-
Dysplasie bronchopulmonaire	+/-	-

- + association certaine ou rôle causal démontré
- +/- association non démontrée,
- pas d'association documentée

***M. genitalium*??**

Etude au CHU de Bordeaux

Juin - Novembre 2014

- **Femmes enceintes suspectes d'infection**

- **250 débris placentaires**

- ✓ Suspicion chorioamnionite, fièvre inexpiquée, RPM



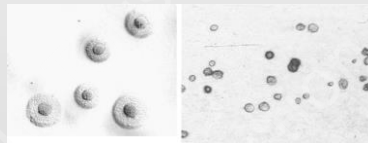
- **Nouveau-nés**

- **≤33 SA, nés des mères porteuses de mycoplasmes dans les débris placentaires**
 - **Aspirations trachéales, ec, naso-pharyngés**



- **Recherche de U et Mh**

- **Culture et PCR**



- **Renseignements cliniques**

Résultats bactériologiques des débris placentaires



250
débris
placentaires

81 DP positifs pour
les mycoplasmes
(32,4 %)

169 DP négatifs pour
les mycoplasmes
(67,6%)

Uspp. : 67 (82,7 %)

Uspp. + Mh : 10 (12,4 %)

Mh : 4 (4,9 %)

95,1 %

***Ureaplasma* spp. :**

- 88,4% de *U. parvum*
- 11,6% de *U. urealyticum*

Caractéristiques cliniques des femmes enceintes



	Femmes enceintes POSITIVES pour les mycoplasmes dans les DP (TOTAL : 81)	Femmes enceintes NEGATIVES pour les mycoplasmes dans les DP (TOTAL : 169)	
	Moyenne +/- écart-type ou effectif (Pourcentage)	Moyenne +/- écart-type ou effectif (Pourcentage)	p-value
Age de la mère (en années)	27,8 +/- 5,9	30,6 +/- 5,3	0,00041
Age gestationnel (en semaines d'aménorrhée)	33,2 +/- 6,7	34,8 +/- 6,0	0,083
Accouchement voie basse	65 (80,2)	131 (77,5)	0,623
Accouchement par césarienne	16 (19,75)	38 (22,5)	0,623
Poids de l'enfant (en grammes)	2084 +/- 1089 * ^a	2390 +/- 990,3 * ^b	0,0369
MAP	15 (13,6)	30 (17,8)	0,405
RPM	36 (44,4)	45 (55,6)	0,122
Nombre de femmes ayant une CRP < 5 mg/L	14 (17,3)	34 (20,1)	0,207
Nombre de femmes ayant une CRP >= 20 mg/L	31 (38,3)	33 (19,5)	0,040
Chorioamniotite (histologique)	30 (37)	22 (13)	1,72 x 10 ⁻⁶
Funiculite (histologique)	20 (24,7)	14 (8,3)	0,00035

Inclusion des nouveaux nés



81
débris
placentaires

enfants
> 33 SA

43 (53,1 %)

≥ 37 SA: 29 (35,8 %)

33 - 37 SA: 14 (17,3 %)

enfants
≤ 33 SA

38 (46,9 %)

décédés: 16 (19,8 %)

soit 17 enfants

né sous X: 1 (1,2 %)

inclus dans l'étude : 23 (25,9 %)

soit 23 enfants suite à 2
grossesses gémellaires

Résultats bactériologiques des échantillons respiratoires



23 nv né ≤ 33 SA, nés de mères porteuses de mycoplasmes urogénitaux dans les débris placentaires

	Effectif total : 23	Pourcentage
PCR positive pour les mycoplasmes	15	65,2
<i>U. parvum</i>	11	73,3
<i>U. urealyticum</i>	1	6,7
<i>M. hominis</i>	2	13,3
<i>U. urealyticum</i> + <i>M. hominis</i>	1	6,7

Caractéristiques cliniques des nouveau-nés

	Nouveau-nés POSITIFS mycoplasmes (TOTAL : 15)	Nouveau-nés NEGATIFS mycoplasmes (TOTAL : 8)	p-value
	Moyenne +/- σ ou effectif (%)	Moyenne +/- σ ou effectif (%)	
Démographie			
Filles	10 (66,7)	4 (50)	0,657
Garçons	5 (33,3)	4 (50)	0,657
Age gestationnel	28,6 +/- 2,6	31,1 +/- 1,8	0,018
Poids de naissance	1186 +/- 403	1453 +/- 226	0,1099
Données cliniques			
*clinique :			
DBP à 28j de vie	3 (20)	2 (25)	1
DBP à 36 semaines d'âge corrigé	3 (20)	2 (25)	1
Infection néonatale précoce (< 7j)	3 (20)	1 (12,5)	1
Bactériémie sur cathéter	3 (20)	0 (0)	0,5257
Entérocolite nécrosante dès stade Bell 2	0 (0)	0 (0)	1
Hémorragie intra-ventriculaire	2 (13,3)	0 (0)	0,5257
Canal artériel persistant	6 (40)	0 (0)	0,058
*soins et traitement :			
Nombre de jours ventilés jusqu'à 28 jours	15,8 +/- 14,3	4,9 +/- 10,4	0,0615
Utilisation de surfactant	8 (53,3)	2 (25)	0,3788
Corticothérapie anténatale	12 (80)	7 (87,5)	1
Utilisation d'aminosides	15 (100)	6 (75)	0,1107
Nombre de jours à jeun	Trop de données manquantes		
Age d'autonomie alimentaire (retrait sonde gastrique)	Trop de données manquantes		
Données biologiques			
Nombre d'aspiration nasale	11	2	
Nombre d'écouvillonnage nasopharyngé	4	6	
Délai d'obtention du prélèvement en jours	8,5 +/- 3,8	9,3 +/- 4,6	0,7291

Conclusion

- ***Ureplasma* spp. et *M. hominis***

- **Commensaux fréquent du tractus urogénital bas**
- **Pathogène opportunistes**
 - ✓ Pathologies de la grossesse et chez le nouveau né

Présence non prédictive d'une pathologie

Impossible d'interpréter leur présence dans le tractus urogénital bas

Pas de recherche systématique recommandée pendant la grossesse

- ***M. genitalium***

- **Agent d'IST**
- **Avortement spontané, naissance prématurée**
 - ✓ Plus d'études nécessaires

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.