



Mycoplasma genitalium : mécanismes et épidémiologie de la résistance, recommandations 2021-2022

Pr Sabine Pereyre

Université de Bordeaux, CNRS, UMR 5234 – CHU de Bordeaux
Centre National de Référence des IST bactériennes





Mycoplasma genitalium, agent d'IST

- **Isolé en culture 1980, 1^{ère} PCR en 1990**



- **Agent d'IST confirmé**

- **Homme** : urétrites +++
- **Femme** : **cervicites**, endométrites, salpingites et accouchements prématurés
- Incertain : avortements spontanés, infertilité

- **Nombreuses infections asymptomatiques (70-85% des cas)**



Prévalence de l'infection à *M. genitalium*

- **Prévalence dans la population générale**

- Pas d'étude en France
- 1-2% aux USA, UK, Danemark



- **Population ciblées en France**

- Centre d'IST parisien : 7% (IC95% 6,4-7,8)¹
- HSH asymptomatiques : 10,5% (cohorte Ipergay)²
- PrEPeurs : 13,5% (IC95% 8,5-20,1)³
 - ✓ Anus le plus fréquemment infecté

- **2^{ème} agent d'IST en fréquence après *C. trachomatis***

- Avant le gonocoque

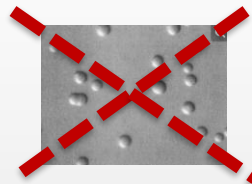
Diagnostic de *M. genitalium*

- Pas de sérologie



- Culture extrêmement fastidieuse

- Pas d'antibiogrammes, pas de CMI



- Tests d'amplification génique seulement : PCR, TMA

- Détection et recherche de résistance
- (Auto-)écouvillonnage vaginal chez la femme, 1^{er} jet d'urine chez l'homme



- Pas (encore) de remboursement

BHN 250 = 65 euros

- Avis favorable HAS en 2022 : détection et résistance aux macrolides

Quand faut-il rechercher *Mycoplasma genitalium*?



+ Avis de la HAS (21 juillet 2022)



- **Symptômes**

- Urétrite chez l'homme, aigue, persistante, récurrente
- Cervicite
- Métrorragies ou saignements post-coïtaux
- Dysurie sans autre étiologie chez la femme
- Douleurs pelvienne aigue, endométrite, salpingite
- Orchi-epididymite aigue chez l'homme <50 ans
- Rectite après exclusion de Ct et Ng

- **Pas de screening chez les patients asymptomatiques**

- Infections asymptomatiques >70%
- Clairance spontanée
- Limiter l'utilisation d'azithromycine et donc la résistance aux macrolides

- **Sauf : contact sexuels avec**

- Une personne en cours de traitement d'une infection à *M. genitalium* (Reco Eur 2021)
- Chez partenaires sexuels des patients infectés par *M. genitalium* (HAS)

M. genitalium et antibiotiques

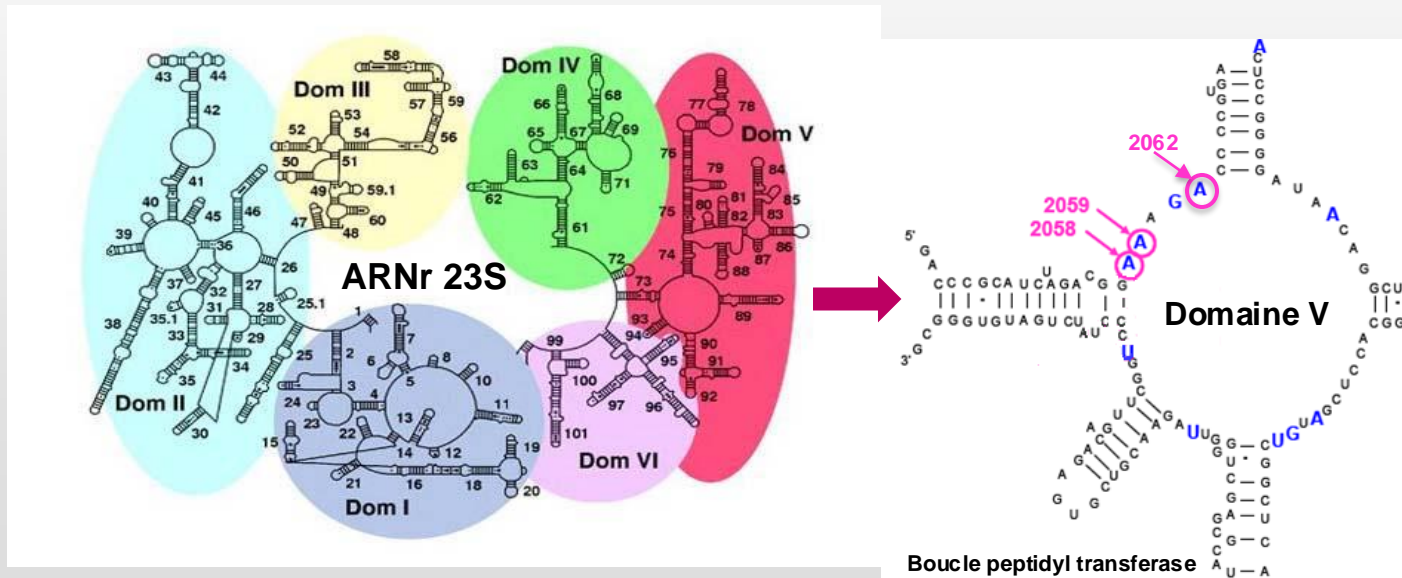
- **Résistance naturelle liée à la classe des mycoplasmes**
 - β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine (absence de paroi)
 - Rifampicine (mutation gène *rpoB*)
- **Antibiotiques actifs**
 - Macrolides et apparentés : **azithromycine (1^{ère} ligne), pristinamycine (3^{ème} ligne)**
 - Tétracyclines : **doxycycline (3^{ème} ligne ou tt séquentiel, 30% d'efficacité), minocycline (3^{ème} ligne)**
 - Fluoroquinolones : **Uniquement moxifloxacin !**
- **Resistance acquise**
 - **Mutations chromosomiques +++**
 - ✓ Fort taux de mutations chez *Mycoplasma* spp.
 - **Pas de gènes de résistance**

Mécanismes et détection de la résistance aux antibiotiques

R acquise aux macrolides et apparentés

- Substitutions de l'ARNr 23S (un seul opéron)
 - Boucle centrale du domaine V
 - A2059G/C/T, A2058G/T/C, A2062G/T (numérotation *E. coli*)

☞ Résistance de haut niveau à l'azithromycine (et autres macrolides vrais)



Détection de la résistance aux macrolides

- **Quand?**

- Recommandé pour tout échantillon positif à *M. genitalium* en vue de guider le traitement



- **Comment?**

- PCR + séquençage (historique)
- PCR maisons
- Nombreux kits de PCR en temps réel multiplex : détection de *M. genitalium* et 4-5 mutations associées à la résistance



Le Roy, J. Clin. Microbiol. 2017; Le Roy, J. Clin. Microbiol. 2020; Le Roy, J. Clin. Microbiol. 2021

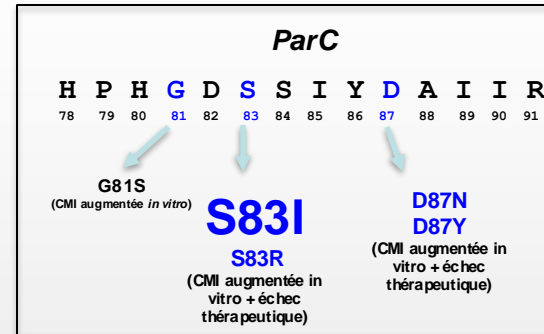
- **Inscription nomenclature attendue...**

R aux fluoroquinolones (moxifloxacin)

- **Mutations dans les gènes cibles des fluoroquinolones**

- Gène *parC* (topoisomerase IV) surtout : **S83I**
- Quelques mutations dans *gyrA* (ADN gyrase)
généralement associées à S83I

👉 Echecs plus fréquents si double mutation *parC* + *gyrA*¹



- **Détection :**

- Amplification et séquençage du gène *parC* (*gyrA*)
- Kits commerciaux de PCR en temps réel pour les mutations dans *parC*



Gardette et al. J Clin Microbiol 2022

- **Quand les rechercher?**

- Souches résistantes aux macrolides ou échec d'un traitement aux macrolides
- Echec d'un traitement à la moxifloxacin
- Infections compliquées



M. genitalium et tétracyclines

- Efficacité *in vitro*

Ecarts de CMI ($\mu\text{g/ml}$)

Antibiotics	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma</i> spp.
Tetracyclines**			
Doxycycline	0.06-1	0.1-2	0.02-1

- **MAIS faible taux d'éradication avec la doxycycline**

- 30-40%, raison inconnue
- Pas en 1^{ère} intention (sauf traitement séquentiel)

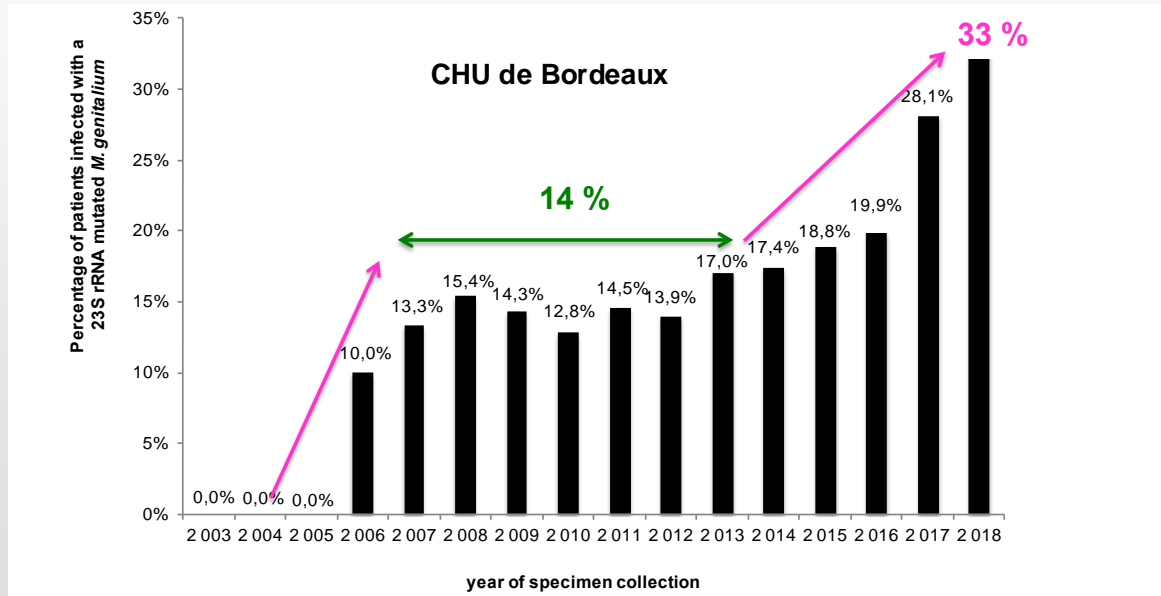
- **Minocycline**

- CMI environ 4 fois inférieures à la doxycycline
- Succès d'un traitement prolongé (100 mg X2 for 14 days) sur 71% de 35 patients

Epidémiologie de la résistance aux antibiotiques

R acquise à l'azithromycine chez *M. genitalium*

- En augmentation
 - Peut être acquise sous traitement (Azithromycine 1g +++)

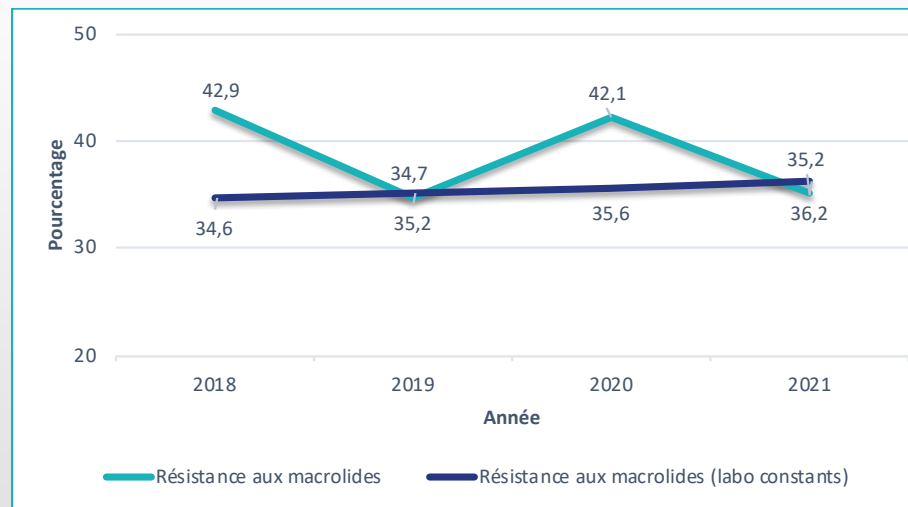


Résistance aux macrolides chez *M. genitalium* en France

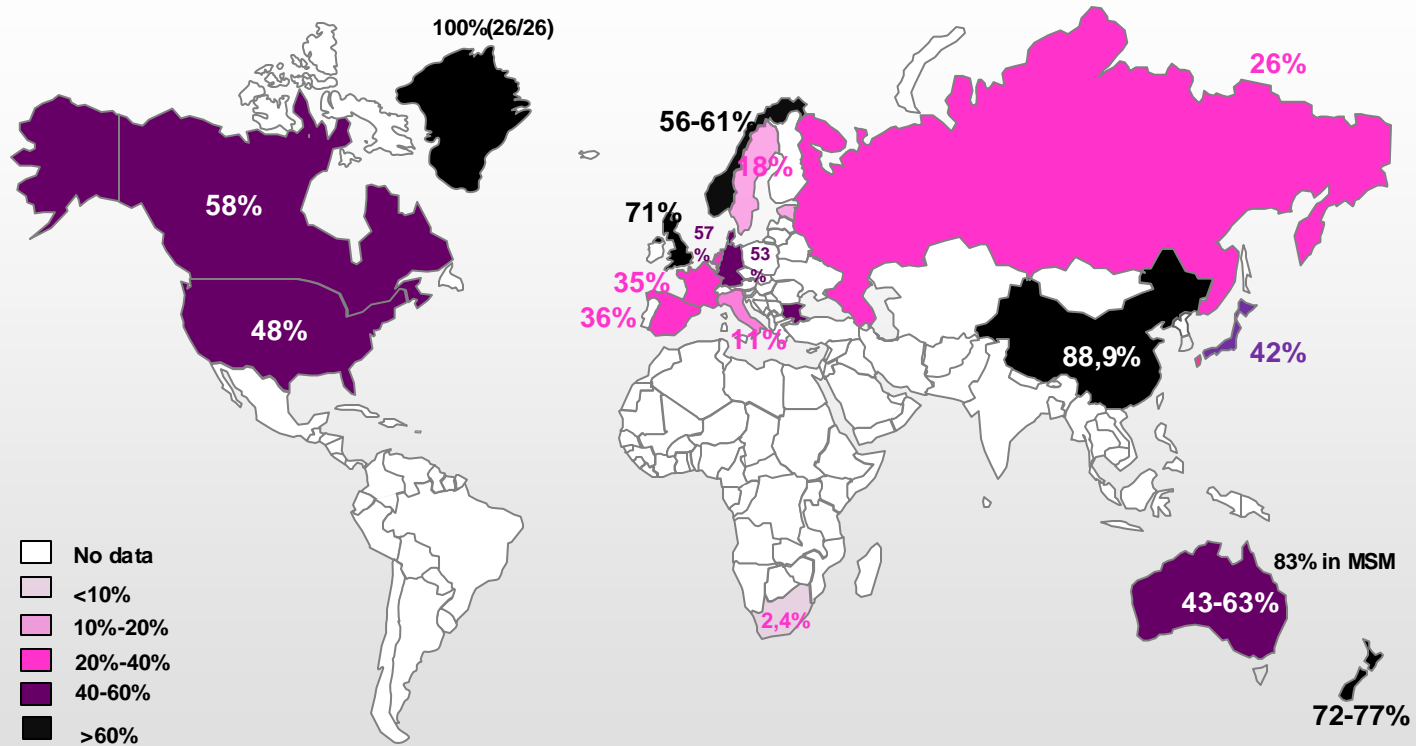
Enquêtes MG-MET



- Etude 1 mois/an, 20 centres participants en 2021
- Prévalence de la résistance en 2021 : **35,2 %**
 - 54,8% hommes vs 22,0% femmes ($p < 0.001$)
 - 63,2% HSH vs 20,0% hétérosexuels ($p < 0.05$)
- ☞ Stable depuis 2018 en comparant 12 laboratoires participants constants
- **DROM : résistance : 19,4%** (enquête MG-DROM 2021, 4 mois)
 - Différence hommes-femmes non significative



Prévalence de la résistance aux macrolides dans le monde



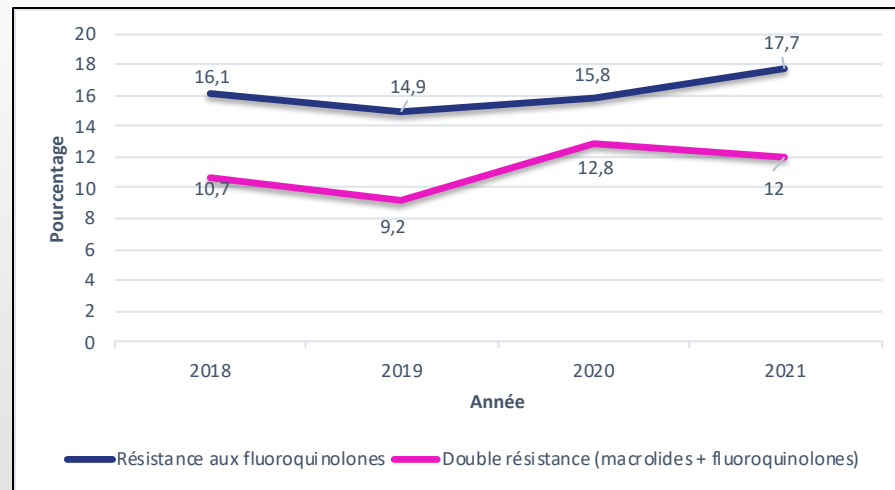
Anagnrius, PLoS one 2013; Tagg, J. Clin. Microbiol. 2013; Pond, Clin. Inf. Dis. 2014; Salado-Rasmussen, Clin. Inf. Dis. 2014; Kikuchi, J. Antimicrob. Chemother. 2014; Hay, Sex. Transm. Dis. 2015; Gushin, BMC Infect. Dis. 2015; Nijhuis, J. Antimicrob. Chemother. 2015; Gesink, Can. Fam. Physician, 2016; Getman, J. Clin. Microbiol. 2016; Gossé, J. Clin. Microbiol. 2016; Shiptitsina, Plos One, 2017; Basu, J. Clin. Microbiol. 2017; Tabrizi, J. Clin. Microbiol. 2017; Barbera, Sex. Transm. Dis. 2017; Dumke, Diagn Microbiol Infect Dis, 2016; Coorevits, J. Glob. Antimicrob. Resist. 2017; Anderson, J. Clin. Microbiol. 2017; Unemo, Clin. Microbiol. Infect. 2017; Li, Clin. Infect. Dis. 2019; Shedko Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2021, Mahlangu, Sex Transm Dis 2022, Shiptitsyna Sex Transm Dis 2022, Edelstein Pathogens 2023; Philipova JEADV 2023, Shiptitsyna Front Microb 2023.

Résistance aux fluoroquinolones et double résistance macrolides/fluoroquinolones chez *M. genitalium* en France

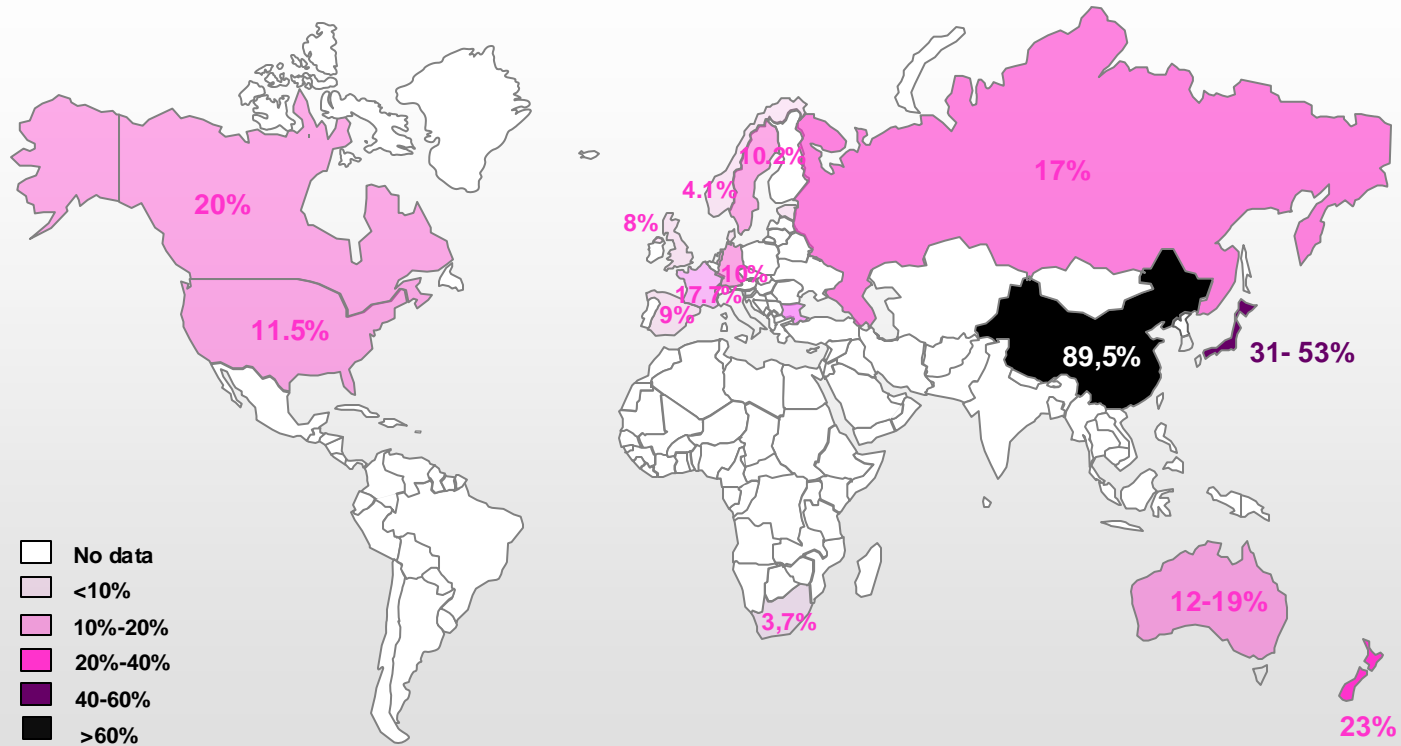
Enquête MG-MET



- Etude 1 mois/an, 20 centres participants en 2021
- Prévalence de la résistance en 2021 : **17,7%**
 - **24,1% hommes vs 12,9% femmes** ($p < 0.05$)
(Différence significative seulement depuis 2021)
- Prévalence de la double résistance en 2021 : **12%**
 - Echec macrolides puis moxifloxacine +++
- 👉 **Stable entre 2018 et 2021 en comparant 12 laboratoires participants constants**
- **DROM : résistance moxiflo: 5,3%** (enquête MG-DROM 2021)



Prévalence de la résistance aux fluoroquinolones



Bissessor *Clin Infect Dis* 2015; Deguchi, *Clin Infect Dis* 2016; Dumke, *DMDI* 2016; Kikuchi *J Antimicrob Chemother* 2014; Le Roy *Emerg Infect Dis* 2016; Pond *Clin Infect Dis* 2014; Shipitsina *PLoS one* 2017; Couldwell *Int J STD and AIDS* 2013; Gesink *Can family Physician* 2016; Tagg *J Clin Microbiol* 2013; Murray *Emerg Infect Dis* 2017; Barbera *Sex Transm Infect* 2017; Anderson, *J Clin Microbiol* 2017, Unemo, *Clin Microbiol Infect* 2017; Li, *Clin. Infect. Dis.* 2019; Shedko, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021; shipitsyna *Sex Transm Dis* 2022, , Edelstein *Pathogens* 2023; Philipova *JEADV* 2023, Shipitsyna *Front Microb* 2023.

Le choix des armes

Recommandations Européennes 2021

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections

J.S. Jensen,^{1*}  M. Cusini,² M. Gombert,³ H. Moi,⁴  J. Wilson,⁵ M. Unemo⁶



Infection non compliquée

1^{ère} intention. Pas de résistance aux macrolides : Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

Infections compliquées (PID, epididymites)

Moxifloxacin 400 mg/j pendant 14 jours

Recommandations Européennes 2021

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections

J.S. Jensen,^{1*} M. Cusini,² M. Gomberg,³ H. Moi,⁴ J. Wilson,⁵ M. Unemo⁶



Infection non compliquée

1^{ère} intention. Pas de résistance aux macrolides : Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

2^{ème} intention OU résistance aux macrolides : Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours

Infections compliquées (PID, epididymites)

Moxifloxacine 400 mg/j pendant 14 jours

Recommandations Européennes 2021

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

2021 European guideline on the management of *Mycoplasma genitalium* infections

J.S. Jensen,^{1*} M. Cusini,² M. Gomborg,³ H. Moi,⁴ J. Wilson,⁵ M. Unemo⁶



Infection non compliquée

1^{ère} intention. Pas de résistance aux macrolides : Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

2^{ème} intention OU résistance aux macrolides : Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours

3^{ème} intention

- Pristinamycine 1g X4 par jour pendant 10 jours (75% d'éradication^{1,2})
- Minocycline 100 mg X2 par jour pendant 14 jours (71% d'éradication sur 35 patients¹)
- Doxycycline 100 mg X2 par jour pendant 14 jours (30-40% d'éradication)

Infections compliquées (PID, epididymites)

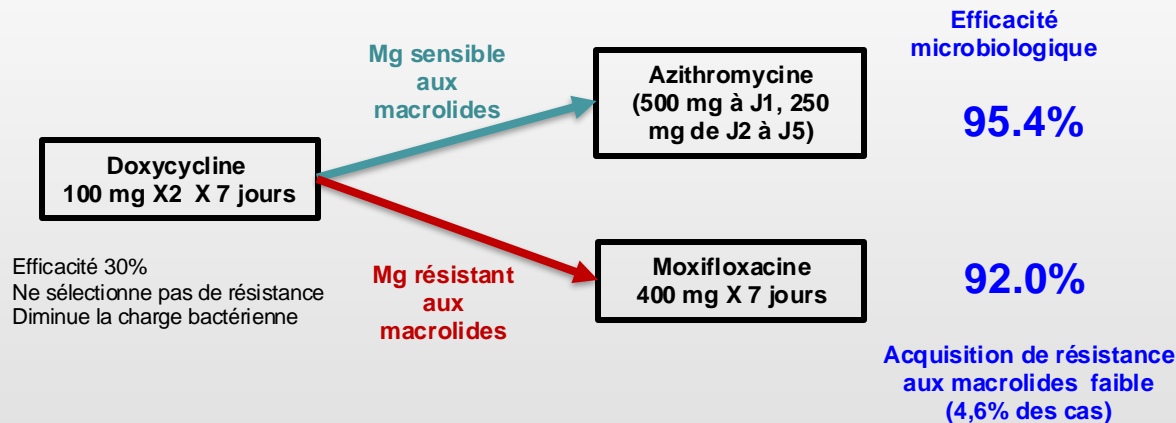
Moxifloxacine 400 mg/j pendant 14 jours

👉 **Traitement séquentiel guidé par la résistance si le traitement ne peut être différé en attendant les résultats de microbiologie**



¹Doyle et al. *Open forum Inf Dis* 2020; ²Read et al. *Emerg Inf Dis* 2018.

Traitement séquentiel guidé par la résistance



Durukan *et al.* Clin Infect Dis 2019

👉 Pas d'essais randomisés

Contrôle après traitement?

- **Europe, recos 2021**

- « **Should be considered** » chez tous les patients
- **Au moins 3 semaines après la fin du traitement**
- **Est –il nécessaire si guérison clinique à l’issue du traitement?**



- **USA**

- **Non recommandé pour les patients asymptomatiques ayant reçu un des traitements recommandés**



Traitements de dernière chance et molécules à venir

- **Autre traitement séquentiel**

- **Doxycycline/minocycline (7-14j) puis pristinamycine (10j)**

- ✓ Parfois utilisé à Bordeaux, pas de données dans la bibliographie

- **Autres antibiotiques**

- **Chloramphénicol**

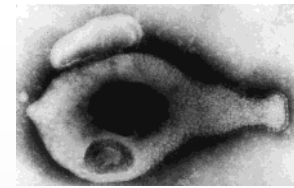
- ✓ 1 cas clinique seulement ¹

- **Nouveaux antibiotiques, non commercialisés en France**

- ✓ Léfamuline (inh. synthèse protéines), traitement des pneumonies aiguës communautaires aux USA
- ✓ Zoliflodacine (inh. réplication ADN)
- ✓ Gépotidacine (inh. réplication ADN)

¹Goodfellow Sex Transm Infect 2023

Conclusion



- **Menace d'impasse thérapeutique pour *M. genitalium***
 - Forte prévalence de la résistance aux macrolides
 - Résistance à la moxifloxacine et double résistance
 - ✓ HSH +++
 - Pas/peu d'autres antibiotiques actifs disponibles à ce jour



- **Nouveau « superbug »?**



Remerciements

Membres du CNR des IST, Bordeaux :

- Cécile Bébéar
- Olivia Peuchant
- Jennifer Guiraud
- Marie Gardette
- Cécile Laurier-Nadalié
- Arabella Touati
- Carla Balcon
- Amandine Dolzy
- Nadège Hénin
- Laurie Madras



<https://www.cnr-ist.fr/>

cnr.ist@chu-bordeaux.fr

Participants enquêtes MG 2021 et 2022 : C. Alauzet, K. Allouche, J. Amzalag, G. Auger, J. Bador, G. Barnaud, A. Beby-Defaux, C. Bencimon, B. Berçot, A. Bianchi, L. Billon, P-A. Billy, L. Bonzon, N. Bourgeois Nicolaos, L. Breit, A. Chavant, P. Coudene, S. Daure, D. Decré, M. Domine, C. Duployez, A. Ebel, S. Edouard, F. Ennouchi, P. Floch, J. Gallou, S. Gibaud-Papin, S. Gonzalo, C. Guillaume, S. Huck, C. Koebel, P. Lanotte, S. Lastere, M. Lebsir, L. Luciani, P. Maroye, S. Marque Juillet, L. Mendes, F. Micas, M. Michel, S. Millet, P. Patoz, G. Potiron, A. Potron, J-P. Rault, E. Rondinaud, F. Roumanet, A-L. Roux, H. Salord, C. Schanen, N. Traversier, L. Sobanska, S. Trombert, A-L Toyer, H. Valade, V. Vieillefond, X. Vuillemin, C. Zins, F. Zouak.