

Paris 29 Mars 2019



Mycoplasma genitalium: Quel traitement?



Pr Jacques REYNES

j-reynes@chu-montpellier.fr

- . Département de Maladies infectieuses et tropicales, CHU Montpellier
- . Unité Mixte Internationale «TransVIHMI » (UMI IRD233, INSERM U1175)
Recherches translationnelles sur l'infection à VIH et les Maladies infectieuses
- . COREVIH Occitanie



Instituts
thématiques



Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Reynes Mars 2019



Infection à *Mycoplasma genitalium* : haute prévalence et antibiorésistance chez les PrEPeurs (1)

- Etude ancillaire chez les sujets participant à la sous-étude ouverte randomisée de prophylaxie post exposition par doxycycline au cours de la phase ouverte de l'essai ANRS IPERGAY (PrEP à la demande)
- **Prévalence et incidence de la *M. genitalium* (Mg)**
Détection à J0 et à 6 mois par PCR dans urines (rendu immédiat) et anus et gorge (fin de l'étude)

Prévalence (J0)

- De juillet 2015 à janvier 2016, 210/232 (90,5 %) participants randomisés testés

Patient avec PCR+	Prévalence de Mg (%) (IC 95 %)
Urines 1 ^{er} jet	6,3 % (3,4 - 10,8)
Anus	4,3 % (1,9 - 8,6)
Gorge	0,5 % (0,01 - 2,8)
Total	10,5 % (6,6 - 15,9)

- Les 22 participants dépistés positifs ont un seul site anatomique positif
- Un seul patient est symptomatique (brûlures à la miction)

Incidence (nouvelles infections à 6 mois)

- 11 participants ont acquis une infection à Mg à la visite M6
- Détection dans urine (n = 5), anus (n = 6) ou gorge (n = 1)
- Tous les patients sont asymptomatiques
- L'incidence n'est pas différente entre les 2 bras (PEP doxy n = 7 ; non PEP n = 4)

Conclusion :

- La présence de Mg (surtout urines et anus) est fréquente (10,5 %) chez les PrEPeurs
- La doxycycline en PEP ne semble pas modifier l'incidence



Infection à *Mycoplasma genitalium* : haute prévalence et antibiorésistance chez les PrEPeurs (2)

Résistance de *M. genitalium* à l'azithromycine et à la moxifloxacine

- **Recherche rétrospective de la résistance** par détection de mutations dans gènes ARNr 23S (azithromycine) et dans gène parC (moxifloxacine)
- **39 échantillons** disponibles, obtenus chez 30 patients :
 - 28 échantillons des infections « prévalentes » (21 J0 + 7 persistantes à M6)
 - 11 échantillons des infections « incidentes » (nouvelles)
- **Taux global de la résistance de Mg à :**
 - **Azithromycine** : 16/23 : **69,6 %** ; IC 95 % 47 – 87)
Résistance à azithromycine par substitution A2058G/T (n = 7) ou A2059G (n = 9)
 - **Moxifloxacine** : 4/27 : **14,8 %** ; IC 95 % 4 - 34)
Résistance à moxifloxacine par substitution S83I, S83N, D87Y et A88T
- **Devenir des infections à Mg traités par azithromycine :**
 - 11 infections Mg urinaires évaluées (résistance et test of cure)
 - 5 infections « souche sauvage » : 5 guérisons
 - 6 infections avec mutation dans ARNr 23 : 2 guérisons
- **Conclusion** : la résistance à l'azithromycine de Mg est fréquente et impacte la réponse au traitement

Recommandations de traitement des infections à *M. genitalium*

Recommandations Section MST/SIDA de la Société Française de Dermatologie (Février 2016)

- **1^{ère} ligne** : Azithromycine: 500 mg J1 puis 250 mg J2,J3,J4,J5 ; Alternative: Josamycine 1g x 2 fois/j pdt 14 j
- **UNG confirmées à Mg persistant après azithromycine 5 jours**: Moxifloxacin 400 mg/j pdt 10 à 14 jours

Recommandations Européennes 2016 (JEADV 2016 Jensen et al.)

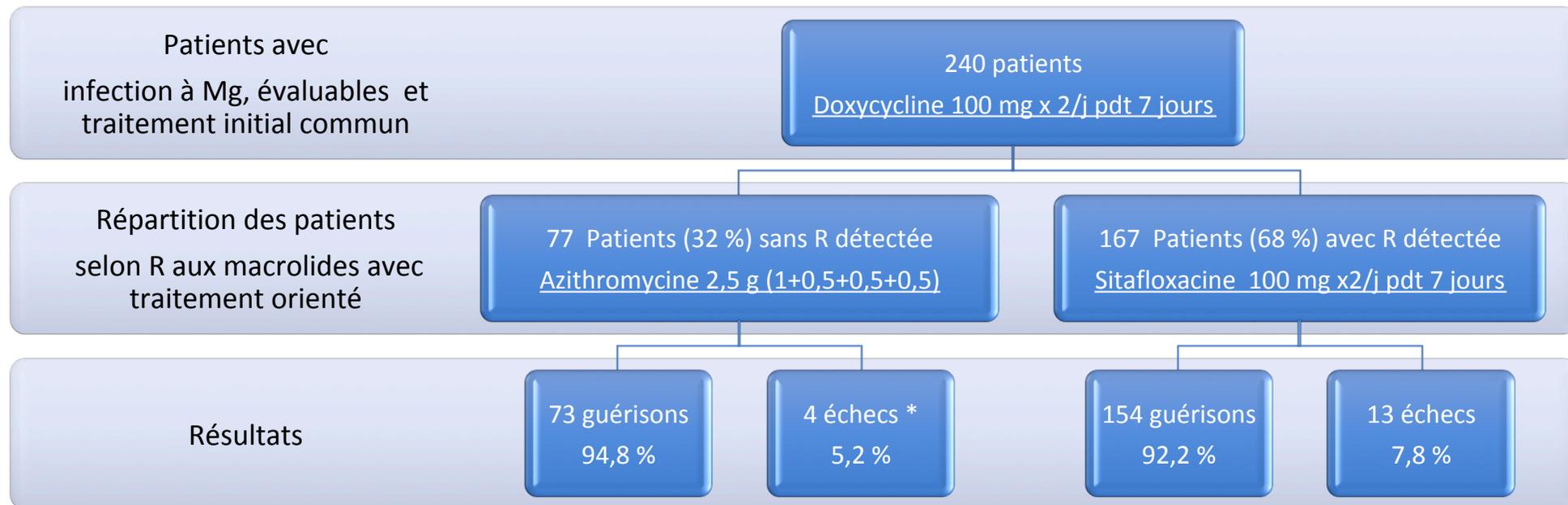
- **Infection non compliquée, en l'absence de mutations de résistance aux macrolides**:
 - Azithromycine : 500 mg J1 puis 250 mg J2,J3,J4,J5; Alternative: Josamycine 500 mg 3 fois/j pdt 10 j
- **Infection non compliquée, Mg macrolide-résistant ou en 2^{ème} ligne si persistance Mg**:
 - Moxifloxacin 400 mg/j pdt 10 à 14 jours
- **3^{ème} ligne pour infection persistante après azithromycine et moxifloxacin** :
 - Doxycycline 100 mg 2 fois/j pdt 14 jours (information essai avec 30% succès environ)
 - Pristinamycine 1g 4 fois /j pdt 10 jours (information respect schéma)
- **Infection compliquée (PID, Epididymite)**:
Moxifloxacin 400 mg/j pdt 14 jours

Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation

CID 2019:68 (15 February) • Read et al

En 2016, devant la résistance de *M. genitalium* aux macrolides > 50% (dont 20% aussi résistant aux quinolones), le Centre de santé Sexuelle de Melbourne à introduit une démarche en 3 étapes devant des UNG, rectites et cervites:

- 1) Doxycycline en traitement de 1^{ère} ligne, 2) détection systématique des 5 principales MRM dans ARNr 23S, 3) Traitement selon R: si macrolideS: azithromycine haute dose (1g J1, 0,5g J2, J3,J4 soit 2,5g) , si R: sitafloxacin 100 mg bid pdt 7 jours



*Emergence de MRM chez 2 patients

Outcomes of Resistance-guided Sequential Treatment of *Mycoplasma genitalium* Infections: A Prospective Evaluation

CID 2019:68 (15 February) • Read et al

Effet de la doxycycline et Commentaire

- ❖ Charge bactérienne déterminée dans urine chez 56 patients, avant et fin TT par Doxy: le traitement initial de 7 j par doxycycline a entraîné une baisse moyenne de 2,6 log₁₀ avec charge indétectable pour 22 (39%), réduite mais détectable pour 28 (50%) et augmentée chez 6 (11%).
- ❖ On ne peut déterminer si le taux élevé de guérisons et l'émergence faible de R sont liés à la doxycycline préalable ou au régime thérapeutique

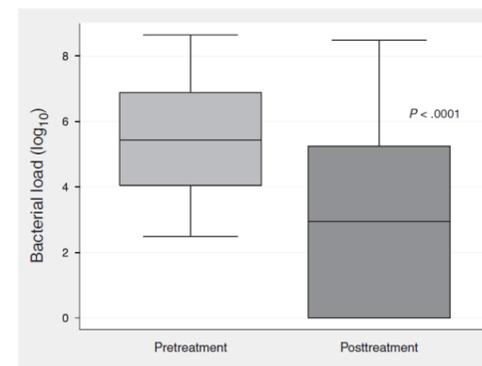


Figure 2. Bacterial load (log₁₀) of *Mycoplasma genitalium* in urine samples before and after doxycycline 100 mg twice daily for 7 days (n = 56).

Effets indésirables rapportés

- Globalement bonne observance
- Bonne tolérance de l'azithromycine à forte dose
- Fluoroquinolone chère et 20 % d'effets indésirables

Adverse events	n = 224 ^d	n = 70	n = 154
None reported	194 (86.6)	64 (91.4)	124 (80.5)
Nausea	12 (5.4)	4 (5.7)	5 (3.2)
Vomiting	2 (0.9)	0	1 (0.6)
Diarrhea	11 (4.9)	2 (2.9)	18 (11.7)
Rash/sunburn ^e	6 (2.7)	0	1 (0.6)
Tendon/joint pain	0	0	8 (5.2)
Headache or dizziness	3 (1.3)	0	2 (1.3)

^dThe total receiving each drug was doxycycline, n = 244; azithromycin, n = 77; sitafloxacin, n = 167. Individuals with no data on adherence or adverse events were excluded from those analyses.

^eSunburn (n = 5) and rash (n = 1).

2018 Australian guidelines



- *M. genitalium* infection known or suspected to be macrolide-susceptible
 - Doxycycline 100 mg twice daily, 7 days
 - THEN Azithromycin 1g day 1 then 0.5 mg days 2-4
- *M. genitalium* infection known or suspected to be macrolide-resistant
 - Doxycycline 100 mg twice daily, 7 days
 - THEN Moxifloxacin 400 mg daily, 7 days
- Pelvic inflammatory disease due to *M. genitalium*
 - Moxifloxacin 400mg daily for 14 days
- Test of Cure : 4-5 weeks after the start of treatment

<http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium> (Last Updated: 11 July 2018)

Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection

Tim R.H. Read, Jørgen S. Jensen, Christopher K. Fairley, Mieken Grant,
Jennifer A. Danielewski, Jenny Su, Gerald L. Murray, Eric P.F. Chow,
Karen Worthington, Suzanne M. Garland, Sepehr N. Tabrizi, Catriona S. Bradshaw



February 2018

- **114 patients** (57% HSH, 33% HSF, 10% F) avec infection par *M. genitalium*, **en échec** d'au moins un traitement par azithro, ou moxiflo, ou doxy
- Analysables après un traitement pdt 10 jours par **Pristinamycine** (3 régimes : 2g/j, 3g + doxycycline 200 mg/ , 4g (1g x 4) /j)

Table 2. *Mycoplasma genitalium* infections among 114 patients cured after 10 days of pristinamycin treatment, Melbourne Sexual Health Centre, Melbourne, Victoria, Australia, 2012–2016

Subgroup	Pristinamycin failure, no. (%)	Cured, no. (%; 95% CI)	p value*
Overall	29 (25)	85 (75, 66–82)	
Dosage regimen			
Pristinamycin 2 g/d	2 (22)	7 (78, 40–97)	0.91
Pristinamycin 3 g with doxycycline 200 mg/d	14 (26)	40 (74, 60–85)	
Pristinamycin 4 g/d	13 (25)	38 (75, 60–86)	
Site of infection			
Urethral infection, M	22 (29)	55 (71, 60–81)	0.20
Anorectal infection	4 (14)	24 (86, 67–96)	
Patient sex			
F	3 (27)	8 (73, 39–94)	1.0
M	26 (25)	77 (75, 65–83)	
Patient signs/symptoms			
Symptomatic	28 (29)	70 (71, 61–80)	0.07
Asymptomatic	1 (6)	15 (94, 70–100)	

*The 3 dosage regimens were compared by nonparametric test for trend. Fisher exact test used for other variables.

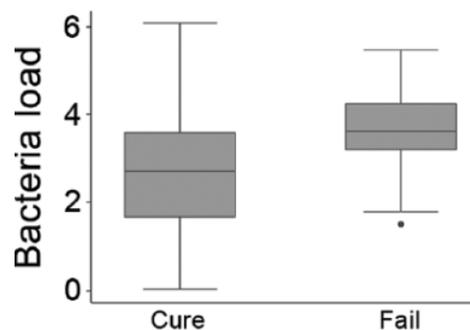
Use of Pristinamycin for Macrolide-Resistant *Mycoplasma genitalium* Infection

Tim R.H. Read, Jørgen S. Jensen, Christopher K. Fairley, Mieken Grant, Jennifer A. Danielewski, Jenny Su, Gerald L. Murray, Eric P.F. Chow, Karen Worthington, Suzanne M. Garland, Sepehr N. Tabrizi, Catriona S. Bradshaw



February 2018

• Effet de la charge bactérienne pré-traitement sur la guérison microbiologique



Guérison (n=71): 2,7 log₁₀

Echecs (n=26): 3,6 log₁₀
diff: 0,92 log₁₀ (p < 0,01)

NB:

- Charges préTT non différentes selon site
- Charges virales postTT des échecs : 2,3 log₁₀ (baisse significative de 1,3 log₁₀)

• Effet des mutations de résistance aux macrolides sur la guérison microbiologique

60 échantillons séquencés pour mutations de R aux macrolides sur gène ARNr 23S

- 6 (10 %) patients sans mutation : guérison pour 100%
- 24 (40%) patients avec mutation 2058: guérison pour 58 %
- 30 (50%) patients avec mutation 2059: guérison pour 77 %

NB: Souches avec MRM restent sensibles (CMI < 1 mg/ml) à pristinamycine mais avec des CMI 90 supérieures aux CMI des souches sans mutations (0,50 vs 0,125 mg/l, p= 0,003) et il est connu que MRM confèrent la résistance à la composante streptogramine B de la pristinamycine et que la mutation en position 2058 a été associée à des CMI plus élevées vis-à-vis de macrolides comme la solithromycine.

• Effets indésirables :

8 patients (7 % IC95: 3-13%) ont eu des effets gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales)

Recommandations de traitement des infections à *M. genitalium*

Recommandations BASHH 2018 (British Association for Sexual Health and HIV, Soni et al.)

Infections non compliquées (urétrites, cervicites)

- **Doxycycline** 100 mg 2 fois/j pdt 7 jours suivi par **Azithromycine** : 1 mg J1 puis 500 mg J2,J3
- **Moxifloxacin**e 400 mg/j pdt 10 jours

Infection compliquée (PID, épидидymite-orchite, rectite sévère):

Moxifloxacine 400 mg/j pdt 14 jours

Traitements alternatifs:

- **Doxycycline** 100 mg 2 fois/j pdt 7 jours suivi par **Pristinamycine** 1g 4 fois /j pdt 10 jours
- **Pristinamycine** 1g 4 fois /j pdt 10 jours
- **Doxycycline** 100 mg 2 fois/j pdt 14 jours
- **Minocycline** 100 mg 2 fois/j pdt 14 jours

traitement des infections à *M.* *genitalium*

Recommandations BASHH 2018

(British Association for Sexual Health and HIV, Soni et al.)

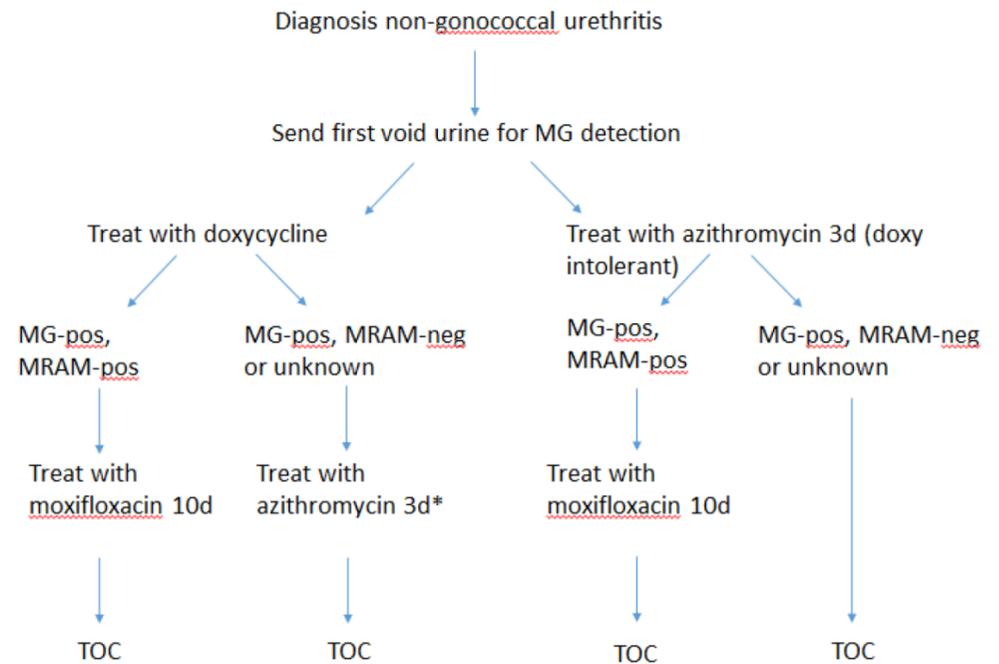


Fig. 1 Suggested treatment pathway for men presenting with non-gonococcal urethritis who subsequently test positive for *M. genitalium*

MG = *Mycoplasma genitalium*; Doxycycline 7d = doxycycline 100mg bd for 7 days; Azith 3d – azithromycin 1g, then 500mg od for 2 days; Moxifloxacin 10d = moxifloxacin 400mg od for 10 days; MRAM = macrolide resistance associated mutation; TOC = test of cure

*Azithromycin 3d should be started within 2 weeks of finishing doxycycline

Dans le Futur: Nouveaux antibiotiques (?)

Dans le Présent: Nouvelles approches

Nouveaux antibiotiques ? *

- **Cyclines:** Omadacycline, TP 271
- **Quinolone :** Sitafloxacin (Japon, +/- Australie), Delafloxacin ?
- **Autres inhibiteurs de topoisomérase:**
Zoliflodacin, Gepotidacin
- **Oxazolidinones:** Radezolide

Nouvelles approches

- **Liées à**
 - Apport des tests moléculaires
 - Evolution des résistances et des connaissances
 - Stratégies de dépistage
- **Optimisation et Modalités d'usage des AB**
 - Hautes posologies
 - Traitement orienté sur résistances
 - Séquence ou association d'antibiotiques

* Bradshaw et al . JID 2017 Suppl 2