

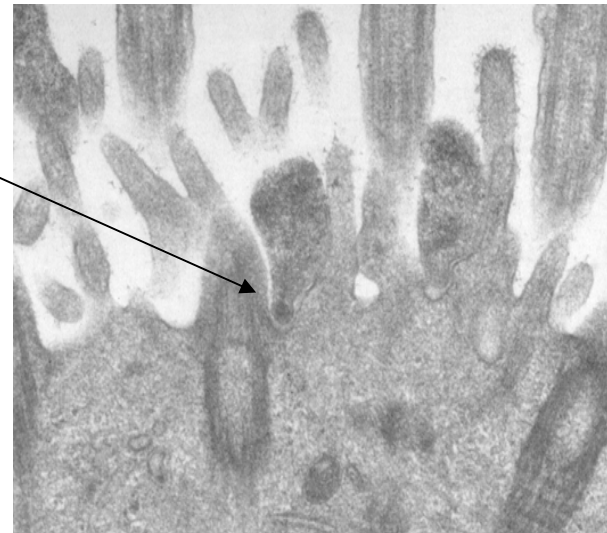
***Mycoplasma genitalium*, un agent  
émergent responsable d'urétrites et  
autres maladies sexuellement  
transmissibles**

**Cécile M. Bébéar, B. de Barbeyrac, G. Carcenac,  
M. Clerc, S. Pereyre, et C. Bébéar**

**Laboratoire de Bactériologie EA 3671  
Université Victor Segalen Bordeaux 2  
CHU de Bordeaux**

# *Mycoplasma genitalium*

- **Découvert en 1980** au niveau de l'urètre de deux hommes présentant une UNG aiguë (Tully *et al.*, Lancet 1981)
- **Culture extrêmement rare à partir de prélèvements**  
→ progrès connaissance pouvoir pathogène avec développement PCR (Jensen *et al.*, JCM 1991)
- **Bactérie sans paroi, avec une extrémité spécialisée dans l'adhérence « le tip »**
- **Un des 1<sup>ers</sup> génomes bactériens séquencés, 580 kb**  
( Fraser *et al.*, Science 1995)



# Infections génitales à mycoplasmes chez l'homme

- **Tableaux cliniques**

- **Urétrite non gonococcique (UNG) +++  
aiguë et chronique**
- **Epididymite**
- **Prostatite**
- **Infertilité**
- **Arthrite réactionnelle**

- **Espèces impliquées**

*M. genitalium* (+++), *Ureaplasma* spp. (++)

## *M. genitalium* : pouvoir pathogène chez l'homme (1)

- *M. genitalium* et Postulats de Koch ?

<b>Critères</b>	<b><i>M. genitalium</i></b>
Détection plus fréquente chez sujets atteints que chez sujets contrôles	
<b>UNG aiguë</b>	<b>+++</b>
<b>UNG chronique</b>	<b>++</b>
Plus grand nb d'organismes chez sujets atteints que chez contrôles	<b>++</b>
Réponse en Ac chez l'hôte	<b>+</b>
Efficacité clinique et microbiologique d'un traitement adapté	<b>+++</b>
Transmission expérimentale	<b>+++</b>

## *M. genitalium* : pouvoir pathogène chez l'homme (2)

- **UNG: 19 études, 3879 patients** ( Jensen, JEADV, 2004,18,1-11)  
436 (21,1%) Mg + sur 2069 patients avec UNG  
vs 121 (6,7%) Mg + sur 1810 patients sans UNG
- **15 études UNGNC**, prévalence de Mg de 19,2% vs 28% de *C. trachomatis* dans les UNG.  
Mg indépendant de Ct, 2<sup>ème</sup> agent responsable de UNG
- **Mg sexuellement transmissible**, taux similaire à Ct
- **Traitement** : UNG doxycycline / 7 j ou azithromycine 1g DU
  - échecs documentés pour Mg avec tétracyclines (7 ♂/7 , 8/13, 10/16,2/35)
  - avec AZM : 3/35, 9/32 échecs avec 1 g DU  
mais 0/6 avec AZM /5j
  - avec lévofloxacin (FQ) / 14j, 6 échecs sur 12
  - avec moxifloxacin (FQ) / 10j, 0 échec sur 9

# *M. genitalium* : pouvoir pathogène chez la femme (1)

Disease	<i>M. hominis</i>	<i>Ureaplasma</i> spp.	<i>M. genitalium</i>
<b>Gynaecological disease</b>			
Bacterial vaginosis	+++	+	- (?)
Cervicitis	-	-	++
Endometritis	++	++	++
Salpingitis	++	-	+
<b>Infections during pregnancy</b>			
Chorioamnionitis	+++	+++	?
Post-partum fever	+++	+++	?
Stillbirth, prematurity, lowbirth weight	-	+ (?)	?
<b>Neonatal infections</b>			
Lowbirth weight	-	+	?
RTI, CNS, bacteriemia	+	++	?
Chronic lung disease	-	+ (?)	-

## *M. genitalium* : pouvoir pathogène chez la femme (2)

Moins étudié, mais de nouvelles données...

- **Etudes de prévalence :**

- 7 à 38% de ♀ consultant dans un centre de MST Mg + mais pas toujours de contrôles asymptomatiques

- **Cervicites :** Mg seul mycoplasme urogénital impliqué

- 50/719 (7%) de ♀ d'un centre MST (Manhart, JID 2003)

- risque de cervicite 3,3 + élevé chez ♀ Mg+ que chez ♀ Mg-

- 21/217 (9,7%) de ♀ d'un centre MST

- **Endométrites, salpingites et infertilité :** moins d'études

- 9/58 (16%) Mg + chez ♀ avec endométrites

- vs 2% chez ♀ sans (Cohen, Lancet, 2002)

- études sérologiques chez ♀ avec salpingites

- preuves indirectes pour infertilité

## *M. genitalium* : diagnostic

- **Culture**

- Exceptionnelle à partir de prélèvements
- En milieu acellulaire ou sur cellules +++, ≥ 3 semaines

- **Sérodiagnostic** : pas de test commercialisé

- MIF, ELISA (LAMP)
- réaction croisée avec *M.pneumoniae*

- **Recherche directe** : tests de biologie moléculaire +++

- sonde, abandonnée
- PCR classique en point final +++ (≠ cibles, ARNr 16S, gène de l'adhésine MgPa etc...)



PCR en temps réel avec quantification +++



## ***M. genitalium* : notre expérience de détection au CHU de Bordeaux**

- **Mise en place d'une détection par PCR en temps réel Mg en routine dans prél. urogénitaux ♀, ♂ depuis 11/03 (endocol, prél. per-coelio, urètre, urines, sperme, anus)**
- **Mise au point de la PCR en temps réel (B. de Barbeyrac)**
  - **Choix de la cible : gène MgPa de l'adhésine (primers + sonde interne Jensen, JCM 2004, 46:683)**
  - **Nécessité d'un contrôle interne (CI) dans le tube test (nbx inhibiteurs), avec contrôle extraction et amplification**

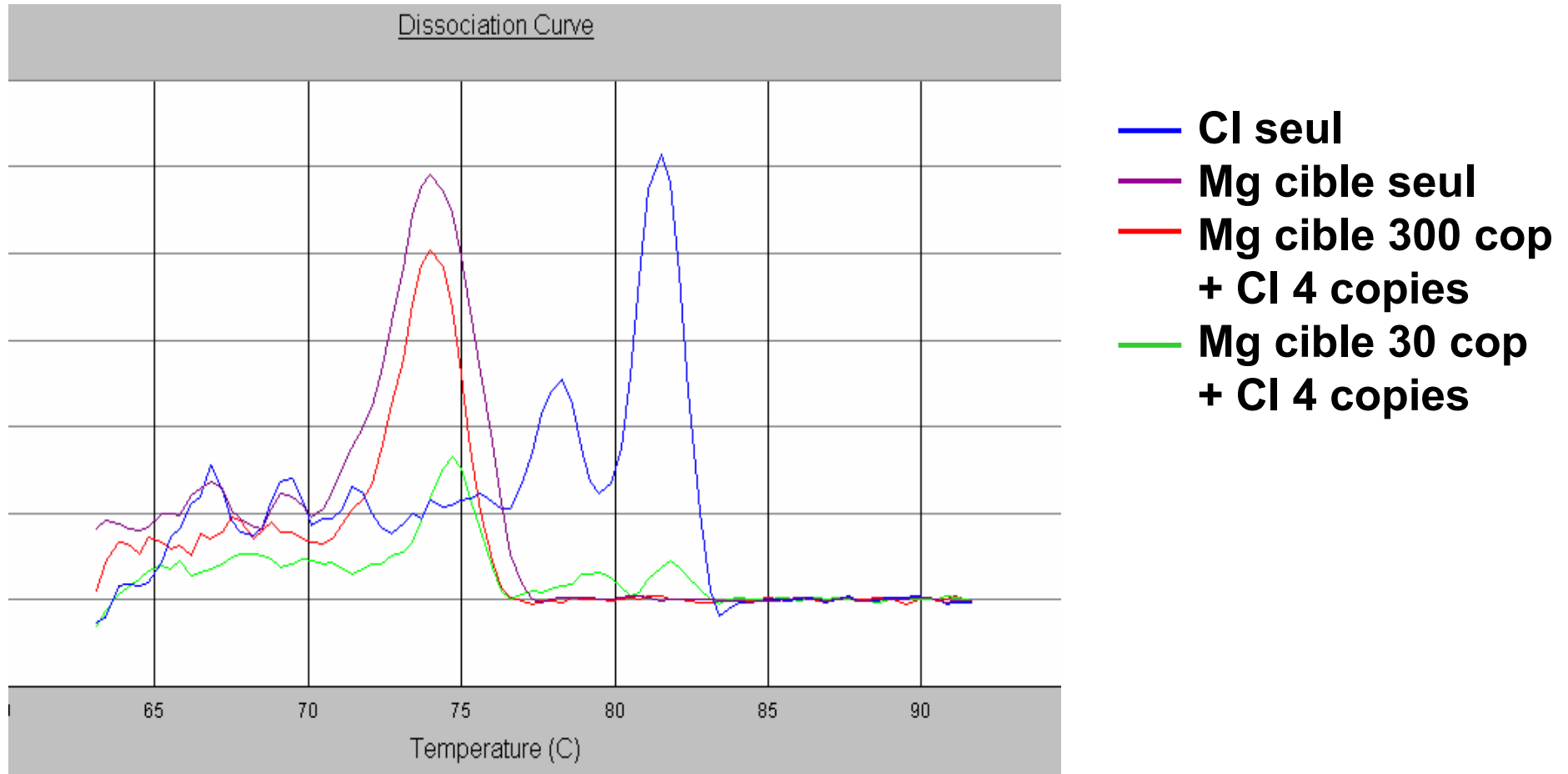
MgPa-355F	phosphoglycerate kinase sequence	MgPa-432Rv
-----------	----------------------------------	------------

- **Nécessité d'un résultat quantitatif ?**  
**Portage asymptomatique ? Seuil de pathogénicité ?**

- **Les étapes du test**

- **Extraction (lyse PK; MagnaPure, automatisé (Roche))**
- **Amplification en chimie Sybr Green (ABI 7000 SDS Prism)**
  - **mix + amorces ARNr 16S (contrôle d'extraction)**
  - **mix + CI + amorces Mg cible**
- **Si test + : quantification en chimie TaqMan sur 4 dilutions de l'échantillon**

# Exemple de test SYBR Green avec les $\neq T_m$ des fragments d'ADN amplifiés



# ***M. genitalium* : notre expérience de détection au CHU de Bordeaux**

## **Etudes cliniques : populations étudiées**

- **Etude d'une cohorte de 186 patients consultant pour urétrite à Sfax (Tunisie, Pr Hammami)**
- **Etude rétrospective sur échantillons congelés de 108 patients consultant au centre de MST de Bordeaux**
- **Etude prospective sur échantillons « tout venant » au laboratoire de Bactériologie (Pr C. Bébéar) du CHU de Bordeaux 11/2003 – 09/2005 (1500 éch°)**

## Cohorte de 186 urétrites ♂ de SFAX

- **Fréquence d'inhibition 20/186 (10,7%)**  
(prélèvements urétraux ♂)

- **Etiologie des urétrites**

59 (32%) Ng + : seul (45) associé (14)

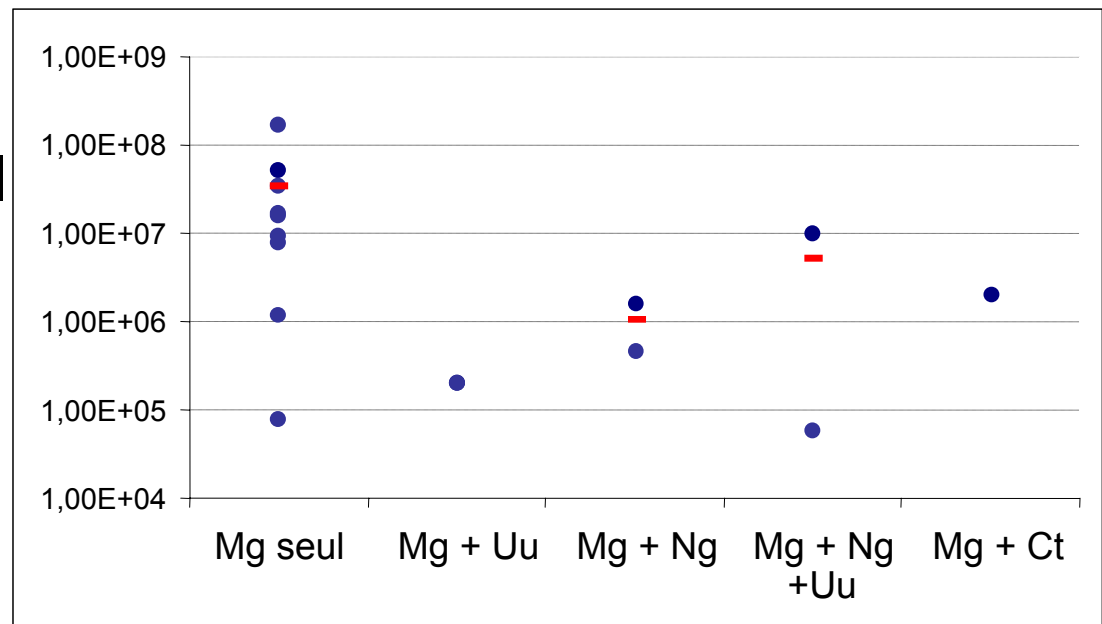
19 (10,2%) Uu + : seul (17) ou associé (2)

16 (8,6%) Mg + : seul (8) ou associé (8)

16 (8,6%) Ct + : seul (15) ou associé (1)

- **Quantification**

4.10<sup>4</sup> à 2.10<sup>8</sup> bactéries/ml  
(1 geq/μl ≈ 5.10<sup>2</sup> bact / ml)



## Enquête rétrospective au centre de MST de Bordeaux chez 64 ♀ et 44 ♂

- **Fréquence d'inhibition : 14/108 (13%)**  
(prélèvements endocervicaux ♀ et urétraux ♂)
- **Hommes : 44 urètres**
  - 7 (15,9%) Mg + seul (4) ou associé (6)
  - Autres pathogènes : 11 Ct + (25%), 6 Ng + (13,6%), 4 Uu + (9%)
- **Femmes : 64 endocols**
  - 3 (4,7%) Mg + seul (1) ou dans le cadre de BV (2)
  - Autres pathogènes : 22 levures, 16 BV, 7 Ct + (11%), 1 Ng + (1,5%)

## Enquête prospective au CHU de Bordeaux de Bordeaux 11/2003 – 09/2005 (1)

- 1500 prélèvements: 1183 ♀ (1081 endocols, 102 per-coelio)  
317 ♂ (urètre, urines, sperme, anus)

<b>Femme</b>		<b>Ct (%)</b>	<b>Mg (%)</b>	<b>Ng (%)</b>
P. génitaux bas (endocols)	1081	80 (7,4)	20 (1,85)	5 (0,4)
P. per-coelio	102	6 (6)	0	1 (1)
<b>Homme</b>		<b>Ct (%)</b>	<b>Mg (%)</b>	<b>Ng (%)</b>
Urètre, urines sperme, anus	317	36 (11,4)	12 (3,8)*	18 (5,7)

\*12 cas d'urétrites à *Ureaplasma urealyticum* 11/2003 – 09/2005  
(6 urètres, 6 urines)

## **Enquête prospective au CHU de Bordeaux de Bordeaux 11/2003 – 09/2005 (2)**

- **Diagnostic clinique chez les femmes Mg+ (20)**

- 7 cas asymptomatiques (grossesse, agression sexuelle...)  
dont 2 Ct +

- 2 endométrites

- 3 leucorrhées (1 Ng +)

- 3 douleurs pelviennes (atc salpingite, DIU)

- 2 cervicites

- 1 cas primo-infection herpétique

- 2 cas ?

- **Diagnostic clinique chez les hommes Mg + (12)**

- 6 urétrites (dont 1 Uu +)

- 3 asymptomatiques (2 partenaires, 1 VIH)

- 2 stérilité, 1 LGV anorectale à Ct



## Conclusion

- **Mg → UNG (10-45% des UNGNC), cervicites, endométrites**
  - **Mg sexuellement transmissible comme *C. trachomatis***
  - **Détection par PCR en temps réel : sensible, spécifique, quantitative et contrôlée**
  - **Etudes supplémentaires nécessaires :**
    - **portage asymptomatique ? notion de seuil chez ♂ ? ♀ ? (quantification ++)**
    - **pour les salpingites et leurs séquelles type infertilité**
    - **rôle infections néonatales ? Arthrites réactionnelles ?**
    - **pour déterminer le traitement optimal ( molécule, durée, posologie)**
- ***M. genitalium* a new chlamydia ? (P. Tottem)**