

# Diagnostic de l'infection à *Mycoplasma genitalium* et de sa résistance

Pr Sabine Pereyre

## Déclaration d'intérêts de 2014 à 2021

- Intérêts financiers : néant
- Liens durables ou permanents : néant
- Interventions ponctuelles : néant
- Intérêts indirects : prise en charge de repas, frais de déplacement, hébergement ou inscription à des congrès: MSD, Hologic, bioMérieux, Sanofi, Pfizer, Roche.



# *Mycoplasma genitalium*, agent d'IST

- **Isolé en culture 1980, 1<sup>ère</sup> PCR en 1990**



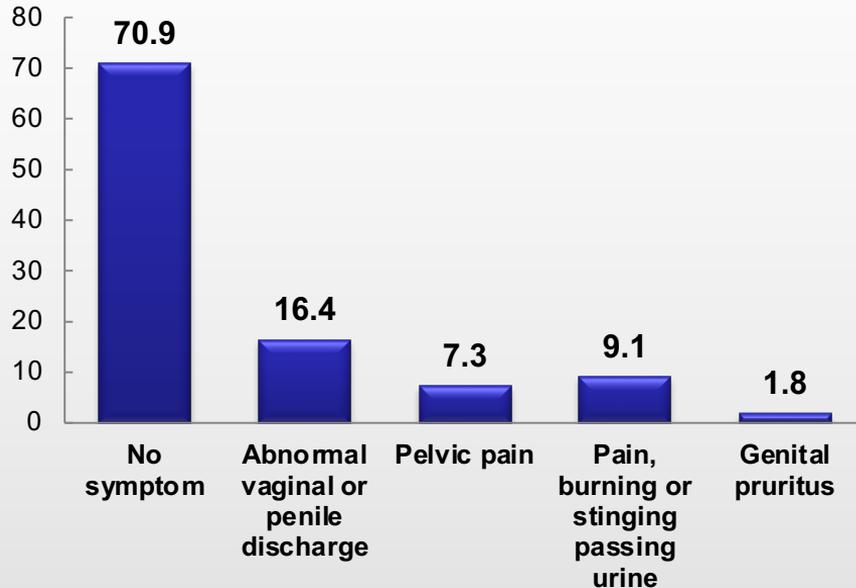
- **Agent d'IST confirmé**

- **Urétrites chez l'homme +++**
  - ✓ 2<sup>ème</sup> agent bactérien après *C. trachomatis*, avant le gonocoque
- **Cervicites, PID et naissances prématurées chez la femme**
- **Incertain : avortement spontanés, infertilité**

- **Nombreuses infections asymptomatiques**

# Signes cliniques dans les infections à *M. genitalium*

Patients positifs à *M. genitalium* consultants pour recherche de *C. trachomatis* et *N. gonorrhoeae* en France 2014-2015



Pereyre Clin. Microbiol. Infect. 2016

Patients consultants dans un centre d'IST parisien, 2017-2018

88% asymptomatiques

Brin Infect. Dis. Now 2022



# Prévalence de l'infection

- **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)<sup>1</sup>
  - HSH asymptomatiques : 10,5% (cohorte Ipergay)<sup>2</sup>
  - PrEPeurs : 13,5% (IC95% 8,5-20,1)<sup>3</sup>
    - ✓ Anus le plus fréquemment infecté (52%)
- **Portage pharyngé très peu fréquent**



<sup>1</sup>Brin Infect Dis Now 2022, <sup>2</sup>Berçot Clin Infect Dis, 2021, <sup>3</sup> Ducours Sex Transm Infect 2019

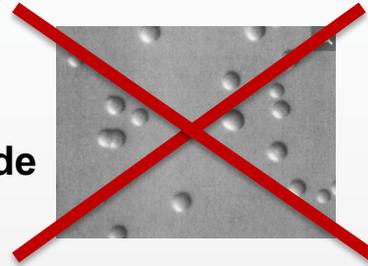
# Diagnostic de l'infection à *M. genitalium*

- Pas de sérologie



- Culture extrêmement fastidieuse

- Culture cellulaire, plusieurs semaines, quelques centres dans le monde  
→ Pas d'antibiogramme, pas CMI !!



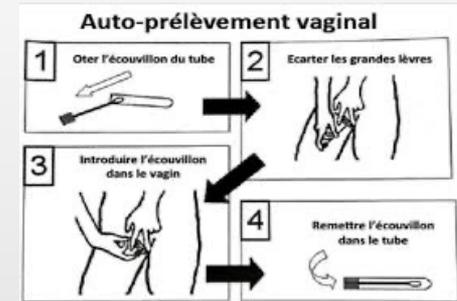
- Biologie moléculaire

- PCR temps réel (ADN), Transcription-mediated amplification TMA (ARN)
- Cibles : ARNr 16S, adhésine majeure MgPa
- Nombreux kits commercialisés simplex ou multiplex
- Non remboursé SS (dossier en cours pour inf. génitales basses)



# Que doit-on prélever?

- **Homme** : 1er jet d'urine > écouvillonnage urétral
- **Femme**: Ecouvillonnage vaginal<sup>1,2</sup> (auto-prélèvement)
  - > col >> 1<sup>er</sup> jet d'urine
- Ecouvillonnage rectal (gorge)



<sup>1</sup>Coorevits Clin Microbiol Infect 2018, <sup>2</sup>Murray J Clin Microbiol 2019

# Qui doit-on prélever?



+ Communiqué SFD et CNR des IST (Décembre 2018)



- **Symptômes**

- Urétrite chez l'homme
- Cervicite muco-purulente
- 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 : facteurs de risque chez patients asymptomatiques**

- Contact sexuel avec une personne en cours de traitement d'une infection à *M. genitalium*
- « La détection peut-être considérée avant IVG... »

# *M. genitalium* et antibiotiques

- **Résistance naturelle commune à la classe des *Mollicutes***
  - Absence de paroi :  $\beta$ -lactamines, glycopeptides, fosfomycine
  - Mutation dans le gène *rpoB* : rifampicine
- **Antibiotiques actifs**
  - Macrolides et apparentés : **azithromycine (1<sup>ère</sup> intention), pristinamycine**
  - Tétracyclines : **doxycycline**
    - ✓ **Active dans 30% des cas, sans mécanisme de résistance connu**
  - Fluoroquinolones: **Seulement moxifloxacinine ! (2<sup>ème</sup> intention)**
- **Pas d'antibiogramme, pas de CMI**
  - Recherche de mutations de résistance par biologie moléculaire exclusivement



# 2021 European guideline on *M. genitalium* infections

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

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

J.S. Jensen,<sup>1\*</sup>  M. Cusini,<sup>2</sup> M. Gombert,<sup>3</sup> H. Moi,<sup>4</sup>  J. Wilson,<sup>5</sup> M. Unemo<sup>6</sup>



---

### Infection non compliquée

---

**1<sup>ère</sup> intention. Pas de résistance aux macrolides :** Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

---

### Infections compliquées (PID, epididymites)

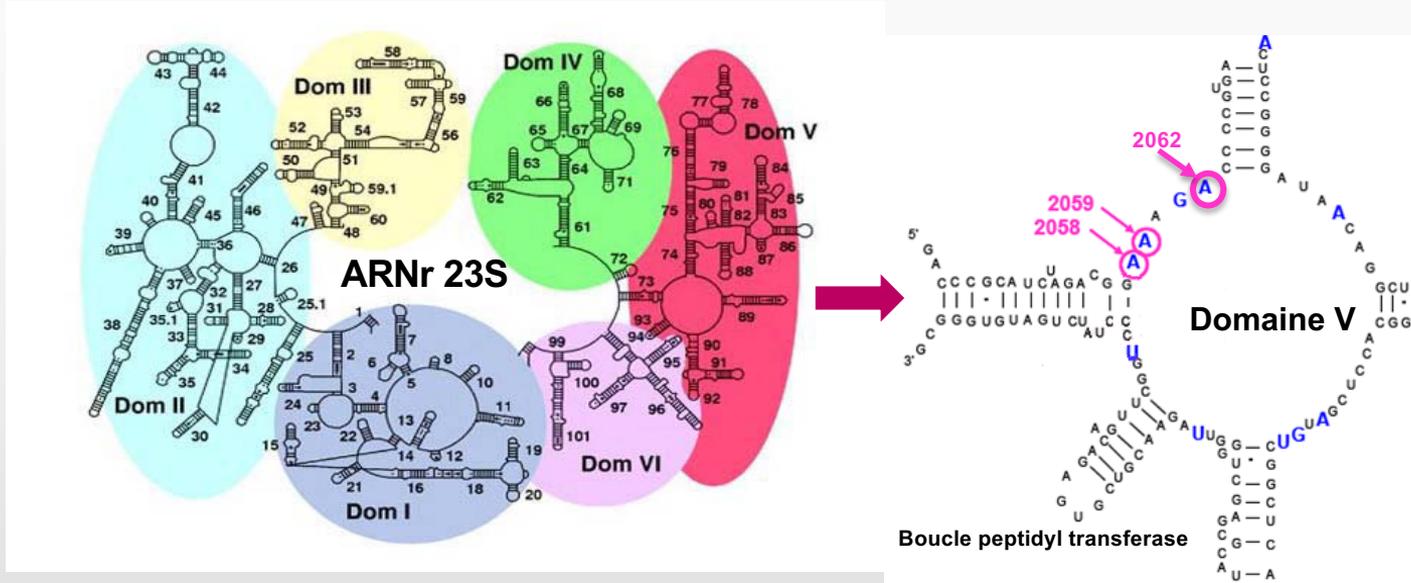
---

---

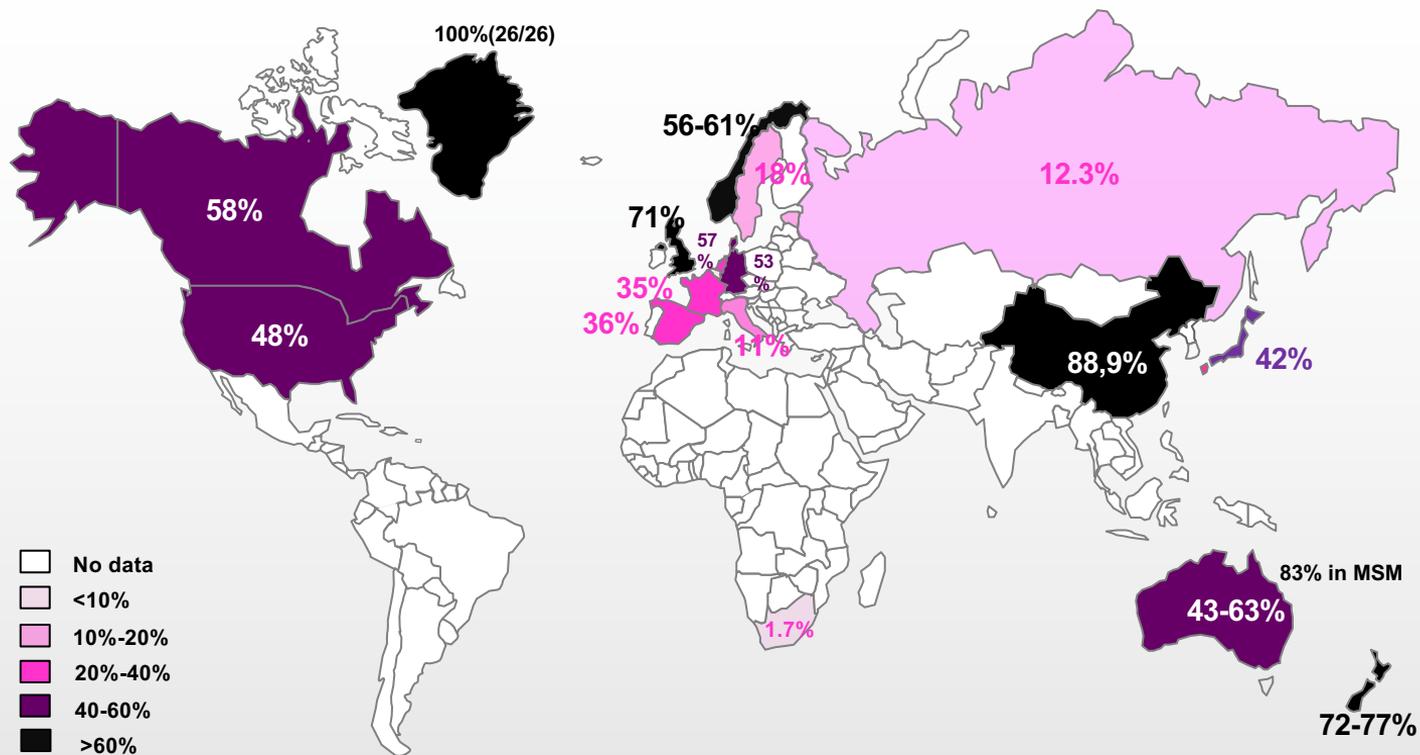
# Résistance acquise aux macrolides

- Mutations ponctuelles dans le domaine V de l'ARNr 23S
  - A2058G/C/T, A2059G/C/T, A2062G/T (numérotation *E. coli*)

➔ Résistance de haut niveau à l'azithromycine

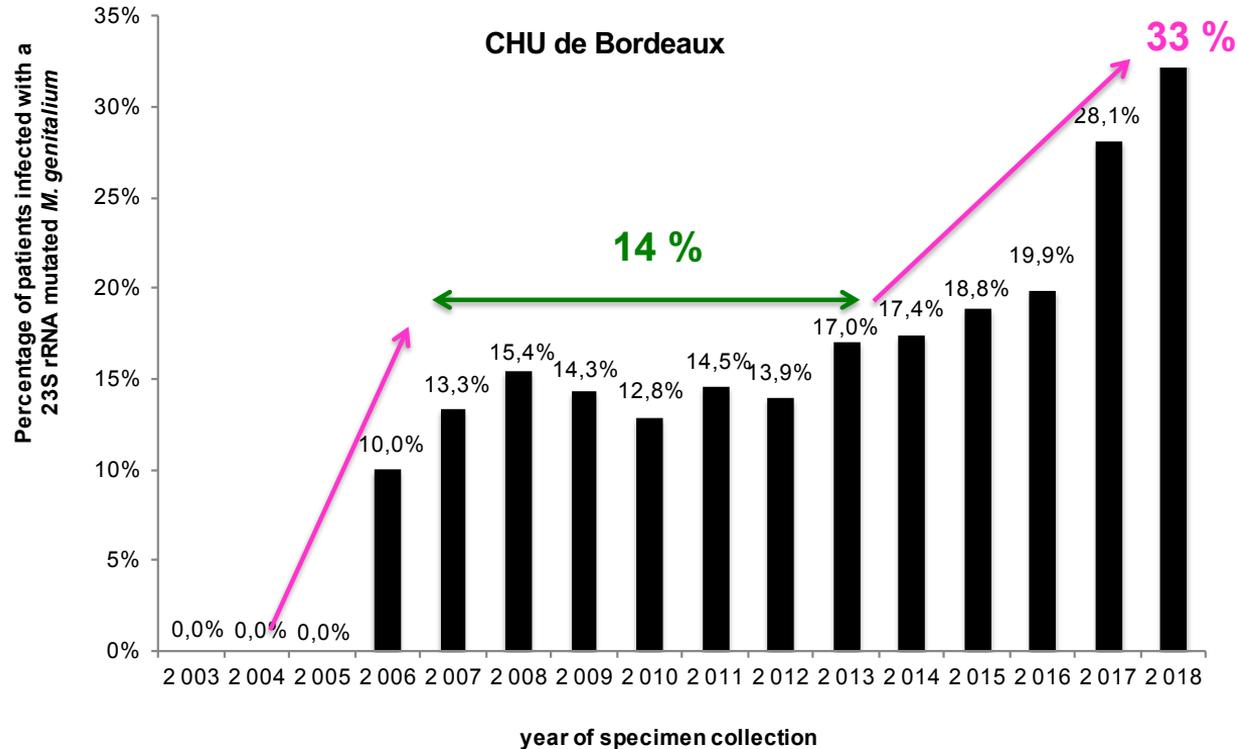


# Prévalence de la résistance aux macrolides



Anagnrus, *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; Shipitsina, *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*

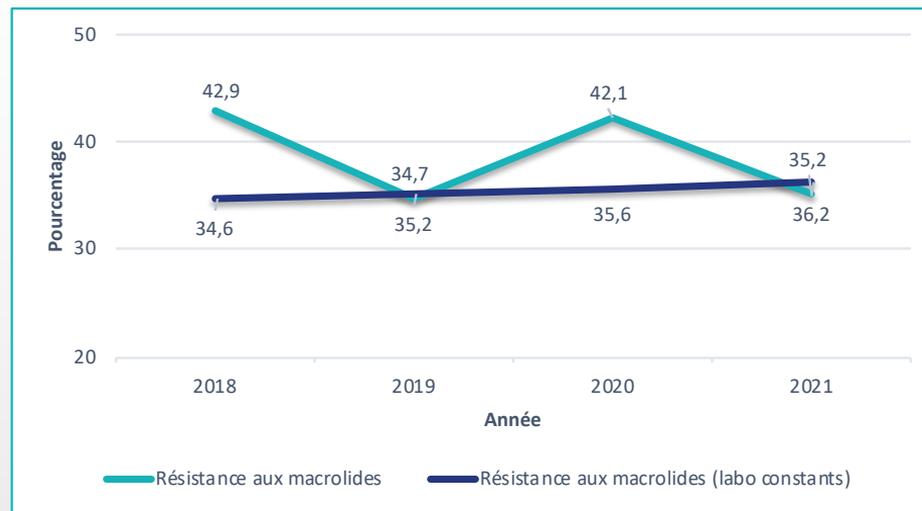
# R acquise aux macrolides à Bordeaux



# Résistance aux macrolides chez *M. genitalium* en France



- Etude 1 mois/an dans 20 centres français
- 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**

# Détection de la résistance aux macrolides

- **Quand?**

- Conseillé (reco 2016) → obligatoire (reco 2021) pour tout échantillon positif à *M. genitalium* en vue de guider le traitement

- **Comment?**

- Nombreux kits de PCR en temps réel multiplex : détection de *M. genitalium* et 4-5 mutations associées à la résistance



- **Où?**

- Laboratoires équipés ou CNR des IST bactériennes



# 2021 European guideline on *M. genitalium* infections

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

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

J.S. Jensen,<sup>1\*</sup>  M. Cusini,<sup>2</sup> M. Gomberg,<sup>3</sup> H. Moi,<sup>4</sup>  J. Wilson,<sup>5</sup> M. Unemo<sup>6</sup>



---

### Infection non compliquée

---

**1<sup>ère</sup> intention. Pas de résistance aux macrolides :** Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

**2<sup>ème</sup> intention OU résistance aux macrolides :** Moxifloxacin 400 mg/j pendant 7 jours

---

### Infections compliquées (PID, epididymites)

---

Moxifloxacin 400 mg/j pendant 14 jours

---

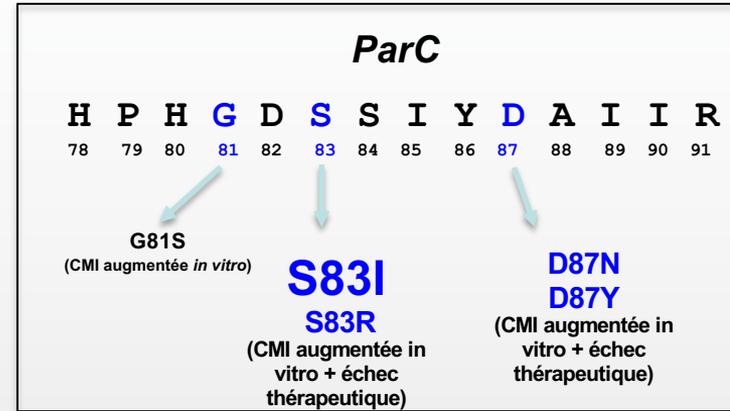
# Résistance aux fluoroquinolones

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

- gène *parC* surtout (topoisomérase IV) : S83I
- mutations plus rares dans *gyrA* (ADN gyrase)

☞ nombreuses mutations de signification indéterminée

- **Détection** : amplification et séquençage du gène *parC*



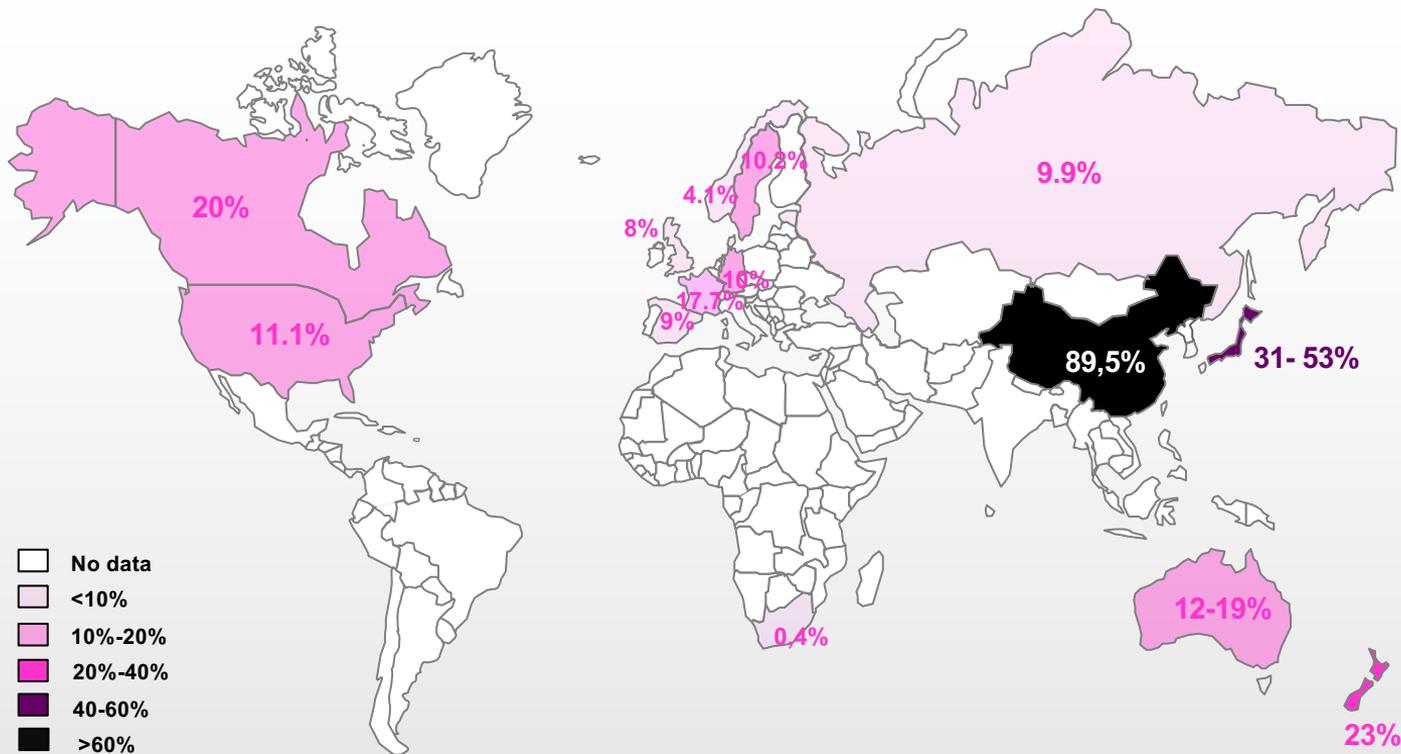
# Résistance aux fluoroquinolones

- **Kits commerciaux en développement**
  - mais certains détectent des mutations non associées à la résistance



- **Quand les rechercher?**
  - Pour l'instant : échec d'un traitement par moxifloxacine
  - Idéal : toute souches résistantes aux macrolides pour guider le traitement

# Prévalence de la résistance aux fluoroquinolones

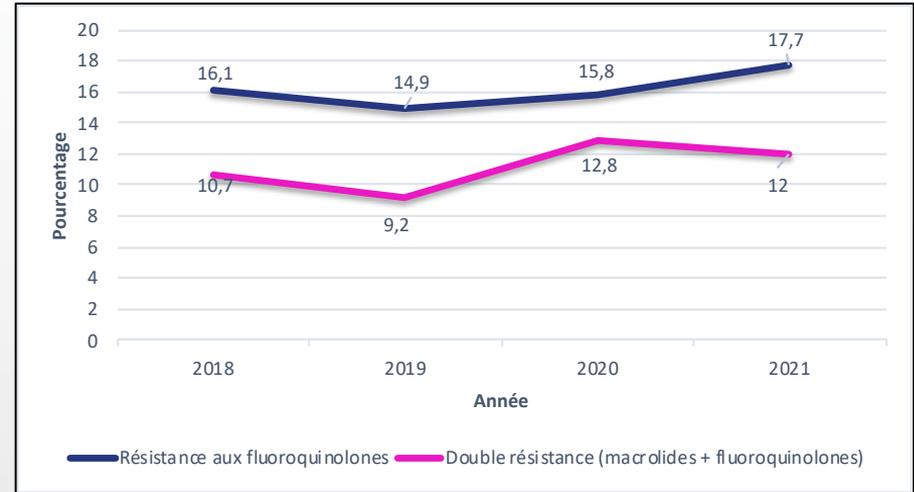


*Bissessor Clin Infect Dis 2015; Deguchi, Clin Infect Dis 2016; Dumke, DMID 2016; Kikuchi J Antimicrob Chemother 2014; Le Roy Emerg Infect Dis 2016; Pond Clin Infect Dis 2014; Shiptitsina PLoS one 2017; Couldwell Int J STD and AIDS 2013; Gesink Can family Physian 2016; Tagg J Clin Microbiol 2013; Murray 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.*

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



- Etude 1 mois/an dans 20 centres français
- Prévalence de la résistance en 2021 : 17,7%
  - 24,1% hommes vs 12,8% femmes ( $p < 0.05$ )  
(Différence significative seulement depuis 2021)
- Prévalence de la double résistance en 2021: 12%



👉 Stable entre 2018 et 2021 en comparant 12 laboratoires participants constants

# 2021 European guideline on *M. genitalium* infections

DOI: 10.1111/jdv.17972

GUIDELINE

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

J.S. Jensen,<sup>1\*</sup> M. Cusini,<sup>2</sup> M. Gomberg,<sup>3</sup> H. Moi,<sup>4</sup> J. Wilson,<sup>5</sup> M. Unemo<sup>6</sup>



### Infection non compliquée

**1<sup>ère</sup> intention. Pas de résistance aux macrolides :** Azithromycine 500 mg (J 1) puis 250 mg (J2-J5)

**2<sup>ème</sup> intention OU résistance aux macrolides :** Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 jours

### 3<sup>ème</sup> intention

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

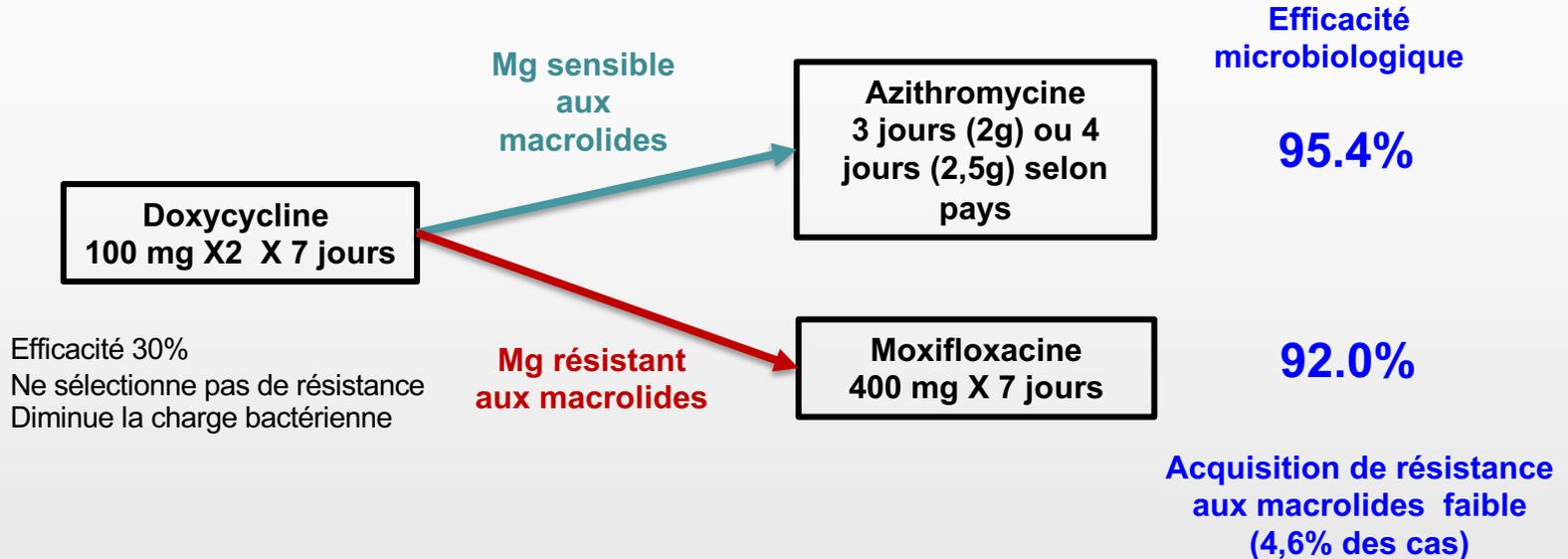
### Infections compliquées (PID, epididymites)

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**

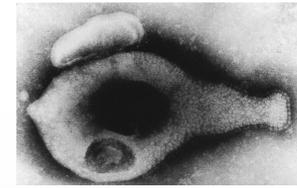


# Traitement séquentiel guide par la résistance



👉 **Pas d'essais randomisés**

# En résumé



- ***M. genitalium* : agent d'IST confirmé**
  - Forte prévalence chez les HSH
  - Très nombreuses formes asymptomatiques qu'il ne faut pas dépister
- **Tout repose sur la biologie moléculaire**
  - Détection de la bactérie, résistance aux macrolides et à la moxifloxacine
- **Résistance aux macrolides élevée (35%)**
  - HSH +++

# Conclusion

- **Risque d'impasse thérapeutique**

- Forte résistance aux macrolides → risque d'augmentation secondaire de la résistance aux fluoroquinolones
- Peu d'autres antibiotiques actifs



The image shows a screenshot of a BBC News article. The article title is "Emerging sex disease MG 'could become next superbug'". The author is Michelle Roberts, Health editor at BBC News online. The article is dated 11 July 2018. Below the text is a photograph of a hand holding a condom, with the condom partially inside a pocket of blue denim jeans. The caption below the photo reads: "A little known sexually transmitted infection could become the next superbug unless people become more vigilant, experts are warning."



The image shows a close-up photograph of various pills and capsules scattered on a light-colored surface. In the background, a white pill bottle is tipped over, spilling its contents. The pills are in various colors, including white, yellow, and blue.

Highlights of the CDC's 2019 antibiotic resistance threats report

**18 antibiotic-resistant bacteria into four categories, based on level of concern to human health**

Urgent threat – serious threat – concerning threat – watch list

***M. genitalium* = watch list**

# JNI

23<sup>es</sup> Journées  
Nationales  
d'Infectiologie

Bordeaux  
et la région Aquitaine

Palais des Congrès

du mercredi 15 juin 2022  
au vendredi 17 juin 2022



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

université  
de BORDEAUX



CHU  
BDX  
CENTRE  
HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE  
BORDEAUX