

Mycoplasma genitalium, en route vers la multirésistance !

Sabine Pereyre^{a,b,c,*}, Cécile Bébéar^{a,b,c}

a CHU Bordeaux, Laboratoire de bactériologie, Centre national de référence des infections sexuellement transmissibles bactériennes, 33000 Bordeaux, France

b Université de Bordeaux, USC EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Campus Bordeaux Carreire, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

c Inrae, USC EA 3671 Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, 33000 Bordeaux, France

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sabine.pereyre@u-bordeaux.fr (S.Pereyre).

RÉSUMÉ

Mycoplasma genitalium est un mycoplasme urogénital n'appartenant pas à la flore commensale génitale. C'est un agent avéré d'infections sexuellement transmissibles (IST), responsable d'urétrites chez l'homme, de cervicites et plus rarement d'infections génitales hautes chez la femme. Une majorité d'infections reste néanmoins asymptomatique. Sa prévalence de 1 à 3 % dans la population générale peut s'élever à 35 % dans les centres spécialisés d'IST. La détection de *M. genitalium* est faite uniquement par biologie moléculaire mais ne doit être réalisée que dans le cas d'infection symptomatique. Seules quelques molécules parmi les macrolides, tétracyclines et fluoroquinolones, sont actives. Depuis quelques années, les résistances acquises aux macrolides, antibiotiques de première intention, augmentent fortement dans le monde. Cette résistance a atteint près de 35 % en France en 2019. Il est donc recommandé de rechercher la résistance aux macrolides en même temps que la détection de *M. genitalium*. Le traitement minute par azithromycine 1 g ne doit pas être utilisé sur *M. genitalium*. Un traitement de cinq jours par azithromycine est recommandé en l'absence de résistance aux macrolides. La résistance à la moxifloxacine, antibiotique de deuxième intention, est aussi en augmentation, mesurée à 15,6 % en France, en 2019. Devant le risque d'impasse thérapeutiques en cas de double résistance, *M. genitalium* est maintenant inscrit sur la *Watch list* du *Center for Diseases Control* (Centre pour le contrôle et la prévention des maladies américain).

ABSTRACT

Mycoplasma genitalium, a sexually transmitted infection agent likely to be multi-resistant

Mycoplasma genitalium is a urogenital mycoplasma not belonging to the genital commensal flora. It is a proven agent of sexually transmitted infections (STIs), responsible for urethritis in men, cervicitis and more rarely upper genital infections in women. However, a majority of infections remain asymptomatic. Its prevalence of 1 to 3% in the general population can rise to 35% in specialized STI centers. The detection of *M. genitalium* is done only by molecular biology but should be performed only in the case of symptomatic infection. Only a few molecules among the macrolides, tetracyclines and fluoroquinolones are active. In recent years, acquired resistance to macrolides, first-line antibiotics, has been increasing sharply worldwide. This resistance reached nearly 35% in France in 2019. It is therefore recommended to search for macrolide resistance at the same time as the detection of *M. genitalium*. Minute treatment with azithromycin 1g should not be used on *M. genitalium*. A 5-day treatment with azithromycin is recommended in the absence of macrolide resistance. Resistance to moxifloxacin, a second-line antibiotic, is also increasing, measured at 15.6% in France in 2019. Faced with the risk of therapeutic deadlock in the event of double resistance, *M. genitalium* is now on the "Watch list" of the U.S. Center for Diseases Control.

MOTS CLÉS

- fluoroquinolone
- infection sexuellement transmissible
- macrolide
- *Mycoplasma genitalium*
- résistance aux antibiotiques

KEYWORDS

- antibiotic resistance
- fluoroquinolone
- macrolide
- *Mycoplasma genitalium*
- sexually transmitted infection

© 2021 – Elsevier Masson SAS
Tous droits réservés.



Dossier scientifique

Les infections sexuellement transmissibles

► Introduction

Mycoplasma genitalium est une bactérie de découverte assez récente puisqu'il a été isolé pour la première fois en 1981 chez deux hommes atteints d'urétrites non gonococciques [1]. Il a fallu attendre les années 1990 et le développement des premières PCR de détection pour permettre des études d'association entre la présence de *M. genitalium* et différentes pathologies génitales sexuellement transmises. *M. genitalium* est la plus petite bactérie capable de réplication autonome avec un génome minimal de seulement 480 kpb [2]. Il possède des capacités codantes limitées. Sa culture *in vitro* est ainsi extrêmement fastidieuse, nécessitant des milieux riches complexes voire des cultures cellulaires et peu de souches sont actuellement cultivées dans le monde. Dépourvu de paroi comme tous les autres mycoplasmes, *M. genitalium* est naturellement résistant aux β -lactamines et aux autres antibiotiques ciblant le peptidoglycane. Seules quelques molécules parmi trois familles d'antibiotiques, tétracyclines, macrolides et fluoroquinolones, sont potentiellement actives. La grande capacité de *M. genitalium* à développer des mutations associées à la résistance sous pression de sélection antibiotique font de cet agent un micro-organisme potentiellement multirésistant, volontiers appelé le *new superbug* par les scientifiques anglophones [3].

► Épidémiologie des infections sexuellement transmissibles à *M. genitalium*

M. genitalium n'appartient pas à la flore commensale génitale et est un agent avéré d'infections sexuellement transmissibles (IST) [4]. Chez l'homme, c'est le deuxième agent responsable d'urétrites après *Chlamydia trachomatis*. Il est plus rarement responsable d'infections génitales compliquées comme des épидидymites ou des prostatites [4]. Si certaines études ont montré une association entre *M. genitalium* et la survenue de rectites, d'autres ne le confirment pas chez les hommes ayant des relations sexuelles avec les hommes (HSH) [5]. Chez la femme, *M. genitalium* est le seul mycoplasme responsable de cervicites [6]. Il peut aussi plus rarement être responsable d'endométrites et de salpingites. Chez la femme enceinte, il a été associé à des avortements spontanés et à des naissances prématurées dans quelques études [6]. Néanmoins, dans les deux sexes, une forte proportion des infections, jusqu'à 70 %, peut être asymptomatique [4,7].

La prévalence de l'infection à *M. genitalium* dans la population générale est mesurée à 1 % à 3 % selon les études mais peut atteindre 35 % dans les centres spécialisés dans les IST [4]. La transmission se fait par contact direct entre les muqueuses génitales. Lors d'un rap-

port hétérosexuel, les femmes seraient deux fois plus à risque que les hommes de contracter la bactérie [8] mais le taux de transmission n'est pas parfaitement établi. Il serait toutefois inférieur à celui de *C. trachomatis* [8], probablement en lien avec la charge bactérienne de *M. genitalium*, habituellement 100 fois inférieure à celle de *C. trachomatis*. La concordance entre les partenaires hétérosexuels varie entre 40 et 50 % [9]. Chez les HSH, les fréquences des infections au niveau rectal et urétral sont différentes. L'infection rectale, très majoritairement asymptomatique, est plus fréquente que l'infection urétrale [8]. Le rectum peut ainsi constituer un réservoir de *M. genitalium* dans cette population, réservoir de souches volontiers résistantes [5,10]. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'infection oropharyngée est rare, la transmission par le sexe oral est donc certainement peu fréquente [5]. Enfin, selon les premières études, une clairance spontanée de la bactérie est décrite, de l'ordre de 40 à 50 % en deux à trois mois chez la femme [9].

► Circonstances du diagnostic biologique

Compte tenu de la fréquence du portage asymptomatique, de l'existence d'une clairance spontanée de la bactérie et de l'augmentation de la résistance de *M. genitalium* aux antibiotiques en lien avec les traitements administrés (voir ci-dessous), la Société française de dermatologie et de vénérologie et le Centre national de référence (CNR) des IST bactériennes recommandent de ne rechercher *M. genitalium* que dans les situations symptomatiques d'urétrites, de cervicites et d'infections génitales hautes. Il n'est pas recommandé de le rechercher systématiquement chez les sujets asymptomatiques à risque d'IST [11] sauf s'ils sont partenaires d'un sujet symptomatique positif à *M. genitalium* [4].

La culture de *M. genitalium* étant extrêmement fastidieuse et réalisée seulement dans quelques laboratoires spécialisés dans le monde, cette bactérie ne peut être détectée que par amplification génique. Il n'y a pas de sérologie disponible à ce jour. Des trousse commercialisées de PCR en temps réel ou de *transcription-mediated amplification* (TMA), simplex ou multiplex, sont disponibles sur le marché. La détection de *M. genitalium* n'est néanmoins pas inscrite à la nomenclature et n'est pas remboursée. Chez l'homme, la détection est réalisable à partir d'un premier jet d'urine ou d'un écouvillonnage urétral. Chez la femme, les écouvillonnages cervico-vaginaux sont supérieurs au premier jet d'urine et doivent être préférés. La détection à partir d'écouvillons anaux est possible mais n'est, à ce jour, pas validée pour les kits commercialisés. En cas de détection de *M. genitalium*, il est recommandé de rechercher les mutations de l'ARNr 23S associées à la résistance aux macrolides, antibiotiques utilisés en première intention pour

le traitement [4]. Des kits de PCR en temps réel récemment commercialisés permettent de détecter ces mutations en même temps que *M. genitalium* [12]. Par ailleurs, un contrôle de l'éradication de *M. genitalium* par amplification génique est recommandé quatre à cinq semaines après le début d'un traitement antibiotique [4,11].

► Antibiotiques actifs, résistances naturelles et acquises

Seules trois familles d'antibiotiques sont potentiellement actives sur *M. genitalium*, les tétracyclines, les macrolides et leurs apparentés tels que les streptogramines et les fluoroquinolones. La résistance acquise se fait exclusivement par mutation des cibles de ces antibiotiques ; aucun gène de résistance transférable n'a été découvert à ce jour chez *M. genitalium*.

Parmi les tétracyclines, la doxycycline présente des concentrations minimales inhibitrices (CMI) comprises entre 0,06 et 1 mg/L mais ne permet une guérison clinique que dans seulement 30 % des infections à *M. genitalium* [4]. Bien que quelques souches cliniques présentent des mutations de l'ARNr 16S à proximité des sites de fixation connus des tétracyclines [13], leurs conséquences sur les CMI sont inconnues en raison de la difficulté de culture de *M. genitalium*. La minocycline présente des CMI quatre fois inférieures à la tétracycline et a pu être utilisée avec succès dans quelques cas [14].

Les macrolides présentent des CMI basses vis à vis de *M. genitalium* [15] et c'est l'azithromycine qui est utilisée en traitement de première intention. Les résistances sont liées à des mutations de la cible ribosomique situées dans le domaine V de l'ARNr 23S en position 2058 et 2059 (numérotation *Escherichia coli*). Les plus fréquentes sont les mutations A2059G et A2058G. Elles entraînent une résistance de haut niveau à l'ensemble des macrolides. Des mutations en position A2062 (A2062G et A2062T) ont aussi été quelquefois rapportées et entraînent une augmentation plus marquée des CMI de la josamycine [16]. Les mutations associées à la résistance aux macrolides peuvent être détectées directement à partir des échantillons cliniques par amplification génique et séquençage de l'ARNr 23S, par des techniques de PCR en temps réel maison et plus récemment grâce à des kits de PCR multiplex commercialisés. Les mutations en position 2062

ne sont à l'heure actuelle pas détectées par les kits commercialisés. Il est maintenant admis que le traitement minute par un gramme d'azithromycine, couramment utilisé dans le traitement des infections à *C. trachomatis*, est susceptible de sélectionner des mutants de *M. genitalium* résistants aux macrolides et d'entraîner un échec thérapeutique [4,17]. Un autre facteur de risque de sélection de résistance est une charge bactérienne élevée avant le traitement [18].

Parmi les fluoroquinolones disponibles en France, seule la moxifloxacine présente des CMI basses compatibles avec le traitement des infections à *M. genitalium* [15]. La sitafloxacine, disponible uniquement au Japon, montre aussi une bonne efficacité [19,20]. Les résistances sont principalement liées à des mutations du gène *parC* codant la topoisomérase IV. Si plusieurs mutations ont été rapportées dans la littérature, toutes

ne sont pas associées à des augmentations de CMI. Les principales mutations de la protéine ParC associées de façon certaine à des augmentations significatives de CMI de la moxifloxacine sont à ce jour les mutations Ser83Ileu (numérotation *M. genitalium*), Ser83Arg, Asp87Asn et Asp87Tyr. Des mutations dans le gène *gyrA* codant pour l'ADN gyrase ont aussi été décrites, comme les mutations Met95Ileu ou Asp99Asn. Elles sont généralement associées à des mutations du gène *parC*.

Au niveau clinique, des échecs thérapeutiques sont rapportés en présence de la mutation ParC Ser83Ileu, d'autant plus fréquemment qu'elle est associée à une mutation de la protéine GyrA [21]. La détection des mutations associées à la résistance aux fluoroquinolones fait encore largement appel à l'amplification génique suivie d'un séquençage, ce qui est un frein à leur utilisation en routine. Cependant, des kits de détection par PCR en temps réel sont en cours de développement [22].

La résistance de *M. genitalium* aux macrolides est en augmentation partout dans le monde

► Prévalence de la résistance aux antibiotiques

La résistance de *M. genitalium* aux macrolides est en augmentation partout dans le monde. Si la prévalence de la résistance était limitée à 10 % avant 2010, elle a atteint une moyenne mondiale de 51 % en 2016-2017 [23]. Cette augmentation de la résistance est corrélée avec l'augmentation des échecs de traitement par l'azithromycine [24]. Cette évolution est très certainement liée à la large utilisation du traitement minute par azithromycine 1 gramme (1g) dans le traitement des infections à *M. genitalium* et des autres IST comme *C. trachomatis*, mais aussi à la capacité des mycoplasmes



Dossier scientifique

Les infections sexuellement transmissibles

à sélectionner des mutations associées à la résistance sous la pression antibiotique en raison de leur faible dotation en système de réparation de l'ADN [25]. Il faut néanmoins noter des disparités de prévalence de résistance entre les pays. Les prévalences moyennes dépassent 65 % au Japon (69 %), en Australie (66 %) et en Nouvelle-Zélande (75 %) et sont de l'ordre de 55 % dans le continent nord-américain [23]. En Europe, les prévalences varient entre 10 et 55 % selon les études et les pays [26]. Des disparités un peu surprenantes sont aussi observées dans des pays voisins d'Europe du nord comme la Suède (14 %) et la Norvège (56 %) ou le Danemark (50 %) [23]. Cette différence pourrait être attribuable à la différence de recommandations pour le traitement antibiotique de première intention des urétrites non gonococciques, doxycycline en Suède contre azithromycine 1g dans les deux autres pays. Les prévalences présentées ci-dessus sont des taux moyens de résistance mais des différences marquées existent dans les différentes catégories de population, avec des prévalences plus faibles chez les femmes [23] et des valeurs jusqu'à 80 % dans certains groupes à risque comme les HSH ou les sujets sous prophylaxie pré-exposition au VIH [22,26-29].

En France, le CNR des IST bactériennes mène une surveillance nationale de la résistance de *M. genitalium* aux macrolides et aux fluoroquinolones depuis 2017. En 2019, la prévalence de la résistance aux macrolides était de 34,5 %, stable depuis 2018 [31]. Cette valeur marque une nette augmentation depuis les précédentes données mesurées à 17 % en 2013 et 2014 [32]. La différence de résistance aux macrolides est très significative entre les sexes, mesurée à 52,7 % chez les hommes contre seulement 15,7 % chez les femmes ($p < 0,001$, test χ^2). Les taux de résistances varient aussi significativement selon les pratiques sexuelles en France, 71,4 % chez les HSH contre seulement 21,6 % chez les hommes hétérosexuels ($p < 0,05$) [31].

La prévalence moyenne de la résistance de *M. genitalium* à la moxifloxacine, traitement de deuxième intention et des infections compliquées à *M. genitalium*, est plus faible que celle aux macrolides, mesurée à 7,7 % au niveau international sans variation ces dernières années [23]. Ici aussi, cette prévalence de résistance est corrélée avec les taux d'échecs thérapeutiques rapportés après un traitement par moxifloxacine [33]. La fréquence de résistance est la plus élevée au Japon (29 %) où les fluoroquinolones sont communément utilisées pour traiter les urétrites non gonococciques [23]. Les prévalences assez élevées en Nouvelle-Zélande (16 %), en Australie (10,5 %) et aux États-Unis (13 %) peuvent être la conséquence de la résistance marquée de *M. genitalium* aux macrolides dans ces pays et donc d'un recours plus massif à la moxifloxacine utilisée en cas de résistance aux macrolides ou d'échecs de ces derniers. L'Europe affiche des taux de résistance généralement inférieurs à 10 % [23,26]. En France, la résistance

aux fluoroquinolones a été récemment mesurée à 15,7 % et 15,6 % respectivement en 2018 et 2019 [31]. Ces valeurs marquent une augmentation marquée depuis 2013-2014, où la prévalence n'était que de 6 %. À la différence de la résistance aux macrolides, il n'y avait pas de différence de prévalence entre les hommes (17,8 %) et les femmes (13,2 %) en 2019 [32]. Une double résistance aux macrolides et à la moxifloxacine est observée dans 2,8 % des cas aux niveau mondial [23] et est certainement la conséquence d'échecs de traitements successifs par les macrolides puis les fluoroquinolones. À l'exception du Japon (25,6 %), les taux restent généralement inférieurs à 10 % dans tous les pays [23]. En France, les données 2019 rapportent une prévalence de double résistance de 9,2 %, qui concerne majoritairement les hommes [31].

Traitements

Les recommandations européennes parues en 2016 pour le traitement des infections à *M. genitalium* sont présentées dans le **tableau 1** [4]. Il n'y a pas à ce jour de recommandations françaises. L'azithromycine en traitement long de cinq jours, avec une dose de charge de 500 mg le premier jour, suivie de 250 mg par jour pendant quatre jours est proposée en première intention dans les infections à *M. genitalium* non compliquées en l'absence de résistance documentée

Tableau 1. Traitement des infections à *M. genitalium* d'après les recommandations européennes 2016.

Infections non compliquées en absence de mutations associées à la résistance aux macrolides
Azithromycine 500 mg (jour 1) puis 250 mg/j pendant 4 jours
Infections non compliquées avec résistance de <i>M. genitalium</i> aux macrolides
Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 à 10 jours
Traitement de deuxième intention pour les infections non compliquées persistantes
Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7 à 10 jours
Traitement de troisième intention pour les infections persistantes après traitement par azithromycine et moxifloxacine
Doxycycline 100 mg deux fois par jour pendant 14 jours Pristinamycine 1g 4 fois par jour pendant 10 jours
Infections compliquées (endométrites, salpingites, épидидymites)
Moxifloxacine 400 mg/j pendant 14 jours

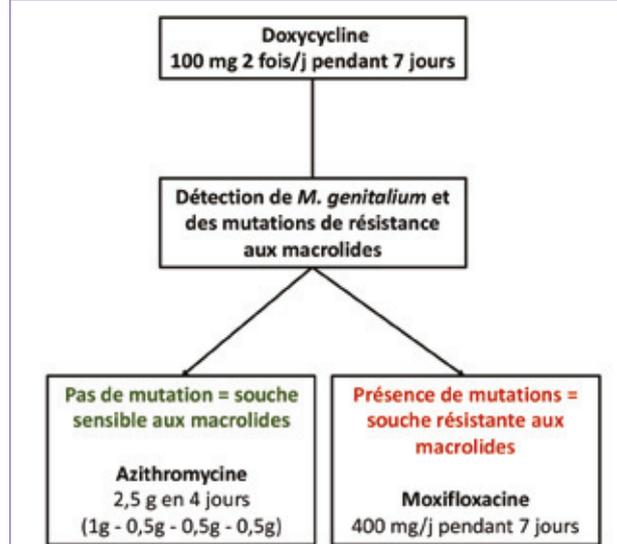
D'après [4].

aux macrolides. Le traitement minute par 1 g d'azithromycine doit être évité. Il faut aussi noter que le traitement par cinq jours d'azithromycine ne peut plus être entrepris après échec du traitement minute par azithromycine 1g, sous peine d'un nouvel échec lié à la sélection de mutation de résistance. La moxifloxacine est recommandée en deuxième ligne pendant sept à dix jours à 400 mg/j en cas d'échec de l'azithromycine ou en cas de résistance connue aux macrolides (**tableau 1**). Elle est aussi recommandée d'emblée en cas d'infections compliquées (salpingites, épидидymites) à la même posologie mais pendant quatorze jours. La doxycycline n'arrive qu'en troisième ligne en cas d'infection persistante après échec de l'azithromycine et de la moxifloxacine, en raison de sa faible efficacité clinique. Son utilisation peut être tentée à 100 mg deux fois par jour pendant quatorze jours en sachant qu'elle ne sera efficace que dans 30 à 40 % des cas. La pristinamycine à la posologie de 4 g/j pendant dix jours est aussi utilisable en troisième ligne. Cette streptogramine est active sur *M. genitalium* mais présente des CMI proches des concentrations critiques établies pour cet antibiotique pour d'autres espèces bactériennes. Elle est donc utilisée seulement à forte posologie, ce qui expose le patient à un risque de mauvaise tolérance digestive. Elle s'est montrée efficace dans 75 % des cas après échec de l'azithromycine [34] et peut être une alternative à la moxifloxacine chez la femme enceinte ou dans d'autres situations où la moxifloxacine est contre-indiquée. Elle n'est cependant commercialisée que dans quelques pays.

Devant l'augmentation de la double résistance aux macrolides et à la moxifloxacine, le risque d'impasse thérapeutique est réel dans les infections à *M. genitalium*. De rares autres molécules sont utilisables, certaines sont en développement et une nouvelle modalité de traitement, séquentiel et adapté à la résistance, est maintenant recommandée en Australie et en Angleterre.

Parmi les molécules existantes potentiellement actives, la minocycline, la spectinomycine et la sitafloxacine ont été utilisées avec succès dans quelques cas [14,20,35]. Parmi les molécules en développement, la zoliflodacine, qui inhibe la synthèse de l'ADN bactérien par un mécanisme différent de celui des fluoroquinolones, s'est montrée active sur plusieurs souches résistantes à l'azithromycine et à la moxifloxacine [36]. C'est un candidat prometteur qui est aussi actif sur *C. trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*. La léfamuline, nouvelle pleuromutiline semi-synthétique qui inhibe la synthèse des protéines bactériennes, a montré des CMI inférieures à 0,06 mg/L sur des souches doublement résistantes [37]. Active aussi sur *C. trachomatis* et *N. onorrhoeae*, elle a récemment obtenu l'agrément de la *Food and Drug Administration* dans le traitement des pneumonies communautaires mais n'a pas encore d'indication dans le traitement des infections à *M. genitalium*.

Figure 1. Traitement séquentiel guidé par la résistance des infections à *M. genitalium* en Australie.



D'après [37].

Enfin, une approche utilisant un traitement antibiotique séquentiel guidé par la résistance a récemment été proposé par une équipe australienne [19,38]. Ce traitement se fait en trois étapes, les deux premières étant concomitantes (**figure 1**). Dans un premier temps, les IST à type d'urétrite sont exclusivement traitées par un traitement présomptif de sept jours de doxycycline et non par azithromycine pour limiter les risques de sélection de résistance aux macrolides. Le patient est aussi dépisté pour la présence de *M. genitalium* avec une méthode permettant simultanément la détection des mutations associées à la résistance aux macrolides. Après sept jours de doxycycline et le retour des résultats de la détection de *M. genitalium*, la molécule choisie dépend de la sensibilité de la souche. Si la souche de *M. genitalium* est sensible aux macrolides, un traitement par azithromycine est immédiatement débuté à raison de 1g le premier jour suivi de 500 mg les trois jours suivants (**figure 1**). Si la souche est résistante aux macrolides, le traitement par doxycycline est immédiatement suivi par de la moxifloxacine 400 mg/j pendant sept jours. Ce traitement séquentiel guidé par la résistance a montré une disparition du mycoplasme dans 95,4 % et 92,0 % des cas, respectivement selon son statut sensible ou résistant aux macrolides. Les résistances aux macrolides acquises sous traitement se sont révélées inférieures à 5 % [38]. Un avantage du traitement initial par doxycycline est de diminuer la charge bactérienne de *M. genitalium*, ce qui limite ensuite le risque de sélection de mutants résistants aux macrolides lors



Dossier scientifique

Les infections sexuellement transmissibles

du traitement par azithromycine [19]. Le traitement de *M. genitalium* utilisant cette stratégie est maintenant recommandé en Australie [39] et en Angleterre [17] avec quelques variations concernant la posologie et la durée du traitement par azithromycine et la durée du traitement par moxifloxacine selon les pays.

Conclusion

M. genitalium est maintenant un agent d'IST reconnu. Il a été classé en 2019 dans la *Watch list*, liste à surveiller, du *Center for Disease Control* américain en raison de sa résistance préoccupante aux antibiotiques, à côté de dix-sept autres micro-organismes épinglés pour leur résistance dont les gonocoques multirésistants. Devant le petit nombre d'antibiotiques naturellement actifs sur *M. genitalium* et les taux croissants de résistance à l'azithromycine et à la moxifloxacine observés dans tous les pays, les cas d'impasse thérapeutique ne sont plus rares. Le développement et la mise sur le marché de nouvelles molécules ou la mise en place de nouvelles modalités d'utilisation des molécules disponibles deviennent donc urgents pour le traitement de ce micro-organisme. En tout état de cause, le traitement minute par azithromycine 1g doit être évité dans le traitement présomptif des urétrites ou des cervicites d'étiologie inconnue pour ne pas compromettre l'utilisation ultérieure des macrolides sur une éventuelle infection à *M. genitalium*. ■■

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Points à retenir

- ▶ *M. genitalium* est un agent reconnu d'infection sexuellement transmissible (IST). La prévalence dans la population générale est de 1 à 3 % mais peut atteindre 35 % dans les centres spécialisés dans les IST.
- ▶ *M. genitalium* ne doit être recherché que dans les situations symptomatiques d'urétrite, de cervicite ou d'infection génitale haute.
- ▶ Seules les techniques d'amplification géniques peuvent détecter *M. genitalium*. Elles permettent aussi de détecter les mutations associées à la résistance aux macrolides.
- ▶ La résistance aux macrolides et à la moxifloxacine augmentent partout dans le monde. Elles étaient respectivement de 34,5 % et 15,6 % en France en 2019, plus marquée chez les hommes que chez les femmes dans le cas de la résistance aux macrolides.
- ▶ Les tétracyclines ont une efficacité faible sur *M. genitalium*. Un traitement de 1,5 g d'azithromycine pendant cinq jours est recommandé en première intention dans le traitement des infections non compliquées à *M. genitalium* en l'absence de résistance aux macrolides. La moxifloxacine doit être utilisée en cas de souche résistante aux macrolides, en cas d'échec d'un traitement par azithromycine ou en cas d'infection compliquée.

Références

- [1] Tully JG, Taylor-Robinson D, Cole RM et al. A newly discovered mycoplasma in the human urogenital tract. *Lancet*. 1981;1(8233):1288-91.
- [2] Fraser CM, Gocayne JD, White O et al. The minimal gene complement of *Mycoplasma genitalium*. *Science*. 1995;270(5235):397-403.
- [3] Kirby T. *Mycoplasma genitalium*: a potential new superbug. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(9):951-2.
- [4] Jensen JS, Cusini M, Gomberg M et al. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(10):1650-6.
- [5] Read TRH, Murray GL, Danielewski JA et al. Symptoms, sites, and significance of *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(4):719-27.
- [6] Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):418-26.
- [7] Pereyre S, Laurier Nadalie C, Bébéar C et al. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect*. 2016;23(2):122.e1-e7.
- [8] Slifirski JB, Vodstrcil LA, Fairley CK et al. *Mycoplasma genitalium* infection in adults reporting sexual contact with infected partners, Australia, 2008-2016. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(11):1826-33.

- [9] Cina M, Baumann L, Egli-Gany D et al. *Mycoplasma genitalium* incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect*. 2019;95(5):328-35.
- [10] Deborde M, Pereyre S, Puges M et al. High prevalence of *Mycoplasma genitalium* infection and macrolide resistance in patients enrolled in HIV pre-exposure prophylaxis program. *Med Mal Infect*. 2019;49(5):347-9.
- [11] Communiqué. Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance de *Mycoplasma genitalium* aux macrolides. www.sfdermato.org/actualites/communique-commungridist-et-sfd.html: Groupe infectiologie dermatologique et infections sexuellement transmissibles de la Société Française de Dermatologie et Centre National de Référence des infections sexuellement transmissibles bactériennes. Décembre 2018.
- [12] Le Roy C, Bébéar C, Pereyre S. Clinical evaluation of three commercial PCR assays for the detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2020;58(2):e01478-19.
- [13] Le Roy C, Touati A, Balcon C et al. Identification of 16S rRNA mutations in *Mycoplasma genitalium* potentially associated with tetracycline resistance in vivo but not selected in vitro in *M. genitalium* and *Chlamydia trachomatis*. *J. Antimicrobial Chemother*. 2021, in press.
- [14] Glaser AM, Geisler WM, Ratliff AE et al. Two cases of multidrug-resistant genitourinary *Mycoplasma genitalium* infection successfully eradicated with minocycline. *Int J STD AIDS*. 2019;30(5):512-4.

- [15] Pereyre S, Bébéar Ch, Bébéar C. *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium*, *Ureaplasma* spp. In: Yu VL, editor. *Antimicrobial Therapy and Vaccines*; volume 1 : *Microbes*. Pittsburgh, PA, USA: Esun technologies; 2015.
- [16] Guschin A, Ryzhikh P, Rumyantseva T et al. Treatment efficacy, treatment failures and selection of macrolide resistance in patients with high load of *Mycoplasma genitalium* during treatment of male urethritis with josamycin. *BMC Infect Dis*. 2015;15:40.
- [17] Soni S, Horner PJ. Launch of the BASHH guideline for the management of *Mycoplasma genitalium* in adults. *Sex Transm Infect*. 2019;95(4):237.
- [18] Read TR, Fairley CK, Tabrizi SN et al. Azithromycin 1.5 g over 5 days compared to 1 g single dose in urethral *Mycoplasma genitalium*: impact on treatment outcome and resistance. *Clin Infect Dis*. 2017;64(3):250-6.
- [19] Read TRH, Fairley CK, Murray GL et al. Outcomes of Resistance-guided sequential treatment of *Mycoplasma genitalium* infections: A prospective evaluation. *Clin Infect Dis*. 2019;68(4):554-60.
- [20] Deguchi T, Kikuchi M, Yasuda M et al. Sitaflloxacin: antimicrobial activity against ciprofloxacin-selected laboratory mutants of *Mycoplasma genitalium* and inhibitory activity against its DNA gyrase and topoisomerase IV. *J Infect Chemother*. 2015;21(1):74-5.
- [21] Murray GL, Bodiya K, Danielewski J et al. Moxifloxacin and sitafloxacin treatment failure in *Mycoplasma genitalium* infection: association with parC mutation G248T (S83I) and concurrent gyrA mutations. *J Infect Dis*. 2020;221(6):1017-24.
- [22] Fernandez-Huerta M, Bodiya K, Esperalba J et al. Multicenter clinical evaluation of a novel multiplex real-time PCR (qPCR) assay for detection of fluoroquinolone resistance in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol*. 2019;57(11).
- [23] Machalek DA, Tao Y, Shilling H et al. Prevalence of mutations associated with resistance to macrolides and fluoroquinolones in *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2020: S1473-3099(20)30154-7.
- [24] Lau A, Bradshaw CS, Lewis D et al. The efficacy of azithromycin for the treatment of genital *Mycoplasma genitalium*: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2015;61(9):1389-99.
- [25] Razin S, Yorgev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev*. 1998;62(4):1094-156.
- [26] Fernandez-Huerta M, Barbera MJ, Serra-Pladevall J et al. *Mycoplasma genitalium* and antimicrobial resistance in Europe: a comprehensive review. *Int J STD AIDS*. 2020;31(3):190-7.
- [27] Li Y, Su X, Le W et al. *Mycoplasma genitalium* in symptomatic male urethritis: macrolide use is associated with increased resistance. *Clin Infect Dis*. 2020;70(5):805-10.
- [28] Basu I, Roberts SA, Bower JE et al. High macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* strains causing infection in Auckland, New Zealand. *J Clin Microbiol*. 2017;55(7):2280-2.
- [29] Sweeney EL, Trembizki E, Bletchly C et al. Levels of *Mycoplasma genitalium* antimicrobial resistance differ by both region and gender in the State of Queensland, Australia: Implications for treatment guidelines. *J Clin Microbiol*. 2019;57(3):e01555-18.
- [30] Ducours M, Alleman L, Puges M et al. Incidence of sexually transmitted infections in France, 2018. *Commun Dis Public Health*. 2020;23(1):e121-5.
- [31] Bébéar C, de Barbeyrac B, Pereyre S et al. Rapport annuel d'activité 2019. https://www.cnr-ist.fr/ressources/editeur/2019_RAPPORT_CNR_IST.pdf. Centre National de Référence des Infections Sexuellement Transmissibles bactériennes; 2020.
- [32] Le Roy C, Hénin N, Pereyre S et al. Fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium*, Southwestern France. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(9):1677-9.
- [33] Li Y, Le WJ, Li S et al. Meta-analysis of the efficacy of moxifloxacin in treating *Mycoplasma genitalium* infection. *Int J STD AIDS*. 2017;28(11):1106-14.
- [34] Read TRH, Jensen JS, Fairley CK et al. Use of pristinamycin for macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* Infection. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(2):328-35.
- [35] Falk L, Jensen JS. Successful outcome of macrolide-resistant *Mycoplasma genitalium* urethritis after spectinomycin treatment: a case report. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):624-5.
- [36] Damiao Gouveia AC, Unemo M, Jensen JS. In vitro activity of zoliflodacin (ETX0914) against macrolide-resistant, fluoroquinolone-resistant and antimicrobial-susceptible *Mycoplasma genitalium* strains. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(5):1291-4.
- [37] Paukner S, Gruss A, Jensen JS. In vitro activity of lefamulin against sexually transmitted bacterial pathogens. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5):e02380-17.
- [38] Durukan D, Read TRH, Murray G et al. Resistance-guided antimicrobial therapy using doxycycline-moxifloxacin and doxycycline-2.5 g azithromycin for the treatment of *Mycoplasma genitalium* infection: efficacy and tolerability. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1461-8.
- [39] www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/mycoplasma-genitalium