



Article scientifique

Article

2018

Published version

Open Access

This is the published version of the publication, made available in accordance with the publisher's policy.

Le point sur Mycoplasma genitalium chez la femme

Peter, Clarisse; Alec, Milena Sophia; Bigoni, Jérôme; Toutous Trellu, Laurence Marie; Yaron, Michal

How to cite

PETER, Clarisse et al. Le point sur Mycoplasma genitalium chez la femme. In: Revue médicale suisse, 2018, vol. 14, n° 624, p. 1893–1897.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:125826>

Le point sur *Mycoplasma genitalium* chez la femme

Drs CLARISSE PETER^{a*}, MILENA ALEC^{a*}, JÉRÔME BIGONI^a, LAURENCE TOUTOUS-TRELLU^b et MICHAL YARON^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1893-7

***Mycoplasma genitalium* (MG) est un pathogène sexuellement transmissible souvent asymptomatique, dont la pathogénicité est méconnue. Source croissante d'intérêt car mieux détecté depuis l'implémentation des NAAT (Nucleic Acid Amplification Test), MG serait incriminé dans diverses pathologies uro-génitales. L'émergence des résistances aux antibiotiques est un enjeu de taille dans le traitement de l'infection et soulève le débat sur l'utilité d'un dépistage systématique. Cet article résume l'état des connaissances actuelles au sujet de MG chez la femme: son incidence, sa prévalence ainsi que ses implications cliniques. Il fait la synthèse des dernières recommandations en termes de dépistage et de traitement.**

Update on *Mycoplasma genitalium* among women

Mycoplasma genitalium (MG) is a sexually transmitted pathogen with a poorly understood natural history. Often asymptomatic, it has been associated with urogenital conditions. The implementation of NAAT (Nucleic Acid Amplification Test) has not only improved the detection of MG, but also brought to light the emergence of antibiotic resistances, hence challenging the proposed treatment strategies and questioning the indication for systematic screening. This article summarizes current knowledge on MG among women, over viewing incidence, prevalence and clinical implications. It resumes the last guidelines in terms of screening and treatment.

MYCOPLASMA GENITALIUM (MG)

Mycoplasma genitalium (MG) fut isolé pour la première fois en 1980 chez deux patients présentant une uréthrite non gonococcique. Cette bactérie est dénuée de paroi rigide, sa détection est difficile car non identifiable par la coloration Gram. Sa structure dite *tip-like* lui permet d'entrer dans la cellule cible et de provoquer une destruction cellulaire.¹ Transmis par les muqueuses, MG est présent dans le tractus urinaire, respiratoire, rectal, génital et, dans une moindre mesure, au niveau oropharyngé.² Son temps d'incubation in vivo reste inconnu.³ Keane et coll. furent parmi les premiers à mettre en évidence une transmissibilité sexuelle. La transmission de MG serait majoritairement de type génito-génital ou génito-rectal alors que la contribution du sexe oral est vraisemblablement négligeable.⁴ Selon une méta-analyse très récente, la transmission de MG au sein du couple hétérosexuel se si-

tuait entre 39 et 50%, inférieure à celle retrouvée pour *Chlamydia trachomatis* (CT) (45-80%) ou *Neisseria gonorrhoea* (NG) (64-80%).^{4,5} Toutefois, la concordance génotypique de MG chez les couples hétérosexuels infectés pourrait atteindre 87%.⁵

INCIDENCE ET PRÉVALENCE

A l'échelle mondiale, l'estimation de la prévalence de MG est hétérogène et dépend de la population étudiée. Elle varie entre 0 et 3% dans la population générale et dépasse les 38% dans certains centres de dépistage.⁶ Une revue systématique de la littérature retrouve une prévalence s'élevant à 1,3% dans les pays développés et à 3,9% dans les pays en développement.⁷ Tout comme pour CT, cette hétérogénéité est multifactorielle: présence de symptômes ou non, dépistage dans un centre spécialisé, présence de facteurs de risque d'infections sexuellement transmissibles (IST) tels un âge ≤ 25 ans ou de multiples partenaires.⁸

En France et en Angleterre, deux études épidémiologiques multicentriques récentes ont estimé la prévalence à respectivement 3,4% (IC 95%: 2,8-4,2) et 1,3% (0,9-1,9) chez les femmes sexuellement actives tout âge confondu.^{9,10} Après CT, MG est le second microorganisme le plus fréquemment retrouvé chez la femme, bien avant NG.⁹ Une estimation nationale reste difficile, car contrairement à NG et CT, la déclaration de MG n'est pas obligatoire en Suisse.¹¹ D'autre part, ce pathogène est probablement sous-dépisté, car méconnu.

CO-INFECTION

Chez les patientes infectées par MG, une co-infection de près de 40% par d'autres microorganismes tels que CT, NG ou *Trichomonas vaginalis* (TV) a été retrouvée.⁹ Ceci justifie un codépistage en cas d'infection par MG.³

De plus en plus d'évidences associent la présence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) à celle de MG. Une synergie entre infection par VIH et IST est déjà connue et serait un des freins dans l'éradication du VIH. L'infection par MG faciliterait non seulement l'acquisition du VIH, mais également sa transmission. Le niveau de preuve reste toutefois insuffisant et de nouvelles études prospectives sont nécessaires.¹²

IMPLICATIONS SUR LE TRACTUS GÉNITAL FÉMININ

MG est actuellement reconnu chez l'homme comme la seule bactérie de l'ordre des Mycoplasmales pouvant provoquer

^a Service de gynécologie, Département de gynécologie et d'obstétrique, HUG, 1211 Genève 14, ^b Service de dermatologie et vénérologie, Département des spécialités médicales, HUG, 1211 Genève 14

*Ces deux auteurs ont contribué de manière égale à la rédaction de cet article. clarisse.peter@hcuge.ch | milena.alec@hcuge.ch | bigoni.jerome@hcuge.ch laurence.trellu@hcuge.ch | michal.yaron@hcuge.ch

une urétrite. Incriminés à tort dans l'urétrite, *Mycoplasma hominis* ainsi qu'*Ureaplasma urealytica* et *parvum* sont en réalité des bactéries commensales des voies génitales. Chez la femme, l'association de MG avec différentes pathologies du tractus génital féminin (TGF), telles la cervicite, l'urétrite et l'infection pelvienne haute, est décrite.¹

Urétrite et cervicite

L'implication de MG dans l'urétrite de la femme reste à définir. La cervicite quant à elle est mieux reconnue, même si le diagnostic n'est pas évident en raison de la paucité et du manque de spécificité des symptômes: saignements post-coïtaux, leucorrhées inhabituelles et douleurs pelviennes. Une récente méta-analyse par Lis et coll. montre une augmentation significative du risque de cervicite associée à MG avec un odds ratio de 1,6 (IC 95%: 1,35-2,04).¹³ Analysé indépendamment de l'infection par CT ou NG, le risque attribuable à MG de provoquer une cervicite atteindrait 70%.¹⁴ C'est la raison pour laquelle son traitement est indiqué, car cela réduirait le risque de transmission et d'ascension de MG vers le TGF supérieur.

Infections pelviennes hautes (IPH)

Les IPH aiguës, subaiguës ou chroniques sont causées majoritairement par l'ascension de pathogènes depuis le vagin et le col utérin. Les complications tardives, comme la salpingite, l'IPH chronique, la grossesse extra-utérine et l'infertilité tubaire, sont à craindre, car elles peuvent sérieusement compromettre l'avenir reproducteur de la femme.¹⁵ CT et NG seraient incriminés dans près d'un tiers des formes aiguës d'IPH, néanmoins dans près de 70% des cas aucun agent microbien spécifique n'est identifié.¹³ Chez les femmes présentant des symptômes d'IPH, indépendamment de CT et de NG, MG serait présent à hauteur de 13%, soit bien plus que chez les porteuses asymptomatiques. Cependant, la proportion d'IPH imputable à MG reste à éclaircir.¹⁵

INFERTILITÉ

L'infertilité tubaire est une cause majeure d'infertilité chez la femme et une séquelle redoutée de l'IPH à CT ou NG. Son risque est proportionnel au nombre d'épisodes aigus.¹⁶ Une atteinte des cellules ciliées de la trompe, certes plus modeste que celle provoquée par CT, a été retrouvée chez les femmes porteuses de MG, ouvrant le débat sur le rôle de MG dans l'infertilité tubaire.⁸ Toutefois, la majorité des patientes atteintes d'infertilité tubaire n'ont aucun antécédent d'IPH aiguë. Elles seraient par contre plus fréquemment séropositives pour CT ou NG.¹⁷ L'IPH aiguë ne serait donc pas l'unique responsable dans l'infertilité tubaire. L'IPH subaiguë, une endométrite histologique sans manifestation clinique, serait également impliquée et, selon une méta-analyse, elle serait présente chez 51% des porteuses asymptomatiques. Autrement dit, le risque d'IPH subaiguë serait augmenté en présence de MG (OR ajusté: 2,4 (IC 95%: 1,2-4,6)).⁸ Difficiles à détecter et traiter dans un bref délai, ces IPH «à bas bruit», restent un challenge et pourraient mettre en péril l'avenir reproducteur de la femme. Pour étayer l'impact de MG dans l'infertilité, davantage d'études prospectives sont requises.

IMPLICATIONS EN OBSTÉTRIQUE

Le niveau de preuves concernant la possible implication de MG dans l'accouchement prématuré et la fausse couche (< 20 semaines d'aménorrhée) est limité et reste controversé. Une méta-analyse de 2015 met en évidence un risque significatif d'accouchement prématuré (OR: 1,89 (IC 95%: 1,25-2,85)) et de fausse couche (OR: 1,82 (IC 95%: 1,10-3,03)) en présence de MG.¹³ La prévalence de MG parmi les femmes enceintes est faible, estimée à 1,4% (IC 95%: 2,1-5,1),⁷ ainsi que les complications obstétricales lui étant imputables.¹⁸ Le dépistage n'est actuellement pas recommandé d'office, mais serait envisageable chez la patiente enceinte à haut risque d'IST.¹³

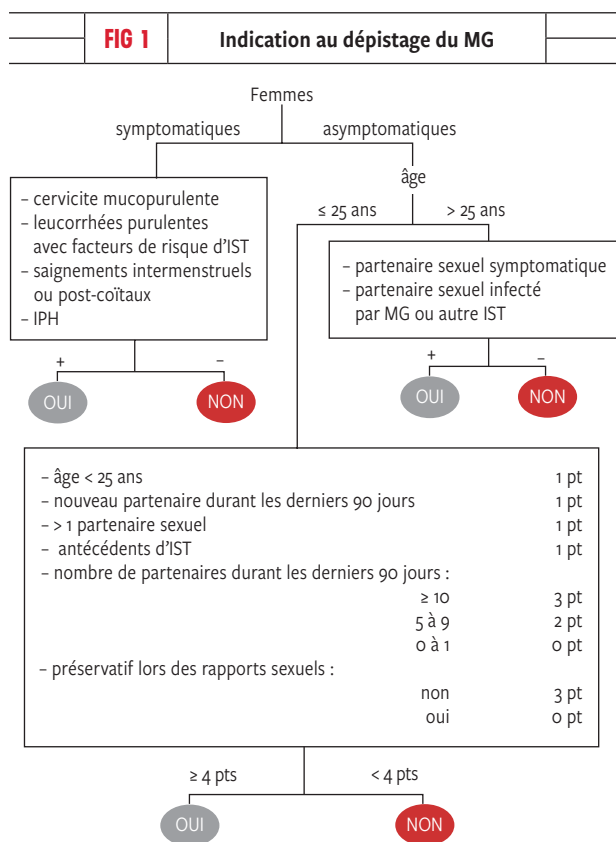
MÉTHODE DE DÉPISTAGE

La détection du MG a longtemps été sous-estimée par sérologie ou culture. Elle s'est considérablement améliorée depuis l'implémentation des premiers tests d'amplification des acides nucléiques, telle que la réaction en chaîne par polymérase (PCR). Rapide et nettement plus sensible pour isoler la bactérie, la PCR reste toutefois onéreuse en Suisse, avec un coût supérieur à 100 CHF par prélèvement. Les laboratoires qui proposent ce test sont peu nombreux et essentiellement localisés en Suisse alémanique.

Il n'y a pas de consensus quant au type de prélèvements. Chez la femme, le frottis vaginal est recommandé, d'une part parce que la sensibilité du prélèvement vaginal (85,7%) est nettement supérieure à celles d'un prélèvement endocervical (74,3%), urinaire (61,4%) ou rectal (24,3%) et d'autre part, parce que le frottis peut se faire par autoprélèvement sans examen par spéculum.^{19,20} La détection simultanée d'autres IST par des méthodes multiplex est faite dans certains centres en Europe: NG + CT + MG.

POPULATION DÉPISTÉE

A ce jour, il n'y a pas de consensus sur le dépistage de MG et les avis divergent entre pays et parfois même entre centres médicaux d'une même région. Birger et coll. ont estimé par modélisation mathématique que le screening systématique par PCR pourrait réduire de 31,1% (IC 95%: 13,0-52,0) l'incidence cumulative d'IPH liée à MG sur 20 ans.²¹ Ces chiffres, certes encourageants, ne peuvent toutefois être extrapolés en raison d'échantillons faiblement représentatifs.²² Pour pouvoir justifier un dépistage systématique, il faut que la valeur prédictive positive (VPP) du test soit suffisante. Elle dépend non seulement de la sensibilité et de la spécificité intrinsèque du test, mais également de la prévalence de l'infection dans la population dépistée. Ainsi, au vu de la faible prévalence de MG au sein de la population générale, un dépistage systématique n'est pas recommandé.²¹ La majorité des publications vont d'ailleurs dans ce sens et proposent un dépistage ciblé. Selon les recommandations européennes, la recherche de MG devrait se faire d'emblée chez les patient-e-s symptomatiques et uniquement en présence de certains critères chez les patient-e-s asymptomatiques (figure 1).^{23,24} De plus, en raison de l'incidence élevée de MG parmi les femmes de ≤ 25 ans à



(Adaptée des guidelines européennes de 2016 et du score proposé par J. Ronda.^{3,23,24}).

haut risque d'IST, un score élaboré par J. Ronda en 2018 suggère tout de même un dépistage en l'absence de symptômes en présence d'un score ≥ 4.²³⁻²⁵

TRAITEMENT

Les directives européennes de 2016 recommandent le traitement de MG chez les patientes symptomatiques et chez leurs partenaires, ceci afin de limiter sa transmission et ses potentielles complications (**tableau 1**). Contrairement à l'infection par CT, le traitement des patientes asymptomatiques reste controversé en raison du manque de données sur la morbidité liée au MG et de l'émergence de résistances aux antibiotiques. Le risque attribuable à MG de provoquer une IPH ou une infertilité tubaire reste à définir de façon prospective pour pouvoir justifier une thérapie chez les porteurs sains.

Le panel d'antibiotiques efficaces contre MG est restreint. Aujourd'hui, le traitement se compose essentiellement de macrolides avec l'azithromycine en première ligne pendant 5 jours, de tétracyclines, de fluoroquinolones et, en dernier recours, de pristinamycine.¹⁸ Les tétracyclines font partie des traitements à large spectre administrés en cas d'IPH, car souvent polymicrobiennes. Cependant, MG y est peu sensible.

L'enjeu actuel du traitement de MG est l'émergence de résistance à l'azithromycine, mais aussi aux fluoroquinolones, comme la moxifloxacine, utilisée en deuxième ligne thérapeutique.²⁶ L'administration de doxycycline avant un traitement

TABLEAU 1

Synthèse des recommandations de traitement d'une infection par MG

Selon les guidelines européennes 2016.³

MG: *Mycoplasma genitalium*; IPH: infection pelvienne haute.

Infection par MG	Non compliquée (p. ex. urétrite, cervicite)	Compliquée (p. ex. IPH)
1^{re} ligne	Azithromycine PO 500 mg 1 x/jour à J1 puis 250 mg 1 x/jour de J2 à J5 ou Doxycycline PO 100 mg pendant 7 jours puis azithromycine 1 g PO à J1 puis 500 mg 1 x/jour à J2-J3	Moxifloxacine PO 400 mg 1 x/jour pendant 14 jours
2^e ligne ou résistance aux macrolides	Moxifloxacine PO 400 mg 1 x/j pendant 7-10 jours	
3^e ligne	Doxycycline PO 100 mg 2 x/jour pendant 14 jours et/ou Pristinamycine PO 1 g 4 x/jour pendant 10 jours	
Grossesse	Azithromycine PO 500 mg 1 x/jour à J1 puis 250 mg 1 x/jour de J2 à J5 ou Pristinamycine PO 1 g 4 x/jour pendant 10 jours	

d'azithromycine permettrait une diminution considérable de la charge bactérienne, réduisant ainsi la survenue de potentielles résistances aux macrolides.²⁷ A ce jour, il est recommandé de tester le profil de résistance de MG aux macrolides avant de traiter de façon ciblée, puis de vérifier l'éradication du pathogène à l'issue du traitement.³ Des tests moléculaires détectant ces résistances sont en développement.

CONCLUSION

Mycoplasma genitalium fait bien partie des agents pathogènes des IST de la femme. L'analogie entre CT et MG et l'association de ce dernier à différentes pathologies du TGF sont indéniables. En raison de sa faible prévalence au sein de la population générale, le dépistage et le traitement ne sont recommandés que chez les patientes symptomatiques. En l'absence de symptômes, un dépistage peut être envisagé parmi les groupes à risque. Toutefois, au vu de l'émergence des résistances aux antibiotiques, la question concernant le traitement des porteurs asymptomatiques subsiste. Pour optimiser la prise en charge, un meilleur accès aux tests diagnostiques et de résistance est encouragé. Davantage d'études seront nécessaires afin de mieux comprendre sa pathogénicité et son impact réel sur la santé et l'avenir reproducteur de la femme.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- *Mycoplasma genitalium* est une bactérie sexuellement transmissible dont la pathogénicité est méconnue. Son implication dans l'infection pelvienne haute et sur l'infertilité chez la femme reste à définir de façon prospective
- Les directives européennes de 2016 recommandent un dépistage ciblé des groupes à risque et le traitement de MG chez les patientes symptomatiques et leurs partenaires
- En raison de la faible prévalence et de l'émergence de résistances aux antibiotiques, le bénéfice d'un traitement des patientes asymptomatiques est controversé et reste à démontrer

1 Cazanave C, Manhart LE, Bebear C. *Mycoplasma genitalium*, an emerging sexually transmitted pathogen. *Med Mal Infect* 2012;42:381-92.

2 Bradshaw CS, Fairley CK, Lister NA, et al. *Mycoplasma genitalium* in men who have sex with men at male-only saunas. *Sex Transm Infect* 2009;85:432-5.

3 **Jensen JS, Cusini M, Gomberg M, Moi H. 2016 European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30:1650-6.

4 Cina M, et al. *Mycoplasma genitalium* incidence, persistence, concordance between partners and progression: systematic review and meta-analysis. *bioRxiv* 2018, <https://doi.org/10.1101/400713>

5 Manhart LE, Kay N. *Mycoplasma genitalium*: is it a sexually transmitted pathogen? *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:306-13.

6 Getman D, Jiang A, O'Donnell M, Cohen S. *Mycoplasma genitalium* prevalence, coinfection, and macrolide antibiotic resistance frequency in a

multicenter clinical study cohort in the United States. *J Clin Microbiol* 2016;54:2278-83.

7 Baumann L, Cina M, Egli-Gany D, et al. Prevalence of *Mycoplasma genitalium* in different population groups: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2018;94:255-62.

8 **Wiesenfeld HC, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* in women: Current knowledge and research priorities for this recently emerged pathogen. *J Infect Dis* 2017;216:S389-S395.

9 Pereyre S, Laurier Nadalie C, Bebear C, investigator group *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:122 e1 – e7.

10 Sonnenberg P, Ison CA, Clifton S, et al. Epidemiology of *Mycoplasma genitalium* in British men and women aged 16-44 years: evidence from the third National Survey of Sexual Attitudes and Lifestyles (Natsal-3). *Int*

J Epidemiol 2015;44:1982-94.

11 VIH, syphilis, gonorrhée et chlamydie en Suisse en 2016: survol épidémiologique. 2017. at www.bag.admin.ch/bag/fr/home/themen/mensch-gesundheit/uebertragbare-krankheiten/sexuell-uebertragbare-infektionen/hiv-sti-statistiken-analysen-trends.html.)

12 Martin DH, Manhart L E, Workowski KA. *Mycoplasma genitalium* From Basic Science to Public Health: Summary of the Results From a National Institute of Allergy and Infectious Diseases Technical Consultation and Consensus Recommendations for Future Research Priorities. *J Infect Dis* 2016;216:4.

13 *Lis R, Rowhani-Rahbar A, Manhart LE. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61:418-26.

14 Daley GM, Russell DB, Tabrizi SN, McBride J. *Mycoplasma genitalium*: a review. *Int J STD AIDS* 2014;25:475-87.

15 *Haggerty CL, Taylor BD. *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011;2011:959816.

16 Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:707-13.

17 Tubal infertility: serologic relationship to past chlamydial and gonococcal infection. World Health Organization Task Force on the Prevention and Management of Infertility. *Sex Transm Dis* 1995;22:71-7.

18 **Unemo M, Jensen JS. Antimicrobial-resistant sexually transmitted infections: gonorrhoea and *Mycoplasma genitalium*. *Nat Rev Urol* 2017;14:139-52.

19 Edouard S, Tissot-Dupont H, Dubourg G, et al. *Mycoplasma genitalium*, an agent of reemerging sexually transmitted infections. *APMIS* 2017;125:916-20.

20 Coorevits L, Traen A, Binge L, et al. Identifying a consensus sample type to test for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* and human papillomavirus. *Clin Microbiol Infect* 2018, epub ahead of print.

21 Birger R, Saunders J, Estcourt C, et al. Should we screen for the sexually-transmitted infection *Mycoplasma genitalium*? Evidence synthesis using a transmission-dynamic model. *Sci Rep* 2017;7:16162.

22 Jenniskens ML, Veerbeek JH, Deurloo KL, van Hanne EJ, Thijsen SF. Routine testing of *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis*. *Infect Dis (Lond)* 2017;49:461-5.

23 *Ronda JM, Gaydos C, Perin JP, et al. Does the sex risk quiz predict *Mycoplasma genitalium* Infection in urban adolescents and young adult women? American Sexually Transmitted Diseases Association 2018; epub ahead of print.

24 *Gaydos CA, Jett-Goheen M, Barnes M, et al. Use of a risk quiz to predict infection for sexually transmitted infections: a retrospective analysis of acceptability and positivity. *Sex Transm Infect* 2016;92:44-8.

25 Sena AC, Lee JY, Schwebke J, et al. A silent epidemic: The prevalence, incidence and persistence of *mycoplasma genitalium* among young, asymptomatic high-risk women in the United States. *Clin Infect Dis* 2018;67:73-9.

26 Le Roy C, Henin N, Pereyre S, Bebear C. Fluoroquinolone-Resistant *Mycoplasma genitalium*, Southwestern France. *Emerg Infect Dis* 2016;22:1677-9.

27 Horner PJ, Martin DH. *Mycoplasma genitalium* Infection in men. *J Infect Dis* 2017;216:S396-S405.

* à lire

** à lire absolument