

# Mycoplasmes urogénitaux : quand les rechercher ? Comment les traiter ?

*Urogenital mycoplasmas: diagnosis and treatment*

S. Pereyre\*, C. Bébéar\*

Les mycoplasmes urogénitaux humains regroupent *Mycoplasma genitalium*, *M. hominis* et les uréaplasmes (*Ureaplasma* spp.), dont 2 espèces sont présentes chez l'homme, *U. urealyticum* et *U. parvum*. Ces espèces présentent un pouvoir pathogène différent, ce qui amène, en pratique clinique, à les rechercher et à les traiter dans des circonstances distinctes.

## Des agents commensaux ou des agents d'IST ?

### *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* : agents commensaux

*Ureaplasma* spp. et *M. hominis* sont des commensaux des voies génitales chez l'homme et la femme [1, 2] (tableau I). Le taux de colonisation, pour les uréaplasmes, peut atteindre près de 30 % au niveau vaginal, avec majoritairement l'espèce *U. parvum*, mais reste inférieur à 10 % pour *M. hominis*. La colo-

nisation varie selon l'âge, l'origine géographique, l'activité sexuelle, l'imprégnation hormonale; elle est souvent plus marquée pendant la grossesse. Ces bactéries prolifèrent aussi au cours des vaginoses bactériennes, bien qu'elles n'en soient pas responsables. Ce sont des pathogènes opportunistes qui peuvent, dans de rares cas, être à l'origine d'infections. Chez la femme, ils ne sont pas responsables de cervicites, mais peuvent être la cause de rares endométrites, de salpingites ou, lors de la grossesse, de chorioamniotites, de fièvres et d'endométrites du post-partum ou du post-abortum [2]. Ils peuvent aussi entraîner des infections chez le nouveau-né, notamment s'il est prématuré et hypotrophe [2]. Chez l'homme, de fortes quantités d'uréaplasmes, le plus fréquemment *U. urealyticum*, peuvent être la cause de rares urétrites [1, 2]. Enfin, ces mycoplasmes peuvent être à l'origine d'infections extragénitales, notamment dans un contexte d'immunosuppression, comme des arthrites chez les sujets hypogammaglobulinémiques ou des hyperammoniémies [2].

Tableau I. Principales caractéristiques des espèces de mycoplasmes urogénitaux.

	<i>Ureaplasma</i> spp. et <i>M. hominis</i>	<i>M. genitalium</i>
<b>Habitat</b>	Commensaux Pathogènes opportunistes	Non commensal Agent d'IST
<b>Pouvoir pathogène</b>	<i>U. urealyticum</i> : urétrite <i>M. hominis</i> : endométrite, salpingite Chorioamniotite, fièvre et endométrite du post-partum ou du post-abortum Prématurité, infections néonatales Infections extragénitales (arthrites)	Urétrite Cervicite Endométrite, salpingite
<b>Diagnostic</b>	Culture et amplification génique Antibiogramme	Amplification génique seulement Mutations de résistance par PCR
<b>Traitement</b>	Résistances peu fréquentes, stables Tétracyclines en 1 <sup>re</sup> intention	Résistances fréquentes, en augmentation Azithromycine (5 j) en 1 <sup>re</sup> intention

IST: infection sexuellement transmissible.

\* Laboratoire de bactériologie, Centre national de référence des infections sexuellement transmissibles bactériennes, CHU de Bordeaux; infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, USCEA 3671, université de Bordeaux; infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, USCEA 3671, INRA, Bordeaux.

## Mots-clés

*Mycoplasma*

*Ureaplasma*

Commensal

Infections urogénitales

Résistance aux antibiotiques

## Points forts<sup>+</sup>

» *Ureaplasma* spp. et *Mycoplasma hominis* sont des commensaux des voies génitales basses. Ils ne doivent pas être recherchés dans les échantillons vaginaux et cervicovaginaux, même chez la femme enceinte.

» *M. genitalium* est un agent d'IST. Il ne doit être recherché que dans les situations symptomatiques d'urétrite, de cervicite ou d'infection génitale haute.

» Seules les techniques d'amplification génique peuvent détecter *M. genitalium*. Elles permettent aussi de détecter les mutations associées à la résistance aux macrolides.

» Les tétracyclines sont le traitement le plus souvent utilisé dans la prise en charge des infections génitales à *Ureaplasma* spp. ou à *M. hominis*, mais sont peu efficaces sur *M. genitalium*. Un traitement de 5 jours par azithromycine est recommandé en première intention dans le traitement des infections non compliquées à *M. genitalium*.

### Highlights

» *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* are commensals of the lower urogenital tract. Consequently, routine testing of female vaginal and cervicovaginal samples is not recommended, even in pregnant women.

» *M. genitalium* is a sexually transmitted pathogen. It should be detected only in symptomatic cases of urethritis, cervicitis or pelvic inflammatory disease.

» *M. genitalium* can only be detected using nucleic acid amplification tests (NAATs). NAATs can also be used to search for macrolide resistance-associated mutations.

» Tetracyclines are usually used to treat *Ureaplasma* spp. and *M. hominis* urogenital infections but have a low potency on *M. genitalium* infections. An extended 5-day azithromycin treatment is recommended as the first-line treatment for uncomplicated *M. genitalium* infections.

### Keywords

*Mycoplasma*

*Ureaplasma*

Commensal

Urogenital infections

Antibiotic resistance

### *M. genitalium* : agent d'IST

*M. genitalium* n'appartient pas à la flore commensale ; c'est un agent avéré d'IST [3]. Il est à l'origine d'endométrites et de salpingites, et c'est le seul mycoplasme responsable de cervicites chez la femme [4]. Il a aussi été associé à des avortements spontanés et à des naissances prématurées dans quelques études. 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 épидidymites ou des prostatites [3].

### Quand les rechercher ?

Compte tenu de leur présence à l'état commensal, *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* ne doivent pas être recherchés dans les échantillons vaginaux ou cervicovaginaux, même chez la femme enceinte [1, 5]. En cas d'infections génitales hautes, comme les endométrites ou les salpingites, ils peuvent être recherchés, avec l'ensemble des autres bactéries responsables de ces pathologies, dans des biopsies de l'endomètre, des trompes ou dans du liquide péritonéal ou de Douglas, prélevées sous cœlioscopie. Chez l'homme, *U. urealyticum* sera recherché en deuxième intention en cas d'urétrite, après avoir écarté les autres bactéries plus fréquemment responsables, telles que *C. trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* et *M. genitalium* [1]. *M. genitalium* doit être recherché uniquement dans les situations symptomatiques d'urétrites, de cervicites et d'infections génitales hautes [6]. Il n'est pas recommandé de le rechercher systématiquement chez les sujets asymptomatiques à risque d'IST [6], afin notamment de limiter l'augmentation des souches résistantes aux macrolides (voir ci-dessous).

### Comment les rechercher ?

#### Culture et PCR pour *Ureaplasma* spp. et *M. hominis*

Les conditions de culture d'*Ureaplasma* spp. et de *M. hominis* sont des milieux riches adaptés, liquides

ou solides, rendus sélectifs par l'addition d'antibiotiques. Plusieurs troupes commerciales existent pour permettre leur détection et leur quantification dans des échantillons urogénitaux. Des techniques de PCR maison et des troupes de PCR commercialisées détectant *M. hominis*, *U. parvum* et *U. urealyticum* sont aussi disponibles et présentent une meilleure sensibilité que la culture. Elles ont notamment un intérêt dans l'étude des échantillons normalement stériles, tels que les prélèvements utéroannexiels effectués dans les cas d'infection génitale haute ou pour l'analyse des échantillons extragénitaux. Pour les échantillons normalement stériles, la présence d'*Ureaplasma* spp. ou de *M. hominis* confirme l'infection. Pour les échantillons en contact avec une flore commensale, une évaluation quantitative est nécessaire. Chez l'homme, tandis que *M. hominis* n'entraîne pas de pathologie, les seuls proposés pour *Ureaplasma* spp. pour séparer colonisation et infection sont de  $10^4$  unités de changement de couleur (UCC) par millilitre pour un échantillon urétral et de  $10^3$  UCC/mL pour un premier jet d'urine [5]. Chez le nouveau-né, un seuil de  $10^4$  UCC/mL peut être proposé dans un prélèvement endotrachéal ou une aspiration nasopharyngée pour *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* [5]. Cette recherche pourra être proposée chez un nouveau-né hypotrophe ou grand prématuré présentant des signes d'infection respiratoire ou neuroméningée.

#### Amplification génique uniquement pour *M. genitalium*

La culture de *M. genitalium* étant extrêmement fastidieuse, il ne peut être détecté que par amplification génique. Des troupes de PCR en temps réel ou de *transcription-mediated amplification* (TMA), simplex ou multiplex, sont disponibles sur le marché. La présence de *M. genitalium* est significative, car il n'appartient pas à la flore commensale urogénitale. Cependant, jusqu'à 70 % des personnes infectées par *M. genitalium* ne présentent pas de symptômes [3, 7]. En cas de détection de *M. genitalium*, il est recommandé de rechercher les mutations associées à la résistance aux macrolides, antibiotiques de première intention [3]. Des kits de PCR en temps réel

permettent désormais de détecter ces mutations en même temps que le mycoplasme [8].

## Comment les traiter ?

### Les antibiotiques actifs et les résistances naturelles

Seules 3 familles d'antibiotiques sont potentiellement actives sur les mycoplasmes urogénitaux : les tétracyclines, les macrolides et les fluoroquinolones.

Quelques résistances naturelles existent pour la famille des macrolides et apparentés. *M. hominis* est intrinsèquement résistant aux macrolides à 14 ou 15 chaînons (érythromycine, azithromycine), tandis que *Ureaplasma* spp. est naturellement résistant aux lincosamides (clindamycine).

Il faut noter que la doxycycline n'est active que dans 30 % des infections à *M. genitalium*, bien qu'aucun mécanisme de résistance aux tétracyclines n'ait été décrit chez les souches cliniques.

### État des lieux des résistances en France

#### ◆ Résistance modérée et stable pour *Ureaplasma* spp. et *M. hominis*

La résistance aux tétracyclines est obtenue essentiellement par l'acquisition du gène *tet(M)* et la protection du ribosome. Cette résistance était stable et concernait 7,5 % des souches d'*Ureaplasma* spp. et 15 % des souches de *M. hominis* entre 2010 et 2015 [9]. La résistance aux fluoroquinolones se produit par mutation des gènes des protéines cibles, l'ADN gyrase et la topoisomérase IV. Pour la lévofloxacine et la moxifloxacine, la fréquence de cette résistance était respectivement de 1,2 et 0,1 % pour *Ureaplasma* spp. et de 2,7 et 1,6 % pour *M. hominis* entre 2010 et 2015 [9]. La résistance aux macrolides est exceptionnelle pour les 2 espèces : seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature [2].

#### ◆ Résistance en augmentation pour *M. genitalium*

La résistance de *M. genitalium* aux macrolides est en augmentation partout dans le monde, et peut atteindre des taux de 60 à 80 % dans certains pays ou dans certains groupes à risque, comme chez les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) ou chez les sujets sous prophylaxie préexposition au VIH [10-13]. En France, la prévalence de cette résistance s'élevait à 17 %

en 2013-2014 [14]. Dans une étude nationale réalisée en 2018, le Centre national de référence des IST bactériennes a rapporté un taux de résistance global de 43,0 % [15], significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes (58,8 versus 18,5 % ;  $p < 0,001$ , test du  $\chi^2$ ). Cette résistance était aussi plus élevée chez les HSH que chez les hommes hétérosexuels (60,0 % versus 20,6 % ;  $p < 0,05$ ). La fréquence des mutations associées à la résistance à la moxifloxacine, traitement de deuxième intention et des infections compliquées à *M. genitalium*, s'élevait à 6,0 % en 2013-2014 [14]. Elle est depuis en nette augmentation, mesurée à 17,9 % en 2018 par le Centre national de référence des IST bactériennes [15]. Une double résistance aux macrolides et aux fluoroquinolones est retrouvée dans 10,9 % des cas [15].

### Traitements

Les tétracyclines sont le traitement le plus souvent utilisé dans la prise en charge des infections génitales à *Ureaplasma* spp. et à *M. hominis*. Les fluoroquinolones, notamment la lévofloxacine et la moxifloxacine, qui présentent une meilleure activité, peuvent aussi être utilisées seules ou en association dans le cas d'infections hautes ou extragénitales [2].

Les recommandations européennes pour le traitement des infections à *M. genitalium* sont présentées dans le [tableau II](#) [3]. L'azithromycine, en traitement long de 5 jours, est proposée en première intention. La moxifloxacine est recommandée en cas d'échec de l'azithromycine, en cas de résistance connue aux macrolides ou en cas d'infections compliquées

**Tableau II.** Traitement des infections à *M. genitalium* d'après les recommandations européennes de 2016 [3].

<b>Infections non compliquées</b>
<b>Première ligne ou absence de résistance aux macrolides</b> Azithromycine 500 mg (jour 1) puis 250 mg/j pendant 4 jours
<b>Deuxième ligne ou résistance aux macrolides connue</b> Moxifloxacine 400 mg/j pendant 7-10 jours
<b>Troisième ligne après échec de l'azithromycine et de la moxifloxacine</b> Doxycycline 100 mg, 2 fois par jour, pendant 14 jours Pristinamycine 1 g, 4 fois par jour, pendant 10 jours
<b>Infections compliquées (endométrites, salpingites, épидидymites)</b>
Moxifloxacine 400 mg/j pendant 14 jours

(salpingites, épидидymites). Il faut noter que le traitement minute par azithromycine 1 g, utilisable dans les infections à *C. trachomatis*, est fortement déconseillé, car il est associé à une sélection de mutants résistants aux macrolides [3]. La doxycycline n'arrive qu'en troisième ligne, en raison de sa faible efficacité clinique. Cependant, en cas d'urétrite ou de cervicite d'étiologie inconnue, elle est à privilégier dans le traitement présomptif pour ne pas compromettre une utilisation ultérieure des macrolides sur une éventuelle infection à *M. genitalium* [6].

S. Pereyre, C. Bébéar déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Conclusion

Alors que *Ureaplasma* spp. et *M. hominis* sont des bactéries pathogènes opportunistes dont l'antibio-résistance acquise est stable, *M. genitalium* est un agent d'IST émergent qui a été classé en 2019 dans la liste de surveillance du Centers for Disease Control and Prevention américain en raison de sa résistance préoccupante aux antibiotiques. Les circonstances de son diagnostic et son traitement sont différents de celles des autres mycoplasmes génitaux.

Références bibliographiques

1. Horner P et al. Should we be testing for urogenital *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma parvum* and *Ureaplasma urealyticum* in men and women? – a position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32(11):1845-51.
2. Waites KB, Bébéar CM. *Mycoplasma* and *Ureaplasma*. In: Carroll KC et al., ed. *Manual of clinical microbiology*. 12<sup>th</sup> ed. Washington DC: ASM Press, 2019:1117-36.
3. Jensen JS et al. European guideline on *Mycoplasma genitalium* infections. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(10):1650-56.
4. Lis R et al. *Mycoplasma genitalium* infection and female reproductive tract disease: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015;61(3):418-26.
5. Bébéar C, Pereyre S. *Mycoplasma* et *Ureaplasma* spp. In: *Référentiel en microbiologie médicale (REMIC)*, 6<sup>e</sup> ed. Paris: Société française de microbiologie, 2018.
6. Société française de dermatologie et de pathologie sexuellement transmissible. *Infections sexuellement transmissibles : augmentation importante de la résistance du mycoplasme aux antibiotiques (macrolides)*. <https://www.sfdermato.org/actualites/communiqu-e-commun-gr-dist-et-sfd.html>
7. Pereyre S et al. *Mycoplasma genitalium* and *Trichomonas vaginalis* in France: a point prevalence study in people screened for sexually transmitted diseases. *Clin Microbiol Infect* 2017;23(2):122.e1-122.e7.
8. Le Roy C et al. Clinical evaluation of three commercial PCR assays for the detection of macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium*. *J Clin Microbiol* 2020;58(2):e01478-19.
9. Meygret A et al. Tetracycline and fluoroquinolone resistance in clinical *Ureaplasma* spp. and *Mycoplasma hominis* isolates in France between 2010 and 2015. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(10):2696-703.
10. Basu I et al. High macrolide resistance in *Mycoplasma genitalium* strains causing infection in Auckland, New Zealand. *J Clin Microbiol* 2017;55(7):2280-82.
11. Sweeney EL 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.
12. Li Y et al. *Mycoplasma genitalium* in symptomatic male urethritis: macrolide use is associated with increased resistance. *Clin Infect Dis* 2020;70(5):805-10.
13. Ducours M et al. Incidence of sexually transmitted infections during pre-exposure prophylaxis for HIV: a worrying outcome at 2 years! *Sex Transm Infect* 2019;95(7):552.
14. Le Roy C et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Mycoplasma genitalium* in Southwestern France. *Emerg Infect Dis* 2016;22(9):1677-9.
15. Pereyre S et al. Résistance aux antibiotiques chez *Mycoplasma genitalium* en France en 2018. 39<sup>e</sup> Réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse 2019, abstr. CO-002.

**À NE PAS MANQUER**

VOTRE ÉDITEUR EDIMARK MET GRACIEUSEMENT À VOTRE DISPOSITION LE LIVRE BLANC

**LE PRATICIEN CONNECTÉ**

ARTICLES, INTERVIEWS D'EXPERTS, CONSEILS, PODCASTS ET INFOGRAPHIES

Comment y voir clair dans l'actualité incessante de la santé digitale ? Quels sont les apports concrets du numérique pour le praticien dans son exercice au quotidien ? Quelles sont les recommandations sur le plan juridique ? Grâce au livre blanc *Le Praticien connecté*, et au dossier dédié en ligne, l'e-santé n'aura plus de secrets pour vous !



Retrouvez l'espace dédié "Le Praticien connecté" → [edimark.fr/praticien-connecte](http://edimark.fr/praticien-connecte)



ET TÉLÉCHARGEZ GRATUITEMENT LE LIVRE BLANC

Sous l'égide du groupe Edimark



Avec le soutien institutionnel de l'UNIM

