



HAL
open science

Lymphogranulomatose vénérienne extra-rectale en France : étude de 65 échantillons extra-rectaux typés au CNR des infections à chlamydiae depuis 2010

Arnaud Desclaux

► **To cite this version:**

Arnaud Desclaux. Lymphogranulomatose vénérienne extra-rectale en France : étude de 65 échantillons extra-rectaux typés au CNR des infections à chlamydiae depuis 2010. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01417688

HAL Id: dumas-01417688

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01417688>

Submitted on 15 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N°3103

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par DESCLAUX Arnaud

Né le 20 Juillet 1986 à Luxeuil-les-Bains

Le 17 octobre 2016

Lymphogranulomatose vénérienne extra-rectale en France

Etude de 65 échantillons extra-rectaux typés au CNR des infections à chlamydiae
depuis 2010

Directeur de thèse

Professeur CAZANAVE Charles

Jury

Monsieur DUPON Michel, Professeur	Président
Monsieur NEAU Didier, Professeur	Juge
Madame DE BARBEYRAC Bertille, Docteur	Juge
Madame LE HEN Isabelle, Docteur	Juge
Monsieur LATASTE Philippe, Docteur	Juge
Monsieur CAZANAVE Charles, Professeur	Juge

REMERCIEMENTS

À monsieur le Professeur Michel Dupon, président du jury

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Sur les bancs de la faculté en 4^{ème} année, je surlignais le « Pilly » en long, en large et en travers et vous prodiguez les cours d'infectiologie aux étudiants de l'UFR 2 dont je faisais partie. Plus tard vous avez accepté mon inscription en DESC de Pathologie Infectieuse et Tropicale. Vous m'avez aidé à tracer le parcours qui me mènera (je l'espère) à la qualification d'infectiologue. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude.

À monsieur le Professeur Didier Neau, membre du jury

C'est dans votre unité, alors dirigée par M. Ragnaud, que j'ai fait mes premiers pas d'externe. Je n'oublierai pas la première « visite professorale » de ma carrière d'interne, sous votre œil bienveillant. J'ai apprécié tous les conseils que vous m'avez donnés au cours de mon internat. J'ai hâte de travailler avec vous pour les deux prochaines années, même si de votre propre aveu, « ça va faire mal » (*verbatim*). J'espère que je serai à la hauteur de vos attentes.

À madame le Docteur Bertille de Barbeyrac, membre du jury

Vous m'avez ouvert les portes du CNR et avez rendu ce travail possible. Vous avez mis à ma disposition tous les éléments nécessaires pour que je mène ma tâche à bien. Merci d'avoir incité certains correspondants du réseau LGV à répondre à mes mails insistants. J'espère que le travail effectué sera utile au CNR. Je vous remercie en tout cas d'en être aujourd'hui la juge.

À madame le Docteur Le Hen Isabelle, membre du jury

Vous avez accepté de juger ce travail et je vous en suis reconnaissant. Votre activité au CeGIDD de Bordeaux et votre expertise sur la prise en charge des IST apporteront un angle différent à l'analyse de ce travail. Merci encore pour votre présence au sein du jury.

À monsieur le Docteur Philippe Lataste, membre du jury

Vous m'avez fait partager votre expérience de la médecine interne, l'infectiologie et la prise en charge des patients infectés par le VIH alors que je débutais mon internat. Les visites passées en votre compagnie ont été des moments précieux. Je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ce travail.

À monsieur le Professeur Charles Cazanave, directeur de thèse

Tu as accepté de diriger mon travail de thèse et tu m'as apporté ce sujet que certains pourraient qualifier d' « exotique » mais que j'ai trouvé passionnant. Pour cela tu as déjà toute ma gratitude. Tu as répondu à toutes mes questions et a été présent dès que j'avais besoin de ton aide. Tes qualités professionnelles et humaines, ton enthousiasme sont un exemple que j'aimerais suivre. J'espère que tu es satisfait de ce travail et que nous le publierons.

Aux personnes indispensables à la réalisation de cette thèse

À Arabella Touati, sans qui aucune donnée de génotypage ne serait présente dans ce texte. Merci de tout le travail fourni et de m'avoir donné un tout petit aperçu de ton travail au CNR.

À Cécile Laurier-Nadalié dont le travail au sein du réseau LGV a été indispensable à l'inclusion des patients de l'étude. Merci de ta disponibilité et de ta gentillesse.

À tous les cliniciens et biologistes qui m'ont permis de collecter les données et sans qui ce travail n'aurait pas vu le jour.

Aux collègues de travail, médecins, co-internes, techniciens

À Marie-Edith Lafon, grâce à qui mon année de Master 2 a été un réel plaisir. Je te remercie pour ta gentillesse et ta disponibilité en toutes circonstances.

À Elodie Blanchard, ma « chef » au 4^{ème} aile 3, qui restera mon modèle à ce poste.

À Tous les médecins, internes, paramédicaux que j'ai rencontrés sur mon parcours et auprès de qui je n'ai cessé d'apprendre.

À la réanimation médicale de l'hôpital Pellegrin, où je passe d'agréables nuits blanches.

A ma famille

À ma mère et mon père qui m'ont tout donné.

À mes grandes sœurs que j'aime et que j'admire.

À Seyni et Raphaël qui sont une superbe addition à la petite famille Desclaux.

À Haby et Mathis aussi mignons qu'ils sont coquins.

À Christiane, François, Hélène et Gaspard qui m'ont accueilli à bras ouvert.

À Eberhard, Monique, Amélie, P.A., la famille adoptive. Vous n'êtes pas étrangers à mon parcours...

À mes amis

À Pierre-André, qui tient une place suffisamment à part pour être dans la section « famille » ET « amis » ! Tu es présent à chaque étape importante de ma vie. Bon vent à toi et Stéphanie pour votre escapade canadienne, hâte de vous rejoindre !

À Jean-Philippe, qui m'a accompagné depuis le début de mon parcours universitaire. Je t'ai toujours dit que je te suivrai où que tu ailles. Mais quand tu m'as dit que tu ferais ton internat à Dijon, là...

À Antoine, Hubert, Jean, Olivier et Stan que je retrouve toujours avec bonheur.

À Anna, Thibaut et Valentin, Fanny, Boris et Adam, Pauline, Paul et Paulin, Odile, qui nous as quitté pour le Limousin.

À tous ceux que je n'ai pas cité mais qui ont une place importante, amis, famille...

À Marie et Sophia

C'est la fin d'une belle première année passée tous les trois. Votre soutien a été sans faille. Sophia tu as eu la gentillesse de me laisser dormir. Vous avez essayé chaque jour de me rendre le travail plus facile, et il l'a été grâce à vous. Je vous aime fort !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABBREVIATIONS.....	3
FIGURES ET TABLEAUX.....	4
INTRODUCTION	5

PARTIE I : CONTEXTE

1. Infections à <i>Chlamydia trachomatis</i> : éléments d'histoire	7
1.1. Premières observations microscopiques.....	7
1.2. Description de la lymphogranulomatose vénérienne	7
1.3. Du groupe TRIC au <i>Chlamydia trachomatis</i>	8
2. Epidémiologie	9
2.1. Le poids des IST dans le monde	9
2.2. VIH et IST associées	9
2.3. L'épidémie européenne de LGV	10
2.3.1. La dissémination européenne	
2.3.2. L'expansion clonale d'un « nouveau » variant	
2.4. Les IST en France	12
2.4.1. Organisation de la surveillance	
2.4.2. Tendance depuis les années 2000	
2.5. La LGV en France depuis 2004.....	14
2.5.1. Organisation de la surveillance	
2.5.2. Données issues du réseau	
2.5.3. Données issues d'études ponctuelles	
3. Microbiologie et immunologie.....	17
3.1. Taxonomie.....	17
3.2. Cycle de développement.....	18
3.3. Génome.....	19
3.4. Pathogénicité	19
3.4.1. Effecteurs de la virulence chez chlamydia	
3.4.2. Tropisme tissulaire et sévérité de la LGV	
3.4.3. Tropisme rectal et expansion de la souche L2b	
3.5. Réaction de l'hôte	21
3.5.1. Réponse immune	
3.5.2. Echappement à la réponse immune	
3.5.3. Impact de l'infection par le VIH	
4. Aspects cliniques	23
4.1. LGV génitale	23
4.2. LGV rectale.....	24
4.3. Autres formes cliniques	24
4.4. Diagnostic différentiel devant.....	25
4.4.1. Ulcération génitale	
4.4.2. Adénopathie inguinale	

5. Moyens du diagnostic	26
5.1. Examen direct et isolement en culture	26
5.1.1. Cytologie	
5.1.2. Culture	
5.2. Sérologie.....	27
5.3. Techniques d'amplification des acides nucléiques	27
5.4. Méthodes de typage	28
5.4.1. Définition, principes, intérêt dans le cas de <i>Chlamydia trachomatis</i>	
5.4.2. Méthodes « historiques »	
5.4.3. Méthodes moléculaires	
5.4.4. Cas particulier du variant L2b	
5.4.5. Algorithme du diagnostic biologique de LGV	

PARTIE II : ÉTUDE

Title page	33
Abstract	34
Introduction	35
Methods	36
Results	38
Discussion.....	45

PARTIE III : CONCLUSIONS

Principaux résultats.....	49
Elements de discussion	50
Forces et faiblesses de l'étude.....	52
Perspectives	52

RÉFÉRENCES	54
-------------------------	-----------

ANNEXE	63
---------------------	-----------

LISTE DES ABBREVIATIONS

ADN = acide désoxyribonucléique
ANAES = agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN = acide ribonucléique
BLAST = basic local alignment research tool
CE = corps élémentaire
CF = fixation du complément
CNR = centre national de référence
CPAF = chlamydia protease/protease-like activity factor
CR = corps réticulé
CT = *Chlamydia trachomatis*
ELISA = enzyme-linked immunosorbent assay
HSH = homme ayant des relations sexuelles avec des hommes
IFN = interféron
InVS institut national de veille sanitaire
IST = infection sexuellement transmissible
LCR = ligase chain reaction
LGV = lymphogranulomatose vénérienne
MIF = micro-immunofluorescence
MOMP = protéine majeure de membrane externe
MSM = men who have sex with men
NK = natural killer
PCR = polymerase chain reaction
PLT = psittacose, lymphogranulome et trachome
Pmp = polymorphic membrane protein
RFLP = restriction fragment length polymorphism
STA = strand-displacement amplification
STI = sexually transmitted infection
TAAN = test d'amplification des acides nucléiques
Tarp = translocated actin-recruiting phosphoprotein
TMA = transcription-mediated amplification
TRIC = trachome et conjonctivite à inclusion
UG = ulcération génitale
UNG = urétrite non gonococcique
VIH = virus de l'immunodéficience humaine

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1, p. 10 : IST diagnostiquées dans les centres parisiens spécialisés (1979-1990)

Figure 2, p. 11 : Evolution du nombre de LGV rectales génotypées au CNR des chlamydiae (2012 - 2014)

Figure 3, p. 13 : Données du réseau RésIST au 31 Décembre 2014. Evolution du nombre de gonococcies de 2004 à 2014 (gauche) et de syphilis de 2000 à 2014 (droite) selon l'orientation sexuelle

Figure 4, p. 13 : Données du réseau RésIST au 31 Décembre 2014. Evolution du nombre de chlamydioses uro-génitales de 2004 à 2014

Figure 5, p. 14 : Schéma du circuit des données de surveillance des ano-rectites à CT, adapté du protocole de surveillance épidémiologique établi par le CNR des chlamydiae et l'InVS

Figure 6, p. 15 : Evolution du nombre de LGV rectales diagnostiquées au CNR des chlamydiae

Figure 7, p. 17 : Arbre phylogénétique du genre *Chlamydia* (gauche) et de l'espèce CT (droite)

Figure 8, p. 18 : Cycle de développement des *Chlamydiae*

Figure 9, p. 23 : LGV génitale. Chancre d'inoculation et adénopathie inguinale (gauche), adénopathies inflammatoires de part et d'autre du ligament inguinal (« signe de la poulie ») (milieu), lymphoedème scrotal (droite)

Figure 10, p. 25 : Principales causes d'ulcérations génitales

Figure 11, p. 25 : Principales causes d'adénopathies inguinales isolées

Figure 12, p. 26 : Inclusion cytoplasmique « mature » (flèche noire) au sein d'une cellule épithéliale. Coloration de Giemsa, microscopie optique, grossissement x 3000

Figure 13, p. 30 : Profil de restriction de 15 sérovars de CT sur gel de polyacrylamide après digestion enzymatique par *Alu* I d'un amplifiat de *ompA* (gauche)

Figure 14, p. 31 : Diagnostic biologique de la LGV en France, du prélèvement initial au typage réalisé au CNR

Figure 15, p. 39 : Clinical presentation of the 50 cases of genital LGV

Figure 16, p. 40 : Duration of symptoms (from beginning of symptoms to collection of the LGV-positive sample)

Figure 17, p. 44 : Repartition of the genotypes involved in 43 cases of pharyngeal and genital LGV according to the *ompA* sequencing

Tableau 1, p.30 : Alignement partiel du gène *pmpH* de différents sérovars de CT (position 471 à 530)

Tableau 2, p.31 : Alignement partiel du gène *pmpH* des génovars L1, L2, L2b et L3 (position 1841 à 1920)

Table 3, p.41 : Comparison of demographic and medical characteristics of HIV-positive and HIV-negative cases with lymphogranuloma venereum

Table 4, p.42 : HIV status, concurrent and past STIs in 59 extra-rectal LGV cases

INTRODUCTION

Les infections sexuellement transmissibles (IST) posent plus que jamais un problème de santé publique. La pandémie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est toujours d'actualité et la stabilité du nombre de découvertes de séropositivité chaque année en France masque l'incidence incontrôlée de la maladie chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) (1). L'utilisation de traitements antirétroviraux hautement actifs s'accompagne actuellement d'une augmentation des comportements sexuels à risque dans cette population où l'on observe depuis les années 2000 une recrudescence des cas de syphilis et de gonorrhée (2).

C'est dans ce contexte que la lymphogranulomatose vénérienne (LGV), IST causée par *Chlamydia trachomatis* (CT) génotype L1 à L3 émerge en 2003 sur le continent européen chez les HSH. La LGV constitue aujourd'hui une des causes majeures de rectite dans cette population et son incidence ne cesse d'augmenter.

La LGV génitale, forme pourtant classique de la maladie, n'est quant à elle pratiquement pas décrite après plus de 10 ans de surveillance renforcée en Europe. Les caractéristiques cliniques de cette entité et la population touchée ne sont ainsi pas connues, les facteurs favorisants liés à la bactérie et à l'hôte ne sont pas établis.

Ce travail s'articule en 3 parties :

- La première partie est une revue de la littérature portant sur les aspects historiques, épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de l'infection à CT avec un intérêt particulier pour la LGV.
- La deuxième partie est une étude rétrospective menée au sein du Centre National de Référence (CNR) des chlamydiae et portant sur les cas de LGV extra-rectales confirmés par le génotypage réalisé au CNR. Elle est présentée sous la forme d'un article en Anglais, en cours de soumission à la revue « Sexually Transmitted Infections ».
- La troisième partie est une conclusion reprenant les points importants de l'étude.

Partie I : Contexte

1. Infections à *Chlamydia trachomatis* : éléments d'histoire

1.1. Premières observations microscopiques

Les IST, appelées aussi maladies vénériennes ou sexuellement transmissibles, sont des fléaux connus depuis l'Égypte ancienne. Les deux premières entités individualisées sont la syphilis et la gonorrhée, du fait de leur présentation clinique bruyante et de la morbi-mortalité qui les accompagne jusqu'au début du XXème siècle et l'arrivée des traitements antibiotiques.

En 1879, Albert Neisser identifie l'agent causal de la gonorrhée dans le pus urétral des patients infectés (3). La découverte du gonocoque est un événement important dans la reconnaissance des IST liées à CT. Elle permet d'identifier une forme d'urétrite masculine dont la transmission semble liée à l'activité sexuelle mais dont la culture est négative et les symptômes modérés (*gonorrhoea simplex* et *gonorrhoea virulenta* étaient auparavant distinguées) (4). La première observation de la bactérie date de 1907 : Halberstaedter et von Prowazek inoculent l'agent du trachome, kérato-conjonctivite infectieuse chronique aboutissant à la cécité, à des orangs-outans sur l'île de Java et observent des corps d'inclusion dans les cellules de l'épithélium conjonctival. Des inclusions similaires sont rapidement observées dans les conjonctivites à culture négative du nouveau-né, puis sur les frottis cervico-vaginaux de leurs mères et sur les écouvillons urétraux d'hommes atteints d'urétrite non gonococcique (UNG) (5).

1.2. Description de la lymphogranulomatose vénérienne

En 1913 trois dermatologues français, Docteurs Nicolas, Favre et Durand, décrivent de façon détaillée le « lymphogranulome inguinal » (qui sera également nommé tour à tour ulcère vénérien adénogène, bubon climatique ou bubon tropical pour sa distribution géographique, 4^{ème} maladie vénérienne, maladie de Nicolas-Favre...). Ce syndrome est caractérisé par un chancre génital et une adénopathie inguinale évoluant vers l'abcédation. Ils sont les premiers à l'individualiser en tant que maladie vénérienne (6). Dix ans plus tard, Favre observe des corps d'inclusion cytoplasmiques sur les coupes de ganglions atteints et les chancres initiaux (7). En 1925 apparaît le premier test diagnostique de la LGV, une intradermoréaction utilisant une préparation de pus ou de lysat ganglionnaire issu d'un malade (test de Frei).

Au cours des années 30 et 40, la connaissance de la maladie se fait plus précise alors que l'agent causal est isolé en culture et que les premiers tests sérologiques voient le jour. Il apparaît évident que les mystérieux « parasites intracellulaires » à l'origine de la LGV, du trachome et de la conjonctivite à inclusion partagent un grand nombre d'antigènes et font

partie d'un même « groupe » (8). On utilise alors les termes de groupe PLT (pour Psittacose, Lymphogranulome et Trachome) ou TRIC (pour TRachoma et Inclusion Conjonctivitis). Peu de données épidémiologiques sur la LGV existent à cette époque, la maladie ne faisant pas l'objet de déclaration obligatoire dans la majorité des pays. Si sa distribution est mondiale, elle est nettement plus fréquente sous les « tropiques » (Inde, Asie du Sud-Est, Caraïbes, Afrique Sub-Saharienne...) (9) et les cas sporadiques observés dans les pays industrialisés sont souvent associés à des voyages récents en zones d'endémie. Les études de séroprévalence de populations asymptomatiques aux Etats-Unis retrouvent une positivité de la « sérologie LGV » allant jusqu'à 10 % avec une augmentation drastique après l'âge de 14 ans. Deux hypothèses sont alors formulées, celle d'un portage asymptomatique et celle de l'existence d'un autre micro-organisme antigéniquement proche, encore inconnu et de transmission « vénérienne » (10). Cette dernière remet en lumière les observations d'inclusions cytoplasmiques faites sur les prélèvements de col utérin et d'urètre par Lindner en 1910.

1.3. Du groupe TRIC au *Chlamydia trachomatis*

Dans les années 60, plusieurs travaux démontrent que les agents infectieux du groupe « TRIC » sont responsables d'infections de l'appareil génital masculin (11,12). En 1964, un ophtalmologue londonien rompu à l'observation des conjonctivites infectieuses s'intéresse à la transmission sexuelle des agents « TRIC » et conclut ceci : « Je soupçonne qu'il sera démontré que l'infection à virus TRIC est l'une des IST les plus communes et qu'elle va apparaître comme une des causes majeures d'UNG. » (5) En 1968, la nomenclature internationale désigne les agents TRIC comme des bactéries appartenant au genre *Chlamydia* et les sépare en deux espèces, *C. trachomatis* (CT) et *C. psittaci* (13). L'apport des techniques d'immunofluorescence indirecte au cours des années 1970 (14) permet de typer les souches de CT : le trachome est associé aux sérotypes A à C, les infections « oculo-génitales » aux sérotypes D à K, la LGV aux sérotypes L1 à L3.

Au début des années 1980 le spectre complet des infections à CT est connu, leur rôle dans la salpingite et le risque d'infertilité qui en découle est établi (15). Le diagnostic est révolutionné au cours des années 1990 et 2000 par l'avènement de la biologie moléculaire, confirmant l'ampleur de « l'épidémie mondiale » d'infections génitales liées aux sérotypes D à K. La LGV quant à elle, bien qu'endémique dans certaines régions (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Caraïbes) reste très rare dans les pays occidentaux et n'est pas considérée comme un véritable problème de santé publique au début des années 2000.

2. Epidémiologie

2.1. Le poids des IST dans le monde

Il existe une trentaine d'IST. Parmi elles, les quatre principales IST « curables » causées par *Treponema pallidum*, CT, *Neisseria gonorrhoeae* et *Trichomonas vaginalis*, représentent près de 500 millions de nouveaux diagnostics chaque année selon les données de l'Organisation Mondiale de la Santé (16), avec de fortes disparités régionales, les pays à faible niveau de ressource concentrant 85 % des cas. Dans ces pays, si les deux sexes sont touchés à part égale, femmes et enfants subissent les plus lourdes conséquences : syphilis congénitales mortelles, ophtalmies gonococciques néonatales et trachomes, conduisant à la cécité, infections génitales à CT entraînant infertilité et grossesses extra-utérines.

L'infection par le VIH tient une place à part au sein des IST par son caractère chronique et la gravité de son pronostic en l'absence de traitement. Le virus a infecté depuis 1981 environ 70 millions d'individus. En 2014, 36,9 millions de personnes vivent avec le VIH, dont 2,4 millions en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (170 000 personnes en France). Dans les pays occidentaux, 49 % des nouvelles contaminations intéressent les HSH (17).

2.2. VIH et IST associées

Dès le début de la pandémie de VIH, un impact des IST « classiques » sur la transmission du virus est suggéré par l'observation fréquente des co-infections chez les patients séropositifs. La question scientifique est complexe, ces infections partageant le même mode de transmission dominant, le même réservoir humain, les mêmes facteurs de risque comportementaux (18). De nombreux travaux montrent l'effet inducteur des IST sur l'excrétion rétrovirale dans le tractus génital et sur la susceptibilité de la muqueuse à l'infection, par l'altération de l'épithélium et l'afflux des cellules cibles (macrophages, cellules dendritiques, lymphocyte T CD4+) (19). Il en découle l'hypothèse que le traitement des IST peut diminuer l'incidence de la transmission du VIH.

Ainsi en Afrique sub-saharienne, zone de haute endémicité des IST et « ground zero » de l'épidémie VIH, la prise en charge des IST bactériennes a rapidement constitué un axe majeur de prévention du SIDA, en complément des campagnes d'éducation sexuelle et de la promotion de l'utilisation du préservatif (20). A titre d'exemple, un essai randomisé réalisé en Tanzanie offrant une prise en charge optimale des IST permettait de réduire l'incidence du VIH de 40 % (21).

Dans les pays du Nord, la circulation des IST dans la population est beaucoup plus faible. Les interventions visant à modifier les facteurs de risque comportementaux (campagnes d'information sur le VIH, le « safe sex »...) sont efficaces (22) et jouent un rôle prépondérant

dans la diminution des IST, de sorte que leur incidence peut être considérée comme un véritable indicateur de l'impact des programmes de prévention anti-VIH (23). Cette tendance à la baisse est claire jusqu'au début des années 1990 (24) (Figure 1).

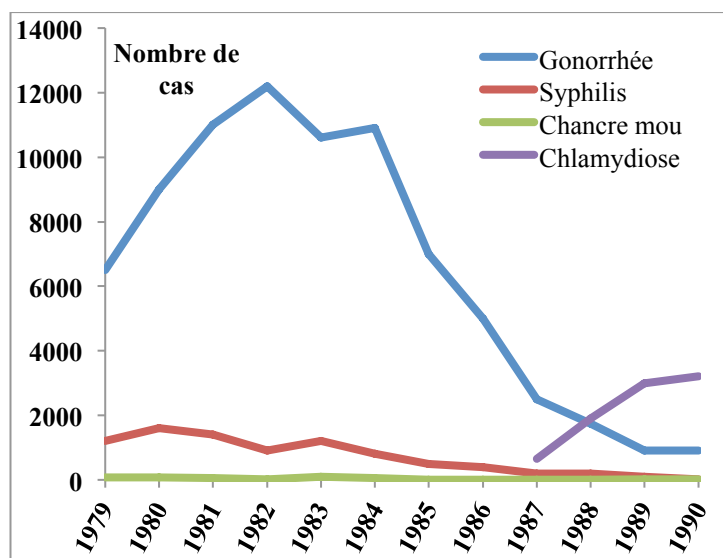


Figure 1 : IST diagnostiquées dans les centres parisiens spécialisés (1979-1990), adapté de (24).

A partir de 1996, une augmentation significative des cas de gonorrhée et de syphilis est signalée dans plusieurs grandes villes occidentales (Londres, Sidney, Amsterdam, Paris), touchant en premier lieu les HSH (25–27). Cette tendance forte coïncide avec l'introduction des trithérapies antirétrovirales, dont l'efficacité suscite un regain d'optimisme et une augmentation des comportements sexuels à risque (28, 29).

2.3. L'épidémie européenne de LGV

2.3.1. La dissémination européenne

Avant 2003, la LGV dans le monde occidental est rapportée sous la forme de séries de cas. Deux exemples sont notables. Entre 1981 et 1986, 27 cas sont diagnostiqués à l'hôpital Saint-Louis à Paris. Plus de la moitié des patients sont originaires d'Afrique de l'Ouest, des Caraïbes ou d'Indonésie. 2 patients homosexuels masculins présentent un tableau de rectite (30). En 1995, l'étude de plus de 5000 écouvillons rectaux issus d'un centre de prise en charge des IST à Seattle sur une période de 10 ans (1981-1991) objective cinq LGV rectales diagnostiquées en 1982 et 1983 chez des HSH (31).

En février 2003, un homme infecté par le VIH se présente dans un centre de traitement des IST à Rotterdam avec un ulcère péri-anal et une adénopathie inguinale, trois semaines après un rapport non protégé avec un partenaire inconnu à Amsterdam. Un diagnostic de LGV est

porté par biologie moléculaire sur un prélèvement urinaire et anal. Le reste du bilan des IST (notamment syphilis) est négatif. Aucun voyage en dehors de l'Europe n'est rapporté (32). En mai 2003, deux nouveaux patients sont pris en charge dans le même centre pour une rectite à LGV. En l'espace de cinq mois, 12 nouveaux cas de LGV rectale sont diagnostiqués à l'aide d'une recherche active des partenaires sexuels de ces trois « cas index ». L'épidémie touche un groupe de HSH aux conduites sexuelles à risque, présentant des IST concomitantes et une infection à VIH dans la majorité des cas (33). En décembre, l'épidémie est notifiée à la municipalité de Rotterdam. Début 2014 l'alerte est diffusée à l'échelle européenne (34). Rapidement de nombreux cas sont rapportés à Anvers, Hambourg, Paris, Londres, Stockholm. En France, une recherche rétrospective de tous les prélèvements rectaux positifs à CT depuis 2012 permet de déceler 45 cas de LGV par génotypage (Figure 2). Un an après la première description néerlandaise, la maladie est présente dans huit pays européens et a touché environ 500 hommes (35), mais aucune forme génitale « classique » n'est rapportée.

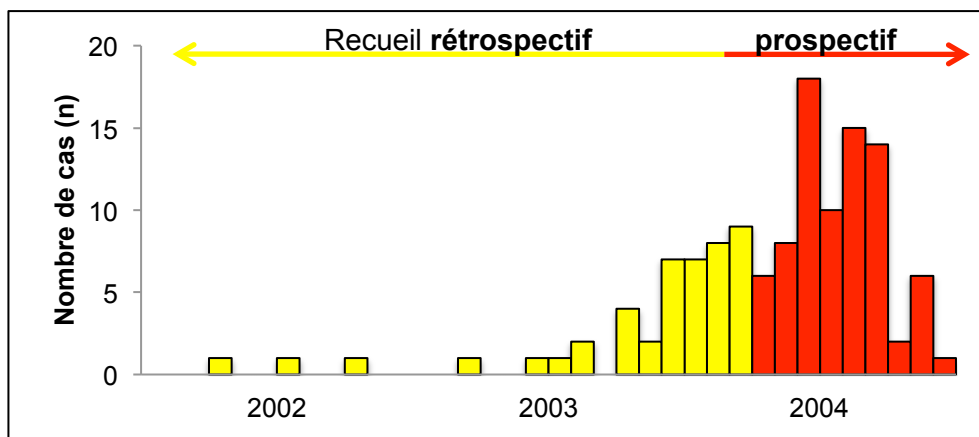


Figure 2 : Evolution du nombre de LGV rectales génotypées au CNR des chlamydiae (2002 - 2004)(36).

2.3.2. L'expansion clonale d'un « nouveau » variant

Après un an de surveillance sentinelle dans les pays touchés, Pays-Bas et France en tête, la totalité des LGV diagnostiquées appartenait au génotype L2 (36). L'analyse de ces mêmes souches par séquençage a permis la découverte d'un nouveau « génotype » appelé L2b (37), retrouvé par la suite dans la quasi-totalité des cas diagnostiqués en Europe et confirmant le caractère épidémique du phénomène. L'analyse rétrospective de prélèvements rectaux (positifs à CT biovar LGV) datant des années 2000 et 2001 à Amsterdam et des années 1979 à 1985 à San Francisco a retrouvé ce génotype L2b. Ce « nouveau » variant circulait donc à bas bruit depuis plusieurs années à Amsterdam, et infectait même déjà les HSH en Amérique du Nord il y a plus de 20 ans, amenant les auteurs à utiliser l'expression de « lente épidémie » (38).

2.4. Les IST en France

2.4.1. Organisation de la surveillance

L'émergence du VIH a imposé une refonte de notre système de surveillance sanitaire. En 1993, le Réseau National de Santé Publique est créé pour assurer la surveillance épidémiologique et organiser les investigations des phénomènes épidémiques, s'appuyant sur les structures que sont les Centres Nationaux de Référence (CNR), délivrant une expertise microbiologique et épidémiologique, chacun dans un domaine particulier, et les Directions Régionales et Départementales des Affaires Sociales (aujourd'hui Agences Régionales de Santé). L'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) lui succède en 1998 (39).

La surveillance des IST reposait depuis 1942 sur la déclaration obligatoire des cas de syphilis, gonorrhée, LGV et chancre mou, abandonnée en 2000 en raison d'une très faible exhaustivité et d'une non représentativité des cas déclarés. Elle repose aujourd'hui sur des réseaux volontaires de cliniciens et de laboratoires, ainsi que sur des études épidémiologiques ponctuelles.

Le réseau de cliniciens RésIST permet de surveiller les cas de syphilis récentes et de gonorrhée par le recueil d'informations cliniques, biologiques et comportementales après consentement du patient. Les réseaux de laboratoires Rénago et Rénachla surveillent respectivement la gonococcie (notamment l'évolution de la résistance aux antibiotiques) et la chlamydie uro-génitale en recueillant des informations biologiques, l'âge, le sexe du patient, les signes cliniques observés (40). La surveillance de la LGV fera l'objet d'un chapitre suivant.

2.4.2. Tendances depuis les années 2000

L'augmentation du nombre de cas de syphilis et de gonococcies déclarés chaque année au réseau RésIST est constante depuis plus de 10 ans (Figure 3). Le groupe des HSH est particulièrement touché : en 2014 il représentait plus de 80 % des diagnostics de syphilis et 62 % des diagnostics de gonococcie. Toujours chez les HSH, la co-infection VIH est courante bien qu'en diminution au cours de la décennie (de 70 à 40 % pour la syphilis, stable à 15 % pour la gonococcie).

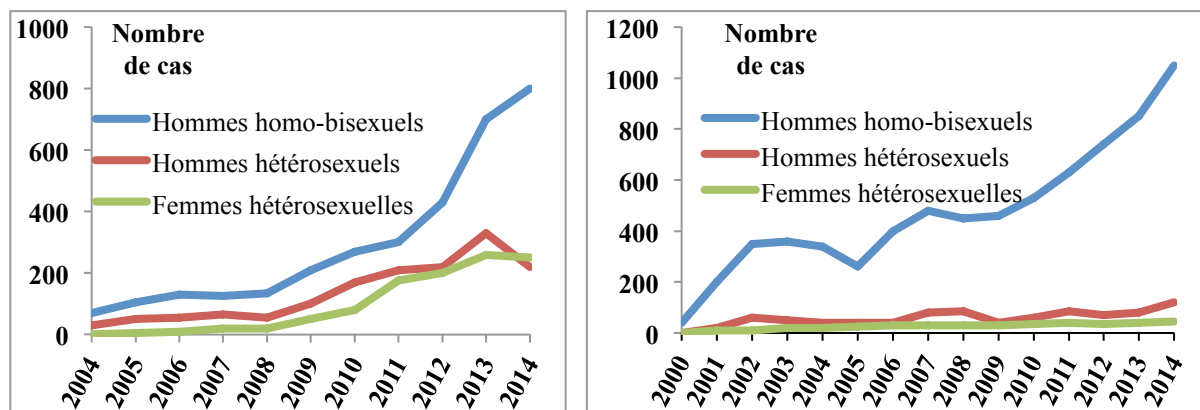


Figure 3 : Données du réseau RésIST au 31 Décembre 2014. Evolution du nombre de gonococcies de 2004 à 2014 (gauche) et de syphilis de 2000 à 2014 (droite) selon l'orientation sexuelle (41).

Le réseau Rénachla a enregistré une augmentation continue des diagnostics d'infection urogénitale à chlamydia en 10 ans (450 % d'augmentation en 2014 par rapport à 2004). Cette augmentation doit être nuancée par l'augmentation drastique du dépistage de cette affection largement asymptomatique (entre 50 et 60 % en 2014 selon le sexe) et la généralisation progressive de l'utilisation des test d'amplification d'acides nucléiques (TAAN) sur la période 2004-2014 (41).

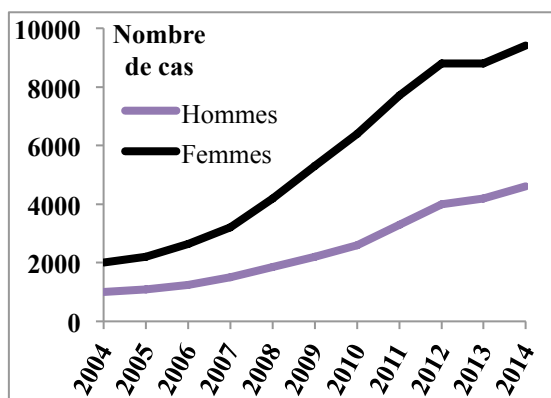


Figure 4 : Données du réseau RésIST au 31 Décembre 2014. Evolution du nombre de chlamydioses urogénitales de 2004 à 2014 (41).

2.5. La LGV en France depuis 2004

2.5.1. Organisation de la surveillance

En janvier 2004 suite à l'alerte lancée par l'European Surveillance System for STI (ESSTI), tous les prélèvements rectaux positifs à CT depuis 2002 dans 3 laboratoires de microbiologie parisiens sont envoyés au CNR des chlamydiae à Bordeaux. Le diagnostic bactériologique nécessite en effet des techniques de biologie moléculaire utilisées uniquement dans ce laboratoire en France. Quarante-cinq cas sont diagnostiqués rétrospectivement.

Une surveillance prospective est ensuite instaurée dont on retient deux phases :

- de 2004 à 2009, envoi systématique de tous les prélèvements rectaux positifs à CT par quatre laboratoires de la région parisienne choisis pour leur grand nombre d'échantillons analysés ; envoi ponctuel par les laboratoires en région qui en font la demande. L'âge au diagnostic, le sexe et le statut VIH sont aussi relevés.
- dès 2010, les laboratoires partenaires envoient au CNR leurs souches de CT ano-rectaux avec une fiche de renseignement documentant les IST associées. La communication du résultat du typage est accompagnée d'une fiche de données cliniques et comportementales retournée par le clinicien prescripteur avec le consentement du patient. Les résultats sont ensuite transmis à l'InVS. Le circuit des données est résumé en Figure 5.

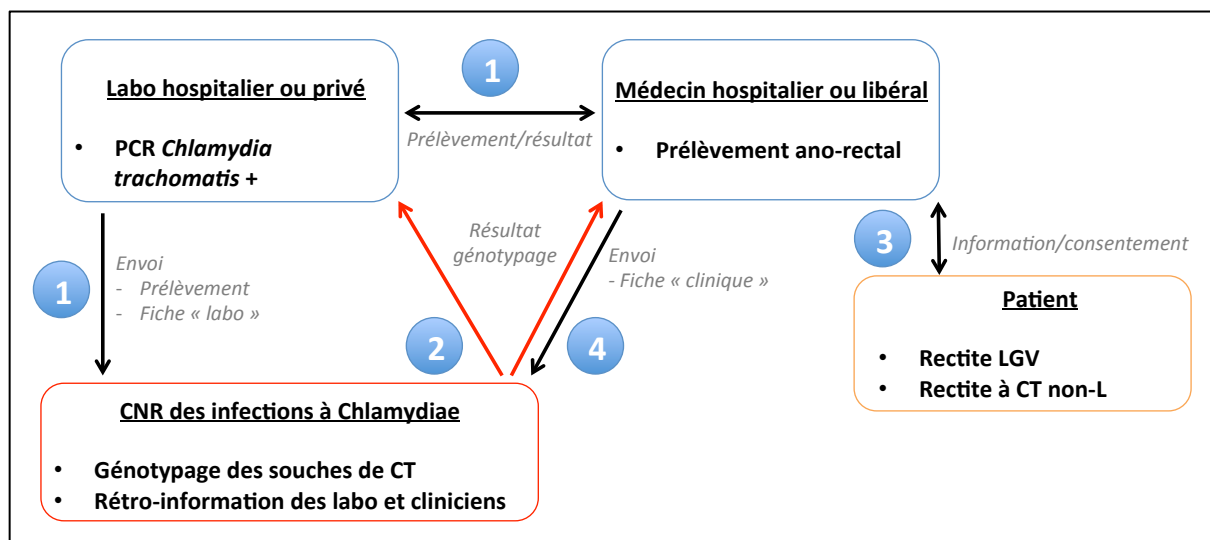


Figure 5 : Schéma du circuit des données de surveillance des ano-rectites à CT, adapté du protocole de surveillance épidémiologique établi par le CNR des chlamydiae et l'InVS (42).

2.5.2. Données issues du réseau

Depuis le début de l'épidémie, 2655 épisodes de LGV rectale ont été microbiologiquement documentés en France. Les patients ont été pris en charge en Ile-de-France dans 74 % des cas mais la part de la province augmente progressivement passant de 18,5 à 34,5 % sur la période 2010-2015. Le nombre de cas recensés a augmenté depuis 10 ans passant de 102 cas pour l'année 2004 à 481 pour l'année 2015, avec une nette « accélération » dès 2013 (Figure 6).

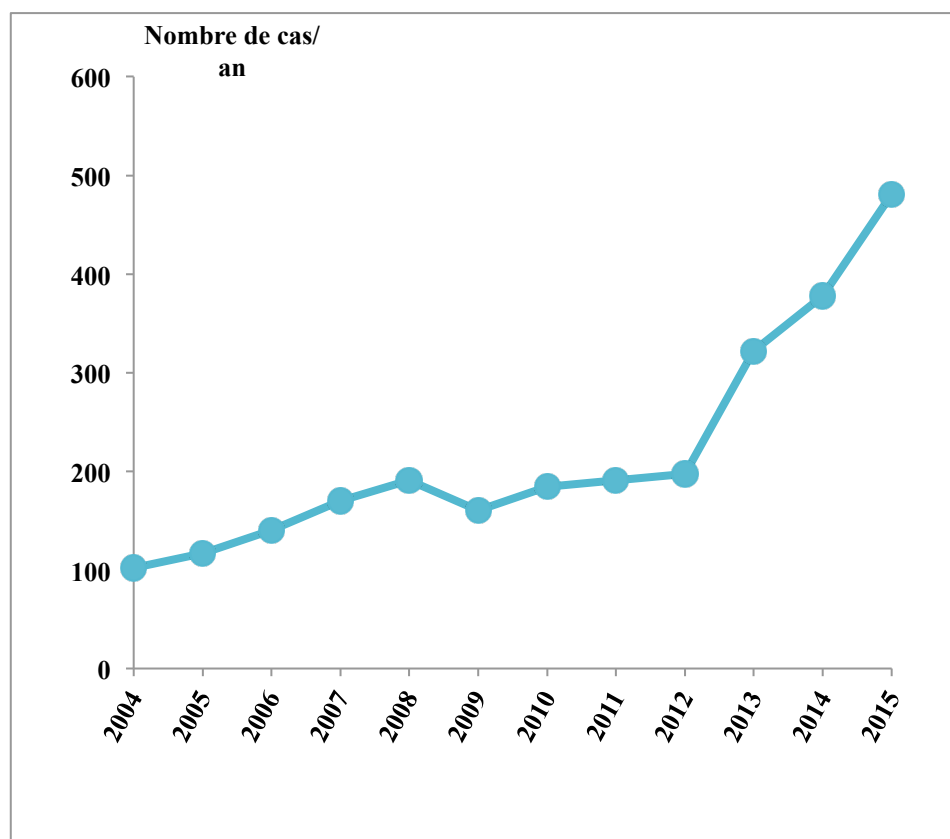


Figure 6 : Evolution du nombre de LGV rectales diagnostiquées au CNR des chlamydiae (43, 44).

Les données cliniques recueillies depuis 2010 décrivent un tableau de rectite dans 92 % des cas, avec un syndrome rectal (68 %), des douleurs anales (69 %), un écoulement anal (60 %), des rectorragies (51 %), et une ulcération anale (32 %).

La maladie concerne exclusivement les hommes, en dehors d'un cas féminin diagnostiqué en 2009 (45). Leur moyenne d'âge depuis 2004 est de 41 ans. Les patients sont des HSH (98 % des cas), la majorité d'entre eux a des partenaires sexuels multiples (plus de 3 le mois précédant le diagnostic). Le statut VIH de ces patients, connu pour 1383 d'entre eux, est positif dans 77 % des cas. Un antécédent de syphilis existe dans 58% des cas (43, 44, 46).

2.5.3. Données issues d'études ponctuelles

La LGV touche donc depuis le début de l'épidémie une population de HSH souvent séropositive pour le VIH et à haut risque d'IST. Elle se présente cliniquement comme une rectite.

Deux études ont été menées, entre 2004 et 2009 (46) puis en 2013 (47) à la recherche :

- d'une dissémination des souches L dans la population « tout-venant ».
- d'une présence des souches L dans les prélèvements uro-génitaux positifs à CT réalisés en France.

Un génotypage systématique de tous les prélèvements extra-rectaux positifs à CT issus de plusieurs laboratoires couvrant l'ensemble du territoire français a été réalisé. Dans ces deux études 4848 et 1802 échantillons ont été typés, intéressant pour une majorité des femmes. Seuls 97 patients étaient HSH connus dans l'étude de 2013. Au total, trois échantillons urétraux typés L ont été retrouvés dans la 1^{ère} étude, deux prélèvements urinaires et un écouvillon de gorge chez trois HSH dans la 2^{ème}. Ces travaux tendent donc à montrer que la LGV reste « cantonnée » à la forme rectale chez le sujet HSH à haut risque d'IST.

3. Microbiologie et immunologie

3.1. Taxonomie

CT appartient à la famille des *Chlamydiaceae* qui comprend le seul genre *Chlamydia*, séparé en neuf espèces bactériennes. Elles se distinguent par leur développement intracellulaire obligatoire se déroulant selon un mode biphasique unique dans le monde bactérien (48). Si les *Chlamydia* infectent une grande variété de mammifères, l'homme est l'unique réservoir de CT.

La proximité génétique des différentes souches de CT détermine 2 biovars se distinguant par leur tropisme tissulaire : le biovar « trachome » à l'origine de l'infection oculaire du même nom, d'infections du tractus génital (urétrite et épидидymite chez l'homme, cervicite et salpingite chez la femme) mais aussi de conjonctivites sans gravité ; le biovar « LGV » (Figure 7).

Depuis la découverte de CT le sérovar bactérien est déterminé par l'immunoréactivité vis-à-vis de la protéine majeure de membrane externe (MOMP). Aujourd'hui on détermine le génovar par la séquence nucléotidique du gène *ompA* codant pour cette protéine : la MOMP permet de « prédire » le phénotype de la maladie associée à la souche de CT.

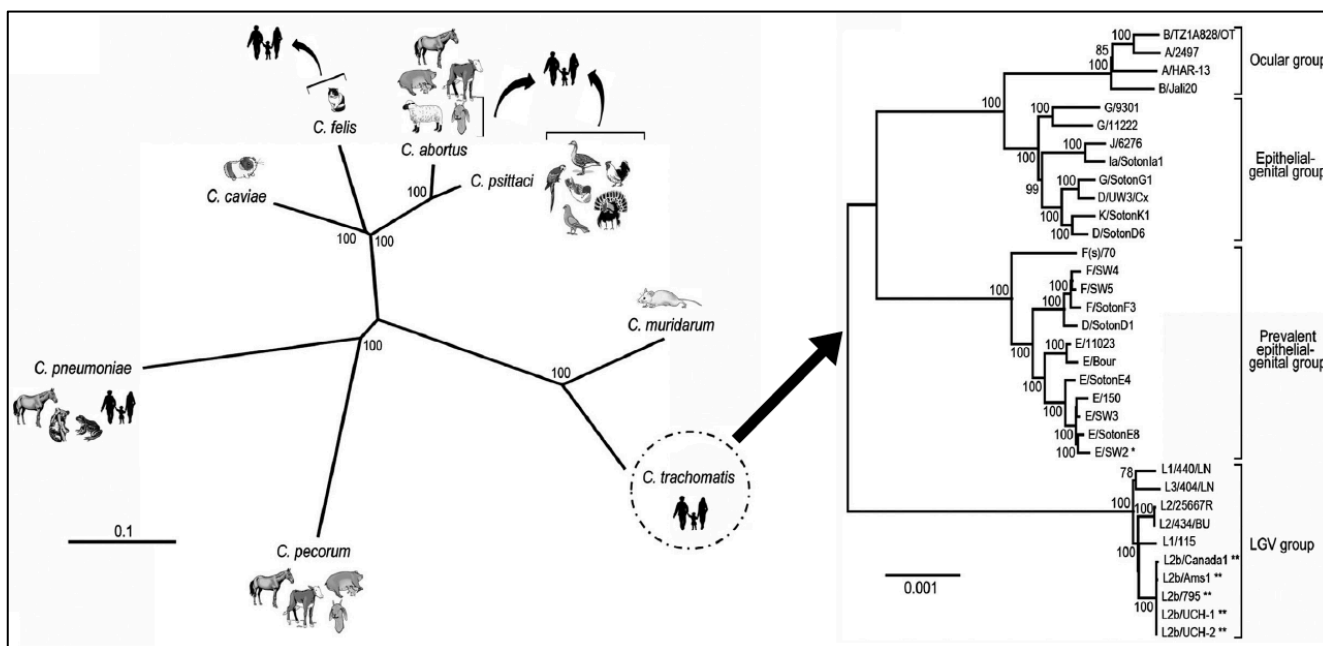


Figure 7 : Arbre phylogénétique du genre *Chlamydia* (gauche) et de l'espèce CT (droite), adapté de (48).

3.2. Cycle de développement

Le parasitisme intracellulaire unique des chlamydiae se manifeste par l'alternance d'une forme d'invasion appelée « corps élémentaire » (CE) et d'une forme de division nommée « corps réticulé » (CR) (49). Le CE, petit et dense en microscopie électronique (la chromatine bactérienne étant compactée par les histones), est internalisé par la cellule selon un mécanisme encore putatif, séquestré dans une vacuole appelée l'inclusion, échappe à la voie lysosomale et réalise sa transition vers le CR, caractérisée par une activation transcriptionnelle, une synthèse protéique et une multiplication à l'intérieur de l'endosome. L'inclusion est transportée par les microtubules vers une zone péri-nucléaire où elle se développe en utilisant les ressources énergétiques de la cellule hôte. Les CR se transforment progressivement en CE et à la fin du cycle l'inclusion occupe tout le volume du cytoplasme cellulaire, sa membrane se rompt et les bactéries sont libérées dans le milieu extra-cellulaire (Figure 8) (50, 51).

Dans certaines conditions de culture (présence d'interféron-gamma (IFN- γ) ou de β -lactamines, carence en acides aminés) on assiste à un blocage de maturation de l'inclusion au stade des CR, qui vont grossir de manière anormale sans se diviser tout en continuant à répliquer leur ADN (on parle de « corps aberrants »). Ce comportement *in vitro* est peut-être le reflet de l'infection persistante et chronique chez l'hôte infecté (52).

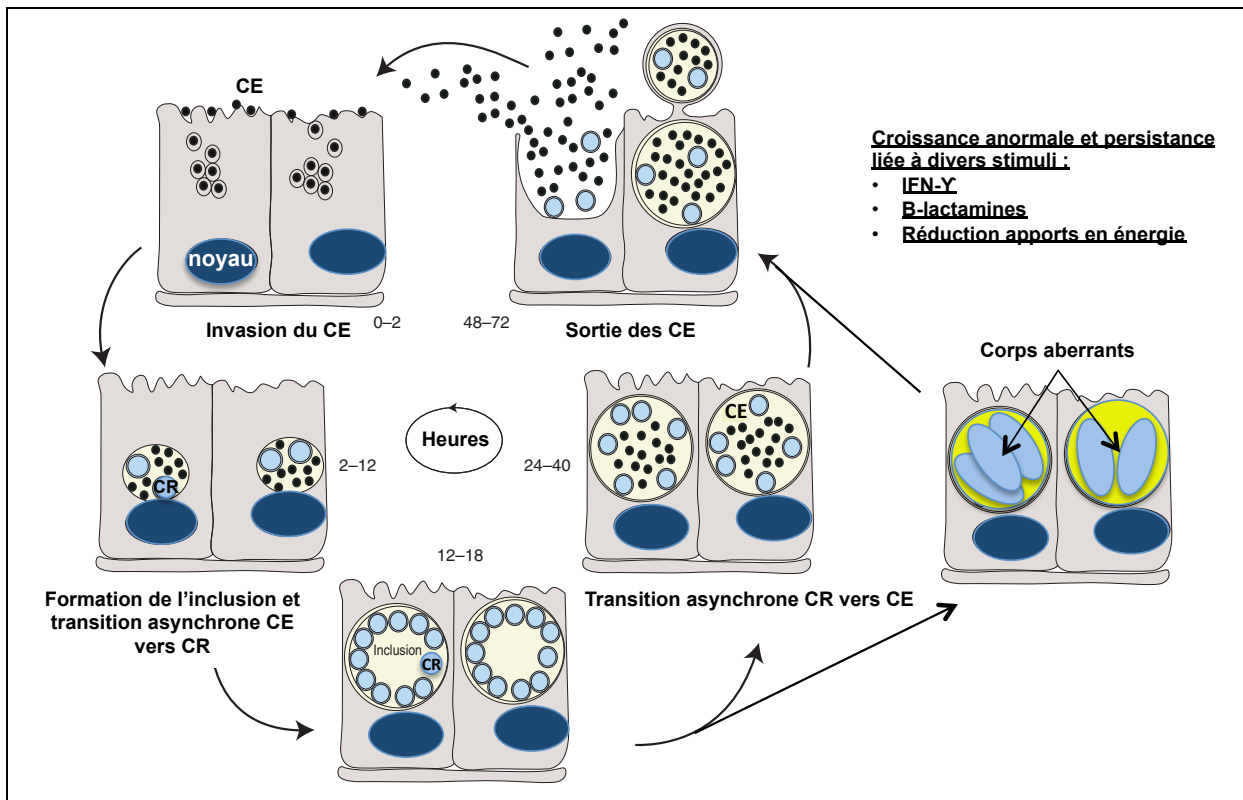


Figure 8 : Cycle de développement des *Chlamydiae*, adapté de (50).

3.3. Génome

C'est en 1998 que la première séquence complète du génome de CT est publiée et plus de 100 sont accessibles aujourd'hui. Elle consiste en un chromosome circulaire d'environ 10^6 paires de bases accompagné d'un plasmide de 8000 paires de bases (53). Au sein de l'espèce, on note un haut degré de conservation génomique (> 98 %) malgré les fortes disparités de tropisme et de présentation clinique observées en fonction des sérotypes. Les mutations ponctuelles, insertions et délétions nucléotidiques, recombinaisons entre les souches au cours des co-infections sont les moteurs de la variabilité génétique de CT (qui ne dispose pas d'élément génétique mobile à même de faciliter l'acquisition de gènes) (54) et par conséquent les déterminants du phénotype des maladies à CT.

Dans le cas de la LGV, deux questions se posent :

- Quel est le lien entre le polymorphisme génétique et le caractère invasif de la maladie ?
- Les caractéristiques génétiques de la souche épidémique permettent-elles d'expliquer son expansion et sa présentation clinique ?

3.4. Pathogénicité

3.4.1. Effecteurs de la virulence chez chlamydia

Pour survivre dans le milieu extérieur, le CE, dont le périplasme est dépourvu de peptidoglycane, possède une membrane externe rendue rigide par un réseau dense de ponts disulfure au niveau des résidus cystéine de la MOMP (55).

L'entrée du CE dans le compartiment intra-cellulaire implique un mécanisme d'adhésion encore mal connu mais qui nécessite l'interaction avec plusieurs protéines de la membrane externe : la famille des Pmp (Polymorphic membrane protein) semble indispensable à cette étape (56).

Pour détourner la machinerie cellulaire à son profit du fait d'un nombre limité de gènes, CT utilise un système de sécrétion de type III, échaffaudage protéique enchassé dans la membrane bactérienne destiné à la translocation de protéines dans le cytoplasme de l'hôte (57). Parmi les effecteurs sécrétés, la protéine Tarp (Translocated actin-recruiting phosphoprotein) permet à l'inclusion de se déplacer dans la cellule en remodelant le cytosquelette d'actine.

L'inclusion détourne le trafic vésiculaire pour assurer sa croissance, afin d'échapper au phagolysosome et de fusionner avec les endosomes riches en éléments nutritifs. Une famille de protéines Inc, localisées à la membrane de l'inclusion, assure cette tâche.

Lors de la libération dans le milieu extra-cellulaire, la protéase CPAF (chlamydial

proteasome/protease-like activity factor) de CT dégrade les peptides anti-microbiens sécrétés par la muqueuse génitale (58).

Enfin, le plasmide joue un rôle décisif dans la pathogénèse par la régulation de l'expression des facteurs de virulence de CT et l'accumulation de glycogène dans l'inclusion (59).

3.4.2. Tropisme tissulaire et sévérité de la LGV

CT appartenant au biovar LGV a la particularité d'infecter le monocyte/macrophage et de disséminer au ganglion, provoquant adénite abcédée et destruction du tissu lymphatique. Sur le plan du génome pourtant on constate 99,5 % d'identité entre une souche de génovar D et une autre de génovar L2, sans acquisition de gène « nouveau » par la souche L (60). Le polymorphisme nucléotidique et l'expression différentielle des gènes de virulence expliquent en partie le tableau clinique constaté. Ils concernent notamment les gènes codant pour les adhésines bactériennes (Pmp, OmcB (Outer membrane complex B)) (61), les protéines Inc (62), les protéines plasmidiques (63).

3.4.3. Tropisme rectal et expansion de la souche L2b

Deux hypothèses tentent d'expliquer la bouffée épidémique de LGV rectale génovar L2b :

- 1) La souche bactérienne présente des facteurs de virulence à l'origine d'une transmissibilité accrue et d'une atteinte privilégiée de la muqueuse rectale.
- 2) La souche L2b ne diffère pas des autres génovars connus en terme de pathogénicité. L'épidémie dans les pays occidentaux s'expliquerait par l'augmentation des comportements sexuels à risque chez les HSH (multi-partenariat, pénétrations anales non protégées) et par le retard à la prise en charge liée à la méconnaissance de la rectite à CT (64).

Si l'analyse du génome de CT génovar L2b n'a pas apporté d'élément déterminant en faveur de la première hypothèse (gain/délétion de gènes), les données de séquençage haut débit ont retrouvé une centaine de mutations non synonymes spécifiques de ce génovar dont 11 pour le gène de virulence majeur Tarp (60, 65).

3.5. Réaction de l'hôte

3.5.1. Réponse immune

La réponse immunitaire innée débute dès l'infection de la cellule épithéliale muqueuse : les antigènes chlamydiens (lipopolysaccharide, Heat Shock Protein 60, acides nucléiques) y sont reconnus de façon aspécifique par des récepteurs membranaires, cytosoliques et endosomaux (TLR (Toll-Like Receptor), NOD1 (Nucleotid-Oligomerization Domain), cGAS (cyclic GMP-AMP Synthase)...). Cette activation aboutit à la translocation nucléaire de multiples facteurs de transcription permettant la production d'interférons de type 1 et de cytokines pro-inflammatoires (55).

Cette réponse initiale a également lieu dans les cellules phagocytaires résidentes et recrute macrophages, polynucléaires neutrophiles et lymphocytes NK (natural killer) au site infecté. La phagocytose des CE par les cellules dendritiques aboutit à la présentation des peptides bactériens aux lymphocytes B et T dans les organes lymphoïdes secondaires, initiant la réponse immune adaptative.

La réponse T s'oriente vers la voie Th1 dans un contexte cytokinique riche en IL-12 (interleukine 12) et en IFN- γ favorisant l'activation macrophagique, effecteur principal de la clairance bactérienne. La cellule NK est l'autre effecteur majeur de l'immunité anti-CT par sa production d'IFN- γ inhibant la croissance bactérienne (induction de l'indoleamine 2,3-dioxygénase qui dégrade le tryptophane, acide aminé essentiel pour CT) et par son activité cytotoxique. La réponse lymphocytaire B intervient secondairement par la production d'anticorps opsonisants ou destinés à la cytotoxicité dépendante des anticorps (66).

3.5.2. Echappement à la réponse immune

Outre sa capacité à inhiber l'apoptose et moduler le cycle de division des cellules infectées pour favoriser sa réplication, CT interfère avec la réponse immune pour assurer sa persistance. Les souches à tropisme génital ont par exemple la capacité de synthétiser le tryptophane à partir de l'indole, contournant ainsi la déplétion en acide aminé induite par l'IFN- γ . CT utilise également de multiples stratégies pour bloquer la voie de signalisation du NF- κ B (nuclear factor-kappa B) et diminuer l'expression du complexe d'histocompatibilité (CMH) de classe I et II diminuant ainsi la capacité de présentation antigénique (67).

3.5.3. Impact de l'infection par le VIH

L'urétrite à CT et la LGV ne sont pas des infections opportunistes : l'intégrité du système immunitaire ne protège pas contre leur survenue. Il semble cependant pertinent de s'interroger sur l'association de la LGV rectale avec l'infection à VIH, que l'on retrouve chez 70 à 85 % des patients dans les cohortes françaises (44), néerlandaises (68) et anglaises (69). Les facteurs de risque comportementaux expliquent en grande partie cette situation. Les données cliniques issues de la surveillance de la LGV en France montrent toutefois une expression plus « bruyante » de l'infection chez le séropositif (44) (moins de portage asymptomatique de LGV, plus de douleurs anales). Les études de co-infection *in vitro*, peu nombreuses, n'ont pas trouvé d'avantage répliatif significatif de CT biovar LGV en présence du VIH (70). La déplétion lymphocytaire T majeure rapidement retrouvée dans la muqueuse digestive du patient séropositif joue peut-être un rôle dans l'évolution du tableau clinique, mais cette hypothèse n'est étayée que par des données issues de cas cliniques isolés (71).

4. Aspects cliniques

4.1. LGV génitale

Cette forme constitue la description classique de la maladie, largement prédominante au cours du XX^{ème} siècle. Le « portrait-robot » du patient d'alors était le voyageur de sexe masculin, revenu de zone tropicale (ou l'homme vivant en zone d'endémie), et ayant eu des rapports non protégés avec une femme. La description de cette entité ne s'est pas modifiée au cours du temps (9, 72–74). Les signes et symptômes apparaissent 5 jours à 3 semaines après le rapport sexuel infectant. L'évolution de la maladie est séparée en trois stades.

- Stade primaire : Le chancre d'inoculation

La lésion initiale est généralement unique, indolore, de petite taille et prend la forme d'une papule ou d'une perte de substance (ulcération, érosion). Retrouvée sur le prépuce ou le gland chez l'homme, elle peut s'accompagner d'un œdème loco-régional. Un tableau d'urétrite est parfois un équivalent du chancre d'inoculation. Cette lésion passe souvent inaperçue du fait de sa fugacité et de l'absence de douleur. Elle est constatée dans 20 % (dernière série de cas française de LGV génitale en 1989 (30)) à 50 % des cas.

- Stade secondaire : La lymphadénite inguinale

Quelques jours à quelques semaines après la lésion initiale apparaissent des adénopathies inguinales/fémorales le plus souvent unilatérales. Ces ganglions initialement fermes et indolores deviennent progressivement douloureux, inflammatoires et fluctuants et se fistulisent à la peau. Une rémission spontanée sans abcédation peut être parfois observée.

- Stade tertiaire : Les complications associées à la fibrose post-inflammatoire

En l'absence de traitement, un écoulement purulent peut persister à travers un pertuis inguinal pendant plusieurs mois, avant qu'une « cicatrisation » ne soit obtenue. Celle-ci se fait au prix d'une destruction du tissu lymphatique à l'origine d'un lymphoedème du membre inférieur et du scrotum. L'urètre peut également être le siège de remaniements inflammatoires occasionnant sténoses et fistules.



Figure 9 : LGV génitale. Chancre d'inoculation et adénopathie inguinale (gauche) (75), adénopathies inflammatoires de part et d'autre du ligament inguinal (« signe de la poulie ») (milieu) (76), lymphoedème scrotal (droite) (77).

4.2. LGV rectale

La forme clinique qui a ré-émergé en 2003 en Europe était déjà bien connue, surtout dans la première partie du siècle dernier. Elle était rencontrée dans deux cas particuliers : chez la femme (en 1943 une cohorte new-yorkaise de 236 patients atteints de LGV rectale en comptait 42 % (78)) et le sujet HSH.

La lésion initiale est parfois visible, ulcération péri-anales ou vulvaires. Elle est souvent profonde rendant le diagnostic difficile à un stade précoce (col utérin, paroi postérieure du vagin, rectum).

La phase secondaire est caractérisée par la survenue d'une rectite dont la sévérité est variable. Elle résulte soit de l'inoculation directe de la bactérie au cours d'une pénétration anale, soit d'une atteinte de la muqueuse par contiguïté à partir du tissu cellulolympatique que constitue le mésorectum chez la femme (le drainage lymphatique des organes génitaux féminins semblant expliquer la rareté de la forme inguinale). L'inflammation intense de la muqueuse et des tissus péri-rectaux se manifeste par un syndrome rectal (faux besoins fréquents avec émission fécale de glaires et de sang, épreintes, ténésmes), des écoulements purulents et/ou sanglants en dehors des excréments, des douleurs anales. A ce stade l'errance diagnostique est courante et le diagnostic de maladie de Crohn est souvent évoqué (79). Certaines présentations atypiques (tumeur rectale, lymphoprolifération sur les biopsies rectales) peuvent faire conclure à tort à une pathologie maligne (80, 81).

La phase tertiaire regroupe l'ensemble des complications liées à ce processus inflammatoire intense : fistules digestives, abcès péri-rectaux, sténose rectale (d'abord inflammatoire puis cicatricielle), lymphoedème périnéal (« esthiomène » chez la femme (82)). Très peu de diagnostics si « tardifs » ont été décrits depuis 2003.

4.3. Autres formes cliniques

Si les formes extra-génitales et extra-anales de LGV existent, la plupart des descriptions sont anciennes (conjonctivite associée à une adénopathie pré-tragienne, inoculation digitale accidentelle du chirurgien...). La localisation pharyngée fait exception : la bactérie est détectée occasionnellement à cet endroit, généralement de façon asymptomatique, au moment du diagnostic d'une LGV rectale ou lors du dépistage d'un partenaire de patient atteint de LGV (83). Des complications post-infectieuses à médiation « immunologique » sont également décrites dont la plus classique est l'arthrite réactionnelle (84) (voir en Annexe, un cas clinique d'arthrite réactionnelle à LGV en cours de soumission).

4.4. Diagnostic différentiel devant...

Le traitement précoce des IST permet de diminuer leur transmission et à ce titre est déterminant. Pour arriver au diagnostic, il est important de connaître les syndromes cliniques associés aux IST ainsi que leurs causes respectives, infectieuses ou non.

Une LGV génitale doit être évoquée devant une ulcération génitale et/ou une adénopathie inguinale.

4.4.1. Ulcération génitale

Les IST sont au premier plan des hypothèses diagnostiques. L'infection à Herpes Simplex Virus (HSV) de type 1 ou 2 et la syphilis sont les plus fréquentes et devront toujours être recherchées. La réalisation d'une sérologie VIH est indispensable (85, 86). Le chancre mou est très rare en France, et la donovanose absente du continent européen.

Ulcération génitale				
IST	Maladie inflammatoire	Toxidermie	Carcinome épidermoïde	Traumatique Caustique
HSV 1 et 2 Syphilis LGV Primo-infection VIH Chancre mou Donovanose	Behçet Crohn Pyoderma gangrenosum Hidrosadénite suppurée	Erythème pigmenté fixe Stevens-Johnson Erythème polymorphe		

Figure 10 : Principales causes d'ulcérations génitales.

4.4.2. Adénopathie inguinale

Deux grands cadres nosologiques, infectieux et néoplasique, doivent être explorés. Les territoires de drainage des ganglions inguinaux, membre inférieur et périnée, doivent être inspectés à la recherche d'une porte d'entrée ou d'une lésion suspecte de cancer. La description du ganglion peut aider à orienter le diagnostic.

Adénopathie inguinale	
Infection	Cancer
Adénite à pyogènes Maladie des griffes du chat Tuberculose Tularémie Syphilis LGV Chancre mou	Lymphome Carcinome cutané Mélanome Carcinome anal/vulvaire

Figure 11 : Principales causes d'adénopathies inguinales isolées.

5. Moyens du diagnostic

Il conviendra de distinguer les examens biologiques qui permettent le diagnostic d'espèce (CT) et ceux qui identifient le génotype et donc apportent la certitude d'une LGV. Aujourd'hui les méthodes de diagnostic direct par biologie moléculaire sont préconisées dans le diagnostic habituel d'infection à CT.

5.1. Examen direct et isolement en culture

5.1.1. Cytologie

La recherche directe du pathogène en microscopie à partir d'un prélèvement infecté est possible mais peu sensible quelle que soit la coloration utilisée. C'est cependant la méthode historique qui a permis de décrire les inclusions cytoplasmiques typiques (Figure 12). Plus tard la sensibilité de l'examen a été améliorée par l'immunomarquage (immunofluorescence directe sur frottis).

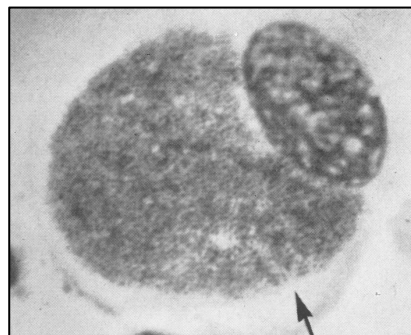


Figure 12 : Inclusion cytoplasmique « mature » (flèche noire) au sein d'une cellule épithéliale. Coloration de Giemsa, microscopie optique, grossissement x 3000 (12).

5.1.2. Culture

La culture tissulaire a longtemps été la technique de référence. Elle a été progressivement abandonnée dans le diagnostic de routine au profit des tests d'amplification des acides nucléiques, plus sensibles, moins onéreux, techniquement plus simples à mettre en œuvre, utilisables sur prélèvement non invasif (urine, écouvillon vaginal, sperme).

Les prélèvements doivent être conservés dans un milieu de transport adapté (exemple : milieu 2SP, contenant sucrose-phosphate, vancomycine, gentamycine et nystatine) et congelés s'ils ne peuvent être exploités sous 24h.

Brièvement, l'échantillon est déposé sur une monocouche de cellules McCoy, HEp-2 ou HeLa, centrifugé pour faciliter l'entrée des bactéries, incubé 2 à 3 jours à 37°C, puis les inclusions chlamydiennes sont détectées par marquage avec des anticorps fluorescents, ciblant généralement la protéine majeure de membrane externe (87).

5.2. Sérologie

Les tests « historiques » du diagnostic de LGV étaient basés sur la recherche d'une réponse immunologique à l'infection : test de Frei, intradermoréaction avec une préparation bactérienne modifiée (par chauffage par exemple) ; test sérologique de fixation du complément (CF). Peu sensibles et non spécifiques d'espèce (8), ils ne sont pas adaptés au diagnostic des infections à CT.

L'apport de la micro-immunofluorescence indirecte (MIF) et des méthodes ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ou immuno-enzymatiques a permis d'augmenter la sensibilité et la spécificité du sérodiagnostic en utilisant des peptides recombinants de la MOMP spécifiques de CT. L'ELISA, méthode automatisable, objective, techniquement plus simple à réaliser que la MIF, détectant les différents isotypes d'anticorps, est aujourd'hui privilégiée (88).

L'utilisation de la sérologie pour le diagnostic se heurte cependant à plusieurs écueils : la réponse humorale anti-CT perdure après l'infection et ne signe pas forcément une contamination récente, une réponse humorale systémique est souvent absente dans les infections génitales non compliquées (urétrite, cervicite). C'est dans les infections dites « profondes » (LGV, salpingite) qu'apparaissent les anticorps circulants, à un taux le plus souvent élevé (89).

Les indications de la sérologie sont donc restreintes en France selon la nomenclature (90) :

- recherche d'IgG : suspicion de LGV, salpingite, arthrite réactionnelle
- recherche d'IgM : suspicion de pneumopathie à CT du nouveau-né

5.3. Techniques d'amplification des acides nucléiques

L'identification directe de la bactérie par biologie moléculaire avec amplification génique in vitro (les tests d'hybridation d'ADN sans amplification ne sont plus recommandés) fait aujourd'hui référence pour diagnostiquer une infection à CT.

Les avantages des TAAN sont les suivants :

- spécificité équivalente à la culture, proche de 100 %
- sensibilité supérieure à toutes les autres techniques
- utilisation possible sur tout type de prélèvement
- modes de conservation et de transport moins « exigeants »
- rapidité de rendu du résultat

Les tests autorisés sur le marché français pour la recherche de CT utilisent différentes méthodes d'amplification, PCR (Polymerase Chain Reaction), TMA (Transcription Mediated Amplification), SDA (Strand Displacement Amplification), LCR (Ligase Chain Reaction). Les cibles moléculaires sont le plus souvent des séquences situées sur l'ADN plasmidique. La TMA est une technique bien particulière puisqu'elle utilise l'ARN comme produit d'amplification, ARN ribosomique 23s dans le cas de CT.

La grande sensibilité de ces outils a donc permis l'utilisation des prélèvements non invasifs que sont les 1^{er} jets urinaires et les auto-écouvillonnages vaginaux, et a ouvert la voie aux programmes de dépistage systématique dans les populations à risque, recommandés en France par l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) dès 2003 (91).

Les limites des TAAN sont liés à leur grande sensibilité et spécificité : au cours de leur analyse, les échantillons sont exposés à une contamination qui peut rendre un résultat faussement positif ; à l'inverse, une modification de la séquence nucléotidique cible des amorces par mutation ou délétion peut aboutir à un résultat faussement négatif. L'exemple du « variant suédois » de CT est marquant : en 2006 une souche de génovar E présentant une délétion de 377 paires de bases sur le plasmide cryptique et non détectée par les TAAN commercialisés par les laboratoires Roche et Abbott était décrite par les autorités suédoises. Le défaut de diagnostic et donc de traitement de certains patients a provoqué l'expansion de cette souche dans certaines régions suédoises jusqu'à l'implémentation d'un test adapté (92, 93).

Enfin, la pratique du dépistage systématique des IST chez les HSH sur les trois sites urétraux, pharyngés, et rectaux par les TAAN dès le début des années 2000 a montré la grande prévalence de l'infection rectale asymptomatique à CT dans cette population (94). De multiples études ont pu confirmer la bonne performance des tests de biologie moléculaire sur les prélèvements rectaux, pratique de dépistage devenue courante et nécessaire dans cette période de recrudescence des ano-rectites à CT (95, 96).

5.4. Méthodes de typage

5.4.1. Définition, principes, intérêt dans le cas de *Chlamydia trachomatis*

Le typage bactérien consiste à définir au sein d'une espèce des sous-groupes partageant des caractéristiques communes. Il peut reposer sur une analyse des caractéristiques phénotypiques des souches : morphologie des colonies en culture, tests

biochimiques, production de toxines, sensibilité aux antibiotiques... Aujourd'hui les caractéristiques génotypiques des bactéries sont souvent utilisées pour définir les sous-types du fait du pouvoir discriminant de certaines méthodes pouvant aller jusqu'au séquençage de génome entier (97, 98).

L'intérêt du typage est à la fois individuel (connaître le profil de résistance et de virulence d'une bactérie, différencier une rechute d'une nouvelle infection) et collectif (définir une épidémie par la découverte de la clonalité des souches, suivre la diffusion d'un clone épidémique/endémique). Dans le cas de CT, le typage permet essentiellement de différencier les souches responsables des infections « classiques » de l'appareil génital des souches responsables de la LGV. Cette distinction est particulièrement importante dans le cas des ano-rectites à CT où les deux peuvent être en cause, mais où l'antibiothérapie pour la LGV devra être prolongée à 3 semaines sous peine d'échec (99).

5.4.2. Méthodes « historiques »

Avant l'avènement du typage moléculaire, différencier CT biovar « LGV » et « trachome » relevait de méthodes immunologiques. Le sérotypage mis au point par Wang et Grayston dans les années 1970 permettait de séparer les souches en fonction de la réactivité du sérum du patient à des antigènes issus de bactéries cultivées sur œuf embryonné. Les sérotypes L1, L2, L3 à l'origine de la LGV étaient ainsi identifiés (14). La protéine majeure de membrane externe ou MOMP était plus tard reconnue comme étant le support de cette spécificité antigénique.

5.4.3. Méthodes moléculaires

Le génotypage de CT repose donc principalement sur l'analyse du gène *ompA* (ou *omp1*) codant pour la MOMP.

- PCR-RFLP (restriction fragment length polymorphism)

Méthode de référence utilisée depuis les années 1990, son pouvoir discriminant et ses résultats sont comparables au sérotypage. Brièvement, après l'amplification des 1100 paires de bases du gène *ompA*, une digestion par des enzymes de restriction (endonucléases clivant les acides nucléiques au niveau de séquences nucléotidiques spécifiques) est réalisée puis le « profil de restriction » est déterminé par électrophorèse sur gel d'agarose ou polyacrylamide (Figure 13).

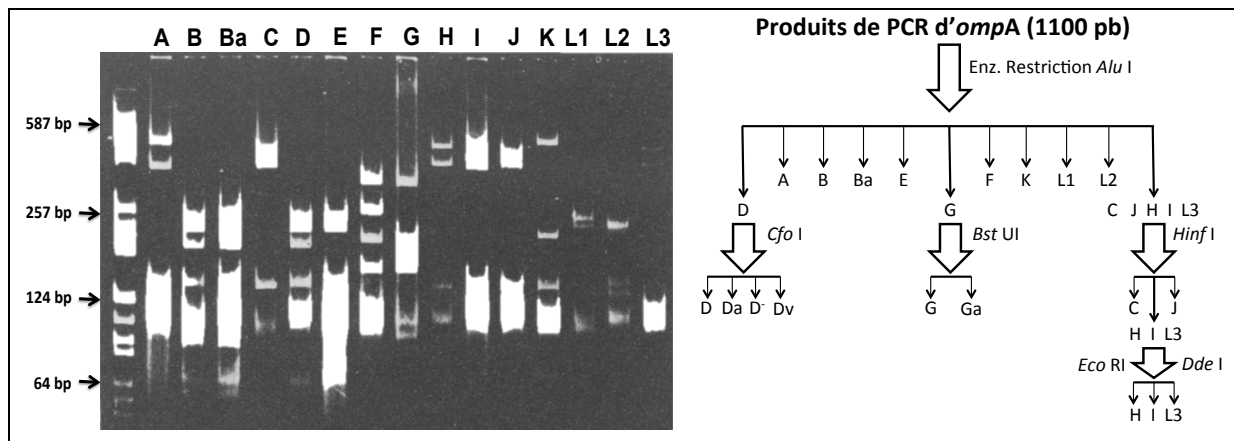


Figure 13 : Profil de restriction de 15 sérovars de CT sur gel de polyacrylamide après digestion enzymatique par *Alu I* d'un amplifiat de *ompA* (gauche) (100). Représentation schématique d'une stratégie de génotypage de CT basée sur l'analyse de *ompA* par PCR-RFLP (droite) (101).

- Séquençage

L'analyse du polymorphisme nucléotidique de *ompA* par séquençage apporte des informations supplémentaires par rapport à la PCR-RFLP (102). Elle permet d'identifier au sein de groupes dont le géovar est identique des différences de quelques nucléotides, ce qui peut apporter une grande aide dans le contexte de l'investigation d'épidémies. Le dernier exemple en date est celui du variant L2b décrit pour la première fois aux Pays-Bas en 2005, suite à la découverte d'une substitution nucléotidique unique dans la 2^{ème} boucle variable du gène *ompA* (37).

- PCR temps réel

Cette méthode est apparue en 2005 pour distinguer à partir d'un prélèvement positif à CT une souche biovar LGV ou non-LGV (103). Elle utilise une délétion de 36 nucléotides propres aux souches L sur le gène *pmpH* (voir tableau 1). L'amplification de la séquence d'intérêt est détectée par l'hybridation d'une sonde marquée par un fluorochrome, si et seulement si cette délétion est présente. Cette technique présente l'avantage d'être performante, rapide, et facile à réaliser techniquement.

	471 - 480	481 - 490	491 - 500	501 - 510	511 - 520	521 - 530
L2b	AACTCCGCTT	GC -----	-----	-----	----- TC	CAACAGTTAG
L1	AACTCCGCCT	GC -----	-----	-----	----- TC	CAACAGTTAG
L2	AACTCCGCCT	GC -----	-----	-----	----- TC	CAACAGTTAG
L3	AACTCCGCCT	GC -----	-----	-----	----- TC	CAACAGTTAG
Sonde	CCT	GC			TC	CAACAGT
A	AACTCCGCCT	GCTCTAGATC	CATCCCCTAC	CGCTTCAAGC	TCTTCATCTC	CCACAGTCAG
B	AACTCCGCCT	GCTCCAGATC	CATCCCCTAC	CGCTTCAAGC	TCTTCATCTC	CCACAGTCAG
C	AACTCCGCCT	GCTCCAGATC	CATCCCCTAC	CGCTTCAAGC	TCTTCATCTC	CCACAGTCAG
D	AACTCCTCCA	GCACCAGCAC	CAGCTCCTGC	TGCTTCAAGC	TCTTTATCTC	CAACAGTTAG
E	AACTCCTCCA	GCACCAGCAC	CAGCTCCTGC	TGCTTCAAGC	TCTTTATCTC	CAACAGTTAG
H	AACTCCTCCA	GCACCAGCAC	CAGCTCCTGC	TGCTTCAAGC	TCTTTATCTC	CAACAGTTAG
K	AACTCCTCCA	GCACCA ---	-- GCTCCTGC	TGCTTCAAGC	TCTTTATCTC	CAACAGTTAG

Tableau 1 : Alignement partiel du gène *pmpH* de différents sérovars de CT (position 471 à 530). En rouge est représentée la séquence de la sonde utilisée pour la PCR temps réel. La délétion nucléotidique spécifique aux souches L est représentée par 36 traits horizontaux, adapté de (104).

5.4.4. Cas particulier du variant L2b

Le variant L2b découvert en 2005 est responsable de la grande majorité des LGV depuis le début de l'épidémie européenne de 2003. Pour faciliter le typage des souches indispensable à la surveillance épidémiologique, une PCR temps réel spécifique de ce génovar a été mise au point en 2011, utilisant une insertion de 9 nucléotides spécifique à CT L2b sur le gène *pmpH* (voir tableau 2) (104). Ainsi, une fois la LGV confirmée par PCR temps réel, le séquençage du gène *ompA* ne sera nécessaire qu'en cas de négativité de la « PCR L2b ».

	1841 - 1950	1851 - 1860	1861 - 1870	1871 - 1880	1881 - 1890	1891 - 1900	1901 - 1910	1911 - 1920
L2b	TGGGATCGCT	GACGATTCCT	TTTGTTACCC	TATCTTCTAG	TAGTTCTAGT	AGTGCTAGTA	ACGGGGTTAC	AATGAAGCGT
Amorce 1	TCGCT	GACGATTCCT	TTTGT					
Sonde				CTTCTAG	TAGTTCTAGT	AGTGC		
Amorce 2						TA	ACGGGGTTAC	AATGAAGC
L1	TGGGATCGCT	GACGATTCCT	TTTGTTACCC	TATCTTCTAG	TAGT-----	---ACTAGTA	ACGGGGTTAC	AATGAAGCGT
L2	TGGGATCGCT	GACGATTCCT	TTTGTTACCC	TATCTTCTAG	TAGT-----	---ACTAGTA	ACGGGGTTAC	AATGAAGCGT
L3	TGGGATCGCT	GACGATTCCT	TTTGTTACCC	TATCTTCTAG	TAGT-----	---ACTAGTA	ACGGGGTTAC	AATGAAGCGT

Tableau 2 : Alignement partiel du gène *pmpH* des génovars L1, L2, L2b et L3 (position 1841 à 1920). En vert sont représentées les amorces et en rouge la sonde utilisées pour la PCR temps réel. L'insertion de 9 nucléotides spécifique au variant L2b se situe de la position 1885 à 1893, adapté de (104).

5.4.5. Algorithme du diagnostic biologique de LGV

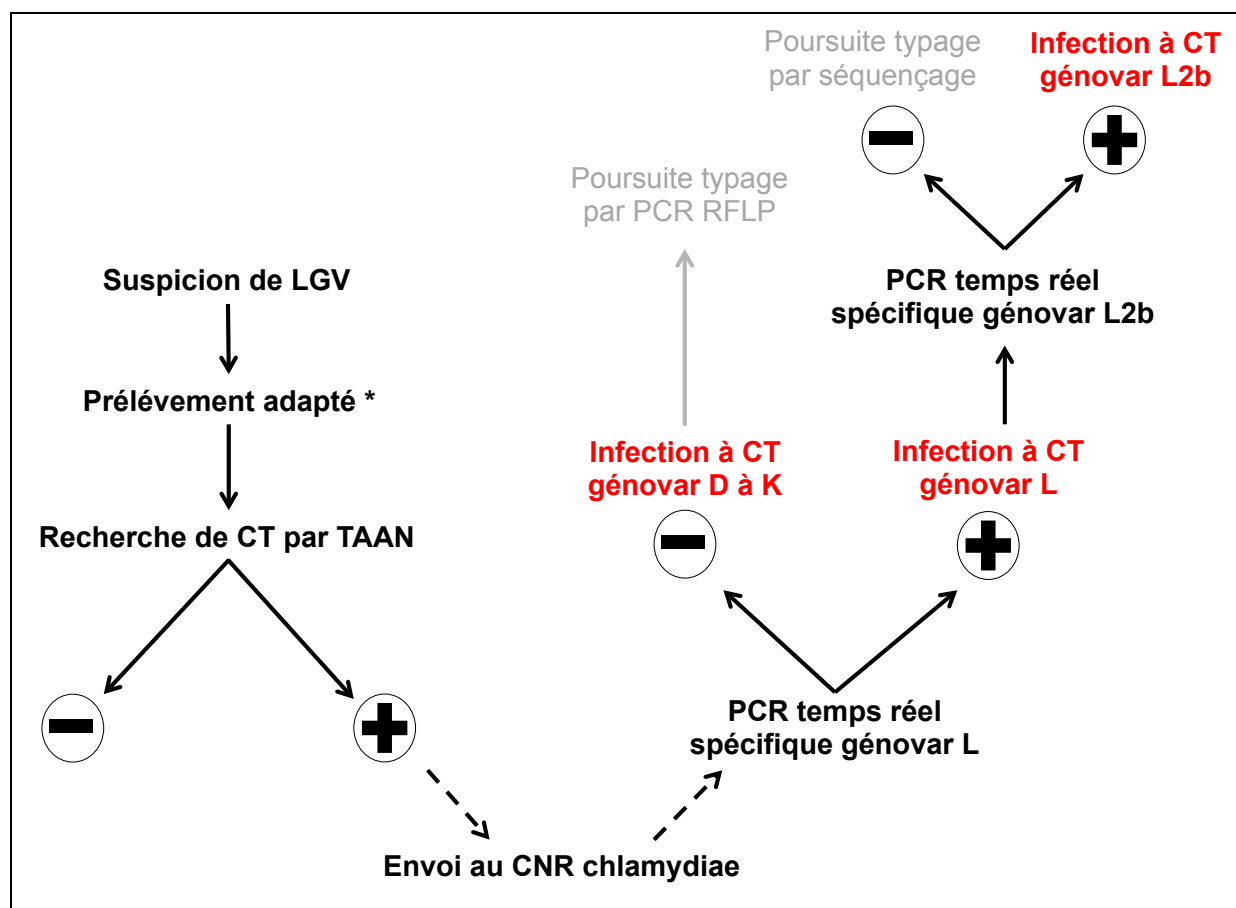


Figure 14 : Diagnostic biologique de la LGV en France, du prélèvement initial au typage réalisé au CNR.

* Prélèvement adapté : 1^{er} jet urinaire, écouvillon urétral/rectal/pharyngé, pus ou biopsie ganglionnaire.

Partie II : Étude

Original article

Arnaud Desclaux¹, Arabella Touati², Didier Neau¹, Cécile Laurier-Nadalié², Véronique Baclet³, Bertille de Barbeyrac^{2, 4, 5}, Charles Cazanave^{1, 4, 5}

¹Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

²Centre National de Référence des Infections à chlamydiae, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

³Centre Hospitalier de Tourcoing, Service Universitaire des Maladies Infectieuses et du Voyageur, Hôpital Gustave Dron, Tourcoing, France

⁴Université de Bordeaux, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Bordeaux, France

⁵INRA, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Bordeaux, France

Correspondance to :

Arnaud Desclaux, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

E-mail adress :

Téléphone :

Keywords :

chlamydia, lymphogranuloma venereum, lymphadenopathy, genital ulcer, HIV

Word count : 3058

ABSTRACT

Objectives: To describe a series of extra-rectal lymphogranuloma venereum (LGV) cases diagnosed in France.

Methods: Consecutive LGV cases confirmed at the French Reference Center for chlamydia with an extra-rectal sample from January 2010 to January 2016 were included. The first part of the study consisted in a retrospective case note review and analysis. In a second part, the complete *ompA* gene sequence of our samples was determined.

Results: There were 59 cases overall : 50 cases of genital LGV and 9 cases of pharyngeal LGV. Subjects were all men, median age 37, 30/56 were HIV-positive, 50/54 reported having sex with other men, 46/52 reported multiple sexual partners (a mean 24 in the last 6 months). Median time from symptom onset to diagnosis was 21 days. Patients most commonly presented with inguinal adenopathy alone (19 of 50 genital cases) and adenopathy with genital ulcer (17 of 50). Pharyngeal cases were mostly asymptomatic carriage (5 of 9). Fever was reported in 11 cases. Inguinal abscess was reported in 22 of 42 cases presenting with lymphadenopathy. Co-infections were frequent: 8 cases of syphilis, 4 non-LGV *Chlamydia trachomatis* infections, 3 cases of gonorrhoea. Cure was always achieved with doxycycline therapy but prolonged treatment was necessary in 8 cases with inguinal abscess. Genotyping according to *ompA* sequencing showed the co-circulation of genovars L2 (16 of 43 strains successfully typed) and L2b (27 of 43, 5 of which presented a single nucleotide polymorphism compared to the reference strain). There was no association between HIV status and disease severity or genovar distribution.

Conclusion: In the span of 6 years, 59 extra-rectal LGV cases were confirmed through genotyping in France. Extra-rectal LGV seemed to share a common epidemiological background with rectal disease in terms of affected population and genovar distribution. HIV prevalence was lower than expected.

Introduction

Lymphogranuloma venereum (LGV) is a sexually transmitted infection due to *Chlamydia trachomatis* (CT) genovar L1 to L3. It can manifest as a genital ulceration followed by inguinal lymphadenopathy (genital LGV) or acute proctitis (rectal LGV), generally in men who have sex with men (MSM) who report unprotected anal sex. LGV was considered a tropical illness until an epidemic was detected in Europe in 2003 among MSM. Since then circulation of the disease has been increasing in this population and presents as rectal LGV in a vast majority of cases. Genital LGV is rarely described and accounts for approximately 5 % of cases according to surveillance data from the United Kingdom (105). Hypotheses have been put forth to explain the rarity of genital cases and understand modes of transmission but have not been confirmed so far: preferential rectal tropism of the epidemic L2b genovariant, sexual practices such as rectal douching or fisting, host-specific factors such as Human Immunodeficiency Virus (HIV) status (106). There is a need to clarify the place of genital and pharyngeal LGV in the current epidemic in terms of clinical presentation, at-risk population, efficacy of treatment and molecular characteristics of infecting strains. To do so, we sought out to analyse extra-rectal LGV cases confirmed at the French Reference Center for chlamydiae which carries out every CT typing prescribed nationally.

Methods

Study population and setting

In France, all CT-positive samples suspected to belong to the LGV biovar can be sent to the French Reference Center for chlamydiae where the diagnosis is confirmed by real-time PCR. In 2010 a national surveillance network has been set up to monitor clinical and epidemiological characteristics of CT proctitis (46). It relies on voluntary laboratories and physicians throughout the country to send CT-positive specimens along with demographic, clinical and behavioural data, and information on concurrent STI and HIV status. Extra-rectal LGV cases are usually excluded from this surveillance. Therefore crucial data on this entity, poorly described since the beginning of the epidemic, are missing.

We retrospectively analysed every extra-rectal LGV case diagnosed in our laboratory from the implementation of the surveillance network in January 2010 until December 2015. All cases with an extra-rectal sample positive for CT genovar L were included.

LGV diagnosis

CT infection was initially diagnosed at the referring laboratory using a commercially available nucleic acid amplification test. Primary samples or DNA extracts were sent to our institution for genotyping. Total nucleic acid was extracted when necessary using the NucleoSpin[®] Tissue kit (Macherey-Nagel). LGV genotyping was performed using a TaqMan[®] real-time PCR exploiting a 36-base pair deletion in the *pmpH* gene specific to LGV strains (103). As soon as 2011, LGV-positive samples were further tested with a TaqMan[®] real-time PCR targeting a 9-base pair insertion unique for the L2b variant in the *pmpH* gene (104).

Data collection

Physicians in charge of the patients at the time of the episode were asked between August 2015 and March 2016 to fill an anonymized and standardized questionnaire. The information was retrieved through the patient's medical record at the local institution. The following data were collected: demographic information, clinical information such as nature and duration of symptoms, sexual behaviour, concurrent or past sexually transmitted infections (STI), HIV status, nature of the treatment received and outcome. Data were combined in a standard Excel spreadsheet format.

***ompA* sequencing**

To confirm the genotype identity of CT as determined by real-time PCR, the entire *ompA* gene of all pharyngeal, inguinal and genital LGV-positive samples included in our study was sequenced. Briefly, frozen DNA extracts were thawed and a nested PCR using two sets of primers (NLO and NRO then PTCM3 and SERO2A (107)) finally amplifying a 1010-bp sequence was carried out. Sanger sequencing was then performed in both directions. DNA sequences were read and edited with the BioEdit software, compared with other *ompA* sequences available in the BLAST algorithm and aligned using MultAlin (108).

Statistical analysis

Our sample was described using mean, median and extreme values. Simple univariate analyses were performed using Student *t* test to compare quantitative variables, Chi² and Fisher's exact test to compare qualitative variables, with statistical significance reported at p-value under 0,05.

Results

Case distribution and patient population

Fifty-nine extra-rectal LGV cases were diagnosed during the study period according to our definition. A sustained increase in the diagnoses could be seen during the last 3 years (45 cases) (Supplementary figure 1), 40 cases (68%) were diagnosed in the Paris area. Testing for CT infection was prescribed in an STI clinic (43%), by an internal medicine specialist (38%), a general practitioner (10%) or a surgeon (7%). Patients were all men, their median age at diagnostic was 37 years. Most of them were from France or the European Union (94%, omitting the nine patients whose nationality was unknown). One patient had two episodes of genital LGV that took place 2.5 years apart.

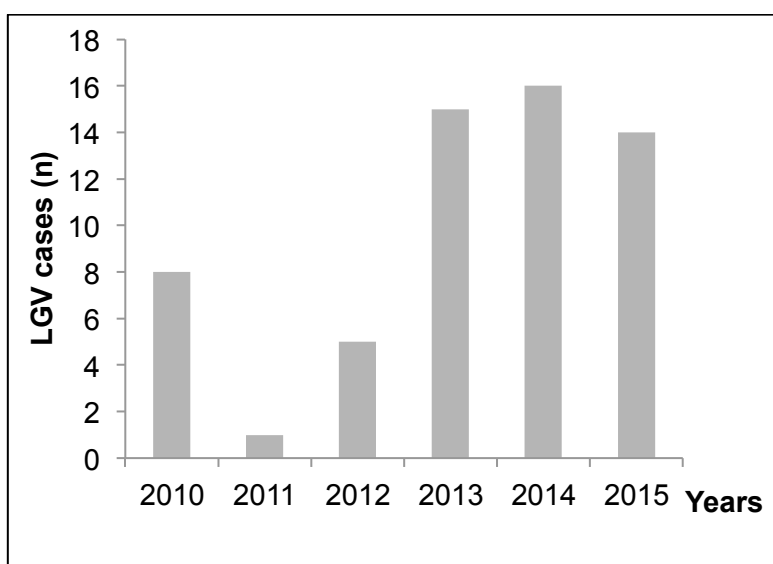


Figure S1 : Temporal distribution of extra-rectal LGV cases

CT-positive samples

Sixty-five LGV-positive samples were included in our study. Twenty-five (38.5%) were recovered from lymph node aspirates or biopsies, 17 (26.2 %) from genital ulcer swabs, 14 (21.5%) from first-void urine or urethral swabs, nine (13.8%) from oro-pharyngeal swabs. In five patients, LGV CT could be recovered from both urine and lymph node (two cases), both urine and genital ulcer (two cases), the three different sites (one case). Co-infection with non-LGV CT was found in four cases (two urine samples, one anal and one throat swab). Three more urine samples were positive for CT but have not been typed. CT serology was realised in 23 cases including two without lymphadenopathy and was always positive.

Clinical presentation

Of those 59 extra-rectal LGV cases, we first have to separate the nine defined by the presence of LGV CT in an oro-pharyngeal swab. Asymptomatic pharyngeal carriage was found in five subjects, two of whom also had a genuine LGV proctocolitis and one had asymptomatic anal carriage. Two subjects displayed oral symptoms: pharyngitis (inflamed pharynx and a sore throat) in one case, presence of an ulcerated lesion on the tongue associated with cervical lymphadenopathy in another. No clinical data were available for the last two cases.

A remaining 50 genital LGV cases were diagnosed during the 6-year period. None of them displayed rectal symptoms. Subjects mostly presented with isolated inguinal adenopathy (19/50, 38%) or inguinal adenopathy associated with genital ulceration (17/50, 34%). Six cases (12%) showed a combination of inguinal adenopathy and urethritis, with or without genital lesion. Urethritis or a penile ulceration was the only clinical sign in eight cases (16%) (Figure 15).

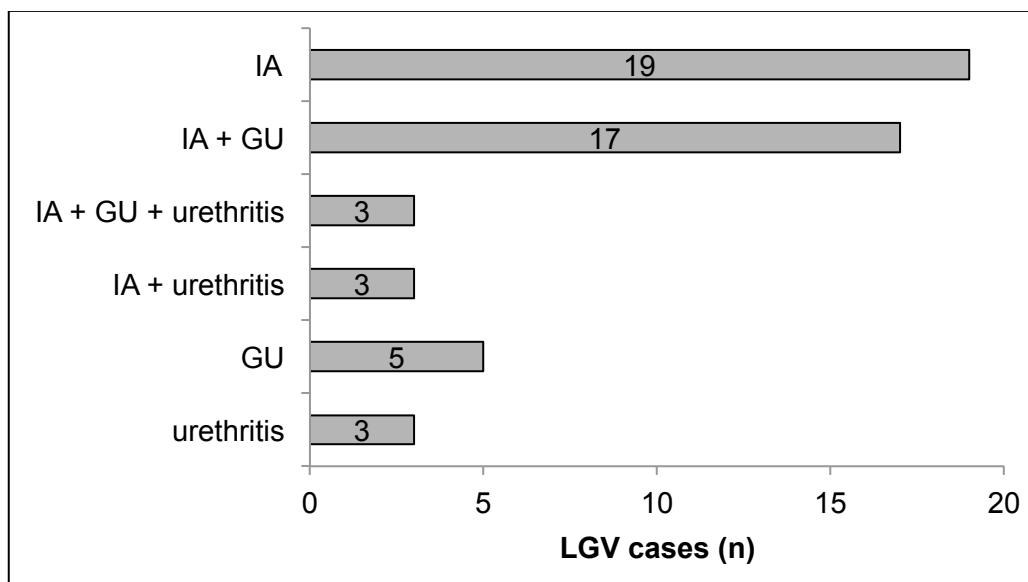


Figure 15 : Clinical presentation of the 50 cases of genital LGV.

Urethritis is defined by the presence of urethral discharge, dysuria or both, IA: inguinal adenopathy, GU: genital ulceration

Fever was reported in 11 cases (22%) and was always associated with the presence of lymphadenopathy. Inguinal lymphadenopathy was predominantly unilateral (29/42, 69%). Lymph nodes were usually tender (37/42, 88%) and inflammatory (29/42, 69%). An inguinal abscess, the classical « inguinal bubo », with or without formation of a fistula was present in half of those cases (22/42, 52%).

Duration of symptoms

Time from beginning of symptoms to diagnosis of genital LGV varied greatly amongst cases. Overall, the mean duration of symptoms was 29.3 days (median 21 days) with values ranging from 2 to 180 days (information was unavailable in 6/50 cases). A box plot representation of these data (Figure 16) shows the duration of symptoms according to clinical presentation at diagnosis and the anatomical site where LGV CT was found. Diagnoses made on an ulcer swab or a urine sample tended to occur early in the disease process (median 7.5 and 8.5 days, respectively) compared to those established by a lymph node aspirate/biopsy (32.5 days) (Figure 16A). Similarly, patients who presented with inguinal adenopathy (alone or with genital signs) had probably suffered symptoms for a longer period of time (median 30 and 21 days, respectively) than those who presented with urethritis or a genital ulcer alone (median 6 days) (Figure 16B).

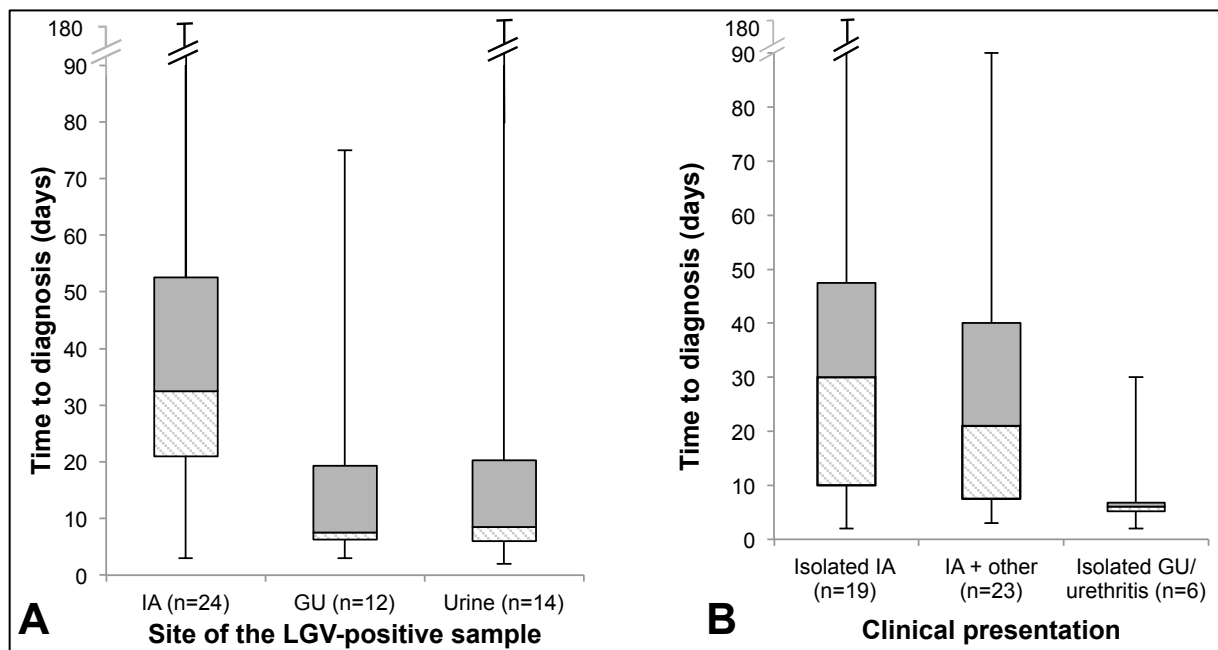


Figure 16 : Duration of symptoms (from beginning of symptoms to collection of the LGV-positive sample). Box plot representation with ends of the whiskers showing extreme values. A: Time to diagnosis depending on sample site. B: Time to diagnosis depending on clinical presentation.

It is noteworthy that of the 14 cases which had an LGV-positive urine sample, only four presented with urethritis. The 10 remaining patients consulted for inguinal adenopathy, genital ulcer or both. CT was recovered from urine 10 days after the onset of symptoms or less in seven of those 10 cases. The last three had a CT-positive urine sample 30, 75 and 180 days after the onset of symptoms, respectively.

HIV status and STI co-infections

Thirty subjects were HIV-positive at LGV diagnosis (53.6%, status was unknown in two subjects). One seropositivity was discovered on this occasion. Median time from first HIV-positive serology was 5 years (mean 8.2 years, extremes 0 – 29, information unavailable in two cases). All subjects except the one recently diagnosed as HIV-positive were on a combined antiretroviral therapy at the time of LGV diagnosis (information unavailable in four cases) and all were virologically suppressed (HIV viral load < 50 copies/mL in 21/31, no data for the remaining 10 cases). CD4 count at LGV diagnosis was available in 21 cases and ranged from 350 to 1076/mm³ (median 541/mm³). There was no difference between HIV-positive and HIV-negative cases in terms of age, co-infections and clinical presentation, but diagnostic was reached earlier in HIV-positive cases (Student t test, p 0,018) (Table 3).

Table 3 : Comparison of demographic and medical characteristics of HIV-positive and HIV-negative cases with lymphogranuloma venereum. *Student t-test, **Chi² test, ***Fisher's exact test, ^aOne HIV-positive subject had two episodes of genital LGV.

	HIV positive (n=31) ^a	HIV negative (n=26)	P-value
Mean age (median age), years	38,35 (35)	42,75 (40,5)	0,11*
Symptoms			
• Mean duration, days (median)	19,6 (14)	41,2 (35)	0,018*
• Genital ulcer, n (%)	16 (57)	9 (34)	0,16**
• Adenopathy, n (%)	22 (73.3)	21 (80.7)	0,51**
• Inguinal abscess, n (%)	11 (38)	11 (42.3)	0,74**
Syphilis or gonorrhoea at diagnosis, n (%)	8 (27.5)	3 (11.5)	0,18***
Prolonged doxycycline therapy, n (%)	6 (23)	2 (8)	0,3***

Concurrent STI were frequently diagnosed in our 59 cases: syphilis in eight cases (14.3%), non L-genovar CT infection in four cases (7.7%), gonorrhoea in three (5.6%). Treponemal tests performed at diagnosis indicated that 21 cases (37.5%) had a history of syphilis. Nine patients had a history of hepatitis B according to anti-HBc antibody titer but no current infection was found. According to serological testing at diagnosis and patient's history, 31 of 50 (62%) and 13 of 38 (34.2%) cases were vaccinated against hepatitis B and A virus respectively. One patient had chronic hepatitis C (positive HCV viral load) (Table 4).

Table 4 : HIV status, concurrent and past STIs in 59 extra-rectal LGV cases.

TPHA = *Treponema pallidum* hemagglutination assay; TPLA = *Treponema pallidum* latex agglutination; EIA = Enzyme immuno-assay; VDRL = Venereal disease research laboratory; HCV = Hepatitis C virus; HAV = Hepatitis A virus; HBV = hepatitis B virus

		Cases, n (%)	Missing data, n
Tests performed at LGV diagnosis	Positive HIV serology	31 (54.4)	2
	Positive TPHA/TPLA/EIA	29 (51.8)	3
	• With positive VDRL	8 (14.3)	3
	• With negative VDRL	21 (37.5)	3
	Positive CT PCR (non L-genovar)	4 (7.7)	7
	Positive <i>Neisseria gonorrhoea</i> PCR	3 (5.6)	6
	HBV serology		
	• Positive HBs antigen	0 (0)	18
	• Positive anti-HBs antibody	28 (70)	19
	• Positive anti-HBc antibody	9 (23.7)	21
	Positive HCV serology	2 (3.9)	7
Positive HAV serology	8 (47)	42	
Past history of STI	Anogenital warts	6 (14)	15
	Anogenital herpes	4 (11.1)	22
	Gonorrhoea	10 (22.7)	14
	Urogenital chlamydiosis	9 (20.9)	15
	Acute hepatitis A	6 (21.4)	31
	Anorectal LGV	2 (4)	8

Sexual behaviour

Fifty-one of 55 cases (92.7%) reported having sex with other men (four reported relations exclusively with women, the information was missing in the remaining four), and 46 of 52 cases (88.5%) reported having more than one sexual partner in the last 6 months with a median number of 15 (extremes 2 – 80, information available for 29 cases). The majority of cases are thought to have been infected in France (39/40). The infecting partner could be allegedly identified in 16 of 42 cases (38.1%) and was only rarely a stable partner (6/36, 16.7%). Condom use was inconsistent in 30 of 36 cases (83.3%, with nine cases never using condoms and 21 reporting an « occasional » use).

Antibiotic treatment and outcome

Patients were treated with doxycycline (200 mg per day) in 87.7 % of cases and azithromycine in 12.3 % (treatment was not reported in two cases). Forty-six of 52 cases (88.5%) had one or more follow-up appointments. Two were asymptomatic at baseline, 42 of 44 (95.5%) were reported as cured at the last visit and two had persistent symptoms. The first patient presented with isolated urethritis and received single-dose azithromycin as first-line treatment. The second received a 3-week course of doxycycline for inguinal LGV but had to be admitted to the hospital at the end of therapy for febrile abdominal pain. An inguinal abscess was surgically drained and laparoscopic exploration of the peritoneum found a purulent exsudate in the Douglas pouch and an inflamed appendix that was removed. Inguinal pus was positive for CT genovar L. He had no rectal sign or symptom.

Twenty-one days was the standard treatment duration for 84% of cases treated with doxycycline. Eight patients were treated for a prolonged period of time (mean 56 days, extremes 30 – 120). All presented with an inguinal abscess at diagnosis and were considered cured at the end of the prolonged treatment. Seven patients who presented with urethritis, genital ulceration or pharyngeal carriage were prescribed azithromycin. Only one treatment failure was reported but outcome was not specified in four cases.

No late complications such as lower limb/scrotal oedema or urethral stricture were described.

Genotyping according to *ompA* sequencing

Forty-five complete *ompA* sequences were obtained from 45 different cases. Eleven DNA extracts could not be amplified, six samples were lost and three were not used (successful sequencing already achieved from another sample). Initial typing at the Reference Center using real-time PCR had identified 39 L2b-positive specimens, six had been categorized as L strains (L2b-specific PCR was not available before 2012).

The six samples from 2010 and 2011 had an *ompA* genotype identical to the reference L2b strain L2b/UCH-1/proctitis (AM884177.1). Only 16 specimens were confirmed as L2b strains since 2012 (16/39, 41%), whereas 16 *ompA* sequences (35.5%) were actually identical to the L2 reference strain L2/434/Bu (AM884176.1). Five sequences differed from the L2b reference strain by a single C→A non-synonymous nucleotide polymorphism at position 493 (His165Asn) or 517 (Leu173Ile) (one and four cases, respectively). These variants have already been described (109, 110). Finally two specimens were identical to genovar E and G despite the repeated positivity of L genovar and L2b variant specific real-time PCR.

There was no statistical association between clinical presentation and CT genotype. Disease severity was not linked to a particular genovar either. As an exemple, 9 of 22 cases (40.9%) infected with an L2b strain presented with an inguinal bubo compared to 9 of 17 cases (56%) infected with an L2 strain (chi² test, p-value 0.54). The infecting strain did not differ between HIV-positive and negative patients (L2b 56.4% vs 45%, p 0,45; L2 34.8% vs 40%, p 0,72; L2b variants 8.7% vs 13.6%, p 0.65).

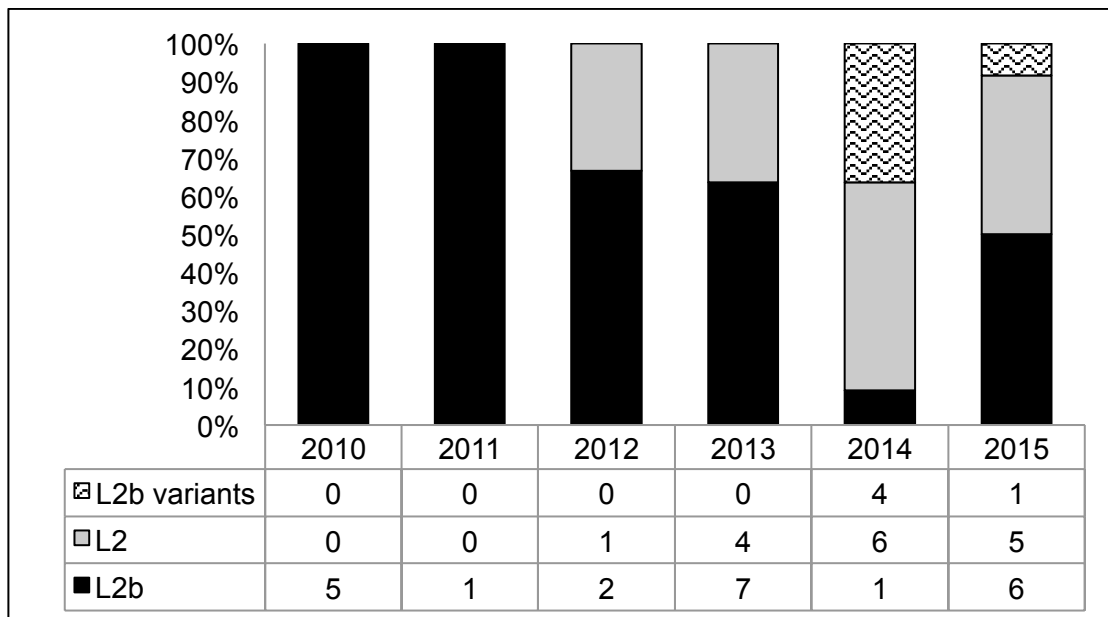


Figure 17 : Repartition of the genotypes involved in 43 cases of pharyngeal and genital LGV according to the *ompA* sequencing. The two sequences found to belong to genovar E and G are not shown.

Discussion

This report is the largest case series including extra-rectal LGV since the beginning of the epidemic in 2003. During the last 6 years, 59 cases were confirmed at the French Reference Center of which 56 had no concurrent rectal infection. According to the data provided by the national LGV surveillance network, they represent 3.1% of LGV cases diagnosed during the same period throughout the country confirming the rarity of this entity.

However small in magnitude, we noticed a surge in the number of cases diagnosed from 2013 onwards, following the trend seen with rectal LGV in France and the United Kingdom (UK) (69). Cases exclusively involved men, largely MSM, with a median age of 37 years, fitting the characteristics of previously described rectal LGV cohorts (105). The main epidemiological difference consisted in the lower prevalence of HIV infection in our patients, in accordance with previous studies from the Netherlands and the UK (68, 111). Seroadaptive practices among MSM such as seropositioning could potentially explain this finding (insertive rather than receptive anal sex is associated with less risk of HIV acquisition) (112).

Clinical findings differed slightly from historical descriptions (73) (*i.e.* prior to 2003): features of primary stage disease (genital ulceration or urethritis) were much more common than expected (62% of genital cases), and overlap with secondary stage (inguinal syndrome) was frequent (50% of genital cases). Nevertheless, diagnosis took a mean 30 days from the onset of symptoms to be reached, leaving many opportunities for transmission events to occur in a population engaging in high-risk sexual behaviour. We showed that the urethra can be a reservoir for asymptomatic shedding of CT genovar L until a diagnosis of inguinal LGV is made, even though case-finding studies have so far failed to demonstrate the importance of urogenital transmission of the disease among MSM (47, 113, 114). Our nine pharyngeal cases were asymptomatic carriage for the most part. They featured concurrent rectal infection, sexual contact with an infected partner or oro-pharyngeal symptoms. These factors should lead the clinician to determine CT genotype which will in turn influence the duration of doxycycline therapy.

We found no difference between HIV-positive and negative patients in terms of disease severity and co-infections but the comparison is hampered by the small sample size and missing data. We nonetheless noticed that seropositive patients were diagnosed significantly earlier. This could be due to easier access to appropriate medical care (HIV was successfully treated in all but one patient) or increased STI awareness leading to better screening and testing practices.

This study provides new data on genetic characteristics of LGV strains localized to the pharyngeal and genital area. It first shows that the infecting strain belongs primarily to genovar L2b, also responsible for the vast majority of rectal LGV cases since 2003 (37, 104, 115, 116). It suggests a change in the molecular epidemiology of extra-rectal LGV over time with the emergence of L2 strains in 2012 and L2b variants (differing from the reference strain by a single nucleotide polymorphism) in 2013. This shift has been observed as well in the last five years of the rectal LGV epidemic (110, 117). Whether L2b strain is associated with a more severe clinical phenotype in rectal LGV is a debated issue. Our results did not show any impact of LGV genovar on the severity of genital disease contrary to what limited clinical data had suggested (118). Finally, *ompA* sequencing of our specimens revealed that the L2b real-time PCR had misclassified 41% of strains (16/39) as L2b. This finding confirms an earlier report that the 9-base pair insertion in *pmpH* is no longer specific to genovar L2b (117). This target should therefore not be used for LGV typing. We hypothesize that recombination events occurring at the *omp1* site between L2 and L2b could explain the discrepancies between *omp1* sequencing and the so-called L2b-specific PCR. Identification of one genovar E and G CT despite initial typing as LGV is most likely due to double infection resulting in the preferential amplification on the non-LGV strain. Recombination events between invasive and noninvasive strains cannot be excluded as such recombinants have already been described (119).

The weakness of the study lies in its retrospective design. It hampered sexual behaviour data collection and prevented case-finding in the sexual contacts of our patients, leaving questions on the modes of transmission unanswered. The strengths of our work reside in the large number of included cases compared with previously published series (68, 111, 120, 121), the detailed information retrieved for each case, and in the genetic characterization of 45 extra-rectal LGV strains.

To conclude, 50 genital and nine pharyngeal LGV cases were diagnosed in France since 2010. The disease affected MSM in their late 30s engaging in high-risk sexual behaviour. Half the patients were HIV-positive. Genital LGV diagnosis was reached a month after symptoms onset. Genital ulcer and urethritis were surprisingly frequent at diagnosis. Evolution of inguinal bubo was slow but cure was always achieved under doxycycline therapy. Genotyping of extra-rectal strains showed the circulation of L2 and L2b genovars. Host and pathogen factors leading to the underrepresentation of genital LGV are still to be identified.

Acknowledgements

We want to thank all the clinicians who participated in the study.

Competing interests

None to declare.

Funding

None.

Partie III :

CONCLUSIONS

Principaux résultats

Notre étude a analysé rétrospectivement tous les cas de LGV confirmés par génotypage au CNR des chlamydiae entre janvier 2010 et janvier 2016, et dont au moins un prélèvement positif était extra-rectal.

59 cas de LGV extra-rectale inclus

Quatorze cas entre 2010 et 2012, 45 entre 2013 et 2015. La nature des 65 prélèvements positifs à CT génovar L était : pus ou biopsie ganglionnaire (25 cas), écouvillon d'ulcération de la verge (17), premier jet urinaire ou écouvillon urétral (14), écouvillon pharyngé (9).

100% d'hommes, âge médian 37 ans

La grande majorité avait des rapports sexuels avec d'autres hommes (50 sur 54), de multiples partenaires au cours des six mois précédents (46 sur 52 cas, médiane 15), un usage inconstant du préservatif.

Neuf cas de LGV « pharyngée »

Il s'agissait d'un portage asymptomatique (cinq cas), d'une pharyngite (un cas), d'un ulcère de la langue accompagné d'adénopathies cervicales (un cas). L'information était indisponible dans deux cas.

Cinquante cas de LGV « génitale » ou « inguinale »

Ils ne présentaient aucun signe de rectite. La présentation clinique était : adénopathie inguinale isolée (19 cas), adénopathie associée à une ulcération génitale (UG) (17 cas), adénopathie associée à une urétrite (six, dont trois cas aussi associés à une UG), UG isolée (cinq cas), urétrite isolée (trois cas). L'adénopathie inguinale était absente dans 22 cas sur 42. Onze cas étaient fébriles, ceux-ci présentaient une adénopathie inguinale au diagnostic.

Un délai médian de 21 jours pour diagnostiquer une LGV génitale

Les diagnostics confirmés par prélèvement ganglionnaire étaient des diagnostics tardifs (médiane 32,5 jours) tandis que ceux établis par un écouvillon d'UG ou un 1^{er} jet urinaire étaient souvent précoces (médiane 7,5 et 8,5 jours respectivement).

Infection par le VIH : 31 cas sur 59

Tous les patients sauf un (séropositivité découverte au diagnostic de LGV) recevaient un traitement antirétroviral. Le nombre médian de CD4 au diagnostic s'élevait à 541/mm³. La charge virale était toujours indétectable. La présentation clinique était identique aux patients séronégatifs en dehors d'un diagnostic plus précoce (19,6 contre 41,2 jours).

Antécédent de syphilis ou découverte au diagnostic de LGV : 29 cas

Les antécédents d'IST étaient fréquents : gonorrhée, chlamydie uro-génitale, LGV rectale pour 10, neuf et deux cas respectivement. Huit cas de syphilis, trois cas de gonorrhée et quatre cas de chlamydioses non-LGV étaient diagnostiqués en même temps que la LGV.

Guérison sous doxycycline mais traitement prolongé parfois nécessaire

Huit cas d'abcès inguinaux étaient traités pour une durée moyenne de 56 jours du fait d'une fistulisation et d'un écoulement persistant après 21 jours. Aucune LGV au stade « tertiaire » n'était rapportée.

Les génovars L2 et L2b sont responsables des LGV extra-rectales en France

Le séquençage retrouvait uniquement des souches L2b en 2010 et 2011. En 2012 apparaissaient des souches L2 (16/43 génotypées avec succès) puis en 2014 des variants L2b caractérisés par un polymorphisme mono-nucléotidique vis-à-vis de la séquence de référence (5/43). Le génotype n'était pas associé à une présentation clinique particulière. Le statut VIH n'était pas associé à un génotype particulier. La PCR temps réel spécifique du génovar L2b identifiait systématiquement par erreur les souches L2 en L2b.

Elements de discussion

Rareté des cas

Cinquante-neuf cas de LGV extra-rectale ont été confirmés par génotypage en 6 ans en France. Dans le même temps, environ 1900 cas de LGV rectale ont été inclus dans le réseau de surveillance coordonné par le CNR. Cette prépondérance des formes rectales perdure donc 10 ans après le début de l'épidémie.

Augmentation des diagnostics à partir de 2013

Elle se produit à une échelle certes modeste mais semble suivre la même tendance que la LGV rectale dont l'incidence a nettement augmenté en France (voir partie I, Figure 6) et en Angleterre au cours des trois dernières années.

LGV rectale et extra-rectale affectent la même population

Les caractéristiques épidémiologiques des patients de l'étude sont similaires à celles des cohortes de LGV rectale en Europe : les patients sont des HSH âgés de 30 à 45 ans, ils ont des conduites sexuelles à risque (multi-partenariat, port du préservatif inconstant) et des antécédents fréquents d'IST.

L'infection VIH moins fréquente dans la LGV extra-rectale

La LGV rectale est associée à une séropositivité VIH dans 75 % des cas (données du réseau français de surveillance des ano-rectites à CT sur la période 2010 à 2015 inclus et du réseau britannique de 2003 à 2015) contre environ 50 % dans notre étude. La plus faible prévalence du VIH dans la LGV non rectale a été constatée ailleurs. L'adaptation des pratiques sexuelles au sein des couples sérodiscordants visant à diminuer le risque de contamination, parfois appelée « seropositioning », pourrait l'expliquer.

Une description clinique de la LGV génitale plus nuancée

L'adénopathie inguinale souvent unilatérale, douloureuse, inflammatoire et abcédée, était comme attendu le signe le plus décrit (42/50 cas de LGV génitale). UG et urétrite étaient étonnamment fréquentes chez nos patients (31/50). Si ces signes semblaient apparaître précocément ils étaient largement associés au syndrome inguinal (25 cas) et pouvaient persister plusieurs semaines.

Absence d'impact de l'infection VIH sur la sévérité de la maladie

Les données cliniques issues de la surveillance de la LGV rectale rapportent une maladie d'expression plus « bruyante » chez les séropositifs. Cette différence n'est pas détectée chez nos patients. Le diagnostic était cependant plus précoce chez les co-infectés : l'accès aux soins était probablement plus simple pour ces malades, tous globalement suivis sur le plan de l'infection rétrovirale et efficacement traités, de la même façon la suspicion d'une IST devant l'apparition d'une adénopathie inguinale était peut-être plus évidente pour le clinicien.

Une épidémiologie moléculaire identique à la LGV rectale

Le séquençage des souches de CT issues de nos patients permet de constater la prédominance du génotype L2b, responsable de la majorité des cas de LGV rectale depuis 2003. Une diversification des souches apparaît dès 2012 : génotype L2 et souches L2b variantes (différentes par un polymorphisme mono-nucléotidique) sont retrouvés. Les données récentes de séquençage de souches responsables de LGV rectale en France et en Espagne témoignent d'une évolution similaire.

Absence d'impact du génotype sur la sévérité de la maladie

CT génotype L2b est souvent associé à un phénotype clinique de la LGV rectale plus sévère. Aucun lien entre génotype et sévérité de la maladie n'a pu être établi dans notre étude.

Forces et faiblesses de l'étude

Les écueils d'une étude rétrospective

Si la perte d'information a été globalement limitée, il existe de nombreuses données manquantes concernant les antécédents d'IST. Plus gênant, le design rétrospectif ne permet pas d'obtenir des renseignements précis sur les comportements sexuels des patients qui sont idéalement recueillis sous la forme d'auto-questionnaires anonymisés. Des données comportementales exhaustives, une identification et un dépistage des sujets contacts auraient permis d'en savoir plus sur les modes de transmission de la maladie.

Un effectif limité

Le petit nombre de cas inclus en six ans incite à une interprétation prudente des tests statistiques utilisés dans le but de comparer certains groupes (VIH contre non-VIH, génovar L2 contre L2b). Le risque de ne pas conclure à tort à une différence n'est pas négligeable dans ce contexte.

Une somme précieuse d'informations rassemblée sur une infection rare

Malgré ces limites, ce travail est à ce jour la plus grande série de LGV extra-rectale étudiée depuis le début de l'épidémie (une série anglaise publiée en 2009 comptait 13 patients). L'analyse des dossiers médicaux a permis de colliger des informations détaillées sur l'évolution clinique de la maladie, les symptômes, l'infection VIH associée.

Des données moléculaires nouvelles

Enfin, ce travail est le premier à décrire les caractéristiques génotypiques de la LGV extra-rectale. Ces données nous permettent d'émettre des hypothèses sur l'impact des caractéristiques moléculaires de CT sur la présentation clinique de la LGV. Elles sont également de grande valeur sur le plan épidémiologique.

Perspectives

La LGV extra-rectale reste aujourd'hui une maladie rare et réaliser une étude prospective de grande ampleur sur ce sujet paraît peu envisageable. Nous avons appris que les caractéristiques épidémiologiques des patients et les caractéristiques moléculaires des souches de CT sont similaires à la LGV rectale. Les pratiques sexuelles jouent donc probablement un rôle prépondérant dans la survenue de cette forme clinique. En cas de suspicion de LGV extra-rectale, proposer au patient de remplir un auto-questionnaire sur ses comportements sexuels puis l'envoyer au CNR avec la souche de CT à typer pourrait être

informatif.

Cette forme rare est susceptible de ré-émerger comme d'autres IST l'ont fait ces 15 – 20 dernières années. La reconnaissance et le traitement précoce de la maladie, la poursuite d'une surveillance épidémiologique stricte et des activités de prévention dans les populations à risque seront des éléments déterminants pour empêcher cette ré-emergence.

RÉFÉRENCES

1. Cazein F, Pillonel J, Le Strat Y, Pinget R, Le Vu S, Brunet S, et al. Découvertes de séropositivité VIH et de sida, France, 2003- 2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(9-10):152-61.
2. Janier M. Editorial. *Bull Epidemiol Hebd.* 2011;(26-27-28):293-4.
3. Kampmeier RH. Identification of the gonococcus by Albert Neisser. 1879. *Sex Transm Dis.* 1978;5(2):71-2.
4. Oriel JD. The history of non-gonococcal urethritis. *Genitourin Med.* 1996;72(5):374-9.
5. Jones BR. Ocular Syndromes of TRIC Virus Infection and Their Possible Genital Significance. *Sex Transm Infect.* 1964;40(1):3-18.
6. Schachter J, Causse G, Tarizzo ML. Chlamydiae as agents of sexually transmitted diseases. *Bull World Health Organ.* 1976;54(3):245.
7. Favre M. Sur l'étiologie de la lymphogranulomatose inguinale subaigue (ulcère vénérien adénogène). *Presse Médicale.* 1924;(62):651-2.
8. Bedson SP, Barwell CF, King EJ, Bishop LWJ. The laboratory diagnosis of lymphogranuloma venereum. *J Clin Pathol.* 1949;2(4):241.
9. Coutts WE. Lymphogranuloma venereum: A general review. *Bull World Health Organ.* 1950;2(4):545.
10. Beeson PB, Miller ES. Epidemiological Study of Lymphogranuloma Venereum, Employing the Complement-Fixation Test. *Am J Public Health Nations Health.* 1944;34(10):1076-82.
11. Dunlop EM, Harper IA, al-Hussaini MK, Garland JA, Treharne JD, Wright DJ, et al. Relation of TRIC agent to « non-specific genital infection ». *Br J Vener Dis.* 1966;42(2):77-87.
12. Dunlop EC, Al-Hussaini MK, Garland J, Treharne J, Harper I, Jones B. Infection of urethra by TRIC agent in men presenting because of « non-specific » urethritis. *Lancet.* 1965;285(7396):1125-8.
13. Page LA. Proposal for the recognition of two species in the genus *Chlamydia* Jones, Rake, and Stearns, 1945. *Int J Syst Bacteriol.* 1968;18(1):51-66.
14. Wang S-P, Grayston JT. Immunologic relationship between genital TRIC, lymphogranuloma venereum, and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am J Ophthalmol.* 1970;70(3):367-74.
15. Mårdh P-A, Ripa T, Svensson L, Weström L. *Chlamydia trachomatis* Infection in Patients with Acute Salpingitis. *N Engl J Med.* 1977;296(24):1377-9.
16. Rowley J, Toskin I, Ndowa F, World Health Organization, Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections, 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.

17. Global AIDS Response Progress Reporting. Global AIDS update 2016. UNAIDS; 2016.
18. Wasserheit JN. Epidemiological synergy. Interrelationships between human immunodeficiency virus infection and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis.* 1992;19(2):61-77.
19. Mayaud P. Interventions against sexually transmitted infections (STI) to prevent HIV infection. *Br Med Bull.* 2001;58(1):129-53.
20. Mayaud P, Hawkes S, Mabey D. Advances in control of sexually transmitted diseases in developing countries. *Lancet.* 1998;351:S29-32.
21. Grosskurth H, Mosha F, Todd J, Mwijarubi E, Klokke A, Senkoro K, et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in rural Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet.* 1995;346(8974):530-6.
22. Nicoll A. Assessing the impact of national anti-HIV sexual health campaigns: trends in the transmission of HIV and other sexually transmitted infections in England. *Sex Transm Infect.* 2001;77(4):242-7.
23. Renton AM, Whitaker L. Using STD occurrence to monitor AIDS prevention. *Soc Sci Med.* 1994;38(8):1153-65.
24. Meyer L, Goulet V, Massari V, Lepoutre-Toulemon A. Surveillance of sexually transmitted diseases in France: recent trends and incidence. *Genitourin Med.* 1994;70(1):15-21.
25. Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? *BMJ.* 2002;324(7349):1324-7.
26. Martin IM, Ison CA, Group LGW, et al. Rise in gonorrhoea in London, UK. *Lancet.* 2000;355(9204):623.
27. Goulet V, Sednaoui P, Laporte A, Billy C, Desenclos JC. The number of gonococcal infections identified by the RENAGO network is increasing. *Euro Surveill.* 2000;5(1):pii=13.
28. Stolte IG, Dukers NH, de Wit JB, Fennema JS, Coutinho RA. Increase in sexually transmitted infections among homosexual men in Amsterdam in relation to HAART. *Sex Transm Infect.* 2001;77(3):184-6.
29. Van de Ven P, Kippax S, Knox S, Prestage G, Crawford J. HIV treatments optimism and sexual behaviour among gay men in Sydney and Melbourne. *AIDS.* 1999;13(16):2289-94.
30. Scieux C, Barnes R, Bianchi A, Casin I, Morel P, Perol Y. Lymphogranuloma venereum: 27 cases in Paris. *J Infect Dis.* 1989;160(4):662-8.
31. Bauwens JE, Lampe MF, Suchland RJ, Wong K, Stamm WE. Infection with *Chlamydia trachomatis* Lymphogranuloma Venereum Serovar L1 in Homosexual Men with Proctitis: Molecular Analysis of an Unusual Case Cluster. *Clin Infect Dis.* 1995;20(3):576-81.

32. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Van Der Meijden WI, Neumann HAM. Unusual presentation of early lymphogranuloma venereum in an HIV-1 infected patient: effective treatment with 1 g azithromycin. *Sex Transm Infect.* 2003;79(6):453-5.
33. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM, Dees J, Thio HB, Thomeer MGJ, et al. Resurgence of Lymphogranuloma Venereum in Western Europe: An Outbreak of *Chlamydia trachomatis* Serovar L2 Proctitis in The Netherlands among Men Who Have Sex with Men. *Clin Infect Dis.* 2004;39(7):996-1003.
34. Götz H, Nieuwenhuis R, Ossewaarde T, Thio B, van der Meijden W, Dees J. Preliminary report of an outbreak of lymphogranuloma venereum in homosexual men in the Netherlands, with implications for other countries in western Europe. *Euro Surveill.* 2004;8(4):pii=2367.
35. van de Laar MJ, Fenton KA, Ison C, European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI). Update on the European lymphogranuloma venereum epidemic among men who have sex with men. *Euro Surveill.* 2005;10(22):pii=2714.
36. Herida M, de Barbeyrac B, Sednaoui P, Scieux C, Lemarchand N, Kreplak G, Clerc M, Timsit J, Goulet V, Desenclos JC, Semaille C. Rectal lymphogranuloma venereum surveillance in France 2004-2005. *Euro Surveill.* 2006;11(9):pii=647.
37. Spaargaren J, Fennema HSA, Morré SA, de Vries HJC, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis.* juill 2005;11(7):1090-2.
38. Spaargaren J, Schachter J, Moncada J, De Vries HJ, Fennema HS, Peña AS, et al. Slow epidemic of lymphogranuloma venereum L2b strain. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(11).
39. Institut de veille sanitaire. Lutte contre le VIH/sida et les infections sexuellement transmissibles en France – 10 ans de surveillance, 1996- 2005. 2007.
40. Institut de veille sanitaire. Comment surveiller les IST ? [Internet]. 2009 [cité juin 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Comment-surveiller-les-IST>
41. Institut de veille sanitaire. Bulletins des réseaux de surveillance des IST - Données au 31/12/2014 [Internet]. 2016 [cité juin 2016]. Disponible sur: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/VIH-sida-IST/Infections-sexuellement-transmissibles-IST/Bulletins-des-reseaux-de-surveillance-des-IST>
42. Protocole surveillance des ano-rectites à *C. trachomatis* [Internet]. [cité juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2010/04/Protocole-surveillance-des-ano-rectites-%C3%A0-C.-trachomatis-VERSION-WEB.pdf>
43. Dix ans de surveillance de la Lymphogranulomatose vénérienne (LGV) ano-rectale et des ano-rectites à souche non L de *Chlamydia trachomatis* (CT) en France 2004-2014 [Internet]. [cité juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2015/05/Bilan-R%C3%A9seau-LGV-Ann%C3%A9e-20142.pdf>
44. Réseau de surveillance des infections ano-rectales à *Chlamydia trachomatis* (CT) Résultats en France: Bilan 2010 - 2015 [Internet]. [cité juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2016/06/Poster-CNR-chlam-2010-2015.pdf>

45. Peuchant O, Baldit C, Le Roy C, Trombert-Paolantoni S, Clerc M, Bébéar C, et al. First case of *Chlamydia trachomatis* L2b proctitis in a woman. Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):E21-3.
46. Clerc M, Gallay A, Imounga L, Le Roy C, Peuchant O, Bébéar C, Goulet V, de Barbeyrac B. Évolution du nombre de lymphogranulomatoses vénériennes rectales et d'infections rectales à *Chlamydia trachomatis* à souches non L en France, 2002- 2009. Bull Epidemiol Hebd. 2011;(26-27-28):311-3.
47. Touati A, Vernay-Vaisse C, Janier M, Le Hen I, Charlois C, Dhotte P, et al. Did L Strains Responsible for Lymphogranuloma Venereum Proctitis Spread Among People With Genital *Chlamydia trachomatis* Infection in France in 2013? Sex Transm Dis. 2016;43(6):374-6.
48. Nunes A, Gomes JP. Evolution, phylogeny, and molecular epidemiology of Chlamydia. Infect Genet Evol. 2014;23:49-64.
49. Abdel-Rahman YM, Belland RJ. The chlamydial developmental cycle. FEMS Microbiol Rev. 2005;29(5):949-59.
50. Bastidas RJ, Elwell CA, Engel JN, Valdivia RH. Chlamydial Intracellular Survival Strategies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2013;3(5):a010256-a010256.
51. Cocchiari JL, Valdivia RH. New insights into *Chlamydia* intracellular survival mechanisms. Cell Microbiol. 2009;11(11):1571-8.
52. Schoborg RV. Chlamydia persistence – a tool to dissect chlamydia–host interactions. Microbes Infect. 2011;13(7):649-62.
53. Stephens RS, Kalman S, Lammel C, Fan J, Marathe R, Aravind L, et al. Genome sequence of an obligate intracellular pathogen of humans: *Chlamydia trachomatis*. Science. 1998;282(5389):754-9.
54. DeMars R, Weinfurter J. Interstrain Gene Transfer in *Chlamydia trachomatis* In Vitro: Mechanism and Significance. J Bacteriol. 2008;190(5):1605-14.
55. Elwell C, Mirrashidi K, Engel J. Chlamydia cell biology and pathogenesis. Nat Rev Microbiol. 2016;14(6):385-400.
56. Becker E, Hegemann JH. All subtypes of the Pmp adhesin family are implicated in chlamydial virulence and show species-specific function. MicrobiologyOpen. 2014;3(4):544-56.
57. Dumoux M, Nans A, Saibil HR, Hayward RD. Making connections: snapshots of chlamydial type III secretion systems in contact with host membranes. Curr Opin Microbiol. 2015;23:1-7.
58. Tang L, Chen J, Zhou Z, Yu P, Yang Z, Zhong G. Chlamydia-secreted protease CPAF degrades host antimicrobial peptides. Microbes Infect. 2015;17(6):402-8.
59. Carlson JH, Whitmire WM, Crane DD, Wicke L, Virtaneva K, Sturdevant DE, et al. The *Chlamydia trachomatis* Plasmid Is a Transcriptional Regulator of Chromosomal Genes

and a Virulence Factor. *Infect Immun.* 2008;76(6):2273-83.

60. Thomson NR, Holden MTG, Carder C, Lennard N, Lockey SJ, Marsh P, et al. *Chlamydia trachomatis*: Genome sequence analysis of lymphogranuloma venereum isolates. *Genome Res.* 2007;18(1):161-71.

61. Moelleken K, Hegemann JH. The *Chlamydia* outer membrane protein OmcB is required for adhesion and exhibits biovar-specific differences in glycosaminoglycan binding: *Chlamydia pneumoniae* OmcB is a GAG-binding adhesin. *Mol Microbiol.* 2007;67(2):403-19.

62. Almeida F, Borges V, Ferreira R, Borrego MJ, Gomes JP, Mota LJ. Polymorphisms in Inc Proteins and Differential Expression of inc Genes among *Chlamydia trachomatis* Strains Correlate with Invasiveness and Tropism of Lymphogranuloma Venereum Isolates. *J Bacteriol.* 2012;194(23):6574-85.

63. Ferreira R, Borges V, Nunes A, Borrego MJ, Gomes JP. Assessment of the load and transcriptional dynamics of *Chlamydia trachomatis* plasmid according to strains' tissue tropism. *Microbiol Res.* 2013;168(6):333-9.

64. Schachter J, Moncada J. Lymphogranuloma Venereum: How to Turn an Endemic Disease Into an Outbreak of a New Disease? Start Looking: Sex Transm Dis. 2005;32(6):331-2.

65. Borges V, Gomes JP. Deep comparative genomics among *Chlamydia trachomatis* lymphogranuloma venereum isolates highlights genes potentially involved in pathoadaptation. *Infect Genet Evol.* 2015;32:74-88.

66. Vasilevsky S, Greub G, Nardelli-Haeffliger D, Baud D. Genital *Chlamydia trachomatis*: Understanding the Roles of Innate and Adaptive Immunity in Vaccine Research. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(2):346-70.

67. Redgrove KA, McLaughlin EA. The Role of the Immune Response in *Chlamydia trachomatis* Infection of the Male Genital Tract: A Double-Edged Sword. *Front Immunol.* 2014;5.

68. de Vrieze NHN, van Rooijen M, Schim van der Loeff MF, de Vries HJC. Anorectal and inguinal lymphogranuloma venereum among men who have sex with men in Amsterdam, The Netherlands: trends over time, symptomatology and concurrent infections. *Sex Transm Infect.* 2013;89(7):548-52.

69. Childs T, Simms I, Alexander S, Eastick K, Hughes G, Field N. Rapid increase in lymphogranuloma venereum in men who have sex with men, United Kingdom, 2003 to September 2015. *Euro Surveill.* 2015;20(48).

70. Broadbent A, Horner P, Wills G, Ling A, Carzaniga R, McClure M. HIV-1 does not significantly influence *Chlamydia trachomatis* serovar L2 replication in vitro. *Microbes Infect.* 2011;13(6):575-84.

71. de Leng WWJ, Jansen M, Keller JJ, de Gijzel M, Milne ANA, Morsink FHM, et al. Lymphogranuloma venereum proctocolitis: mucosal T cell immunity of the rectum associated with chlamydial clearance and clinical recovery. *Gut.* 2007;56(10):1475-6.

72. Schachter J, Osoba AO. Lymphogranuloma venereum. Br Med Bull. 1983;39(2):151-4.
73. Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. Sex Transm Infect. 2002;78(2):90-2.
74. Walter Stamm. Chlamydial infections - Lymphogranuloma Venereum. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th éd. Mc Graw Hill; 2008. p. 1073-4.
75. Malisiewicz B, Schöfer H. Diagnostik und Behandlung genitoanaler Ulzera infektiöser Genese. Hautarzt. 2015;66(1):19-29.
76. de Lavaissière M, Nougé J. Lymphogranulomatose vénérienne: nouveau sérovariant L2b et ancien « signe de la poulie ». Bull Soc Pathol Exot. 2013;106(3):153-5.
77. Gupta S, Ajith C, Kanwar AJ, Sehgal VN, Kumar B, Mete U. Genital elephantiasis and sexually transmitted infections—revisited. Int J STD AIDS. 2006;17(3):157-66.
78. Grace AW. Anorectal lymphogranuloma venereum. J Am Med Assoc. 1943;122(2):74.
79. de Vrieze NHN, de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. Expert Rev Anti Infect Ther. 2014;12(6):697-704.
80. Hechtman J, DiMaio C, Matloff J, Harpaz N, Zhu H. Rectal lymphogranuloma venereum mimicking cancer. Endoscopy. 2013;45(S 02):E315-6.
81. Crickx E, Meignin V, Gérard L, Plantier-Colcher I, Walker-Combrouze F, Boutboul D, et al. Rectal Lymphogranuloma Venereum in HIV-infected Patients Can Mimic Lymphoma. J Clin Gastroenterol. 2016;50(5):414-6.
82. Lázaro MJ, López PM, Vall-Mayans M, Fernández BL, Rodríguez-Guardado A. A Case of Late-Stage Lymphogranuloma Venereum in a Woman in Europe: Sex Transm Dis. 2013;40(10):792-3.
83. van Rooijen MS, Schim van der Loeff MF, Morré SA, van Dam AP, Speksnijder AGCL, de Vries HJC. Spontaneous pharyngeal *Chlamydia trachomatis* RNA clearance. A cross-sectional study followed by a cohort study of untreated STI clinic patients in Amsterdam, The Netherlands. Sex Transm Infect. 2015;91(3):157-64.
84. El Karoui K, Mechai F, Ribadeau-Dumas F, Viard J-P, Lecuit M, de Barbeyrac B, et al. Reactive arthritis associated with L2b lymphogranuloma venereum proctitis. Sex Transm Infect. 2009;85(3):180-1.
85. CEDEF. Ulcération ou érosion des muqueuses orales et/ou génitales. Ann Dermatol Vénérologie. 2015;142:S24.
86. Workowski KA, Bolan GA, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(RR-03):1-137.

87. Chernesky MA. The laboratory diagnosis of *Chlamydia trachomatis* infections. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2005;16(1):39-44.
88. Diagnostic biologique de l'infection à *Chlamydia trachomatis* - Document d'avis [Internet]. [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/chlamydia_-_document_davis.pdf
89. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the laboratory-based detection of *Chlamydia trachomatis* and *Neisseria gonorrhoeae*--2014. *MMWR Recomm Rep.* 2014;63(RR-02):1-19.
90. Biologie Médicale - Nomenclature des Actes [Internet]. [cité 10 juill 2016]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
91. Evaluation du dépistage des infections uro-génitales basses à *Chlamydia trachomatis* en France [Internet]. [cité 12 juill 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Chlamydia_tome2_synth.pdf
92. Trembizki E, Costa A-MG, Tabrizi SN, Whiley DM, Twin J. Opportunities and pitfalls of molecular testing for detecting sexually transmitted pathogens. *Pathology.* 2015;47(3):219-26.
93. Unemo M, Clarke IN. The Swedish new variant of *Chlamydia trachomatis*: *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(1):62-9.
94. Kent CK, Chaw JK, Wong W, Liska S, Gibson S, Hubbard G, et al. Prevalence of rectal, urethral, and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California, 2003. *Clin Infect Dis.* 2005;41(1):67-74.
95. Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic Acid Amplification Tests in the Diagnosis of Chlamydial and Gonococcal Infections of the Oropharynx and Rectum in Men Who Have Sex With Men: *Sex Transm Dis.* 2008;35(7):637-42.
96. Cosentino LA, Campbell T, Jett A, Macio I, Zamborsky T, Cranston RD, et al. Use of Nucleic Acid Amplification Testing for Diagnosis of Anorectal Sexually Transmitted Infections. *J Clin Microbiol.* 2012;50(6):2005-8.
97. Li W, Raoult D, Fournier P-E. Bacterial strain typing in the genomic era. *FEMS Microbiol Rev.* 2009;33(5):892-916.
98. Harris SR, Clarke IN, Seth-Smith HMB, Solomon AW, Cutcliffe LT, Marsh P, et al. Whole-genome analysis of diverse *Chlamydia trachomatis* strains identifies phylogenetic relationships masked by current clinical typing. *Nat Genet.* 2012;44(4):413-9.
99. Pedersen LN, Herrmann B, Müller JK. Typing *Chlamydia trachomatis*: from egg yolk to nanotechnology. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2009;55(2):120-30.
100. Rodriguez P, Vekris A, De Barbeyrac B, Dutilh B, Bonnet J, Bebear C. Typing of *Chlamydia trachomatis* by restriction endonuclease analysis of the amplified major outer membrane protein gene. *J Clin Microbiol.* 1991;29(6):1132-6.

101. Morré SA, Ossewaarde JM, Lan J, van Doornum GJ, Walboomers JM, MacLaren DM, et al. Serotyping and genotyping of genital *Chlamydia trachomatis* isolates reveal variants of serovars Ba, G, and J as confirmed by omp1 nucleotide sequence analysis. *J Clin Microbiol.* 1998;36(2):345-51.
102. Yang CL, Maclean I, Brunham RC. DNA sequence polymorphism of the *Chlamydia trachomatis* omp1 gene. *J Infect Dis.* 1993;168(5):1225-30.
103. Morré SA, Spaargaren J, Fennema JSA, de Vries HJC, Coutinho RA, Peña AS. Real-time Polymerase Chain Reaction To Diagnose Lymphogranuloma Venereum. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(8):1311-2.
104. Verweij SP, Catsburg A, Ouburg S, Lombardi A, Heijmans R, Dutly F, et al. Lymphogranuloma venereum variant L2b-specific polymerase chain reaction: insertion used to close an epidemiological gap. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11):1727-30.
105. Ward H, Martin I, Macdonald N, Alexander S, Simms I, Fenton K, et al. Lymphogranuloma Venereum in the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2007;44(1):26-32.
106. Macdonald N, Sullivan AK, French P, White JA, Dean G, Smith A, et al. Risk factors for rectal lymphogranuloma venereum in gay men: results of a multicentre case-control study in the UK. *Sex Transm Infect.* 2014;90(4):262-8.
107. Lan J, Ossewaarde JM, Walboomers JM, Meijer CJ, Van Den Brule AJ. Improved PCR sensitivity for direct genotyping of *Chlamydia trachomatis* serovars by using a nested PCR. *J Clin Microbiol.* 1994;32(2):528-30.
108. Corpet F. Multiple sequence alignment with hierarchical clustering. *Nucleic Acids Res.* 1988;16(22):10881-90.
109. Kendall BA, Tardif KD, Schlaberg R. *Chlamydia trachomatis* L serovars and dominance of novel L2b ompA variants, USA. *Sex Transm Infect.* 2014;90(4):336-336.
110. Rodríguez-Domínguez M, Puerta T, Menéndez B, González-Alba JM, Rodríguez C, Hellín T, et al. Clinical and epidemiological characterization of a lymphogranuloma venereum outbreak in Madrid, Spain: co-circulation of two variants. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(3):219-25.
111. Sethi G, Allason-Jones E, Richens J, Annan NT, Hawkins D, Ekbote A, et al. Lymphogranuloma venereum presenting as genital ulceration and inguinal syndrome in men who have sex with men in London, UK. *Sex Transm Infect.* 2009;85(3):165-70.
112. Jin F, Prestage GP, Templeton DJ, Poynten IM, Donovan B, Zablotska I, et al. The Impact of HIV Seroadaptive Behaviors on Sexually Transmissible Infections in HIV-Negative Homosexual Men in Sydney, Australia: *Sex Transm Dis.* 2012;39(3):191-4.
113. Ward H, Alexander S, Carder C, Dean G, French P, Ivens D, et al. The prevalence of lymphogranuloma venereum infection in men who have sex with men: results of a multicentre case finding study. *Sex Transm Infect.* 2009;85(3):173-5.
114. Saxon C, Hughes G, Ison C, for the UK LGV Case-Finding Group. Asymptomatic Lymphogranuloma Venereum in Men who Have Sex with Men, United Kingdom. *Emerg*

Infect Dis. 2016;22(1):112-6.

115. Savage EJ, Van de Laar M, Gallay A, Van der Sande M, Hamouda O, Sasse A, et al. Lymphogranuloma venereum in Europe, 2003-2008. *Euro Surveill.* 2009;14(48):pii=19428.

116. Christerson L, de Vries HJC, de Barbeyrac B, Gaydos CA, Henrich B, Hoffmann S, et al. Typing of Lymphogranuloma Venereum *Chlamydia trachomatis* Strains. *Emerg Infect Dis.* nov 2010;16(11):1777-9.

117. Touati A, Peuchant O, Hénin N, Bébéar C, de Barbeyrac B. The L2b real-time PCR targeting the pmpH gene of *Chlamydia trachomatis* used for the diagnosis of lymphogranuloma venereum is not specific to L2b strains. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(6):574.e7-574.e9.

118. Matičič M, Klavs I, Videčnik J, Zorman, Vidmar Vovko D, Kogoj R, et al. Confirmed inguinal lymphogranuloma venereum genotype L2c in a man who had sex with men, Slovenia, 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(5)pii=30129

119. Somboonna N, Wan R, Ojcius DM, Pettengill MA, Joseph SJ, Chang A, et al. Hypervirulent *Chlamydia trachomatis* Clinical Strain Is a Recombinant between Lymphogranuloma Venereum (L2) and D Lineages. *mBio.* 2011;2(3):e00045-11.

120. Dosekun O, Edmonds S, Stockwell S, French P, White J. Lymphogranuloma venereum detected from the pharynx in four London men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2013;24(6):495-6.

121. Oud EV, de Vrieze NHN, de Meij A, de Vries HJC. Pitfalls in the diagnosis and management of inguinal lymphogranuloma venereum: important lessons from a case series. *Sex Transm Infect.* 2014;90(4):279-82.

ANNEXE

Arthrite réactionnelle associée à une ano-rectite à *Chlamydia trachomatis* géovar L2b
Reactive arthritis associated with *Chlamydia trachomatis* genovar L2b proctitis

Cas clinique

A Desclaux¹, N Mehsen-Cetre², O Peuchant^{3, 4, 5}, D Neau¹, A Touati³, B de Barbeyrac^{3, 4, 5}, C Cazanave^{1, 4, 5}

¹Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

²Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service de Rhumatologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

³Centre National de Référence des Infections à chlamydiae, Univ. Bordeaux, Bordeaux, France

⁴Univ. Bordeaux, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Bordeaux, France

⁵INRA, USC EA 3671, Infections humaines à mycoplasmes et chlamydiae, Bordeaux, France

Correspondance à :

Arnaud Desclaux, Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, Service des Maladies Infectieuses et Tropicale, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France

Adresse e-mail

Téléphone

Nombre de mots : 879

Mots clés : arthrite réactionnelle, *Chlamydia trachomatis*, lymphogranulomatose vénérienne

Introduction

L'arthrite réactionnelle (AR) est une arthropathie inflammatoire appartenant à la famille des spondyloarthrites. Elle survient généralement après une infection bactérienne de la sphère uro-génitale ou digestive. Les génovars D à K de *Chlamydia trachomatis* (CT), responsables chaque année dans le monde de 100 millions de cas d'infections sexuellement transmissibles (IST) (1), sont les agents étiologiques les plus courants d'AR (2). Depuis 2003 la lymphogranulomatose vénérienne (LGV), infection liée à CT génovar L1 à L3, est à l'origine d'une épidémie d'ano-rectites touchant les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) en Europe, en Amérique du Nord et en Australie (3). Nous rapportons le 2^{ème} cas d'AR secondaire à une LGV rectale en France.

Présentation du cas

Un homme de 47 ans se présentait aux Urgences de notre centre en Novembre 2015 pour une douleur du membre inférieur gauche évoluant depuis huit jours.

Dans ses antécédents on notait une infection par le VIH connue depuis 1990 (contamination sexuelle) et traitée par atazanavir, ritonavir, abacavir et lamivudine, un diabète de type 2 traité par metformine et glibenclamide. Six mois plus tôt il avait présenté un tableau de rectite conduisant à la découverte concomitante d'une LGV, d'une gonococcie rectale et d'une syphilis latente précoce. Un traitement par benzathine benzylpénicilline, ceftriaxone (injections intra-musculaires uniques) et doxycycline pendant 21 jours avaient permis la disparition des symptômes.

Huit jours avant l'admission aux Urgences il avait consulté son infectiologue devant la récurrence d'une rectite. Le tableau digestif était apparu dix jours auparavant. La pratique récente d'un lavement dans un sauna était notée. La recherche de CT par PCR sur un écouvillon rectal et l'introduction d'une antibiothérapie probabiliste par doxycycline (200 mg par jour) étaient prescrites. Des douleurs de rythme inflammatoire de toute la jambe gauche étaient ensuite apparues.

A l'admission aux Urgences le patient était apyrétique et présentait un épanchement du genou gauche associé à un œdème inflammatoire de jambe (Figure 1). L'échographie-doppler veineux des membres inférieurs éliminait une phlébite. Le bilan biologique objectivait un syndrome inflammatoire (CRP à 94 mg/L). Un érysipèle était évoqué et un traitement par pristinamycine était débuté. Quatre jours plus tard, face à une persistance des symptômes, une échographie articulaire réalisée en consultation de rhumatologie objectivait une arthrite talo-naviculaire et une ténosynovite du court fibulaire gauches. La ponction du genou gauche retirait 10 mL de liquide citrin dont la formule cytologique était inflammatoire avec 2900

éléments par mm³ (20 % de polynucléaires neutrophiles, 80 % de lymphocytes). Il n'y avait pas de bactérie à l'examen direct et en culture, pas de cristaux. La PCR CT sur écouvillon rectal (réalisée en consultation d'infectiologie) revenait positive et le typage par PCR temps réel retrouvait un géovar L2b, confirmant une LGV rectale. La recherche de CT par biologie moléculaire sur liquide articulaire était également positive mais le typage n'était pas interprétable. La recherche de gonocoque était négative. Le traitement par infiltration intra-articulaire d'hydrocortisone et anti-inflammatoires non stéroïdiens par voie orale, associé à la poursuite de la doxycycline pour un total de 21 jours permettait une disparition rapide de l'oligo-arthrite. La recherche du HLA-B27 était négative et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) des sacro-iliaques était normale. Le diagnostic d'AR associée à une LGV rectale était retenu. Aucune récurrence articulaire n'est survenue après dix mois de suivi.

Discussion

Notre patient a présenté une oligo-arthrite 10 à 15 jours après l'apparition d'une rectite en rapport avec une LGV. Le tableau oligo-articulaire asymétrique associé à une ténosynovite, l'infection à CT de survenue récente, la détection d'ADN de CT dans le liquide synovial, la résolution du tableau articulaire sous traitement anti-inflammatoire sont autant d'arguments forts permettant de conclure au diagnostic d'AR à CT géovar L2b. L'infection à *Chlamydia* comme facteur déclenchant du syndrome de Reiter et de l'AR est connu depuis de nombreuses années. Il est estimé que 4 à 8 % des patients ayant eu une infection urogénitale à CT sont susceptibles de développer une AR (4). Le mécanisme supposé est celui d'une dissémination par voie systémique vers la cavité articulaire dans laquelle la bactérie persiste sous une forme aberrante et non cultivable.

L'épidémie de LGV rectale détectée chez les HSH depuis 2003 est associée au géovariant L2b, décrit pour la première fois en 2005 (5). Le nombre de LGV en Angleterre et en France depuis 2003 excède 4000 et 2000 cas déclarés respectivement (6,7). Depuis cette période, huit cas seulement (dont le cas présenté ici) d'AR associées à CT géovar L2b ont été rapportés, cette association semble donc rare. Les patients étaient infectés par le VIH dans sept cas. Un cas concernait une femme. Notre cas se distingue par la présence d'ADN de CT dans le liquide synovial rendant l'association entre l'épisode de LGV et la survenue de l'arthrite peu équivoque. L'évolution des cas décrits était systématiquement favorable avec une résolution du tableau articulaire sans récurrence sous traitement antibiotique par doxycycline 200 mg par jour pendant trois semaines associé à un traitement anti-inflammatoire systémique par corticoïdes ou AINS.

Conclusions

CT génovar L2b, à l'origine de l'épidémie de LGV rectale dans la population des HSH, est susceptible de déclencher un tableau d'AR. La survenue d'une mono/oligo-arthrite chez un HSH ayant présenté récemment une rectite doit faire évoquer ce diagnostic. L'incidence de la LGV augmentant chaque année en France et en Europe, cette complication mérite d'être connue.

Références

1. Rowley J, Toskin I, Ndowa F, World Health Organization, Reproductive Health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections, 2008. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2012.
2. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. juin 2011;25(3):347-57.
3. de Vrieze NHN, de Vries HJC. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men. An epidemiological and clinical review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. juin 2014;12(6):697-704.
4. Zeidler H, Hudson AP. New insights into *Chlamydia* and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis*. avr 2014;73(4):637-44.
5. Spaargaren J, Fennema HSA, Morré SA, de Vries HJC, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis*. juill 2005;11(7):1090-2.
6. Dix ans de surveillance de la Lymphogranulomatose vénérienne (LGV) ano-rectale et des ano-rectites à souche non L de *Chlamydia trachomatis* (CT) en France 2004-2014 [Internet]. [cité 11 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.cnrchlamydiae.u-bordeaux2.fr/wp-content/uploads/2015/05/Bilan-R%C3%A9seau-LGV-Ann%C3%A9e-20142.pdf>
7. Childs T, Simms I, Alexander S, Eastick K, Hughes G, Field N. Rapid increase in lymphogranuloma venereum in men who have sex with men, United Kingdom, 2003 to September 2015. *Eurosurveillance*. 3 déc 2015;20(48).

Conflits d'intérêt

Les auteurs n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer concernant cet article.

Tableaux et figures

Figure 1 : Epanchement du genou gauche et œdème de jambe homolatéral à l'admission aux Urgences



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entreprendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.