

Lymphogranulomatose vénérienne

Changement temporel du génotype L2b au L2 non confirmé

D'importantes données épidémiologiques sur la lymphogranulomatose vénérienne ont récemment été publiées en collaboration avec plusieurs groupes de recherche internationaux. Cet article présente les résultats ainsi qu'un aperçu des données actuelles sur cette maladie réapparue en 2003.

PD Dr sc. nat. Daniel Goldenberger^a, Prof. Dr méd. Dr phil. Adrian Egli^{a,b}, Dr phil. Helena Seth-Smith^{a,b}

^a Klinische Bakteriologie/Mykologie, Labormedizin, Universitätsspital Basel, Basel; ^b Applied Microbiology Research, Department Biomedizin, Universität Basel, Basel

Contexte

La granulomatose vénérienne (LGV) est une infection qui, depuis son apparition épidémique en 2003, survient principalement chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (MSM). Au premier plan se trouve la proctite / proctocolite hémorragique avec écoulement anorectal purulent, douleurs rectales et ténésmes [1–3]. La présentation classique avec ulcère au stade primaire et lymphadénopathie douloureuse comme manifestation secondaire est rare de nos jours. Depuis sa réapparition en 2003, l'infection continue de toucher souvent les hommes atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et présentant un comportement à risque. Des données plus récentes montrent toutefois que de plus en plus d'hommes non infectés par le VIH contractent une LGV [1, 4, 5]. En Suisse, tout comme dans la plupart des autres pays, le diagnostic de la LGV n'est pas soumis à une obligation de déclaration, et les données épidémiologiques ne sont donc pas systématiquement enregistrées. Au vu de publications issues de plusieurs pays européens, une nette augmentation des cas de LGV est néanmoins supposée depuis quelques années. Les cas non recensés sont nombreux car en plus, comme pour les chlamydioses mucocutanées, jusqu'à 25% de patients asymptomatiques sont attendus en cas de LGV [1, 4–8].

Objectif et hypothèse

Après la réapparition de la LGV en 2003, le génotype L2b de *Chlamydia (C.) trachomatis* a été identifié comme germe responsable de la maladie. L'analyse a fait appel à la caractérisation directe à partir d'échantillons cliniques du gène de la *outer-membrane-protein-A (ompA)* à l'aide de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et du séquençage. Le génotype L2b se distingue du L2 uniquement par une mutation d'une seule base sur le gène *ompA* long de quelques 1200 paires de bases [9]. Ces dernières années, divers groupes de recherche ont déterminé un net changement de L2b à L2 comme agent de l'épidémie de LGV en cours [10–12]. Aucune différence n'a toutefois pu être observée entre L2 et L2b en termes de pathogénicité ou de transmissibilité.

Une solution alternative à la détermination du génotype L2b consiste à exploiter une délétion typique du L2b de 9 paires de bases sur le gène de la *polymorphic-protein-H (pmpH)* de *C. trachomatis*. Une PCR spécifique du L2b développée par l'un de nos groupes de travail n'a toutefois pas pu confirmer ce phénomène de changement de L2b à L2 dans nos échantillons [13]. Tous nos échantillons LGV-positifs ont montré le génotype L2b. Comme nous supposons que ce changement L2b-L2 pourrait dépendre du gène *ompA*, nous avons ultérieurement séquencé les échantillons *ompA* recueillis.

Nous avons alors pu mettre en évidence dans nos échantillons un développement très similaire de L2b à L2 au cours des dernières années (fig. 1).

Méthodologie

Afin de déterminer la cause de cette différence entre le génotype L2 du gène *ompA* et le génotype L2b du gène *pmpH*, nous avons examiné dans notre laboratoire un grand nombre d'échantillons LGV-positifs, en collaboration avec des groupes de recherche sur *Chlamydia* issus de huit autres pays (Espagne, France, Pays-Bas, Suède, Hongrie, République tchèque, Slovaquie et Australie). Le séquençage du gène *ompA* et la PCR temps réel spécifique du L2b ont été réalisés sur tous les échantillons. La totalité du génome a ensuite été caractérisée sur une sélection d'échantillons au moyen d'une technique spéciale de séquençage (SureSelect target capture) sans étape intermédiaire de culture, directement à partir du matériel clinique. Les résultats ont récemment pu être publiés dans la revue spécialisée de renom «Microbial Genomics» [14].

Résultats

La caractérisation du gène *ompA* a indiqué le génotype L2 sur 180 des échantillons d'étude, le génotype L2b sur 83, d'autres génotypes sur 52 et des variants mixtes sur 6. La PCR spécifique du

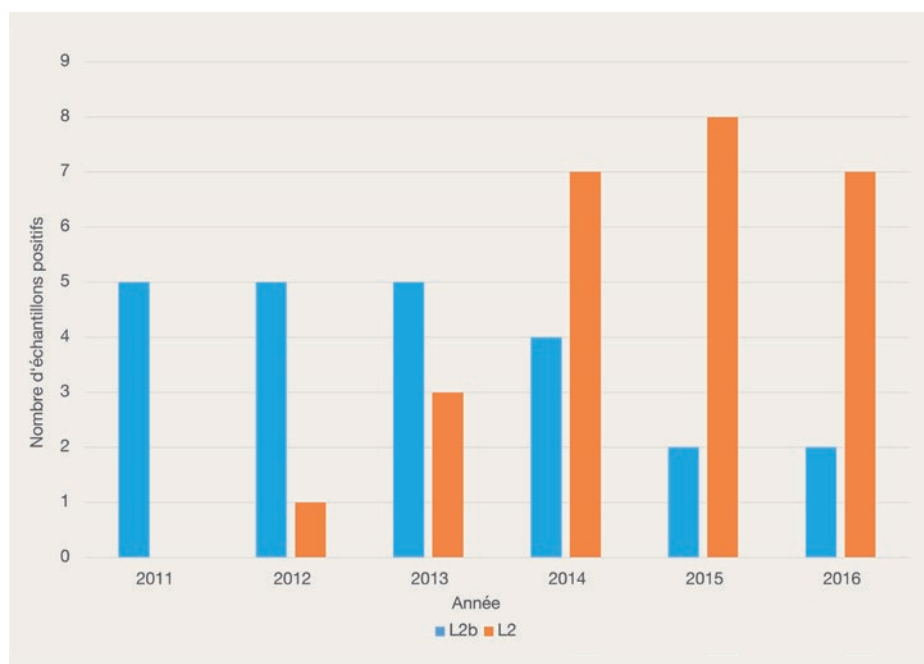


Figure 1: Changement supposé du génotype L2b au L2.

Répartition des génotypes de lymphogranulomatosse vénérienne (LGV) L2 et L2b entre 2011 et 2016 à l'aide du séquençage de la outer-membrane-protein-A (ompA) (n = 49). Tous ces échantillons ont montré le génotype L2b de *Chlamydia trachomatis* lors de la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) basée sur la polymorphic-protein-H (pmpH). Les échantillons proviennent de laboratoires de toute la Suisse et de l'hôpital universitaire de Bâle.

L2b, basée sur le gène *pmpH*, était cependant positive sur tous les échantillons examinés (n = 321).

Le génome bactérien complet a été séquencé sur 42 des échantillons. Il en est ressorti que les 42 séquences génomiques concordaient en très grande partie avec le génome de référence du L2b, mais que des mutations étaient très souvent visibles sur le gène *ompA*, comparative-ment à d'autres gènes. Dans de nombreux cas, ces mutations ont mené à une identification incorrecte du génotype L2.

Au vu de nos résultats, ces supposées chlamydia LGV L2 sont des génotypes mutés du L2b du gène *ompA* qui ont probablement supprimé le génotype original L2b du fait d'un avantage sélectif. Il ne semble pas y avoir de différence significative en fonction du pays d'origine en ce qui concerne la répartition des génotypes du L2b.

Conclusion et perspectives

Il convient de partir du principe que le génotype L2b de *C. trachomatis* reste aujourd'hui l'agent de la majorité des infections de LGV dans le monde occidental. Des mutations au sein de ce génotype se retrouvent principalement sur le gène *ompA* en raison de la pression de sélection pour cette protéine de surface. Le génotypage aujourd'hui encore internationalement reconnu du gène *ompA* destiné à déterminer le génotype de *C. trachomatis* ne mène donc pas à des résultats corrects (L2 au lieu de L2b). Une

méthode alternative basée sur le génome pour déterminer les génotypes A à L de *C. trachomatis* doit ainsi impérativement être envisagée [14, 15]. Au vu de ces résultats de recherche, le typage basé sur *pmpH* au moyen de la PCR en temps réel, qui est réalisé de manière routinière dans notre laboratoire, continue toutefois de fournir une identification fiable du génotype L2b.

Correspondance

PD Dr sc. nat. Daniel Goldenberger
Klinische Bakteriologie/Mykologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
daniel.goldenberger[at]usb.ch

Remerciements

Nous remercions le Dr Fabrizio Dutly, Analytica Medizinische Laboratorien AG, Zurich, et le Dr méd. vét. Vladimira Hinić, Universitätsspital Basel, pour la revue critique de ce manuscrit.

Disclosure statement

Le co-auteur de l'article original [14], Juan Carlos Galán, a été soutenu par l'«Instituto de Salud Carlos III» (Plan Estatal de I+D+i 2013–2016), Grant PI16-01242. Les auteurs de la présente publication ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



PD Dr sc. nat. Daniel Goldenberger
Klinische Bakteriologie/Mykologie,
Labormedizin, Universitätsspital Basel,
Basel

Références

- De Vries HJC. Lymphogranuloma venereum in the Western world, 15 years after its re-emergence: new perspectives and research priorities. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32(1):43–50.
- Bundesamt für Gesundheit (BAG). Lymphogranuloma venereum (LGV) – Wiederauftreten einer alten Krankheit in veränderter Form? Fakten und Wissenslücken in der Schweiz. *BAG-Bulletin.* 2011;11:238–42.
- Stoner BP, Cohen SE. Lymphogranuloma venereum 2015: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis.* 2015;61(Suppl 8):S865–73.
- De Baetselier I, Tsoumanis A, Verbrugge R, De Deken B, Smet H, Abdellati S, et al. Lymphogranuloma venereum is on the rise in Belgium among HIV negative men who have sex with men: surveillance data from 2011 until the end of June 2017. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):689.
- Van Aar F, Kroone MM, de Vries HJ, Götz HM, van Benthem BH. Increasing trends of lymphogranuloma venereum among HIV-negative and asymptomatic men who have sex with men, the Netherlands, 2011 to 2017. *Euro Surveill.* 2020;25(14):1900377.
- 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):30076.
- Rob F, Jůzlová K, Krutáková H, Zákoucká H, Vaňousová D, Kružicová Z, et al. Steady increase of lymphogranuloma venereum cases, Czech Republic, 2010 to 2015. *Euro Surveill.* 2016;21(11):30165.
- Cole MJ, Field N, Pitt R, Amato-Gauci AJ, Begovac J, French PD, et al. Substantial underdiagnosis of lymphogranuloma venereum in men who have sex with men in Europe: preliminary findings from a multicentre surveillance pilot. *Sex Transm Infect.* 2020;96(2):137–42.
- Spaargaren J, Fennema HS, Morré SA, de Vries HJ, Coutinho RA. New lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* variant, Amsterdam. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(7):1090–2.
- Peuchant O, Touati A, Sperandio C, Hénin N, Lauer-Nadalié C, Bébéar C, de Barbeyrac B. Changing pattern of *Chlamydia trachomatis* strains in lymphogranuloma venereum outbreak, France, 2010–2015. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(11):1945–7.
- 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.
- 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.e7–9.
- 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.
- Seth-Smith HMB, Bénard A, Bruisten SM, Versteeg B, Herrmann B, Kok J, et al. Ongoing evolution of *Chlamydia trachomatis* lymphogranuloma venereum: exploring the genomic diversity of circulating strains. *Microb Genom.* 2021;7(6):000599.
- Seth-Smith HM, Galán JC, Goldenberger D, Lewis DA, Peuchant O, Bébéar C, et al. Concern regarding the alleged spread of hypervirulent lymphogranuloma venereum *Chlamydia trachomatis* strain in Europe. *Euro Surveill.* 2017;22(15):30511.