

# Bientôt un VACCIN contre *Chlamydia trachomatis*?



Rev Med Suisse 2015; 11: 1993-8

**D. Baud**  
**M. Stojanov**

Drs Miloš Stojanov et David Baud  
Unité de recherche en médecine  
materno-fœtale et obstétrique  
Département de gynécologie-  
obstétrique  
CHUV, 1011 Lausanne  
milos.stojanov@chuv.ch

## Will a vaccine against *Chlamydia trachomatis* be available soon?

*Chlamydia trachomatis* is the most prevalent cause of sexually transmitted bacterial infections worldwide, with more than 100 million estimated cases annually. This obligate intracellular pathogen is known to cause pelvic inflammatory disease (PID) and chronic infections resulting in tubal factor infertility and ectopic pregnancy. However, the majority of the infections remains asymptomatic and thus untreated. For this reason, the ultimate goal for the prevention *C. trachomatis* infections is an effective vaccine. Here we review the major challenges and the different strategies associated with the development of an anti-*Chlamydia* vaccine. Even if an effective vaccine is not available yet, recent advances in the understanding of *C. trachomatis* pathogenesis and mucosal immune system are promising for its future development.

*Chlamydia trachomatis* est la cause principale d'infections bactériennes sexuellement transmissibles dans le monde, avec plus de 100 millions de cas estimés par an. Cette bactérie intracellulaire obligatoire provoque des infections pelviennes (PID), des stérilités tubaires et des grossesses extra-utérines. Cependant, la majorité des infections sont asymptomatiques et restent non traitées. L'objectif ultime pour la prévention des infections à *C. trachomatis* serait un vaccin. Nous résumons ici les principaux défis et les différentes stratégies associés au développement d'un vaccin anti-*Chlamydia*. Même si un vaccin efficace n'est pas encore disponible, les progrès récents dans la compréhension de la pathogenèse de *C. trachomatis* et du système immunitaire muqueux sont prometteurs pour son développement futur.

## C. TRACHOMATIS, UN PATHOGENE IMPORTANT

*C. trachomatis* est considéré comme la cause principale de maladies bactériennes sexuellement transmises dans le monde.<sup>1</sup>

Aux Etats-Unis, les dépenses associées aux infections causées par *C. trachomatis* ont été estimées à plus de 500 millions de dollars par année.<sup>2</sup> Chez la femme, une infection à *C. trachomatis* (serovars D-K) peut entraîner une cervicite, une maladie pelvienne inflammatoire (PID) et plus tardivement une infertilité tubaire. Ces infections peuvent également provoquer des grossesses ectopiques, des accouchements prématurés, des fausses couches ou encore des pneumonies néonatales. Chez l'homme, l'urétrite est la manifestation clinique la plus fréquente. De plus, *C. trachomatis* (serovars A-C) est responsable du trachome, une infection oculaire qui est la cause principale de cécité dans les pays en voie de développement. La pathogenèse de l'infection à *Chlamydia* oculaire (trachome) est similaire à celle de l'infection génitale.

Malgré plus de 100 millions de nouveaux cas d'infection à *C. trachomatis* chaque année, la plupart des patients (75-90%) restent asymptomatiques et ne sont donc pas traités par antibiotiques.<sup>3</sup> Ces infections chroniques non traitées peuvent induire des fibroses et des lésions cicatricielles sévères des trompes de Fallope, augmentant ainsi le risque de grossesse extra-utérine et d'infertilité tubaire.<sup>4</sup> Le rôle du *C. trachomatis* dans la fausse couche est suspecté depuis longtemps.<sup>5</sup> Une prévalence accrue des anticorps anti-*C. trachomatis* a été observée chez les patientes suivies pour une fausse couche en cours ou avec un antécédent de fausse couche.<sup>5-7</sup>

## IMMUNITÉ À CHLAMYDIA: FAUT-IL TRAITER OU PRÉVENIR L'INFECTION?

De plus en plus d'études ont apporté des informations importantes sur le développement de la réponse immunitaire contre *Chlamydia* chez l'homme. En effet, le traitement antibiotique précoce pourrait perturber le développement d'une immunité adaptative et augmenter le nombre de personnes sensibles à une réinfection. Par conséquent, le traitement précoce peut paradoxalement aug-



menter, sur le long terme, la prévalence de *Chlamydia* dans la population. Des études épidémiologiques ont montré que la réinfection urogénitale par *Chlamydia* augmentait de 4,6% après traitement antibiotique précoce.<sup>8</sup>

Dans ce contexte et au vu de l'augmentation du nombre d'infections à *C. trachomatis* dans le monde, le développement d'un vaccin anti-*Chlamydia* est primordial. Cependant, certaines particularités de *C. trachomatis* compliquent la tâche des chercheurs et le développement d'un vaccin.

## UNE BACTÉRIE DIFFICILE À CULTIVER

*C. trachomatis* est un pathogène intracellulaire strict et nécessite donc des cellules hôtes pour se multiplier. Le cycle de réplication est complexe et la bactérie se rencontre sous deux formes successives : infectieuse et répliquative (figure 1).<sup>9</sup> La première, dite corps élémentaire (*elementary body*, EB) est la particule infectieuse. Elle est capable de survivre dans le milieu extracellulaire pour ensuite pénétrer dans les cellules hôtes. Une fois internalisé, le corps élémentaire se différencie en corps réticulé (*reticulate body*, RB), qui est la particule répliquative, présente uniquement à l'intérieur des cellules. Après plusieurs cycles de multiplication par division binaire, les corps réticulés se redifférencient en corps élémentaires. L'accumulation de corps élémentaires nouvellement produits induit finalement la lyse de la cellule hôte (40-72 heures après infection) et la libération des particules infectieuses, qui pourront ainsi infecter les cellules voisines. Dans le corps humain, *C. trachomatis* cible les cellules épithéliales et les macrophages.

L'existence d'une troisième forme de *C. trachomatis* a été décrite et appelée corps aberrant (*aberrant body*). Induite par certains antibiotiques ou molécules du système immunitaire (cytokines ou interféron gamma), cette forme est associée à la persistance de la bactérie dans une forme latente.

Ce cycle de réplication complexe rend difficile l'étude de *C. trachomatis*. De plus, *C. trachomatis* ne peut pas être cultivé dans les milieux de culture habituellement utilisés.

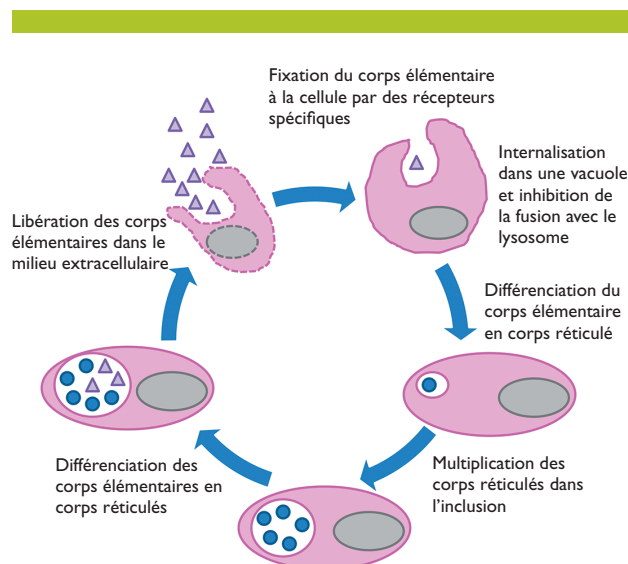


Figure 1. Cycle de réplication à *C. trachomatis*

Ceci empêche l'utilisation de techniques moléculaires classiques comme la création de souches mutantes pour tester les facteurs de virulence.

## DES MODÈLES ANIMAUX IMPARFAITS

Les modèles animaux ont une importance cruciale pour l'étude des infections à *C. trachomatis* et le développement de stratégies vaccinales. Les modèles les plus utilisés sont la souris, le cochon d'Inde, le cochon ou encore les primates non humains.<sup>10</sup>

Cependant, une problématique importante réside dans la spécificité de *C. trachomatis* pour l'être humain et l'absence d'hôtes naturels chez les animaux. Une infection chez les animaux de laboratoire ne permet pas de développer une pathologie similaire aux humains. Par exemple, une infection à *C. trachomatis* est très rapidement éliminée par la souris. Il est parfois nécessaire d'utiliser les souches spécifiques à chaque espèce pour reproduire l'infection humaine : *Chlamydia muridarum* pour la souris, *Chlamydia caviae* pour le cochon d'Inde ou *Chlamydia suis* chez le cochon. Chez la souris, les signes cliniques sont alors très semblables aux symptômes observés pendant une infection aiguë chez l'être humain, avec le développement d'un hydrosalpinx, un des facteurs de risque associés à l'infertilité féminine. A contrario, une infection chez le cochon d'Inde ne produit pas de symptômes cliniques aigus, mais plutôt une infection chronique asymptomatique.<sup>10</sup>

Un modèle très proche de l'homme est celui des primates non humains qui peuvent être naturellement infectés par *C. trachomatis*. De plus, l'anatomie du tractus génital féminin, le cycle menstruel et la microflore vaginale sont très proches de ceux rencontrés chez la femme. Toutefois, ce modèle reste peu utilisé en raison des coûts élevés et de la nécessité d'importantes infrastructures.

## DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN

Les infections précoces à *C. trachomatis* sont facilement soignées par l'administration d'antibiotiques (recommandation : azithromycine 1 g, dose unique ou doxycycline 100 mg deux fois par jour, pendant sept jours). Cependant, la nature asymptomatique des infections ne permet pas la détection de ce pathogène ou seulement tardivement après une infection chronique (en cas d'infertilité par exemple). Le contrôle des infections pourrait se faire par des programmes de dépistage, mais l'impact économique d'une telle stratégie la rend peu envisageable pour la majorité des pays. Cette problématique a poussé plusieurs groupes de recherche à développer un vaccin anti-*Chlamydia*. Malgré plusieurs décennies d'essais, un vaccin satisfaisant n'a pas encore été développé. Ceci est dû aux connaissances limitées des mécanismes par lesquels *C. trachomatis* est reconnu par le système immunitaire et surtout à la complexité du système immunitaire du tractus génital. Une vaccination classique par les voies sous-cutanées ou intramusculaires induit très souvent une protection limitée ou absente au niveau des surfaces muqueuses.

Dans les prochains paragraphes, les différentes approches utilisées pour le développement de vaccins anti-*C.*



*trachomatis* seront discutées. Le vaccin idéal contre *C. trachomatis* doit induire une immunité systémique et mucoale, en évitant l'induction d'une inflammation trop importante et une auto-immunité contre les antigènes humains. En effet, les infections chroniques à *Chlamydia* déclenchent dans 30% des cas une arthrite réactionnelle chronique (connue aussi comme syndrome de Reiter). De plus, une possible réaction auto-immune contre la protéine HSP-60 humaine (*Heat shock protein*, responsable de la structure tridimensionnelle des protéines), par réaction croisée avec la protéine HSP-60 de *C. trachomatis* (très similaire à la forme humaine) pourrait être la cause de lésions et d'obstructions tubaires féminines.<sup>10</sup>

### DES BACTÉRIES VIVANTES OU INACTIVÉES COMME VACCIN

Généralement, l'utilisation de bactéries vivantes atténuées ou inactivées apporte tous les composants nécessaires pour le développement d'une protection immunitaire, en incluant les antigènes spécifiques du pathogène et les composants bactériens jouant le rôle d'adjuvants. Cependant, l'utilisation de bactéries atténuées est complexe, puisqu'il est nécessaire de maintenir une chaîne du froid et que ces bactéries ont la possibilité théorique de se retransformer en souches virulentes. Ce problème n'est pas présent pour les bactéries inactivées, mais souvent, en raison de la diminution du pouvoir immunogénique, plusieurs injections sont nécessaires.

L'injection de bactéries vivantes a été utilisée avec succès chez les ovins pour prévenir les avortements causés par *Chlamydia abortus*.<sup>11</sup> Ceci prouve que le développement d'une protection contre les infections à *Chlamydia* est possible chez les mammifères. Pour cette raison, les premiers essais humains (années 60-70) ont consisté en un vaccin vivant. Malgré le développement d'une réponse immunitaire satisfaisante après vaccination, une proportion importante d'individus ont développé des symptômes bien plus graves après une infection postvaccination (auto-immunité).<sup>12</sup>

Devant le développement de telles réactions indésirables chez les sujets vaccinés, la recherche d'un vaccin anti-*Chlamydia* chez l'homme a beaucoup perdu de son enthousiasme pendant de nombreuses années. Toutes les stratégies présentées ci-après ont été réalisées dans des modèles animaux.

### VACCINS SOUS-UNITÉS ET PROTÉINES RECOMBINANTES

Comparée à l'utilisation de bactéries vivantes, l'injection de composants bactériens purifiés qui ont, par conséquent, perdu leur pouvoir pathogène, est la stratégie vaccinale la plus sûre. Le composant purifié de *C. trachomatis* le mieux connu est MOMP (*Major Outer Membrane Protein*), une protéine très abondante sur la surface de la bactérie et reconnue par le système immunitaire humain. Dans les modèles expérimentaux, une vaccination avec MOMP a permis d'observer la production d'anticorps spécifiques anti-*Chlamydia*.<sup>13</sup> Cependant, cette stratégie vaccinale nécessite beaucoup de ressources pour une purification optimale

de l'antigène. De plus, l'utilisation des vaccins sous-unités nécessite l'administration d'adjuvants pour activer le système immunitaire.

Le terme «ADN recombinant» désigne le transfert d'un gène ou d'un fragment de gène dans de l'ADN étranger. De cette façon, il est possible d'exprimer en grandes quantités la protéine codée par le gène transféré dans un hôte contrôlé et optimisé. Cette méthode a été utilisée pour produire des protéines recombinantes de *C. trachomatis* et tester leur activité, de façon similaire aux vaccins sous-unités. Des fragments immunogéniques de la protéine MOMP recombinante ont été ainsi exprimés avec succès dans la bactérie *E. coli*. La même stratégie a permis d'exprimer MOMP dans des carottes (*Daucus carota*) et ce de façon stable.<sup>14</sup> Les problèmes potentiels sont liés à la toxicité des protéines surexprimées pour la cellule hôte et la mise en place d'une configuration tridimensionnelle correcte de l'antigène. En effet, les propriétés immunogéniques de la protéine MOMP purifiée de *C. trachomatis* sont supérieures à celles de la protéine MOMP recombinante, ce qui signifie que la conformation tridimensionnelle de l'antigène est essentielle pour le développement d'une réponse immunitaire satisfaisante.<sup>15</sup>

Une nouvelle famille de protéines membranaires de *C. trachomatis* a été mise en évidence ces dernières années.<sup>16</sup> Appelées Pmps (*Polymorphic Membrane Proteins*), elles sont exprimées à la surface des bactéries et jouent un rôle important dans l'adhésion et l'interaction avec la cellule infectée. L'analyse des anticorps produits chez les patients infectés avec *C. trachomatis* a permis de montrer que les Pmps sont hautement immunogéniques et donc une cible idéale pour l'étude de nouveaux vaccins. Pour cette raison, l'étude de ces protéines comme antigènes est l'une des stratégies utilisées dans notre laboratoire pour développer un vaccin anti-*C. trachomatis*.

### VOIES D'IMMUNISATION

De nombreuses voies de vaccination ont été tentées dans les modèles animaux, y compris les voies orales, intranasales, intravaginales, sous-cutanées, intramusculaires, sublinguales et rectales. Globalement, une immunisation mucoale semble la plus efficace dans la prévention d'infections génitales, y compris par *C. trachomatis*.

### FUTUR: AURA-T-ON UN VACCIN EFFICACE?

Le développement d'un vaccin anti-*C. trachomatis* efficace dépend de plusieurs paramètres. Les études fondamentales sur les aspects moléculaires de l'interaction entre *C. trachomatis* et la cellule hôte permettent de déterminer les cibles des vaccins. Parallèlement, une meilleure compréhension du fonctionnement du système immunitaire associé aux muqueuses du tractus génital permettra de mieux caractériser la réponse immunitaire et les cellules impliquées dans la création d'une protection à long terme.

Le fait que certains individus développent une protection efficace après une première infection suggère que le développement d'un vaccin est faisable. De même, des résultats encourageants ont été obtenus avec les modèles



animaux. De nouvelles techniques de biologie moléculaire ont récemment permis de manipuler génétiquement *Chlamydia*. Ainsi, le développement de souches atténuées, dont les gènes codant les facultés pathogènes ont été inactivés, pourrait permettre la mise au point de vaccins candidats sûrs. Une autre stratégie de recherche reposera sur le développement de vaccins focalisés sur un ou une combinaison d'antigènes. Le cycle de réplication de *C. trachomatis* est complexe et nécessite l'action de plusieurs effecteurs pour développer l'infection. Un vaccin ciblant simultanément plusieurs de ces effecteurs augmenterait les chances d'une protection efficace. Les progrès dans le développement des adjuvants et l'administration de ces molécules vont favoriser cette tâche.

### UNE NETTE AVANCÉE?

Des résultats très encourageants pour le développement d'un vaccin efficace ont été publiés récemment dans le journal *Science*.<sup>17</sup> En utilisant des vaccins composés de *C. trachomatis* inactivés par les UV et d'adjuvants, les auteurs ont réussi à induire une protection immunitaire contre l'infection dans un modèle d'infection de souris. Il est intéressant de noter que sans adjuvants, un phénomène d'hypersensibilité a été observé, en analogie avec les tests chez l'homme. Une protection efficace a été observée seulement si l'administration du vaccin était faite par voie vaginale, indiquant que la voie d'immunisation joue aussi un rôle essentiel. En utilisant le même vaccin, une administration sous-cutanée n'a pas permis une protection satisfaisante contre une réinfection. L'analyse des différentes populations des lymphocytes T CD4+ (lymphocytes auxiliaires qui ont un rôle d'intermédiaires de la réponse immunitaire) a permis aux auteurs de conclure que deux vagues d'activation de lymphocytes T spécifiques sont importantes pour le développement d'une protection efficace. Lors de la première vague, une petite population de lymphocytes T CD4+ était induite localement au niveau de la muqueuse utérine. Cette réponse joue un rôle primaire pour une protection des voies génitales. Par contre, la deuxième vague induisait une prolifération plus importante de lymphocytes T CD4+ localisés dans le sang et les tissus lymphoïdes et donnait une protection efficace contre une réinfection.

### DE NOMBREUSES QUESTIONS

De nombreuses questions subsistent, à la fois techniques et éthiques. Quelle voie de vaccination et combien de doses seront optimales? Une administration par voie muqueuse, systémique ou une combinaison des deux devra-t-elle être utilisée? Combien de doses et à quels intervalles? A quel âge devra-t-on proposer la vaccination? Un vaccin prophylactique contre *Chlamydia* devra être administré avant l'infection potentielle, ce qui signifie généralement avant l'adolescence, et de préférence avant l'activité sexuelle. Le vaccin devra être suffisamment efficace pour fournir une protection tout au long de la vie sexuelle, ce qui peut signifier des doses vaccinales de rappel. Qui devra se faire vacciner? Hommes, femmes ou les deux sexes? Si les programmes de vaccination étaient uniquement destinés aux femmes,

la justification viendrait du fait que la morbidité et la mortalité liées à *Chlamydia* sont plus élevées chez les femmes (stérilité et grossesse extra-utérine). Inclure les hommes permettrait de diminuer encore la prévalence de *C. trachomatis* dans la population et indirectement améliorer la protection des femmes. Finalement, qui assumera le coût d'une vaccination pour prévenir une infection principalement asymptomatique, silencieuse et chronique? Comment convaincre les gouvernements que l'épidémie actuelle de *C. trachomatis* aura un énorme impact financier futur en termes d'infertilité, d'accouchement prématuré et de traitement en urgence de grossesses extra-utérines? Le développement d'un vaccin devrait désormais être considéré comme une priorité de santé publique.

### CONCLUSION

En plus d'être l'infection bactérienne sexuellement transmise la plus fréquente, *C. trachomatis* est la principale cause infectieuse de cécité. Concernant l'infection génitale, environ 90% des personnes infectées ne présentent aucun symptôme. Les programmes de dépistage pour les personnes à risque ont cependant échoué à réduire l'incidence des infections. Il a même été suggéré que la détection et le traitement précoce de l'infection à *Chlamydia* augmenteraient son incidence en empêchant le développement d'une immunité protectrice. Un vaccin contre *Chlamydia* serait d'un grand intérêt de santé publique. Dans les années 1960, des organismes entiers inactivés ou vivants atténués ont été utilisés dans les premiers et seuls essais cliniques publiés. Ces essais ont montré qu'il était possible d'induire une immunité à court terme et ainsi réduire les séquelles d'une infection chronique. Cependant, la vaccination pourrait être à l'origine d'une réponse inflammatoire plus sévère chez certains patients lors d'infections ultérieures. La recherche actuelle, y compris celle effectuée dans notre laboratoire, vise à trouver de nouveaux antigènes et adjuvants. Notre meilleure compréhension de la pathogenèse et la possibilité de manipuler génétiquement *Chlamydia* sont susceptibles d'accélérer le développement d'un vaccin sûr et efficace. ■

#### Remerciements

Nous remercions Karine Lepigeon et Julie Chenal pour la relecture de cet article et sa figure.

#### Conflits d'intérêts

David Baud est soutenu par le Fonds National Suisse (SNSF grant number 310030\_156169/1), la Fondation Divesa et la Fondation Leenaards au travers de la «Bourse pour la relève académique».



### Implications pratiques

- > Une infection à *Chlamydia trachomatis* reste souvent asymptomatique, mais peut induire des complications sur le haut appareil génital féminin (grossesse extra-utérine, stérilité tubaire)
- > Son risque de transmission «à bas bruit» fait de *C. trachomatis* un enjeu de santé publique surtout chez les sujets les plus jeunes
- > Le développement d'un vaccin anti-*Chlamydia* est primordial au vu de l'augmentation du nombre d'infections à *C. trachomatis* dans le monde

### Bibliographie

- 1 \*\* Baud D, Greub G. Intracellular bacteria and adverse pregnancy outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1312-22.
- 2 Owusu-Edusei K, Chesson HW, Gift TL, et al. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:197-201.
- 3 \* Baud D, Kebbi C, Kulling JP, Greub G. Seroprevalence of different Chlamydia-like organisms in an asymptomatic population. *Clin Microbiol Infect* 2009;15(Suppl. 2):213-5.
- 4 Hornung S, Thuong BC, Gyger J, et al. Role of Chlamydia trachomatis and emerging Chlamydia-related bacteria in ectopic pregnancy in Vietnam. *Epidemiol Infect* 2015;143:2635-8.
- 5 Baud D, Goy G, Jaton K, et al. Role of Chlamydia trachomatis in miscarriage. *Emerg Infect Dis* 2011;17:1630-5.
- 6 Baud D, Thomas V, Arafa A, Regan L, Greub G. Waddlia chondrophila, a potential agent of human fetal death. *Emerg Infect Dis* 2007;13:1239-43.
- 7 Baud D, Regan L, Greub G. Comparison of five commercial serological tests for the detection of anti-Chlamydia trachomatis antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:669-75.
- 8 Brunham RC, Pourbohloul B, Mak S, White R, Rekart ML. The unexpected impact of a Chlamydia trachomatis infection control program on susceptibility to reinfection. *J Infect Dis* 2005;192:1836-44.
- 9 \* Baud D, Regan L, Greub G. Emerging role of Chlamydia and Chlamydia-like organisms in adverse pregnancy outcomes. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:70-6.
- 10 \*\* Vasilevsky S, Greub G, Nardelli-Haeffiger D, Baud D. Genital Chlamydia trachomatis: understanding the roles of innate and adaptive immunity in vaccine research. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:346-70.
- 11 Entrican G, Wheelhouse N, Wattedgedera SR, Longbottom D. New challenges for vaccination to prevent chlamydial abortion in sheep. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2012;35:271-6.
- 12 Grayston JT, Woolridge RL, Wang SP, et al. Field studies of protection from infection by experimental trachoma virus vaccine in preschool-aged children on Taiwan. *Proc Soc Exp Biol Med* 1963;112:589-95.
- 13 Pal S, Theodor I, Peterson EM, de la Maza LM. Immunization with the Chlamydia trachomatis mouse pneumonitis major outer membrane protein can elicit a protective immune response against a genital challenge. *Infect Immun* 2001;69:6240-7.
- 14 Kalbina I, Wallin A, Lindh I, et al. A novel chimeric MOMP antigen expressed in Escherichia coli, Arabidopsis thaliana, and Daucus carota as a potential Chlamydia trachomatis vaccine candidate. *Protein Expr Purif* 2011;80:194-202.
- 15 Sun G, Pal S, Weiland J, Peterson EM, de la Maza LM. Protection against an intranasal challenge by vaccines formulated with native and recombinant preparations of the Chlamydia trachomatis major outer membrane protein. *Vaccine* 2009;27:5020-5.
- 16 Becker E, Hegemann JH. All subtypes of the Pmp adhesin family are implicated in chlamydial virulence and show species-specific function. *Microbiologyopen* 2014;3:544-56.
- 17 \*\* Stary G, Olive A, Radovic-Moreno AF, et al. VACCINES. A mucosal vaccine against Chlamydia trachomatis generates two waves of protective memory T cells. *Science* 2015;348:aaa8205.

\* à lire

\*\* à lire absolument