

Chlamydia : exemple d'infection persistante

Olivia Peuchant

CLASSIFICATION

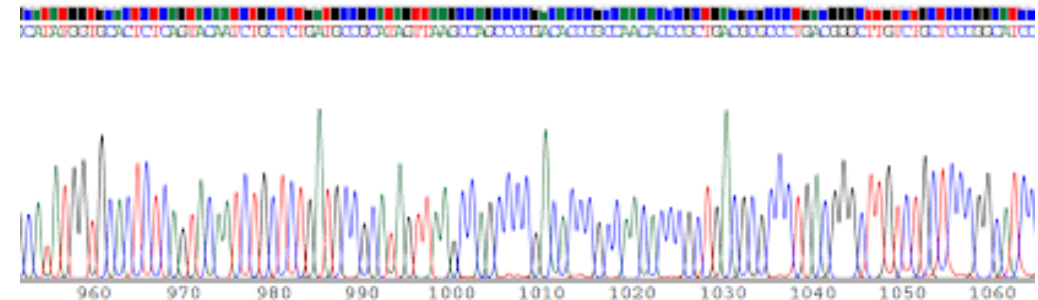
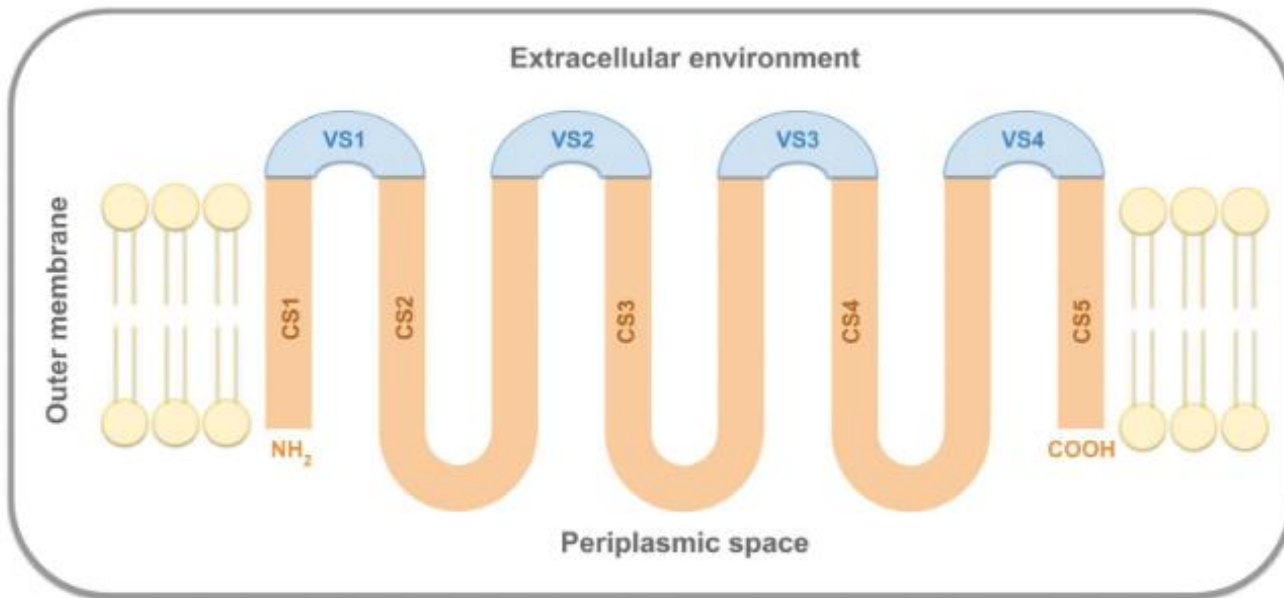
Ordre	Chamydiales				
Familles	<i>Chlamydiaceae</i>	<i>Parachlamydiaceae</i>	<i>Simkaniaceae</i>	<i>Waddliaceae</i>	
Genres	<i>Chlamydia</i>	<i>Parachlamydia</i>	<i>Simkania</i>	<i>Waddlia</i>	
Espèces	<i>C. trachomatis</i> 2 biovars: trachoma, LGV 18 sérovars <i>C. muridarum</i> <i>C. suis</i>	<i>C. pneumoniae</i> 3 biovars: twar, koala, equine <i>C. psittaci</i> <i>C. pecorum</i> <i>C. abortus</i> <i>C. felis</i> <i>C. caviae</i>	<i>P. acanthamoeba</i>	<i>S. negevensis</i>	<i>W. chondrophila</i>

MOMP - *C. trachomatis*

Protéine majeure membrane externe – gène *ompA*

Génovars

A,B, Ba, C
D, Da, E, F, G, H, I, J, Ja, K
L1, L2, L2a, L3



Séquençage du gène *ompA*

Infections humaines à *C. trachomatis*

Problèmes de santé publique et d'actualité



A-C



Trachome



D-K



Infections
Sexuellement
Transmises



L1-L3

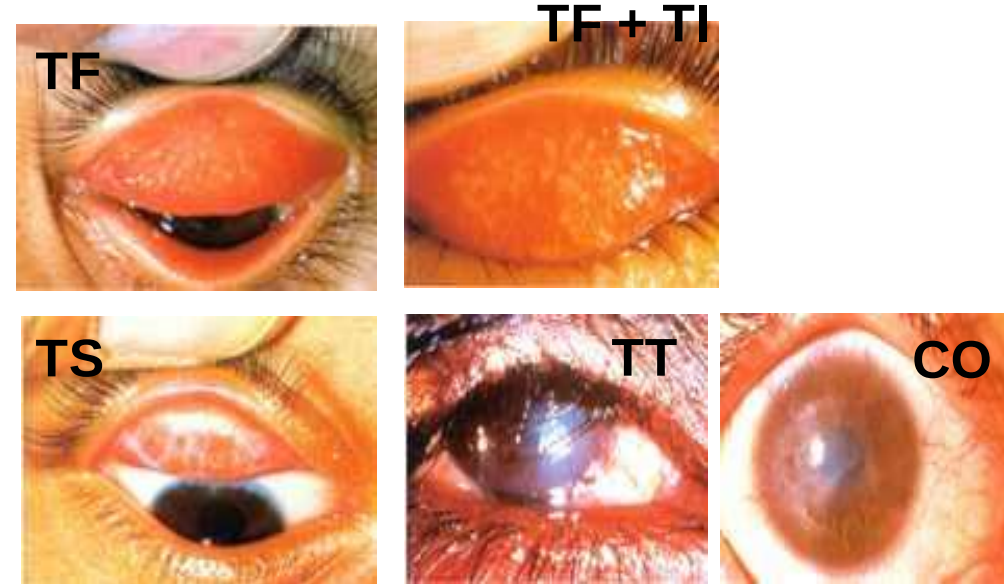


LGV

Pouvoir pathogène souches A – C : le trachome

- **Codification simplifiée de l'OMS**

- Inflammation trachomateuse folliculaire (TF)
- Inflammation trachomateuse intense (TI)
- Cicatrices conjonctivales trachomateuses (TS)
- Trichiasis trachomateux (TT)
- Opacité cornéenne (CO)



→ Problème de santé publique dans 44 pays et responsable de **cécité** et de **déficiences visuelles** pour environ 1,9 million de personnes.

→ En 2020, 137 millions de personnes vivent dans des zones d'endémie de trachome et risquent une cécité due au trachome.

IST à *C. trachomatis* (D à K)

Problèmes d'actualité

**La plus fréquente
des IST bactériennes**



**Taux de transmission
> 75% : TTT partenaire 💣**

Monde entier

Adolescents
Jeunes adultes
90 10⁶ cas /an

www.cdc.gov/std/chlamydia

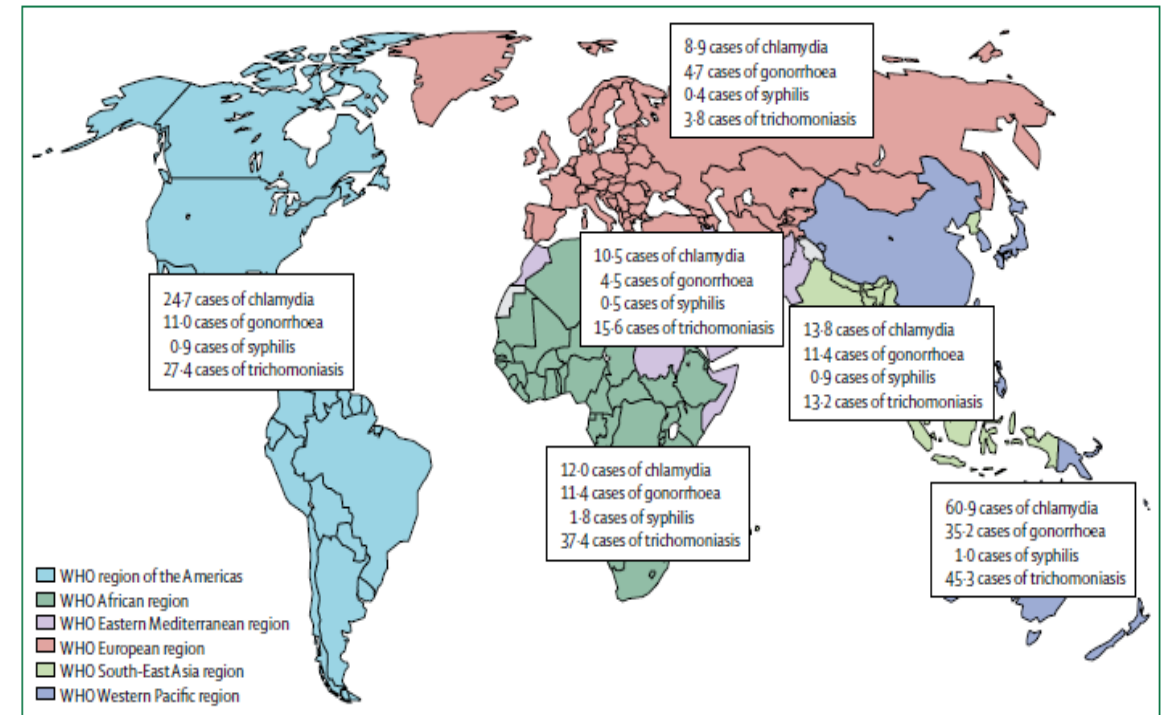
💣 **Complications** et séquelles féminines

WHO 2016: 376 millions de nouveau cas d'IST non virales dans le monde

Table 1.1. Global estimates of new cases of curable STIs in 2016

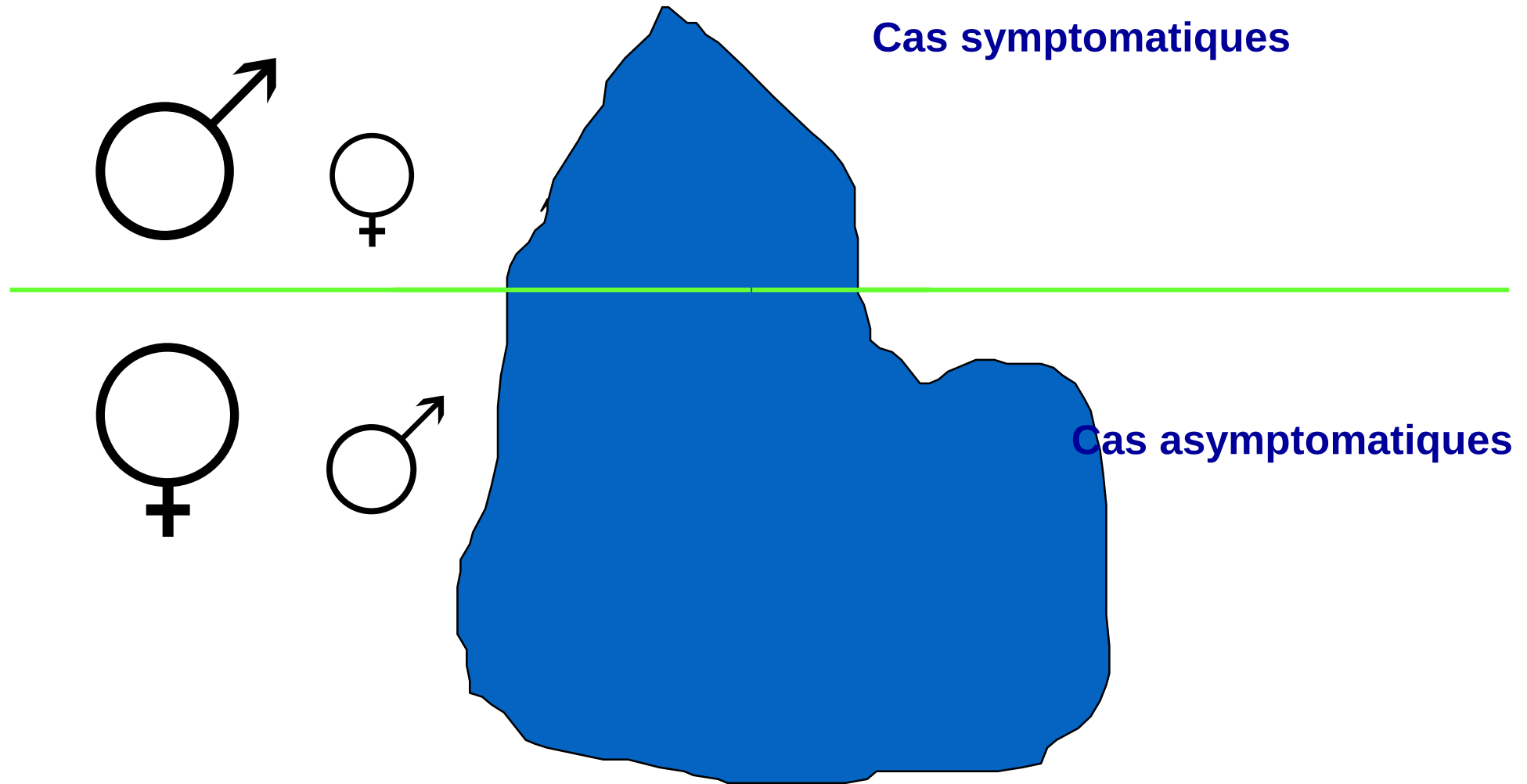
Sexually transmitted infection	No. (million)
Chlamydia	127
Gonorrhoea	87
Syphilis	6
Trichomoniasis	156
Total	376

Source: Rowley et al. 2018 (1)



Newman et al PLoS One 2015; Unemo, Bradshaw et al, Lancet Infect Dis, 2017;17:e235-79

Maladies sexuellement transmissibles



IST à *C. trachomatis* (D à K)



Infections souvent **asymptomatiques**



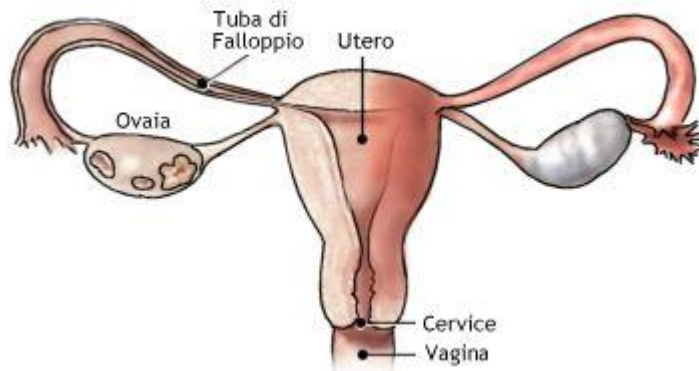
50% asymptomatiques
Urétrite



90% asymptomatiques
**Cervicite, urétrite,
Saignement lors des rapports
Douleurs pelviennes**

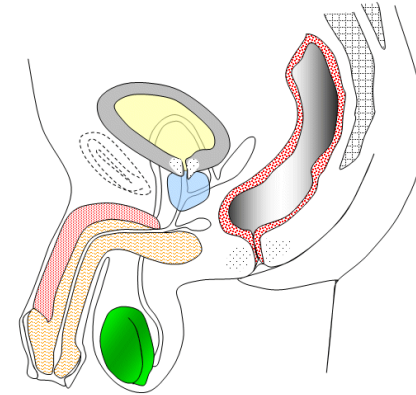
IST à *C. trachomatis* (D à K)

💣 Salpingite



Lésions immunopathologiques
Infertilité tubaire, GEU
10% complications

💣 Epididymite



💣 Rectite

IST à *C. trachomatis* (D à K)

Autres formes cliniques



Conjonctivite



Syndrome de Reiter



NNé

Transmission 75%
Conjonctivite
Pneumonie

La Lymphogranulomatose vénérienne ou maladie de Nicolas et Favre biovar LGV, souches L1 – L3

Signes cliniques : atteinte lymphatique et ganglionnaire

1ère phase : chancre 1 à 3 sem après le contage

2ème phase : adénite inguinale unilatérale
bubon ulcéré et fistulisé à la peau

3ème phase : lésions fibreuses génitales
destruction du tissu lymphatique
lymphoedeme génital (éléphantiasis)



Lymphogranulomatose vénérienne (L1-L3)

Anorectite aiguë

Tenesme,
douleur,
Pus, diarrhée



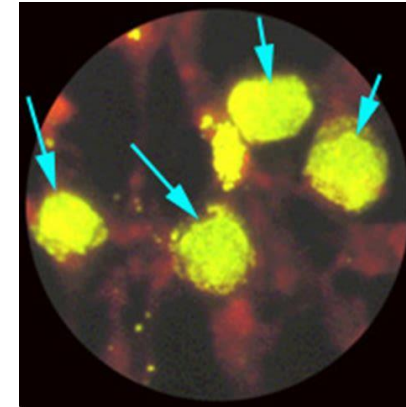
Adénite inguinale

± ulcération(s) ano-
génitale

Diagnostic des infections à *C. trachomatis*

→ Recherche directe

- Culture cellulaire
- **Amplification génique**
 - * sur tous types de prélèvements
 - * utilisation ++++

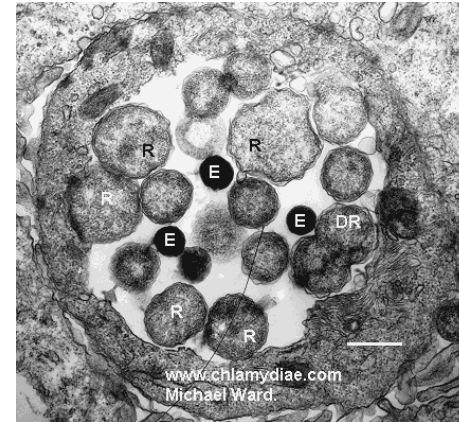


→ Recherche indirecte : sérologie

- Indications limitées aux infections hautes et bilan d'hypofertilité

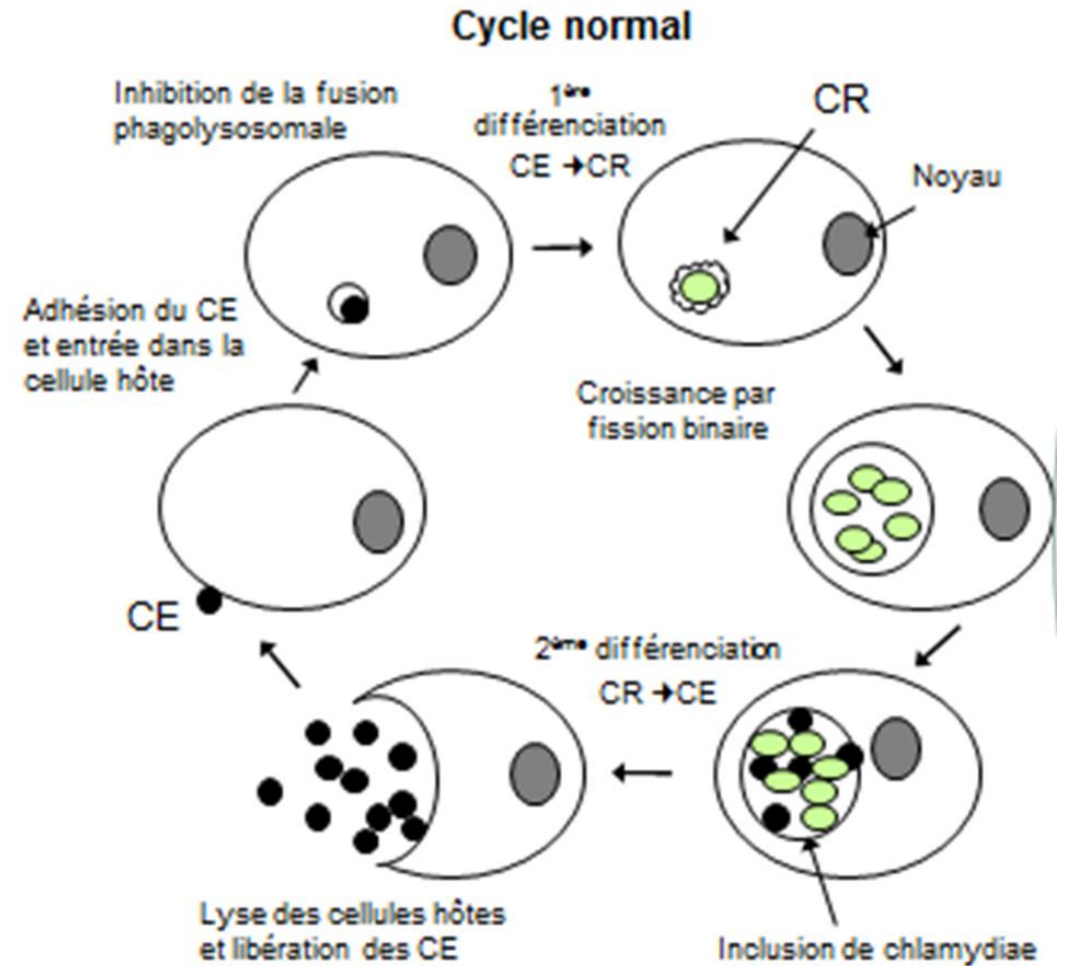
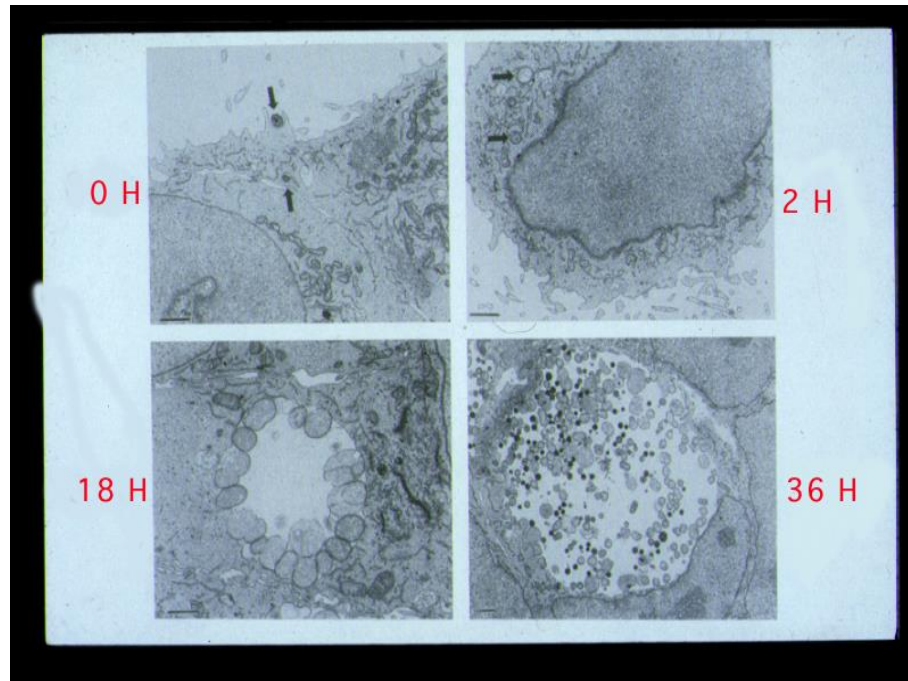
Caractéristiques bactériologiques

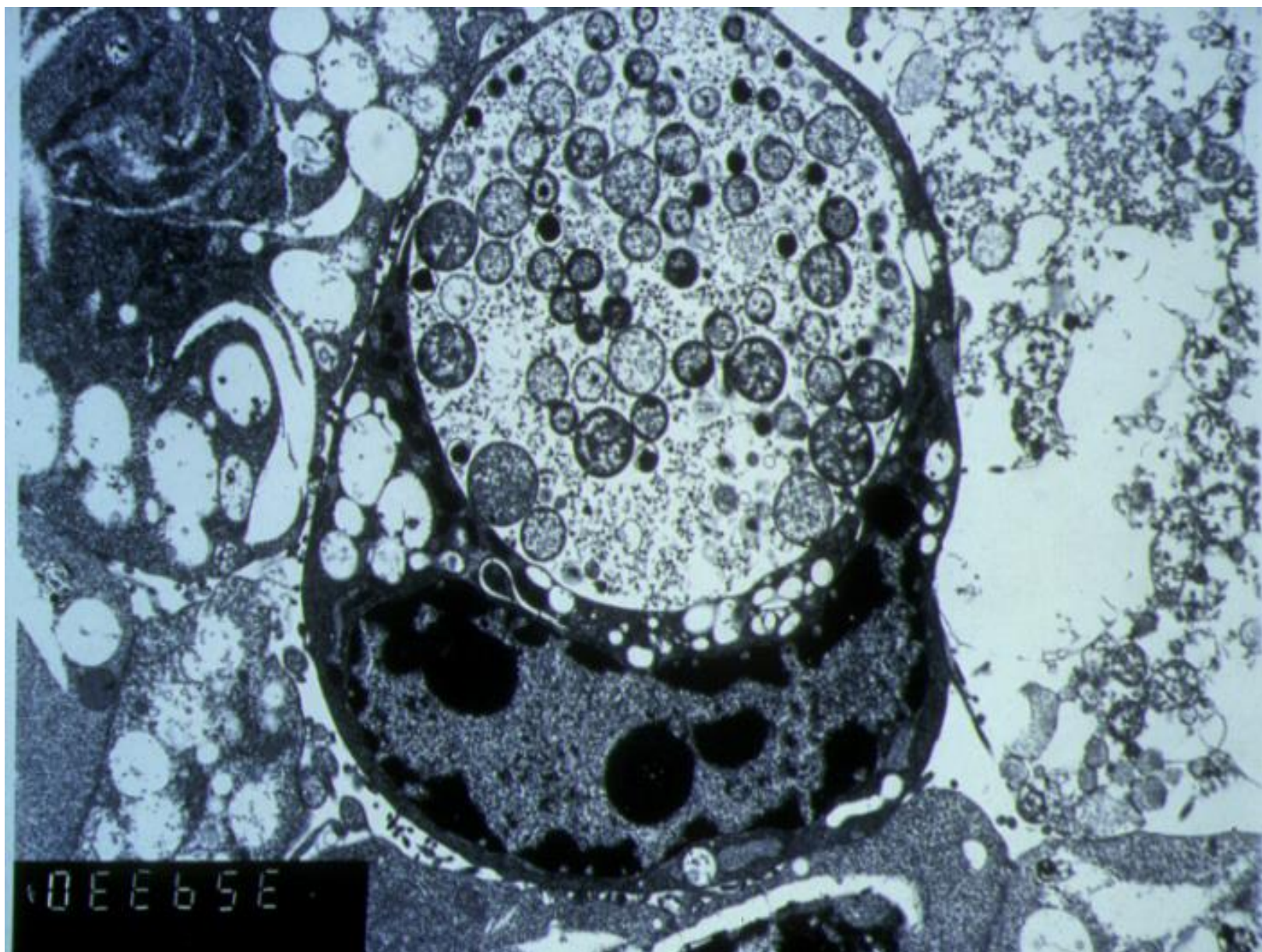
- Développement **intracellulaire** dans une inclusion
- Existe sous 2 formes :
 - **CE**, extracellulaire, infectieux, incapable de X°
 - **CR**, intracellulaire, non infectieux, forme de X°



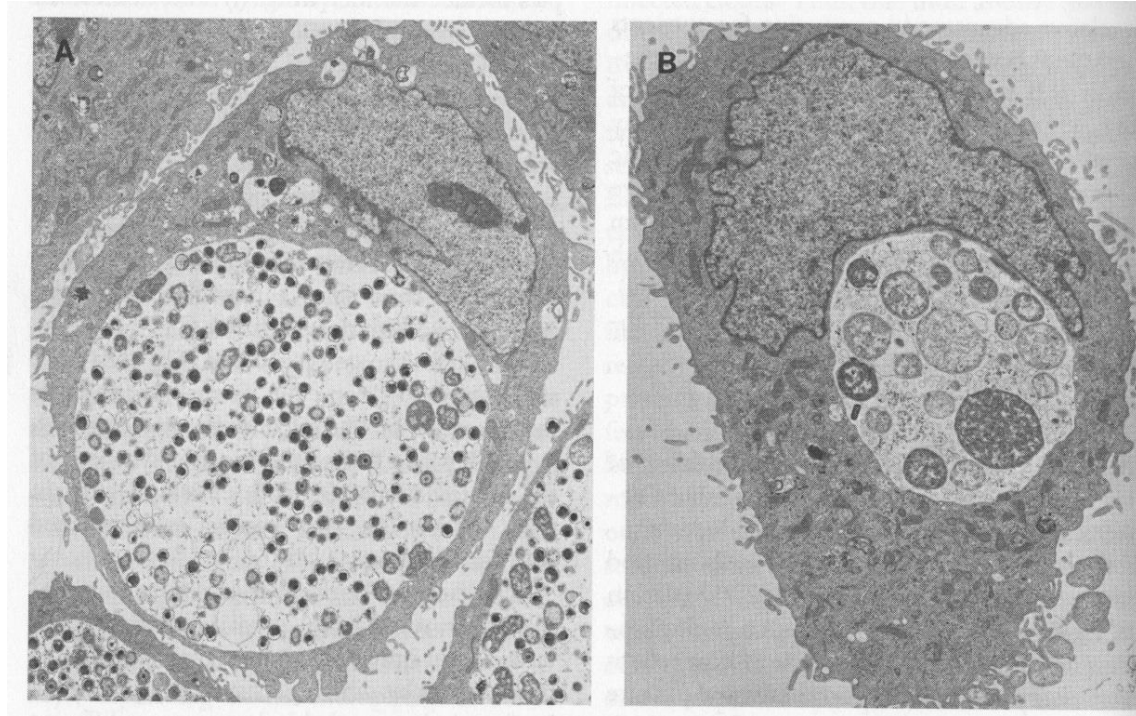
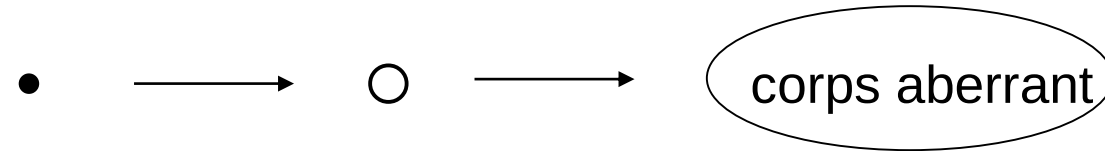
Caractéristiques bactériologiques

- Le CE adhère à la cellule (0h), pénètre (2h) et se transforme en CR, qui se multiplie (18h).
- Puis les CR se transforment en CE (36h)

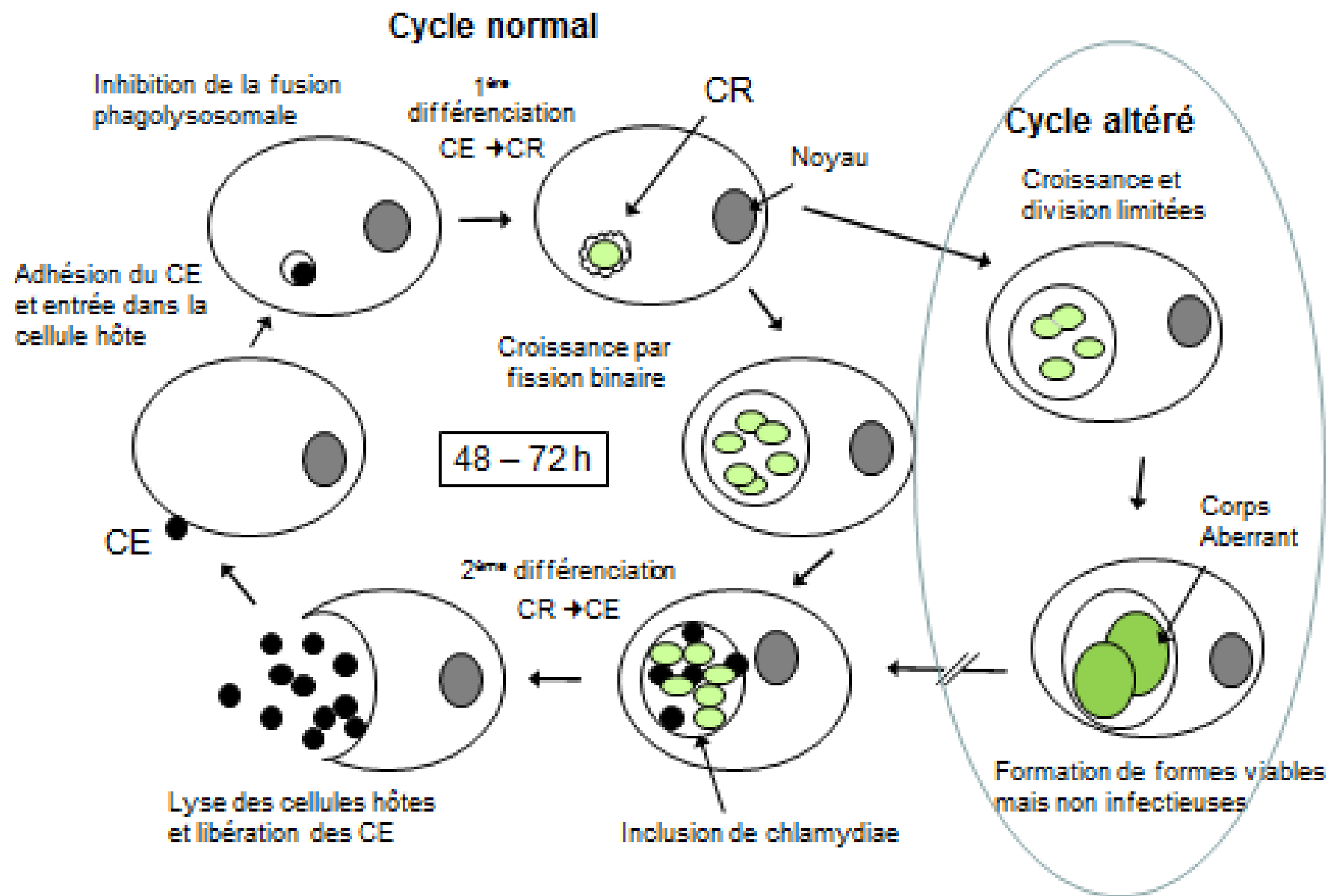




Notion de persistance

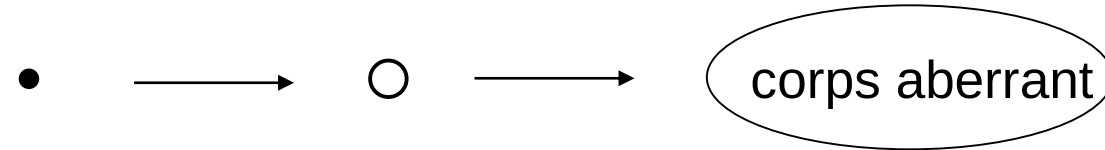


Altération du cycle : le CR ne se transforme pas en CE mais persiste en une forme **aberrante**



↗ hsp60
↘ MOMP

Notion de persistance



Facteurs *in vitro* : culture infectée persistante

- nutritionnels (carence en AA)
- antibiotiques (pénicilline G)
- immunitaires (cytokines, $\text{INF}\gamma$)

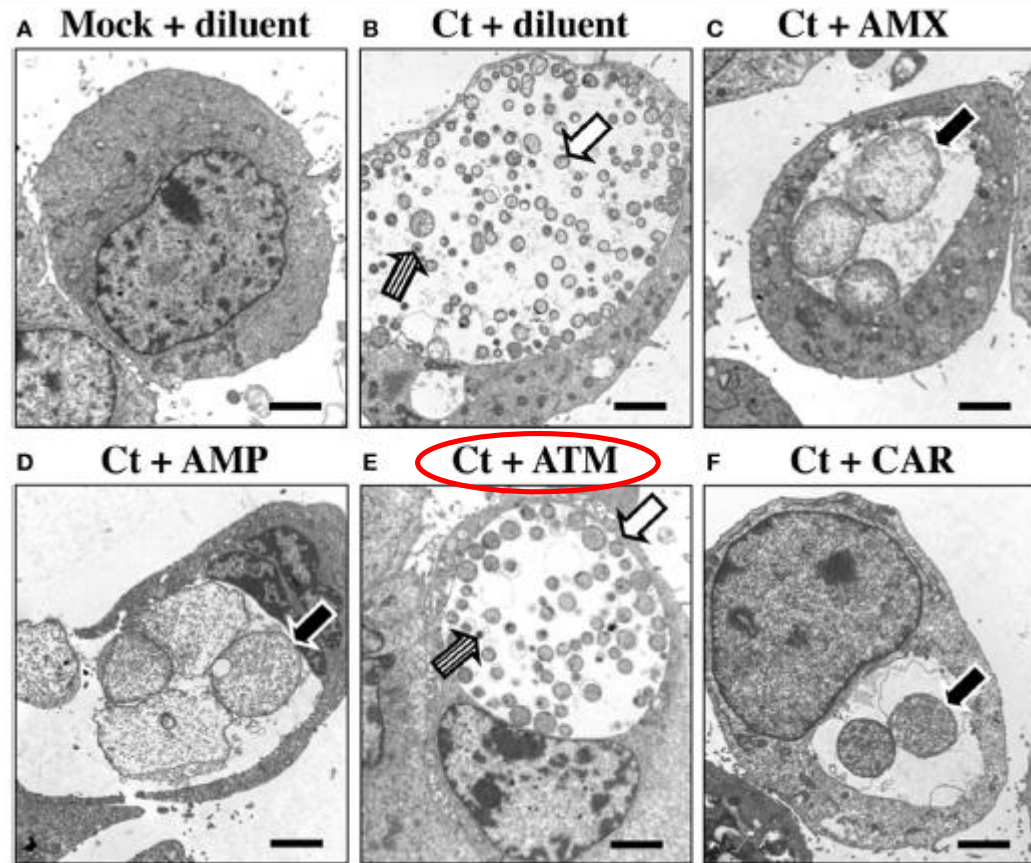
Facteurs *in vivo* : « infection chronique »

- arguments cliniques « infection chronique et séquellaire »
- arguments expérimentaux
- arguments biologiques (culture – PCR+)

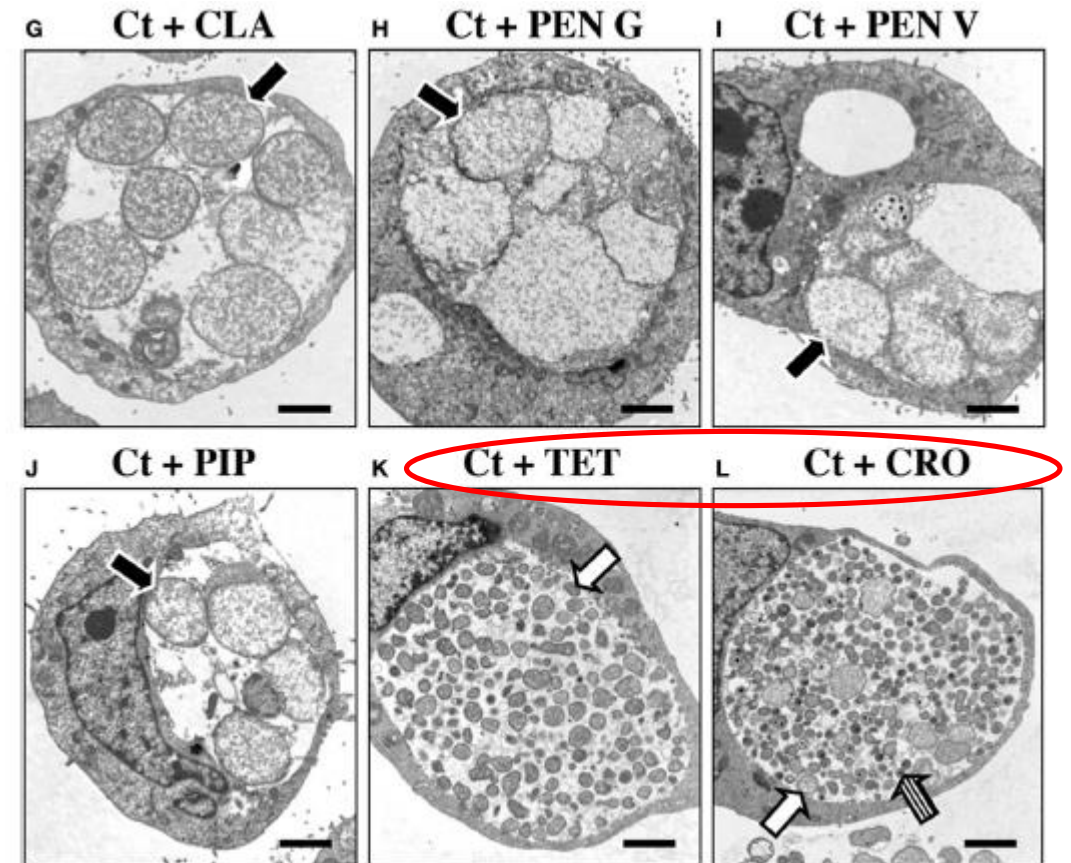
Persistence : arguments *in vitro*

→ Effets de β -lactamines

- Souche de *C. trachomatis* géovar E
- Antibiotiques introduits 24 h après infection des cellules (inclusions (~ situation *in vivo*))



AMX = amoxicilline; AMP=ampicilline; ATM =aztréonam; CAR = carbenicilline



CLA = acide clavulanique; PEN G= pénicilline G; PEN V =pénicilline V;
PIP =pipéracilline; TET = tétracycline; CRO = ceftriaxone

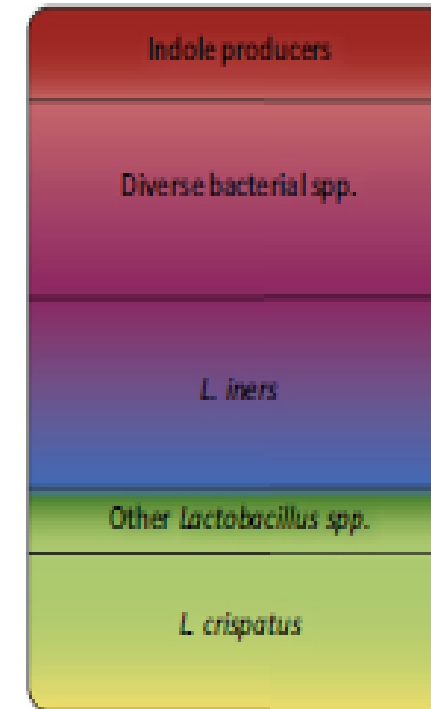
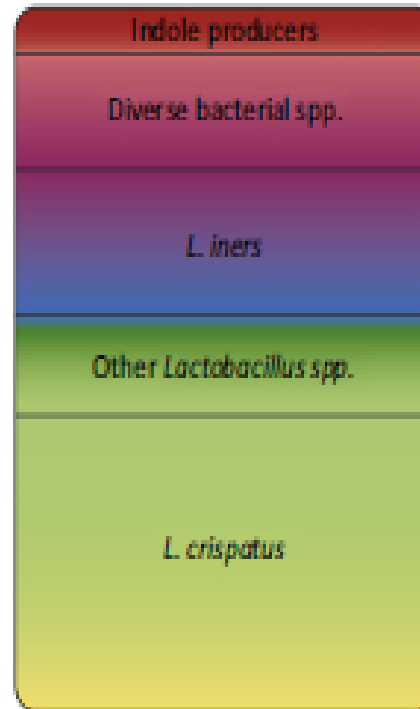
→ Rôle du tryptophane

- Influence du microbiote vaginal

→ *trpA*, *trpB* and *trpR* genes

↔ synthèse du **tryptophane**
à partir de **l'indole**
(Génovars D-K)

Rôle protecteur

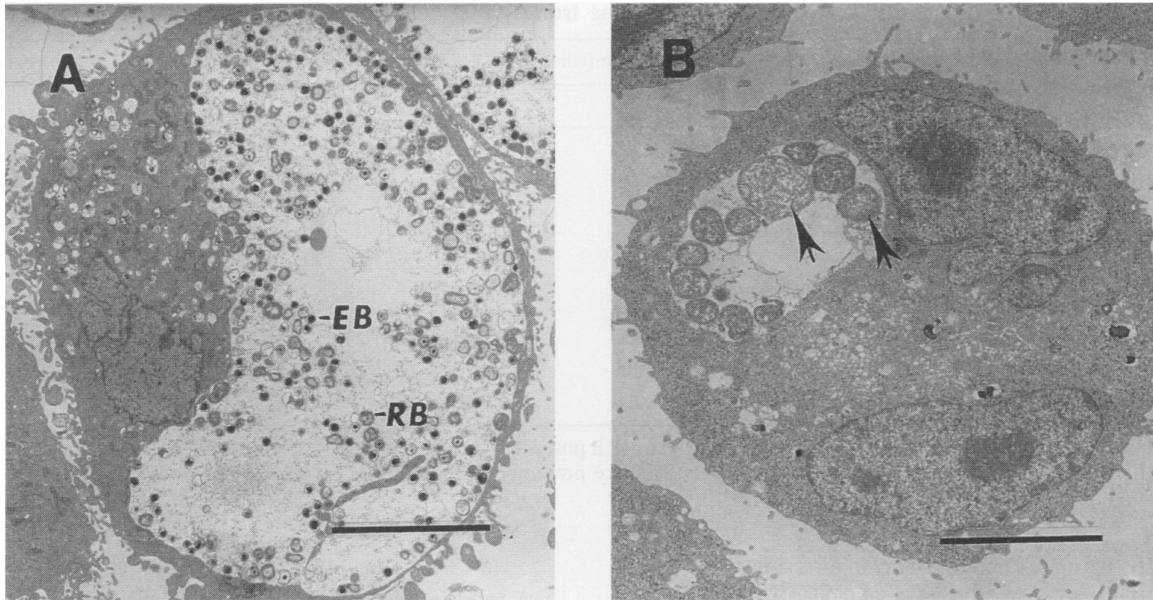


**Bactéries
productrices
d'indole**

➔ Persistance et $\text{INF}\gamma$

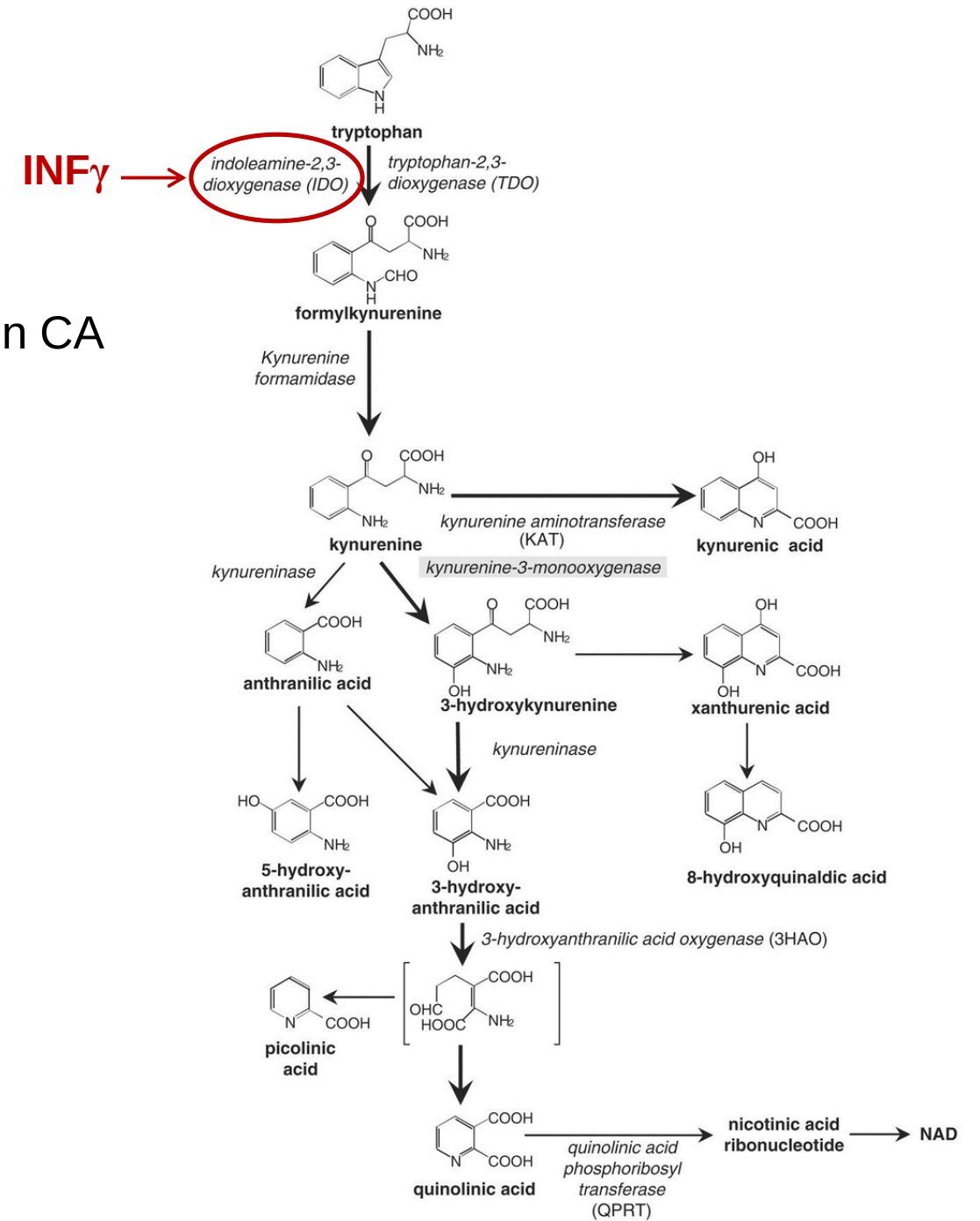
• $\text{INF}\gamma$ induit la production IDO-1

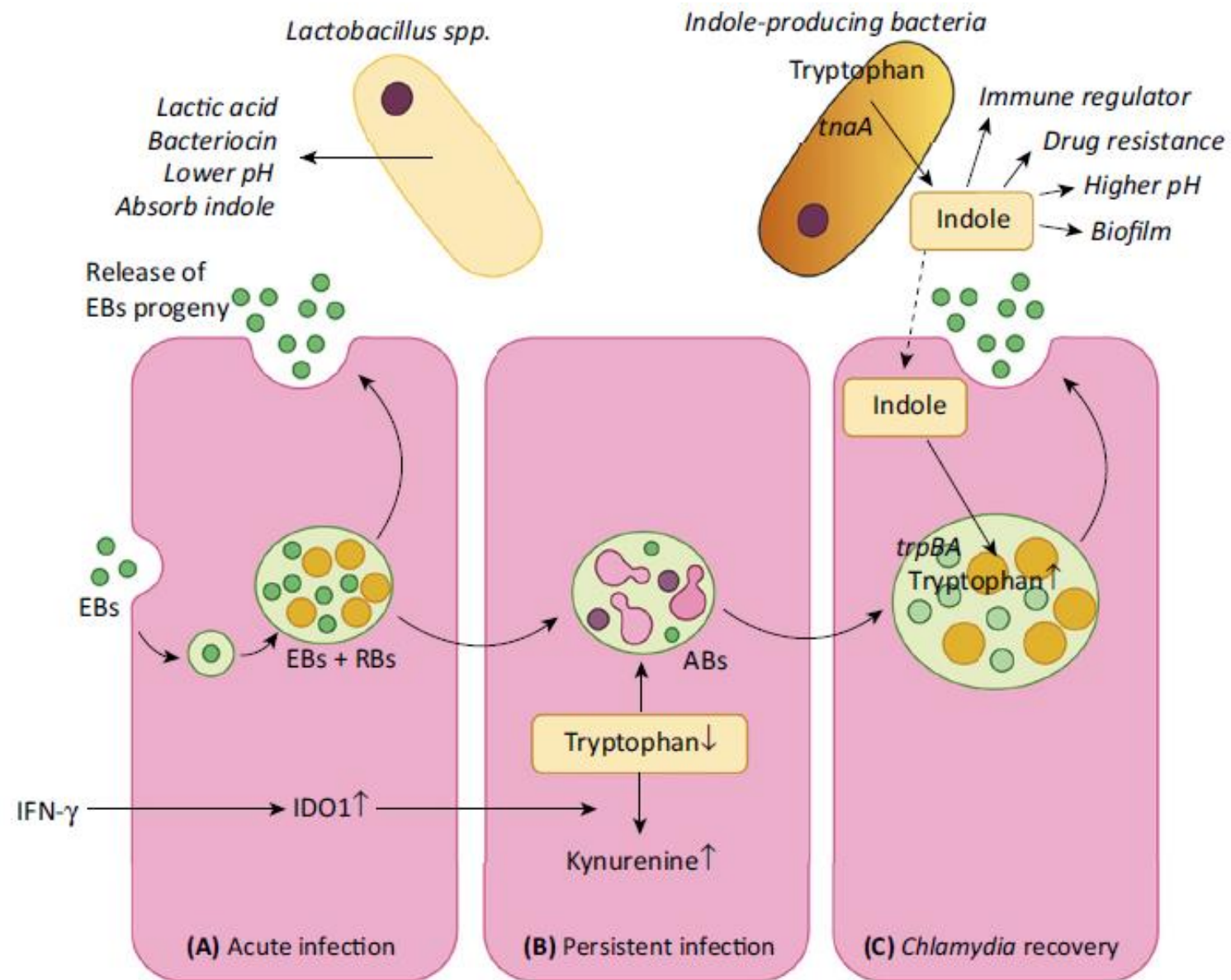
- ➔ Dégradation du Trp
- ➔ Soit mort des CR
- Soit Inhibition de la croissance des CR / formation CA



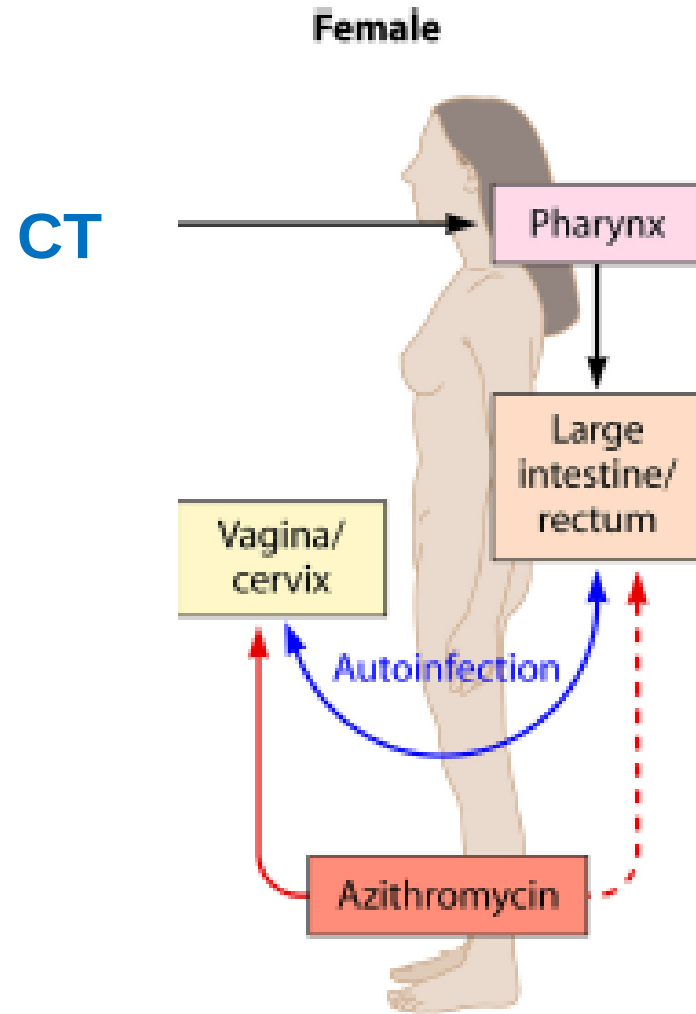
↗ Hsp 60
↘ MOMP

• Etat réversible





- Quel est le bénéfice des gènes *trpAB* pour les génovars uro-génitaux ?



Réservoir GI

- Bactéries GI: production indole +++
- Survie des chlamydiae - état persistant / chronique
- Explique PCR CT+ dans échantillons anaux chez patientes sans rapport sexuels anaux

GI = niche, échappement au système immunitaire

Auto-infection

- Rectum → vagin

- Polymorphisme du gène INF- γ

➤ [Int J STD AIDS](#). 2015 Nov;26(13):960-4. doi: 10.1177/0956462414563627. Epub 2014 Dec 12.

Interferon-gamma gene polymorphism influences the frequency of a *Chlamydia trachomatis* cervical infection in young women

José Eleutério Jr ¹, Rosiane A Teles ², Iara M Linhares ³, Neil Normand ⁴, Steven S Witkin ⁴

Etude SNP **+874 T/A** du gène codant l'INF- γ

Allèle A $\leftrightarrow$ plus fréquemment rencontré chez les patientes CT+

Allèle T $\leftrightarrow$ production d'INF- γ élevé $\leftrightarrow$ risque d'infection à CT **diminué**

➔ **Persistence et *C. trachomatis* 60-kDa Heat Shock Protein**

- Corps aberrant : **surexpression Hsp60**, relarguée dans le milieu extracellulaire
- Hsp60 = protéine **très conservée** eucaryotes/procaryotes
- Réponse immune à Hps60 CT ↔ auto-Ac à Hps60 Homme

- Cross-reactive epitopes

6 épitopes spécifiques
de *C. trachomatis*

7 épitopes « cross-réactive »
C. trachomatis / human

TABLE 1. Comparison of amino acid core sequences of *C. trachomatis* hsp60 peptide epitopes with that of human mitochondrial chaperonin 60 protein

Epitope ^a	Peptide sequence ^b
H ₁	²⁹ VTLGPKGRHVVI
E ₁	²⁷ **M*****T*I*
E ₂	⁹⁴ VLAEAIYTEGLR
E ₃	⁹² ***RS*AK**FE
H ₂	¹⁸¹ SANNDAEIGNLI
E ₄	¹⁴⁹ ***G*K****I*
E ₅	¹⁸⁸ DVVDGMNPNRGY
E ₆	¹⁸⁶ EIIE**K*D***
E ₇	²²⁸ SGIKDFLPVLQQ
H ₃	²²⁶ *S*QSIV*A*EI
E ₈	²⁶⁰ ATLVGNRIIRGGF
E ₉	²⁵⁸ S***L**LKV*L
E ₁₀	²⁸² GDRRKAMFEDIA
	²⁸⁰ **N**NQ*K*M*
	⁴¹¹ ILPGGGTALIRC
	⁴¹⁰ *VL***C**L**
	⁴³⁵ NEDEQIGARIVL
	⁴³² ***QK**IE*IK
	⁴⁵⁰ SAPLKQIAANAG
	⁴⁴⁷ KI*AMI**K***
	⁴⁵⁹ NAGKEGAIIFQQ
	⁴⁵⁶ ***V**SL*VEK
	⁴⁶⁴ GAIIFQQVMSRS
	⁴⁶¹ *SL*VEKI*QS*
	⁴⁷⁰ QVMSRSANEGYD
	⁴⁶⁷ KI*QS*SEV***

^a E₁ to E₁₀ signify epitopes defined with both rabbit and human antisera, and H₁, H₂, and H₃ represent epitopes seen only with human antisera.

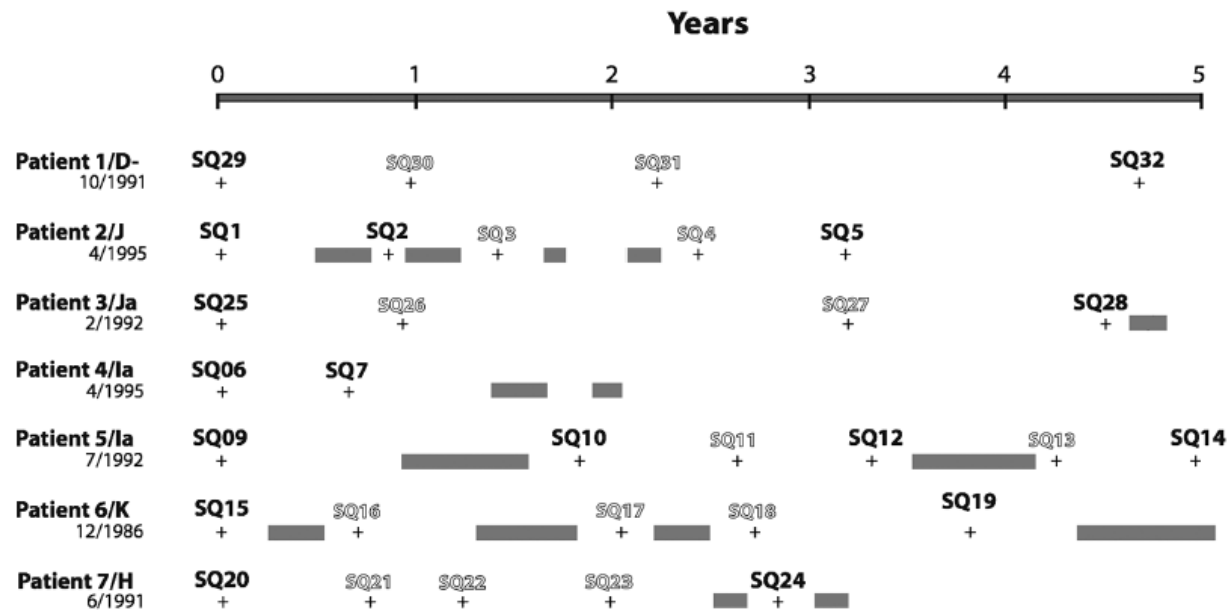
^b Top sequences are from *C. trachomatis* GroEL hsp60 (4), and bottom homologous sequences are from human mitochondrial chaperonin 60 protein (6).

➔ Séquelles de
l'infection à CT

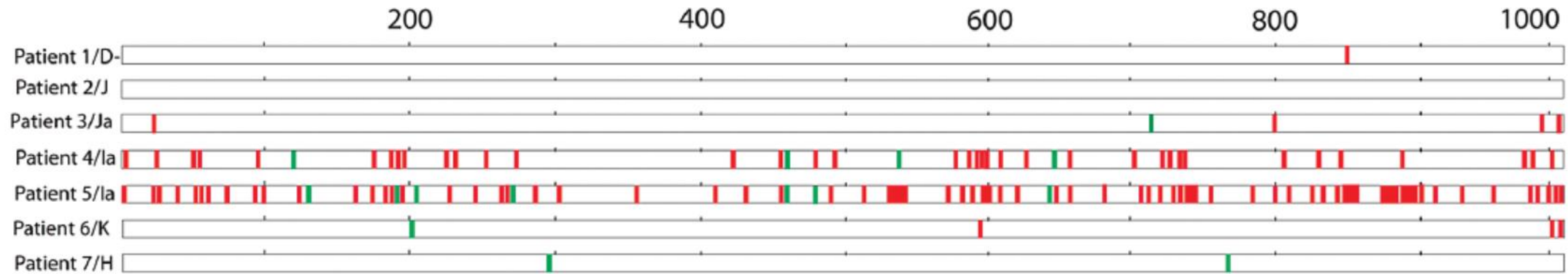
Persistence : arguments *in vivo*

➔ Arguments biologiques

- Détection d'ADN / ARN dans échantillons cliniques mais cultures négatives
- Séquençage de génomes
 - ❖ 7 patients avec infections répétées (1 à 5 ans)
 - ❖ Séquençage des génomes à chaque épisode infectieux



- ❖ Représentation linéaire des SNP (en rouge) et des insertions/délétions (vert) identifiées dans les génomes séquencés



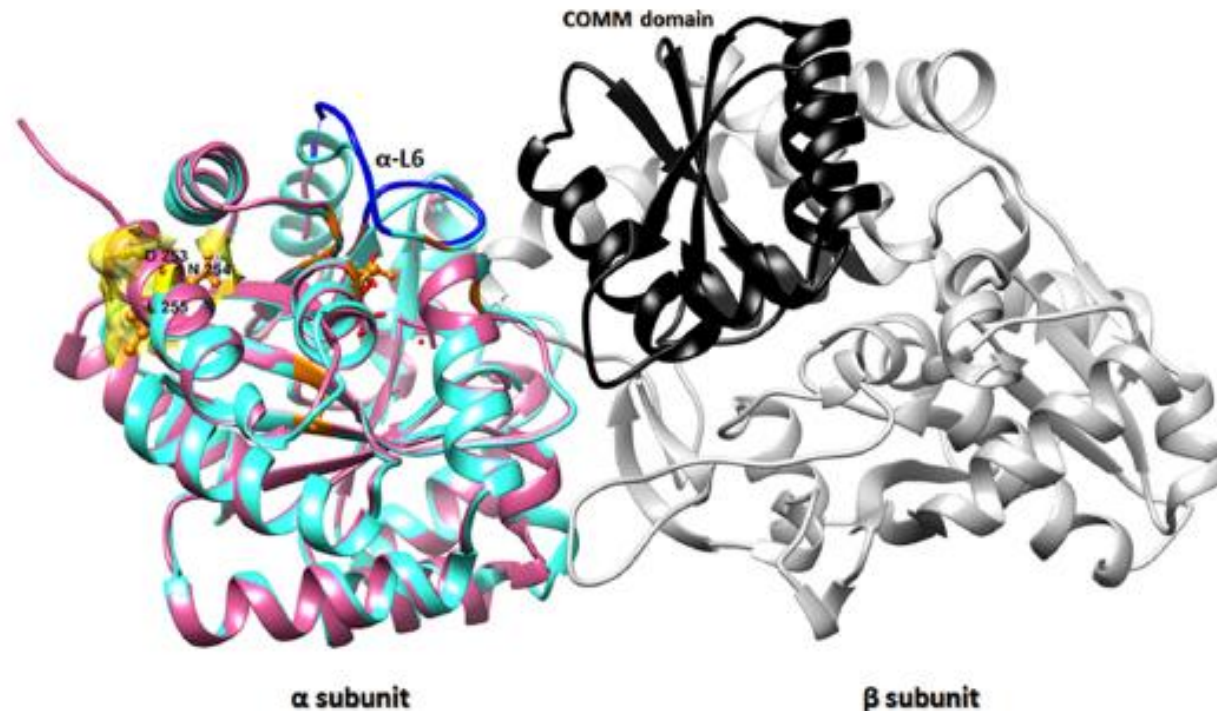
Patients 1, 2, 3, 6 et 7 : infectés avec la même souche pendant 3 à 5 ans.

Patients 4, 5 : multiples infections avec le même génotype

Persistence : arguments *in vivo*

→ Mutations dans le gène *trpA*

- Patiente ayant des épisodes d'infection à *C. trachomatis* récurrents depuis 4 ans malgré ttt AB
- Souche de géovar F
- Séquençage des génomes : strictement identique
- Mutations dans *trpA*, pas de synthèse de Trp à partir d'indole



Persistence : arguments *in vivo*

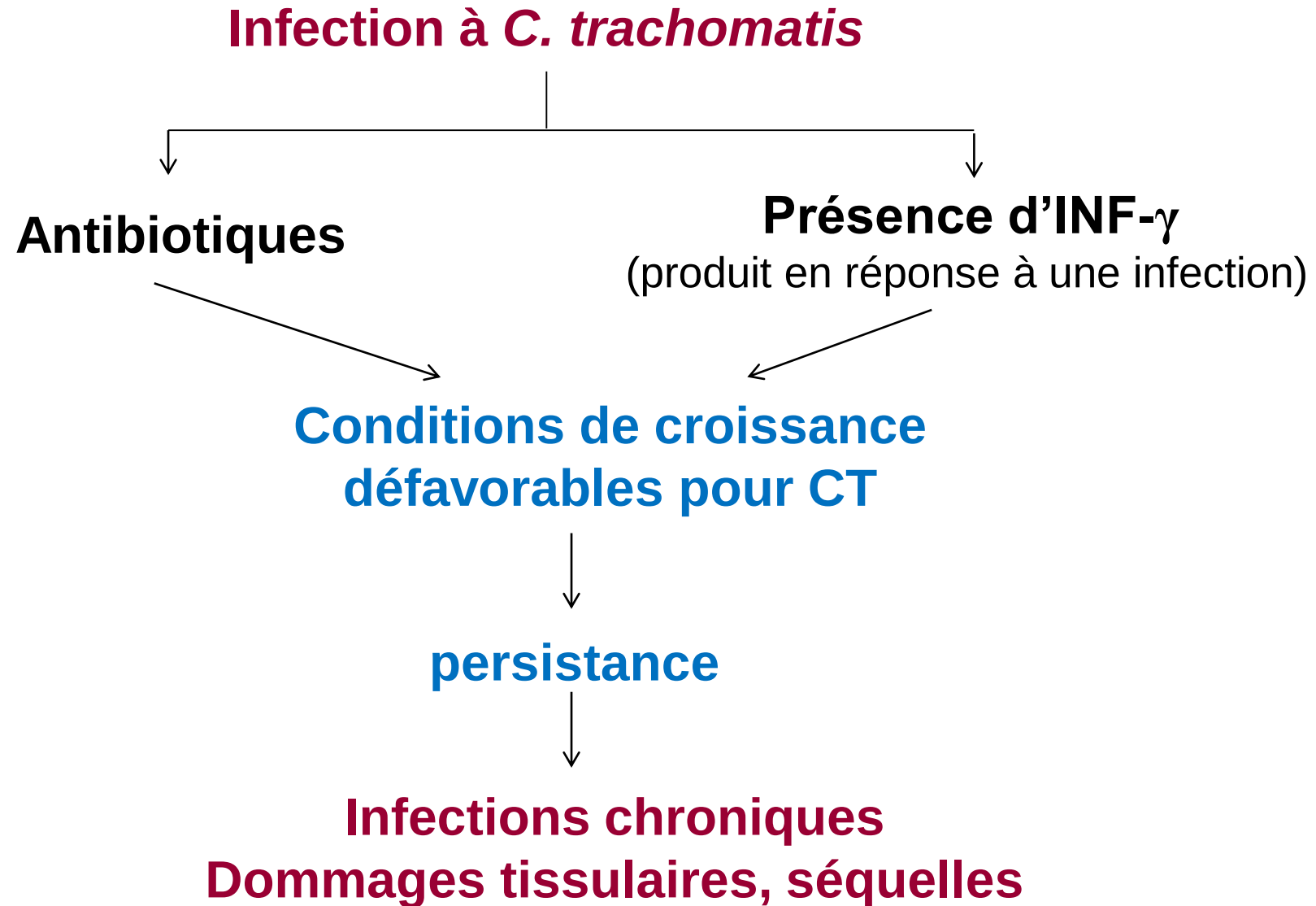
➔ Facteurs génétiques

- SNP associés aux IST

TABLE 1 Host SNPs associated with STI recognition immune signalling pathway.

Pathogen	Gene	SNP	Disease	Population	Frequency of alleles (associated study)	Reference
<i>Chlamydia trachomatis</i>	<i>TLR1</i>	rs5743618 G>T	CT infection	African American Women (n = 205)	Wildtype = 0.23 Mutant = 0.77	(10)
	<i>TLR4</i>	rs1927911 T>C	PID	African American Women (n = 205)	Wildtype = 0.49 Mutant = 0.51	(10)
	<i>TLR2</i>	-16934T/+2477G -1237C	CT infection	Caucasian Women (CT ⁺ n = 322; CT ⁻ n = 409)	Wildtype = 0.50 Mutant = 0.499/Wildtype = 0.95 Mutant = 0.0497	(11)
	<i>TLR9</i>	-1237T/+2848A	CT infection	Caucasian Women (CT ⁺ n = 322; CT ⁻ n = 409)	Wildtype = 0.47 Mutant = 0.53	(11)
	<i>NOD1</i>	rs6958571	CT infection	Caucasian Women (CT ⁺ n = 23; CT ⁻ n = 409)	Wildtype = 0.85 Mutant = 0.15	(12)
	<i>NOD1</i>	+32656T>G	CT infection	Caucasian Women (CT ⁺ n = 724; CT ⁻ n = 282)	Wildtype = 0.81 Mutant = 0.19	(13)
	<i>IL10</i>	-1082 A>G	Tubal factor infertility	Caucasian Women (CT ⁺ n = 724; CT ⁻ n = 282)	Wildtype = 0.54 Mutant = 0.46	(13)

Scénario persistance *in vivo*



Conséquences sur le diagnostic

	Infection aiguë	Infection chronique
Diagnostic direct		
culture	+	-
tests AG	+	-
tests AD/RN	+	+
Diagnostic indirect		
Ac antiMOMP/LPS	+	?
Ac antihsp 60	-	+

Conséquences sur le traitement

Mauvaise pénétration des antibiotiques
dans le site infecté
dans les formes aberrantes

Epidémiologie des infections à *C. trachomatis*

Incidence de l'infection à *C. trachomatis*

→ En population générale

2012

SURVEILLANCE AND OUTBREAK REPORTS

Incidence of gonococcal and chlamydial infections and coverage of two laboratory surveillance networks, France, 2012

G La Ruche (guyalaruche@hotmail.com)¹, Y Le Strat¹, M Fromage², B Berçot³, A Goubard⁴, B de Barbeyrac⁵, P Sednaoui⁶, E Cambau³, F Lot¹

15-49 ans :

77 000 cas soit **257/100 000**

2016

DONNÉES DE SURVEILLANCE



ESTIMATIONS NATIONALES ET RÉGIONALES
DU NOMBRE DE DIAGNOSTICS D'INFECTIONS
À CHLAMYDIA ET À GONOCOQUE EN FRANCE EN 2016

+ 15 ans:

267 097 cas soit **491/100 000**

X 3,4

➔ Chez les femmes enceintes



Contents lists available at ScienceDirect

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/diagmicrobio



Screening for *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, and *Mycoplasma genitalium* should it be integrated into routine pregnancy care in French young pregnant women?

O. Peuchant ^{a,b,c,*}, C. Le Roy ^{a,b}, C. Desveaux ^d, A. Paris ^d, J. Asselineau ^e, C. Maldonado ^e, G. Chêne ^e, J. Horovitz ^d,
D. Dallay ^d, B. de Barbeyrac ^{a,b,c,1}, C. Bébéar ^{a,b,c,1}

- Fin de grossesse:**

	2011		2013
18-44 ans(1004)	2,5%		
18-24 ans (165)	7,9%	↗	(143) 12,6%
- Orthogénie :**

	2012		2013
toutes (882)	12,5%		(1252) 12,2%
18-24 ans (561)	16,5%		(810) 14,6%

→ 18-24 ans : Chlamyweb (2012)



- **Essai contrôlé randomisé déployé sur internet visant à comparer :**
 - Une information et une orientation vers les systèmes de **dépistage traditionnels** (bras **contrôle**)
 - La proposition d'envoi d'un kit d'**auto-prélèvement** à domicile (bras **intervention**)

Taux de positivité **6,8%**

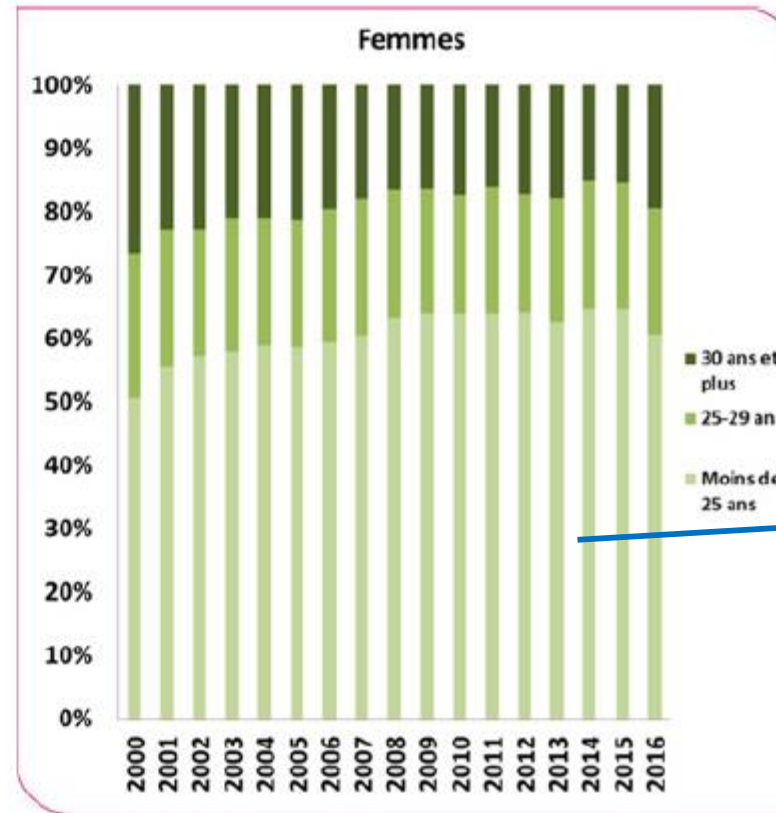
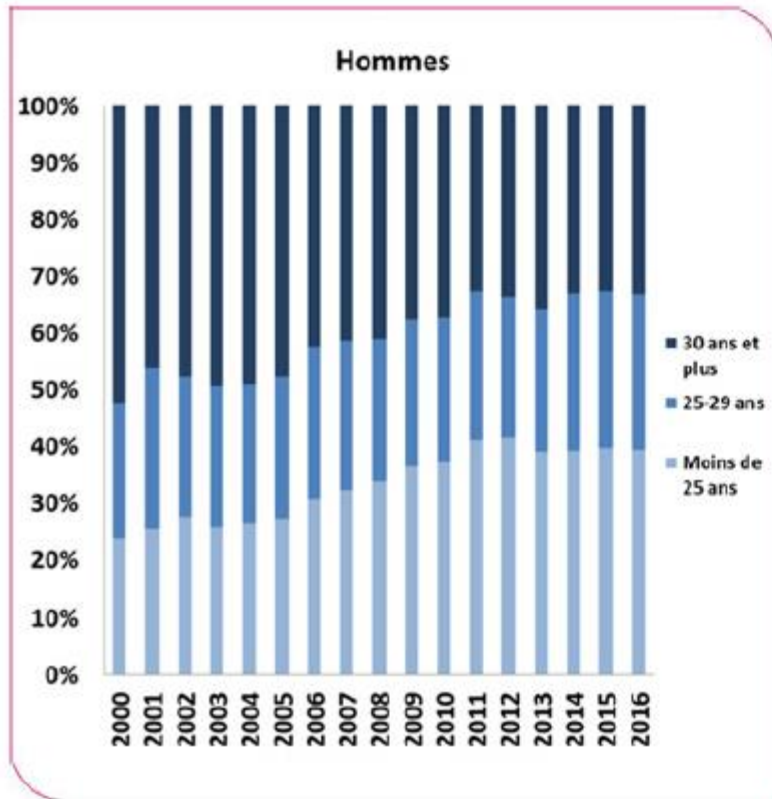
8,3% femmes (1311)

4,3% hommes (773)

Auto-prélèvement : acceptabilité +++



→ Réseau Rénachla (2000-2016)



**Femmes de
15-24 ans
sont les +
touchées**

Risque de complications



Recommandations : dépistage!

Objectif du dépistage

- Réduire le portage et la transmission dans la population (prévention primaire)
- Réduire le taux de complications graves (prévention secondaire)

Recommandations HAS actualisées 2018

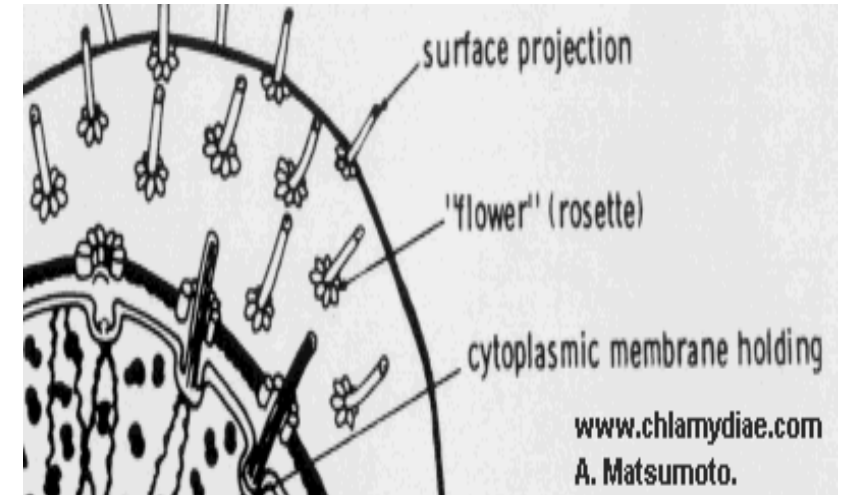
Lieux	Population	Modalités
CeGIDD CPEF Centres IVG Cabinets libéraux MG et gynécologie	<u>Dépistage opportuniste</u> Femmes sexuellement actives de 15-25 ans (y compris les femmes enceintes) <u>Dépistage opportuniste ciblé</u> Hommes avec FDR Femmes > 25 ans avec FDR Consultation pour IVG	- Par Biologie moléculaire - Auto prélèvements ou cliniciens - Rythme : Annuel si CT- 3-6 mois si CT+ - Pas de test de contrôle systématique (sauf femme enceinte) - TTT partenaire par la personne infectée

FDR : multipartenariat (au moins deux partenaires dans l'année), changement de partenaire récent, individus ou partenaires diagnostiqués avec une autre IST (NG, syphilis, VIH, *M. genitalium*), antécédents d'IST, HSH, personnes en situation de prostitution, après un viol

Caractéristiques bactériologiques

Génome

- Taille CT = 1042 Kb CP = 1230 kb
- Séquences connues : informations
 - Présence des gènes de PG
 - Système de sécrétion type III
 - Gènes pmp « polymorphic membrane protéine »



Mécanisme immunopathologique de l'infection à *Chlamydia*

