

Persistence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* : facteurs favorisants en Afrique subsaharienne. Une mini-revue.

Persistence of Chlamydia trachomatis infection: contributing factors in Sub Saharan Africa: A mini-review

Emmanuel Nzau-Ngoma¹, Eloge Ilunga-Mbaya¹,
Sandrine PW. Modia¹, Charly B. Bikuelo¹, Amos
Kusuman¹, Justin E. Mboloko¹

Correspondance

Emmanuel Nzau-Ngoma, MD, PhD

Courriel : emdango@gmail.com

Summary

Chlamydia trachomatis (CT) infection is the most prevalent transmitted sexual bacterial infection. Its management has become difficult because 50 % of infected men and 80 % of infected women are asymptomatic. In the asymptomatic stage, the persistence of the pathogen within the genital tract induces an important morbidity including pelvic pain, infertility and ectopic pregnancy. This persistence is supported by some factors that authors examine according to the Sub-Saharan Africa setting.

Keywords: chlamydia trachomatis, sexual transmitted bacterial infection, persistence, sub-saharan Africa

Received date: 16 March 2017

Accepted date: 03 December 2017

1 Département de Gynécologie-obstétrique,
Faculté de Médecine/Université de Kinshasa, DRC

Résumé

L'infection à *Chlamydia trachomatis* est la plus prévalente des infections bactériennes sexuellement transmissibles. Sa prise en charge est rendue difficile par le fait que 50 % des cas chez l'homme et jusqu'à 80 % chez la femme sont asymptomatiques. Pendant cette phase asymptomatique, la persistance du pathogène dans la filière génitale est à la base d'une morbidité importante se traduisant entre autres par les algies pelviennes, l'infertilité et les grossesses extra-utérines. Cette persistance est favorisée par certains facteurs que les auteurs examinent à la lumière de la réalité en Afrique subsaharienne.

Mots clés : *Chlamydia trachomatis*, infections sexuellement transmissibles, persistance, Afrique sub-saharienne

Reçu le 16 mars 2017

Accepté le 03 décembre 2017

Introduction

Le *Chlamydia trachomatis* (CT) est le pathogène le plus communément incriminé dans les infections sexuellement transmissibles (IST) bactériennes (1). A travers le monde 105,6 millions de nouveaux cas d'infection à CT ont été rapportés dans la population âgée de 15 à 49 ans en 2012 (2). Dans les pays en voie de développement et particulièrement ceux de l'Afrique Sub-saharienne (ASS), les données sur cette infection sont rares étant donné les moyens diagnostiques onéreux et souvent non disponibles.

Chez près de 80 % des femmes et 50 % des hommes, l'infection à CT peut rester asymptomatique (1). Cette absence d'expression clinique retarde le diagnostic, le traitement, favorise les infections à répétitions et la persistance du germe. En effet, le CT est le pathogène le plus souvent associé à la maladie inflammatoire pelvienne, aux douleurs pelviennes chroniques et à 30 à 70 % d'altérations tubaires dues aux IST (3). Les séquelles sur la reproduction féminine sont liées à l'atteinte de la motilité des cils tubaires et d'autres altérations pouvant conduire aux grossesses extra-utérines et à l'infertilité (4).

La persistance du germe dans le tractus génital a fait l'objet de recherches *in vivo* et *in vitro* qui ont incriminé plusieurs facteurs, liés au mode de survie du CT, à l'individu, ainsi qu'au diagnostic et au traitement des patients (5).

L'objectif de ce travail était d'analyser les facteurs favorisant la persistance du CT dans le contexte de l'ASS. Cette analyse permettra de mettre en exergue certains facteurs sur lesquels des actions individuelles et étatiques devraient être entreprises pour contrecarrer la persistance du CT qui est source de complications parfois mortelles telles que la grossesse extra-utérine.

L'Afrique subsaharienne face aux facteurs de persistance

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) indique que les IST ont une incidence de 240/1000 en ASS et reste la plus élevée dans le monde (2). Dans certaines villes africaines telles que Accra (Ghana), Maiduguri (Nigeria), Khartoum (Soudan), Mwanza (Tanzanie) et Butembo (RDC), les prévalences de 4,9%, 9%, 10,4%, 6% et 9% ont été respectivement rapportées (6, 7). Une étude menée en Afrique du Sud, (8) a noté une prévalence de 16 % chez les femmes adultes fréquentant les structures sanitaires.

L'infection à CT est la plus commune des infections bactériennes sexuellement transmissibles et reste donc un véritable problème de santé publique compte tenu de ces multiples conséquences. Cette infection serait même un facteur de risque pour la transmission de HPV responsable du cancer du col et du VIH dont on connaît la prévalence en Afrique subsaharienne (6, 7, 8).

L'Afrique est désarmée face aux conséquences du CT (moyens diagnostiques limités et souvent inexistant, absence des moyens d'assistance médicale à la procréation lorsqu'une infertilité tubaire s'est installée, etc.), d'où la nécessité d'identifier les facteurs

pouvant conduire à ces conséquences et d'agir en amont.

Plusieurs facteurs favorisant la résistance ont été identifiés dans la littérature. Il s'agit notamment de l'usage abusif des antibiotiques, les carences nutritionnelles (fer, glucose, acides aminés), le rôle des cytokines pro inflammatoires, la carence en tryptophane, et les co-infections bactériennes, virales, parasitaires etc. (5).

Le processus infectieux, initié au niveau des cellules épithéliales de l'endocol et de l'urètre, débute par le corps élémentaire. Il s'attache et stimule son absorption par la cellule hôte. Ce corps élémentaire intériorisé se transforme en une forme intracellulaire de multiplication qui est le corps réticulé, non infectieux (5, 9). Il se multiplie par scission binaire et après 6 à 12 cycles de réplication, les produits se transforment en corps élémentaires qui sont alors libérés et peuvent commencer un nouveau cycle infectieux (5, 10).

Dans sa forme de chronicité, le CT se présente comme un corps aberrant ou de persistance dont la plupart de gènes sont inactifs, exception faite de celui qui code pour une protéine de 60 kDa appelée de ce fait ; Protéine de Choc Thermique 60 (HSP 60 : Heat Shock Protein 60). La HSP 60 est libérée en quantité dans le milieu extracellulaire. Cette libération induit localement au niveau des épithéliums, une réponse immunitaire pro inflammatoire (11). La HSP 60 présente une homologie de 50% avec la HSP 60 humaine (12), et par réaction croisée avec la HSP 60 humaine, il peut y avoir une réponse de type auto-immun qui peut être responsable des lésions de fibrose expliquant les obstructions tubaires (12), les adhérences pelviennes et la périhépatite chlamydienne (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis).

Rôle des antibiotiques

Il est souvent noté dans les communautés africaines, une utilisation inappropriée des médicaments, en particulier des antibiotiques, soit par automédication, soit par mésusage. Et en examinant le marché du médicament, il est marqué par le problème majeurs de faux médicaments qui peuvent être sous dosés ou même contenir un principe actif autre que celui supposé être vendu. En plus, parfois le personnel soignant non averti se permet de faire des prescriptions qui, alors sont incorrectes et représentent un danger permanent. Ces faits entraînent la faible disponibilité des antibiotiques au niveau des tissus ce qui dicterait les échecs thérapeutiques lesquels pourraient favoriser la persistance (12) du germe.

Le CT étant une bactérie intracellulaire obligatoire, les antibiotiques de choix dirigés contre ce pathogène sont ceux agissant sur la synthèse des protéines comme les cyclines, les macrolides, les quinolones et chez les femmes enceintes les pénicillines qui agissent sur la synthèse de la paroi bactérienne.

Bien que Low et Cowan (13) aient observé des taux de guérison pouvant aller jusqu'à 90%, des infections persistantes dues aux antibiotiques ont été rapportées par de nombreux auteurs (5, 10, 12, 14). Une étude américaine récente a appliquée l'imagerie à haute résolution des cellules vivantes pour étudier l'effet du traitement aux bêtalactamines sur la morphologie et la réplication chromosomique dans le cycle du développement du chlamydia (14). Elle a conclu qu'une exposition prolongée à la pénicilline G conduit à la formation à partir de la 4^{ème} division binaire des corps aberrants. Les études de ces événements ont confirmé la réplication du génome et la synthèse de l'ARNm qui agrandissent les corps réticulés de façon aberrante bien que la division cellulaire soit altérée (5). Une fois que la pénicilline a été supprimée et, après une

période de latence de 10 à 20 heures, le corps réticulé aberrant est revenu à la taille normale, a subi la division cellulaire et a muri vers les corps élémentaires.

Werringloer a évalué in vitro l'effet à long terme comparé entre la ciprofloxacine et l'ofloxacine (15). L'incubation des souches de chlamydia en présence de la ciprofloxacine a réussi à freiner le cycle de développement, mais aussi à donner des formes de persistance. Cet état a considérablement augmenté les concentrations de la HSP60. En effet, Dans sa forme de chronicité, la plupart de gènes du CT sont inactifs y compris celui de la MOMP, exception faite de celui qui code pour une protéine de 60 kDa appelée de ce fait ; Protéine de Choc Thermique 60 (HSP 60). La HSP 60 est libérée en quantité dans le milieu extracellulaire. Cette libération induit localement au niveau des épithéliums, une réponse immunitaire pro-inflammatoire (11). La HSP 60 présente une homologie de 50% avec la HSP 60 humaine (12), et par réaction croisée avec la HSP 60 humaine, on peut avoir une réponse de type auto-immun qui peut être responsable des lésions de fibrose expliquant les obstructions tubaires (11, 12), les adhérences pelviennes et la périhépatite chlamydienne (syndrome de Fitz-Hugh-Curtis). En retirant la ciprofloxacine du milieu, la reprise de la croissance a eu lieu.

Une observation parallèle avec l'ofloxacine a montré une bonne corrélation entre l'efficacité clinique et celle notée au laboratoire.

Le faible respect des doses de drogues pharmaceutiques et la faible disponibilité au niveau des tissus pourraient également concourir à la persistance (12).

Rôle des carences nutritionnelles

La persistance induite par les carences en acides aminés essentiels (tryptophane, cystéine) et les autres nutriments (fer, glucose) pourrait être l'un de grands facteurs de persistance du CT. Les statistiques montrent le

poids porté par l'Afrique subsaharienne quant à la malnutrition qui est responsable de plusieurs carences (2). La perte de fer pendant les menstruations et les grossesses ainsi que les accouchements exposent d'avantage les femmes pendant leurs années de procréation (5).

La carence en fer, en glucose et en acides aminés a été décrite comme un facteur favorisant la transformation des corps réticulés en corps aberrants, donc la persistance (5, 10). Des changements morphologiques vers le corps aberrant ont été rapportés lorsque les cellules épithéliales de l'endomètre infectées par le CT ont été exposées au deferoxamine (chélateur de fer) (10). Les formes de persistance ont été aussi observées devant un épuisement progressif de tous les acides aminés surtout le tryptophane et la cystéine. En plus, lorsque l'on soustrait le glucose du milieu de culture cellulaire, les souches de CT perdent temporairement leur infectivité et se transforment en corps morphologiquement anormaux à l'image de ceux observés devant un épuisement progressif des acides aminés.

Rôle de l'Interféron-gamma et du tryptophane

Des nombreux auteurs (10, 16, 17) ont étudié in vitro l'activité inhibitrice des cytokines pro inflammatoires sur le cycle du Chlamydia. En effet, l'infection à chlamydia induit une réponse immunitaire intense qui aboutit à une production des médiateurs pro*inflammatoires comme l'interféron-gamma (IFN γ). Celui-ci va activer l'indoleamine 2,3-dioxygénase qui est une enzyme qui catabolise le pool intracellulaire d'un acide aminé essentiel ; le tryptophane.

Ce dernier est indispensable au cycle du Chlamydia qui se transforme alors en corps aberrant (5, 9, 18). Donc un milieu riche en IFN γ fourni un moyen au Chlamydia d'échapper aux mécanismes de défense de

l'hôte. Cet effet est réversible lorsqu'on ajoute le tryptophane au milieu.

Un fait intéressant rapporté par Wyrick *et al* (5) ainsi que Vanover *et al* (9) est que certains sérotypes génitaux par rapport aux sérotypes oculaires, possèdent les gènes fonctionnels (tryp BA) qui codent pour l'enzyme tryptophane synthétase qui converti l'indole exogène en tryptophane et permet ainsi au Chlamydia d'échapper à l'effet de l'IFN γ (9, 17).

Les concentrations d'IFN γ entraînent la formation des corps aberrants qui sont déficients en MOMP mais qui conservent une surexpression des gènes *ct755* qui codent pour la synthèse de la protéine de choc thermique 60 (HSP60). Celle-ci a un pouvoir immunologique important et induit une réponse qui sera responsable de la formation de fibroses et d'obstructions tubaires du fait de la grande similitude avec la HSP 60 de la cellule hôte (5, 11, 12).

Les anticorps anti HSP 60 humaine qui seront induits dans l'organisme du fait d'une exposition à long terme seront préjudiciables pour les grossesses ultérieures et pourront augmenter la susceptibilité aux maladies auto-immunes et aux affections malignes (11). Ceci est le cas des femmes infertiles qui à cause d'une obstruction tubaire ont été orientées vers la Fécondation In Vitro afin de contourner l'obstacle tubaire mais dont la réussite de la grossesse a été compromise par l'expression des anticorps anti HSP 60 humaine au cours du développement embryonnaire (11).

Rôle des co-infections

D'après le rapport de l'OMS (2) le T. vaginalis, le N. gonorrhoea et le CT sont les IST les plus répandues en Afrique et dans le reste du monde. Nous décrirons ci-dessous comment la co-infection avec ces germes induit la persistance d'où la nécessité de la prise en charge de ces trois germes.

Des nombreux auteurs affirment que la co-infection chlamydia avec d'autres bactéries ; virus ou parasites, est responsable de la persistance (9, 19, 20). Deka *et al* (19) émettent l'hypothèse que l'interaction de la glycoprotéine virale D de l'Herpes simplex de type 2 avec un récepteur de surface de la cellule hôte active une voie de défense anti-chlamydia qui modifie le cycle de développement de cette bactérie et conduit aux formes de persistance. Lors d'une infection à chlamydia, la réponse de l'hôte par les lymphocytes CD4 Th1 est la plus efficace pour permettre une immunité antichlamydia. Cependant lorsque cette réponse est médiée par les Th2 elle est trop faible pour entraîner l'effet antichlamydia. Les cytokines comme IL 4 et IL 10 stimulent les réponses Th2 et il se trouve que certains parasites et bactéries comme le *Trichomonas vaginalis* et le *Neisseria gonorrhoeae* activent la synthèse d'IL 10 (21).

Conclusion

L'infection à CT est une des pathologies infectieuses donnant des séquelles à long terme dont la plupart s'installent de manière insidieuse. Ces séquelles sont le plus souvent favorisées par la présence d'une forme persistante du germe dont certains facteurs favorisants sont retrouvés de manière préoccupante en ASS.

Etant donné que les moyens diagnostiques sont peu développés dans ce milieu et que les complications associées à cette infection peuvent être extrêmement graves, les pays devraient s'intéresser à mettre en place les moyens de lutte. Ces moyens devraient intégrer, entre autres choses, la maîtrise des facteurs éventuels de persistance.

Le marché et l'utilisation du médicament, surtout des antibiotiques constituent un danger permanent, non seulement dans la persistance du CT, mais aussi dans toute résistance aux antibiotiques qui peut désarmer toute une

nation. Au niveau des gouvernants, des efforts importants devraient être déployés pour endiguer ce fléau de faux médicament. Au plan individuel, le mésusage et l'automédication sont des pratiques à décourager car pouvant entraîner des formes de persistance avec des complications multiples.

Certaines carences surtout chez l'adulte devraient aussi être une préoccupation en investissant dans la promotion de la santé notamment la sensibilisation à une alimentation saine. Le dépistage et le traitement correct de l'infection à CT et des co-infections permettront de diminuer l'incidence des formes persistantes et, partant, des complications telles que l'infertilité et la grossesse extra-utérine.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent qu'il n'existe pas de conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

Contribution des auteurs

Nzau-Ngoma E a participé à la conception, à la documentation, à la rédaction et à la validation de la version à soumettre. Ilunga ME, Modia PWS, Kusuman A, Bikuelo BC ont participé à la documentation et à la rédaction. Mboloko E. a participé à la conception et la validation de la version à soumettre.

Références

1. CEDEF. Infections sexuellement transmissibles. *Ann dermatol venerol* 2015 ; **142** : S101- 104
2. WHO. Department of Reproductive health and Research. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted disease transmitted infections . WHO press, Geneva, 2012.
3. Amin JD, Zaria LT, el-Nafaty AU, Mai AM. Genital Chlamydia trachomatis infection in women in a Nigerian hospital. *Genitourin Med* 1997 ; **73** : 146–147
4. Haggerty CL, Gottlie SL, Taylor BD, Low N, Xu F, Ness RB. Risk of Sequelae after Chlamydia trachomatis genital infection in women. *J Infect Dis* 2010 ; **201** : S134 - 151

5. Wyrick PB. Chlamydia trachomatis persistence in vitro an overview. *J Infect Dis* 2010 ; **201** : S88 - 95
6. Kakaïre O, Byamugisha JK, Tumwesigye NM, Gamzell-Danielsson K. Prevalence and factors associated with sexually transmitted infections among HIV positive women opting for intrauterine contraception . *PLoS One* 2015 ; **10** : e0122400
7. Sturm-Ramirez K, Brumblay H, Diop K, Guèyes-Ndiaye A, Sankalé JL, Thior I *et al.* Molecular epidemiology genital of Chlamydia trachomatis infection in high risk women in senegal. *West Africa J Clin Microbiol* 2000 ; **38** : 138 - 145
8. Onel M, Kucucuk S, Tore G, Agacfidan A. Investigation of Chlamydia trachomatis seropositivity with patients with cervical cancer. *Mikrobiyol Bul* 2013 ; **47** : 702-707
9. Vanover J, Kintner J, Whittimore J, Schoborg RV. Interaction of herpes simplex virus type 2 glycoprotein D with the host cell surface is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence. *Microbiol* 2010 ; **156** : 1294 - 302
10. Hogan RJ, Matthews SA, Mukhopadhyay S, Summersgill JT, Timms P. Chlamydial persistence beyond the biphasic paradigm. *Infect Immun* 2004 ; **72** : 1843 - 1855
11. Linhares IM, Witkin SS. Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 KDA heat shock protein expression in the female reproductive tract. *Cell Stress Chaperones* 2010 ; **15** : 467 - 473
12. Mpiga P, Ravaoarinoro M. Chlamydia trachomatis persistence : an update. *Microbiol Res.* 2006 ; **161** : 9 - 19
13. Low N, Cowan F. Genital Chlamydia infection. *Clin Evid* 2002 ; **7** : 637 - 642
14. Skilton RJ, Cutcliffen LT, Barlow D, Wang Y, Salim O, Lambden PR *et al.* Penicillin induced persistence in Chlamydia trachomatis: High quality Time Laps Video Analysis of the developmental Cycle. *Plos One* 2009 ; **4** : e7723
15. Dreses-Werringloer U, Padubrin I, Jürgens-Saathoff B, Hudson AP, Zeidler H, Köhler L. Persistence of Chlamydia trachomatis Is Induced by Ciprofloxacin and Ofloxacin In Vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; **44** : 3288 - 3297
16. Belland RJ, Nelson DE, Virok D, Crane DD, Hogan D, Sturdevant D *et al.* Transcriptome Analysis of chlamydial growth during IFN γ mediated persistence and reactivation. *Proc Natl Acad Sci* 2003 ; **100** : 15971 - 15976
17. Leonhardt RM, Lee SJ, Kavathas PB, Cresswell P. Severe tryptophan starvation blocks onset of conventional persistence and reduces reactivation of Chlamydia trachomatis. *Infect Immun* 2007 ; **75** : 5105 - 5117
18. Caldwell HD, Wood H, Crane D, Bailey R, Jones RB, Mabey D *et al.* Polymorphism in Chlamydia trachomatis tryptophan synthase genes differentiate between genital and ocular isolates. *J Clin Invest* 2003 ; **111** : 1757 - 1769
19. Deka S, Vanover J, Sun J, Kintner J, Whittimore J, Schoborg RV. An early event in the herpes simplex virus type 2 replication cycle is sufficient to induce Chlamydia trachomatis persistence. *Cell Microbiol* 2007 ; **9** : 725 - 737
20. Jeremias J, Mockel S, Witkin SS. Human semen induces interleukin 10 and 70 Kda heat shock protein gene transcription and inhibits interferon gamma messenger RNA production in peripheral blood mononuclear cells. *Mol Hum Reprod* 1998 ; **4** : 1084 - 1088
21. Whittington WL, Kent C, Kissinger P, Oh MK, Fortenberry JD, Hillis SE *et al.* Determinants of persistence and recurrent chlamydia trachomatis infection in young women: results of the multi center cohort study. *Sex Transm Dis* 2001 ; **28** : 117 - 123