

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3118

enregistré en 3118.

LA MALADIE DE WHIPPLE.
REVUE DE LA LITTERATURE A PROPOS D'UN CAS.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 16 juin 2008

Par

Christel LOURADOUR
Née le 06 juin 1975, à Limoges



EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth

Présidente

Monsieur le Professeur BERTIN Philippe

Juge

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie

Juge

Madame le Professeur PLOY Marie-Cécile

Juge

Monsieur le Docteur DENES Eric

Directeur de thèse

Madame le Docteur DEVESA-MANSOUR Dominique

Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2008

THESE N° 3,118

LA MALADIE DE WHIPPLE.
REVUE DE LA LITTERATURE A PROPOS D'UN CAS.

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 16 juin 2008

Par

Christel LOURADOUR

Née le 06 juin 1975, à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	Présidente
Monsieur le Professeur BERTIN Philippe	Juge
Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie	Juge
Madame le Professeur PLOY Marie-Cécile	Juge
Monsieur le Docteur DENES Eric	Directeur de thèse
Madame le Docteur DEVESA-MANSOUR Dominique	Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Doyen de la faculté : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Assesseurs : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS :

*C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul*(C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMINOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DUDOGNON Pierre (Sur 31/08/2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
PIVA Claude (Surnombre 31/08/2008)	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
RIGAUD Michel (Surnombre 31/08/2010)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TESSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE-DIABETE-MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE-CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie et Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse	Physiologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie - Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Moléculaire
DAVIET Jean-Christophe	Médecine physique et réadaptation
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et santé au travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie – Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
JULIA Annie	Hématologie
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie thoracique et Cardio-Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie – Virologie – Hygiène hospitalière
PETIT Barbara	Anatomie et cytologie pathologiques
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
RONDELAUD Daniel	Cytologie et Histologie
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

Anglais

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

Médecine générale

BUISSON Jean -Gabriel

Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie

Médecine générale

PREVOST Martine

Médecine générale

A la Présidente de notre jury,

Madame le Professeur VIDAL Elisabeth
Professeur des universités de médecine interne
Chef de service

Vous nous faites l'honneur de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions de l'enseignement que vous nous avez apporté.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Aux membres de notre jury,

Monsieur le Professeur BERTIN Philippe,
Professeur des universités
Docteur es sciences
Rhumatologue des hôpitaux
Thérapeutique

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de lire et de juger notre travail.
Nous vous exprimons notre profond respect et notre gratitude.

Monsieur le Professeur BONNETBLANC Jean-Marie
Professeur des universités de dermatologie
Médecin des hôpitaux

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de lire et de juger notre travail.
Nous vous exprimons notre profond respect et notre gratitude.

Madame le Professeur PLOY Marie-Cécile
Professeur des universités de bactériologie et virologie

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir accepté de lire et de juger notre travail.
Nous vous exprimons notre profond respect et notre gratitude.

Monsieur le Docteur DENES Eric
Directeur de thèse
Praticien hospitalier en maladies infectieuses

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour avoir dirigé cette thèse.
Nous vous remercions de la confiance que vous nous avez accordée tout au long de ce travail et de la disponibilité dont vous avez fait preuve.
Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

Madame le Docteur DEVESA-MANSOUR Dominique
Médecin des hôpitaux

Merci de m' avoir proposé ce sujet de thèse.

Merci pour le soutien et les conseils apportés au long de ce travail.

Sois assurée de mon amitié et de ma profonde estime.

A mes parents, pour leur amour et leur soutien.

A ma grand-mère, avec toute mon affection.

A ma sœur Delphine, avec toute mon affection.

A Guillaume, merci de la patience dont tu as fait preuve et de ton aide de tous les instants, avec tout mon amour.

A mes amis sur lesquels il est rassurant de pouvoir compter. Pour tous les bons moments partagés et surtout pour tous ceux à venir.

A Hélène et Stéphane, merci d'avoir pris le temps de relire ce travail et pour les conseils apportés.

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

Ac : anticorps
ACE : antigene carcino-embryonnaire
Ag : antigène
BK : bacilles de Koch
Cf : confère
CMV : cytomégalovirus
CRP : proteine C reactive
EBV : epstein-barr-virus
ECBU : examen cytobactériologique urinaire
ECG : électrocardiogramme
GB : globules blancs
Hb : hémoglobine
Ig : immunoglobulines
IHC : immunohistochimie
IL : interleukine
IRM : imagerie par résonance magnétique
IV : intra-veineux
LCR : liquide céphalo-rachidien
NSE : neurospecific endolase
PCR : polymerase chain reaction
VS : vitesse de sédimentation
 α FP : alpha foeto-protein

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	16
II. PRESENTATION DE L'OBSERVATION	18
II-1. Identité/Profession/Facteurs de risque/Antécédents	19
II-1-1. Identité	19
II-1-2. Profession	19
II-1-3. Facteurs de risque	19
II-1-4. Antécédents	19
II-2. Présentation du cas clinique	21
II-2-1. Première consultation et bilan à la Pitié-Salpêtrière : le 05/06/02	21
II-2-2. Evolution et traitements entrepris	24
II-2-3. Infection cryptococcique sur immunodépression	27
II-2-4. Le dénouement étiologique et les traitements proposés	28
III. REVUE DE LA LITTERATURE	33
III-1. Historique	34
III-2. Epidémiologie	38
III-2-1. Fréquence	38
III-2-2. Distribution géographique	38
III-2-3. Terrain	38
III-2-4. Transmission	39
III-3. Microbiologie	41
III-3-1. Caractéristiques morphologiques de la bactérie	41
III-3-2. Données caractéristiques en culture cellulaire	43
III-3-3. Caractéristiques moléculaires	45
III-3-3-1. Taxonomie	45
III-3-3-2. Génome	47
III-3-4. Habitat et transmission	47
III-3-4-1. La première théorie serait un réservoir environnemental	47
III-3-4-2. La deuxième hypothèse est un réservoir humain	48
III-3-4-3. La troisième théorie : une zoonose	49
III-4. Immunopathologie	50

III-4-1. Déficit immunitaire	50
III-4-2. Rôle des macrophages	50
III-5. Manifestations cliniques	53
III-5-1. Manifestations générales	53
III-5-2. Manifestations ostéo-articulaires	54
III-5-3. Manifestations digestives	55
III-5-4. Manifestations cutanées	56
III-5-5. Manifestations cardiovasculaires	56
III-5-6. Manifestations pleuro-pulmonaires	58
III-5-7. Manifestations du système nerveux central	58
III-5-8. Manifestations ophtalmologiques	60
III-5-9. Manifestations rénales	60
III-5-10. Manifestations endocriniennes	61
III-5-11. Manifestations hématologiques	61
III-6. Diagnostic	63
III-6-1. Diagnostic biologique non spécifique	63
III-6-1-1. Biologie	63
III-6-1-1-1. Des signes indirects de malabsorption	63
III-6-1-1-2. Des signes directs de malabsorption	63
III-6-1-1-3. Signes biologiques de l'entéropathie exsudative	63
III-6-1-1-4. Signes d'un syndrome inflammatoire chronique non spécifique	64
III-6-1-2. Imagerie	64
III-6-1-2-1. L'imagerie abdominale	64
III-6-1-2-2. L'imagerie cardio-pulmonaire	65
III-6-1-2-3. Les radiographies osseuses	65
III-6-1-2-4. L'imagerie cérébrale	65
III-6-1-3. Endoscopie digestive	65
III-6-1-4. Diagnostic histologique	66
III-6-1-4-1. En microscopie optique	66
III-6-1-4-2. En microscopie électronique	66
III-6-2. Diagnostic biologique spécifique	67
III-6-2-1. Diagnostic direct	67

III-6-2-1-1. Techniques de biologie moléculaire : amplification génique par PCR	67
III-6-2-1-2. Diagnostic par immunohistochimie	68
III-6-2-1-3. Culture	69
III-6-2-2. Diagnostic indirect	70
III-6-3. En conduite clinique pratique	71
III-6-3-1. Les échantillons à prélever	71
III-6-3-2. L'interprétation des résultats	71
III-7. Diagnostic différentiel	73
III-7-1. Devant les signes articulaires	73
III-7-2. Devant les signes digestifs	73
III-7-3. Devant les signes cardiaques	75
III-7-4. Devant les signes cutanés	75
III-7-5. Devant les signes pulmonaires	76
III-7-6. Devant l'atteinte multi systémique	76
III-8. Traitement	78
III-8-1. L'antibiothérapie	78
III-8-2. De nouvelles stratégies thérapeutiques	80
III-8-3. Les traitements associés	81
III-8-4. Evolution sous traitement	81
III-8-4-1. Evolution clinique	81
III-8-4-2. Evolution biologique	82
III-8-4-3. Evolution endoscopique	82
III-8-4-4. Evolution histologique	82
III-8-4-5. Evolution de la PCR	83
III-8-5. Surveillance du traitement	83
III-8-5-1. Suivi des patients atteints de maladie de Whipple en cours de traitement	83
III-8-5-2. Suivi des patients après l'arrêt du traitement	84
IV. DISCUSSION	85
V. CONCLUSION	88
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	91
VII. ANNEXES	99

I. INTRODUCTION

La maladie de Whipple est une pathologie chronique infectieuse rare, multisystémique. Depuis sa première description par le Dr GH Whipple en 1907, de grandes avancées dans la pathogénie, le diagnostic et le traitement de la maladie ont été réalisées.

L'agent responsable de cette affection est *Tropheryma whipplei*. Cette bactérie décrite et cultivée que très récemment est encore peu connue dans ses aspects épidémiologiques, son réservoir et son mode de transmission restent encore hypothétiques.

Les manifestations cliniques de la maladie de Whipple sont nombreuses, hétérogènes et non spécifiques. Elles touchent préférentiellement les articulations, le tube digestif dans la forme typique mais peuvent également se présenter sous des formes atypiques avec atteintes cardiaques, pulmonaires, neurologiques, cutanées... .

Du fait de cette diversité de signes cliniques, le diagnostic en est très difficile (grande possibilité de diagnostics différentiels) et souvent tardif.

Le diagnostic de la maladie de Whipple se fait sur l'association des techniques d'histologie, de microscopie et de biologie moléculaire.

La maladie de Whipple est fatale en l'absence de traitement. Celui-ci repose sur l'antibiothérapie. Des études récentes sur les antibiotiques ont permis de définir de nouveaux schémas thérapeutiques.

C'est à l'occasion de l'observation d'un cas de maladie de Whipple rencontré au cours de mon stage d'interne en médecine interne à Guéret que nous nous proposons de faire une synthèse des connaissances concernant cette maladie.

II. PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

Dans ce chapitre nous allons résumer l'histoire clinique complexe d'un patient atteint de maladie de Whipple. Devant cette observation, il nous a été permis de réaliser combien il est difficile de poser un diagnostic étiologique face à une maladie peu fréquente, aux expressions cliniques polymorphes évoquant de nombreux diagnostics différentiels et faisant errer le diagnostic sur de nombreuses années.

II-1. IDENTITE / PROFESSION / FACTEURS DE RISQUE / ANTECEDENTS

II-1-1. Identité :

Monsieur D

Né le 15/11/1951

Masculin

Lieu de naissance : Dellys en Algérie

II-1-2. Profession :

Instituteur et animateur pédagogique en milieu rural

II-1-3. Facteurs de risque :

Intoxication tabagique : 7 paquets/année, intoxication stoppée depuis plus de 10 ans

Pas d'intoxication éthylique

Pas d'animal de compagnie

Voyages réguliers dans le bassin méditerranéen

II-1-4. Antécédents :

Familiaux:

Père : en bonne santé

Mère : cancer de l'utérus soigné dans les années 60 - ostéoporose - cataracte

Frère : diabète de type 2
1 frère et 1 soeur en bonne santé
2 enfants en bonne santé

Personnels:

Décollement de rétine traité par laser à l'âge de 30, 32 et 50 ans
Psoriasis dans l'enfance
Zona du visage en 1975
Herpès génital depuis 1994 avec deux à trois récurrences par an
Rhinite saisonnière depuis 1992 sans notion d'asthme
Diarrhée chronique à bilan négatif : diagnostic de colopathie fonctionnelle. Les biopsies du sigmoïde et du rectum du 14/04/92 et du 19/05/93 sont normales.

II-2. PRESENTATION DU CAS CLINIQUE

L'histoire clinique commence pendant l'été 1999 lors de ses vacances en Algérie avec apparition d'une éruption érythémato-papuleuse de type urticarienne touchant initialement les mains et les avant-bras puis se généralisant secondairement.

Il a été pris en charge par le service de dermatologie de Limoges dans lequel un diagnostic de maladie de système était évoqué mais le bilan à l'époque était négatif.

En décembre 2000 il note l'apparition d'une toux sèche.

Courant février 2001, la symptomatologie s'enrichit d'arthralgies des genoux et des poignets sans arthrite, associées à des douleurs musculaires et tendineuses invalidantes. Il présente également des épisodes de fièvre intermittents aux alentours de 38° C.

Durant ces deux années il aura bénéficié des traitements suivants : antihistaminiques, corticoïdes par voie générale avec amélioration clinique puis récidive à la diminution des doses, une injection de Kénacort avec également récidive. En novembre 2001 est débuté un traitement par Disulone avec apparition d'un rash maculo-papuleux et fièvre à 40°C à J12 du traitement. En janvier 2002 un traitement par Thalidomide est essayé sans aucun effet. La corticothérapie est donc reprise en association à de la Colchicine avec une corticodépendance aux alentours de 20 à 25 mg par jour.

II-2-1. Première consultation et bilan à la Pitié-Salpêtrière : le 05/06/02

A l'examen clinique on peut noter :

Un homme en bon état général

Poids à 74 kgs pour une taille de 1m 79

TA : 13/8, pouls à 70/min

Sur le plan cutané, il existe des lésions urticariennes fixes des quatre membres et du tronc ainsi que des lésions érythémato-pigmentées séquellaires d'anciennes lésions.

Le reste de l'examen clinique est strictement normal et notamment pas d'adénopathies, absence de syndrome de raynaud, de chondrite, d'œil rouge, de bouche sèche ou d'œil sec.

Il présente également des paresthésies du membre supérieur gauche.

Les données biologiques marquantes sont : (cf tableau)

- une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- un syndrome inflammatoire.
- présence d'une immunoglobuline monoclonale IgA à chaînes légères lambda sans diminution des autres immunoglobulines.
- un bilan auto-immun négatif
- une augmentation de la ferritine sans diminution de la ferritine glycosylée.

Les examens complémentaires réalisés sont répertoriés dans le tableau :

- Biopsies cutanées : l'épiderme est le siège d'une hyperkératose orthokératosique de surface, le derme est le siège d'un discret oedème, d'un infiltrat inflammatoire polymorphe étiqueté parfois granulomateux avec des éléments lymphocytaires mais aussi des plasmocytes de nombreux polynucléaires neutrophiles et des éosinophiles. Cet infiltrat est de localisation interstitielle prédominant autour des vaisseaux sans atteinte de la paroi vasculaire. L'immunofluorescence directe est négative.

A cette époque, les diagnostics évoqués sont les suivants :

- Maladie de Still :

Arguments en faveur du diagnostic : - intensité des douleurs

- la fièvre
- l'hyperleucocytose
- le syndrome inflammatoire
- l'hyperferritinémie

Arguments en défaveur du diagnostic : - la durée d'évolution

- l'éruption non typique
- pas d'effondrement de la ferritine glycosylée

- Maladie de SCHNITZLER :

Argument en faveur du diagnostic : - l'âge et le sexe correspondent

- le caractère chronique de l'éruption
- l'intensité des douleurs
- la conservation de l'état général
- l'hyperleucocytose et le syndrome inflammatoire

Arguments en défaveur du diagnostic : - pas de gammapathie monoclonale à IgM à l'immuno-électrophorèse

- Lymphome du grêle secondaire d'une maladie coeliaque :

Arguments en faveur du diagnostic : - les antécédents digestifs

Arguments en défaveur du diagnostic : - l'évolution trop longue
- sans altération de l'état général

- Vasculite urticarienne :

Arguments en faveur du diagnostic :- les lésions cutanées

Arguments en défaveur du diagnostic :- pas d'atteinte franche histologique des vaisseaux sur les différents prélèvements.

- Plasmocytome solitaire :

Arguments en faveur du diagnostic : - la fièvre

- la présence de la gammapathie monoclonale IgA à chaînes légères lambda

Arguments en défaveur du diagnostic : - pas d'insuffisance rénale

- protéinurie physiologique
- pas de lésions osseuses radiologiques
- myélogramme normal
- IRM du rachis normal

Le diagnostic le plus vraisemblable reste une maladie de Still atypique.

Il est donc décidé de poursuivre la corticothérapie.

II-2-2. Evolution et traitements entrepris

Du 08 au 10/07/02 :

Mr D présente une poussée de sa maladie avec fièvre à 38.5°C, polyalgies, éruption urticarienne, adénopathies, douleur du talon d'Achille nécessitant son hospitalisation dans le service de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière.

Le bilan biologique est peu modifié par rapport au précédent : cf tableau.

Il bénéficie d'un traitement par bolus de Solumédrol relayé par du Cortancyl. Il est décidé d'y associer du Méthotrexate dans le cadre d'une maladie de Still cortico-résistante.

Le mois suivant est marqué par une rémission des douleurs et de l'éruption cutanée ainsi qu'une amélioration biologique. Mais à partir de septembre 2002, les lésions cutanées réapparaissent à 21 mg de corticothérapie.

Du 19/10/02 au 31/10/02 :

Nouvelle hospitalisation dans le service de médecine interne de la Pitié-Salpêtrière pour fièvre à 40°C, diarrhée profuse non sanglante et deux épisodes de vomissements, arthralgies intenses, éruption papulo-érythémateuse urticarienne des 4 membres et de la face antérieure du tronc, douleur très intense de la vertèbre D10 (avec un paroxysme nocturne) non calmée par les antalgiques classiques.

Le bilan biologique retrouve les mêmes anomalies que précédemment à savoir une hyperleucocytose avec syndrome inflammatoire dans un contexte d'hyperferritinémie sans effondrement de la ferritine glycosylée et gammopathie monoclonale à IgA lambda (cf tableau).

Les examens biologiques et complémentaires éliminent une éventuelle infection digestive et une éventuelle spondylodiscite.

Pour la première fois est envisagé le diagnostic :

- de maladie de Whipple :

Arguments en faveur du diagnostic : - la clinique avec les signes digestifs, les arthralgies, la fièvre

- le syndrome inflammatoire

Arguments en défaveur du diagnostic : - la fibroscopie et la colonoscopie sont macroscopiquement normales

- la PCR Whipple est négative

Sur le plan étiologique la maladie de Whipple est donc écartée, une maladie de Still atypique est toujours envisagée.

Sur le plan thérapeutique le Méthotrexate est arrêté puisque d'aucun effet, la corticothérapie est poursuivie en association avec des bolus mensuels de Solumédrol.

De janvier 2003 à août 2003 sont donc réalisés les bolus de Solumédrol mensuels.

Malgré une brève amélioration clinique de quelques jours au décours des bolus, les lésions cutanées et les arthralgies réapparaissent systématiquement ainsi que les troubles digestifs (douleurs abdominales et diarrhée).

Devant l'absence de diagnostic formel et malgré les résultats intermédiaires des bolus, ce traitement est tout de même poursuivi.

Fin août 2003 lors d'une consultation à Guéret, il est décidé d'instaurer un traitement par Butazolidine devant des arthralgies intenses. L'effet a été spectaculaire sur les arthralgies, les lésions cutanées ont légèrement diminué.

Du 02 au 06/09/2003 :

Nouvelle hospitalisation à la Pitié-Salpêtrière devant une fièvre à 39°C avec frissons vespéraux, des polyarthralgies des mains des épaules et du rachis lombaire ainsi que des myalgies des membres inférieurs, ce tableau clinique faisant suite à une douleur permictionnelle avec hématurie évoquant une évacuation lithiasique.

Le bilan biologique retrouve toujours un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose, la persistance de l'Ig A monoclonale à chaînes légères lambda, l'ECBU est stérile et les hémocultures sont négatives éliminant toute bactériémie à point de départ urinaire.

Sur le plan étiologique est envisagé :

- une spondylarthropathie :

Arguments en faveur du diagnostic : - les signes articulaires sans être très spécifiques

- la sensibilité à la Butazolidine

Arguments en défaveur du diagnostic : - les sacro-iliaques sont normales radiologiquement

- HLA B27 négatif (même si cet argument n'est pas spécifique)

- la maladie de Still :

Arguments en faveur du diagnostic : - effondrement de la ferritine glycosylée à 5% pour la première fois.

Sur le plan thérapeutique un traitement par anti-TNF type Enbrel est débuté le 19/11/2003 et la Butazolidine est arrêtée. Ce traitement aura un effet bénéfique sur le plan clinique et biologique durant quelques mois.

Du 30/03/04 au 02/04/04 :

Le patient est de nouveau hospitalisé à Guéret devant des poussées hyperthermiques nocturnes précédées d'une sensation de malaise et des frissons ne cédant pas aux antipyrétiques banaux depuis quelques semaines.

Le traitement de cet épisode a consisté en une corticothérapie IV et la réintroduction de la Butazolidine qui s'est avérée être une fois de plus spectaculaire avec amélioration clinique en moins de 48 heures. Compte tenu de l'inefficacité de l'Enbrel sur les poussées de la maladie celui-ci est interrompu et il est décidé de débiter un traitement mensuel par gammaglobulines IV.

De juin 2004 à mars 2006, le patient bénéficie donc d'un traitement par Tégéline.

Durant cette période le patient présente une stabilité clinique (il ne présente aucune crise fébrile ni urticarienne, les arthralgies restent ponctuelles, il reprend son activité professionnelle) et biologique (leucocytose normale et disparition du syndrome inflammatoire). Un traitement par Imurel est débuté en juin 2005 pour tenter de diminuer la corticothérapie en association aux perfusions de Tégéline qui sont progressivement espacées

(de mensuels à bimensuels). Malheureusement cela ne permettra pas de diminuer les doses de corticoïdes avec une zone de dépendance aux alentours de 12 mg.

II-2-3. Infection cryptococcique sur immunodépression

Le 08/03/06 : le patient est hospitalisé à Guéret pour hyperthermie avec décharge septique sans éruption cutanée.

Sur le plan clinique, il n'y a pas de symptomatologie pulmonaire ni neuroméningée.

Sur le plan biologique, les hémocultures sont positives à *Cryptococcus neoformans*.

Un traitement par Amphotéricine B (Ambisone) et 5FU (Ancotil) est débuté le 17 mars 2006.

L'évolution clinique semble favorable jusqu'au 25/03/06 où l'on note une réascension de la fièvre avec frissons importants motivant son transfert dans le service de maladies infectieuses de Limoges.

L'examen clinique ne retrouve pas d'anomalie particulière hormis une éruption de type urticarienne à J10 de son traitement par Amphotéricine B et 5FU.

Sur le plan biologique on note un syndrome inflammatoire, les hémocultures sont négatives.

Les examens complémentaires permettent d'éliminer une tuberculose (BK urinaire négatif et PCR négative), une infection profonde grâce à la réalisation d'une tomoscintigraphie au 18F-FDG, une infection neuro-méningée (LCR normal, cultures négatives, recherche de cryptocoque Ag latex négatif et examen mycologique négatif).

Les hypothèses diagnostiques de cet épisode sont :

- Non contrôle de la candidémie à cryptocoque : peu logique du fait de la sensibilité du germe au traitement antifongique et traitement maintenu
- Poussée de la maladie de Still
- Pathologie intercurrente : la maladie de Whipple est à nouveau évoquée malgré un bilan étiologique négatif

Le traitement instauré lors de l'hospitalisation comprend donc :

- Ceftriaxone IV avec relais par du Cotrimoxazole en prévention d'une maladie de Whipple.

- arrêt du traitement par Ambisone et Ancotil avec relais par Triflucan devant la possibilité d'une réaction allergique à l'une de ces médications.

L'évolution clinique est favorable rapidement avec amendement des frissons de la fièvre en moins de 24 heures.

II-2-4. Le dénouement étiologique et les traitements proposés

Le 13/04/06, la PCR *Tropherima whipplei* revient positive dans la salive et ce au moment des pics fébriles.

Cela fait un argument de plus pour le diagnostic de maladie de Whipple ceci d'autant plus que le traitement par Ceftriaxone instauré dans le service de maladies infectieuses a été efficace très rapidement. Il est tout de même à noter qu'à ce moment il n'a pas été refait de bilan digestif avec recherche de PCR sur biopsies duodénales (le patient étant fatigué de tous ces examens).

Le relais de la Ceftriaxone n'a pas été fait par du Cotrimoxazole devant une notion d'allergie à ce médicament, il est donc mis sous Vibramycine.

Le 26/06/06, Mr D présente une photosensibilisation importante à la Vibramycine, son traitement est donc modifié pour du Tétralysal.

Grâce à ce traitement le patient ne présentera pas de poussées évocatrices de sa maladie durant un an. Le Tétralysal est arrêté le 06/04/07.

En février 2008, Mr D représente un nouvel accès fébrile avec frissons. La PCR salivaire est cette fois-ci négative, les examens digestifs n'ont pas été refaits car le patient a refusé de nouvelles investigations.

Un traitement par Tétralysal est donc réintroduit et est actuellement poursuivi.

Que pensez de ce nouvel épisode :

- soit il s'agit d'une maladie de Whipple, et par conséquent cet épisode correspond à une rechute, dans ce cas l'évolution sous antibiotique nous donnera raison.

- soit il ne s'agit pas d'une maladie de Whipple et dans ce cas tout le diagnostic étiologique est à reprendre.

En tout cas l'histoire clinique de ce patient n'est pas finie, les réponses à nos questions se feront au cours de l'évolution...

	05/06/02	8/07/02	19 au 31/10/02	11/12/02	02 au 06/09/03	07/05	28/03/06 au 3/04/06
GB	13930	15800	10890		9500		3700
Hb	12,4g/dl	11,6	13,8		12,8		11,8
plaquettes	349000		246000		129000		95000
VS	74	85	41		57		67
CRP	229mg/l	124	83		313		119
Creatinine	normale	normale			normale		normale
TGO	normale	normal	normal		normal		normal
TGP	normale	normal	normal		normal		normal
γGT	79 UI/l	normal	99UI/l		4 fois la normale		351
Ferritine	1866µg/l		1660µg/l				1306
Ferritine glycosylée	33%		34%		5%		28%
Electrophorèse des protéines	Présence d'une IgA monoclonale à chaînes légères lambda sans diminution des autres Ig	Pic IgA lambda	idem		idem		
Electrophorese des protéines urinaires	Protéinurie physiologique, trace de chaîne monoclonale lambda libre		0.19g/l				
Ac antinucléaires	négatif	négatif					
Ac antimitochondries	négatif						
Ac antimuscle lisse	négatif						
Ac antinoyaux	négatif	négatif					
Ac antiENA	négatif	négatif					
Latex / Waaler-rose	négatif	négatif					
Complément	normal	normal					
Méthémoglobine	normal						
Glucocyphosphate	normal						
Sérologie trichinose	négative						
Sérologie coxiella	négative						
Sérologie légionelle	négative						
Sérologie mycoplasme	négative						
Sérologie de Lyme	négative						
Sérologie chlamydia	Positive, infection ancienne						
Sérologie helminthiase	négative						
β2 microglobuline		normale	normale				
Sérologie typhoïde			négative				
Sérologie paratyphoïde			négative				
Sérologie brucellose			négative				
Sérologie distomatose			négative				

	05/06/02	8/07/02	19 au 31/10/02	11/12/02	02 au 06/09/03	07/05	28/03/06 au 3/04/06
Sérologie ascaridiose			négative				
Coproculture			négative				
ECBU		normal	stérile		stérile		
Hémocultures					négatives		négatives
HLA B27					négatif		
Sérologie hépatite B							Immunité vaccinale
Sérologie hépatite C							négative
Sérologie CMV							Infection ancienne
Sérologie EBV							Immunité ancienne
Sérologie toxoplasmose							Infection ancienne
BK urine							négatif
PCR BK							négatif
ACE			négatif				
Ca 19-9			négatif				
CA 125			négatif				
α FP			négatif				
Ca 15-3			négatif				
NSE			négatif				
Ac anti-gliadines			Positifs 30 unités IgG				
T4I							normal
TSH							normal

	05/06/02	8/07/02	19 au 31/10/02	11/12/02	02 au 06/09/03	07/05	28/03/06 au 3/04/06
Echographie abdominale	normale		normale		Normale hormis lithiase du rein droit non compliquée		
Radiographie du thorax	normale						
Scanner thoraco-abdominal	Normal, pas d'adénopathies profondes						
Radiographies des mains, pieds et hanches	normales						
ECG	Bloc de branche droit complet						
Biopsies cutanées							
Electromyogramme	normal						
Scintigraphie osseuse	normale						
Myélogramme	normal						
IRM du rachis	Normal hormis angiomes sur T3 et T10						
Transit du grêle	normal						
Radiographie squelette entier			Normale, pas de myélome				
Fibroskopie gastrique			normale				
Coloscopie PCR Whipple			normale négative				
Echographie cardiaque				Normale, pas d'épanchement péricardique, pas de végétations			
Rectosigmoidoscopie						Normale, proci-dence hémorroïdaire interne	
Tomoscintigraphie au 18F-FDG							Pas de lésions évolutives ou d'infection profonde
Ponction lombaire							RAS, Culture négative, Ag cryptocoque négatif, Examen mycologique négatif

III. REVUE DE LA LITTERATURE

III-1. HISTORIQUE

Les étapes clés dans l'évolution des connaissances de la maladie de Whipple sont décrites dans le tableau ci-dessous.

Date	Auteur	Evénement
1907	Whipple	Description de la « lipodystrophie intestinale »
1947	Olivier-Pasqual	Premier cas rapporté avant le décès du patient
1949	Black-Schaffer	Description de la positivité de la coloration au PAS
1952	Paulley	Première utilisation d'un traitement antibiotique
1961	Chears et Ashworth Yardley et hendrix	Détection de la bactérie dans les macrophages par microscopie électronique
1991	Wilson	Amplification partielle du gène de l'ARN r 16 S de la bactérie
1992	Relman	Identification moléculaire de <i>Tropheryma whippelii</i>
1997	Schoedon	Premier isolement de la bactérie mais subculture non obtenue
2000	Raoult	Premier isolement et culture de la bactérie
2001	Raoult	Première caractérisation phénotypique de la bactérie : renommée <i>T. whipplei</i>
2003	Bentley Raoult	Séquençage complet du génome de deux souches de <i>T. whipplei</i>

Tableau 1 : faits marquants dans la maladie de Whipple

D'après (Whipple 1907 ; Oliver-Pascual, 1947 ; Black-Schaffer, 1949 ; Paulley, 1952 ; Chears, 1961 ; Yardley, 1961 ; Wilson, 1991 ; Relman, 1992 ; Schoedon, 1997 ; Raoult, 2000 ; Raoult, 2001 ; Bentley, 2003 ; Raoult, 2003).

Le premier cas clinique de maladie de Whipple semble être celui rapporté en 1895 par Allchin et Hebb (Allchin, 1895). Le patient présentait des épisodes diarrhéiques, des vomissements et décéda en quelques mois à l'âge de 38 ans. Le diagnostic alors établi fut celui d'une « lymphangiectasie de l'estomac ». A l'époque Allchin et Hebb n'avaient pas réalisé que leur patient présentait une nouvelle maladie et ce n'est qu'en 1961 que le décès de ce patient fut attribué à la maladie de Whipple. En effet c'est lors de la réorganisation de la section relative à l'appareil digestif du musée de l'hôpital Westminster de Londres que Morgan nota la présence d'un vieil échantillon nommé « lymphangiectasie de l'estomac » et qu'il s'aperçut grâce à des analyses histologiques de coloration à l'acide périodique de Schiff qu'il s'agissait en réalité d'intestin et non d'estomac et d'une véritable maladie associée à celle décrite par le Dr GH Whipple (Morgan, 1961).

En 1907, l'anatomo-pathologiste du John Hopkin's hospital de New-York GH. Whipple décrit pour la première fois l'histoire clinique d'un homme de 36 ans, médecin missionnaire, présentant des arthralgies chroniques, une diarrhée évocatrice de malabsorption, une perte de poids, des douleurs abdominales, une toux chronique, de la fièvre, une hypotension, une anémie, une augmentation de la pigmentation cutanée et dont l'évolution se termine par le décès du patient. L'autopsie réalisée retrouve des lésions des valves aortiques, une infiltration de la muqueuse intestinale et des ganglions lymphatiques par des macrophages dont le contenu vacuolaire évoque un dépôt lipidique. Il nomme cette maladie « lipodystrophie intestinale ». Dès lors le Dr Whipple émet l'hypothèse de la présence d'un micro-organisme mis en évidence par la coloration argentique réalisée selon la méthode de Levaditi. Ce micro-organisme en forme de bâtonnet de 2 µm de long était présent dans la lamina propria de l'intestin et des ganglions mésentériques mais il ne le considère pas à l'époque comme étant l'étiologie de la maladie (Whipple, 1907).

En 1947, un premier cas de maladie de Whipple est rapporté avant le décès du patient (Oliver-Pascual, 1947). Il s'agissait d'une patiente espagnole de 34 ans présentant une diarrhée chronique, un amaigrissement et des douleurs abdominales. A la réalisation de la laparotomie exploratrice, l'examen anatomopathologique des ganglions mésentériques montre la présence d'une lipogranulomatose : le diagnostic posé fut celui de « lipodystrophie intestinale ».

Par la suite, c'est en 1949 que Black-Schaffer décrit les premiers caractères histologiques de la maladie. Il observe la présence de granules dites « PAS positif » grâce à la coloration à l'acide périodique de Schiff dans les macrophages d'échantillons de biopsies de l'intestin grêle et de ganglions mésentériques de patients. Il rebaptise cette affection « maladie de Whipple » (Black-Schaffer, 1949).

En 1952, Paulley utilise pour la première fois une antibiothérapie basée sur le Chloramphénicol chez un patient atteint de maladie de Whipple (Paulley, 1952). Ceci donne un argument supplémentaire pour une étiologie bactérienne de cette maladie.

Mais ce n'est qu'en 1961 que deux groupes de recherches menés par Chears et Yardley démontrent l'étiologie bactérienne de la maladie grâce à l'observation, par microscopie électronique à transmission, de structures caractéristiques de bactéries dans les macrophages intestinaux et la muqueuse intestinale de patients atteints de maladie de Whipple (Chears, 1961 ; Yardley, 1961).

Ensuite c'est en 1991 que *T. whipplei* fut identifié pour la première fois grâce aux recherches de Wilson. La mise en évidence de la bactérie est basée sur l'amplification et le séquençage de la région conservée de l'ARN ribosomal 16S (ARNr 16S) bactérien par une technique de réaction en chaîne de la polymérase (Wilson, 1991).

En 1992 grâce à l'identification du gène complet du 16S rADN, l'agent bactérien est défini comme appartenant au groupe des Actinomycètes et est nommée provisoirement *T. whippelii* par Relman en hommage à GH Whipple (*Tropheryma* venant du grec trophi (nourriture) et eryma (barrière) traduisant la malabsorption observée chez les patients) (Relman, 1992).

Puis le séquençage du gène de l'ADN 23S ribosomal et de l'espace intergénique 16S-23S a été réalisé par Maiwald en 1996 (Maiwald, 1996).

En 1997, une première tentative de culture est réussie en utilisant des macrophages inactivés par l'IL4 à partir de deux patients présentant une endocardite à hémocultures négatives, mais cette expérience n'a pu être reproduite (Schoedon, 1997).

Il faut attendre près d'un siècle pour isoler et maintenir en culture le premier isolat de *T.whipplei*. Cette technique, mise au point par le Pr. Raoult et son équipe en 2000, consiste à infecter une lignée de cellules HEL inoculée avec un lysat de la valve mitrale d'un patient atteint d'endocardite de la maladie de Whipple (Raoult, 2000). C'est à ce moment que la

bactérie est officiellement renommée *Tropheryma whipplei* (lors du dépôt de cette souche à la Collection Nationale de Culture de Micro-organismes de l'Institut Pasteur à Paris).

Au cours de l'année 2003, le séquençage complet du génome de la bactérie a pu être réalisé sur deux souches Twist-Marseille et TW08/27 (Bentley, 2003 ; Raoult, 2003). Cette étape déterminante a ouvert la voie à la caractérisation du micro-organisme d'un point de vue physiopathologique, immunologique et moléculaire.

III-2. EPIDEMIOLOGIE

Les données épidémiologiques sur la maladie de Whipple restent encore très limitées.

III-2-1. Fréquence

La maladie de Whipple est une maladie rare dont l'incidence est difficile à estimer. D'après l'étude de Dobbins en 1985 celui-ci estimait à moins de 2000 cas le nombre de patients atteints de la maladie de Whipple depuis la description faite par le Dr GH. Whipple. L'incidence annuelle serait d'environ 12 nouveaux cas/an (Dobbins 1985). Grâce à l'introduction des techniques de biologie moléculaire et grâce à l'augmentation du nombre de cas diagnostiqués dans les hôpitaux non universitaires, l'étude de Von Herbay montre que la maladie aurait une fréquence plus élevée que sus-citée et aurait été jusque-là sous diagnostiquée (Von Herbay, 1997).

III-2-2. Distribution géographique

La maladie de Whipple est ubiquitaire. Elle semble toutefois toucher préférentiellement certaines zones géographiques telles que l'Allemagne, la Suisse et la France point de départ de nouveaux cas d'endocardite liée à la maladie de Whipple. La question qui se pose est : est ce que la bactérie est plus fréquente dans ces régions ou est-ce un biais épidémiologique du fait d'un intérêt médical supérieur dans ces régions ? (Fenollar, 2001)

III-2-3. Terrain

La maladie de Whipple est plus fréquente chez l'homme de type caucasien et en Europe occidentale. En effet une analyse réalisée en 1987 par Dobbins sur 696 cas de maladie de Whipple a montré que 55% des cas étaient rapportés en Europe, 38% en Amérique du nord et

que 97% des patients étaient d'origine caucasienne. Seulement quelques cas sont rapportés parmi les populations hispaniques, indiennes, asiatiques ou d'Afrique noire (Dobbins, 1987).

La maladie touche préférentiellement les hommes avec un sex-ratio de 8 hommes pour 1 femme (Dobbins, 1987). Cependant des études tendent à montrer, ces dernières années, une diminution de cette différence avec un rapport homme/femme plutôt aux alentours de 5 (Dutly, 2001 ; Vital Durand, 1997 ; Von Herbay, 1997).

Il ne semble pas exister d'explication concernant la plus forte incidence de la maladie chez l'homme que chez la femme. Cette prépondérance masculine pourrait être en faveur de la présence de facteurs génétiques dans la physiopathologie de la maladie. Cependant si l'on considère une prédisposition génétique à cette maladie, la mutation responsable devrait être liée au chromosome X ou bien associée à une réduction de gènes de régulation contrôlant l'expression mono-allelique de cytokines particulières (Dutly, 2001).

La maladie peut survenir à tout âge. Elle est rare chez l'enfant (Dobbins, 1987).

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 50 ans pour les hommes et 58 ans pour les femmes (Vital Durand, 1997). Le fait que la maladie soit plus fréquemment diagnostiquée chez des patients d'âge moyen pourrait s'expliquer par le délai important qui existe entre le début des premiers symptômes et le diagnostic (Dutly, 2001) ou par le temps d'incubation de la maladie qui reste à ce jour inconnu.

Des données épidémiologiques plus récentes montrent que l'âge des patients au moment du diagnostic augmente légèrement : 48,7 ans pour la période allant de 1965 à 1975, 50,7 ans de 1976 à 1985, 57 ans de 1986 à 1995 (Von Herbay, 1997).

Il a également été constaté dans la littérature que certaines professions étaient plus touchées comme les agriculteurs et les travailleurs exposés à la terre ou aux animaux. Dans son étude Dobbins dit que 65% des cas étaient des agriculteurs (Dobbins, 1987).

III-2-4. Transmission

Quelques cas familiaux ont été découverts.

Puite en 1955 a rapporté l'histoire de deux frères atteints de la maladie de Whipple, avec dans la famille, leur grand mère morte d'une maladie avec douleurs abdominales et diarrhée, leur

mère morte d'une maladie avec tous les symptômes d'une maladie de Whipple et leur oncle ayant présenté une démence et décédé d'une maladie caractérisée par une cardiomégalie un épanchement pleural et une insuffisance rénale (Puite, 1955).

D'autres auteurs ont également rapportés les cas familiaux entre deux frères et un père et sa fille (Gross, 1959 ; Dykman, 1999). Malgré ceci l'analyse des cas découverts n'a pas mis en évidence de facteurs de risques particuliers (Fenollar, 2003).

Il est à noter également qu'aucun cas d'épidémie ou de transmission interhumaine n'a jamais été décrit. Quelques cas groupés ont tout de même été rapportés tel que celui de Capron en 1973 : deux cas de maladie de Whipple chez deux patients ayant toujours vécu dans le même village, celui de Ruben en 1972 : deux cas de maladie de Whipple chez deux personnes ayant vécu dans la même ferme mais à plusieurs années d'intervalle, celui de Maizel : sept cas de maladie de Whipple dans un rayon de 35 Kms autour d'une ville américaine en Caroline du nord (Maizel 1970) et celui de Basile : 4 cas de maladie de Whipple dans un même village italien (Fenollar, 2003).

Les hypothèses sur le mode de transmission et l'immunopathogénie sont discutées dans les chapitres suivants.

III-3. MICROBIOLOGIE

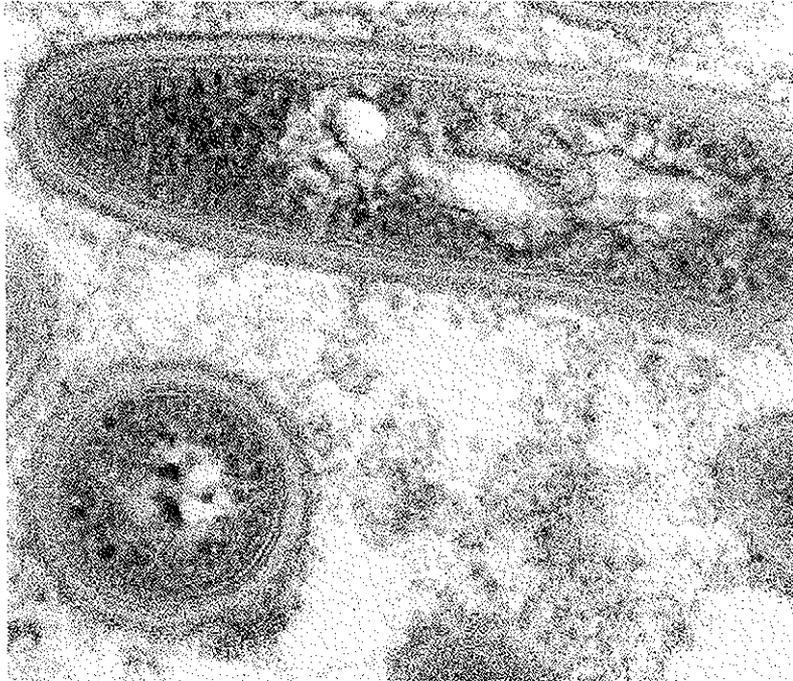
A partir de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, grâce à la découverte de la structure cellulaire dans les macrophages et l'utilisation efficace de l'antibiothérapie il est suspecté qu'un agent infectieux devait être la cause de la maladie de Whipple. Secondairement la microscopie électronique a permis de caractériser la bactérie. Puis grâce au séquençage de gènes par PCR son appartenance phylogénétique a pu être élucidé.

III-3-1. Caractéristiques morphologiques de la bactérie

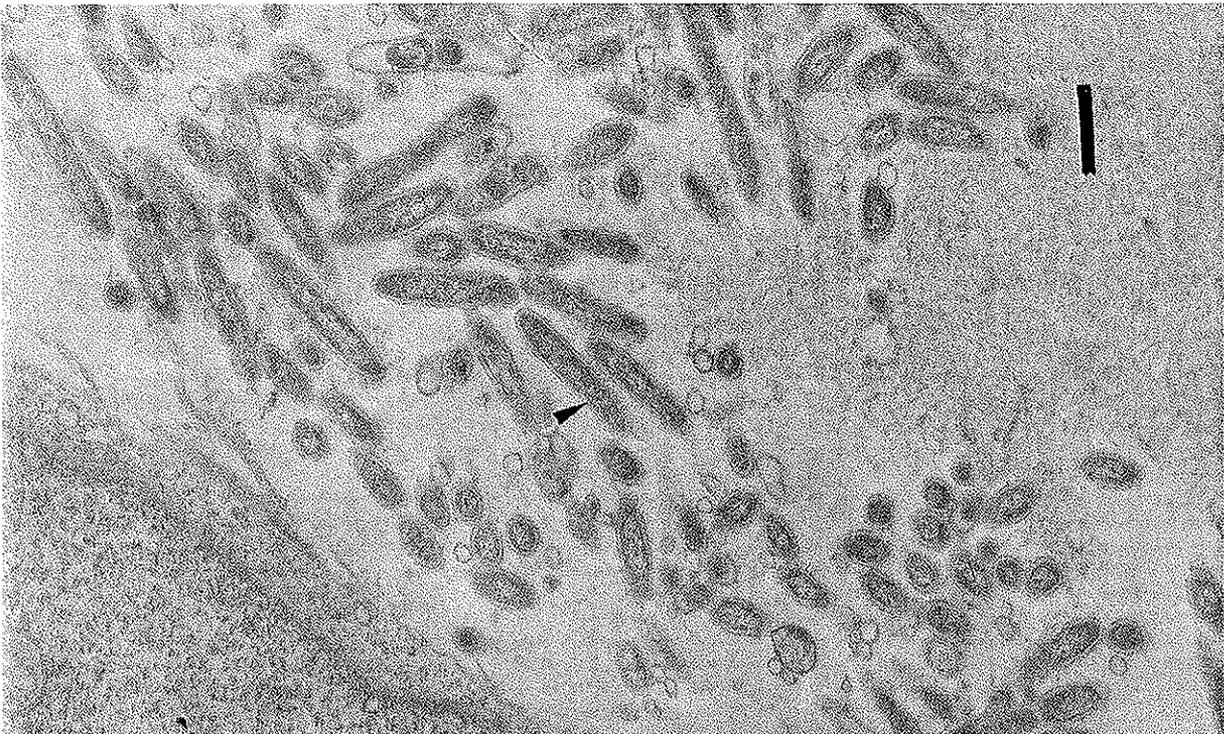
Jusqu'à très récemment l'agent responsable de la maladie de Whipple est resté peu étudié du fait de la difficulté d'isoler *T. whipplei* en culture. Sa caractérisation était surtout basée sur la microscopie électronique.

La bactérie mesure 0,25 µm de large sur 1 à 2 µm de long (Whipple, 1907 ; Hinrikson, 2007). La bactérie a une ultrastructure particulière de sa paroi cellulaire considérée comme spécifique. La paroi cellulaire présente trois zones distinctes donnant un aspect trilamellaire, avec une fine couche externe de forte densité aux électrons (s'apparentant à une membrane plasmique), une couche intermédiaire de faible densité et une fine couche interne de forte densité (membrane plasmatique composée de polysaccharides responsables de la coloration PAS) (Hinrikson, 2007).

Cette structure trilamellaire n'est pas retrouvée chez les autres bactéries à Gram positif et la troisième membrane ne contient pas de lipopolysacharrides comme les bactéries à Gram négatif.



Iconographie 1 : aspect de *Tropheryma whipplei* en microscopie électronique (agrandissement x 100.000), montrant sa membrane trilamellaire caractéristique (Dobbins, 1995)



Iconographie 2 : visualisation de *Tropheryma whipplei* en microscopie électronique. Echelle : 500 nm.

III-3-2. Données caractéristiques en culture cellulaire

Lors de la culture sur cellules HEL, deux différentes formes morphologiques de *T. whipplei* ont été observées (La Scola, 2001):

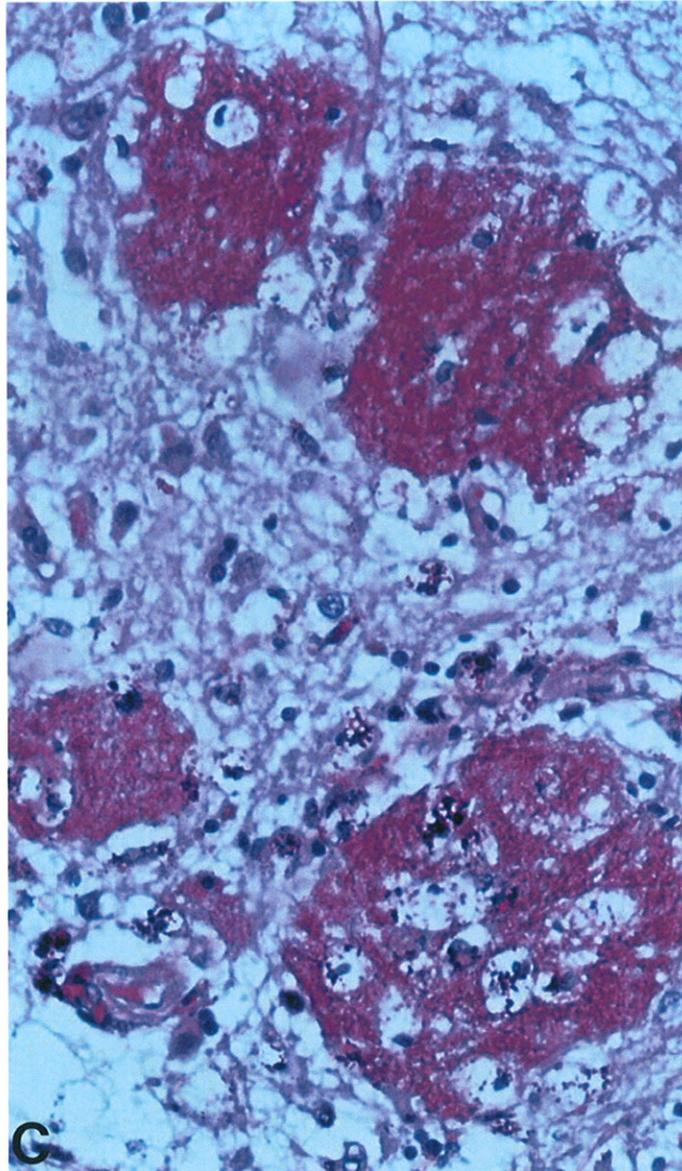
- Une forme intracellulaire avec des bactéries intactes ou dégénérées dans les vacuoles des cellules infectées
- Une forme extracellulaire avec des bactéries sous forme de masses engluées dans une matrice extracellulaire.

Quand les deux formes de la bactérie (extracellulaire et intracellulaire) sont récupérées et inoculées séparément dans des cellules non infectées, elles sont toutes deux capables de se multiplier intracellulairement.

Des formes en voie de division ont pu être observées dans les vacuoles mais aussi à l'extérieur des cellules laissant supposer que la bactérie n'est pas intracellulaire stricte (La Scola, 2001).

Avec différentes techniques de coloration il a été noté que (La Scola 2001) :

- Les bactéries sont correctement colorées lors de la réalisation de la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS) et à l'acridine orange.
- La coloration de Gimenez colore mal les bactéries intracellulaires qui apparaissent sous forme de structures rose pâle alors que les agrégats extracellulaires apparaissent en bleu pâle.
- La coloration de Gram colore faiblement les structures bactériennes apparaissant Gram négatif malgré la position taxonomique de la bactérie.
- La coloration de Ziehl–Nielsen n'entraîne pas de coloration notable ce qui permet de faire la distinction avec *Mycobacterium avium*.



Iconographie 3 : Macrophages avec inclusions PAS positives dans le LCR d'un patient atteint de maladie de Whipple avec signes neurologiques.

III-3-3. Caractéristiques moléculaires

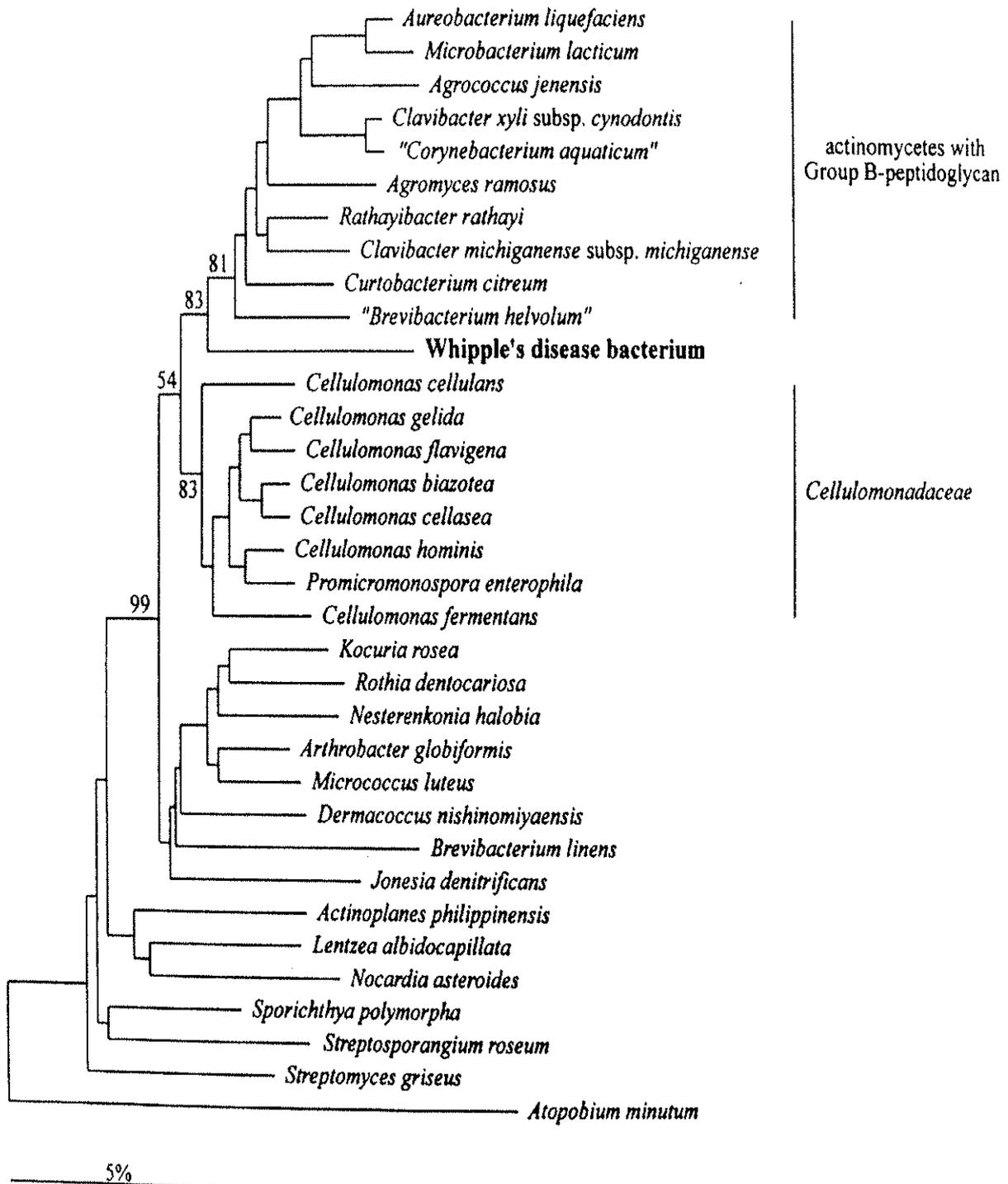
III-3-3-1. Taxonomie

Les premières études phylogénétiques réalisées sur la séquence codant l'ARNr 16S ont permis de classer *T.whipplei* entre les *Cellulomonadaceae* et les *Actinomyces* comportant du peptidoglycane du groupe B (Maiwald, 1996). La similarité de séquence de l'ARNr 16 S de *T.whipplei* avec celles des deux espèces les plus proches (*Cellulomonas cellasea* et *Corynebacterium aquaticum*) est seulement de 90%.

Cependant l'analyse phylogénétique réalisée à partir des séquences de l'ADNr 23S et 5S situe la bactérie dans la classe des *Actinobacteria* (Maiwald, 2000).

Cette classification sera confirmée ultérieurement lors du séquençage complet du génome de la bactérie. En effet la détermination du fort taux de liaison G/C (59,4%) a permis de confirmer que la bactérie appartient bien au groupe des bactéries à Gram positif à haut GC% (La Scola, 2001).

La taxonomie moléculaire rapproche donc *T. whipplei* d'espèces bactériennes de structure à Gram positif à haut GC% ayant en commun le sol comme réservoir ou source de contamination pour l'homme.



Taxonomie phylogénétique de *T. whipplei* déduite de la séquence universelle de l'ADN 16S ribosomique (Maiwald, 1996).

III-3-3-2. Génome (Bentley, 2003 ; Raoult, 2003)

Grâce au séquençage complet du génome de deux souches de la bactérie, il a pu être établi les caractéristiques suivantes :

- *T. whipplei* a un chromosome circulaire unique.
- *T. whipplei* a été identifié comme une bactérie ayant un génome de petite taille (moins d'une mégabase) pour une bactérie du groupe des Actinomycètes (génome comportant entre 1 à 8 millions de bases.).
- Grâce aux techniques de PCR, six génotypes (1 à 6) à partir des variations de séquence sur l'ADNr 16S-23S et deux génotypes (A et B) à partir du séquençage du gène de l'ADN 23S ribosomal ont été décrits (Raoult, 2001).
- Son génome présente des processus détériorés ou manquants pour la biosynthèse de 16 acides aminés nécessitant le recours à des acides aminés d'origine extérieure.
- Ce génome comprend la présence de motifs répétés capables de réguler l'expression de protéines de surface : ces protéines de surface montrant des variations de séquences.

Ces données suggèrent un ensemble de propriétés caractéristiques des micro-organismes hôte dépendants. La variabilité génique des protéines de surface résulterait de mécanismes d'adaptation de la bactérie à son hôte et pourrait expliquer la résistance de la maladie à certains antibiotiques.

III-3-4. Habitat et transmission

La source de *T. whipplei* et son mode de contamination sont inconnus pour le moment.

III-3-4-1. La première théorie serait un réservoir environnemental

Plusieurs arguments sont en faveur de cette hypothèse :

- *T. whipplei* s'apparente à la classe des Actinomycètes à Gram positif. Ces bactéries sont présentes dans notre environnement à savoir dans les sols, la terre, et sont très actives dans la décomposition de matières organiques.
- Il existe une forte prévalence de l'infection chez les agriculteurs (Dobbins, 1987).

- Une étude basée sur l'amplification génique par PCR a montré la présence de l'ADN de *T. whipplei* sur 25 des 38 échantillons d'eaux usées provenant de cinq zones de drainage de la région d'Heidelberg en Allemagne (Maiwald, 1998).

T. whipplei pourrait donc être une bactérie tellurique ou aquatique.

- De plus récemment la bactérie a été mise en évidence dans les matières fécales humaines par PCR et culture (Raoult, 2006).

- Une étude de Schöniger-Hekele prouve que *T. whipplei* est retrouvé dans des eaux souillées en Autriche, dans les selles d'individus sains et de manière significativement plus importante chez les travailleurs touchant ces eaux usées (Schöniger-Hekele, 2007).

- Il a également été rapporté une association entre une maladie de Whipple et une infection à *Giardia lamblia* (protozoaire présent dans l'environnement) pouvant faire suspecter que ces deux organismes occupent le même milieu écologique (Fenollar, 2003).

Il se pourrait donc que la transmission soit faite par voie orale notamment par absorption d'eau ou d'aliments souillés mais ceci n'a pour l'instant pu être prouvé.

III-3-4-2. La deuxième hypothèse est un réservoir humain

L'homme serait le réservoir et contaminerait le milieu environnemental par ses matières fécales.

La bactérie pourrait appartenir à la flore commensale intestinale.

Il a été recherché la présence de *T. whipplei* par PCR chez des sujets sains dans des biopsies duodénales, du liquide gastrique et de la salive. Les recherches étaient positives chez 13.3 % des prélèvements duodénaux et gastriques et 30% des prélèvements salivaires selon l'étude de Ehrbar (Ehrbar, 1999). Les résultats étaient positifs sur les prélèvements salivaires de 35% des 40 sujets sains selon l'étude de Street (Street, 1999).

De plus la prévalence d'échantillons positifs par PCR pour *T. whipplei* chez les patients asymptomatiques pourrait dépendre en réalité de l'origine géographique du patient. Cette hypothèse est soutenue par une étude de Dutly qui a recherché la présence de l'ADN de *T. whipplei* dans des biopsies duodénales et du liquide gastrique chez des patients suisses et malaisiens pour qui une fibroscopie oesogastroduodénale avait été réalisée sans signes cliniques de la maladie de Whipple. Chez 14 des 105 patients suisses la présence d'ADN de *T. whipplei* a été retrouvée contre aucune trace chez les 108 patients malaisiens (Dutly, 2001).

Mais ces résultats doivent être étoffés afin de définir s'il existe réellement une différence de distribution géographique de *T. whipplei*.

Il existe une transmission interhumaine possible par fibroscope digestif contaminé (La Scola, 2003) : le microorganisme est résistant à la décontamination par le glutaraldéhyde.

Donc il se pourrait que la bactérie soit commensale du tube digestif, ce micro-organisme chez certains se transformerait secondairement en agent nocif responsable de la maladie active.

III-3-4-3. La troisième théorie : une zoonose

Il a été émis également l'hypothèse que la maladie de Whipple soit une zoonose après un cas rapporté de signes similaires à la maladie de Whipple chez un gorille d'un zoo.

Il a aussi été rapporté l'existence de colites histiocytaires ulcéraives chez des chiens ayant des signes comparables à une maladie de Whipple mais sans preuve étiologique bactérienne évidente.

Dutly a donc réalisé une recherche d'ADN de *T. whipplei* dans des biopsies intestinales de différents animaux domestiques à savoir 20 bovins, 24 cochons, 10 chevaux, 15 moutons, 13 chiens, 14 chats et 19 poules qui s'est avérée négative chez tous les animaux (Dutly, 2001). Ces résultats suggèrent que *T. whipplei* n'a pas un réservoir répandu chez les animaux domestiques. Cependant le petit nombre d'échantillons testés n'exclut pas la présence de *T. whipplei* chez un hôte animal : ces résultats doivent être confirmés par des études à plus grande échelle.

En conséquence l'épidémiologie et la physiopathologie de la maladie de Whipple restent floues. Le réservoir et la transmission de la maladie restent encore à découvrir.

III-4. IMMUNOPATHOLOGIE

III-4-1. Déficit immunitaire

T. whipplei ne semble affecter qu'un certain nombre d'individus. Détecté dans les fluides gastriques et/ou des biopsies duodénales chez plus de 10% de personnes sans manifestations cliniques typiques de la maladie (Ehrbar, 1999), l'ADN de la bactérie est également retrouvé dans la salive de plus de 30% d'individus sains (Street, 1999) et dans 7 % des selles (Dutly, 2001). Ceci suggère que les individus qui développent la maladie ont un probable déficit immunitaire ou un polymorphisme génétique.

Chez les patients souffrant de la maladie de Whipple, la lamina propria est souvent caractérisée par une infiltration massive de macrophages et une relative pauvreté de l'infiltration par les plasmocytes et les lymphocytes. Le nombre de lymphocytes B est diminué, et les lymphocytes T sont manquants, suggérant un déficit des cellules B et/ou T. Cependant la réponse humorale à cette infection n'a été que très rarement suivie. Des taux normaux d'IgG et d'IgM ont été mesurés chez des patients alors que le taux d'IgA anormalement élevé durant l'infection revient à un niveau normal suite à une antibiothérapie efficace. Les populations de cellules T circulantes et celles de la lamina propria sont caractérisées par un ratio réduit de cellules T CD4/CD8, dû à une augmentation du nombre de cellules T CD8 positives, et par un déplacement vers des sous-populations de cellules T matures. Ces changements sont observés chez les patients malades, ainsi que chez les patients présentant des cellules PAS-positif résiduelles, mais ne sont pas retrouvés chez les patients en rémission complète. Enfin, les réponses in vitro à la prolifération des cellules T périphériques de malades par des mitogènes, comme la phytohémagglutinine et la concanavaleine A, sont réduites (Crapoulet, 2006)

III-4-2. Rôle des macrophages

Bien qu'on ne sache pas comment *T. whipplei* pénètre le corps humain, la bactérie peut être trouvée en intracellulaire ou en extracellulaire dans la muqueuse intestinale.

De nombreuses études ont montré des dysfonctionnements des macrophages au cours de la maladie de Whipple.

- Les macrophages des patients présentant la maladie de Whipple montrent une diminution de l'expression du marqueur CD11b, chaîne alpha du récepteur 3 du complément (CR3). Le CR3 est un membre de la famille des intégrines, molécule servant de facilitateur de phagocytose microbienne, jouant un rôle dans la présentation de l'antigène ainsi que dans la mort intracellulaire induite par l'interféron-gamma (IFN- γ) des bactéries ingérées (Desnues, 2006).

- Les macrophages des patients produisent également moins d'IL-12. Ceci suggère que ce sont les macrophages et non les cellules T qui sont directement impliqués dans le déficit immunitaire. L'IL-12 est une cytokine, médiatrice pivot de l'immunité cellulaire, produite par les granulocytes, les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques. Cette cytokine active les cellules tueuses naturelles ainsi que les cellules T et induit la production d'IFN- γ . IFN- γ et IL-12 orientent alors la différenciation de cellules T auxiliaires précurseurs vers un phénotype Th1. Ces cellules différenciées activent les macrophages afin d'éliminer les cellules infectées. La faible production d'IL-12 par les macrophages infectés a pour conséquence une faible production d'IFN- γ par les cellules T, les cellules auxiliaires se différencient vers un phénotype Th2 et donc un déficit d'activation et de fonction des macrophages.

Par ailleurs, l'augmentation des réponses fonctionnelles Th2 des cellules T est en accord avec la description de la multiplication de *T. whipplei* dans des macrophages désactivés par les cytokines IL-4 et IL-10 (cytokines orientant la différenciation des cellules T auxiliaires précurseurs vers un phénomène type Th2) (Schoedon, 1997).

Un autre élément soutient l'hypothèse de l'altération de la réponse immune cellulaire chez les patients présentant une maladie de Whipple. En effet, un traitement à base d'antibiotiques et d'IFN- γ recombinant, entraînant l'activation des monocytes, a permis la guérison d'un malade réfractaire à tout traitement antibiotique (Scheider, 1998).

- *T. whipplei* se réplique dans les macrophages et induit leur apoptose alors que la bactérie est éliminée par les monocytes (Desnues, 2005).

- L'analyse du transcriptome de ces deux types cellulaires a permis de mettre en évidence deux molécules, l'une associée à la réplication : l'IL-16, l'autre à la micobicide : la thioredoxine. L'IL-16 est sécrétée par les macrophages infectés par *T. whipplei*, mais ne l'est pas par les monocytes. Les concentrations sériques d'IL-16 et des marqueurs d'apoptose sont corrélées avec la sévérité de la maladie et reviennent à des taux normaux après un traitement

adapté. Les anticorps qui neutralisent cette cytokine inhibent la croissance de *T. whipplei* dans les macrophages (Desnues, 2005).

- le recepteur-2 Toll-like (TLR2), impliqué dans la reconnaissance des bactéries à Gram positif, joue un rôle important dans la physiopathologie de la maladie de Whipple. En effet la reconnaissance de *T. whipplei* par TLR2 est associée à l'induction de l'apoptose, à la polarisation du macrophage vers un phénotype de type M2 et à la perte de la résistance innée des macrophages contre la bactérie (Crapoulet, 2006).

Certaines études, en infectant des cellules HeLa ont montré que *T. whipplei* survit en intracellulaire en altérant son environnement phagosomal. En effet les phagosomes contenant la bactérie sont acides, et cette acidité vacuolaire est nécessaire à la survie de la bactérie (Ghigo, 2002).

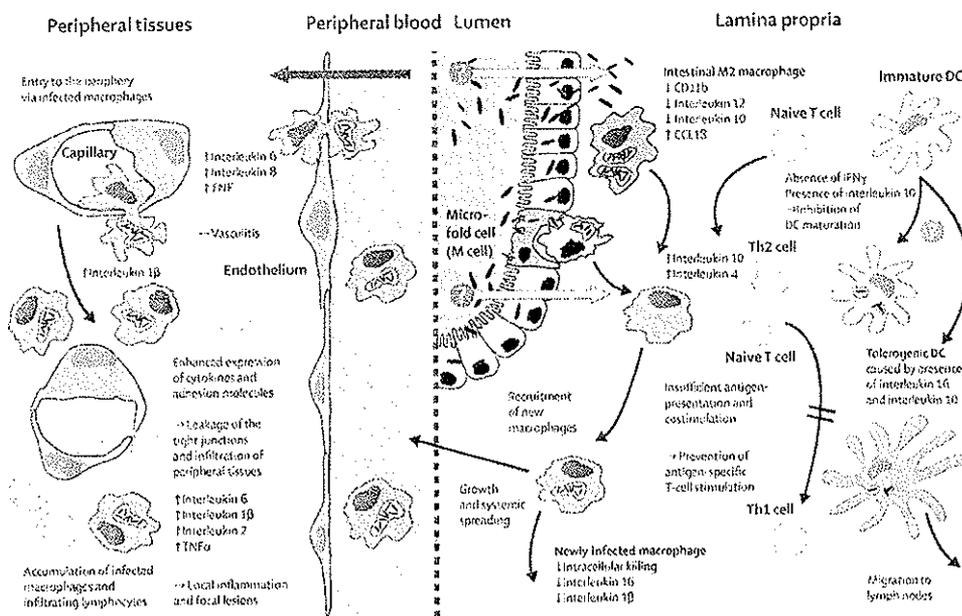


Schéma 1 : Modèle pour la pathogénie de la maladie de Whipple (Schneider, 2008).

III-5. MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie de Whipple est une infection bactérienne chronique multisystémique.

Les manifestations cliniques de la maladie de Whipple sont très variées, non spécifiques entraînant par conséquent des retards diagnostics.

Pendant longtemps la maladie de Whipple a été considérée comme une maladie purement digestive mais actuellement la revue de la littérature estime à 15% le nombre de patients diagnostiqués sans atteinte digestive.

Les manifestations typiques de la maladie de Whipple sont : arthralgies, perte de poids, diarrhée et douleurs abdominales.

Nous allons énumérer par la suite l'ensemble des atteintes possibles de la maladie (liste probablement non exhaustive).

III-5-1. Manifestations générales

Elles représentent les symptômes initiaux de 13% des patients selon l'étude de Vital Durand (Vital Durand, 1997).

L'amaigrissement est fréquent : 85 à 100% des cas (Fenollar, 2007).

Il est secondaire à une anorexie et à la malabsorption. Il est cliniquement significatif : en général avec une perte pondérale de 10 à 30% du poids de base pouvant atteindre 50 % si le diagnostic est long.

L'anorexie est courante. De très rares cas d'hyperphagie ont été rapportés.

L'asthénie est constante pouvant atteindre un tableau de cachexie.

Une fièvre prolongée est présente dans 35% des cas. Plus de la moitié des patients présentent un fébricule et des sueurs nocturnes en phase pré-diagnostic.

Des adénopathies périphériques, abdominales ou mésentériques sont fréquentes : environ 50% des cas (Fenollar, 2007).

Les ganglions sont facilement palpables, fermes, indolores, mobiles et de volume modéré.

Par contre la différenciation avec d'autres maladies infectieuses, la sarcoïdose et les lymphomes est difficile.

A noter que des cas de lymphome associé à une maladie de Whipple ont été rapportés.

III-5-2. Manifestations ostéo-articulaires

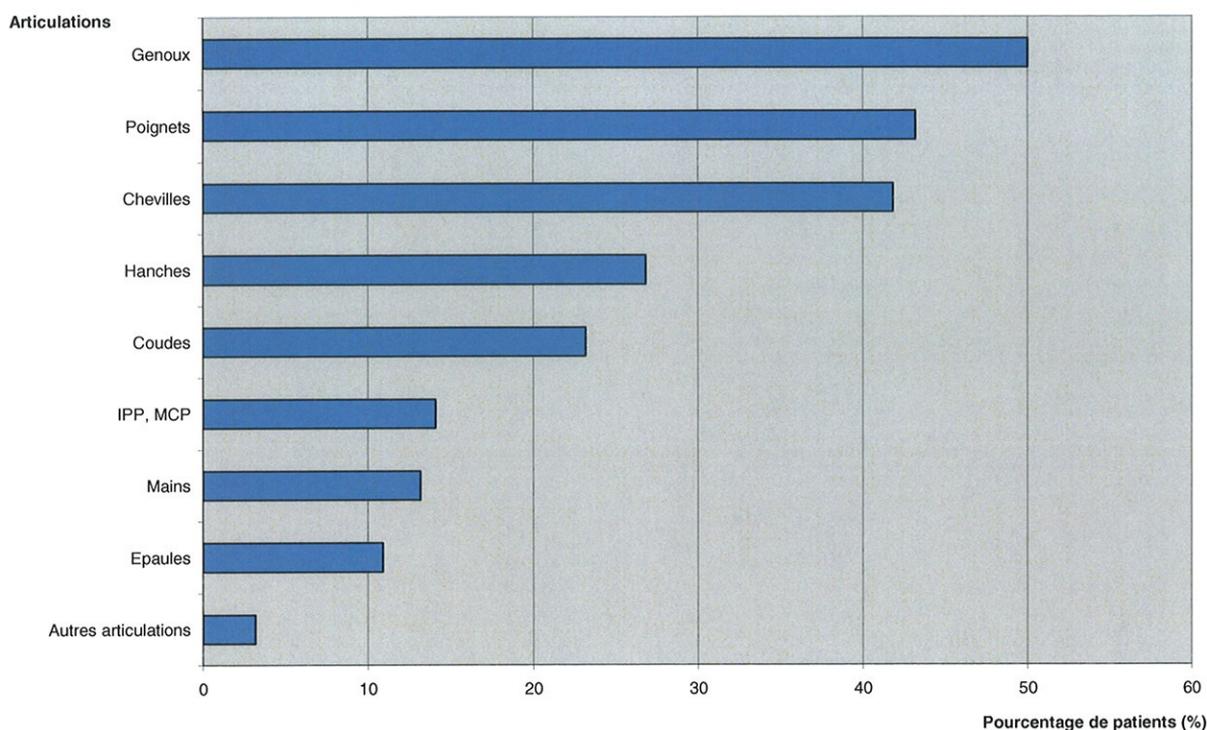
Les manifestations articulaires de type arthralgies et arthrites sont les manifestations extra intestinales les plus communes.

Elles touchent 65 à 90% des patients (Vital Durand, 1997).

Chez plus d'1/3 des patients affectés, ces symptômes précèdent les symptômes gastro-intestinaux et/ou systémiques d'environ 8 ans en moyenne (pouvant aller jusqu'à 20 ans) rendant le diagnostic de la maladie de Whipple difficile (Dutly, 2001). De ce fait, la description de ces manifestations est le plus souvent imprécise car elles datent de plusieurs années avant l'interrogatoire orientant vers la maladie de Whipple.

Il s'agit le plus souvent d'oligo ou polyarthralgies rarement monoarthralgies souvent décrites comme intermittentes, migratrices, non déformantes et non destructrices, marquées par des poussées de courte durée (quelques heures à quatre jours) avec résolution ad intégrum entre les crises (Fleming, 1988).

Les articulations périphériques sont les plus touchées avec par ordre décroissant : les genoux, les poignets, les chevilles, les hanches, les coudes, les doigts et les épaules : cf graphique (Vital Durand, 1997).



Graphique 1 : Fréquence d'atteinte des différentes articulations dans la maladie de Whipple selon une revue de la littérature de 2001 portant sur 131 patients (Puechal, 2002).

Une polyarthrite chronique est possible (Kelly, 1963).

L'atteinte axiale est plus rare, environ 1/3 des patients avec parfois une sacro iléite et /ou une spondylite associées à l'atteinte périphérique.

Peu de cas de spondylodiscite ont été rapportés. En 2003 le diagnostic de Whipple a été fait par PCR sur biopsie discale d'un patient atteint d'une spondylodiscite avec hémocultures négatives sans signes digestifs ou articulaires périphériques (Eustache, 2006).

Les manifestations articulaires sont très fréquemment associées à des myalgies.

III-5-3. Manifestations digestives

Les signes digestifs sont présents chez 75 à 85 % des patients mais ces signes ne sont pas spécifiques.

Selon l'étude de Vital Durand sur 52 cas en 1997, elles représentent les symptômes initiaux chez 15% des patients (Vital Durand, 1997).

La manifestation principale est la diarrhée qui peut être associée à une stéatorrhée et une malabsorption (Fleming, 1988).

Les autres symptômes intestinaux peuvent être :

- Douleurs abdominales pour environ 50% des patients à type de ballonnement, de crampes, d'épigastralgies
- De rares cas de méléna
- Des saignements occultes chez 20 à 30% des patients
- Une splénomégalie, une hépatomégalie sont retrouvées dans 15 % des cas par infiltration de ces organes ou présence de granulomes.
- De rares cas d'hépatites
- Ascite

A noter que 10 à 25% des patients ne présentent aucun signe digestif : 15% selon l'étude de Vital Durand (Vital Durand, 1997).

III-5-4. Manifestations cutanées

La manifestation la plus fréquente est l'hyperpigmentation cutanée particulièrement au niveau des zones cutanées exposées au soleil : elle est décrite dans 30 à 60% des cas et elle est souvent confondue avec une maladie d'Addison (Vital Durand, 1997).

Il a également été observé (Vital Durand, 1997) :

- De lésions purpuriques sans thrombocytopénie
- Des lésions d'hyperkératose
- Des nodules sous cutanés
- Un cas de dermatomyosite due à *T. whipplei* (Fenollar, 2003)

III-5-5. Manifestations cardio-vasculaires

Les manifestations cardiaques sont rapportées dans 20 à 55% des patients selon les auteurs (Vital Durand, 1997).

En effet 1/3 des patients développent des manifestations cardiovasculaires mais des études post-mortem retrouvent 50% d'atteintes anatomiques qui seraient donc asymptomatiques cliniquement (Dutly, 2001).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont : le souffle cardiaque, le frottement péricardique, la péricardite constrictive, l'insuffisance cardiaque congestive voire la mort subite.

La manifestation la plus usuelle est l'endocardite infectieuse à hémocultures négatives. Cette atteinte cardiaque est décrite pour la première fois par Upton en 1952 (Upton, 1952). En 2001 d'après une étude de Fenollar, il a été constaté que : (Fenollar, 2001)

- D'un point de vue épidémiologique :
 1. L'incidence de cette manifestation a très nettement augmenté du fait des progrès techniques (diagnostic établi à partir de prélèvements suite à une chirurgie valvulaire et non plus à un diagnostic post mortem).
 2. On retrouve les mêmes données épidémiologiques que lors de la maladie en générale avec une fréquence plus élevée chez le sujet masculin.
 3. La maladie de Whipple survient majoritairement sur valves natives et rarement sur des lésions prédisposantes à contrario des autres endocardites liées à des bactéries telles que Coxiella, Bartonella (88% des patients atteints d'endocardite de Whipple contre 11% des patients atteints d'endocardite à Coxiella et 22 % des patients atteints d'endocardite à Bartonella).
- D'un point de vue clinique :
 1. Les symptômes généraux de la maladie de Whipple sont souvent présents, mais l'insuffisance cardiaque congestive et la fièvre sont moins fréquentes que pour les autres causes d'endocardite.
 2. L'atteinte valvulaire prédominante est l'atteinte aortique
 3. Il est également plus fréquent de trouver plus d'une valve infectée chez le même patient atteint de Whipple.
 4. Dans l'endocardite de Whipple les patients n'ont pas de pathologie cardiaque sous-jacente, les hémocultures sont négatives et les végétations ne sont observées que dans 75% des cas.

Du fait des points cités précédemment, les critères de Duke (utilisés pour le diagnostic d'endocardite : cf annexes) ne permettent pas la confirmation diagnostique dans le cas d'une endocardite de Whipple (Fenollar, 2001).

Il existe des cas rapportés d'endocardite sans autre manifestation clinique de maladie de Whipple (Marin, 2007 ; Dreier, 2004).

A noter tout de même l'existence de deux cas rapportés dans la littérature d'endocardite de Whipple sur prothèses biologiques (Dreier, 2004).

Le diagnostic de certitude repose alors sur l'association de l'examen histologique et de la PCR sur le tissu valvulaire après l'acte chirurgical ou sur échantillon de sang chez les patients non opérés.

Les autres atteintes cardiaques sont (Dutly, 2001):

- Péricardite : retrouvée chez 60% des patients le plus souvent infra-clinique
- Atteinte myocardique rare
- Artérite des coronaires rare (James, 1983)
- Hypertension artérielle pulmonaire exceptionnelle

III-5-6. Manifestations pleuro-pulmonaires

Les manifestations pulmonaires surviennent dans 30 à 40 % des cas (Dobbins, 1987).

Les manifestations les plus retrouvées sont (Vital Durand, 1997 ; Dutly, 2001) :

- Une toux chronique non productive chez plus de 20% des patients est le symptôme pulmonaire le plus fréquent (Whipple, 1907)
- Des douleurs thoraciques de type pleural
- Une dyspnée
- Des adénopathies médiastinales à la radio pulmonaire (Samuels, 1990)
- Des infiltrats pulmonaires
- Des épanchements pleuraux

Il est à noter que si les manifestations cliniques ou radiologiques ne sont pas accompagnées des symptômes digestifs le diagnostic est difficile entre la maladie de Whipple et la Sarcoidose (Vital Durand, 1997).

III-5-7. Manifestations du système nerveux central

Les atteintes du SNC sont observées dans 20 à 30 % des cas, souvent lors d'atteintes sévères de la maladie (dues à l'échec de l'antibiothérapie par exemple).

Les atteintes du SNC semblent sous estimées : en effet des études faites en post mortem montrent des atteintes du SNC chez 90% des patients symptomatiques ou asymptomatiques (Dobbins, 1987).

C'est l'atteinte la plus sévère, elle régit le pronostic de la maladie.

Les manifestations cliniques sont les suivantes (Dutly, 2001 ; Vital Durand, 1997, Fenollar, 2007 ; Anderson, 2000) :

- Troubles des fonctions supérieures :

Démence

Trouble de la personnalité

Dépression

Confusion

Troubles du comportement

Perte de mémoire

Troubles cognitifs.

- Mouvements anormaux :

La myorhythmie oculomasticatoire est considérée comme pathognomonique de la maladie de Whipple. Il s'agit d'un mouvement rythmique continu persistant durant le sommeil, de convergence des yeux avec contraction simultanée de la langue et des muscles masséters. Ce phénomène a été découvert en 1963 par Von Bogaert puis rattaché à la maladie de Whipple en 1979 (Louis, 1996).

L'ophtalmoplégie supranucléaire est présente dans 50 % des cas.

Un nystagmus peut également exister.

- Signes hypothalamiques :

L'atteinte hypothalamique peut entraîner des troubles du sommeil à type d'insomnie ou d'hypersomnie, une polyurie, une polydipsie, une hyperphagie, des troubles de la thermorégulation.

Il peut également exister un pan-hypopituitarisme responsable de troubles de la sécrétion d'hormones sexuelles et d'hypogonadisme.

- Autres manifestations cliniques :

L'atteinte hémisphérique est à l'origine de démence, de troubles du comportement, d'hémiplégie.

Une ataxie cérébelleuse peut également être observée.

L'atteinte méningée est peu fréquente.

Une atteinte des paires crâniennes telle que flou visuel et perte de l'audition ont été notés

Des crises convulsives ont aussi été rapportées.

III-5-8. Manifestations ophtalmologiques

Elles sont rares, et touchent 5 % des patients

Elles comprennent (Dobbins, 1987) :

- Uvéite (Rickman, 1995)
- Rétinite
- Hyalite
- Névrite optique rétro bulbaire
- Œdème papillaire

Les manifestations oculaires en général apparaissent chez des patients ayant déjà des signes digestifs ou une atteinte du SNC.

La maladie de Whipple de l'œil sans ou avec une atteinte nerveuse est très rare en l'absence de manifestations digestives et par conséquent excessivement difficile à reconnaître cliniquement.

III-5-9. Manifestations rénales

L'atteinte rénale est rare dans la maladie de Whipple et arrive tardivement dans l'évolution de la maladie (Vital Durand, 1997).

Elles se traduisent par :

- Néphropathie interstitielle chronique
- Glomérulonéphrite
- Néphropathie à Ig A
- Un cas d'amyloïdose rénale secondaire a été rapporté (Cruz, 1993)
- Un cas d'insuffisance rénale liée à une néphrite granulomateuse (Marie, 2000).

III-5-10. Manifestations endocriniennes

De rares cas d'hypothyroïdie sont rapportés dans la littérature

Le premier cas ante mortem date de 2006 : cas d'une hypothyroïdie persistante sous traitement substitutif thyroïdien corrigée après la mise sous antibiothérapie devant la mise en évidence de *T. whipplei* dans le duodénum (Tran, 2006).

III-5-11. Manifestations hématologiques

- L'anémie est présente dans 90 % des patients avec une maladie de Whipple secondaire à la malabsorption de la vitamine B12.
- L'hypoalbuminémie est fréquente due également à la malabsorption (Dobbins, 1987).
- La thrombocytose est rapportée chez quelques patients, la thrombocytopenie est quand à elle très rare.

<p><u>Signes systémiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Amaigrissement ▪ Anorexie ▪ Perte d'appétit ▪ Fièvre ▪ Asthénie ▪ Oedèmes ▪ Anémie ▪ Adénopathies périphériques et mésentériques ▪ Hyperpigmentation cutanée
<p><u>Symptômes gastro-intestinaux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhée liquide ▪ Stéatorrhée ▪ Douleurs et crampes abdominales ▪ Météorisme abdominal ▪ Saignements occultes ▪ Hépatomégalie ▪ Splénomégalie ▪ Ascite
<p><u>Symptômes ostéo-articulaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Arthralgies migratrices ▪ Arthrites ▪ Sacroiléite ▪ Spondylodiscite ▪ myalgies
<p><u>Signes cardiologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Souffle cardiaque systolique ▪ Frottement péricardique ▪ Epanchement péricardique ▪ Anomalies électrocardiographiques non spécifiques ▪ Insuffisance cardiaque congestive ▪ Endocardite ▪ Myocardite ▪ Dysfonctionnement valvulaire mitral ou aortique
<p><u>Manifestations pulmonaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Toux chronique non productive ▪ Douleur thoracique de type pleural ▪ Epanchement pleural ▪ Infiltrats pulmonaires ▪ Adénopathies médiastinales
<p><u>Manifestations neurologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Troubles des fonctions supérieures ▪ Mouvements anormaux ▪ Symptômes hypothalamiques ▪ Autre signes
<p><u>Signes ophtalmologiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Uvéite, rétinite, hyalite, névrite optique rétrobulbaire ▪ Diminution de l'acuité visuelle

Tableau 2: Tableau récapitulatif des signes cliniques les plus fréquemment rencontrés chez les patients atteints de la maladie de Whipple.

DIAGNOSTIC

III-6-1. Diagnostic biologique non spécifique

III-6-1-1. Biologie

Sur le plan biologique sont retrouvés :

III-6-1-1-1. Des signes indirects de malabsorption

- Anémie (90 % des cas) due à une carence en fer par saignements intestinaux, carence en folates et vitamine B12 par malabsorption (la vitamine B12 est moins abaissée du fait de son absorption au niveau de l'iléon terminal qui est plus rarement atteint) (Dobbins, 1987 ; Fenollar, 2001)

- Hypoprotidémie avec hypoalbuminémie (85% des cas) (Dobbins, 1987)
- Diminution du TP par carence en vitamine K
- Hypokaliémie
- Hypocalcémie
- Hypomagnésémie
- Hypocholestérolémie

III-6-1-1-2. Des signes directs de malabsorption

- Stéatorrhée présente dans 93% des cas : entre 22 et 24 grammes/jour (Fleming, 1988)

- Test au D-Xylose perturbé dans 78% des cas

- Perturbation des dosages enzymatiques et vitaminiques : la vitamine B12 du fer et des folates.

III-6-1-1-3. Signes biologiques de l'entéropathie exsudative

- Hypoalbuminémie
- Lymphopénie
- Diminution de la clairance de l'alpha-1-antitrypsine

III-6-1-1-4. Signes d'un syndrome inflammatoire chronique non spécifique (Vital Durand, 1997)

- VS augmentée dans environ 70% des cas dans l'étude de Fleming (Fleming, 1988) et 77% des cas dans celle de Vital Durand (Vital Durand, 1997)

- CRP augmentée
- Hyperalpha2globulinémie
- Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (Fenollar, 2001)
- Thrombocytose (Dutly, 2001)

Il peut parfois exister une leucopénie, une éosinophilie (Fenollar, 2001) et une thrombopénie, mais ces cas sont plus rares.

Il peut également exister une élévation des transaminases et une cholestase (Vital Durand, 1997).

En cas d'atteinte neurologique, l'étude du LCR fournit des renseignements variables. La protéinorachie peut être normale ou modérément élevée, généralement sans augmentation des gammaglobulines. La glycorachie est normale et la réaction cellulaire est, le plus souvent, modérée ou absente (Anderson, 2000).

III-6-1-2. Imagerie

L'imagerie permet l'exploration des troubles cliniques rencontrés mais ne donne aucun renseignement spécifique sur le diagnostic de maladie de Whipple.

III-6-1-2-1. L'imagerie abdominale

Le scanner abdominal peut retrouver des adénopathies (leur densité liée à leur richesse en graisse permet de les différencier des lymphomes), un épaissement des plis de l'intestin grêle, une ascite, une hépatomégalie ou une splénomégalie (Vital Durand, 1997).

Le transit baryté peut être évocateur mais non spécifique quand il montre une distension de l'intestin grêle associée à un épaissement des replis muqueux (pli normal de 2 mm d'épaisseur contre 3,1 mm dans la maladie de Whipple, un diamètre moyen du jéjunum inférieur à 25 mm normalement contre 31 mm lors d'une maladie de Whipple) (Fleming, 1988).

III-6-1-2-2. L'imagerie cardio-pulmonaire

A la radiographie pulmonaire, on peut retrouver :

- Des adénopathies
- Des infiltrats interstitiels

Le scanner pulmonaire peut révéler des adénopathies médiastinales.

L'échographie cardiaque lors d'une maladie de Whipple avec atteinte valvulaire ne retrouve des végétations que dans 75% des cas (Fenollar, 2001).

III-6-1-2-3. Les radiographies osseuses

En général l'aspect radiologique des articulations est normal. Il existe cependant des lésions de destruction articulaire comme un pincement carpien ou radio-carpien, une diminution de hauteur du cartilage des coxo-fémorales, des géodes sous chondrales.

III-6-1-2-4. L'imagerie cérébrale

Le scanner cérébral peut montrer (Vital Durand, 1997 ; Anderson, 2000) :

- Un aspect strictement normal
- Des anomalies peu spécifiques comme : une atrophie cérébrale corticale avec dilatation des cavités ventriculaires, des lésions focales, une hydrocéphalie.

L'IRM est parfois utile dans les manifestations neurologiques. On peut retrouver des hypersignaux dans l'hypothalamus, l'uncus et les lobes temporaux chez un patient présentant une hypersomnie, des troubles de la mémoire et une ophtalmoplégie supranucléaire.

III-6-1-3. Endoscopie digestive

Il s'agit de l'examen réalisé en première intention dès la suspicion clinique.

Cet examen s'accompagne de réalisations de biopsies duodénales, jéjunales.

L'aspect typique endoscopique montre un épaississement global de la paroi intestinale, des villosités oedématisées, ponctuées de lésions blanchâtres et de plaques jaunâtres confluentes pouvant alterner avec des zones érythémateuses ou érosives.

Ces lésions sont généralement diffuses ce qui justifie la réalisation de nombreuses biopsies.

L'aspect endoscopique peut également être normal, ce qui arrive plus fréquemment chez des patients sous antibiothérapie (Vital Durand, 1997).

III-6-1-4. Diagnostic histologique

Cet examen se fait le plus souvent sur les biopsies réalisées au cours de l'endoscopie digestive, mais d'autres échantillons peuvent être examinés comme le LCR, les valves cardiaques, une adénopathie.

III-6-1-4-1. En microscopie optique

Les biopsies duodénales (site de diagnostic le plus fréquent) montrent une invasion massive de la lamina propria par de grands macrophages contenant des granulations PAS positives, de temps en temps associés avec la présence de bacilles Gram positif en position extracellulaire.

Il existe en même temps une réorganisation de l'architecture des villosités qui sont épaissies et déformées par l'infiltration macrophagique (Black-Schaffer, 1949 ; Vital Durand, 1997).

Le caractère systémique de la maladie de Whipple est démontré par la présence de macrophages PAS positifs dans de nombreux tissus tels que les adénopathies, le système nerveux central, le liquide céphalo-rachidien, le cœur, l'estomac, le colon, le liquide synovial, ou encore la moelle osseuse (Vital Durand, 1997).

Cependant il est important de noter que la présence de macrophages PAS positifs n'est pas spécifique de la maladie de Whipple (Marth, 2003). En effet divers agents infectieux peuvent donner les mêmes aspects histologiques comme les Actinomycètes, les Mycobactéries atypiques, *Bacillus cereus*, *Corynebacterium spp*, et les agents fongiques. D'autres affections non infectieuses retrouvent également ces macrophages PAS positifs telles que la sarcoïdose, la macroglobulinémie, la maladie de Gaucher, l'histiocytose, la bérylliose.

III-6-1-4-2. En microscopie électronique

La microscopie électronique est utilisée pour détecter la présence de *T. whipplei* dans les macrophages de diverses biopsies ou liquides de ponction (humeur vitrée, fluides gastriques, LCR, moelle osseuse, liquide synovial...) et définir sa structure (Cheers, 1961 ; Yardley, 1961).

C'est une méthode peu sensible, qui de plus demande un appareillage spécialisé ne pouvant être utilisé en routine pour le diagnostic (Crapoulet, 2006).

Cette technique a tout de même permis l'étude structurale de la bactérie.

La bactérie mesure 0,2 µm de large sur 1,5 à 2 µm de long, elle a un aspect trilamellaire de sa membrane. L'ensemble de la membrane mesure environ 20 nm d'épaisseur. La membrane

interne est faite de polysaccharides responsables de la positivité à la coloration au PAS entourée d'une zone translucide en microscopie électronique recouverte d'une membrane externe dense similaire à celle des bactéries Gram négatif mais d'aspect symétrique (Hinrikson, 2007).

III-6-2. Diagnostic biologique spécifique

III-6-2-1. Diagnostic direct

III-6-2-1-1. Techniques de biologie moléculaire : amplification génique par PCR

Les techniques de biologie moléculaire sont de plus en plus utilisées pour compléter et améliorer les tests traditionnels de détection de *T. whipplei*.

Les premières caractérisations moléculaires de *T. whipplei* ont été réalisées en utilisant pour cible l'acide ribonucléique de la petite sous-unité ribosomale (ARNr 16S), un gène domestique présent chez toutes les bactéries (Wilson, 1991). L'ARNr 16S possède des parties hautement conservées et communes à toutes les bactéries alternant avec des régions plus variables parfois spécifiques de l'agent infectieux.

L'amplification du génome de bacilles PAS positifs provenant de biopsies d'intestin grêle de patients présentant une maladie de Whipple classique, a été réalisée à l'aide d'amorces complémentaires de région d'ADN conservées chez toutes les espèces bactériennes. Les produits de cette PCR dite « universelle » ont fait l'objet d'une analyse comparative de leurs séquences nucléotidiques (comparaison aux séquences d'un grand nombre d'organismes bactériens). Les résultats ont montré une similitude entre les séquences obtenues à partir des patients atteints de maladie de Whipple et avec les actinobactéries (Wilson, 1991 ; Relman, 1992).

L'obtention du génome a permis le choix d'amorces ciblant des régions spécifiques de *T. whipplei* ceci à des fins diagnostiques. Les premières amorces spécifiques de la séquence ADNr 16S synthétisées sont : pW3FE et pW2RB. Aujourd'hui plusieurs séquences de gènes sont disponibles en tant que cibles de détection par PCR ; elles sont basées sur l'ARNr 16S, le domaine III de l'ADN ribosomal 23S, la hsp 65 (heat shock protein 65) ou la rpoB (codant pour la sous unité bêta de l'ARN polymérase) : cf annexes.

La PCR peut être réalisée sur diverses biopsies (intestinales, valves cardiaques par exemple), les liquides de ponction (uvée LCR, liquide synovial), le sang, les selles et la salive (Rickman, 1995 ; Dutly, 2001).

La sensibilité de la méthode par PCR est variable. Elle dépend des amorces et du nombre de cycles utilisés. Les échantillons frais donnent de meilleurs résultats que ceux conservés dans le formol (Ramzan, 1997). La sensibilité semble également augmentée sur des échantillons de LCR. Une PCR en temps réels ciblant des séquences répétées de *T. whipplei* a permis d'augmenter la sensibilité sans altérer sa spécificité.

Par contre actuellement il existe de nombreuses controverses quant à la spécificité de la méthode. En effet la détection d'ADN spécifique de *T. whipplei* chez des individus apparemment en bonne santé justifie un examen plus approfondi. La possibilité de porteurs sains n'est pas à exclure, mais actuellement ces questions restent encore à l'étude (Ehrbar, 1999 ; Street, 1999).

Pour conclure à la positivité d'un prélèvement, il est donc nécessaire de réaliser deux tests par PCR ciblant deux séquences différentes d'ADN (Raoult, 2006).

En conséquence il faut donc interpréter la PCR avec prudence et toujours parallèlement aux données cliniques.

III-6-2-1-2. Diagnostic par immunohistochimie

Grâce à la culture de *T. whipplei* une technique d'immunohistochimie a été développée. L'immunohistochimie, grâce à des anticorps polyclonaux de lapin dirigés spécifiquement contre la bactérie, a été réalisée sur divers prélèvements : duodénum, valve cardiaque, cerveau, adénopathie et divers liquides de ponction : liquide articulaire, humeur aqueuse, sang (Raoult, 2001).

Cette technique a permis de détecter à posteriori *T. whipplei* sur des échantillons fixés ; cela a été le cas pour le prélèvement réalisé par GH Whipple en 1907 (Crapoulet, 2006). Très récemment ces micro-organismes ont pu être détectés dans des biopsies de valve cardiaque de 5 patients en utilisant leur propre sérum (étude de Lepidi H sous presse) : cette technique est dite auto-immunohistochimie (Crapoulet, 2006).

III-6-2-1-3. Culture

De nombreux essais de culture de *T. whipplei* ont été tentés et cela a été un objectif illusoire pour plusieurs générations de microbiologistes.

Nous citerons ici les essais les plus importants.

Dans un premier temps de nombreuses tentatives pour cultiver *T. whipplei* sur milieu artificiel, sur milieu cellulaire ou afin de transmettre l'infection à des animaux de laboratoire ont échoués. Cependant des tentatives de culture de la bactérie sur milieu axénique ont été rapportées mais probablement que toutes étaient des contaminations de bactéries telles que *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* et *Haemophilus* (Dutly, 2001).

En 1997 deux souches de *T. whipplei* ont été isolées en culture cellulaire à partir de deux valves cardiaques de deux patients atteints d'endocardite (Schoedon 1997). Ces souches ont été isolées sur un système de macrophages dont les fonctions microbicides avaient été désactivées par une association de Dexaméthasone, d'IL-4 et d'IL-10. Puis elles ont été cultivées sur une lignée humaine de monoblastes SigM5. L'isolement a été obtenu en 8/10 jours. Malheureusement aucun isolat n'a pu être obtenu en sous culture.

Une différente approche a été publiée par Raoult (Raoult, 2000). *T. whipplei* a été isolé à partir d'une valve cardiaque d'un patient atteint d'endocardite de Whipple en utilisant la technique de centrifugation shell-vial. *T. whipplei* a été propagé dans des fibroblastes humains (HEL). L'utilisation d'une lignée cellulaire appropriée pouvant être conservée pendant plusieurs semaines, le haut ratio de bactéries par rapport aux cellules et la procédure de centrifugation afin d'augmenter l'adhésion des bactéries aux cellules ont facilité l'isolement de la bactérie. Le temps de multiplication de *T. whipplei* a été estimé à 18 jours (davantage que les 12 jours nécessaires à la multiplication de *Mycobacterium leprae* en modèle animal) et l'effet cytopathique est obtenu au bout de deux mois d'incubation.

Les bactéries purifiées ont été utilisées pour générer des anticorps polyclonaux anti *T. whipplei* afin de réaliser des examens immunohistochimiques.

En 2001 est réalisée, dans le même laboratoire, la culture d'une autre souche de *T. whipplei* à partir d'une biopsie duodénale confirmant l'efficacité de la méthode mais nécessitant une décontamination par des antibiotiques de l'échantillon (Raoult, 2001).

En 2003, la première culture de *T. whipplei* à partir d'échantillons de liquide céphalo-rachidien est réalisée.

En 2006 Raoult a réussi la culture de la bactérie à partir des selles d'un sujet atteint de la maladie de Whipple (Raoult, 2006).

Plus récemment *T. whipplei* a été cultivé avec succès dans un milieu axénique supplémenté avec des nutriments essentiels (DMEM/F12) qui ont été définis grâce à la connaissance du génome. Le temps de multiplication en milieu liquide était de 28 heures et restait stable durant les différents passages (Hinrikson, 2007).

Malgré ces avancées dans la culture de *T. whipplei*, ceci reste encore expérimental et ne peut être utilisé à visée diagnostique en l'état actuel.

La culture n'est actuellement réalisée que dans des laboratoires spécialisés. Ses limites sont le temps de génération de ces bactéries (durée moyenne de 30 jours) ne permettant pas de l'envisager comme outil pratique pour diagnostiquer la maladie de Whipple.

III-6-2-2. Diagnostic indirect

La culture de la bactérie a permis de produire des antigènes pour un diagnostic par sérologie basé sur l'immunofluorescence indirecte réalisé avec des sérums de patients atteints de la maladie de Whipple (Raoult, 2000).

Des études ont utilisés ces tests afin de comparer des sujets atteints de Whipple et des groupes témoins.

Les résultats ont montré que :

- le taux d'IgG pour une valeur seuil de 1/100 ème est positif chez 100% des patients malades mais aussi chez 75% des sujets indemnes. Ceci indique donc une faible spécificité pour le diagnostic, mais également va dans le sens d'une présence étendue de l'organisme et de la possibilité de porteurs sains.

- le taux d'IgM semble quant à lui plus spécifique car trouvé à des titres élevés (supérieur à 1/50 ème) quasi exclusivement chez les patients atteints. Malheureusement après plusieurs sous cultures cette spécificité a été perdue suite probablement à des modifications antigéniques de la bactérie en culture.

Ces résultats sont prometteurs mais doivent être confirmés par des études sur des groupes de patients plus larges, bien définis et avec des antigènes différents.

Une autre approche a été réalisé pour le diagnostic de la maladie de Whipple à partir d'une protéine de choc thermique (hsp65) recombinante en appliquant une technique ELISA mais a été un échec (les résultats observés chez 10 patients atteints de maladie de Whipple et 89 sujets contrôles ne montraient pas de différence significative) (Crapoulet, 2006).

III-6-3. En conduite clinique pratique

En cas de suspicion de maladie de Whipple :

III-6-3-1. Les échantillons à prélever

- Prélèvements de sang, de selles, de salive et de LCR sont facilement obtenus pour PCR
- Prélèvements de sang et LCR pour culture
- Des biopsies de l'intestin grêle sont obligatoires même sans signes digestifs
- Les autres biopsies sont fonction de la symptomatologie pour coloration PAS, immunohistochimie (IHC) et PCR.
- Le prélèvement de LCR doit être réalisé pour éliminer toute atteinte neurologique lorsque le diagnostic de la maladie de Whipple est posé.

Voici dans le tableau suivant, la conduite pratique à adopter en fonction du tableau clinique afin d'élaborer un diagnostic de certitude (d'après l'expérience de Raoult et Fenollar).

	Whipple digestif	endocardite	neurowhipple
salive	systématique	systématique	systématique
selles	systématique	systématique	systématique
sang	systématique	systématique	systématique
LCR	Si diagnostic certain	Si diagnostic certain	systématique
grêle	systématique	systématique	systématique
Valves cardiaques	Pas nécessaire	En 2 ème intention	En 2 ème intention
adénopathies	En 2 ème intention	En 2 ème intention	En 2 ème intention
Biopsie synoviale	En 2 ème intention	En 2 ème intention	En 2 ème intention
Biopsie cérébrale	Pas nécessaire	Pas nécessaire	En 3 ème intention

Tableau 3 : prélèvements à effectuer pour conduite à tenir pratique

III-6-3-2. L'interprétation des résultats

Si le patient présente une maladie typique avec des signes digestifs, des adénopathies et/ou des arthralgies, le diagnostic est simple.

En cas de maladie sans atteinte digestive (endocardite, atteinte neurologique...), le diagnostic est plus difficile.

Un des problèmes est l'interprétation d'une PCR isolée positive sur sang ou LCR : ces résultats doivent être confirmés dans ce cas (une PCR positive sur salive ou selles peut confirmer le diagnostic).

Le tableau suivant montre une stratégie d'interprétation des résultats proposée par le Dr Fenollar et le Dr Raoult de l'Unité des Rickettsies de Marseille, basée sur leur expérience de la maladie de Whipple.

Echantillons prelevés	Résultats des analyses			Interprétation des résultats pour le diagnostic
	PAS	IHC	PCR	
Biopsies :	Positif	Négatif ou NE	Négatif ou NE	Non
Intestin grêle ou	Positif	NE	Positif	Oui
Ganglion ou	Négatif ou NE	Positif	Positif	Oui
Valve cardiaque ou	Négatif ou NE	Négatif ou NE	Positif	Oui (?)
Cerveau ou	Négatif ou NE	Positif	Négatif ou NE	Oui (?)
Autres biopsies.	Négatif ou NE	Positif	Négatif ou NE	Oui (?)
LCR ou	Positif	Négatif ou NE	Négatif ou NE	Non
Sang	Positif	Négatif ou NE	Positif	Oui
	Négatif ou NE	Positif	Positif	Oui
	Négatif ou NE	Négatif ou NE	positif	?
Salive ou Selles	NE	NE	positif	Valeur prédictive dépendant du laboratoire

NE : non effectué / IHC : immunohistochimie / ? : Nécessité de confirmer sur un second échantillon éventuellement en visant une nouvelle cible ADN.

Tableau 4 : Stratégie d'interprétation des résultats en fonction des échantillons et des techniques

III-7. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

La diversité symptomatologique et la multiplicité des organes touchés rendent souvent difficile l'évocation du diagnostic de la maladie de Whipple.

Les signes extra-digestifs et notamment les formes articulaires précèdent souvent les manifestations gastro-intestinales, qui peuvent être absentes dans 15 % des cas.

Un grand nombre de diagnostics différentiels peuvent donc être évoqués devant ces différents symptômes.

Dans ce chapitre, nous essaierons d'en lister les principaux.

III-7-1. Devant les signes articulaires

Il doit toujours être évoqué devant des oligo ou polyarthrites les étiologies suivantes :

- Rhumatismes du groupe des spondylarthropathies :

- La spondylarthrite ankylosante
- Rhumatisme psoriasique
- Les arthrites réactionnelles : *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Yersinia*,

Shigella, *Salmonelle*, *Campylobacter*

- Les rhumatismes des entérocolopathies inflammatoires : maladie de

Crohn ou la Recto-colite-hémorragique

- La polyarthrite rhumatoïde

- Les maladies systémiques : Lupus érythémateux disséminé, Sarcoidose, la maladie de Behcet, le syndrome de Goujerot-Sjögren

- La maladie de Still

III-7-2. Devant les signes digestifs

Les manifestations digestives décrites lors de la maladie de Whipple ne sont en rien spécifiques et peuvent être retrouvés dans d'autres pathologies.

Les principales causes de syndrome de malabsorption sont résumées dans le tableau suivant.

Malabsorption d'origine intraluminale :

- Insuffisance pancréatique exocrine
 - Pancréatite chronique
 - Cancer du pancréas
 - Pancréatectomie
 - Mucoviscidose
 - Syndrome de Zollinger et Ellison
- Insuffisance biliaire
 - Cholestases chroniques intra ou extra hépatiques
 - Fistules biliaires
 - Resection iléale ou atteinte organique de la dernière anse iléale (ex : maladie de Crohn)

Malabsorption d'origine pariétale :

- Malabsorption par atrophie villositaire
 - Maladie coeliaque
 - Sprue tropicale
 - Déficits immunitaires primitifs
 - Infections parasitaires (ex : *Giardia lamblia*)
 - Traitements antimétaboliques et radiothérapie
- Malabsorption par envahissement du chorion
 - Lymphomes diffus du grêle
 - Amylose
- Malabsorption par perturbation vasculaire
 - Entéropathies exsudatives par anomalies du drainage lymphatique
 - Vasculites
 - Ischémie intestinale
 - Grêle radique
- Résections étendues du grêle, fistules

Malabsorption de mécanismes complexes ou inconnus :

- Colonisation bactérienne chronique du grêle
- Maladie de Crohn
- Diabète
- Sclérodermie
- Endocrinopathies (ex : hyperthyroïdie)
- Médicaments (ex : colchicine, laxatifs, metformine)
- Alcoolisme
- Post-chirurgie gastrique

Tableau 5 : principales causes de malabsorption

III-7-3. Devant les signes cardiaques

Il faut évoquer toutes les étiologies d'endocardite à hémocultures négatives :

- les hémocultures négativées par une antibiothérapie préalable
- les Streptocoques déficients (culture en milieux spéciaux)
- les bactéries à croissance lente (groupe HACEK)
- *Chlamydia*, *Coxiella burnetii*, *Legionella* (diagnostic sérologique) et autres bactéries apparentées
- les agents fongiques type *Candida* ou *Aspergillus*

III-7-4. Devant les signes cutanés

Une hyperpigmentation cutanée au niveau des zones exposées doit faire évoquer une maladie d'Addison, mais, pour la maladie de Whipple il n'y a pas d'atteinte de la muqueuse buccale. Les principales étiologies d'hyperpigmentation cutanée sont citées dans le tableau suivant.

Affections métaboliques

- Maladie de Wilson
- Maladie de Gaucher
- Porphyrries
- Insuffisance rénale chronique

Affections endocriniennes

- Maladie d'Addison
- Tumeurs hypophysaires ou viscérales produisant de l'ACTH

Affections carencielles

- Avitaminose A
- Scorbut
- Carence en folates et vitamine B12 (Biermer)
- Syndrome de malabsorption (ex : Sprue tropicale)

Tableau 6 : principales étiologies d'hyperpigmentation cutanée

III-7-5. Devant les signes pulmonaires

Le diagnostic différentiel principal de la maladie de Whipple devant des signes pulmonaires ou radiologiques sans signe digestif est : la Sarcoïdose. Il existe des cas rapportés de maladie de Whipple avec présentation « Sarcoïdose like ».

Les diagnostics différentiels à évoquer devant des adénopathies médiastinales sont :

- la sarcoïdose
- la tuberculose
- les infections : histoplasmoses, coccidioïdomycose, mononucléose infectieuse, rubéole, toxoplasmoses,
- les pneumoconioses : silicose, beryllose
- la maladie de Hodgkin
- les lymphomes malins non hodgkiniens
- les cancers : carcinome bronchique, carcinome oesophagien, carcinome mammaire, carcinome rénal, testiculaire...

III-7-6. Devant l'atteinte multi-systémique

Les différentes granulomatoses doivent être évoquées :

- la tuberculose
- la sarcoïdose
- les vascularites
- les lymphomes
- les granulomatoses secondaires à des produits chimiques (silice, talc...) ou médicamenteux
- les granulomatoses infectieuses (cf tableau suivant)

Origine infectieuse bien établie

- Infections à mycobactéries (tuberculose, lèpre, mycobactérie atypique)
- Brucellose, tularémie, pasteurellose, listériose
- Infections à spirochètes (maladie de Lyme, syphilis)
- Rickettsioses
- Infections à Chlamydia
- Maladies virales (VIH, EBV, CMV, oreillons, rougeole...)

Origine infectieuse de connaissance récente

- Maladies des griffes du chat

Tableau 7 : granulomatoses infectieuses

III-8. TRAITEMENT

III-8-1. L'antibiothérapie

Durant la première moitié du XX^{ème} siècle, la maladie de Whipple était invariablement fatale.

En 1952, Paulley utilise pour la première fois une antibiothérapie basée sur le Chloramphénicol sur cette pathologie avec succès permettant de suspecter une étiologie bactérienne de cette maladie (Paulley, 1952). Ceci sera confirmé après 1960 avec l'utilisation de la microscopie électronique et la mise en évidence de la bactérie.

De nombreux schémas thérapeutiques ont par la suite été essayés et encore actuellement le choix et la durée du traitement antibiotique reste à l'étude.

Jusque dans les années 70, le traitement le plus commun était basé sur l'utilisation des tétracyclines, puis de la pénicilline V associé à de la streptomycine pendant deux semaines avec relais sous forme orale par de la Doxycycline (Keinath, 1985).

Cependant le nombre important de rechutes parfois tardives et pouvant atteindre le SNC et ce malgré des antibiothérapies prolongées a remis en question le traitement par tétracyclines. En effet le taux de rechute était de 35 % sous traitement par tétracyclines selon l'étude réalisée par Keinath et le point alarmant était le haut taux de rechute au niveau du SNC avec peu de réponse au nouveau traitement réinstauré.

Les traitements se sont donc orientés vers des antibiotiques traversant la barrière hémato-méningée. Cette modification de l'approche thérapeutique a donc entraîné la prescription du Triméthoprime-Sulfaméthoxazole, antibiotique pouvant atteindre des concentrations thérapeutiques efficaces dans le LCR. L'étude rétrospective de 52 patients réalisés par Vital Durand a montré que le Cotrimoxazole seul ou après une combinaison pénicilline et streptomycine étaient efficaces et aucun cas de rechute n'a été observé (Vital Durand, 1997). Une autre étude non randomisée sur 30 patients faite par Feurle a prouvé que le traitement par Cotrimoxazole était supérieur à celui par tétracyclines dans l'atteinte du SNC (Feurle, 1994).

Depuis des études de sensibilité *in vitro* de *T. whipplei* à différents antibiotiques ont été réalisées. Elles ont montré que *T.whipplei* était sensible à la Doxycycline et au

Sulfaméthoxazole, mais qu'elle ne l'était pas au Triméthoprime seul. En culture cellulaire les céphalosporines et les fluoroquinolones ne sont pas actives (Boulos, 2004).

Actuellement certains auteurs suggèrent le schéma thérapeutique suivant : un traitement initial par voie parentérale de hautes doses de pénicilline, céphalosporines de troisième génération ou de carbapénèmes pendant 14 jours suivi d'un traitement oral de Cotrimoxazole d'une durée d'un an. Mais ces recommandations restent encore à l'étude.

Association d'un traitement initial suivi d'un traitement de maintien					
Traitement initial					Durée du traitement
Ceftriaxone 2 g/j IV	ou	Procaine penicilline 1.2 mU/j IM	ou	Penicilline G 2 mU/4h IV	2 semaines
Traitement initial si allergie à la ceftriaxone ou à la pénicilline					
Cotrimoxazole 1 cp 3fois/jour + streptomycine 1 g/j IM					2 semaines
Traitement de maintien					
Cotrimoxazole 1 cp 2 fois/jour					> 1 an
Traitement de maintien si allergie					
Doxycycline 100 mg 2 fois/jour + hydroxychloroquine 200 mg 3 fois/jour par voie orale					> 1 an
Rechute : traitement initial					
Ceftriaxone 2g 2 fois/ jour IV	ou	Penicilline G 4 mU/4h IV			4 semaines
Rechute : traitement de maintien					
Cotrimoxazole 1cp 2 fois /jour	ou	Doxycycline 100 mg 2 fois/jour + hydroxychloroquine 200 mg 3 fois/jour Par voie orale			> 1 an

Tableau 8 : Thérapies recommandées pour la maladie de Whipple basées sur l'expérience clinique (Schneider, 2008).

III-8-2. De nouvelles stratégies thérapeutiques

Comme vu précédemment dans le chapitre sur l'immunologie, les patients atteints de maladie de Whipple présentent des anomalies immunologiques entraînant une réponse Th1 réduite. Une approche thérapeutique a été proposée et testée sur un patient atteint de maladie de Whipple résistant aux antibiotiques depuis plus de 10 ans et avec une atteinte neurologique asymptomatique. Elle consistait en une antibiothérapie : céphalosporines puis chloramphénicol puis triméthoprime-sulfaméthoxazole associé à de l'IFN- γ . Cet essai fut un succès mais l'IFN- γ doit rester une option dans le traitement de cas réfractaires aux antibiotiques et d'autres études doivent être réalisées pour clarifier le bénéfice clinique de cette thérapie (Schneider 1998).

Nous avons également évoqué le fait que la bactérie se multipliait dans des vacuoles acides à pH 5 (Ghico, 2002). L'équipe du Pr. Raoult, par analogie au traitement de la fièvre Q, propose une autre alternative thérapeutique basée sur la neutralisation voir l'alcalinisation du pH intravacuolaire. L'effet bactéricide de la doxycycline associée à l'hydroxychloroquine a été démontré in vitro sur des cellules fibroblastiques humaines MRC5 infectées par *T. whipplei* (Boulos, 2004). Cette stratégie thérapeutique a été proposée semble t'il à quatre patients suivis par les Drs Fenollar et Raoult avec succès (deux présentant une maladie de Whipple classique, deux avec une endocardite de Whipple) mais rien n'a encore été publié (Fenollar, 2007). Ils proposent d'utiliser cette stratégie pour éradiquer les organismes intracellulaires chez les patients présentant une maladie de Whipple sans atteinte neurologique (prouvé par l'absence de signes cliniques neurologiques et une PCR négative sur le LCR). Pour les patients avec une atteinte neurologique il suggère d'y associer de hautes doses de sulfaméthoxazole ou de sulfadiazine. La durée du traitement doit être de 12 à 18 mois. Ce schéma thérapeutique semble être le traitement le plus bactéricide in vitro, des essais cliniques sont nécessaires afin d'établir si ces suggestions personnelles sont vraies.

Traitement oral exclusif			
Traitement standard			Durée du traitement
Doxycycline 100 mg 2 fois/jour+ hydroxychloroquine 200 mg 3 fois/jour			1 an ou jusqu'à disparition de l'ADN bactérien dans les biopsies duodénales
Traitement en cas d'atteintes du SNC			
Doxycycline 100 mg 2 fois/jour+ hydroxychloroquine 200 mg 3 fois/jour plus			
Cotrimoxazole 5 cp	ou	4-8 cp (500 mg) sulfadiazine	

Tableau 9 : Thérapies recommandées pour la maladie de Whipple basées sur l'expérience clinique (Schneider, 2008).

III-8-3. Les traitements associés

Chez les patients présentant un syndrome de malabsorption majeure il est souvent nécessaire de rajouter :

- Une hyperalimentation
- Une correction des désordres hydro-électrolytiques
- Une supplémentation vitaminique : en vitamine K et notamment en acide folique d'autant plus si le traitement utilisé est le Cotrimoxazole responsable de troubles de l'absorption de cet élément.

III-8-4. Evolution sous traitement

III-8-4-1. Evolution clinique

L'amélioration clinique est spectaculaire chez la plupart des patients entre 7 et 21 jours après le début du traitement (Vital Durand, 1997).

La diarrhée disparaît rapidement en moins d'une semaine, puis suit la fièvre. Les arthralgies régressent un peu plus lentement en deux à trois semaines. Puis progressivement on note une reprise pondérale.

L'amélioration neurologique est plus tardive et moins prévisible. Les signes neurologiques régressent plus de trois semaines après le début du traitement. Les lésions focales non spécifiques, l'ophtalmoplégie et le nystagmus semblent bien répondre au traitement antibiotique. Malheureusement les cas traités avec guérison complète sont rares. Des séquelles neurologiques sont fréquemment observées. Les échecs du traitement peuvent être dus à la présence de lésions irréversibles dans le système nerveux central, pertes neuronales, dégénérescence spongiforme ou atrophie corticale. La mauvaise diffusion de certains antibiotiques à travers la barrière hémato-méningée explique l'indépendance de l'atteinte neurologique par rapport aux autres atteintes viscérales (Schneider, 2008).

Des rechutes surviennent à l'arrêt du traitement dans 2 à 35% des cas (Dutly, 2001). Les rechutes non neurologiques semblent répondre favorablement au traitement recommandé avec les mêmes antibiotiques. Les rechutes du système nerveux central sont à redouter du fait de leur mauvais pronostic et leur fort taux de mortalité d'où la nécessité d'utiliser une antibiothérapie à bonne diffusion hémato-méningée dès le début du traitement.

Après l'arrêt du traitement il est impératif de suivre le patient à vie.

III-8-4-2. Evolution biologique

Les paramètres biologiques (anémie, syndrome inflammatoire, malabsorption) se corrigent de façon concomitante à l'amélioration clinique.

III-8-4-3. Evolution endoscopique

L'aspect endoscopique redevient normal entre le 3^{ème} et le 12^{ème} mois après le début de l'antibiothérapie.

III-8-4-4. Evolution histologique

La régression histopathologique est lente. Il peut persister des macrophages PAS positifs durant plusieurs années après le début du traitement. De ce fait on ne peut se baser sur la seule présence de matériel PAS positif comme indicateur de maladie active ou de haut risque de rechute (surtout du système nerveux central) pendant le traitement. Par contre s'il existe une réapparition de ce matériel après une disparition initiale ceci constitue un bon indicateur de rechute.

Une rémission histologique intestinale seule ne veut pas dire qu'il n'y aura pas de manifestations tardives cérébrales ou sur un autre organe. C'est pour cette raison qu'il est conseillé de surveiller le LCR (par histologie et PCR) pendant et après le traitement (Dutly, 2001).

III-8-4-5. Evolution de la PCR

La négativation de la PCR prend entre 2 et 6 mois suggérant l'efficacité du traitement antibiotique. La persistance de la positivité de la PCR serait donc un meilleur facteur prédictif de rechute.

III-8-5. Surveillance du traitement

La surveillance de la maladie de Whipple peut comporter les éléments suivants (stratégie proposée par l'équipe de Raoult) :

III-8-5-1. Suivi des patients atteints de maladie de Whipple en cours de traitement

Mensuelle :

NFS TGO TGP γ GT créatinine

Immunohistochimie des monocytes sanguins

Prélèvements salivaires sanguins et selles pour PCR

Taux plasmatique des médicaments administrés

Deux mois après le début du traitement pour les patients avec une atteinte neurologique :

LCR pour PCR

Dosage des antibiotiques dans le LCR

Semestrielle :

Consultation ophtalmologique avec examen à la lampe à fente et électrorétinogramme

III-8-5-2. Suivi des patients après l'arrêt du traitement

Tous les mois pendant trois mois :

NFS TGO TGP γ GT créatinine

Immunohistochimie

PCR de la salive, du sang et des selles

En plus 1 mois après arrêt du traitement :

Biopsie duodénale pour immunohistochimie et PCR

LCR pour PCR

Tous les trois mois pendant cinq ans :

NFS TGO TGP γ GT créatinine

Immunohistochimie des monocytes sanguins

PCR selles, salive et sang

Une fois par an :

Biopsie duodénale pour immunohistochimie et PCR

LCR pour PCR

Puis une fois par an à vie :

NFS TGO TGP γ GT

Immunohistochimie des monocytes

PCR sang selles et salive

Biopsie duodénale pour immunohistochimie et PCR

LCR pour PCR

IV. DISCUSSION

Nous allons dans ce chapitre essayer de discuter du cas clinique de notre patient en se comparant aux données de la littérature précédemment citées.

Sur le plan épidémiologique, notre patient correspond totalement aux données épidémiologiques de la maladie de Whipple :

Il s'agit bien d'un homme caucasien d'âge moyen (48 ans au début des signes cliniques en 1999 et 55 ans au moment du diagnostic en 2006).

Dans son cas il ne présente pas de métier ou de loisirs à risque pouvant aiguiller vers un mode de transmission particulier (pas de notion de contact avec des eaux d'épandage ou d'égouts, pas de notion de contact animal).

La durée des investigations aura duré 7 ans chez notre patient avant de poser un diagnostic.

A noter tout de même que chez notre patient il existait dans ses antécédents une notion de colopathie fonctionnelle qui pourrait être considéré comme le véritable début de la maladie ce qui modifierait quelque peu le terrain (âge de 41 ans au début des signes cliniques et une durée d'évolution de 14 ans).

Sur le plan clinique, notre patient a présenté des signes à la fois typique et atypique de la maladie.

Les signes cliniques typiques sont bien représentés par :

- Les signes articulaires avec arthralgies débutant aux genoux et au poignet (les deux articulations les plus fréquemment touchées) puis les articulations des mains.
- Les signes généraux avec fébricule à 38°C ou des épisodes de fièvre intermittente.
- Les signes digestifs qui n'étaient pas sur le devant de la scène dans cette observation à type de diarrhée et de douleurs abdominales.

Les signes cliniques atypiques étaient :

- Les signes cutanés à type d'urticaire (signe clinique quasi constant au long de l'évolution) qui ont probablement posé le problème du diagnostic différentiel avec la maladie de Still.
- Pas de grosse altération de l'état général notamment peu de perte de poids.

Sur le plan biologique on note tout au long de l'évolution de la maladie l'existence d'un syndrome inflammatoire marqué par l'augmentation de la vitesse de sédimentation, de la CRP, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Il existe dans son cas peu de signes de malabsorption.

Pour notre patient le gros problème reste la preuve diagnostique de sa maladie.

En effet le diagnostic de Whipple a été posé sur la positivité d'une PCR salivaire.

La fibroscopie n'a jamais mis en évidence les modifications macroscopiques de la maladie de Whipple, l'histologie a toujours été négative ainsi que la PCR sur les biopsies duodénales.

De plus il n'a pas été fait de recherche PCR dans le LCR au diagnostic de la maladie à la recherche d'une atteinte neuro-méningée et ce malgré l'asymptomatologie neurologique du patient.

Néanmoins les signes cliniques et le test thérapeutique par l'antibiothérapie semblent plutôt en faveur de ce diagnostic.

En conclusion, on peut dire qu'il persiste un doute diagnostique sur le cas de Mr D :

- pas de preuve histologique
- pas de deuxième PCR positive à *T. whipplei*
- un nouvel épisode évoquant une rechute 10 mois après l'arrêt du premier traitement

par antibiotique

L'évolution clinique de Mr D sera importante à suivre car elle nous permettra de répondre à bon nombre de nos interrogations.

V. CONCLUSION

A propos d'une observation clinique de maladie de Whipple dont le diagnostic a été fastidieux et tardif, cette thèse rappelle les principaux aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques de cette affection, à partir d'une revue de la littérature. Cette observation relate l'histoire clinique de Mr D atteint d'une maladie de Whipple où prédomine l'atteinte articulaire, digestive, cutanée et générale. Ce cas est atypique dans son diagnostic car il n'existe pas d'histologie digestive évocatrice, seulement une PCR salivaire positive mais dans un contexte clinique évocateur et un test thérapeutique efficace.

La maladie de Whipple est une pathologie infectieuse rare, chronique, systémique due à une bactérie *Tropheryma whipplei*. Cette affection touche principalement l'homme caucasien d'âge moyen.

La mise en évidence de la bactérie et sa culture récente ont permis une grande avancée dans la compréhension de la maladie, néanmoins ses caractères épidémiologiques ne sont pas totalement élucidés. *T. whipplei* est une bactérie à Gram positif du groupe des Actinomycètes. Son réservoir est environnemental selon certains auteurs, commensal de la flore digestive pour d'autres et son mode de transmission est inconnu.

La pathogénie de la bactérie n'est pas totalement connue mais les avancées récentes dans ce domaine permettent d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

La maladie de Whipple se décline en une forme clinique typique associant des arthralgies, une diarrhée chronique, un amaigrissement et un fébricule et un grand nombre de formes atypiques de plus en plus reconnues : cardiaques, pulmonaires, neurologiques, ophtalmologiques...).

Le diagnostic repose sur l'analyse histologique des tissus infectés en montrant une infiltration caractéristique de la muqueuse duodénale par des macrophages PAS positifs. Cette analyse histologique doit être confirmée par des tests par PCR à la recherche d'ADN de *T. whipplei* sur les prélèvements tissulaires, sanguins, salivaires ou des selles.

La difficulté du diagnostic est due aux multiples possibilités cliniques évocatrices de nombreux diagnostics différentiels.

Le traitement repose sur une antibiothérapie obligatoire sinon la maladie est fatale. Bien que la conduite à tenir thérapeutique soit encore empirique, les recommandations actuelles favorisent une antibiothérapie permettant de traverser la barrière hémato-encéphalique basée sur un traitement initial IV de 14 jours par des céphalosporines de troisième génération, ou de la pénicilline puis un relais par du Cotrimoxazole pour une durée de un an minimum.

De nouvelles stratégies thérapeutiques sont à l'étude notamment l'association Doxycycline + Hydroxychloroquine dans les formes non neurologiques couplés au Cotrimoxazole dans les

formes neurologiques, et l'utilisation de l'IFN- γ dans les cas de résistance au traitement antibiotique.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ALLCHIN WH., HEBB RG. Lymphangiectasis intestini. Trans Path Soc London 1895 ; 46 : 221-3

ANDERSON M. Neurology of Whipple's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 68 : 2-5

BENTLEY SD., MAIWALD M., MURPHY LD., « et al. ». Sequencing and analysis of the genome of Whipple's disease bacterium *Tropheryma whipplei*. Lancet 2003 ; 361 (9358) : 637-44

BLACK-SCHAFFER B. The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. Proc Soc Biol Med 1949 ; 72 (1) : 22

BOULOS A., ROLAIN JM., MALLETT MN., RAOULT D. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in axenic medium. J Antimicrob Chem 2005 ; 55 (2) : 178-81

BOULOS A., ROLAIN JM., RAOULT D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whipplei* in MCR5 cells. Antimicrob Agents chemother 2004 ; 48 (3) : 747-52

CHEARS WC., ASHWORTH CT. Electron microscopy study of the intestinal mucosa in Whipple's disease : demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. Gastroenterology 1961 ; 41 : 129-38

CRAPOULET N., RENESTO P., RAOULT D. La maladie de Whipple de 1907 à 2003. Antibiotiques 2006 ; 8 : 262-269

CRUZ I., OLIVEIRA AP., GODINHO LOPES JM., « et al. ». Whipple's disease and renal amyloidosis. Am J Gastroenterol 1993 ; 88 (1) : 1954-6

DESNUES B., LEPIDI H., MEGE JL. IL-16 is critical for *Tropheryma whipplei* replication in Whipple's disease. J Immunol 2005 ; 175 : 4575-82

DOBBINS WO III. Whipple's disease. Springfield, Illinois, Charles C Thomas, Publisher 1987

DOBBINS WO III. Whipple's disease. Mayo Clin Proc 1988 ; 63 :623-4

DOBBINS WO III. The diagnosis of Whipple's disease. N.Eng.J.Med.1995 ; 332 :390-392

DREIER J., SZABADOS F., VON HERBAY A., « et al. ». *Tropheryma whipplei* Infection of an Acellular Porcine Heart Valve Bioprosthesis in a Patient Who Did Not Have Intestinal Whipple's Disease. Journal of Clinical Microbiology 2004 ; 42 : 4487-4493

DUTLY F., ALTWEGG M. Whipple's disease and « *Tropheryma whipplei* ». Clinical Microbiol Ren 2001 ; 14 (3) : 561-83

DYKMAN DD., CUCCHERINI BA., FUSS IJ., « et al. ». Whipple's disease in a father-daughter pair. Dig Dis Sci 1999 ; 44 (12) : 2542-4

EHRBAR HU., BAUERFEIND F., DUTLY F., « et al. ». PCR-positive tests for *Tropheryma whipplei* in patients without Whipple's disease. Lancet 1999 ; 353 (9171) : 2214

EUSTACHE C. La maladie de Whipple : une maladie systémique. Thèse de doctorat en médecine. Caen : Université de Caen, 2006, 105p.

FENOLLAR F., LEPIDI H., RAOULT D. Whipple's endocarditis : review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. Clin Infect Dis 2001 ; 33(8) : 1309-16

FENOLLAR F. La maladie de Whipple et *Tropheryma whipplei*. Thèse de doctorat d'université : médecine. Maladies transmissibles et pathologies tropicales. Aix-Marseille II : Université d'Aix-Marseille II, 2003.

FENOLLAR F., LEPIDI H., GEROLAMI R., « et al. ». Whipple's disease associated with giardiasis. J Infect Dis 2003 ; 188 : 828-834

FENOLLAR F., PUECHAL X., RAOULT D. Whipple's disease. N Eng J Med 2007 ; 356 : 55-66

FEURLE GE., MARTH T. An evaluation of antimicrobial treatment for Whipple's disease. Tetracycline versus trimethoprim-sulfamethoxazole. Dig Dis Sci 1994 ; 39 (8) : 1642-8

FLEMING JL., WIESNER RS., SHORTER RG. Whipple's disease : clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. Mayo Clin Proc 1988 ; 63 (6) : 539-51

GROSS JB., WOLLAEGER EE., SAUER WC., « et al. ». Whipple's disease : report of four cases, including to brothers, with observations on pathologic physiology, diagnosis, and treatment. Gastroenterology 1959 ; 36 (1) : 65-93

GUBLER JGH., KUSTER M., DUTLY F., « et al. ». Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease : report of four cases. Ann Intern Med 1999 ; 131 (2) : 112-6

HINRIKSON HP., ALTWEGG M. Microbiologie clinique de *Tropheryma whipplei*. Revue Francophone des Laboratoires 2007 ; 391 :41-47

JAMES TN., BUCKLEY BH. Abnormalities of the coronary arteries in Whipple's disease. Am Heart J 1983 ; 105 (3) : 481-91

KEINATH RD., MERRELL DE., VLIETSTRA R., « et al. ». Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long term follow-up of 88 patients. Gastroenterology 1985 ; 88 (6) : 1867-73

KELLY JJ., WEISIGER BB. The arthritis of Whipple's disease. Arthritis Rheum 1963 ; 6 : 615-32

KNAAPEN HKA., BARRERA P. Therapy for Whipple's disease. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2007 ; 60 (3) :457-458

LA SCOLA B., ROLAIN JM., MAURIN M., « et al. ». Can Whipple's disease be transmitted by gastroscopes ? Infect Control Hosp Epidemiol 2003 ; 24 (3) :191-4

LA SCOLA B., FENOLLAR F., FOURNIER PE., « et al. ». Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. International journal of Systematic and Evolutionary Microbiology 2001 ; 51 : 1471-1479

LOUIS ED., LYNCH T., KAUFMANN P., « et al. ». Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. Ann Neurol 1996 ; 40 (4) : 561-8

MAIWALD M., RELMAN D. Whipple's disease and *Tropheryma Whipplei* : secrets slowly revealed. Emerging infections, CID 2001 :32 p 457-463

MAIWALD M., SCHUHMACHER F., DITTON H-J., « et al. ». Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma Whippelii*). Appl Environ Microbiol, 1998 ; 64 (2) : 760-762

MAIZEL H., RUFFIN JM., DOBBINS WO III. Whipple's disease : a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. Medicine (Baltimore) 1970 ; 49 : 175-205

MARIE I., LECOMTE F., LEVESQUE H. Granulomatous nephritis as the first manifestation of Whipple's disease. Ann Intern Med 2000 ; 132 (1) : 94-5

MARIN M., MUNOZ P., SANCHEZ M., « et al. ». *Tropheryma whipplei* Infective Endocarditis as the only Manifestation of whipple's disease. Journal of clinical Microbiology 2007 ; 45, 2078-2081

MARTH T., RAOULT D. Whipple's disease. Lancet 2003 ; 361 (9353) :239-46

MORGAN AD. The first recorded case of Whipple's disease ? Gut 1961 ; 2 : 370-2

OLIVER-PASCUAL E., GALAN J., OLIVER-PASCUAL A., « et al. ». Un caso de lipodistrofia intestinal con lesiones ganglionares, mesentericas de granulomatosis lipofagica. Rev Esp Enferm Apar Dig 1947 ; 6 : 213-226

PASTOR BM., GEERKEN RG. Whipple's disease presenting as pleuropericarditis. Am J Med 1973 ; 55 (6) : 827-31

PAULLEY JW. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). Gastroenterology 1952 ; 22 (1) : 128-33

PLAYFORD RJ., SCHULENBURG E., HERRINGTON CS., « et al. ». Whipple's disease complicated by a retinal Jarisch-Herxheimer reaction : a case report. Gut 1992 ; 33 (1) : 132-4

PUECHAL X. Maladie de whipple. Rev Rhum 2002 ; 69 : 218-25

PUITE RH., TESLUK H. Whipple's disease. Am J Med 1955 ; 19 (3) : 383-400

RAOULT D., BIRG M., LA SCOLA B., « et al. ». Cultivation of the Bacillus of Whipple's disease. N. Eng. J. Med 2000 ; 342 : 620-625

RAOULT D., LA SCOLA B., LECOCQ P., « et al. ». Culture and immunological detection of *Tropheryma whipplei* from the duodenum of a patient with Whipple disease. JAMA 2001 ; 285 (8) : 1039-43

RAOULT D., FENOLLAR F., BIRG ML. Culture of *T. whipplei* from the stool of a patient without Whipple's disease. N Eng J Med 2006 ; 355 (14) : 1503-5

RAOULT D. Maladie de Whipple et *Tropheryma whipplei*. In : Université de Marseille. Site disponible sur :

<http://ifr48.timome.univ-mrs.fr> (Page consultée le 17/01/2008)

RAMZAN NN., LOFTUS JrE., BURGART LJ., « et al. ». Diagnosis and monitoring of Whipple disease by Polymerase Chain Reaction. Ann Intern Med 1997 ; 126 (7) : 520-7

RELMAN DA, SCMIDT TM, MACDERMOTT RP, FALKOW S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. N Eng J Med 1992 ; 327 (5) : 293-301

RICKMAN LS, FREEMAN WR, RICHARD GREEN W, « et al. ». Uveitis caused by *Tropheryma whipplei* (Whipple's bacillus). N Eng J Med 1995 ; 332 : 363-366

SAMUELS T., HAMILTON P., SHAW P. Whipple disease in the mediastinum. Am J Roentgenol AJR 1990 ; 154 : 1187-1188

SCHNEIDER T., STALLMACH A., VON HERBAY A., « et al. ». Treatment of refractory Whipple disease with Interferon-gamma. Ann Inter Med 1998 ; 129 : 875-77

SCHNEIDER T, MOOS V, LODDENKEMPER C, « et al. ». Whipple's disease : new aspects of pathogenesis and treatment. Lancet Infect Dis 2008 ; 8 : 179-90

SCHOEDON G., GOLDENBERG D., FORRER R., « et al. ». Deactivation of macrophages with Interleukin-4 is the key to the isolation of *Tropheryma whipplei*. J Infect Dis 1997 ; 176 (3) : 672-7

SCHÖNIGER-HEKELE M., PETERMANN D., WEBER B., « et al. ». *Tropheryma whipplei* in the Environment : Survey of Sewage Plant Influxes and Sewage Plant Workers. Applied and Environmental microbiology 2007 ; 73 : 2033-2035

STREET S., DONOGHUE HD., NEILD GH. *Tropheryma whipplei* DNA in saliva of healthy people. Lancet 1999 ; 354 (9185) : 1178-9

TRAN HA. Reversible hypothyroidism and Whipple's disease. BMC Endoc Disors 2006 ; 6 : 3

UPTON AC. Histochemical investigation of the mesenchymal lesions in Whipple's disease. Am J Clin Pathol 1952 ; 22 (8) : 755-64

VITAL DURAND D., LECOMTE C., CATHEBRAS P., « et al. ». Whipple's disease : clinical review of 52 cases. Medicine (Baltimore) 1997 ; 76 (3) : 1309-16

VON HERBAY A., DITTON HJ., MAIWALD M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Ann Inter Med* 2001 ; 134 (2) : 115-9

VON HERBAY A., OTTO HF., STOLTE M., « et al. ». Epidemiology of Whipple's disease in Germany : analysis of 110 patients diagnosed 1965-95. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 (1) : 52-7

WHIPPLE GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907 ; 18 : 382

WILSON KH., BLITCHINGTON R., FROTHINGHAM R., WILSON JAP. Phylogeny of the Whipple's disease-associated bacterium. *Lancet* 1991 ; 338 (8765) : 474-5

YARDLEY JH., HENDRIX TR. Combined electron microscopy and light microscopy in Whipple's disease : demonstration of « bacillary bodies » in the intestine. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1961 ; 109 : 80-98

VII. ANNEXES

Critères de DUKE dans l'endocardite infectieuse

Critères majeurs :

- Plusieurs hémocultures positives au même microorganisme
- Présence de végétations ou d'abcès à l'échographie cardiaque

Critères mineurs :

- Cardiopathie prédisposante ou toxicomanie
- Fièvre > 38°C
- Phénomènes vasculaires à type d'embolie artérielle
- Une hémoculture positive
- Sérologie positive vis à vis d'une bactérie responsable d'endocardite
- Phénomènes immunologiques et anomalies mineures compatibles avec le diagnostic d'endocardite à l'échographie

Pour retenir le diagnostic d'endocardite infectieuse, il faut soit :

- Deux critères majeurs
- Un critère majeur et trois critères mineurs
- Cinq critères mineurs

Rappel sur les effets secondaires du traitement

Nous allons rappeler ici les effets secondaires principaux des molécules les plus utilisées dans la maladie de Whipple

- Doxycycline :

Photosensibilisation : nécessité de protéger les zones exposées au soleil sous peine de brûlures

Pigmentation cutanée

Troubles digestifs

Réactions allergiques

Troubles hématologiques

- Hydroxychloroquine

Photosensibilisation

Acouphènes

Vertiges

Troubles digestifs

Réactions cutanéomuqueuses

Rétinopathie

Dépôts cornéens régressifs à l'arrêt du traitement

Troubles hématologiques

Manifestations psychotiques

- Cotrimoxazole

Allergies cutanées

Troubles hématologiques

Troubles digestifs

Hépatite

Colite pseudo-membraneuse

Altération de la fonction rénale

Lithiase urinaire

Méningite aseptique

- Pénicilline

De rares cas sévères de réaction de Jarisch-Herxheimer ont été rapportés : cela débute 4 heures après le début du traitement antibiotique par voie parentérale. Elle se manifeste par une

fièvre à 39-40° C accompagnée de céphalées, de frissons, d'une hypotension artérielle et de douleur abdominale ou thoracique. L'institution rapide d'une corticothérapie est la conduite à tenir face à cette situation.

Amorces ciblant spécifiquement *Tropheryma whipplei*

Gène cible	Séquences Sens/Antisens	Amorces Sens/Antisens
ITS	tws3,f	5'CCGGTGACTTAACCTTTTTGGAGA3'
	tw1857r1	5'TCCCGAGCCTTTCGAGA3'
ITS	tw1662f	5'ACTATTGGGTTTTGAGAGGC3'
	tw1857r1	5'TCCCGAGCCTTATCCGAGA3'
ITS	tws1,f	5'ATCGCAAGGTGGAGCGAATCT3'
	tws2,r	5'CGCATTCTGGCGCCCCAC3'
ITS	tws3,f	5'CCGGTGACTTAACCTTTTTGGAGA3'
	tw1857r1	5'TCCCGAGCCTTATCCGAGA3'
ITS	tws3,f	5'CCGGTGACTTAACCTTTTTGGGA3'
	tws4,r	5'CTCCCGTGAGCTTGTGCCCAAAC3'
23SrDNA	TW-23InsF	5'GGTTGATATCCCGTACCGGCAAAG3'
	TW-23InsR2	5'GCATAGGATCACCAATTCGCGCC3'
hsp65	whipp-frw1	5'TGACGGGACCACAACATCTG3'
	whipp-rev	5'ACATCTTCAGCAATGATAAGAAGTT3'
hsp65	whipp-frw2	5'CGCGAAAGAGGTTGAGACTG3'
	whipp-rev	5'ACATCTTCAGCAATGATAAGAAGTT3'
rpoB	TwrpoB.F	5'AAAAAGGCCGCACGCGAGTT'
	TwrpoB.R	5'AAAGAGGCTCCAACGCCACG3'
Repeat	53.3F	5'AGAGAGATGGGGTGCAGGAC3'
	53.3R	5'AGCCTTTGCCAGACAGACAC3'

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3118

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME : La maladie de Whipple est une infection bactérienne rare, chronique, multisystémique. Il s'agit d'une maladie ubiquitaire, qui touche préférentiellement l'homme caucasien d'âge moyen.

L'agent causal est une bactérie nommée *Tropheryma whipplei*. La mise en évidence de la bactérie et sa culture récente ont permis de définir ses caractéristiques morphologiques, sa taxonomie parmi les Actinomycètes et d'entrevoir ses aspects immunopathogéniques. En revanche son réservoir et son mode de transmission restent encore inconnus.

La maladie de Whipple présente une forme typique associant diarrhée chronique, arthralgies, amaigrissement et fébricule, ainsi que de nombreuses formes atypiques avec des atteintes cardiaques, pulmonaires, neurologiques et ophtalmiques. Cette diversité clinique entraîne des difficultés de diagnostic étiologique du fait des nombreux diagnostics différentiels possibles. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique des tissus infectés et sur la recherche d'ADN de la bactérie par PCR.

La maladie de Whipple non traitée est fatale. Son traitement repose sur l'antibiothérapie traversant de préférence la barrière hémato-encéphalique (comme le Cotrimoxazole). Mais là aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques sont proposées et à l'étude telles que les tetracyclines associées à l'hydroxychloroquine.

TITRE en anglais : Whipple's disease. Review of literature about one case.

RESUME en anglais: Whipple's disease is a rare, multisystemic, chronic infectious disease. It's an ubiquitous disease, which preferentially affects middle-aged white men.

The causative agent is a bacterium called *Tropheryma whipplei*. Identification of the bacterium and its culture helped defining morphological features, taxonomy, and pathogenesis. However, its shell and its mode of transmission are still unknown.

Whipple's disease presents with a wide range of symptoms including a typical form with chronic diarrhoea, joint pain, weight loss and low-grade fever, but also many atypical forms with heart, central nervous system, ophthalmic and pulmonary impairments. This multiple organ involvement makes the diagnosis difficult with a lot of other possible diagnoses.

The diagnosis is based on histological analysis of infected tissues and on molecular biology of different samples.

Untreated, this disease is fatal. Treatment is based on antibiotics, and particularly those penetrating the CNS (such as Cotrimoxazole). Some new strategies such as tetracycline plus hydroxychloroquine are proposed.

DISCIPLINE- SPECIALITE DOCTORALE: MEDECINE GENERALE

MOTS- CLES : - maladie de Whipple, *Tropheryma whipplei*, Actinomycètes, revue de la littérature.

FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES
2, rue du Docteur Raymond Marcland
87025 LIMOGES cedex