



Maladie de Whipple : quand y penser ?

Rev Med Suisse 2015 ; 11 : 1582-6

S. Cunningham
F. Maulucci
P. Zufferey
C. Ribl
M. H. Maillard

Drs Sophie Cunningham,¹
Francesco Maulucci,² Pascal Zufferey,³
Camillo Ribl⁴ et Michel H. Maillard¹

¹Service de gastroentérologie
et d'hépatologie

²Service de neurologie

³Service de rhumatologie

⁴Service d'immunologie et allergie
CHUV, 1011 Lausanne
michel.maillard@chuv.ch

Whipple's disease, when to think about it?

Whipple's disease is a chronic, systemic, bacterial infection caused by *Tropheryma whipplei*. Its cardinal symptoms include intermittent and recurrent arthralgia or arthritis together with chronic diarrhoea, abdominal pain and weight loss. It may mimic many chronic inflammatory diseases, and the diagnosis remains a challenge. Salivary and faecal quantitative PCR for *T. whipplei* should be ensued, if positive, by an upper endoscopy for duodenal biopsies. The treatment consists of a combination of oral doxycycline and hydroxychloroquine for 12 months followed by life-long doxycycline. Whipple's disease, although rare, is an entity that should be considered regularly, as its progression may be fatal if left untreated.

La maladie de Whipple est une infection bactérienne chronique, systémique, causée par *Tropheryma whipplei*. Les symptômes cardinaux comprennent des arthralgies ou arthrites migrantes, intermittentes et récurrentes suivies de diarrhées, de douleurs abdominales et d'une perte pondérale. Le diagnostic est difficile et repose initialement sur les PCR quantitatives salivaires et fécales pour *T. whipplei* suivies, si positives, d'une œso-gastroduodénoscopie avec biopsies duodénales. Le traitement consiste en une bithérapie orale de doxycycline et hydroxychloroquine pendant douze mois, suivie de la doxycycline à vie. Bien que rare, cette maladie doit être évoquée régulièrement, son issue pouvant être fatale sans traitement.

INTRODUCTION

La maladie de Whipple, décrite pour la première fois en 1907 par George H. Whipple, est une infection bactérienne chronique et systémique causée par *Tropheryma whipplei*, un bacille Gram positif identifié dans les années 1990. Jusqu'alors, cette maladie était considérée comme métabolique et, par la suite, provoquée par un germe rare non identifié. Ce n'est que récemment, avec le développement d'outils moléculaires, que notre vision de cette maladie s'est élargie.

Le portage inactif de *T. whipplei* chez le sujet sain est relativement fréquent. Chez un individu susceptible, la bactérie peut occasionner une infection, soit aiguë (« primo-infection ») sous forme de gastroentérite, pneumonie ou bactériémie, soit

chronique localisée ou, plus rarement, systémique. Cette dernière forme d'infection systémique persistante est appelée maladie de Whipple. Divers signes cliniques peuvent y être associés et varient en fonction de l'organe atteint, mimant diverses maladies inflammatoires chroniques et rendant le diagnostic difficile. Il s'agit d'une maladie curable mais souvent fatale en raison d'un diagnostic trop tardif.¹⁻³

ÉPIDÉMIOLOGIE

La bactérie, présente de façon ubiquitaire dans notre environnement, se transmet par voie féco-orale ou oro-orale à partir d'un réservoir uniquement humain.^{1,2,4} La prévalence des porteurs sains varie entre 1 et 11% de la population générale en Europe et est plus fréquente chez les travailleurs des égouts et dans certaines régions rurales du Sénégal.^{2,3,5} La maladie de Whipple, elle, est beaucoup plus rare, avec une incidence annuelle de 0,5 à 1 cas pour 1 million, affectant principalement l'homme caucasien d'une quarantaine d'années.^{1,3,4}

Une susceptibilité génétique à cette maladie est probable, au vu de la description de cas familiaux et d'une prévalence plus haute chez les patients porteurs des allèles HLA-DRB1*13 et DQB1*06.^{1,3} Certains de ces allèles confèrent une susceptibilité à vie et peuvent favoriser des infections récidivantes à *T. whipplei*.^{2,3}



PHYSIOPATHOLOGIE

T. whipplei est une bactérie intracellulaire avec un petit génome. Une forme extracellulaire, métaboliquement active, est également décrite. Elle a un tropisme pour les monocytes et les macrophages de la muqueuse intestinale, par qui elle se laisse phagocyter mais parvient à y empêcher sa dégradation, pour s'y multiplier. La bactérie stimule perpétuellement la production d'IL-16 par la cellule hôte, nécessaire à sa réplication. Elle induit ensuite l'apoptose de la cellule hôte, permettant sa dissémination.^{1,4,5}

Globalement, la pathogenèse de cette infection reste encore obscure, notamment la faculté de la bactérie à pénétrer des sanctuaires immunologiques tels que le système nerveux central.

CLINIQUE

L'infection par *T. whipplei* revêt un large spectre de présentations cliniques allant de l'absence de symptômes à une combinaison de manifestations articulaires, intestinales, neurologiques, ophtalmologiques, cardiaques ou encore pulmonaires, la bactérie pouvant affecter tout organe.² Les symptômes cardinaux de la maladie de Whipple sont des arthralgies ou arthrites migrantes, intermittentes et récurrentes suivies, quelques années plus tard, par des diarrhées, des douleurs abdominales et une perte pondérale. Des symptômes aspécifiques tels que fièvre (cyclique ou au long cours), asthénie, myalgies, toux sont également décrits. Une amélioration des symptômes lors d'une antibiothérapie pour une autre infection est souvent observée.³ Au vu d'une clinique variable et peu spécifique, la maladie de Whipple est une «grande simulatrice». Les syndromes cliniques devant faire évoquer une maladie de Whipple sont relevés dans le **tableau 1**. Les atteintes les plus fréquentes sont développées ci-après.

Atteinte articulaire

Elle précède en général de plusieurs années le diagnostic. La forme la plus fréquente est une atteinte oligo- ou polyarticulaire intermittente, migratrice, résolutive entre les crises, épargnant les petites articulations. Le rachis peut rarement être impliqué comme dans une spondylarthrite.

Tableau 1. Situations cliniques devant faire évoquer une maladie de Whipple^{1,3}

- Fièvre d'origine indéterminée
- Diarrhées chroniques, malabsorption
- Troubles cognitifs progressifs avec myoclonies ou ophtalmoplégie
- Autres signes neurologiques inexplicables
- Uvéite cortico-résistante
- Polyarthrite chronique séronégative
- Apparition de symptômes extra-articulaires lors du traitement d'une polyarthrite
- Polyarthralgies migratoires et récurrentes, ne répondant pas au traitement
- Endocardite à hémocultures négatives
- Sérosite chronique, en particulier péricardite récidivante
- Lymphadénopathie généralisée
- Détection de granulomes à cellules géantes non caséux

Elle est en général séronégative. Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, les hommes sont préférentiellement atteints. Elle peut s'accompagner de nodules sous-cutanés et, dans de rares cas, peut évoluer de manière chronique vers des érosions destructrices. Toutes ces manifestations sont donc non spécifiques. Une aggravation des symptômes sous anti-TNF α ou immunosuppresseurs ainsi qu'une amélioration transitoire sous antibiotiques et l'apparition de symptômes digestifs peuvent orienter le diagnostic. On retrouve dans la grande majorité des cas une PCR positive dans les selles, même en l'absence de symptômes digestifs.

Atteinte intestinale

Les diarrhées chroniques et la perte pondérale font partie des symptômes typiques de la maladie de Whipple et sont attribuées à une malabsorption intestinale due à l'infiltration de la muqueuse. Des douleurs abdominales, des ballonnements, un saignement digestif occulte, une constipation, une hépato-splénomégalie ou encore une ascite ont également été décrits.^{6,7} Dans la plupart des cas, ce sont les symptômes digestifs qui éveillent la suspicion de cette maladie.

L'imagerie abdominale est souvent normale, mais peut révéler un épaississement des parois intestinales, une infiltration de la graisse mésentérique ou des adénopathies rétropéritonéales.⁷

Atteinte neurologique

L'atteinte neurologique au cours de la maladie de Whipple est fréquente (jusqu'à 43% des cas, 91% dans les séries post-mortem).^{8,9} Toute structure du système nerveux central peut être atteinte. Ainsi, les manifestations peuvent survenir de façon aiguë ou insidieuse et sont extrêmement variables, pouvant par exemple mimer une démence neurodégénérative, un accident vasculaire cérébral ou une sclérose en plaques.

Les tableaux les plus fréquents sont de nature neurocognitive (confusion, troubles de la mémoire, démence progressive) ou psychiatrique (dépression, troubles de la personnalité). On observe fréquemment une ophtalmoplégie supranucléaire, une ataxie, des myoclonies. Un syndrome pyramidal ou extrapyramidal et des crises d'épilepsie ont été décrits. L'atteinte hypothalamique cause des troubles de la libido, de la thermorégulation et du sommeil. Les myorhythmies oculomasticatoires (oscillations pendulaires de convergence des yeux, synchrones avec des contractions rythmiques des muscles masticatoires), bien que rares, sont pathognomoniques. Les myorhythmies oculo-facio-squelettiques intéressent aussi les membres.⁸⁻¹⁰

Atteinte ophtalmologique

L'œil peut également être atteint avec une uvéite antérieure ou postérieure, uni ou bilatérale, d'évolution typiquement chronique et souvent résistante aux corticoïdes; la rétinite, la kératite, la névrite optique et le papilloedème sont plus rares.^{1,3,4}

Atteinte cardiaque

Une péricardite et, moins souvent, une myocardite ou endocardite, sans bactériémie, ont été décrites.^{1,2} Ces manifestations sont souvent tardives.^{3,4}



Atteinte pulmonaire

Dans 30 à 40% des cas, on observe un épanchement pleural ou des adénopathies hilaires granulomateuses. Chez les immunosupprimés, une pneumonie est également possible.²

DIAGNOSTIC

Devant une suspicion clinique de maladie de Whipple, la PCR quantitative salivaire et fécale est le test diagnostique à réaliser en première ligne. En cas de PCR positive, des biopsies duodénales doivent être réalisées. Par contre, si les deux PCR sont négatives, la maladie peut être raisonnablement exclue, bien qu'une infection localisée reste possible.¹¹ Dans cette situation, c'est la PCR du tissu incriminé (LCR, tissu nerveux, liquide synovial, etc.) qui permet le diagnostic.

Une cœso-gastroduodénoscopie (OGD) avec au moins cinq biopsies duodénales représente le test diagnostique de choix. Macroscopiquement, la muqueuse duodénale apparaît typiquement jaune pâle avec une atrophie villositaire et une ectasie des vaisseaux lymphatiques apparaissant comme des taches blanchâtres. Microscopiquement, on retrouve l'atrophie villositaire ainsi qu'une infiltration de la *lamina*

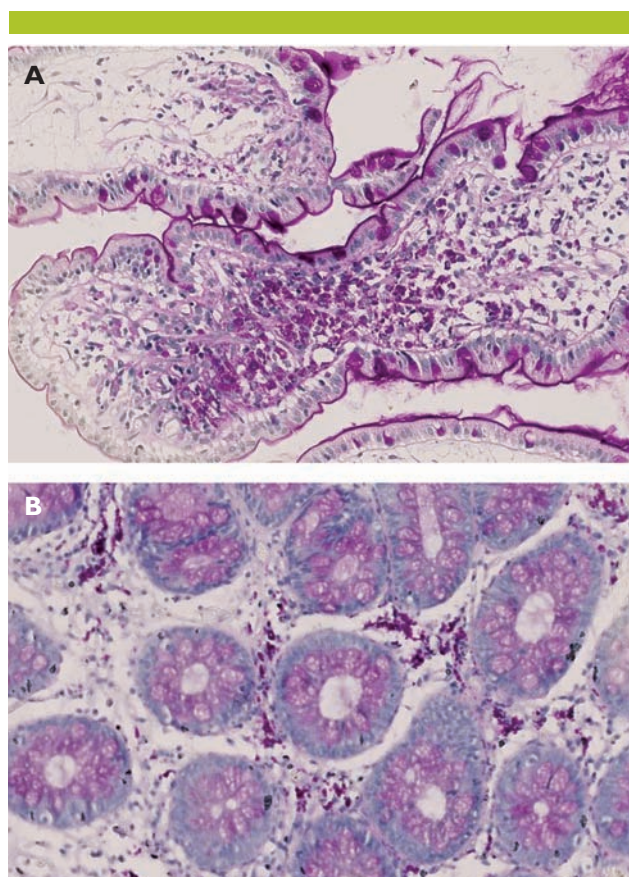


Figure 1. Coloration par acide périodique de Schiff (PAS)

Muqueuse iléale (A) et colique (B) d'un patient atteint d'une maladie de Whipple. Des inclusions PAS+ sont visualisées au sein des macrophages de la *lamina propria* permettant de poser le diagnostic (images généreusement transmises par le Dr Pu Yan, Institut de pathologie du CHUV, Lausanne).

propria par des dépôts lipidiques et des macrophages spumeux, positifs à la coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS), comme illustré dans la **figure 1** (au niveau de la muqueuse iléale et colique). Une immuno-histochimie ainsi qu'une PCR quantitative sont également réalisées sur les biopsies. L'aspect endoscopique et les biopsies digestives supérieures peuvent être normaux. De multiples biopsies sont nécessaires, les lésions étant souvent circonscrites.¹⁻⁴ Un algorithme diagnostique est illustré dans la **figure 2**.

Les sérologies, très peu spécifiques, n'ont pas d'utilité diagnostique. *T. whipplei* se multipliant de façon très lente, sa culture ne présente pas non plus d'intérêt. Elle reste toutefois utile dans la recherche de susceptibilité aux antibiotiques.^{1,4}

Au laboratoire, on observe souvent une VS ainsi qu'une CRP élevées avec une anémie microcytaire, une leucocytose et une éosinophilie. On retrouve les anomalies typiques d'une malabsorption (hypoalbuminémie, hypocalcémie, carences vitaminiques).^{1,6}

Les examens d'imagerie cérébrospinale (IRM, PET-scan) peuvent être normaux ou montrer des altérations variables et aspécifiques.

Les principales maladies à exclure avant d'évoquer le diagnostic de maladie de Whipple comprennent une hyperthyroïdie, une connectivite, une maladie inflammatoire chronique intestinale avec polyarthropathie migratoire ainsi qu'une infection par le VIH.

TRAITEMENT ET PRONOSTIC

Sans traitement, l'évolution de la maladie de Whipple est fatale. De multiples antibiotiques ont été utilisés de façon empirique. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (Bactrim), le

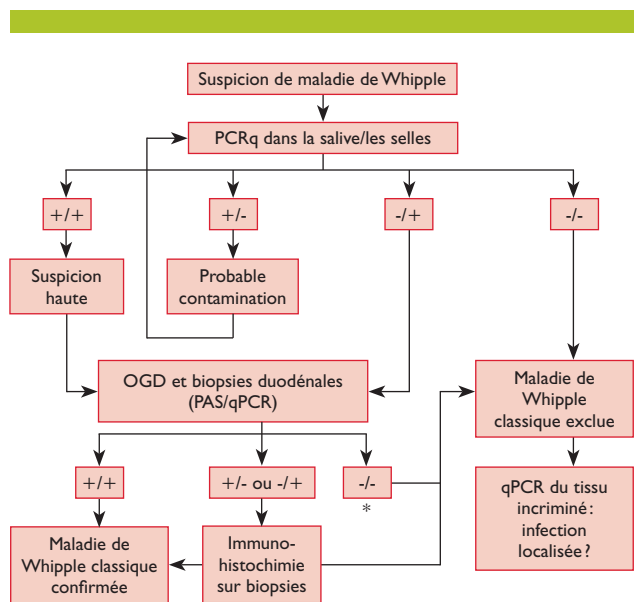


Figure 2. Algorithme diagnostique^{2,11,12}

PCRq: PCR quantitative; PAS: coloration à l'acide périodique de Schiff. *En présence d'une coloration PAS et d'une PCR quantitative qPCR négatives sur les biopsies duodénales malgré une forte suspicion clinique, considérer la répétition de l'œso-gastroduodénoscopie (OGD) et des biopsies.



plus souvent employé jusqu'à présent, devrait être abandonné au vu de nombreux cas de résistance.^{1,2} Le régime ayant connu le plus de succès récemment consiste en une bithérapie de doxycycline (200 mg 1 x/j) et d'hydroxychloroquine (200 mg 3 x/j) pour une durée de douze mois, suivie de la doxycycline à vie, afin d'éviter des récurrences neurologiques ou cardiaques survenant même plus de vingt ans après.² Pour les infections chroniques isolées, cette bithérapie est à prendre pendant douze à dix-huit mois, suivie d'une surveillance biannuelle, à vie, par PCR dans les selles et la salive.³

Le traitement de l'atteinte neurologique est de gestion plus difficile. Il doit obligatoirement comprendre une phase d'attaque par voie parentérale pendant quatre semaines avec une molécule capable de traverser aisément la barrière hémato-encéphalique (ceftriaxone, pénicilline G, méropénème) suivie par un traitement de maintien par voie orale pendant au moins un an.

Dans de rares cas, en particulier chez les patients ayant reçu des immunosuppresseurs par le passé, un syndrome de reconstitution immunitaire peut être observé dans les premières semaines suivant l'instauration d'antibiotiques.¹⁻³

Sous antibiotiques, l'évolution est rapidement favorable, sauf pour les manifestations neurologiques qui sont le plus souvent irréversibles. En l'absence d'amélioration des symptômes après deux semaines d'antibiotiques, la PCR peut s'avérer utile pour confirmer la réponse au traitement.¹

CONCLUSION

La maladie de Whipple est une pathologie multisystémique rare à expression très variable et pouvant occasionner

des complications sérieuses. Néanmoins, il s'agit d'un diagnostic à évoquer régulièrement, son issue étant fatale sans traitement. Le diagnostic se fait par PCR dans les selles et la salive ainsi que par une OGD avec multiples biopsies duodénales. Le traitement actuellement recommandé est une bithérapie orale de doxycycline et d'hydroxychloroquine sous laquelle l'évolution est généralement favorable. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Implications pratiques

- > Les symptômes de la maladie de Whipple, variables, comprennent principalement des arthralgies ou arthrites migrantes, intermittentes et récurrentes suivies, quelques années plus tard, par des diarrhées, des douleurs abdominales et une perte pondérale
- > Une amélioration des symptômes lors d'une antibiothérapie pour une autre infection est souvent observée
- > Les PCR quantitatives salivaires et fécales sont à réaliser en première ligne. Si positives, une œso-gastroduodénoscopie avec biopsies duodénales doit être réalisée. Si les deux PCR sont négatives, la maladie peut être raisonnablement exclue
- > Le traitement est une bithérapie de doxycycline (200 mg 1 x/j) et d'hydroxychloroquine (200 mg 3 x/j) pour une durée de douze mois, suivie de la doxycycline à vie
- > Bien que rare, cette maladie doit être évoquée régulièrement, au vu de complications neurologiques irréversibles et d'une issue fatale sans traitement

Bibliographie

- 1 ** Puéchal X. Whipple's disease. *Postgrad Med J* 2013;89:659-65.
- 2 * Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. *J Infect* 2014;69:103-12.
- 3 * Lagier JC, Fenollar F, Raoult D. Maladie de Whipple et infections à Tropheryma whipplei. Quand l'interniste doit y penser? Comment les traiter? *Rev Med Interne* 2014;35:801-7.
- 4 Schneider T, et al. Whipple's disease: New aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008; 8:179-190.
- 5 Sparsa L, et al. Maladie de Whipple révélée par les traitements anti-TNF- α . *Rev Med Interne* 2013;34:105-9.
- 6 Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356:55-66.
- 7 Gervaise A, et al. Whipple's disease with gastrointestinal involvement and multiple abdominal adenopathies. *Diagn Interv Imaging* 2013;94:1145-7.
- 8 Compain C, et al. Central nervous system involvement in Whipple disease: Clinical study of 18 patients and long-term follow-up. *Medicine (Baltimore)* 2013;92: 324-30.
- 9 Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996;40:561-8.
- 10 Lagier JC, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic Tropheryma whipplei: Clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:337-45.
- 11 Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of Tropheryma whipplei quantitative polymerase chain reaction assay for the diagnosis of Whipple disease: Usefulness of saliva and stool specimens for first-line screening. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2008;47:659-67.
- 12 Edouard S, Fenollar F, Raoult D. The rise of Tropheryma whipplei: A 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. *J Clin Microbiol* 2012;50:3917-20.

* à lire

** à lire absolument