

La Maladie de Whipple : Rapport d'un cas et revue de la littérature

Benahsene K. ⁽¹⁾⁽²⁾ ; Loucif A. ⁽²⁾

(1) Laboratoire de recherche des maladies métaboliques, Faculté de médecine de Constantine, Université 3

(2) Laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Benbadis Constantine

Résumé

La maladie de Whipple est une infection chronique, multi systémique, rare et très souvent méconnue. Elle est d'origine infectieuse provoquée par une bactérie appelée *Tropheryma whipplei*. Malgré sa rareté, l'intérêt clinique de cette pathologie multi systémique s'explique par la grande variété des manifestations cliniques qui peuvent simuler d'autres maladies inflammatoires ou infectieuses, pouvant retarder le diagnostic de plusieurs mois voire plusieurs années. La confirmation diagnostique repose sur l'examen anatomo-pathologique des biopsies digestives dont l'aspect est pathognomonique par la mise en évidence après coloration au PAS, des inclusions dans les macrophages au niveau de la lamina propria. Elle est spontanément fatal à plus ou moins long terme, néanmoins, le traitement par antibiotiques (triméthoprimsulfaméthoxazole) permet une amélioration notable de la maladie mais n'empêche pas des rechutes.

Mots clés : maladie whipple, infection multi systémique, inclusions macrophagiques

Abstract

Whipple Disease : in a case report

Whipple's disease is a chronic infection multi systemic rare and often misunderstood. It is of infectious origin of a bacterium called *Tropheryma whipplei*. Despite its rarity, the clinical relevance of this multi systemic disease is due to the wide variety of clinical manifestations that may simulate other inflammatory or infectious diseases, which can delay diagnosis of several months or even years. The diagnostic confirmation based on the pathological examination of the digestive biopsies whose appearance is pathognomonic for the demonstration after PAS staining inclusions in macrophages in the lamina propria. It is fatal spontaneously more or less long term ;

nevertheless, the treatment with antibiotics (trimethoprim-sulfamethoxazole) allows a significant improvement in the disease but does not prevent relapses.

Key words : whipple disease, multi systemic infection, macrophage inclusions

Introduction

La maladie de Whipple (MW) est une infection chronique, multi systémique, rare et très souvent méconnue en raison de son évolution lente et insidieuse. Elle est de cause infectieuse associée à un dysfonctionnement d'origine auto-immune, dont l'apparition peut être favorisée par un choc psychologique, un stress... [1]

La rareté de la MW ne permet pas de disposer de chiffres fiables sur sa prévalence.

L'analyse publiée par Dobbins sur une série de 696 patients, montre une fréquence essentiellement caucasienne, d'Europe occidentale (55 %) ou d'Amérique du Nord (38 %), avec un âge moyen de 50 ans et une prédominance masculine. Le sexe ratio H/F est d'environ 8 [2]. L'explication de cette forte prédominance masculine décrite dans les 5 séries importantes publiées, représentant près de 1 250 malades, reste inconnue [2, 6]. Le fait que la MW semble survenir plus fréquemment en milieu rural, en particulier chez les fermiers, a suggéré qu'il puisse s'agir d'une zoonose [2, 3, 4].

La bactérie incriminée, constituée d'un chromosome circulaire simple brin, est appelée *Tropheryma whipplei* (T W). Elle est surtout présente dans les stations d'épuration d'eaux usées [7]. La détection du TW par PCR (polymerase chain reaction) dans les selles chez l'homme est en faveur d'une porte d'entrée digestive [8, 9].

La découverte de la MW et de la bactérie qui en est responsable, est un excellent exemple de la contribution de la biologie moléculaire à l'amélioration des

Tirés à part : Benahsene K., Laboratoire de recherche des maladies métaboliques, Faculté de médecine de Constantine, Université 3. Laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Benbadis Constantine

connaissances médicales, surtout dans le domaine de la compréhension de la pathogénie, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de cette maladie qui gagne à être connue. [10].

Bien que la MW ait été découverte pour la première fois en 1907, la première culture réussie de la bactérie n'a été effectuée qu'un siècle plus tard, en 1999, ce qui a conduit dès lors, à améliorer le niveau de compréhension de la maladie [8, 11, 12].

En 1991, l'amplification par PCR a permis de rattacher l'agent causal au groupe phylogénique des actinobactéries [12]. En raison de son pouvoir pathogène et en hommage à G. H. Whipple, la bactérie fut alors baptisée *Tropheryma whippelii* (du grec trophé nourriture et éryma barrière) [13].

La confirmation diagnostique repose sur l'examen anatomo-pathologique des biopsies digestives dont l'aspect est pathognomonique, ainsi que sur la mise en évidence de l'ADN de la bactérie par PCR pour les localisations extra digestives [1, 14].

Observation

Nous rapportons un cas de maladie de Whipple digestive qui illustre les difficultés du diagnostic clinique.

Il s'agit du patient B.M âgé de 50 ans, jardinier de profession, admis au service de gastro-entérologie pour

l'exploration d'une ascite exsudative avec épaissement recto-sigmoïdien au scanner.

L'examen clinique initial montre un patient déshydraté avec un état général altéré.

Le reste de l'examen clinique et biologique, en dehors d'une anémie hypochrome microcytaire, est sans particularité.

Après quelques jours d'hospitalisation, le patient a été transféré dans le cadre de l'urgence au service de chirurgie suite à une péritonite par perforation du grêle.

Un scanner fait en préopératoire a objectivé une ascite de moyenne abondance avec présence de multiples adénopathies mésentériques.

L'examen microscopique en coloration standard (hémalin-éosine) des coupes faites au dépend de la pièce de résection iléale a permis d'objectiver des villosités intestinales d'aspect boursoufflé mais non atrophique, de couleur jaunâtre, contenant des histiocytes spumeux, à cytoplasme vacuolaire translucide finement granuleux. Le chorion contient par ailleurs de volumineuses vacuoles lipidiques. Il a été également noté l'existence d'un infiltrat inflammatoire chronique discret constitué de lymphocytes et de quelques plasmocytes. Devant la particularité de cet aspect histologique et notamment la présence de si nombreux macrophages dans le chorion des villosités intestinales, une coloration de Schiff a été effectuée mettant en évidence

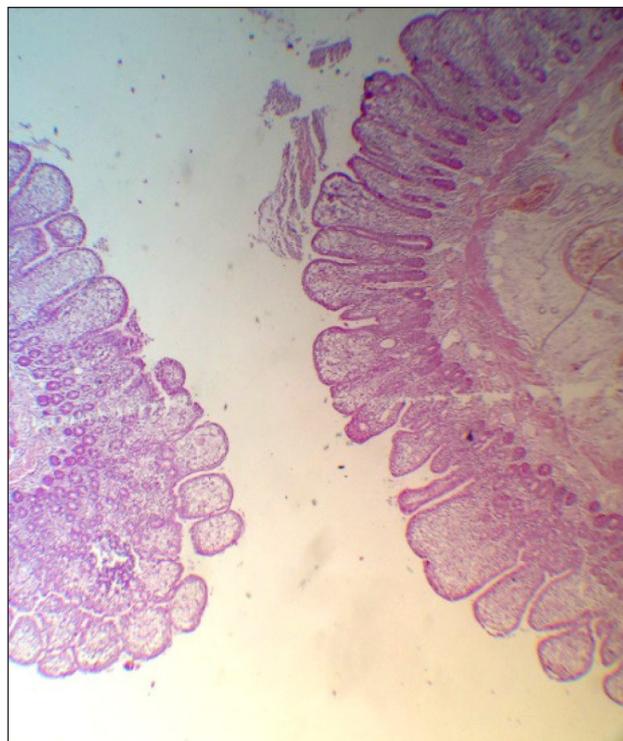


Fig. 1 : HE, GRX 10 cellules macrophagiques Dans le chorion des villosités intestinales

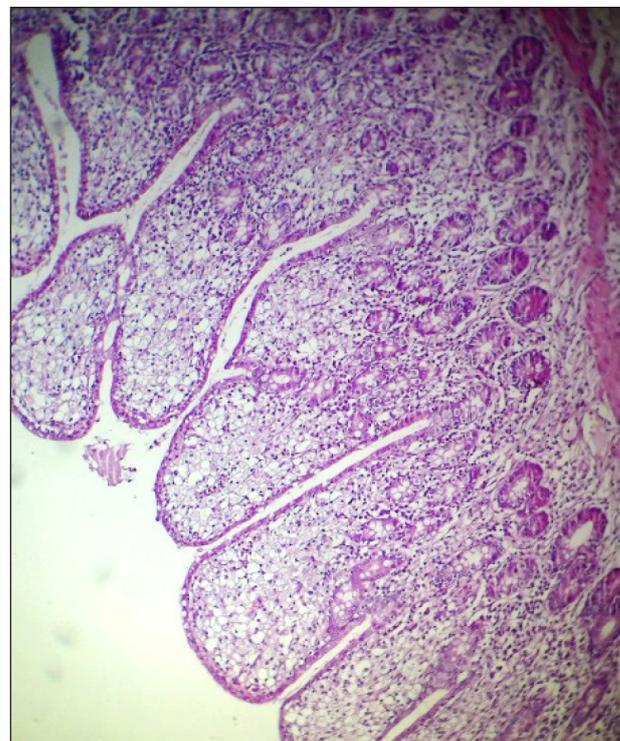


Fig. 2 : HE GRX40 des macrophages

la présence de *Tropheryma whippelii* sous formes de fines granulations en croissants caractéristiques, intra macrophagiques (figure 1, 2, 3 et 4).

Discussion

Ce cas illustre le retard diagnostique de la maladie de Whipple lié à l'extrême diversité de ses manifestations cliniques pouvant mimer de nombreuses autres affections telles qu'une polyarthrite, diarrhée / malabsorption, fièvre, atteinte du système nerveux central, lymphadénopathie, valvulopathie, endocardite à hémoculture négative, pleurite, maladie oculaire inflammatoire et ténosynovite récurrente. Dans certains cas, des manifestations cérébrales complexes (dysfonctionnement cognitif, ophtalmolopédie supranucléaire et myoclonie) peuvent être également observées [15]. Le stade tardif du diagnostic de la maladie s'explique par la lenteur de développement de la bactérie, la longueur de la phase préclinique et de l'usage fréquent des antibiotiques qui décapitent transitoirement et rapidement les signes généraux de cette affection polymorphe [5].

La maladie de Whipple évolue typiquement en deux temps : elle débute par une atteinte articulaire et se poursuit, quelques années plus tard, par un syndrome digestif avec diarrhée et amaigrissement [15,16].

Lorsque la MW est suspectée, les biopsies duodénales et jéjunales constituent le test diagnostique de référence à réaliser en première intention puisque la

grande majorité des malades présentent une atteinte de l'intestin grêle proximal [2, 17, 18].

Le diagnostic de la MW repose sur la reconnaissance de la bactérie en forme de bâtonnets libres ou phagocytés dans les macrophages au niveau de la lamina propria de la muqueuse intestinale après coloration à l'acide périodique de Schiff [19]. L'infiltrat peut être focal, justifiant des biopsies multiples. Une étude a rapporté une positivité des biopsies duodénales dans 88 % des cas d'une série de 52 malades [3].

En cas de suspicion clinique de MW, la négativité des biopsies intestinales doit faire rechercher la présence de macrophages PAS+ sur d'autres tissus ou liquides de ponction. Le choix des prélèvements (liquide synovial ou céphalorachidien, adénopathie, foie...) est alors guidé par la clinique [19].

Le diagnostic peut être aidé par l'immunohistochimie, grâce au marquage par l'anticorps polyclonal anti *T whippelii* [20, 21]. La Réaction en chaîne par polymérase (PCR) permet d'aider au diagnostic par la détection de l'ARN bactérien de *T. whippelii* [22]. En effet, l'amplification de gènes par PCR constitue un progrès décisif dans le diagnostic de la MW, notamment au stade précoce, dans les formes atypiques et/ou quand l'histologie s'avère négative [23,24]. Cette technique est réalisable sur les biopsies avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 95 % [9, 13]. La fixation des biopsies doit se faire dans du formol et non dans du liquide de Bouin [25].

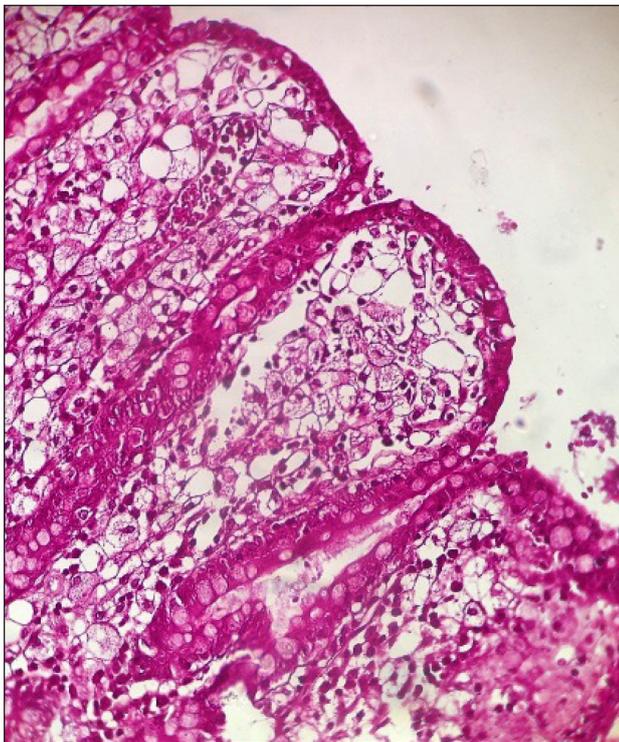


Fig. 3 : coloration de Schiff granulations En croissant intra-macrophagiques

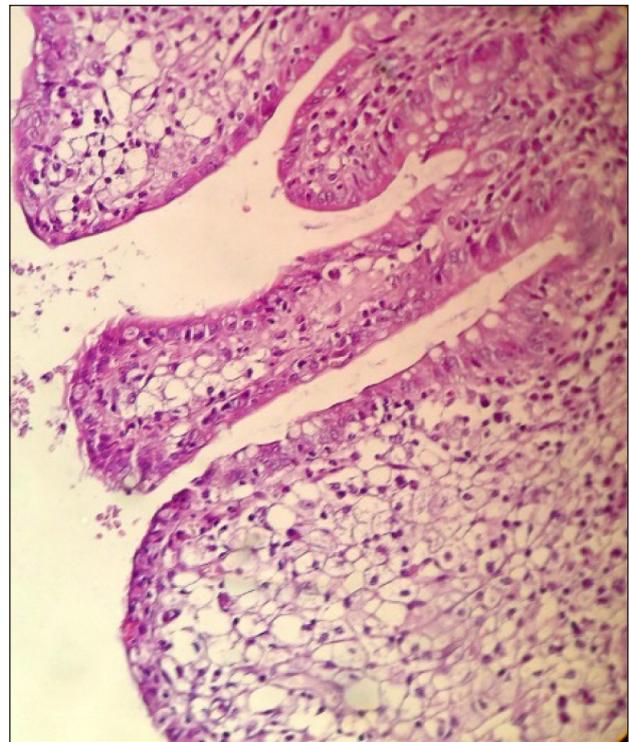


Fig. 4 : coloration de Schiff des macrophages intra-villositaire

Elle peut être réalisée sur une grande variété de fluides et de tissus, permettant de diagnostiquer des formes atypiques de la maladie jusqu'alors difficiles à prouver (endocardite, uvéite, spondylodiscite) [26, 27].

Le diagnostic différentiel de la MW peut se faire avec des maladies non infectieuses telles que la maladie de Crohn, la maladie cœliaque, une amylose ou un lymphome. Ou bien avec des maladies infectieuses chroniques comme la sprue tropicale, l'actinomycose, la tuberculose ou bien des infections à mycobactérie atypique au cours du sida [28].

Sans traitement, l'évolution de la MW est fatale. Le triméthoprime-sulfaméthoxazole (bactrim), usuellement utilisé n'est plus préconisé en raison de nombreux cas de résistances [29]. Le protocole le plus suivi actuellement consiste en une bithérapie de doxycycline (200 mg/j) et d'hydroxychloroquine (200 mg 3/j) pour une durée de 12 mois, suivie de la Doxycycline à vie, afin d'éviter des récurrences neurologiques ou cardiaques qui peuvent survenir après 20 ans. [29, 30]. Dans les formes chroniques, cette bithérapie est indiquée pendant 12 à 18 mois, suivie d'une surveillance biannuelle à vie, par PCR dans les selles et la salive [29, 31].

Le traitement de l'atteinte neurologie passe obligatoirement par une phase d'attaque par voie parentérale (ceftriaxone, pénicilline G, méropénème), suivie par un traitement d'entretien par voie orale pendant un an.

Sous traitement, l'évolution est rapidement favorable, l'amélioration clinique est rapide chez la plupart des malades, avec disparition en une semaine de la diarrhée puis des arthralgies et de la fièvre avec reprise pondérale progressive. Certaines localisations (système nerveux central, endocarde, poumon) répondent moins bien au traitement, peut-être en raison de l'apparition secondaire de lésions irréversibles.

Lorsque la réponse clinique au traitement est bonne, le suivi peut se limiter à une endoscopie avec biopsies duodénales à 6 mois et 1 an.

Conclusion

Cette maladie décrite pour la première fois en 1907 est très rare. Son intérêt s'explique par la grande variété des manifestations cliniques qui peuvent simuler d'autres affections inflammatoires ou infectieuses, pouvant retarder le diagnostic de plusieurs mois voire plusieurs années.

Le diagnostic de la maladie de Whipple est généralement porté lorsqu'apparaît la triade symptomatique la plus classique, associant un amaigrissement, une diarrhée et une malabsorption dans un contexte de syndrome inflammatoire. Ce tableau incite à la réalisation de biopsies digestives permettant de poser le diagnostic avec certitude aidé par l'immunohistochimie,

grâce au marquage par l'anticorps polyclonal anti *Tropheryma whippelii*.

Spontanément fatale à plus ou moins long terme, le traitement permet une amélioration notable de la maladie mais n'empêche pas les rechutes. Le traitement actuellement recommandé est une bithérapie orale de doxycycline et d'hydroxychloroquine.

Références

- Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C, « *Tropheryma whippelii* in the environment : survey of sewage plant influents and sewage plant workers » [archive] *Appl Environ Microbiol*, 2007 ; 73 : 2033-2035
- Dobbins WO, III. Whipple's disease. Springfield, Illinois : Charles C Thomas, 1987.
- Durand DV, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. Société Nationale Française de Médecine Interne. *Medicine (Baltimore)* 1997 ; 76 : 170-84.
- von Herbay A, Otto HF, Stolte M, Borchard F, Kirchner T, Ditton HJ, et al. Epidemiology of Whipple's disease in Germany. Analysis of 110 patients diagnosed in 1965-95. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 52-7.
- Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease : clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988 ; 63 : 539-51.
- Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and « *Tropheryma whippelii* ». *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 : -83. 561.
- Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*). *Appl Environ Microbiol* 1998 ; 64 : 760-2.
- Gross M, Jung C, Zoller WG. Detection of *Tropheryma whippelii* DNA (Whipple's disease) in faeces. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 31 : 70-2.
- Swartz MN. Whipple's disease : past, present, and future. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 648-50.
- David SEGUY, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Vol 31, N° 8-9-C1 - août-septembre 2007, pp. 729-739
- Wilson KH, Blichington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991 ; 338 : 474-five.
- Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 293-301.
- Matuchansky C. La maladie de Whipple : mécanismes. *Hépatogastro* 2004 ; 11 : 207-19.
- Fenollar F, Birg ML, Gauduchon V, Raoult D. Culture of *Tropheryma whippelii* from human samples : a 3-year experience (1999 to 2002). *J Clin Microbiol* 2003 ; 41 : 3816-22.
- Liang Z, La Scola B, Raoult D. Monoclonal antibodies to immunodominant epitope of *Tropheryma whippelii*. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002 ; 9 : 156-9.
- Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, Pallen MJ, Yeats CA, Dover LG, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whippelii*. *Lancet* 2003 ; 361 : 63744.
- Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, Raoult D. Immunodetection of *Tropheryma whippelii* in intestinal tissues from Dr. Whipple's 1907 patient. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1411-2.
- Rosa ann laure audrain : Maladie de Whipple, 14 mai 2011.
- Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003 ; 361 : 239-46.
- Bai JC, Mazure RM, Vazquez H, Niveloni SI, Smecuol E, Pedreira S, et al. Whipple's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 849-60.
- Roth RI, Owen RL, Keren DF, Volberding PA. Intestinal infection with *Mycobacterium avium* in acquired immune deficiency

- syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipple's disease. *Dig Dis Sci* 1985 ; 30 : 497-504.
22. Yann le baleur : Maladie de Whipple methodes diagnostique
 23. Muller C, Petermann D, Stain C, Riemer H, Vogelsang H, Schnider P, et al. Whipple's disease : comparison of histology with diagnosis based on polymerase chain reaction in four consecutive cases. *Gut* 1997 ; 40 : 425-seven.
 24. Ramzan NN, Loftus E Jr, Burgart LJ, Rooney M, Batts KP, Wiesner RH, et al. Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction. *Ann Intern Med* 1997 ; 126 : 520-7.
 25. von Herbay A, Ditton HJ, Maiwald M. Diagnostic application of a polymerase chain reaction assay for the Whipple's disease bacterium to intestinal biopsies. *Gastroenterology* 1996 ; 110 : 1735-43.
 26. Lowsky R, Archer GL, Fyles G, Minden M, Curtis J, Messner H, et al. Brief report : diagnosis of Whipple's disease by molecular analysis of peripheral blood. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 1343-6.
 27. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diag* 2001 ; 1 : 299-309.
 28. Gilles Edan : Manifestations cliniques de la maladie de whipple, Mars 2014.
 29. Cunningham S, Maulucci. F and col ; *Rev Med Suisse* 2 Septembre 2015 ; 11 :1582-6
 30. Puéchal X. Whipple's disease. *Postgrad Med J* 2013 ; 89 : 659-65
 31. Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. Tropheryma whipplei and Whipple's disease. *J Infect* 2014 ; 69 : 103-12.