

MALADIE DE WHIPPLE

à propos d'un cas

T. ANSEMANT*, A. DUVAL*, P. ORNETTI*,
C. PIROTH*, N. RICHARD**, C. TAVERNIER*

*CHU Dijon, **CH Châlon sur Saône

HISTOIRE CLINIQUE

- M. B. né en 1951
- Antécédents :
 - Antécédents cardiovasculaires :
 - AVC ischémique constitué en 1993 avec comitialité séquellaire
 - Facteurs de risque cardio-vasculaires :
 - Diabète insulino requérant
 - Tabagisme actif
 - Consommation oenologique

HISTOIRE CLINIQUE

○ Mai 2003 : oligoarthritis touchant les 2 poignets, sans atteinte des doigts

- VS 38, CRP 70 mg/l
- Sérologie rhumatoïde négative, Ac anti-CCP négatifs
- Radiographies mains : pincement diffus articulations radio carpiennes sans érosions
- Hypothèse diagnostique : polyarthrite rhumatoïde atypique
- Initiation d'un traitement comprenant PREDNISONE et LEFLUNOMIDE

○ Janvier 2004 :

- Absence d'amélioration : LEFLUNOMIDE remplacé par METHOTREXATE

HISTOIRE CLINIQUE

○ 2004/2005 :

- Aggravation de la symptomatologie avec apparition de douleurs au niveau des avant pieds, cheville droite, colonne lombaire, d'horaire inflammatoire.
- VS 41, CRP 35 mg/l
- Ferritinémie, uricémie, sérologies hépatites, Lyme, facteurs rhumatoïdes, ANA, Ac anti-ENA, Ac anti CCP > négatifs



HISTOIRE CLINIQUE

○ 2004/2005

- Aggravation de la symptomatologie avec apparition de douleurs au niveau des avant pieds, cheville droite, colonne lombaire d'horaire inflammatoire.
- VS 41, CRP 35 mg/l
- ferritinémie, uricémie, sérologies hépatites, Lyme, facteurs rhumatoïdes, ANA, Ac anti-ENA, Ac anti CCP > négatifs
- IRM poignet droit : carpite, prise de contraste synoviale diffuse, œdème osseux diffus
- Biopsies poignet G : synovite aspécifique, pas de PCR Whipple réalisée ni de coloration par le PAS.

HISTOIRE CLINIQUE

○ 2006/2007 :

- Introduction de l'ETANERCEPT, en plus du METHOTREXATE (20 mg/sem), et CORTANCYL (7.5 mg/j)

- Après 4 mois d'anti-TNF,

- Aggravation des polyarthralgies notamment au niveau des mains, hanches bilatérales, pied droit

→ Maladie de Whipple évoquée

HISTOIRE CLINIQUE

○ 2007/2008 :

- Ischémie aiguë du membre inférieur gauche secondaire à une thrombose de l'artère iliaque gauche, nécessitant une amputation
- Découverte lors d'un examen angiologique de contrôle, d'une sténose de l'artère fémorale superficielle droite
- Échographie cardiaque : FEVG 47 %, insuffisance mitrale modérée, insuffisance aortique significative sans végétation visible

HISTOIRE CLINIQUE

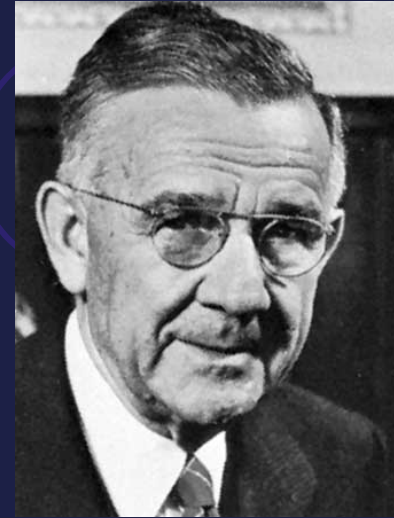
○ Septembre 2008

- OAP massif secondaire à une insuffisance aortique massive de grade 4/4
- Écho cœur: perforation de la sigmoïde postérieure, doute sur une végétation
- Contexte fébrile, mais hémocultures négatives
- Hypothèse diagnostique : « Endocardite infectieuse à hémocultures négatives »
- Remplacement valvulaire aortique en urgence, avec quadrithérapie comprenant VANCOMYCINE / GENTAMICINE / DOXYCYCLINE / PLAQUENIL
- PCR Whipple réalisée sur valve aortique confirme la présence de *Tropheryma whipplei*

HISTOIRE CLINIQUE

- Donc : Endocardite infectieuse à *Tropheryma whipplei*
 - Simplification du traitement par PLAQUENIL / DOXYCYCLINE
 - Prélèvements :
 - PCR Whipple sur le LCR négative
 - Recherche de complications (emboles cérébraux) : IRM encéphalique normale
- Janvier 2009 :
 - Après bithérapie bien conduite (3 mois), amélioration des signes articulaires.

MALADIE DE WHIPPLE



● Historique *

- Décrite par George Hoyt Whipple en 1907
- Lipodystrophie intestinale fatale chez un homme de 36 ans avec arthrites inaugurales, amaigrissement, fièvre, diarrhées...
- Autopsie : infiltration de la muqueuse intestinale, mésentère, cœur par des cellules spumeuses
- Signale microorganismes argentaffines en bâtonnet de 2 μm dans les vacuoles des macrophages.
- *Tropheryma whipplei* est mis en évidence par PCR en 1991-1992, et cultivé en 2000.

MALADIE DE WHIPPLE



- Epidemiologie :
 - Affection systémique d'origine bactérienne
 - Bacille intracellulaire à gram positif : *Tropheryma whipplei*
 - Touche préférentiellement les hommes d'âge moyen, caucasiens, agriculteurs *
 - Prédominance masculine
 - Bactérie à développement lent, d'où la longueur de la phase préclinique, diagnostic souvent retardé par la prise itérative d'antibiotiques

*Marth T, Lancet 2003

MALADIE DE WHIPPLE - CLINIQUE

- L'atteinte articulaire précède souvent le diagnostic de 8 ans (2/3 des cas)*
 - Intermittente, itérative, migratrice
 - Oligo ou polyarticulaire
 - Résolution « ad-integrum » entre les crises, ou peut évoluer d'un seul tenant
 - Parfois considérée comme une Polyarthrite Rhumatoïde séronégative
 - Radiologie : habituellement pas d'anomalie, parfois des destructions articulaires pouvant conduire à l'ankylose **

* Dutly, Clin Microbiol Rev 2001

** d'Eshouges, Rev Rhum Mal Osteoartric 1976

MALADIE DE WHIPPLE - CLINIQUE

- Manifestations digestives *:

- Amaigrissement, diarrhée chronique, épisodique, associée à une stéatorrhée
- Douleurs abdominales, ballonnement, saignements digestifs
- Ces signes précèdent parfois le diagnostic de plusieurs années
- Gastroskopie : plis oedématiés, muqueuse érythémateuse érosive ou plaques jaunâtres du duodénum ou jéjunum

* Puéchal, Rev Méd Interne 2009

MALADIE DE WHIPPLE – CLINIQUE

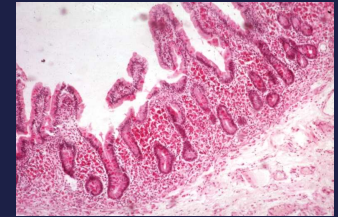
- Manifestations cardiaques :
 - Péricardite constrictive
 - Myocardite
 - Endocardite à hémocultures négatives*

*Gubler *Ann Intern Med* 1999

MALADIE DE WHIPPLE – CLINIQUE

- Manifestations neurologiques * :
 - Troubles cognitifs, de l'orientation, mémoire, du raisonnement, pouvant aller jusqu'à la démence
 - Ophthalmoplégie supranucléaire avec paralysie de la verticalité voire de l'horizontalité
 - Myorhythmies oculo masticatrices, pathognomoniques de la maladie de Whipple
 - Atteinte pyramidale, extrapyramidale
 - PL : hyperprotéinorachie, hypercytose, hypoglycorrachie
 - IRM, TDM cérébrale : atrophie corticale non spécifique

MALADIE DE WHIPPLE – DIAGNOSTIC POSITIF



- Coloration au Periodic Acid Schiff (PAS) des biopsies duodénales*
 - Confirmation par la mise en évidence de macrophages spumeux prenant le PAS
 - Faux négatifs et faux positifs possibles
 - Peut être réalisée sur LCR, biopsies ganglionnaires, membrane synoviale, valves cardiaques
- Amplification génomique par Polymerase Chain Reaction (PCR)*
 - Permet d'effectuer le diagnostic positif lorsque forme atypique ou lorsque les données anatomopathologiques sont non concluantes
 - Faux positifs possibles

* Fenollar F, Puéchal X, *N Engl J Med* 2007

MALADIE DE WHIPPLE – DIAGNOSTIC POSITIF

- Microscopie électronique

- Détection directe du bacille
- Mais examen très long et opérateur dépendant,
- peu réalisé en pratique courante



- Immunomarquage par immunohistochimie

- Anticorps dirigés contre la bactérie
- Possibilité de détection dans les cellules mononucléées à partir d'un fragment tissulaire ou du sang
- En cours de développement

MALADIE DE WHIPPLE – DIAGNOSTIC POSITIF

- Mise en culture
 - Uniquement dans des laboratoires spécialisés
 - Nécessite plusieurs mois de mise en culture
- Sérologie*
 - Il existe chez les patients souffrant d'une maladie de Whipple des anticorps dirigés contre *T. Whipplei* type IgG et IgM (plus spécifiques)
 - Encore à l'étude

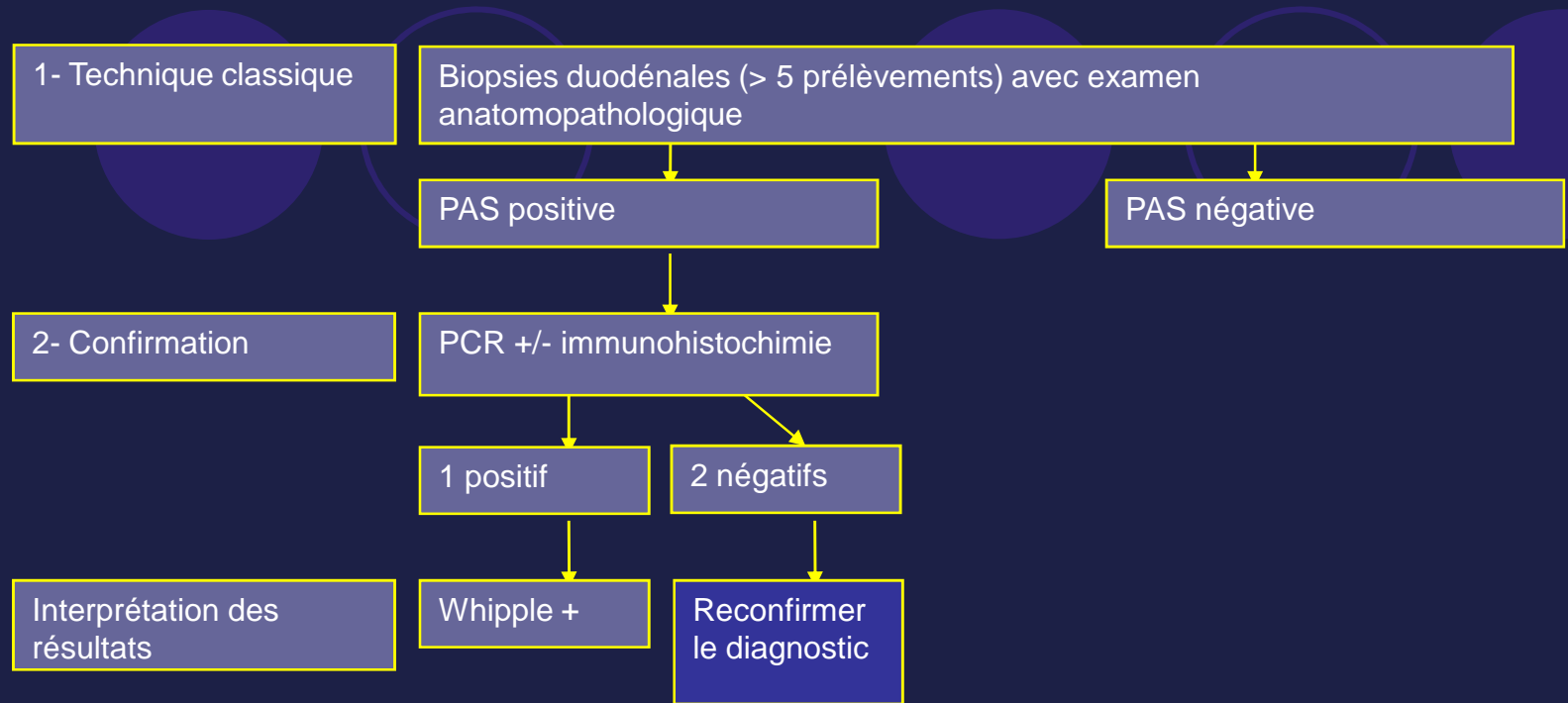
1- Technique classique

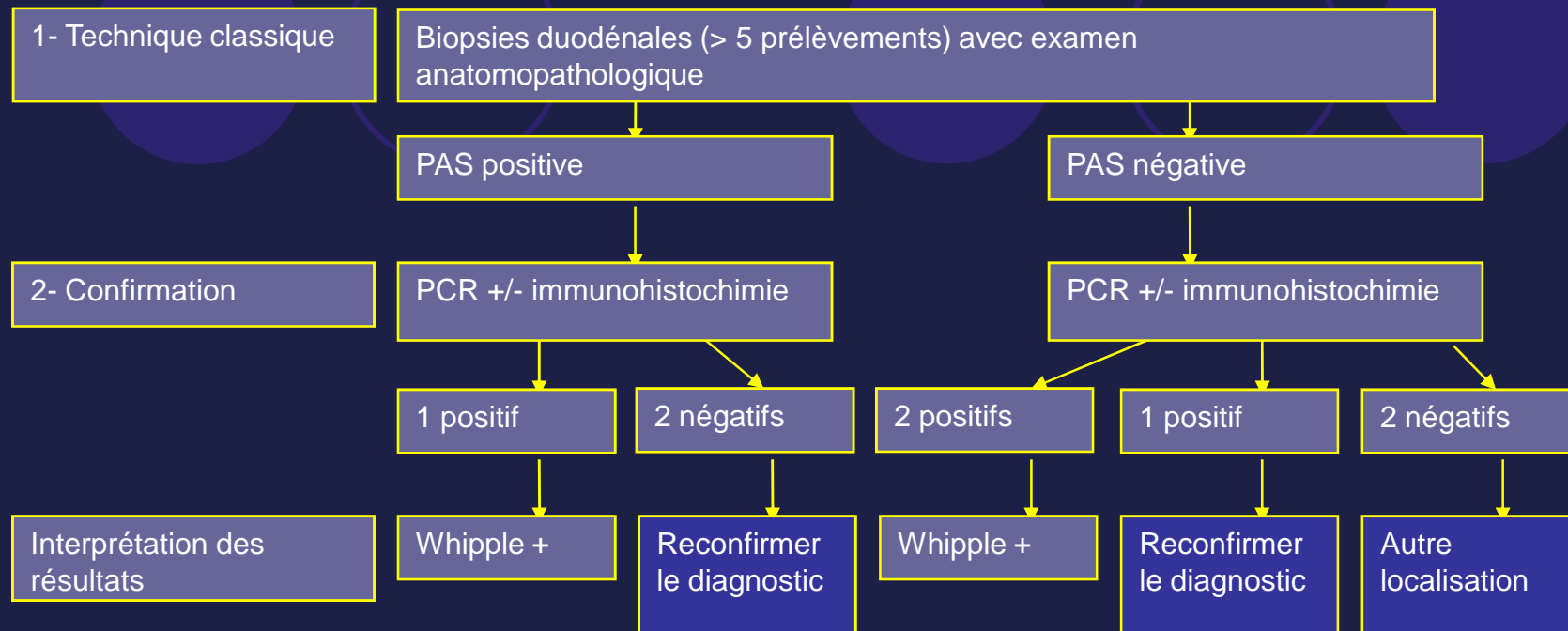
Biopsies duodénales (> 5 prélèvements) avec examen anatomopathologique

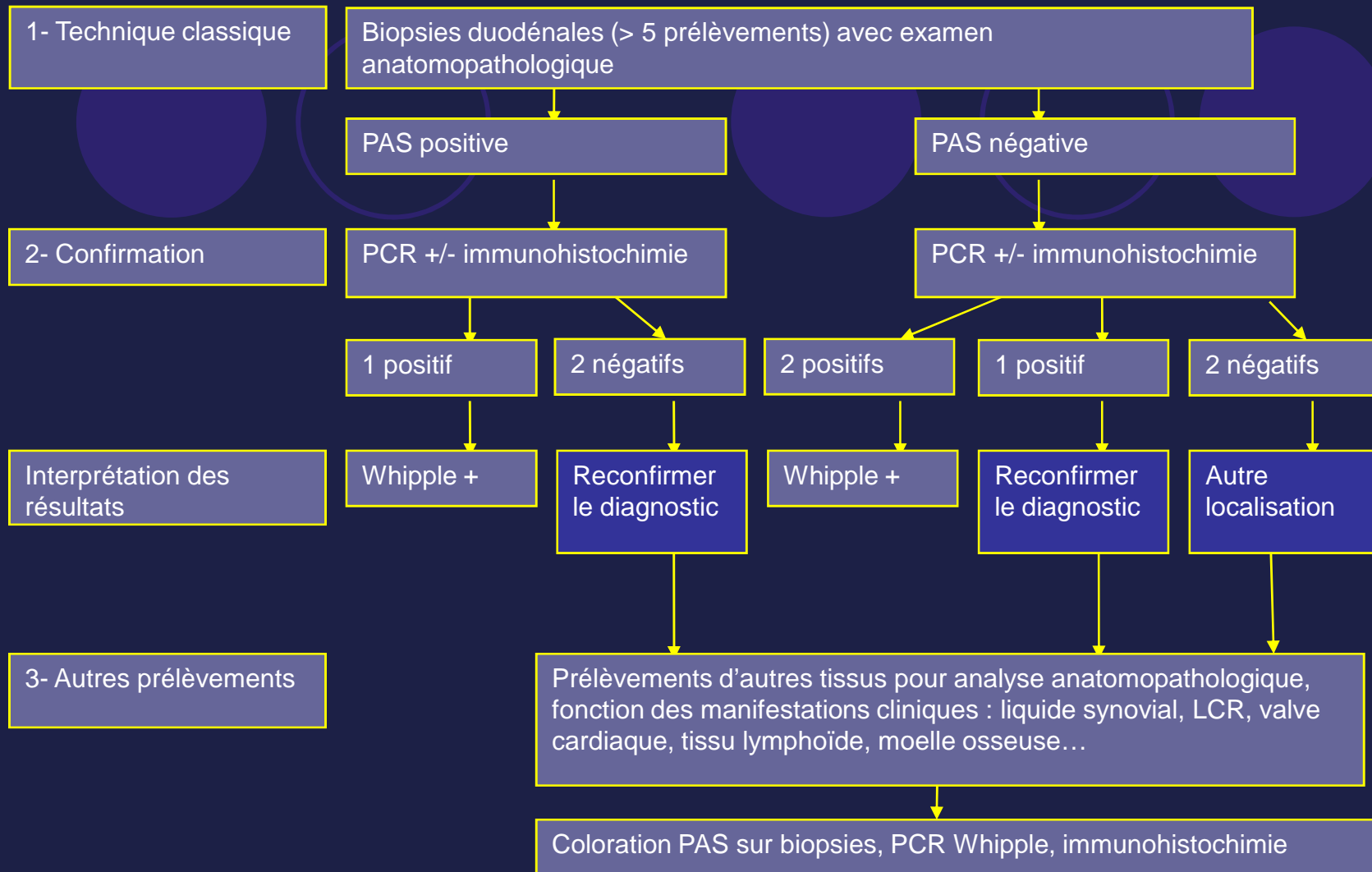
PAS positive

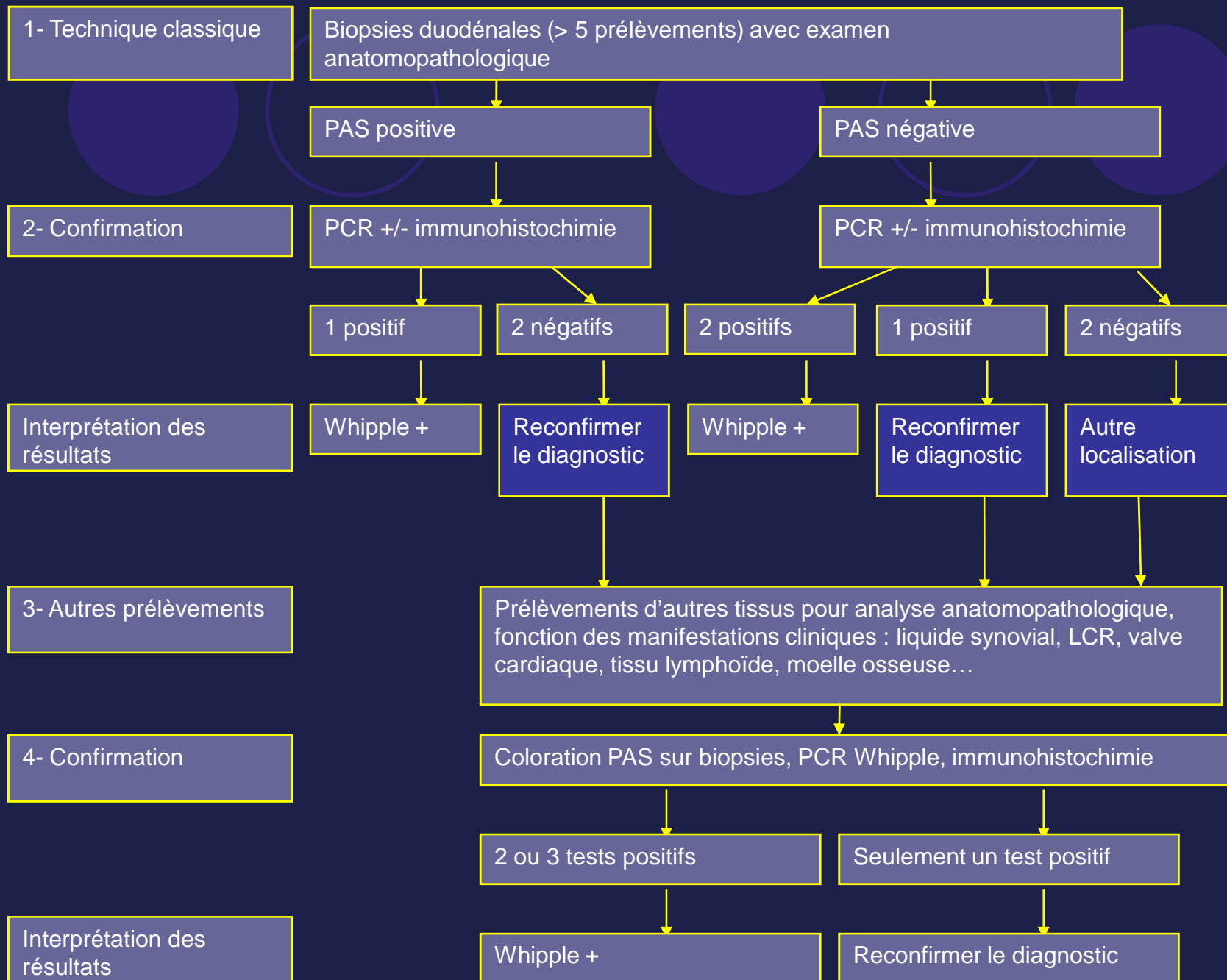
PAS négative

2- Confirmation









MALADIE DE WHIPPLE et anti-TNF alpha

- Maladie de Whipple peut donner lieu à des diagnostics erronés de polyarthrite rhumatoïde. Comme les traitements de fond sont peu efficaces, ces patients sont susceptibles d'être placés sous anti-TNF
- Rares observations dans la littérature dans lesquelles une maladie de Whipple non diagnostiquée s'est aggravée après la mise sous anticorps anti-TNF
- Pas d'observation avec l'ETANERCEPT. Hasard ou lié au fait que la bactérie soit intra-cellulaire?
- Chez le patient, complications survenues sous ETANERCEPT. Rôle de celui-ci, sachant que l'intervalle entre le début du traitement et les problèmes cardio-vasculaires est de plus de 1 an?
- En tout état de cause, penser à rechercher un Whipple avant de prescrire des anti-TNF dans une PR atypique

*Kneitz, Scand J Rheumatol, 2005

*Kremer, Z Gastroenterol 2008

*Ahmadi-Simab, Deutsche med Wochenschr 2009

MALADIE DE WHIPPLE- CONCLUSION

- Manifestations articulaires précèdent le diagnostic de 8 ans en moyenne.
- Évoquer la maladie de Whipple devant
 - Oligo/polyarthrite séronégative (FR et Ac anti-CCP), en particulier chez l'homme
 - Notamment si Rx articulaires normales (mais attention, signes Rx n'excluent pas le diagnostic)
 - Notamment si manifestations viscérales associées
 - Notamment si traitements de fond inefficaces (sauf éventuellement PLAQUENIL mais pas de données dans la littérature)
 - Notamment si anti-TNF envisagés devant une polyarthrite un peu atypique, ou si aggravation sous anti-TNF
 - Dans ces cas : demander : PCR Whipple sur différents tissus ou liquides biologiques, coloration PAS sur les biopsies.