

La maladie de Whipple

Les infections à *Tropheryma whipplei*

Xavier Puéchal

Centre de Référence
Maladies Systémiques Auto-immunes rares
Hôpital Cochin,
Paris

Maladie de Whipple

- infection systémique rare
- 85 % H, habituellement d'âge moyen
- due à *Tropheryma whipplei*
- considérée comme fatale avant les antibiotiques
- guérison habituelle avec l'antibiothérapie

Le rhumatologue en 1ère ligne

- arthralgies / arthrites inaugurales : 75 % des cas
- durée moyenne : 6 ans (6 mois - 36 ans)
- puis polymorphisme clinique :
 - diarrhées, douleurs abdominales, amaigrissement
 - fièvre
 - adénopathies
 - démence, myoclonies oculo-masticatrices, ophtalmoplégie, troubles de la conscience, atteinte hypothalamique, de la corne antérieure, manifestations psychiatriques
 - uvéite
 - endocardite, péricardite

Tropheryma whipplei

- germe commensal # pathogène obligatoire
- germe tellurique (eaux usées)
- différents variants antigéniques (100 génotypes isolés) sans lien apparent avec pathogénie (Li, Microbiology 2008)

Maladie de Whipple : hôte

- 85 % hommes
- 97 % caucasiens
- agriculteurs ou milieu rural
- âge au début des Σ articulaires : 40,3 ans (15-75)
- âge au diagnostic : 50,4 ans (20-82)
- déficit immunitaire de la lignée monocytaire ? mais pas d'autre infection
- Importance de facteurs génétiques

Whipple : moyens de contamination

- Féco-orale ?
- Oro-orale ?

Maladie de Whipple : pathogénie

- Infiltration massive de MØ dans lesquels Tw se multiplie ainsi que dans les monocytes.
- Arguments pour déficit fonctionnel de phagocytose des MØ
- Réplication de Tw dans les MØ associée à leur apoptose, qui pourrait être importante pour la dissémination de Tw
- Déficit de production d'IL-12 ► ↓ production d'IFN γ par ϵ T ► insuffisance d'activation des MØ (Marth, Gastroenterology 1997)
- Réplication corrélée à l'expression et au relargage d'IL-16 :
 - Concentration sérique d'IL-16 et marqueurs d'apoptose
 - élevés en phase active de maladie
 - se normalise après traitement efficace (Desnues J Immunol 2005)
 - Ac anti IL-16 inhibe la réplication au sein des MØ

Outils du diagnostic

- Biopsie jéjunale : infiltration par macrophages PAS +
- PCR : identification de l'ARN ribosomal 16S d'un actinomycète *Tropheryma whipplei* (Relman, NEJM 1992)
- diagnostic moléculaire PCR : (infection systémique)
 - biopsie duodénale
 - ganglion
 - LCR, liquide pleural
 - sang
 - humeur aqueuse
 -prélèvements articulaires
- isolement (Schoedon, J Infect Dis 1997 [IL4] ; Raoult, NEJM 2000)

Maladie de Whipple : forme classique et localisée

- immense majorité des patients lors du diagnostic : coloration PAS+ de la muqueuse du jéjunum = forme classique

Maladie de Whipple : forme classique et localisée

- immense majorité des patients lors du diagnostic : coloration PAS+ de la muqueuse du jéjunum = forme classique
- mais il existe d 'authentiques **infection localisée à *T. whipplei* sans atteinte digestive** :
 - Endocardites à HC négatives (17) (Puéchal, NEJM 2007)
 - Atteinte isolée du SNC (32) (Puéchal, NEJM 2007)
 - Arthrites (Mansbach, Ann Int Med 1978) (Farr, Ann Rheum Dis 1984) (O 'Duffy, AR 1999) (Brühlman, Rheumatology 2000)
 - Uvéites (Rickman, NEJM 1995)
 - Spondylodiscites
 - à part, les rechutes neurologiques +++

Diagnostic des formes classique et localisée

- Maladie de Whipple classique : (Fénollar CID 2008)
 - PCR salive + PCR selles + : VPP 95,2 %
 - PCR salive - PCR selles - : VPN 99,2 %
 - Puis coloration PAS+ de la muqueuse du jéjunum avec PCR +
- mais attention aux formes localisées : (Fénollar CID 2008)
 - PCR salive + et PCR selles + : sensibilité seulement 58 % (94 % pour les formes classiques)
 - Utilité des PCR spécifique (liquide articulaire, synoviale, LCR, humeur aqueuse, biopsie discale, autre....)
 - Plusieurs sites de prélèvements
 - Plusieurs sondes spécifiques différentes de Tw

Maladie de Whipple : PCR articulaire

- PCR : identification *Tropheryma whipplei* dans le liquide/tissu synovial :
 - 1/ intérêt dans les formes difficiles
(O'Duffy, AR 1999 ; Puéchal, Ann Int Med 1999)
 - 2/ intérêt dans les formes localisées, 2 patients :
 - biopsie jéjunale : PAS -, PCR -
 - liquide et/ou tissu synovial : PAS +, PCR +
(O'Duffy, AR 1999)

➡ PCR articulaire permet un Δ gc + précoce
avant la forme systémique parfois fatale

(Puéchal, Curr Opin Rheumatol 2001)

Maladie de Whipple : diagnostic

Une biopsie jéjunale négative (PAS- ± PCR-)
dans une situation clinique compatible :

- a une très forte valeur prédictive négative
- mais n'élimine pas formellement le diagnostic

Maladie de Whipple

Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Maladie de Whipple

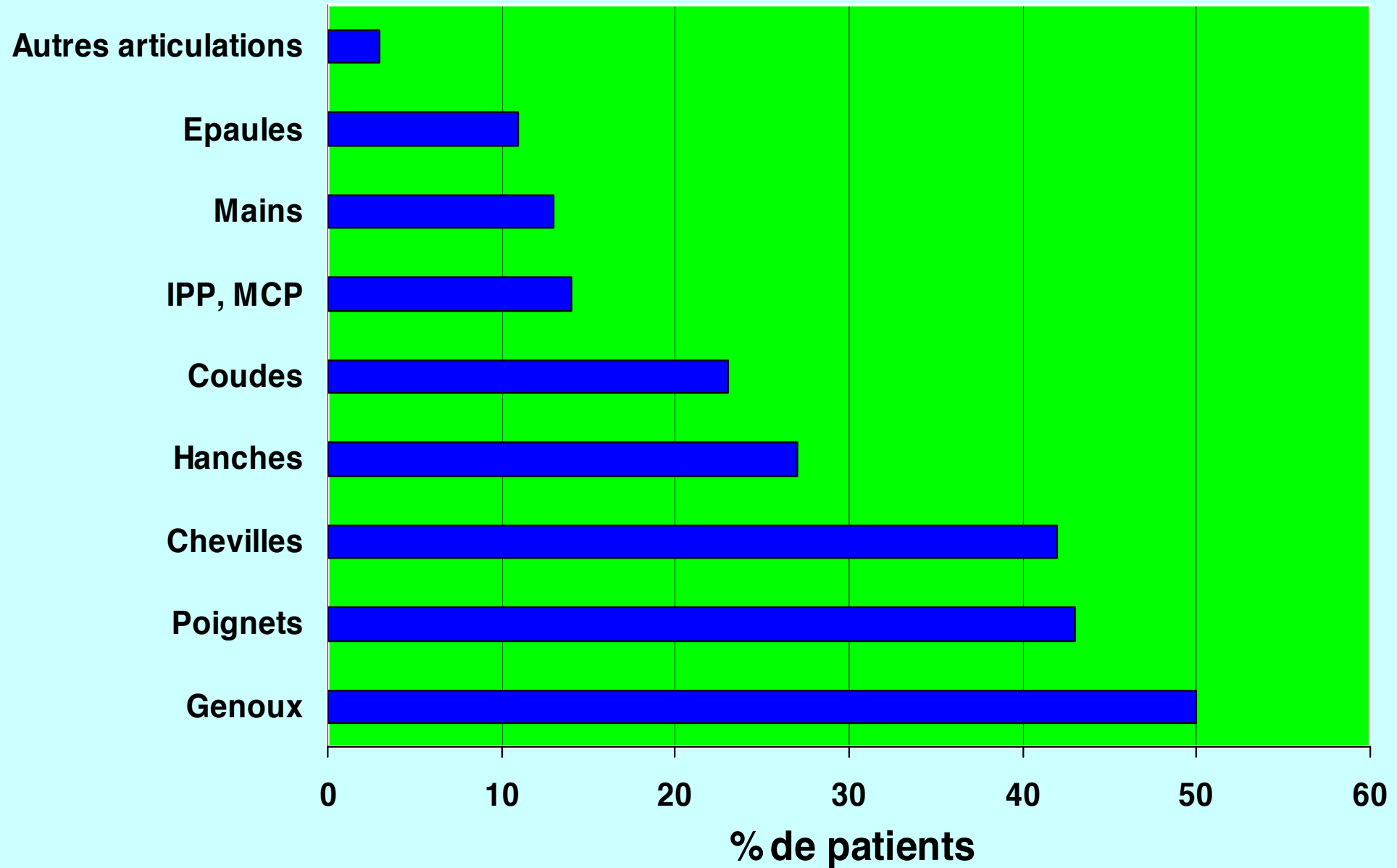
Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Oligo- ou polyarthrite intermittente

- intermittente +++
- arthralgies 26-54 % ; arthrites : 46-61%
- crises de quelques heures ou jours
- fréquence variable des crises
- rémission entre les poussées
- migratrice
- non destructrice
- erreurs : 1/ rhumatisme palindromique
2/ maladie de Still en cas de
fièvre intermittente et hyperleucocytose (35 %)

Atteinte articulaire de la maladie de Whipple (131 patients)



(Puéchal, Rev Rhum 2002)

Maladie de Whipple

Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Spondylarthropathie

- l'atteinte axiale est moins fréquente que les arthrites
- l'atteinte axiale est souvent associée à une note périphérique
- SpA : 6 à 40 %
- sacro-iliite uni ou bilatérale : 14 %
- syndesmophytes, ankylose articulaire postérieure : très rare

Spondylarthropathie

- Au cours d'une SpA :

- diarrhée
- amaigrissement
- fièvre
- polynucléose
- syndrome inflammatoire inexpliqué

maladie
de
Whipple ?

- L'antibiothérapie est spectaculairement efficace sur les manifestations axiales = formes polyarticulaires

(Puéchal, AR 2000)

Maladie de Whipple

Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Polyarthrite chronique non destructrice

- délai diagnostique : 8 ans
- après une évolution intermittente
- fond continu
- poussées évolutives articulaires possibles
- atteinte bilatérale et symétrique
- sans déformation
- nodules SC décrits mais habituellement PAS+,PCR+
- FR-

Maladie de Whipple

Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Polyarthrite chronique destructrice

- exceptionnelle
- durée d'évolution prolongée : 17 ans délai Δ_{gc}
- apanage des formes non diagnostiquées
- bilatérale et symétrique
- limitation des grosses articulations
- chondrolyse, géodes sous chondrales, ankylose
- erreur : PR séro-négative destructrice

Polyarthrite chronique

Au cours d'une polyarthrite chronique de l'homme :

- atteinte articulaire intermittente initiale
- respect clinique et Rx : MCP, IPP, MTP
- atteinte axiale associée
- diarrhée
- amaigrissement
- fièvre
- absence de FR
- syndrome inflammatoire discordant
- polynucléose

maladie de
Whipple ?

- L'antibiothérapie est spectaculairement efficace

Maladie de Whipple

Présentations rhumatologiques

- oligo- ou polyarthrite (voire arthralgies)
- spondylarthropathie
- polyarthrite chronique non destructrice
- polyarthrite chronique destructrice
- ostéo-arthropathie hypertrophiante

Circonstances cliniques où une infection à *Tropheryma whipplei* doit être évoquée

- Arthrites intermittentes récidivantes inexplicées
- Polyarthrite chronique, FR-, respectant les petites articulations
- Diarrhée chronique
- Fièvre prolongée inexplicée
- Manifestations neurologiques inexplicées
- Uvéite
- Endocardite à hémocultures négatives
- Mise en évidence d'un granulome épithélio-gigantocellulaire
- Apparition de signes extra-articulaires (digestifs, cardiaques, neurologiques ou fièvre) au cours d'une polyarthrite traitée par biomédicaments

La présomption diagnostique est d'autant plus forte que ces manifestations sont associées chez un homme d'âge moyen

Une polyarthrite indéterminée qui s'aggrave sous anti-TNF

- risque d'aggravation sous biothérapie
- pouvant mettre en jeu le pronostic vital (26 mois en moyenne)
- absence d'efficacité ou aggravation du tableau clinique articulaire, parfois après une amélioration initiale
- apparition des signes viscéraux : signes digestifs, fièvre ou défaillance cardiaque (endocardite)

→ Recherche *Tropheryma whipplei*

(Mahnel, Am J Gastroenterol 2005)

(Kneitz, Scand J Rheumatol 2005)

(Hoppé, Joint Bone Spine 2010)

(Fenollar, Medicine 2010)

Maladie de Whipple : traitement (1)

- Pas d'essai thérapeutique correct
 - maladie fatale avant l'ère de l'antibiothérapie
 - infection disséminée par germe intra-cellulaire
 - pronostic grevé par les rechutes neurologiques tardives (SNC):
 - ➡ AB passe barrière hémato-encéphalique
 - ➡ analyse LCR PCR Tw avant instauration du trt

Maladie de Whipple : traitement (2)

- TMP-SMX :
 - Bactrim® (TMP-SMX) forte : 2 cps/jour
 - après 15 jours AB IV PenG (1,2 MU) ou Ceftriaxone (2g/j)+ streptomycine ou TMP-SMX
 - durée habituellement recommandée : 1 à 2 ans
 - pas de critère d'arrêt du traitement

Maladie de Whipple : traitement (3)

- TMP-SMX :
 - Bactrim® (TMP-SMX) forte : 2 cps/jour
 - après 15 jours AB IV PenG (1,2 MU) ou Ceftriaxone (2g/j)+ streptomycine ou TMP-SMX
 - durée habituellement recommandée : 1 à 2 ans
 - pas de critère d'arrêt du traitement
 - **Pb avec Bactrim = monothérapie + acquisition de résistance :**
 - TMP : Analyse génomique Tw : absence de dihydrofolate reductase, cible du TMP
 - TMP : culture in vitro : inactif sur souches Tw
 - SMX : résistance acquise décrite par mutation acquise de la dihydroptérase synthétase, substrat de SMZ

(Bakkali, JID 2008) (Fenollar, Int J Antimicrob Agents 2009)

Maladie de Whipple : traitement (4)

- En l'absence d'atteinte clinique neurologique et PCR LCR - :
 - doxycycline (200 mg/j) + hydroxychloroquine (600 mg/j)
 - durée habituellement recommandée : 1 à 2 ans ... voire à vie
 - pas de critère d'arrêt du traitement
 - HCQ : alcalinisation des vacuoles des phagolysosomes dont l'acidification est capitale pour la survie de Tw in vitro
 - Seul traitement bactéricide in vitro

 Traitement à évaluer

Maladie de Whipple : traitement (5)

- En présence d'atteinte clinique neurologique ou PCR LCR + :

Association :

- Bactrim® (TMP-SMX) forte : 2 cps/jour

ou

- Sulfadiazine (adiazine ® [500 mg] : 8-12cps/j en 4 prises)

+ doxycycline (200 mg/j) + hydroxychloroquine (600 mg/j)

– durée habituellement recommandée : 1 à 2 ans... voire à vie

- Rechute neurologique sous Bactrim® : céfixime

➡ Pas de critère d'arrêt du traitement mais traitement à poursuivre en tout cas à distance de la négativation des PCR +

Maladie de Whipple : évolution (2)

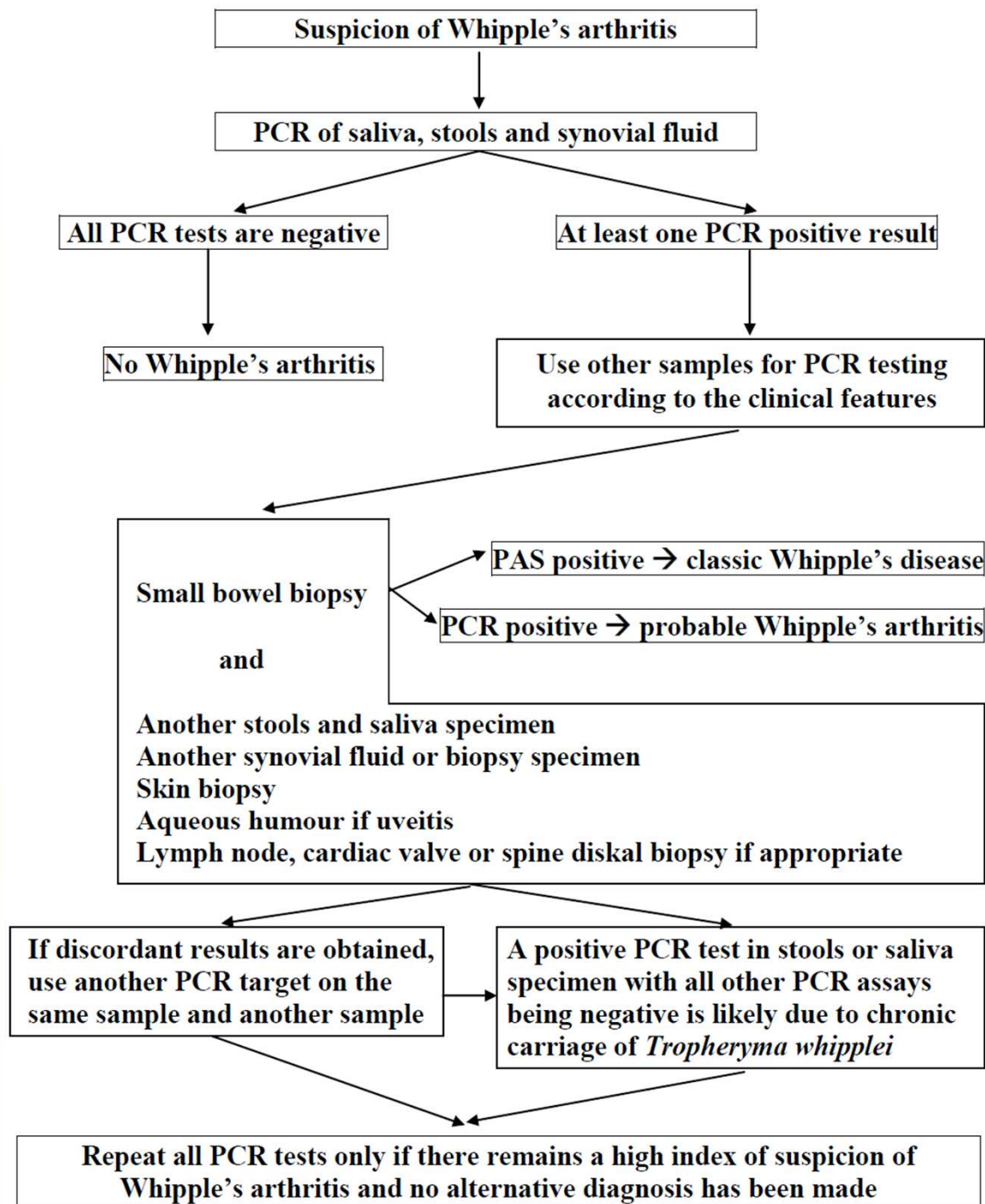
Syndrome de reconstitution immunitaire

Après amélioration clinique de qq j ou semaines sous AB :

- réapparition manifestations inflammatoires pdt plus d'une semaine
- fièvre et des arthralgies
- 2 à 10 % des patients
- particulièrement ceux ayant reçu un ttt immunosuppresseur

(Lagier JI Infect 2010, Feurle Ann Int Med 2010)

- PCR *T. whipplei* négative.
- Après exclusion d'une autre cause infectieuse,
- instauration rapide de CS pourrait être bénéfique (Feurle, Ann Int Med 2010)
- Si d'échec, thalidomide efficace (Lagier JI Infect 2010)



Maladie de Whipple : conclusions

- Présentations systémiques en médecine interne
- étiologie rare mais curable d'oligo- et de polyarthrite séronégative parfois destructrice chez l'homme
- arthrites initialement intermittentes +++
- même si absence signe extra-articulaire depuis 28 ans...
- intérêt PCR dans les formes précoces ou difficiles
- sérologie non au point mais en cours de développement
- apport isolement ► génotypage
 - intérêt prédiction sensibilité aux AB (TMP)
 - intérêt pour affiner milieu de culture axénique (aa)