



MALADIE DE WHIPPLE

*Dr Isabelle ROSA
Anne-Laure Audrain
DES - 14 Mai 2011*



INTRODUCTION

- 1907: 1^e description par Dr Whipple ,
maladie nommée lipodystrophie intestinale [1]
- 1949: Coloration au PAS + sur les tissus infectés
- 1952: Antibio-sensibilité (chloramphénicol)
- 1961: Visualisation d'un BG+ intracytoplasmique.
- 1992 : 1^e Amplification PCR
- 2000 : 1^e Culture du bacille
- 2001 : 1^e caractérisation phénotypique du germe nommé
Tropheryma whipplei
- 2003 : Séquençage complet de 2 génomes

[1] 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;18:382–93.

EPIDEMIOLOGIE

- Pathologie rare :
< 1000 cas rapportés en 1987
- Prédominance masculine +++ (86%)
- Age moyen = 40 ans [15-75]
- Origine caucasienne
- Risque professionnel : agriculteurs
- Susceptibilité génétique? (HLA-B27)



Dobbins III WO.

Whipple's disease.

Springfield: IL, Thomas; 1987.



PATHOGENIE

- Infection chronique à *Tropheryma whipplei*
- Souches retrouvées dans l'eau des égouts en Allemagne à Marseille
- Prévalence du portage asymptomatique dans les selles:
 - 2 à 4% pop générale en France
 - 12% chez les égouttiers de fond ; 26% en Autriche
 - 44% chez les enfants dans 2 villages Sénégalais
- Probablement transmission orofécale
- Pas de cas de contamination inter-humaine



PHYSIOPATHOGENIE

- Tropisme intracellulaire pour monocytes et macrophages
- Infiltration massive des tissus malades par les MP/M
- IL16 : rôle dans l'apoptose des MP
- AC anti IL 16 inhibent la croissance des bactéries dans les MP et taux sérique IL 16 corrélé à l'activité de la maladie
- In vitro : déficit de production d'IL12 → dysfonctionnement des MP → favoriserait réponse Th2
- Portage asymptomatique : facteurs prédisposants?



SIGNES CLINIQUES

*X. Puéchal / Whipple's disease / La
Revue de médecine interne 30 (2009)
233–241*

- Triade
 - **Arthralgies**
 - **Diarrhée Chronique + Amaigrissement**
 - **Fièvre prolongée inexpliquée**

- Signes fréquents associés
 - Adénopathies
 - Manifestations neuro inexpliquées
 - Uvéite
 - Endocardite HC (-)
 - Mélanodermie
 - +
 - Homme d'âge moyen



SIGNES CLINIQUES

X. Puéchal / Whipple's disease / La
Revue de médecine interne 30 (2009),
233–241

Tableau 2
Manifestations cliniques de la maladie de Whipple selon cinq séries historiques

	Kelly et Weisiger [61]	Maizel et al. [39]	Dobbins [26]	Fleming et Wiesner [38]	Vital et al. [37]
Année	1963	1970	1987	1988	1997
Nombre de patients	95	19	114	29	52
Sexe (% homme)	89	95	88	79	73
Âge moyen au diagnostic (extrêmes)	47 (11–64)	48 (33–62)	49 (20–67)	54 (34–70)	55 (20–82)
Durée moyenne des symptômes articulaires avant le diagnostic (mois) (extrêmes)	NS	NS	NS	105,6 (6–312)	NS
Arthralgies/artrites (%)	67	90	65	82	83
Diarrhée (%)	84	72	78	75	85
Amaigrissement (%)	NS	100	95	89	85
Fièvre (%)	37	55	38	54	19
Adénopathies (%)	41	55	52	54	66
Hyperpigmentation (%)	NS	36	47	54	15
Manifestations neurologiques (%)	NS	42	7	43	21
Manifestations oculaires (%)	NS	11	27	4	10
Pleurésie (%)	14	NS	NS	7	10
Vitesse de sédimentation > 30 mm/1 h (%) moyenne (mm/1 h)	NS	NS	NS	70 47	77 48

NS : non signalé.



SIGNES CLINIQUES

*X. Puéchal / Whipple's disease / La
Revue de médecine interne 30 (2009)
233-241*

Digestif	Articulaire	Neurologique (La + sévère)
Amaigrissement 85%	Précède le Dg de 6.7 ans dans 75 %	Signes peu spécifiques + svt
Diarrhée chronique 75% (+/- stéatorrhée)	Oligo ou Polyarthrite	Trouble de l'orientation, de la mémoire → démence irréversible
Douleurs abdominales	Intermittente > Chronique	50% : troubles ψ associés
Ballonnements	Bilatérale et symétrique	Myorhythmies oculomasticatrices : Signe pathognomonique
Saignement digestif occulte (20 à 30%)	Non destructrice	Mortalité > 25% à 4ans Risque séquelles +++
HSMG +/- cholestase modérée	Respecte les petites articulations	
Ascite (5%)	Facteur Rhumatoïde (-) Restauration ad integrum	
Sans ttt → dénutrition → cachexie → décès		



ENDOSCOPIE



- Normale
- Plis oedématiés
- Muqueuse érythémateuse érosive
- Plaques jaunâtres duodénum ou jéjunum
- ~ 10 biopsies (dont 1 en congélation pour bio mol)



TABLEAUX CLINIQUES

- **MALADIE DE WHIPPLE CLASSIQUE:**
 - Phase prodromale (arthralgies)
 - Phase d'état (amaigrissement, diarrhée chronique)
- **ENDOCARDITE ISOLEE** (hémoc -, pas de fièvre, révélé par embolies ou ICA)
- **INFECTION NEUROLOGIQUE ISOLEE**
- **AUTRE** : atteinte opht, gg isolée
- **PORTAGE ASYMPTOMATIQUE** : majorité

*Lagier .From Whipple's disease to
Tropheryma whipplei infections*

Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 371–382



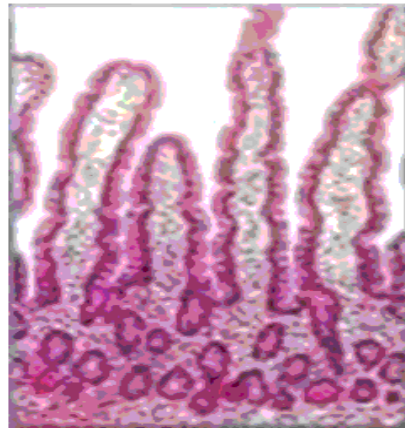
DIAGNOSTIC

- Bilan biologique
 - Anémie microcytaire,
 - Sd inflammatoire
 - Carence : Ca, Alb, Vit
- Biopsies duodénales : Microscopie O et E
- Bio moléculaire : recherche ARN 16s ; PCR + sur 2 séquences
- PL systématique
- Dg par sérologie (WB, permet de différencier porteur sain/ malade) ou IHC réservé pour les formes difficiles



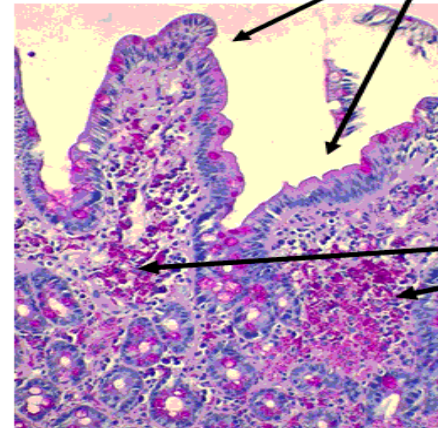
MO

Aspect normal de la muqueuse de l'intestin grêle



MALADIE DE WHIPPLE

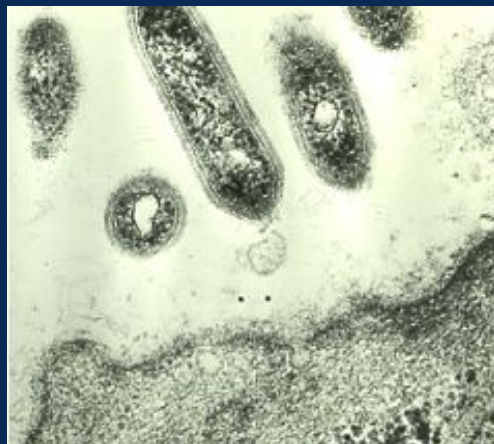
Villosités épaissies et raccourcies



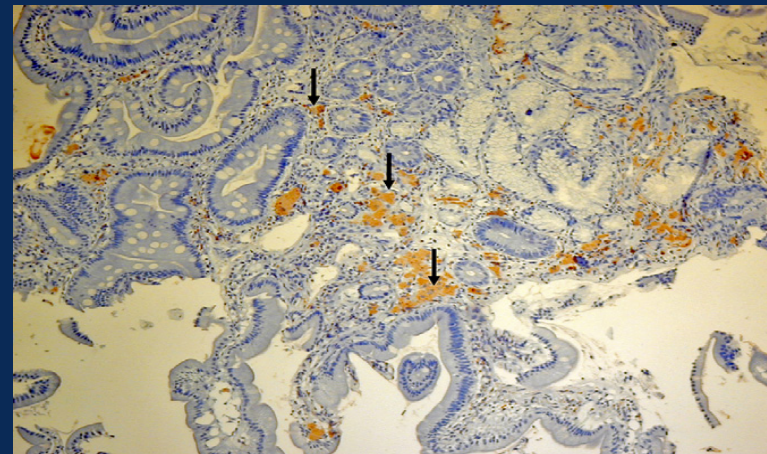
Infiltrat du chorion par des macrophages contenant des débris bactériens colorés par le PAS



ME



IHC





STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

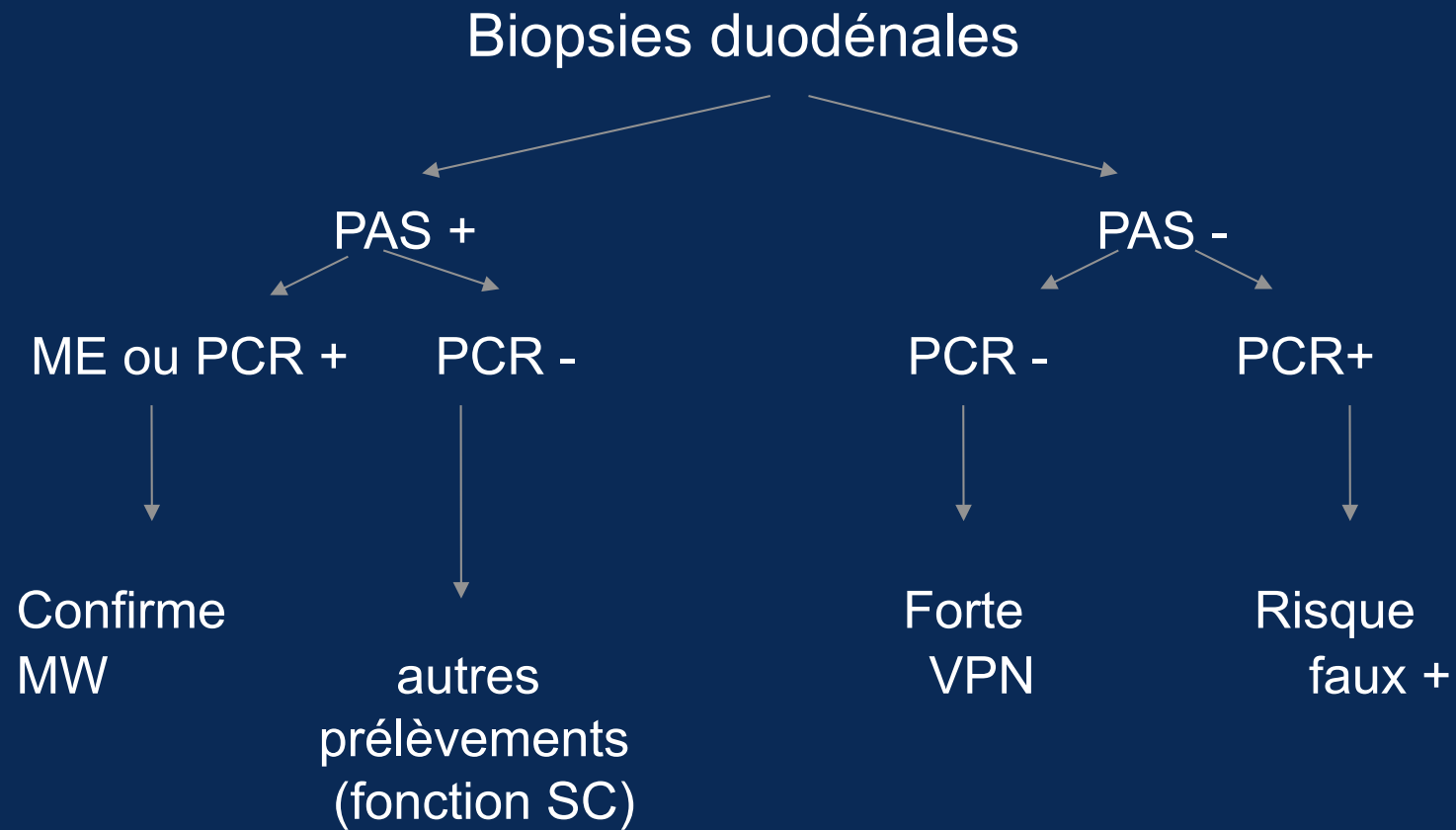


Tableau V. — Interprétation des résultats dans la maladie de Whipple en fonction du type de prélèvement et de la méthode utilisée (d'après Kaout et al. à l'adresse suivante : <http://fr43.nyu.edu/~kaoutmar.fr/Fiches/Whipple.html>).

Interpretation of results in Whipple's disease in relation to the type of sample and method used (from Kaout et al: <http://fr43.nyu.edu/~kaoutmar.fr/Fiches/Whipple.html>).

Type de prélèvement	PAS	IHC	PCR	Diagnostic
Intestin grêle/adénopathie/valve cardiaque/cerveau/autres biopsies	+	- ou NE	- ou NE	Non
	+	NE	+	Oui
	- ou NE	+	+	Oui
	- ou NE	- ou NE	+	Oui (?)
	- ou NE	+	- ou NE	Oui (?)
Sang/liquide céphalorachidien	+	- ou NE	- ou NE	Non
	+	- ou NE	+	Oui
	- ou NE	+	+	Oui
	- ou NE	- ou NE	+	?? ^a
Salive/selles	NE	NE	+	Valeur prédictive variable ^b

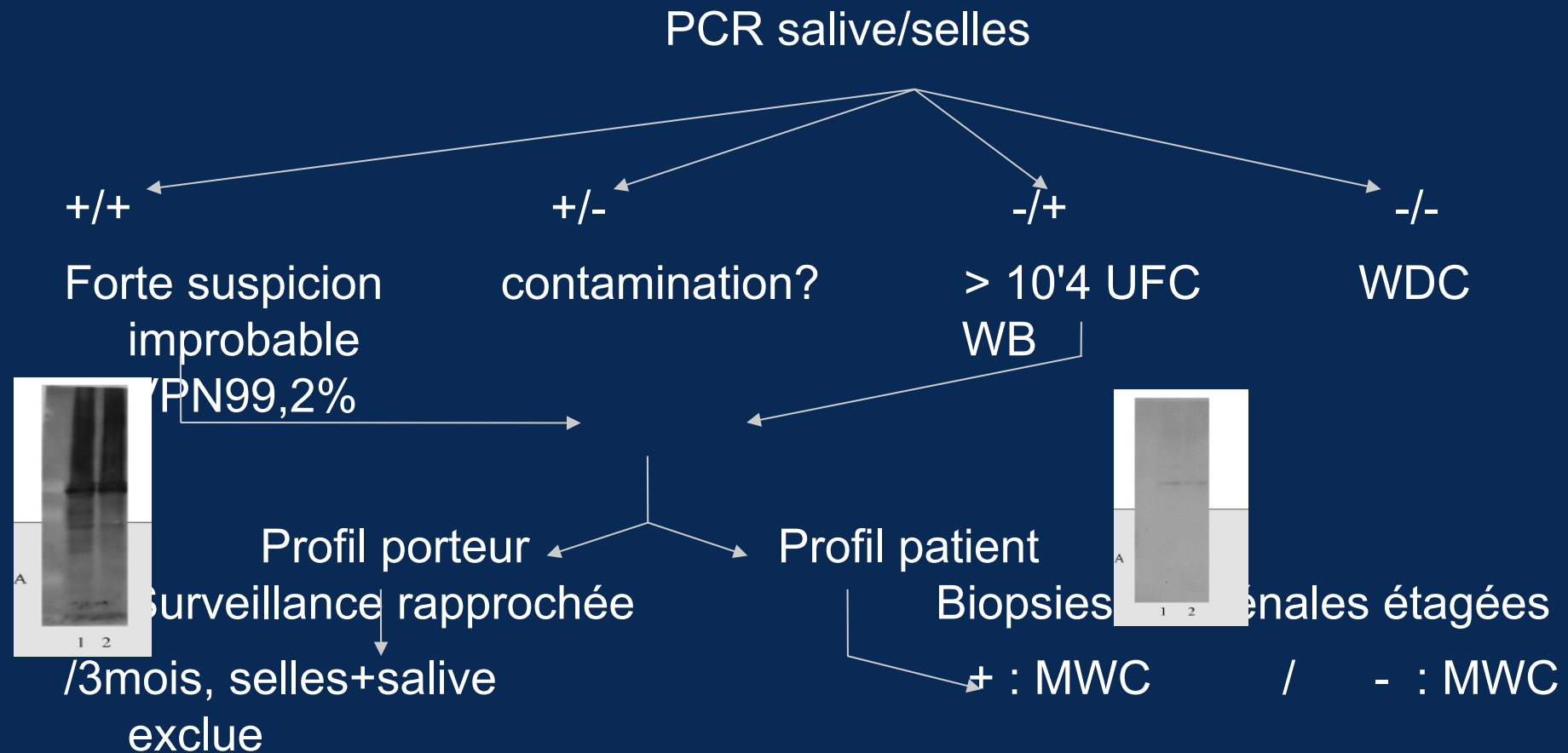
PAS : coloration à l'acide périodique de Schiff ; IHC : immunohistochimie ; PCR : polymérase chainé reaction ; + : positif ; - : négatif ; NE : non effectué ; ? : doute diagnostique ; ^a : absence de confluent par une seconde PCR en utilisant des amorces d'hybridation provenant d'un gène différent ; ^b : dépendante du laboratoire.



Proposition de stratégie diagnostique en cas de MW Classique

par CNR La Timone, Marseille

Lagier .From Whipple's disease to Tropheryma whippelii infections Méd mal inf 40 (2010) 371-382





TRAITEMENT

○ ANTIBIOTHERAPIE usuelle :

- PeniG (1,2 MUI/j) ou Ceftriaxone (2g/j) + Streptomycine IV pendant 2sem
- Puis Sulfamethoxazole/Trimethoprim 2/j pendant 1 an

→ Mais risque de résistance +++ et de récurrence

○ Traitement recommandé par le centre de référence français :

- MWC (PCR LCR -) : Doxycycline 200 mg/j + hydroxychloroquine 3/j
- MW avec atteinte neuro : Doxy + Hydroxy + bactrim (6/j) ou sulfadiazine
- Durée 18 mois
- Contrôle histo duodéal
- Surveillance : PCR selles, salives, et LCR / an si +

Lagier , From Whipple's disease to Tropheryma whipplei infections Médecine et maladies infectieuses 2010
Boulos et al. Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells. Antimicrob Agents Chemoter 2004
Boulos et al. Molecular evaluation of antibiotic susceptibility against Tropheryma whipplei in axenic medium. J Antimicrob Chem 2005



EVOLUTION

- AMELIORATION CLINIQUE FRANCHE en 15 jours
- ECHEC IMMEDIAT (< 3 mois)
 - Syndrome de restauration immunitaire
- ECHEC TARDIF (> 3 mois)
 - Cas de résistance acquise au bactrim
- RECHUTE (neuro+++)
(25% des cas)



CONCLUSION

- Quand y penser?

Syndrome de malabsorption, perte de poids, diarrhée chronique +/- arthralgie +/- signes neuro , chez un homme caucasien d' âge moyen

- Quels examens?

Endoscopie oesogastroduodénale (microscopie optique + PCR) + PL

- Comment traiter?

ATB passant la BHE, de longue durée

QUESTIONS ??? → Centre Nationale de référence à La Timone, Marseille



Merci !

Pour en savoir + :

[http://ifr48.timone.univmrs.fr/Fiches/
Whipple.html](http://ifr48.timone.univmrs.fr/Fiches/Whipple.html)