

La maladie de Whipple chez l'enfant: mythe ou réalité?

Pierre Alex Crisinel*, Gilbert Greub**, ***

Mots-clés

Tropheryma whippelii, maladie de Whipple, enfants

Introduction

La maladie de Whipple est une maladie infectieuse causée par la bactérie *Tropheryma whippelii*. La maladie de Whipple est essentiellement connue sous sa forme chronique tardive et systémique dans laquelle elle est principalement responsable, chez l'adulte, de troubles digestifs et articulaires¹. Des travaux récents ont permis d'identifier, notamment chez l'enfant, des tableaux cliniques aigus, élargissant ainsi le spectre des manifestations cliniques de cette maladie encore largement méconnue. Ainsi, on distingue actuellement 4 tableaux cliniques: le portage asymptomatique, l'infection aiguë symptomatique, l'infection chronique systémique (maladie de Whipple classique), et l'infection chronique focale.

Historique

En 1907, George Whipple décrit pour la première fois un tableau clinique associant diarrhée avec malabsorption, perte de poids, arthralgies et adénopathies mésentériques². Cette maladie n'est initialement pas considérée comme une maladie infectieuse. Ce n'est qu'en 1961, que l'on obtient la confirmation de son origine bactérienne, grâce à la visualisation de bacilles par microscopie électronique¹. Finalement, Raoult et coll. parviennent en 1999 à cultiver cette bactérie sur des fibroblastes humains, à partir d'une souche isolée d'une patiente ayant une endocardite³.

Présentation clinique

La maladie de Whipple dans sa description initiale correspond à la maladie dite clas-

sique qui est caractérisée par l'atteinte histologique de l'intestin grêle. Grâce à plusieurs travaux récents, on a une meilleure compréhension du mode de transmission et des autres tableaux cliniques de la maladie de Whipple (figure 1), dont les formes témoignant d'une primo-infection symptomatique sont appelées «early-onset Whipple disease» par opposition aux formes chroniques focales ou généralisées qui sont appelées «late-onset Whipple disease»⁴.

Mode de transmission

Transmission féco-orale

Certaines constatations dont la présence dans les selles de la bactérie chez 44% d'enfants sénégalais âgés de 2 à 10 ans et son absence dans l'eau des puits font suspecter une transmission de personne à personne par l'intermédiaire des selles⁵.

Transmission respiratoire

La présence de *T. whippelii* dans 0.6% des prélèvements salivaires⁶ et la description d'une présentation clinique aiguë respiratoire⁷ rendent également possible une transmission par gouttelettes ou aérosols.

Primo-infection

Il est probable que la majorité des cas, la primo-infection à *T. whippelii* survient de manière asymptomatique. Mais, lorsqu'on

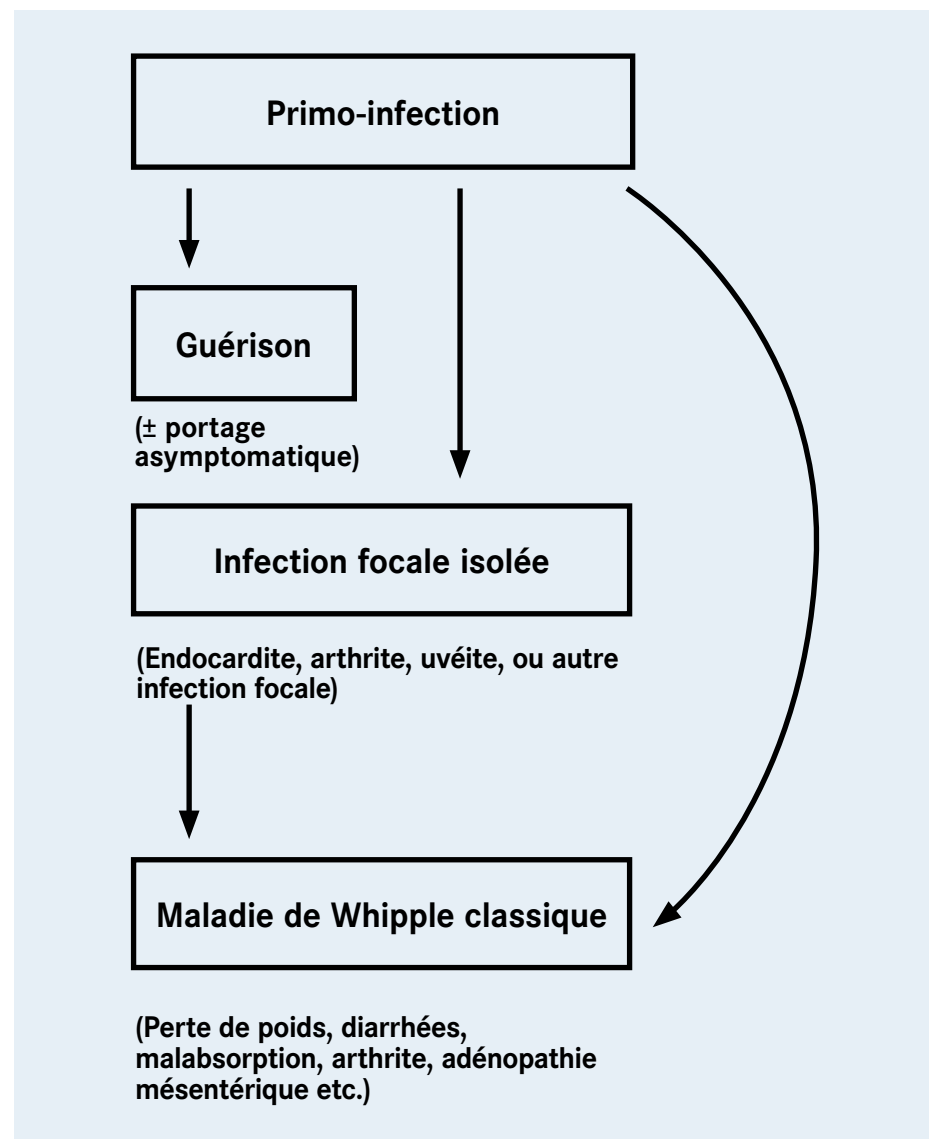


Figure 1: Tableaux cliniques de la maladie de Whipple

* Département medico-chirurgical de Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

** Institut de microbiologie, Université de Lausanne

*** Service des maladies infectieuses, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Suisse

recherche la bactérie dans certains tableaux cliniques aigus fréquents en pédiatrie (fièvre, diarrhées, infections respiratoires), on est surpris de retrouver ce germe plus fréquemment qu'attendu (*tableau 1*).

Asymptomatique
Gastro-entérite
Infection des voies respiratoires
Etat grippal, fièvre
Bactériémie

Tableau 1: Présentation clinique: primo-infection

Adapté de Fenollar F. et al. *Clinical infectious diseases* 2008, 2010 et Raoult D. et al. *Emerging infectious diseases* 2010.

Bactériémie et infection respiratoire

Fenollar et al. ont effectués 204 PCR sanguines chez 134 enfants fébriles (avec test malaria négatif) au Sénégal entre 2008 et 2009⁷. Treize (6.4%) de ces PCR sont revenues positives chez 13 patients âgés de 7 mois à 49 ans dont 11 en âge pédiatrique (7 mois à 15 ans). Le symptôme le plus fréquent fut la toux (10 patients), suggérant une possible présentation respiratoire de l'infection aiguë à *T. whipplei*. Cependant, l'absence de contrôles asymptomatiques ne permet pas de conclusion définitive.

Gastro-entérite

Entre janvier 2006 et décembre 2008, Raoult et coll. ont recherché *T. whipplei* par PCR dans les selles de 241 enfants français âgés de 2 à 4 ans présentant des diarrhées⁸. Pour 36 patients (15%), la PCR s'est révélée positive. De manière intéressante, la présentation et l'évolution clinique étaient significativement moins sévères pour les patients positifs

pour *T. whipplei* en terme de durée de réhydratation, durée de la fièvre et durée d'hospitalisation. La mesure de la CRP était également significativement plus basse. Une proportion importante de co-infections limite cependant l'interprétation de ces résultats.

Forme classique de maladie de Whipple

La maladie de Whipple se présente uniquement chez des personnes prédisposées, en général des hommes blancs d'âge moyen⁹. On retrouve des diarrhées, des douleurs abdominales et une perte de poids dans 79%, 52% et 89% des cas, respectivement^{9, 10} (*tableau 2*). On trouve également, dans 68% des cas, une atteinte articulaire se présentant le plus souvent sous la forme d'arthralgies migratrices et intermittentes¹. La fièvre est présente dans 37% des cas et des adénopathies sont également décrites (59%), ainsi qu'une anémie (85%) et une hyperpigmentation cutanée (45%) (*tableau 2*)⁹. Les troubles neurologiques décrits chez 10 à 40% des patients sont extrêmement variables, l'ophtalmoplégie supranucléaire (32%) et la démence (28%) étant les plus fréquents⁹.

Infection focale

L'atteinte isolée la plus fréquente est l'endocardite infectieuse dont l'évolution est classiquement subaiguë¹⁰. Des atteintes focales ont également été décrites au niveau neurologique¹¹, articulaire et plus rarement au niveau oculaire, pulmonaire ou encore ganglionnaire¹⁰.

La présentation clinique chez l'enfant

Avant la publication d'études récentes sur le portage et les tableaux de primo-infec-

Diarrhées	79%
Perte de poids	89%
Arthralgie	68%
Douleurs abdominales	52%
Adénopathies	59%
Fièvre	37%
Atteinte neurologique	10-40%
Hyperpigmentation cutanée	45%
Atteinte oculaire	8%
Hypoalbuminémie	91%
Anémie	85%

Tableau 2: Présentation clinique: maladies de Whipple classique et focales

Adapté de Schneider T. et al. *Lancet infectious diseases* 2008 et Lagier et al. *Medicine (Baltimore)* 2010.

tion présentées ci-dessus, la maladie de Whipple classique ou focale chez l'enfant ne faisait l'objet que de rares rapports de cas (*tableau 3*). Misbah et coll. ont décrit le cas d'une enfant de 14 mois présentant une arthropathie inexpliquée, une fièvre périodique et des granulomes ganglionnaires¹². Duprez et coll. ont rapportés l'histoire d'une enfant de 4 ans se présentant avec un trouble aigu cognitivo-comportemental ne s'améliorant pas malgré un traitement antibiotique à large spectre¹³. Tan et coll. ont également décrit le cas d'un enfant suspect de maladie de Whipple neurologique¹⁴.

Trois autres rapports, plus anciens, décrivent quatre tableaux digestifs associés ou non à une atteinte neurologique ou articulaire chez des enfants entre 3 mois et 13 ans¹⁵⁻¹⁷ (*tableau 3*). Deux de ces enfants sont décédés de cette pathologie.

Références	Age (ans)	Clinique	Histologie, PCR	Evolution
16	13.5	Fièvre, faiblesse, perte de poids, arthrite, adénopathies	Lipodystrophie intestinale	Décès
16	11	Distension abdominale, diarrhées, perte de poids, oedème, convulsions	Lipodystrophie intestinale	Survie
15	0.25	Retard de croissance, distension abdominale	Macrophages PAS+ dans la lamina propria, les ganglions, la rate et la moelle osseuse	Décès
17	9	Douleurs abdominales, perte de poids, vomissement	Lipodystrophie intestinale	Survie
14	6	Fièvre, perte des acquisitions, léthargie, trouble de l'état de conscience	Macrophages PAS+ sur biopsie cérébrale	Survie
12	1.15	Arthropathie inexpliquée, fièvre périodique et granulomes ganglionnaires	PCR positive dans le sang, les ganglions et la synoviale	Survie
13	4	Trouble aigu cognitivo-comportemental	Structures bacillaires PAS+ sur biopsie cérébrale	Survie

Tableau 3: Maladie de Whipple classique et focales chez l'enfant. PAS: acide périodique de Schiff

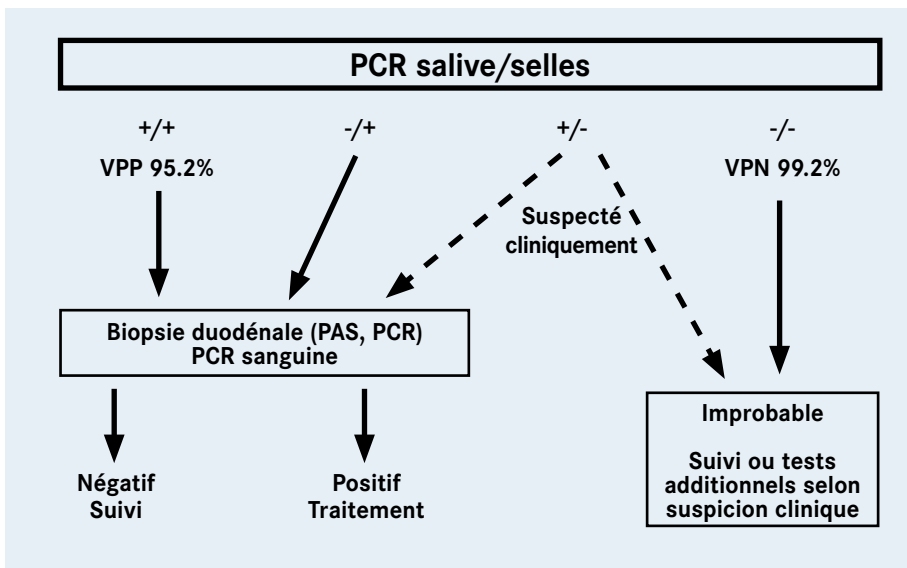


Figure 2: Algorithme diagnostique

Adapté de Lagier et al. Médecine et Maladies Infectieuses 2010. VPP: valeur prédictive positive, VPN: valeur prédictive négative, PAS: acide périodique de Schiff

Diagnostic

Le diagnostic des formes classiques et focales de maladie de Whipple est basée sur des critères cliniques, sur la présence de bacilles PAS positifs à l'histologie, sur des analyses par immunohistochimie et sur la PCR ou d'autres tests moléculaires détectant spécifiquement l'ADN de *T. whipplei*⁽¹⁾ (figure 2). La culture et la sérologie ne font pas partie des épreuves diagnostiques de routine, car la bactérie pousse extrêmement lentement et uniquement dans les mains d'experts et pour l'instant aucun test sérologique n'est disponible. L'infection aiguë peut être mise en évidence par PCR (selles, sang, sécrétions respiratoires), mais le cadre clinique justifiant cette re-

cherche, qui pourrait à terme inclure gastroentérite et infection des voies aériennes inférieures, doit être encore défini. Quant aux infections focales isolées, elles se caractérisent par l'absence d'atteinte histologique digestive. Selon le site touché, on se basera sur la positivité des examens histologiques et/ou la PCR sur le tissu infecté pour poser le diagnostic⁽⁸⁾.

Traitement (Tableau 4)

In vitro, *T. whipplei* apparaît sensible à la doxycycline, à la rifampicine, au sulfaméthoxazole, à la pénicilline et aux aminoglycosides, mais résiste naturellement au triméthoprim par absence du gène codant pour la dihydrofolate réductase⁽⁹⁾. Ainsi, le

traitement de co-trimoxazole correspond en fait à une monothérapie et a parfois été lié à des échecs thérapeutiques (3%)⁽²⁰⁾. Traversant la barrière hémato-encéphalique, il peut être associé aux tétracyclines dont le risque de récurrence, essentiellement neurologique, est plus élevé en monothérapie (32%)⁽²¹⁾. Habituellement, le traitement est débuté par 2-3 semaines de ceftriaxone associée à un aminoglycoside. En l'absence d'atteinte neurologique, le traitement est poursuivi par la doxycycline en monothérapie⁽²¹⁾. En cas de signes d'atteinte neurologique, on ajoute un sulfonamide. La sulfadiazine est préférée au co-trimoxazole en raison de sa meilleure pénétration dans le LCR, une demi-vie plus longue dans le sang et le LCR, et des concentrations plasmatiques plus élevées⁽²⁰⁾, ainsi que de l'inutilité du triméthoprim présent dans le co-trimoxazole. La doxycycline étant contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans, on utilisera la sulfadiazine.

Pour les formes chroniques, la durée de traitement est d'au moins 18 mois. Le suivi clinique à vie est essentiel en raison du risque de récurrence ou de ré-infections lié à une vraisemblable susceptibilité génétique des patients souffrant de formes chroniques. Il est préconisé, dans la maladie de Whipple classique avec atteinte digestive, de réaliser une biopsie duodénale pour le suivi thérapeutique: la disparition de l'atteinte histologique autorisera l'arrêt du traitement⁽¹⁾.

Les modalités de traitement de la primo-infection ne sont pas encore connues et des études randomisées devraient être initiées, afin de préciser le bénéfice d'un traitement et sa durée. Dans l'étude de Raoult et coll., la présence de *T. whipplei* était associée à une évolution moins sévère⁽⁸⁾. Dans celle de Fenollar et coll., les patients positifs pour *T. whipplei* dans le sang ont également évolués favorablement alors que la majorité d'entre eux n'ont pas été traités⁽⁷⁾.

Conclusion

Le réel rôle pathogène de *T. whipplei* dans les tableaux infectieux aigus fréquents en pédiatrie (infection des voies respiratoires, fièvre et gastro-entérite) reste à préciser. L'absence de groupe contrôle dans l'étude des bactériémies à *T. whipplei* de Fenollar

Traitement initial (2-3 semaines)

Ceftriaxone 50-75 mg/kg 1 x/j max 2 g (si atteinte neurologique: 100 mg/kg, max 4 g)

Gentamicin 7 mg/kg 1 x/j initialement puis selon taux

Suite du traitement (≥ 18 mois)

≥ 8 ans sans atteinte neurologique

- ≤ 45 kg: doxycycline 1-2 mg/kg/dose 2 x/j
- > 45 kg: doxycycline 100 mg 2 x/j

< 8 ans avec ou sans atteinte neurologique

- Co-trimoxazole: 4-5 mg de triméthoprim/kg/dose (max 80 mg) 2 x/j ou
- Sulfadiazine*: 30 mg/kg/dose (max 500 mg) 4 x/j

≥ 8 ans avec atteinte neurologique

- doxycycline + co-trimoxazole ou sulfadiazine

Tableau 4: Traitement: maladies de Whipple classique et focales

* la sulfadiazine devrait être préférée au co-trimoxazole puisque la bactérie est intrinsèquement résistante au triméthoprim ce qui ne fait qu'ajouter un risque d'effets secondaires.

et coll. limite l'interprétation des résultats et ne permet pas de vraiment conclure à un rôle de *T. whipplei* dans les infections respiratoires aiguës⁷. Il est cependant intéressant et important de clarifier cette hypothèse.

Le rôle de *T. whipplei* dans les gastro-entérites doit aussi être confirmé. La fréquence élevée de co-infections dans l'étude de Raoult et coll. portant sur des gastroentérites limite l'interprétation des résultats⁸. La proportion élevée de diarrhées sans pathogène identifié (82%) chez les enfants négatifs pour *T. whipplei* dans cette étude est également étonnante puisque d'autres, par exemple Friesma et coll., ont pu identifier un pathogène chez 98% des 96 enfants hospitalisés pour une gastro-entérite au moyen de méthodes principalement de biologie moléculaire²². On peut ainsi penser que d'autres co-infections chez les patients positifs pour *T. whipplei* n'ont pas pu être mises en évidence avec les approches utilisées dans l'étude de Raoult et coll.

D'autres études sont donc nécessaires pour confirmer ou non le rôle pathogène de *T. whipplei* dans les tableaux infectieux aigus pédiatriques et également pour évaluer l'indication au traitement lors de primo-infection, que ce soit dans le but d'améliorer le pronostic à court terme, de diminuer la transmission, d'éviter le portage asymptomatique ou encore de prévenir l'infection tardive⁴.

En ce qui concerne les maladies de Whipple classique et focale, quoique certainement rarissimes, elles devraient être évoquées dans des tableaux digestifs, rhumatologiques, oculaire ou neurologiques non expliqués²¹ et recherchées systématiquement lors d'endocardites à hémoculture négative²³.

Références

- Lagier J-C, Fenollar F, Raoult D. [From Whipple's disease to *Tropheryma whipplei* infections]. *Médecine et maladies infectieuses*. 2010; 40 (7): 371-82.
- Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acid in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1907; 18: 382-93.
- Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342 (9): 620-25.
- Greub G. A new piece added to the whipple puzzle: *Tropheryma Whipplei* primary infection with bacteremia and cough. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010; 51 (5): 522-24.
- Fenollar F, Trape J-F, Bassene H, Sokhna C, Raoult D. *Tropheryma whipplei* in fecal samples from children, Senegal. *Emerging infectious diseases*. 2009; 15 (6): 922-24.
- Rolain J-M, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of *Tropheryma whipplei* in the saliva of healthy people. *BMC microbiology*. 2007; 7: 48.
- Fenollar F, Mediannikov O, Socolovschi C, Bassene H, Diatta G, Richet H, et al. *Tropheryma whipplei* bacteremia during fever in rural West Africa. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2010; 51 (5): 515-21.
- Raoult D, Fenollar F, Rolain J-M, Minodier P, Bosdure E, Li W, et al. *Tropheryma whipplei* in children with gastroenteritis. *Emerging infectious diseases*. 2010; 16 (5): 776-82.
- Schneider T, Moos V, Lodenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *The Lancet infectious diseases*. 2008; 8 (3): 179-90.
- Lagier J-C, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine*. 2010; 89 (5): 337-45.
- Panegyres PK, Edis R, Beaman M, Fallon M. Primary Whipple's disease of the brain: characterization of the clinical syndrome and molecular diagnosis. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2006; 99 (9): 609-23.
- Misbah SA, Ozols B, Franks A, Mapstone N. Whipple's disease without malabsorption: new atypical features. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 1997; 90 (12): 765-72.
- Duprez TP, Grandin CB, Bonnier C, Thauvoy CW, Gadisseux JF, Dutrieux JL, et al. Whipple disease confined to the central nervous system in childhood. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1996; 17 (8): 1589-91.
- Tan TQ, Vogel H, Tharp BR, Carrol CL, Kaplan SL. Presumed central nervous system Whipple's disease in a child: case report. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1995; 20 (4): 883-89.
- Aust CH, Smith EB. Whipple's disease in a 3-month-old infant, with involvement of the bone marrow. *American journal of clinical pathology*. 1962; 37: 66-74.
- Peterson JC, Kampmeier RH. Whipple's intestinal lipodystrophy: its relationship to the rheumatic state. *The American journal of the medical sciences*. 1951; 221 (5): 543-60.
- Bruni R, Massimo L. [Description of a very unusual case of Whipple's disease in the pediatric age]. *Minerva pediatrica*. 1959; 11: 935-43.
- Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege J-L, Bonzi M-F, Chappuis M, et al. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Human pathology*. 2003; 34 (6): 589-96.
- Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain J-M, Raoult D. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. *The Journal of infectious diseases*. 2008; 198 (1): 101-08.
- Bakkali N, Fenollar F, Rolain J-M, Raoult D. Comment on: therapy for Whipple's disease. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2008; 61 (4): 968-9 - author reply 69-70.
- Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *The New England journal of medicine*. 2007; 356 (1): 55-66.
- Friesema IHM, de Boer RF, Duizer E, Kortbeek LM, Notermans DW, Norbruis OF, et al. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2012; 31 (4): 405-15.
- Greub G, Lepidi H, Roveery C, Casalta J-P, Habib G, Collard F, et al. Diagnosis of infectious endocarditis in patients undergoing valve surgery. *The American journal of medicine*. 2005; 118 (3): 230-38.

Correspondance

Pr Gilbert Greub
 Institut de microbiologie
 Bugnon 48, IMU 02-222
 1011 Lausanne
gilbert.greub@chuv.ch

Les auteurs certifient qu'aucun soutien financier ou autre conflit d'intérêt n'est lié à cet article.