



HAL
open science

Maladie de Whipple: généralités et manifestations articulaires

D. Luque-Paz, P. Tattevin

► **To cite this version:**

D. Luque-Paz, P. Tattevin. Maladie de Whipple: généralités et manifestations articulaires. Revue du Rhumatisme monographies, 2022, 89 (2), pp.104-108. 10.1016/j.monrhu.2021.10.005 . hal-03480988

HAL Id: hal-03480988

<https://hal.science/hal-03480988>

Submitted on 15 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Maladie de Whipple : généralités et manifestations articulaires
Whipple disease and rheumatic disorders

David Luque-Paz^a, Pierre Tattevin^a

Auteur pour correspondance :

David Luque-Paz

Mail : david.luque.paz@chu-rennes.fr

Journal Pre-proof

Abstract

Whipple disease is a rare chronic infection due to *Tropheryma whipplei*, potentially lethal in the absence of appropriate anti-infective treatment. The clinical presentation is either of classical Whipple disease or of localized infection. Symptoms of classic Whipple disease include weight loss, diarrhea and arthralgia. Arthropathy is usually migratory, seronegative and non-destructive joint disease affecting preferentially large peripheral joints.

Polymorphous and non-specific symptoms and signs, combined with its low incidence and the failure to grow on standard culture media make Whipple disease a hard-to-diagnose infection, with a diagnosis delay of several years after symptoms onset in most cases. The diagnosis of classical Whipple's disease is based on PCR using sample fluids (stool, saliva, urine and blood) and has to be confirmed by duodenal biopsies.

To date, there are no guidelines available for the treatment of *T. whipplei* infections. Current anti-infective treatment is based on third generation cephalosporins on initial course, and then be followed by oral doxycyclin (or sulfamethoxazole-trimethoprim) for at least twelve months. Relapses and immune reconstitution inflammatory syndrome are the main complications.

Keywords : Whipple's disease, *Tropheryma whipplei* infections, PCR, diagnosis, treatment, arthritis, arthralgia, rheumatic disorders

Résumé

La maladie de Whipple est une infection rare causée par *Tropheryma whipplei* dont l'issue peut être fatale en l'absence de traitement adapté. Dans la présentation clinique, deux formes s'opposent : la maladie de Whipple classique et les infections localisées à un organe (cœur, système nerveux central). La forme classique de la maladie de Whipple associe une altération de l'état général avec perte de poids, des signes digestifs et des manifestations articulaires. Les arthrites liées à *T. whipplei* sont séronégatives, palindromiques et touchent le plus souvent les grosses articulations. La symptomatologie aspécifique et variée, l'absence de culture sur des milieux standard et sa faible incidence font de la maladie de Whipple une infection particulièrement difficile à diagnostiquer, avec un délai diagnostique de plusieurs années dans la majorité des cas. Le diagnostic repose sur la biologie moléculaire (PCR quantitative *T. whipplei*) dans différents fluides de l'organisme (selles, salive, urines et sang) et l'examen histologique, notamment duodénales dans la forme classique de maladie de Whipple. Tout cas confirmé d'infection à *T. whipplei* doit faire réaliser une ponction lombaire à la recherche d'une atteinte neurologique associée.

À ce jour, il n'existe pas de recommandation internationale pour le traitement des infections à *T. whipplei*. Le traitement proposé repose sur l'administration de céphalosporines de 3^e génération en traitement d'attaque, relayé par la suite par un traitement *per os* par sulfaméthoxazole/triméthoprime en première intention (alternative, doxycycline + hydroxychloroquine), pour une durée minimale d'au moins un an. Les rechutes et la survenue de syndrome de reconstitution immunitaire sont les principales complications qui surviennent essentiellement en cas d'atteinte neurologique.

Mots-clés : Maladie de Whipple, *Tropheryma whipplei*, PCR, diagnostic, traitement, arthrite, arthralgies, manifestations rhumatologiques

Introduction

La maladie de Whipple est une pathologie infectieuse rare qui peut être létale en l'absence de traitement. Elle est causée par une bactérie intracellulaire, *Tropheryma whipplei*. Sa prévalence est de l'ordre de 3 à 10 cas par million d'habitant, mais probablement sous-estimée [1,2]. Au début du XX^e siècle, George Hoyt Whipple décrivait une nouvelle pathologie qu'il nomma « lipodystrophie intestinale ». Près de quarante ans plus tard, en 1949, le caractère infectieux de cette pathologie fut reconnu par l'utilisation d'une coloration à l'acide périodique-Schiff (PAS) qui permet de mettre en évidence des inclusions au sein des macrophages. La bactérie en cause, *Tropheryma whipplei*, a pu être visualisée par microscopie électronique en 1960. Par la suite, son génome a pu être séquencé dans les années 90, et finalement *T. whipplei* a pu être cultivée au sein de fibroblastes humains en 1997. Son nom *Tropheryma* est tiré du grec « *trophe* » et « *eryma* » qui signifie littéralement « barrière à l'alimentation », équivalent au terme médical de malabsorption.

La maladie de Whipple est une infection multisystémique chronique qui se caractérise par des signes et symptômes variés et l'atteinte de nombreux organes. Les signes généraux sont habituels (perte de poids, fièvre), associés le plus souvent à des manifestations articulaires et digestives. Les formes graves, notamment les atteintes neurologiques et cardiaques, peuvent conduire au décès en l'absence de traitement. La principale problématique liée à la maladie de Whipple réside dans son diagnostic, souvent difficile. Cette difficulté s'explique par sa faible incidence, une présentation clinique polymorphe et parfois trompeuse, et les difficultés microbiologiques pour identifier *T. whipplei*.

Microbiologie

Tropheryma whipplei est un bacille à Gram positif qui appartient à l'embranchement des *Actinomycetes*, strictement intracellulaire avec une paroi à 3 couches dont la partie externe

pourrait être issue de l'internalisation dans la cellule infectée. Son habitat naturel reste mal connu, mais il semblerait que *T. whipplei* soit un germe environnemental présent dans les sols et eaux contaminés, ce qui expliquerait une prévalence accrue chez les égoutiers [3]. Son seul hôte reconnu est l'Homme où son gîte réside dans la muqueuse digestive, plus particulièrement le duodénum.

Sur le plan génomique, *T. whipplei* présente des spécificités. Premièrement, il existe un déficit en gènes qui codent pour le métabolisme et la synthèse d'acides aminés, ce qui explique le fait que la multiplication de *T. whipplei* ne puisse se faire qu'au sein des macrophages. De plus, son génome présente de nombreuses séquences répétées, témoin d'une grande diversité génétique, et qui contribuent aux mécanismes d'échappement vis-à-vis de l'immunité de l'hôte [4].

T. whipplei n'est pas cultivable sur les milieux de cultures standard. Initialement, sa culture n'était possible que sur fibroblastes humains à l'aide d'une méthode peu répandue. Puis, la mise au point de milieux enrichis en acides aminés dont *T. whipplei* est dépourvu a permis sa culture. Le temps de doublement de la population bactérienne est extrêmement lent, de l'ordre de 18 jours. Il est important de préciser que la culture de *T. whipplei* ne présente pas d'intérêt majeur en routine clinique, en plus d'être peu accessible.

Historiquement, le diagnostic reposait sur l'examen anatomopathologique de biopsies digestives avec mise en évidence d'inclusion au sein des macrophages par la coloration au PAS. Des granulomes épithélioïdes gigantocellulaires sans nécrose caséuse peuvent également être retrouvés au sein des organes infectés. La coloration PAS positive et la présence de granulomes peuvent être prises en défaut lors de cas avérés de maladie de Whipple. L'immunohistochimie, qui utilise des anticorps spécifiques dirigés contre *T.*

whipplei, est la technique histologique la plus sensible et la plus spécifique pour identifier le pathogène.

L'autre versant du diagnostic repose sur la mise en évidence du matériel génétique de *T. whipplei* par les techniques de biologie moléculaire. La PCR est réalisable sur plusieurs fluides corporels, avec des performances diagnostiques variables :

- La PCR sur biopsie digestive est la plus sensible (sensibilité > 70 % pour les biopsies duodénales) [5], avec une spécificité et une valeur prédictive positive (VPP) proches de 100 %.
- La PCR sur urines, selon des données récentes aurait une sensibilité qui peut atteindre 75 % pour des patients avec une maladie de Whipple non traitée [6]. La sensibilité baisse à 20 % en cas de traitement antibiotique préalable, même bref. Spécificité et VPP proches de 100 %.
- La PCR sur sang a une sensibilité de 30 %, et une spécificité et VPP proches de 100 %.
- La PCR sur salive aurait une sensibilité > 50 % et une spécificité et VPP proches de 100 %.
- PCR sur selles ; sensibilité > 80 % mais VPP plus faible (environ 80 %) du fait de possible portage digestif de *T. whipplei*.
- PCR sur autres liquides : liquide cébrospinal (LCS), liquide articulaire, etc. ou tissus (valve cardiaque, adénopathie, etc.) ont des spécificités, VPP et valeur prédictive négative (VPN) proches de 100 %. La sensibilité dans le LCS est de l'ordre de 50 % et de 100 % pour celle des valves cardiaques [5,7]. La sensibilité de PCR *T. whipplei* sur liquide synovial est variable, rapportée entre 40 et 100 %.

Physiopathologie

Il semble exister une prédisposition génétique aux infections systémiques chroniques à *T. whipplei* chez certains patients. En effet, la présence d'allèle HLA DRB1*13 et DQB1*06 est associée à la survenue de la maladie de Whipple [8]. L'immunodépression est un autre facteur de risque, et notamment l'infection par le VIH où le portage est plus fréquent [9].

Sur le plan immunologique, *T. whipplei* pénètre et infecte les cellules présentatrices d'antigènes, principalement les macrophages. Les monocytes sont plus difficilement infectés car ils éliminent efficacement *T. whipplei*. L'infection des macrophages entraîne une diminution de la production d'interleukine-12 (IL-12) et d'interféron- γ (IF- γ) qui inactive les macrophages en réduisant leur activité bactéricide. Par ailleurs, il existe une production accrue d'IL-10 et d'IL-16 à l'origine d'un défaut de maturation des macrophages qui entretient une immunotolérance au profit de *T. whipplei*. Cependant, les macrophages infectés gardent une activité phagocytaire normale, et sont capables d'éliminer les antigènes bactériens reconnus. Au total, il existe une diminution de la réponse immune des macrophages qui est sélective vis-à-vis de *T. whipplei* qui permet sa persistance, sa prolifération au sein de la muqueuse intestinale, et lui confère son caractère d'infection chronique [10]

Présentation clinique

La maladie de Whipple est une infection systémique rare, évoluant sur un rythme chronique, qui peut intéresser de multiples organes. Elle touche préférentiellement les hommes caucasiens, avec un ratio H/F estimé à 8:1. L'âge médian du début de la maladie est de 50 ans mais l'infection peut survenir à n'importe quel âge. Le mode de contamination est mal connu, mais il semblerait que la transmission soit essentiellement digestive. On considère qu'un portage asymptomatique dans les selles est présent dans 4 % de la population, et jusque 25 % chez les égoutiers, personnes sans-abri ou infectées par le VIH. Le portage asymptomatique

de *T. whipplei* représente le probable réservoir de la maladie et on estime à 50 % la proportion de la population générale qui aurait une sérologie *T. whipplei* positive [11].

On oppose habituellement deux formes cliniques d'infection à *T. whipplei* : la maladie de Whipple classique et les infections localisées. La forme classique regroupe une atteinte digestive (douleurs abdominales, diarrhées), des arthralgies intermittentes et une altération de l'état général avec amaigrissement. Par ordre de fréquence, les symptômes les plus fréquents en plus de l'altération de l'état général (90 %), sont articulaires (90 %), et digestifs (70 %), le plus souvent présents dès la phase initiale de l'infection. Il peut exister une atteinte cardiaque, oculaire ou neurologique pouvant aller jusqu'à la démence dans la phase d'état de maladie de Whipple classique qui survient tardivement dans l'histoire de la maladie (> 8 ans).

Les infections localisées sont caractérisées par l'absence d'atteinte digestive et l'atteinte d'un organe en particulier. Les infections localisées à *T. whipplei* sont cardiaque, oculaires, neurologiques ou articulaires. La présentation clinique des infections à *T. whipplei* est résumée dans le Tableau 1. Les formes graves, et possiblement mortelles, sont liées aux atteintes du système nerveux central ou aux endocardites.

Manifestations articulaires

Les manifestations articulaires représentent les principales manifestations extra-digestives dans la maladie de Whipple. L'arthralgie est le symptôme le plus commun (90 % des cas). Les arthrites sont séronégatives, souvent migratrices et chroniques, datant en moyenne de 7 à 8 ans avant que le diagnostic de maladie de Whipple ne soit finalement retenu [12,13]. Elles sont palindromiques, c'est-à-dire sans anomalie radiologique et avec rémission complète en dehors des poussées. Lors des poussées, qui durent classiquement plusieurs jours, il existe un syndrome inflammatoire biologique [14]. La formule du liquide articulaire révèle un compte

leucocytaire élevé (> 2000 éléments par mm³), prédominant à polynucléaires neutrophiles (> 80-90%), un examen direct négatif et l'absence de microcristaux. Il peut exister une oligo ou une polyarthrite, la monoarthrite restant rare dans la maladie de Whipple. Les articulations les plus fréquemment touchées sont les poignets, épaules, genoux, chevilles et hanches [7,12,15]. En ce qui concerne les petites articulations, une atteinte des articulations interphalangiennes distales est décrite. Plus rarement, il peut exister une spondylarthropathie avec les douleurs rachidiennes pour maître symptôme. Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) n'améliorent pas la symptomatologie, et l'administration d'anti-TNF- α l'aggrave [7,16]. De ce fait, une arthrite séronégative atypique doit systématiquement faire exclure le diagnostic de Maladie de Whipple avant d'initier un traitement par anti-TNF- α en raison des risques encourus [7].

Il est à noter que *T. whipplei* est pourvoyeur d'uvéïte, comme toute pathologie granulomateuse, et comme les autres spondyloarthropathies ce qui peut amener à des erreurs d'orientation diagnostique [17]. De rares cas de spondylodiscite à *T. whipplei* ont également été rapportés, même en l'absence d'endocardite associée [18].

L'absence de réponse d'une arthrite séronégative après l'instauration d'une corticothérapie, d'un traitement anti-inflammatoire ou biothérapie doit faire évoquer une maladie de Whipple. Les principaux diagnostics différentiels devant les manifestations articulaires sont la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et les spondylarthropathies [19,20].

Diagnostic

Le diagnostic est souvent porté tardivement, du fait de l'absence de signe ou symptôme spécifique et du caractère chronique de l'infection. L'arbre décisionnel (Figure 1) résume la démarche diagnostique. En première intention, en cas de suspicion de maladie de Whipple

classique, la PCR *T. whipplei* peut être réalisée dans les selles, la salive, les urines et le sang. Des résultats négatifs pour les tests PCR réalisés sur ces 4 sites (selles, salive, urines et sang) éliminent de façon quasi formelle une forme classique de la maladie Whipple (VPN=99%) mais n'éliminent pas le diagnostic d'infection localisée à *T. whipplei* (notamment cardiaque et neurologique). Une PCR positive (ou plus) pose l'indication à effectuer une fibroscopie oesogastroduodénale avec réalisation de biopsies duodénales. Le diagnostic est retenu en cas d'examen anatomopathologique positif (coloration PAS et/ou immunohistochimie positive) ou de PCR positive sur biopsie digestive. Dans le cadre de manifestation articulaire, une PCR positive sur liquide synovial signe le diagnostic de façon certaine. Un résultat négatif d'une PCR sur liquide synovial exclu quasi-formellement une infection articulaire localisée. En revanche, elle n'exclut pas une maladie de Whipple classique, du fait d'une sensibilité qui peut être prise en défaut, variable entre 40 et 100 % selon les séries.

En cas de diagnostic confirmé d'infection à *T. whipplei*, il convient de réaliser une ponction lombaire car près de 50 % des patients présentent une PCR positive dans le liquide cébrospinal (LCS). Préciser l'atteinte neurologique, même asymptomatique, est important car elle est associée à des formes de moins bon pronostic, avec des rechutes fréquentes et justifie d'une antibiothérapie à posologie élevée, avec des molécules qui diffusent bien dans le système nerveux central.

Traitement

Tableau 2. Antibiothérapies lors d'infection à *T. whipplei*

Antibiothérapie	Posologie	Efficacité	Commentaire
<u>Traitements historiques, non indiqués en 2021</u>			
Streptomycine + Pénicilline G	1 g/j + 1,2 M UI/j IV	Mauvaise	Traitement historique, non recommandé à ce jour

Tétracycline	600 mg/j <i>per os</i>	Mauvaise	Risque de rechutes neurologiques [21], non recommandé à ce jour
<u>Traitement d'attaque</u>			
Ceftriaxone	2 g x 1/j IV	Bonne	Traitement d'attaque de 1 ^{ère} ligne, 2 semaines
Meropénème	1 g x 3/j IV prolongée	Bonne	Alternative
<u>Traitement d'entretien</u>			
Sulfaméthoxazole-triméthoprim	800/160 mg x 2/j <i>per os</i>	Bonne	Traitement d'entretien de 1 ^{ère} ligne, 1 an Risque de résistance ?
Doxycycline + hydrochloroquine	200 mg/j + 600 mg/j <i>per os</i>	Bonne	Alternative Diffusion neuro-méningée limitée

L'objectif du traitement anti-infectieux est la guérison clinique et l'éradication complète de *T. whipplei* de l'organisme. Avant de débiter un traitement, un avis infectiologique doit être pris, afin de discuter des modalités de traitement.

Les premières molécules utilisées dans le traitement de la maladie de Whipple étaient la pénicilline G, la streptomycine, la tétracycline et le sulfaméthoxazole-triméthoprim. Les trois premières ne sont plus préconisées du fait de leur efficacité moyenne et d'un risque important de rechute. Par ailleurs, *T. whipplei* présente une résistance naturelle au triméthoprim, mais est sensible au sulfaméthoxazole ce qui confère à l'association sulfaméthoxazole-triméthoprim une bonne efficacité de traitement, notamment dans les formes neurologiques du fait d'une excellente diffusion cérébrale. Des cas de résistance acquise et d'échecs de traitement ont été rapportés [22].

Dans la plupart des cas, une antibiothérapie adaptée permet d'obtenir une amélioration rapide. Sous traitement, la fièvre et les symptômes digestifs disparaissent habituellement en quelques jours, tandis que la symptomatologie articulaire peut mettre plusieurs semaines à s'amender.

Il n'existe à ce jour pas de recommandation ou de consensus dans le traitement de la maladie de Whipple. Les données disponibles sont essentiellement issues d'études observationnelles et seul un essai randomisé de faible effectif (n=40 dans chaque groupe) a permis de comparer l'efficacité de la ceftriaxone versus méropénème [23]. En se basant sur les résultats de cette étude, l'antibiothérapie proposée est un traitement d'attaque de 2 semaines par ceftriaxone en 1^{ère} intention, ou méropénème en alternative, suivi d'un traitement d'entretien d'un an par sulfaméthoxazole- triméthoprime en cas de maladie de Whipple classique (Tableau 2).

L'alternative en traitement d'entretien est l'association doxycycline plus hydroxychloroquine, car certaines données suggèrent que la doxycycline est au moins aussi efficace que le sulfaméthoxazole- triméthoprime [24]. L'adjonction d'hydroxychloroquine à la doxycycline est fondée sur des données *in vitro* et des données observationnelles non comparatives.

L'atteinte du système nerveux central est de mauvais pronostic. Des séquelles neurologiques surviennent dans un quart des cas [10]. Des molécules avec une bonne diffusion au sein du système nerveux central doivent être privilégiées. Les données de la littérature, basées sur 2 études observationnelles, montrent une supériorité du sulfaméthoxazole- triméthoprime à la tétracycline en cas d'atteintes neurologiques. En cas d'atteinte neurologique, on privilégie de fortes posologies de sulfaméthoxazole-triméthoprime, selon la tolérance.

Le traitement doit être poursuivi pour un minimum d'un an, avec réalisation de PCR *T. whipplei* de contrôle sur biopsies duodénales à la fin du traitement [25]. En cas de négativité, le traitement pourra être interrompu. Certains experts proposent de maintenir une antibioprofylaxie secondaire par doxycycline 200 mg/j à vie chez patients ayant présenté une maladie de Whipple classique, mais cette attitude ne doit pas être la règle et doit le cas échéant être discutée avec un infectiologue. En cas d'infection localisée (articulaire, cérébrale, cardiaque), l'antibiothérapie doit être poursuivie pour une durée de 12 à 18 mois.

Les rechutes sont possibles dans la maladie de Whipple, historiquement chez près de 30 % des patients [26]. Les données récentes montrent que les rechutes sont nettement plus rares lorsque traitement est bien conduit. La rechute survient à l'arrêt du traitement, ou à distance, parfois après plusieurs années.

Complications

Lors de la première prise antibiotique, une réaction de Jarisch-Herxheimer est possible, bien que très rare [21]. La survenue d'un syndrome de restauration immunitaire (IRIS) est décrite dans 10 % des cas après initiation du traitement anti-infectieux. Le cas échéant, cette réponse immunitaire excessive se traduit par des manifestations cliniques variées qui associent la plupart du temps une fièvre, une polyadénopathie et une recrudescence du syndrome inflammatoire biologique. Les cas d'IRIS graves sont liés aux atteintes neurologiques. L'IRIS est favorisé par la prescription antérieure de traitement(s) immunosuppresseur(s) [27]. Il se manifeste le plus fréquemment par de la fièvre et des arthrites. Son traitement repose sur la corticothérapie en cas d'atteinte neurologique. Par ailleurs, il a été rapporté des cas avec évolution défavorable voire mortelle chez des patients préalablement traités par anti-TNF- α [28].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Références

1. Biagi F, Balduzzi D, Delvino P, Schieppati A, Klersy C, Corazza GR. Prevalence of Whipple's disease in north-western Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Jul;34(7):1347–8.
2. Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, Cooper GS. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci*. 2019 May;64(5):1305–11.
3. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg M, Rolain J, et al. Prevalence of Asymptomatic *Tropheryma whippie* Carriage among Humans and Nonhuman Primates. *J INFECT DIS*. 2008 Mar 15;197(6):880–7.
4. 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 whippie*. *The Lancet*. 2003 Feb;361(9358):637–44.
5. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain J, Raoult D. Value of *Tropheryma whippie* Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Whipple Disease: Usefulness of Saliva and Stool Specimens for First- Line Screening. *CLIN INFECT DIS*. 2008 Sep;47(5):659–67.
6. Moter A, Janneck M, Wolters M, Iking-Konert C, Wiessner A, Loddenkemper C, et al. Potential Role for Urine Polymerase Chain Reaction in the Diagnosis of Whipple's Disease. *Clinical Infectious Diseases*. 2019 Mar 19;68(7):1089–97.
7. Tison A, Preuss P, Leleu C, Robin F, Le Pluart A, Vix J, et al. Rheumatological features of Whipple disease. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):12278.
8. Martinetti M, Biagi F, Badulli C, Feurle GE, Müller C, Moos V, et al. The HLA Alleles DRB1*13 and DQB1*06 Are Associated to Whipple's Disease. *Gastroenterology*. 2009 Jun;136(7):2289–94.
9. Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer BE, Linderman DJ, Charlson ES, Sodergren E, et al. Widespread Colonization of the Lung by *Tropheryma whippie* in HIV Infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1110–7.
10. Marth T, Moos V, Müller C, Biagi F, Schneider T. *Tropheryma whippie* infection and Whipple's disease. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e13-22.
11. Fenollar F, Keita AK, Buffet S, Raoult D. Intrafamilial Circulation of *Tropheryma whippie* , France. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 Jul 19];18(6). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/18/6/11-1038_article.htm
12. Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine*. 2016 Dec;83(6):631–5.
13. Mahnel R, Kalt A, Ring S, Stallmach A, Strober W, Marth T. Immunosuppressive Therapy in Whipple's Disease Patients is Associated with the Appearance of Gastrointestinal Manifestations. *Am J Gastroenterol*. 2005 May;100(5):1167–73.

14. Sanmartí R, Frade-Sosa B, Morlà R, Castellanos-Moreira R, Cabrera-Villalba S, Ramirez J, et al. Palindromic Rheumatism: Just a Pre-rheumatoid Stage or Something Else? *Front Med*. 2021 Mar 25;8:657983.
15. Kucharz EJ, Kramza J, Grosicka A, Pieczyrak R. Clinical manifestations of Whipple's disease mimicking rheumatic disorders. *Reumatologia*. 2021;59(2):104–10.
16. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whippelii* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Apr;41(8):709–24.
17. Veys EM, Mielants H. Enteropathic arthritis, uveitis, Whipple's disease, and miscellaneous spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1993 Jul;5(4):420–7.
18. Weber U, Morf MH, Gubler JGH, Altwegg M, Maibach RC. Spondylodiscitis as the first manifestation of Whipple's disease –a removal worker with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*. 2003 Dec 1;22(6):443–6.
19. Feurle GE, Moos V, Stroux A, Gehrman-Sommer N, Poddubnyy D, Fiehn C, et al. Differential diagnostic value of rheumatic symptoms in patients with Whipple's disease. *Sci Rep*. 2021 Dec;11(1):5980.
20. Melas N, Amin R, Gyllemark P, Younes AH, Almer S. Whipple's disease: the great masquerader—a high level of suspicion is the key to diagnosis. *BMC Gastroenterol*. 2021 Dec;21(1):128.
21. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1985 Jun;88(6):1867–73.
22. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010 Sep 1;65(9):2005–12.
23. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):478–86; quiz 11–2.
24. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2014 Jan 1;69(1):219–27.
25. Feurle GE, Moos V, Bläker H, Loddenkemper C, Moter A, Stroux A, et al. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *J Infect*. 2013 Mar;66(3):263–70.
26. Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's Disease: Clinical, Biochemical, and Histopathologic Features and Assessment of Treatment in 29 Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 1988 Jun;63(6):539–51.
27. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M, Balduzzi D, Marchese A, Vattiato C, et al. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *Digestive and Liver Disease*. 2012 Oct;44(10):880–2.

28. Marth T. Complicated Whipple's disease and endocarditis following tumor necrosis factor inhibitors. *World J Cardiol.* 2014 Dec 26;6(12):1278–84.

Journal Pre-proof

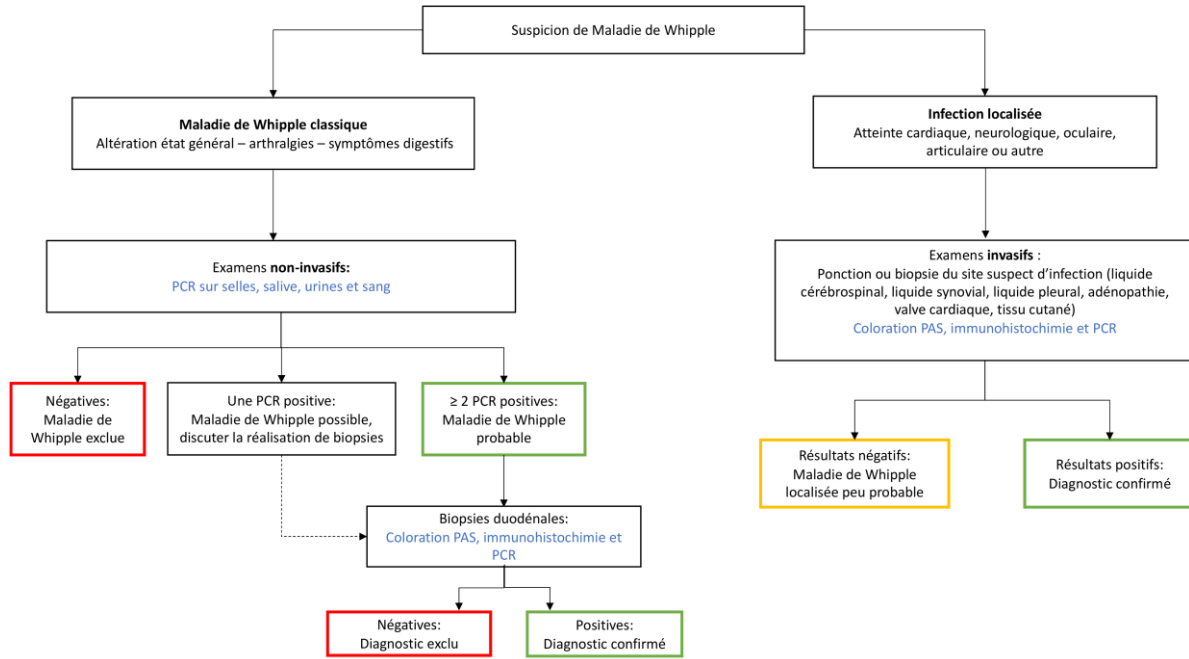


Figure 1. Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge diagnostique devant une suspicion d'infection à *T. whipplei*

Tableau 1. Symptômes et signes rencontrés au cours des infections à *T. whipplei*

Type de maladie de Whipple	Signes ou symptômes	Fréquence
Maladie de Whipple classique	Perte de poids	90%, dont cachexie dans 60 % des cas
	Manifestations articulaires : polyarthralgie et/ou polyarthrite intermittente, squelette axial ou grosses articulations, rythme inflammatoire, ténosynovite, bursite	90 %
	Diarrhées, douleurs abdominales	60-75%
Cortège de signes aspécifiques, plus fréquemment rencontré dans la maladie de Whipple classique que dans les infections localisées	Anémie	80%
	Adénopathie	50%
	Mélanodermie, hypopigmentation, nodule cutané, purpura	40 %
	Fièvre	25-45 %
	Splénomégalie	15 %
	Hépatomégalie	10 %
Infection localisée à <i>T. whipplei</i> Atteintes possibles dans la maladie de Whipple classique	Baisse acuité visuelle, uvéite, rétinite	2 %
	Atteinte neurologique : syndrome pyramidal ou extrapyramidal, paralysie supranucléaire progressive, paralysie oculomotrice, ataxie, déficit sensitif, troubles cognitifs, comitialité, démence	15 %
	Péricardite	Rare
	Endocardite	Rare
Infection aiguë à <i>T. whipplei</i>	Pneumopathie et Pleurésie	Inconnue
	Gastroentérite	Inconnue