

Revue générale

## De la maladie de Whipple aux infections à *Tropheryma whipplei*

*From Whipple's disease to Tropheryma whipplei infections*

J.-C. Lagier<sup>a,b</sup>, F. Fenollar<sup>a,b</sup>, D. Raoult<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Urmite CNRS-IRD UMR 6236, unité des Rickettsies, faculté de médecine, université de la Méditerranée,  
27, boulevard Jean-Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

<sup>b</sup> Pôle de maladies infectieuses, 13385 Marseille cedex 05, France

Reçu le 30 juillet 2009 ; accepté le 28 octobre 2009

Disponible sur Internet le 15 janvier 2010

---

### Résumé

La première culture de *Tropheryma whipplei* obtenue il y a dix ans, a permis la caractérisation de la bactérie et le développement de nombreux outils diagnostiques. Les analyses phylogénétiques ont permis de la classer parmi les bacilles à Gram positif dans la famille des Actinomycetes, proche d'autres bactéries ubiquitaires de l'environnement. Plus d'un siècle après la première description de la maladie de Whipple, on sait désormais que *T. whipplei* peut être responsable d'un large spectre d'entités cliniques, qu'il existe une prévalence variable en fonction des régions ou des populations et qu'il existe des porteurs asymptomatiques de la bactérie. La maladie de Whipple classique est responsable principalement d'arthralgies et de diarrhée mais *T. whipplei* peut atteindre tous les organes. Les principales infections isolées sont représentées par des endocardites, des atteintes neurologiques ou des uvéites. Outre l'analyse histologique qui était autrefois le seul outil permettant de faire le diagnostic, le développement des techniques de biologie moléculaire aide désormais le clinicien à porter ce diagnostic souvent difficile. Enfin, les observations cliniques de patients réchutant de leur maladie et de nombreux travaux in vitro concernant la sensibilité de *T. whipplei* aux antibiotiques ont permis une approche thérapeutique rationnelle.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

*Mots clés* : Maladie de Whipple ; *Tropheryma whipplei* ; Endocardite à hémocultures négatives

### Abstract

The first successful culture of *Tropheryma whipplei* made 10 years ago opened the way for identification of the bacterium and the development of many diagnostic tools. Phylogenetic analyses made it possible to classify it among Gram positive bacilli in the family of Actinomycetes, close to other ubiquitous bacteria of the environment. More than one century later, in the first description of Whipple's disease, *T. whipplei* was found to be responsible for a broad spectrum of clinical presentations. There is a variable prevalence according to areas or populations, and there are asymptomatic carriers of the bacterium. Whipple's disease is responsible mainly for arthralgia and diarrhea but can involve many organs. *T. whipplei* can also be responsible for neurological infection, blood culture-negative endocarditis, or uveitis. In addition to histological analyses, molecular tools help the clinician to prove these difficult diagnoses. Failure and relapse data and antibiotic susceptibility tests have allowed to determine a rational treatment.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Keywords:* Whipple's disease; *Tropheryma whipplei*; Negative blood culture endocarditis

---

### 1. Introduction

En 1907, GH Whipple, un pathologiste américain, a décrit le cas d'un patient de 36 ans, présentant des arthralgias migratoires, de la diarrhée avec un syndrome de malabsorption, un

amaigrissement et des adénopathies mésentériques. Le patient est décédé de sa maladie que Whipple nomma lipodystrophie intestinale sans faire de lien avec un possible agent infectieux étiologique, considérant que la maladie était liée à un trouble du métabolisme des graisses [1]. Ce n'est que 40 ans plus tard que le premier diagnostic avant le décès du patient a été réalisé [2]. En 1952, l'efficacité du chloramphénicol a été rapportée par Paulley [3]. De 1907 à 2000, différentes séries cliniques ont été rapportées dans la littérature (environ 1000 cas décrits)

---

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [didier.raoult@gmail.com](mailto:didier.raoult@gmail.com) (D. Raoult).

Tableau 1

Historique concernant la maladie de Whipple et *Tropheryma whipplei*.  
*History of Whipple's disease and Tropheryma whipplei.*

| Date | Avancées  | Personne/Référence                                 |
|------|---|--|
| 1907 | Première description de la maladie  | Whipple [1]  |
| 1949 | Développement de la coloration au PAS pour le diagnostic  | Black-Schaffer [92]                                |
| 1952 | Premier cas rapporté montrant l'efficacité d'un traitement antibiotique   | Paulley [3]  |
| 1961 | Microscopie électronique montrant la présence de bactéries dans les macrophages                                 | Chears et Ashworth [93]<br>Yardley et Hendrix [94] |
| 1991 | Séquence partielle de l'ARN 16S ribosomique d'une bactérie jusque-là inconnue                                   | Wilson et al. [6]                                  |
| 1992 | Confirmation de la séquence de l'ARN 16S ribosomique<br>Premier nom de la bactérie : <i>Tropheryma whipplei</i> | Relman et al. [7]                                  |
| 2000 | Première culture du bacille responsable de la maladie de Whipple  | Raoult et al. [9]                                  |
| 2001 | Première caractérisation phénotypique du bacille de Whipple<br>Nouveau nom : <i>Tropheryma whipplei</i>         | La Scola et al. [10]                               |
| 2003 | Séquençage complet de deux génomes provenant de deux différentes souches de <i>T. whipplei</i>                  | Bentley et al. [19]<br>Raoult et al. [18]          |

Lagier et al.

[4,5]. En 1991, Wilson et al. ont pu, à partir de prélèvements de patients atteints de maladie de Whipple, séquencer partiellement l'ARN 16S ribosomique d'une bactérie jusque-là inconnue [6]. Ce travail qui a été confirmé par Relman et al. en 1992 [7], a amené au premier nom de la bactérie *Tropheryma whipplei*, du Grec *trophi* (nourriture) et *eryma* (barrière) en raison de la malabsorption constatée. Cette séquence correspondait à une bactérie non caractérisée jusqu'alors se situant au sein des Actinomycetes, parmi d'autres bactéries retrouvées en priorité dans l'environnement [8].

Ce n'est que près d'un siècle après la première description clinique (Tableau 1) que la bactérie responsable de cette maladie a pu être cultivée pour la première fois [9]. Lors de sa caractérisation, son nom officiel a été modifié pour *T. whipplei* [10].

La maladie de Whipple est principalement connue pour donner des arthralgies associées à des troubles digestifs, notamment une diarrhée chronique [11–15]. C'est une maladie qui est décrite comme fatale en l'absence de traitement antibiotique. Les progrès des techniques de biologie moléculaire ont permis de comprendre qu'il existait différents types d'infection à *T. whipplei* [15,16], responsables de différentes entités cliniques mais qu'il existait également des porteurs sains de cette bactérie.

## 1.1. Bactériologie

### 1.1.1. Caractérisation de *Tropheryma whipplei*

Dès la première description de la maladie, Whipple rapporta la présence de bâtonnets de 2 µm de long présents principalement dans des vacuoles de macrophages mais il n'en tient pas

compte [1]. En 1960, Cohen et al. décrivent en microscopie électronique à partir de prélèvements de patients des structures atypiques ressemblant à des bactéries [17]. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de séquencer partiellement cette bactérie en 1999 [6,7]. En 2003, les génomes complets de deux souches différentes de *T. whipplei* ont été séquencés [18,19]. Le séquençage a révélé un petit chromosome circulaire (inférieur à 1 Mbase). L'analyse a montré également que les voies de biosynthèse de 16 acides aminés sont manquantes ou incomplètes chez *T. whipplei*. Des recombinaisons de régions codant pour les protéines membranaires sont probablement responsables de la production d'une grande variété de protéines membranaires. Grâce à celles-ci, *T. whipplei* pourrait échapper au système immunitaire [19].

En 2000, *T. whipplei* a été cultivée pour la première fois sur des fibroblastes humains pulmonaires, à partir d'une valve cardiaque d'un patient canadien pris en charge pour une endocardite à hémoculture négative [9]. Depuis, de nombreux isolats (à partir de liquide céphalorachidien, prélèvements sanguins, valve cardiaque, ganglions, biopsie duodénale, liquide synovial et muscle squelettique) ont pu être ainsi obtenus par cette technique [20–23]. Les connaissances génomiques ont permis de mettre au point un milieu axénique (qui ne comprend pas de cellules de mammifères) en ajoutant les acides aminés manquants [24]. Cette stratégie de culture, couplée à une méthode de décontamination par glutaraldéhyde, a permis l'isolement et l'établissement d'une souche de *T. whipplei* à partir d'un prélèvement de selles de patient [25].

Enfin une grande variabilité génétique a été retrouvée chez *T. whipplei*. En effet, suite à l'extraction de l'ADN de 39 souches issues de prélèvements de patients et de porteurs sains, 24 génotypes différents ont été découverts [26] à partir de souches issues de prélèvements de patients originaires d'Europe (France, Suisse, Allemagne, Italie, Autriche) et du Canada. De plus, il n'existe pas de lien entre un tableau clinique et un génotype, un même génotype pouvant être retrouvé chez un porteur asymptomatique, chez un patient atteint de maladie de Whipple classique ou chez un patient atteint d'une endocardite isolée.

### 1.1.2. Habitat de *Tropheryma whipplei*

*T. whipplei* est une bactérie ubiquitaire de l'environnement notamment retrouvée dans les égouts en Allemagne [27] et à Marseille (données non publiées). Ces dernières années, de grandes différences de prévalence du portage asymptomatique de *T. whipplei* ont été observées. La prévalence du portage dans les selles a été rapportée chez environ 1 à 11 % dans la population générale [27,28]. Plus précisément en France, ce portage a été estimé entre 2 à 4 % dans la population générale [28] contre 12 % chez les égoutiers de fond [28]. En Autriche, 26 % des égoutiers ont été détectés comme porteurs sains de la bactérie dans les selles [27]. Dans deux villages du Sénégal, ce portage a été retrouvé chez 30 % des enfants âgés de huit mois à deux ans et chez 44 % des enfants âgés de deux à dix ans [29].

Concernant la prévalence du portage asymptomatique de *T. whipplei* dans la salive, des résultats discordants ont été publiés. Street et al. en 1999 ont retrouvé 40 % de polymerase chain reaction (PCR) positive dans la salive [30], mais il exis-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3413441>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3413441>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)