

(CAS CLINIQUE)



Quand la tuberculose détourne l'attention : une maladie de Whipple cachée en pleine lumière

Chaymaa Sollah, Khadija Echchilali, Leila Barakat, Mina Moudatir, Hassane El Kabli

Service de médecine interne, CHU Ibn Rochd de Casablanca

Résumé

La maladie de Whipple constitue une entité infectieuse systémique rare, dont l'hétérogénéité clinique explique la fréquence des retards diagnostiques, en particulier lorsqu'elle s'associe ou se superpose à d'autres pathologies granulomateuses telles que la tuberculose. Nous rapportons le cas d'un homme de 51 ans chez lequel une tuberculose ganglionnaire histologiquement confirmée a été initialement retenue, mais dont l'évolution a été marquée par une amélioration incomplète sous traitement spécifique. La survenue secondaire d'une uvéite postérieure cortico-résistante, l'apparition d'un syndrome de malabsorption sévère et la persistance au scanner d'adénopathies abdominales à centre graisseux ont motivé une réévaluation diagnostique. Les biopsies digestives répétées, analysées avec coloration PAS, ont permis d'établir le diagnostic de maladie de Whipple disséminée, associée à une endocardite à hémocultures négatives. L'instauration d'un traitement séquentiel par ceftriaxone, puis doxycycline et hydroxychloroquine, a conduit à une amélioration clinique et biologique significative.

Ce cas illustre l'importance d'intégrer la maladie de Whipple dans le diagnostic différentiel des tableaux multi-systémiques atypiques, ainsi que le rôle déterminant de l'imagerie et de la réévaluation histologique dans l'orientation diagnostique.

Mots-clés : Whipple, tuberculose, co-infection, TDM, PAS (acide périodique-Schiff)

Abstract

Whipple's disease is a rare systemic infectious disease whose clinical heterogeneity explains the frequency of diagnostic delays, particularly when it is associated with or overlaps with other granulomatous diseases such as tuberculosis. We report the case of a 51-year-old man in whom histologically confirmed lymph node tuberculosis was initially suspected, but whose condition was marked by incomplete improvement under specific treatment. The secondary onset of corticosteroid-resistant posterior uveitis, the appearance of severe malabsorption syndrome, and the persistence of abdominal lymphadenopathy with fatty centers on CT scan prompted a diagnostic reassessment. Repeated digestive biopsies, analyzed with PAS staining, led to a diagnosis of disseminated Whipple's disease, associated with blood culture-negative endocarditis. The initiation of sequential treatment with ceftriaxone, followed by doxycycline and hydroxychloroquine, led to significant clinical and biological improvement.

This case illustrates the importance of including Whipple's disease in the differential diagnosis of atypical multisystemic presentations, as well as the decisive role of imaging and histological reassessment in the diagnostic approach.

Keywords : Whipple disease, tuberculosis, co-infection, CT scan, periodic acid-Schiff (PAS)

1. Introduction :

La tuberculose (TB) est une maladie infectieuse bactérienne causée par *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), transmise d'une personne à l'autre par voie aérienne. Environ 10 % des personnes infectées par le bacille développeront une tuberculose active au cours de leur vie, tandis que les autres parviendront à contenir l'infection sous forme latente [1]. Bien qu'elle atteigne principalement les poumons, elle peut affecter presque tous les tissus de l'organisme avec de multiples présentations cliniques, capable de mimer diverses pathologies systémiques, ce qui complique son diagnostic [2]

* **Auteur correspondant :** Chaymaa Sollah

La maladie de Whipple est associée à *Tropheryma whipplei*, naturellement présent dans les eaux et les sols contaminés. Cette maladie rare (incidence à 1/1,000,000), peut avoir des présentations très variables et aspécifiques rendant le diagnostic difficile [3,4] [5,6].

Nous rapportons ici le cas d'un patient présentant une association exceptionnelle de tuberculose ganglionnaire et de maladie de Whipple, avec une atteinte digestive, oculaire et cardiaque, illustrant la difficulté diagnostique et l'importance d'une approche multidisciplinaire dans les infections systémiques rares.

2. Cas clinique :

Patient âgé de 51 ans sans aucun facteur d'immunodépression admis au service de gastro-entérologie pour un bilan étiologique d'une douleur abdominale diffuse associée à une distension abdominale sans trouble de transit ni hémorragie digestive extériorisée évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général avec un amaigrissement non chiffré et chez qui l'examen clinique était sans particularités à part des adénopathies inguinales sans signes inflammatoires. L'examen biologique était normal à part une lymphopénie à 700 et un quantiféron positif. La TDM C-TAP a mis en évidence des adénopathies avec un centre graisseux sans autres anomalies. Une exploration digestive haute et basse a été réalisée avec à l'anatomopathologie une colite inflammatoire non spécifique. La biopsie d'une adénopathie inguinale a confirmé le diagnostic de la tuberculose en objectivant un granulome épithélio-giganto cellulaire avec nécrose caséuse. Un bilan d'extension à la recherche d'une autre localisation surtout pulmonaire est revenu normal. Le malade a été donc mis sous traitement antibacillaire pendant 6 mois avec une amélioration partielle des signes généraux et du tableau digestif.

2 mois après l'arrêt de l'antibacillaire, le malade nous a été adressé pour bilan étiologique d'une atteinte oculaire de l'œil gauche faite d'une baisse d'acuité visuelle à 1/20, un Tyndall vitréen et une hyalite danse. L'interrogatoire et l'examen clinique n'avait pas objectivé de signes en faveur d'une maladie inflammatoire. Un bilan infectieux fait de sérologies virales et syphilitique a été réalisé, revenu négatif. Le malade a été donc mis sous corticothérapie orale forte dose avec dégression progressive avec une amélioration subjective puis il a été perdu de vue. L'évolution 2 mois sous corticothérapie a été marquée par une aggravation sur le plan oculaire et de la symptomatologie digestive ayant nécessité une ré-admission. L'examen clinique cette fois-ci retrouvait un patient pale, dyspnéique, avec une sensibilité abdominale diffuse et aggravation de la distension abdominale associé à des œdèmes des membres inférieurs blancs mous prenant le godet sans notion de vomissement ni de diarrhée. Le bilan biologique était en faveur d'un syndrome inflammatoire avec une CRP à 81, un fibrinogène à 5,9 g/L associé à un syndrome de malabsorption avec une anémie hypochrome microcytaire à 5g/dl, une lymphopénie à 600, une ferritine à 20 une glycémie à jeun à 0,6 g/L, une hypo-albuminémie à 23 g/L, une hypo-protidémie à 50 g/L, une diminution du HDL cholestérol à 0,21 g/L avec une calcémie corrigée normale. Devant ce tableau un entéro-scanner a été demandé n'ayant pas objectivé d'épaississement pariétal intestinal avec persistance du même aspect des ADPs abdominales avec un centre graisseux. Devant l'âge, le sexe du patient, le tableau digestif, oculaire, l'aspect des adénopathies, l'amélioration incomplète sous anti bacillaires, la maladie de Whipple a été suspectée. Une exploration digestive haute et basse a été refaite en mentionnant cette fois-ci la recherche de Whipple a permis la confirmation du diagnostic avec une PAS positive. Un bilan lésionnel a été donc lancé à la recherche d'autres atteintes a révélé une endocardite à hémoculture négative avec une insuffisance aortique et mitrale modérée.

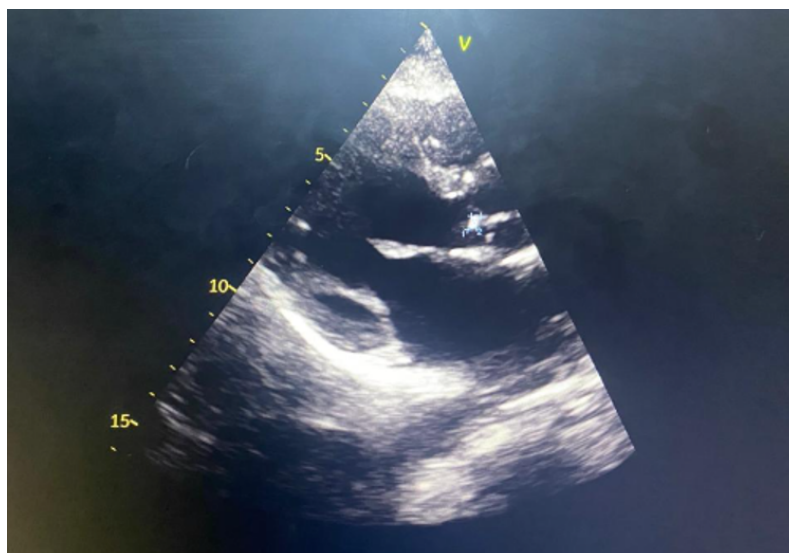


Figure 1. Aspect échocardiographique d'une endocardite chez un patient atteint de maladie de Whipple.

La TDM C-TAP a mis en évidence une splénomégalie qui peut également rentrer dans le cadre de la maladie. L'examen ophtalmo a révélé une uvéite antérieure granulomateuse avec des nodules de koeppé avec un Tyndall vitréen. Sur le plan thérapeutique le malade a été mis sous C3G 2g/J pendant 4 semaines devant l'endocardite relayé par la doxycycline 200 mg/j et l'hydroxychloroquine pendant 12 mois (malade toujours sous traitement). L'évolution après la dose de charge de C3G était bonne avec amélioration du syndrome inflammatoire une CRP à 16 VS 81 à J6 du C3G, des stigmates de malabsorption. Le contrôle de l'endocardite quant à lui a été fait par l'écho-cardiographie qui a témoigné d'une régression de la taille de la végétation mais la régression de son activité a été confirmée par le PET-scanner.

3. Discussion :

La présentation clinique de ce patient illustre la complexité diagnostique lorsque la maladie de Whipple (MW) survient dans un contexte de tuberculose concomitante. La MW est une infection systémique rare due à *Tropheryma whipplei*, caractérisée par des manifestations digestives, articulaires, neurologiques et cardiaques [7,8]. Son diagnostic est souvent retardé en raison de la rareté de la maladie et de l'absence de critères diagnostiques spécifiques, conduisant fréquemment à des erreurs initiales ou à des diagnostics différés [9,10].

La littérature souligne que l'association MW-tuberculose est extrêmement rare, voire exceptionnelle, avec seulement quelques cas rapportés où la MW a été diagnostiquée après une infection tuberculeuse initiale ou suspectée [11,12]. Cette co-occurrence pose des défis diagnostiques majeurs, car les manifestations digestives et les adénopathies peuvent être attribuées à la tuberculose, retardant ainsi la mise en évidence du bacille de Whipple.

Dans notre observation, l'adénopathie inguinale et le granulome caséux ont conduit à un diagnostic de tuberculose, entraînant un traitement antibacillaire standard avec une amélioration partielle. En effet, une réponse clinique suboptimale conduit à envisager soit une résistance médicamenteuse, soit une seconde pathologie concomitante ou mimant la tuberculose, comme cela a été rapporté dans plusieurs observations de co-infection ou d'infection opportuniste survenant chez un patient apparemment immunocompétent [11,12].

Bien que les progrès des techniques biologiques notamment la PCR et les colorations histologiques spécifiques aient considérablement amélioré la sensibilité et la spécificité du diagnostic de la maladie de Whipple, l'imagerie, et en particulier la tomодensitométrie, conserve une place essentielle dans la pratique clinique quotidienne. En effet, dans un contexte d'amaigrissement, de douleurs abdominales, de distension chronique et plus tardivement de diarrhée ou de malabsorption, le scanner est presque toujours le premier examen réalisé, bien avant les explorations endoscopiques et histologiques. Or, plusieurs signes scannographiques, bien que non spécifiques, peuvent orienter précocement vers ce diagnostic rare et éviter des errances prolongées [13].

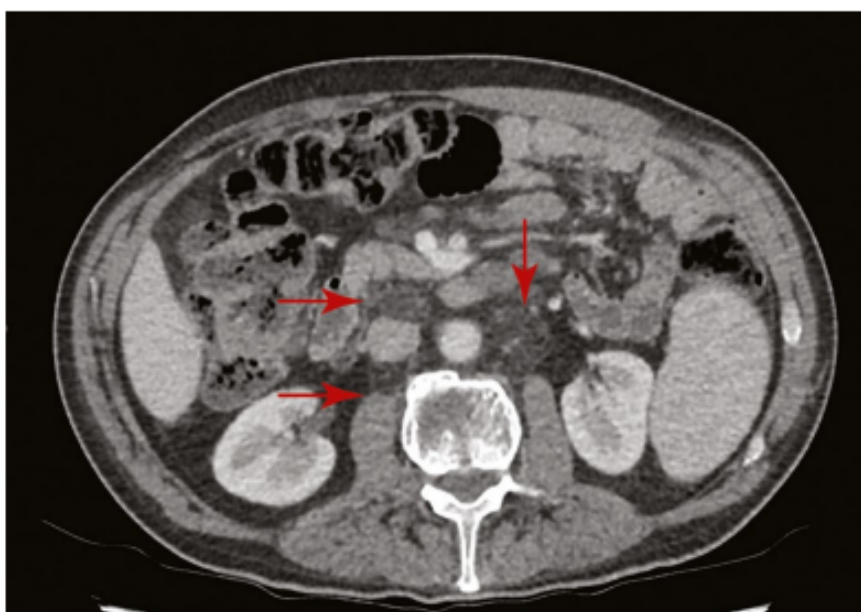


Figure 2. image scannographique montrant des adénopathies lymphatiques rétropéritonéales à faible atténuation (flèches) approchant la densité de la graisse abdominale adjacente [16].

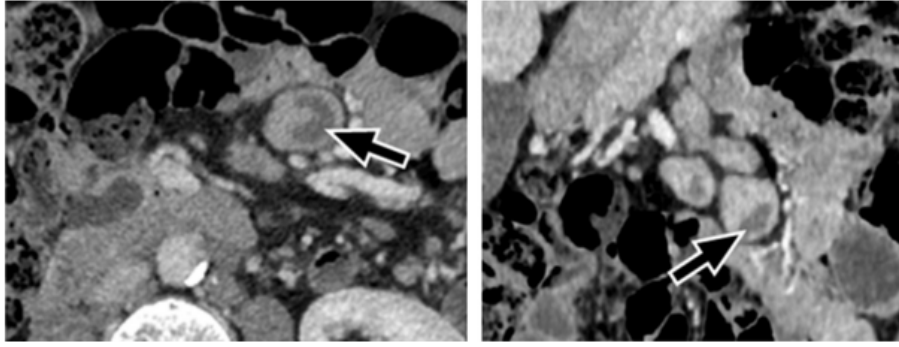


Figure 3. Adénopathies tuberculeuses. L'hypodensité prédomine nettement dans la région centrale des ganglions, et est en rapport avec une nécrose caséuse (flèches) [15].

Dans notre cas, l'évolution clinique partielle et la persistance d'adénopathies mésentériques à centre grasseux malgré un traitement antituberculeux bien conduit aurait pu constituer un indice fort en faveur d'une pathologie infiltrative non tuberculeuse telle que la maladie de Whipple surtout, avec l'apparition ultérieure de symptômes extra-digestifs (atteinte oculaire) et l'aggravation sous corticothérapie. Ce diagnostic a été confirmé par la suite par la mise en évidence de la coloration PAS sur la biopsie intestinale.

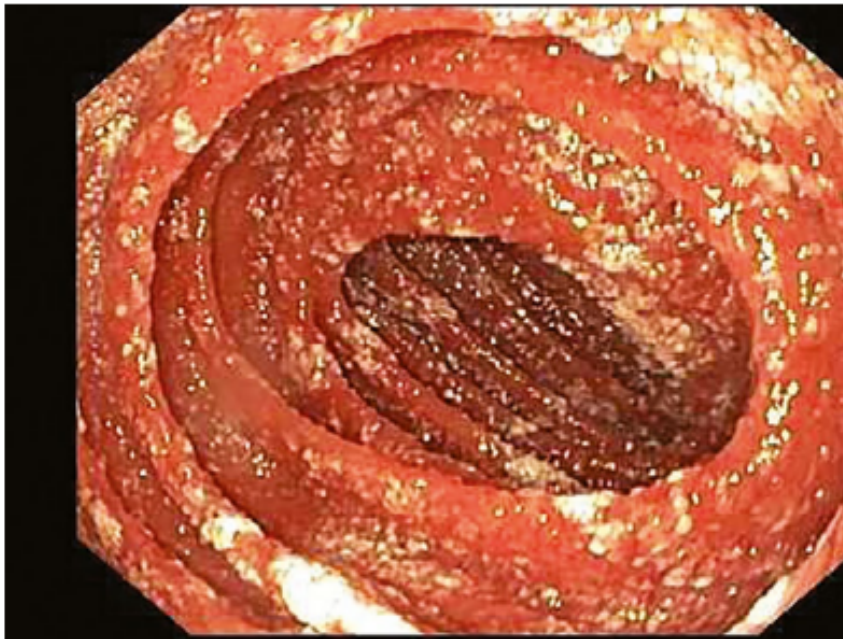


Figure 4. image endoscopique objectivant l'aspect macroscopique des lésions au cours de la maladie Whipple au niveau duodénale [16].

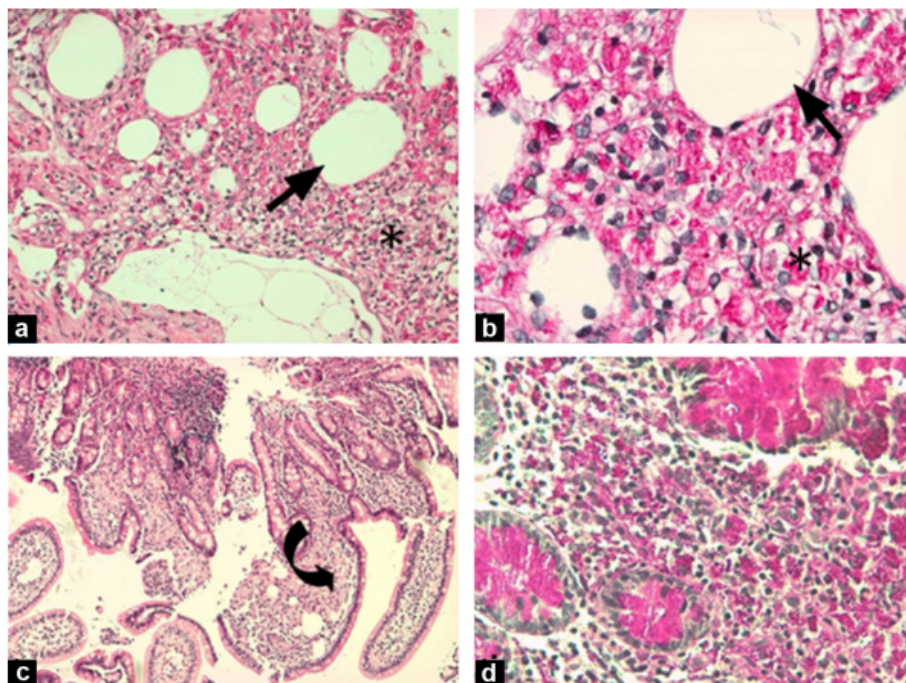


Figure 5. Biopsies ganglionnaires mésentériques (a et b) et duodénales (c et d) chez une patiente atteinte de la maladie de Whipple. Les biopsies ganglionnaires en grossissement x20 (a) et x63 (b) mettent en évidence une prolifération histiocytaire marquée du parenchyme avec des macrophages spumeux (flèche : vacuole lipidique), renfermant des débris periodic-acid-Schiff (PAS)+ (étoile). Les biopsies duodénales en coloration HES (c) montrent un infiltrat histiocytaire dense sous la surface épithéliale (flèche courbe). La coloration au PAS (d) permet de mettre en évidence de nombreux éléments granulaires au sein des histiocytes [15].

L'atteinte cardiovasculaire observée, en l'occurrence une endocardite à hémocultures négatives avec insuffisance mitrale et aortique modérée, illustre également la complexité de la MW. Comme le montrent Fenollar et al., l'endocardite due à *T. whipplei* survient le plus souvent sur des valves cardiaques structurellement normales, avec prédominance pour la valve aortique [13]. L'échocardiographie trans-thoracique et trans-œsophagienne constitue l'outil principal pour identifier les végétations et les lésions valvulaires, mais le diagnostic définitif repose sur des techniques de détection moléculaire comme la PCR ou l'histologie avec coloration PAS [14,15].

Chez notre malade le contexte clinique, biologique, radiologique et histologique était très en faveur de la maladie de Whipple et l'atteinte cardiaque était découverte au cours du bilan lésionnel.

Sur le plan thérapeutique, l'association d'une antibiothérapie initiale par une céphalosporine (C3G) 2g/j relayée par une combinaison doxycycline-hydroxychloroquine sur 12 mois s'aligne sur les recommandations actuelles pour l'endocardite à *T. whipplei*, permettant une résolution rapide du syndrome inflammatoire et une amélioration des signes de malabsorption (10,11). Cette approche prolongée est nécessaire compte tenu de la localisation intracellulaire et tissulaire du bacille, ainsi que du risque élevé de récurrence en cas de traitement insuffisant.

Grâce à la culture de *T. whipplei*, les sensibilités aux antibiotiques ont pu être testées in vitro. La doxycycline, le sulfaméthoxazole, les pénicilline G et A, la rifampicine, les aminosides sont notamment efficaces [19]. Néanmoins, en raison de l'absence chez *T. whipplei* de séquence codant pour la dihydrofolate réductase, le triméthoprime, qui agit par inhibition compétitive de cette enzyme, est résistant in vitro [20,21]. Le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime correspond en fait à une monothérapie de sulfamides et des échappements thérapeutiques ont déjà été observés [22]

4. Conclusion :

La MW, particulièrement lorsqu'elle survient après ou parallèlement à une infection tuberculeuse, peut être masquée par la présence d'une pathologie infectieuse plus fréquente, comme illustré dans notre cas d'où la nécessité de considérer des diagnostics multiples, même en présence d'un agent infectieux confirmé surtout en cas d'amélioration incomplète sous traitement spécifique.

Références

- [1] Bloom BR, et al. Major Infectious Diseases. 3rd ed. Washington (DC) : The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank; 2017. Chapter 11. doi : 10.1596/978-1-4648-0524-0_ch11.
- [2] Barakat L., Echchilali K., Moudatir M., El Kabli H. « Les manifestations atypiques de la tuberculose pouvant mimer des maladies systémiques : enjeux diagnostiques ». *Rev Mal Inf.* 2025; 2 : 48-52.
- [3] A. Boumaza, E. Ben Azzouz, J. Arrindell, H. Lepidi, S. Mezouar, B. Desnue Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections : from bench to bedside. *Lancet Infect Dis*, 22 (2022).
- [4] M. Maiwald, F. Schuhmacher, H.J. Ditton, A. von Herbay, Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (*Tropheryma whippelii*), *Appl Environ Microbiol*, 64 (1998), pp. 760-762.
- [5] M. Schöniger-Hekele, D. Petermann, B. Weber, C. Müller, Tropheryma whipplei in the environment : Survey of sewage plant influents and sewage plant workers, *Appl Environ Microbiol*, 73 (2007), pp. 2033-2035.
- [6] T. Marth, V. Moos, C. Müller, F. Biagi, T. Schneider, Tropheryma whipplei infection and Whipple's disease, *Lancet Infect Dis*, 16 (2016) e13-22.
- [7] Fenollar F, Célard M, Lagier JC, et al. Tropheryma whipplei Endocarditis. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11) : 1721-1730. doi : 10.3201/eid1911.121356.
- [8] Dolmans RA, von Herbay A, Heller R, et al. Whipple's disease : clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1997;76(3) : 117-125.
- [9] Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007;356 : 55-66.
- [10] Lagier JC, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease and Tropheryma whipplei : recent developments. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25 : 402-409.
- [11] Vázquez Guillamet L, et al. Coinfection tuberculosis-Whipple's disease : a case report. *Clin Infect Dis*. 2010;50 : e73-e75.
- [12] Breuer O, et al. Whipple's disease mimicking tuberculosis : a diagnostic challenge. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30 : 231-235.
- [13] Cao H, et al. Pulmonary coinfection of M. tuberculosis and T. whipplei. *J Med Case Rep*. 2021.
- [14] Chen X, et al. Coinfection of T. whipplei and M. tuberculosis in 39 cases. *JCNR*. 2023.
- [15] Dérot P, et al. Aspect scanographique des adénopathies mésentériques et rétropéritonéales de la maladie de Whipple. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2018.02.008>.
- [16] Fenollar F, Raoult D. Whipple's endocarditis. *Curr Opin Infect Dis*. 2007;20 : 285-291.
- [17] Geissdörfer W, et al. Prevalence of Tropheryma whipplei in blood culture-negative endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2006;42 : 1663-1668.
- [18] Lepidi H, et al. Histological features of Whipple's endocarditis. *Heart*. 2004;90 : 940-945.
- [19] A. Boulos, J.M. Rolain, D. Raoult, Antibiotic susceptibility of Tropheryma whipplei in MRC5 cells *Antimicrob Agent Chemother*, 48 (2004), pp. 747-752 .
- [20] W.R. Cannon, Whipple's disease, genomics, and drug therapy, *Lancet*, 361 (2003), p. 1916 .
- [21] N. Bakkali, F. Fenollar, S. Biswas, J.M. Rolain, D. Raoult, Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene, *J Infect Dis*, 198 (2008), pp. 101-108.
- [22] N. Bakkali, F. Fenollar, J.M. Rolain, D. Raoult, Comment on : Therapy for Whipple's disease, *J Antimicrob Chemother*, 61 (2008), pp. 968-969.