

# Quizz en Infectiologie

## 2<sup>ème</sup> cas

**Charles CAZANAVE, Didier BRÖNNIMANN, Didier NEAU**

**Service des Maladies Infectieuses et Tropicales du Pr. M. DUPON**

# Histoire de la maladie

- En 2010, cas d'un patient de 45 ans charentais
- **Antécédents**
  - Obésité grade 2, diabète type 2, HTA
  - Amputation post traumatique jambe droite
  - Trouble envahissant du développement
- **Episodes récidivants de rectorragies (mai, septembre, octobre et novembre 2010) + diarrhées**
- **Poly arthralgies chroniques (surtout genou G)**
- **Fébricule chronique**

# Quel diagnostic évoquer ?

1. Crohn
2. RCH
3. Polyarthrite rhumatoïde
4. Autre

# Quel diagnostic évoquer ?

1. Crohn
2. RCH
3. Polyarthrite rhumatoïde
4. Autre

# Quel examen demander ?

1. Coloscopie seule
2. Fibro-Coloscopie avec biopsies et coloration PAS
3. ANCA
4. Ac anti-CCP

# Quel examen demander ?

1. Coloscopie seule
2. **Fibro-Coloscopie avec biopsies et coloration PAS**
3. ANCA
4. Ac anti-CCP

# Examens à Jonzac

- **Novembre 2010**
- **Coloscopie normale**
- **FOGD : duodénite érosive**
- **Biopsies duodénales : infiltration muqueuse par macrophages**
- **Inclusions intra-macrophagiques PAS+**

# Quelles propositions sont correctes ?

1. La maladie de Whipple classique (MWC) se révèle habituellement par une diarrhée chronique associée à des poly arthralgies
2. Une positivité de la coloration PAS sur des biopsies d'organe cible permet de porter le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (Tw)
3. Une PCR positive sur salive ou selles permet de porter le diagnostic de maladie de Whipple
4. Des PCR négatives dans la salive et les selles excluent le diagnostic de MWC



# Quelles propositions sont correctes ?

1. La maladie de Whipple classique (MWC) se révèle habituellement par une diarrhée chronique associée à des poly arthralgies
2. Une positivité de la coloration PAS sur des biopsies d'organe cible permet de porter le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (Tw)
3. Une PCR positive sur salive ou selles permet de porter le diagnostic de maladie de Whipple
4. Des PCR négatives dans la salive et les selles excluent le diagnostic de MWC

# Maladie de Whipple



- **Maladie de Whipple classique (1907)**
  - Fièvre
  - Diarrhée chronique, malabsorption
  - Polyarthralgies
- **Mais présentation clinique extrêmement variée**
  - Adénopathies
  - Endocardite
  - Atteinte neurologique / psychiatrique
  - Atteinte ophtalmologique
  - Autres
- **≠ Infections localisées à Tw**

# Maladie de Whipple



- **Bactériologie**

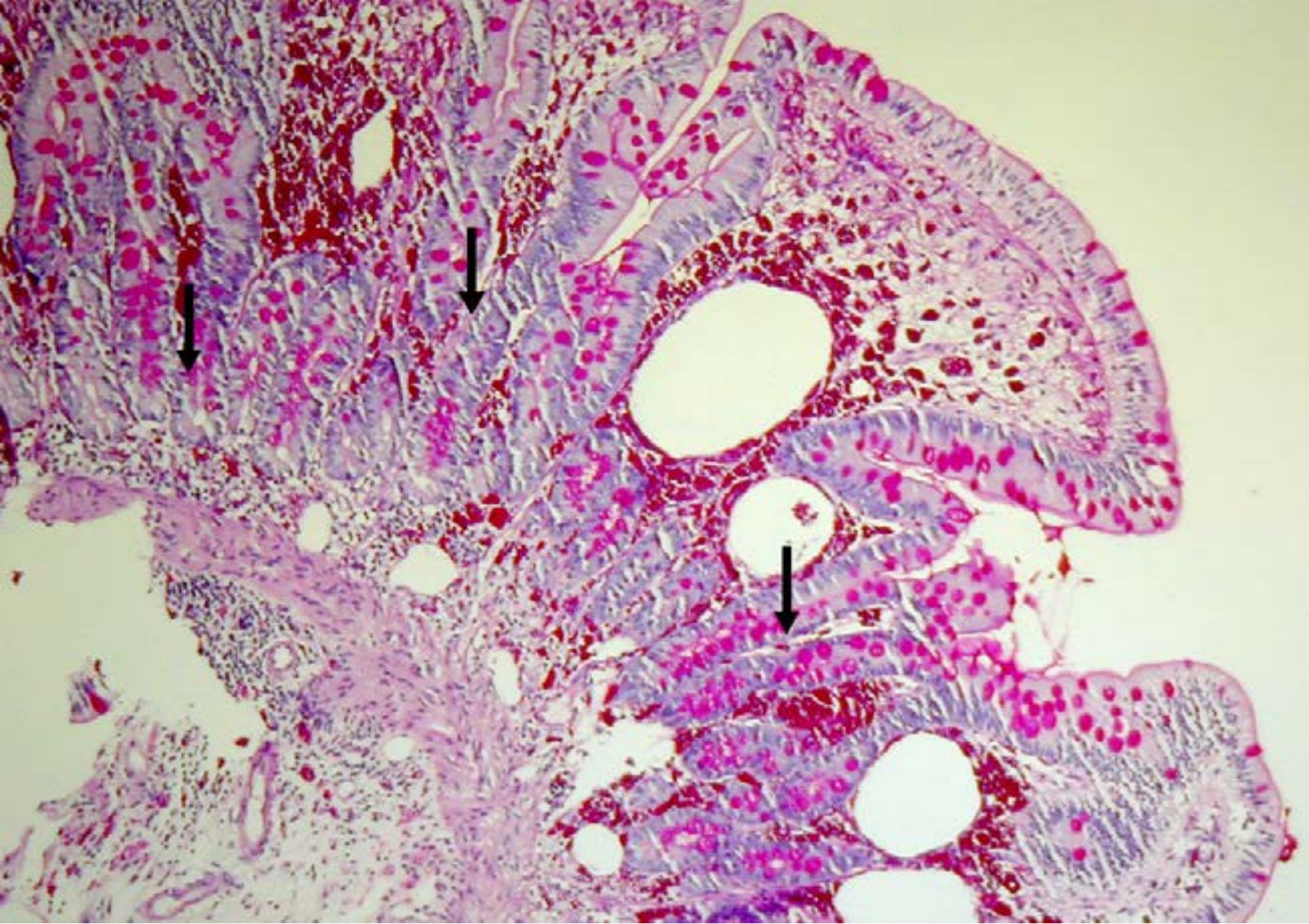
- *Tropheryma whipplei*
- 1949 : coloration PAS
- BGP intra-cytoplasmique (macrophages)
- 2000 : culture sur fibroblastes humains (Pr. RAOULT)

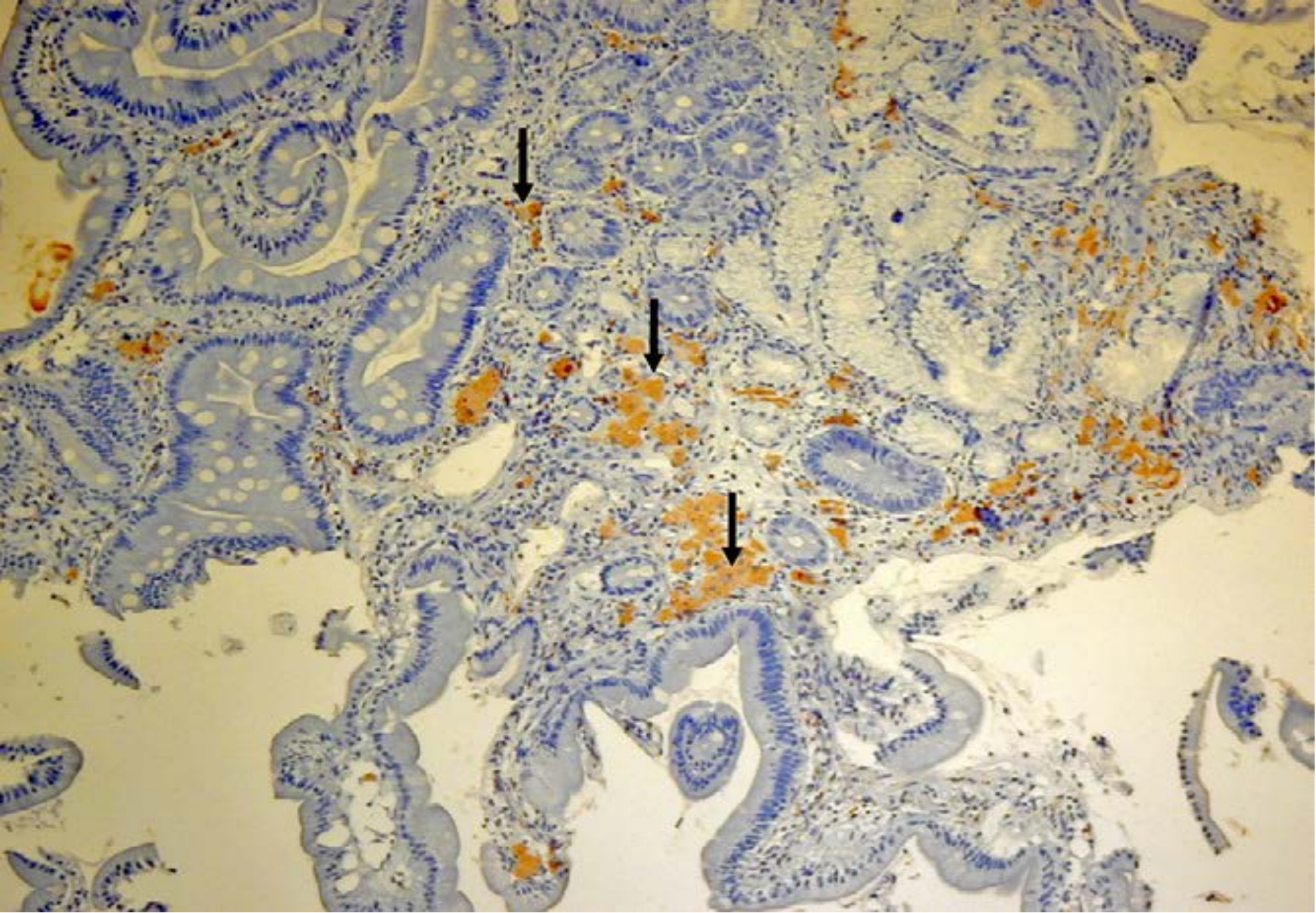
- **Epidémiologie**

- 1000 cas rapportés dans la littérature
- Sex ratio H/F : 5
- Age moyen : 40 ans
- Prédominance caucasienne
- Bactérie ubiquitaire de l'environnement
- **Portage +++** selles (France : 2-4 % population générale), salive (France : 0,2-2,2 %), duodéal → portages asymptomatiques

# Méthodes diagnostiques (1)

- **Biologie standard**
  - Syndrome inflammatoire
  - Malabsorption
- **Histologie optique / PAS**
  - Non spécifique
- **Immunohistochimie (MWC +++)**



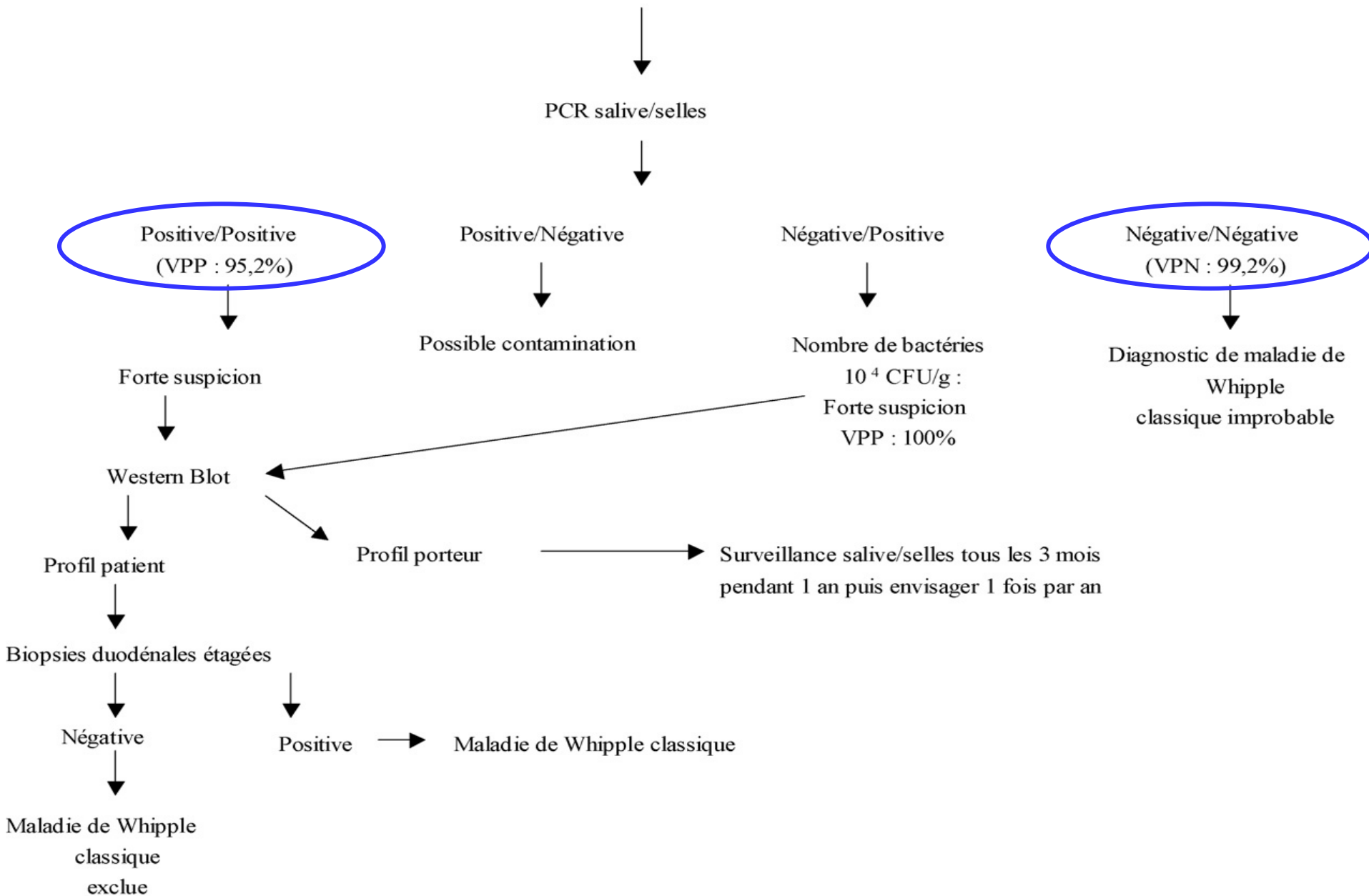


**Lagier *et al.* Médecine et maladies infectieuses 2010**

# Méthodes diagnostiques (2)

- **PCR**
  - Salive, selles, peau
  - Sang, LCR
  - Milieu spécifique
- **Sérologie**
  - Variabilité génomique
  - **Western Blot** : ≠ porteurs sains / malades
- **Culture**

# Suspicion de maladie de Whipple classique





# Quel traitement proposer ici ?

1. Doxycycline
2. Doxycycline + hydroxy chloroquine
3. Doxycycline + hydroxy chloroquine avec monitoring des dosages plasmatiques
4. Cotrimoxazole

# Quel traitement proposer ici ?

1. Doxycycline
2. Doxycycline + hydroxy chloroquine
3. Doxycycline + hydroxy chloroquine avec monitoring des dosages plasmatiques
4. Cotrimoxazole

# Traitement (1)

- **Sensibilité *in vitro***
  - Pénicillines G et A
  - Cyclines
  - Sulfaméthoxazole
  - Rifampicine
  - Aminosides
- **Résistance naturelle triméthoprime**
  - Absence de dihydrofolate réductase
- **Survie**
  - Acidification vacuoles intra-macrophagiques
  - Utilisation d'agents alcalinisants (hydroxy chloroquine)
- **Association hydroxychloroquine + cycline**
  - Seul traitement bactéricide

# Traitement (2)

- **Recommandations CNR**

- **Doxycycline + hydroxy chloroquine** (« gold standard »)
- Monitoring taux plasmatiques
  - Doxycycline : résiduelle > 4 µg/mL
  - Hydroxy chloroquine : 1,2 et 1,8 µg/mL
- Durée bithérapie 12 mois minimum
- Doxycycline à vie ensuite ?

- **Surveillance à vie +++**

- Clinique
- Biologique (dosages, PCR salive, selles, sang 3 mois)

# Suite histoire de la maladie

- **Maladie de Whipple dans sa forme classique**
  - Mis sous doxycycline et hydroxy chloroquine en janvier 2011
- **Transféré dans notre unité en mars 2011**

## **A la prise en charge**

- **Spondylodiscite multi étagée + sacro-illite bilatérale**



H

B

# Suite histoire de la maladie

- Transféré dans notre unité en mars 2011

## A la prise en charge

- Spondylodiscite multi étagée + sacro-illite bilatérale
- Pas d'argument pour endocardite
- Pas d'atteinte neurologique (IRM cérébrale : normale)

## Autres examens

- PCR Tw négatives (sang, salive, selles et LCR)
- *A posteriori* sur biopsie duodénale 11/2010 : immunohistochimie + et PCR -

# Suite histoire de la maladie

- **Avis CNR Marseille Janvier 2012**

- Traitement doxycycline (200 mg/j) + hydroxy chloroquine (600 mg/j), bithérapie au moins 1 an, puis doxycycline à vie
- Monitoring régulier doxycycline et hydroxy chloroquine

- **Suivi**

- Surveillance sans problème
- Régression spondylodiscite
- Dosages OK et PCR Tw de suivi -
- Mai 2012 : patient va bien, stop hydroxy chloroquine
- Puis perdu de vue...



# Suite histoire de la maladie

- **Octobre 2012**

- Récidive rectorragies
- Crises convulsives
- Autres signes neurologiques : confusion + dégradation des fonctions supérieures
- Prise de poids

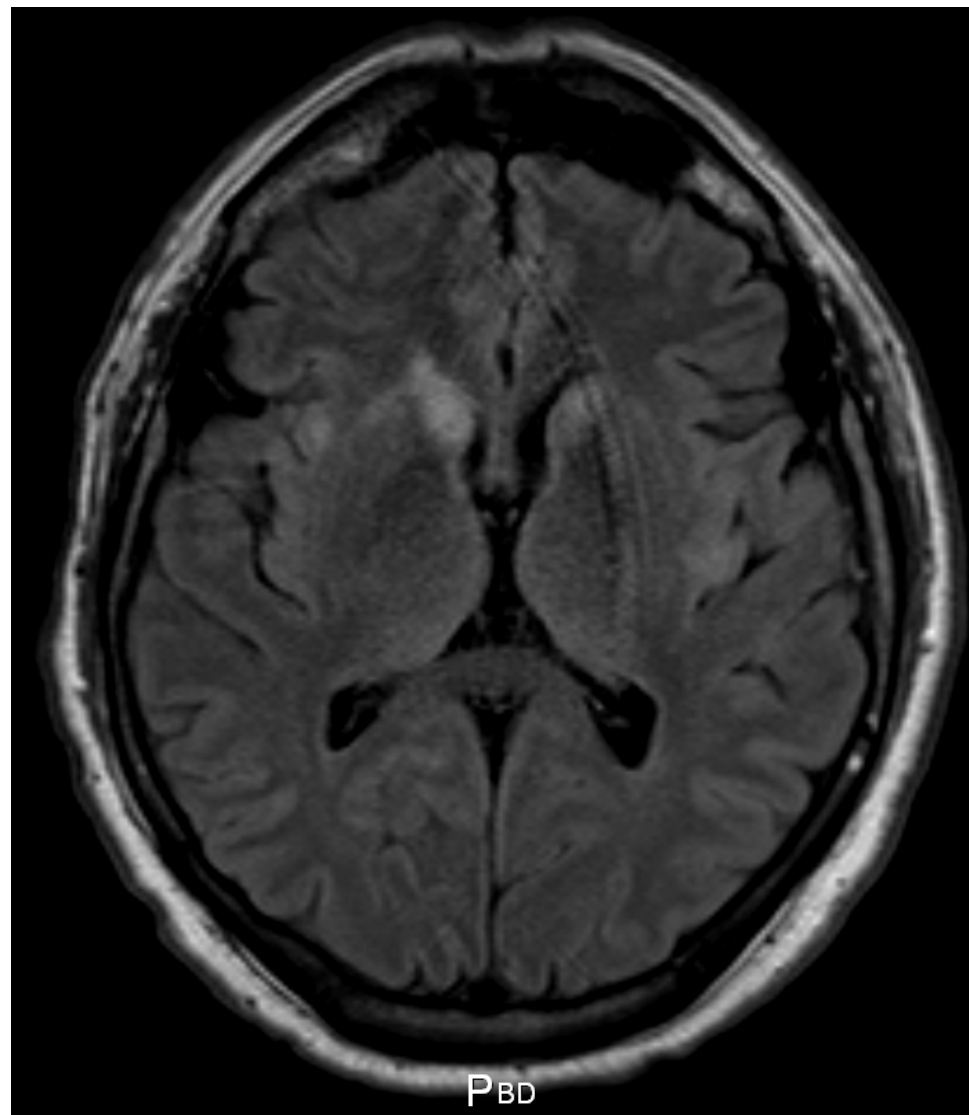
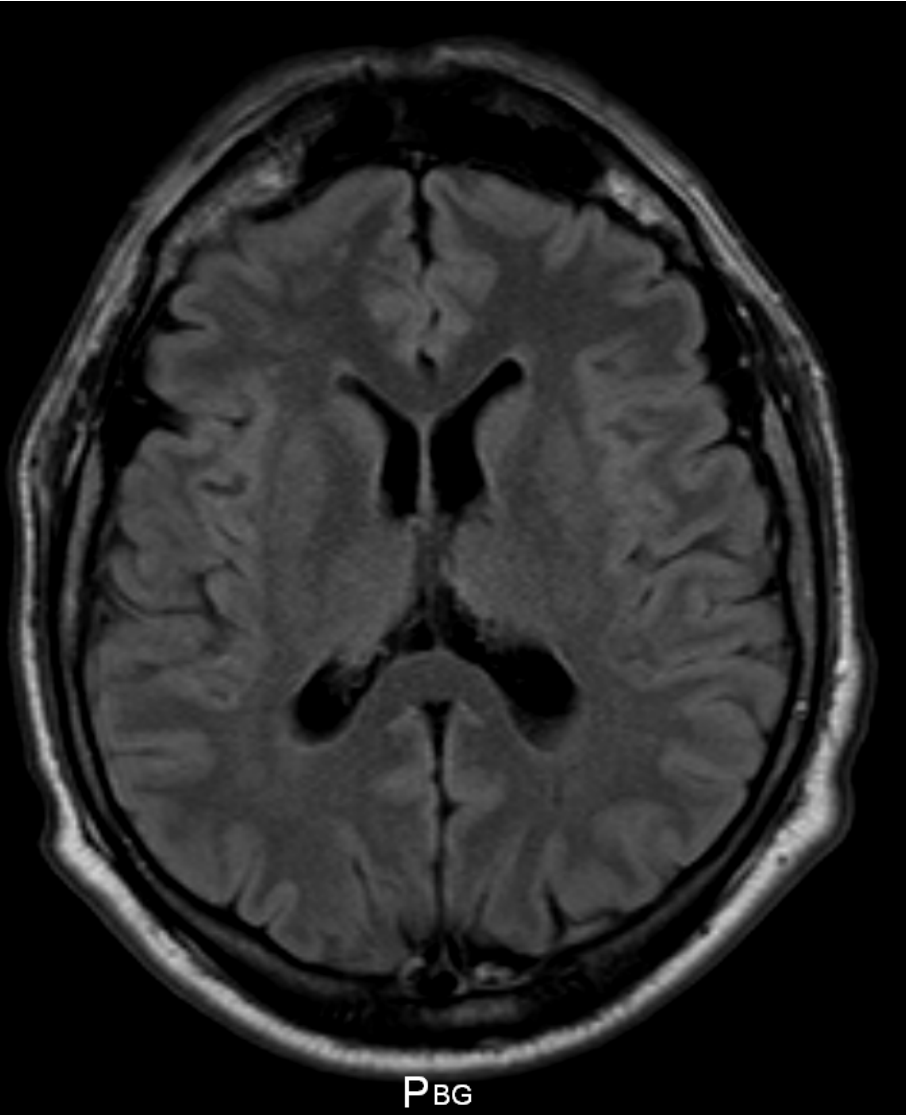
- **Nouvelle hospitalisation**

- Fibro-colo : hémorroïdes et biopsies PAS +
- PL : 9 éléments
- IRM : encéphalite limbique (signes radio + neuro)

# IRM cérébrale

Avant

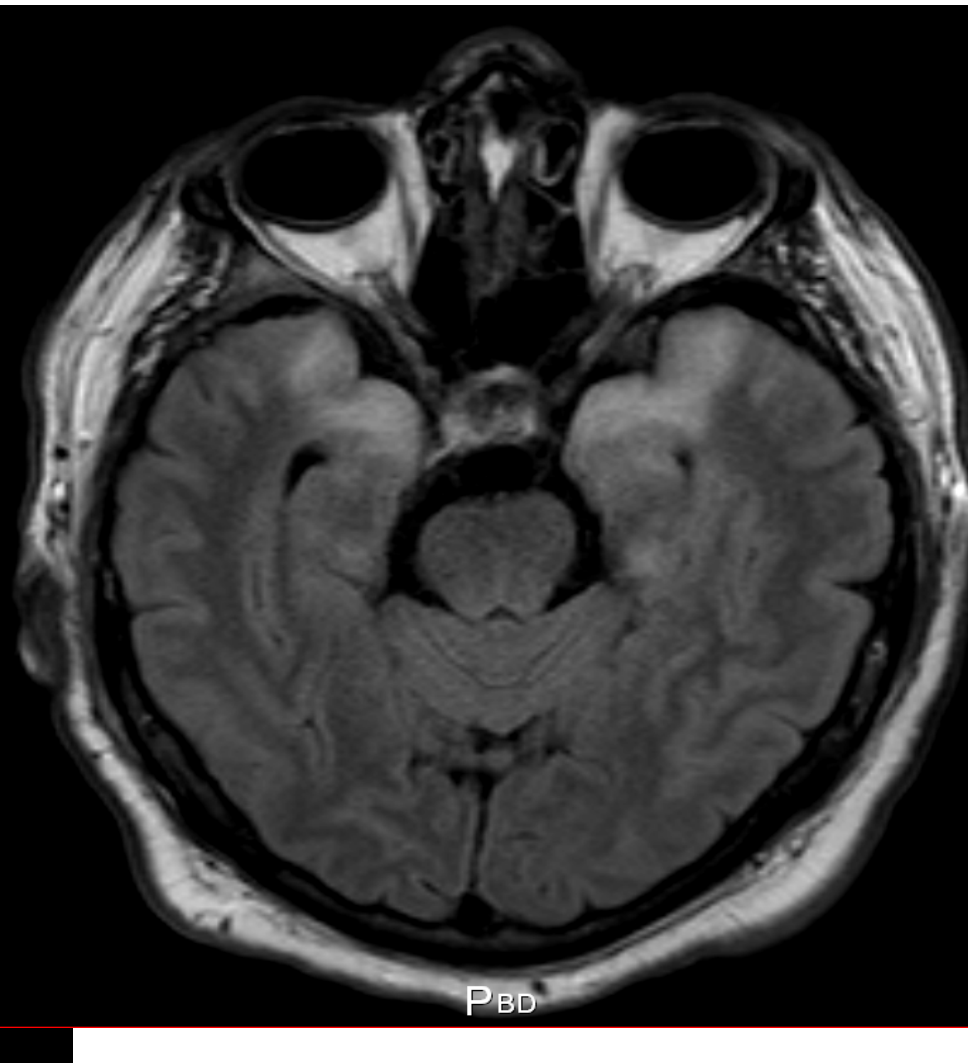
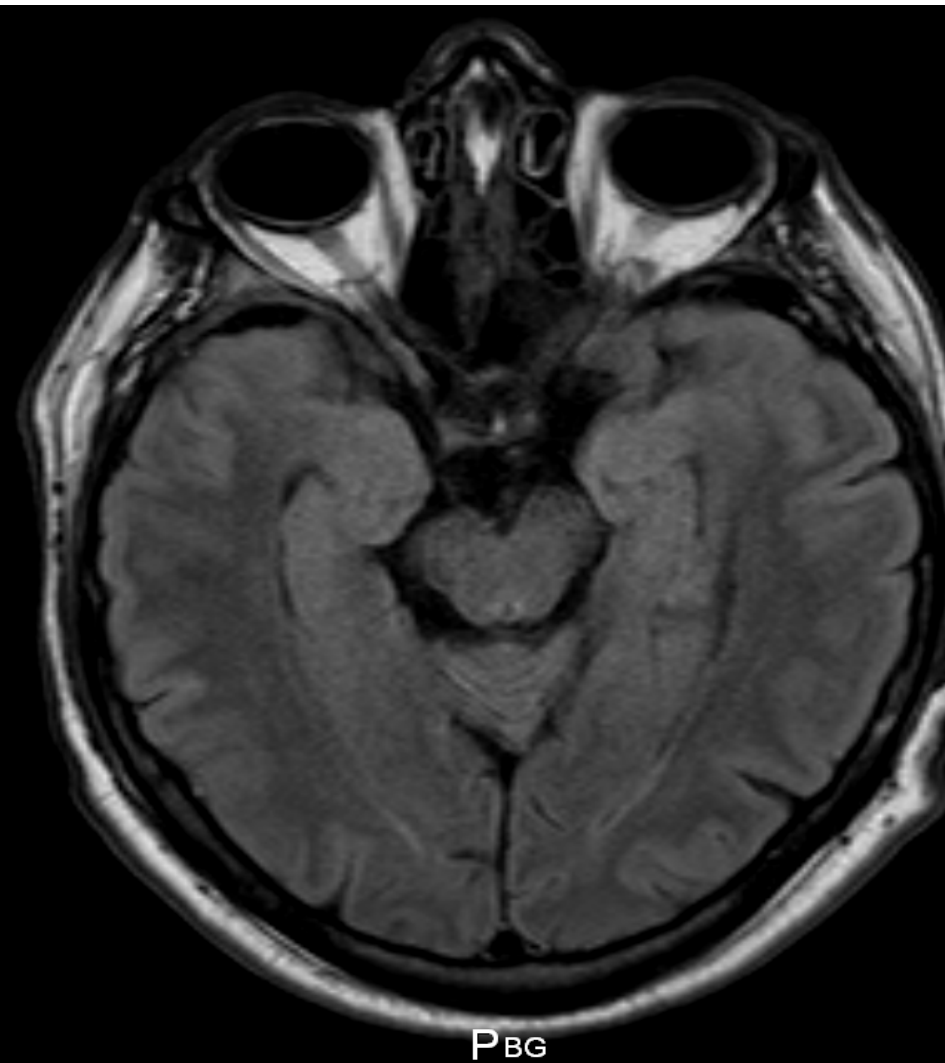
Après



# IRM cérébrale

Avant

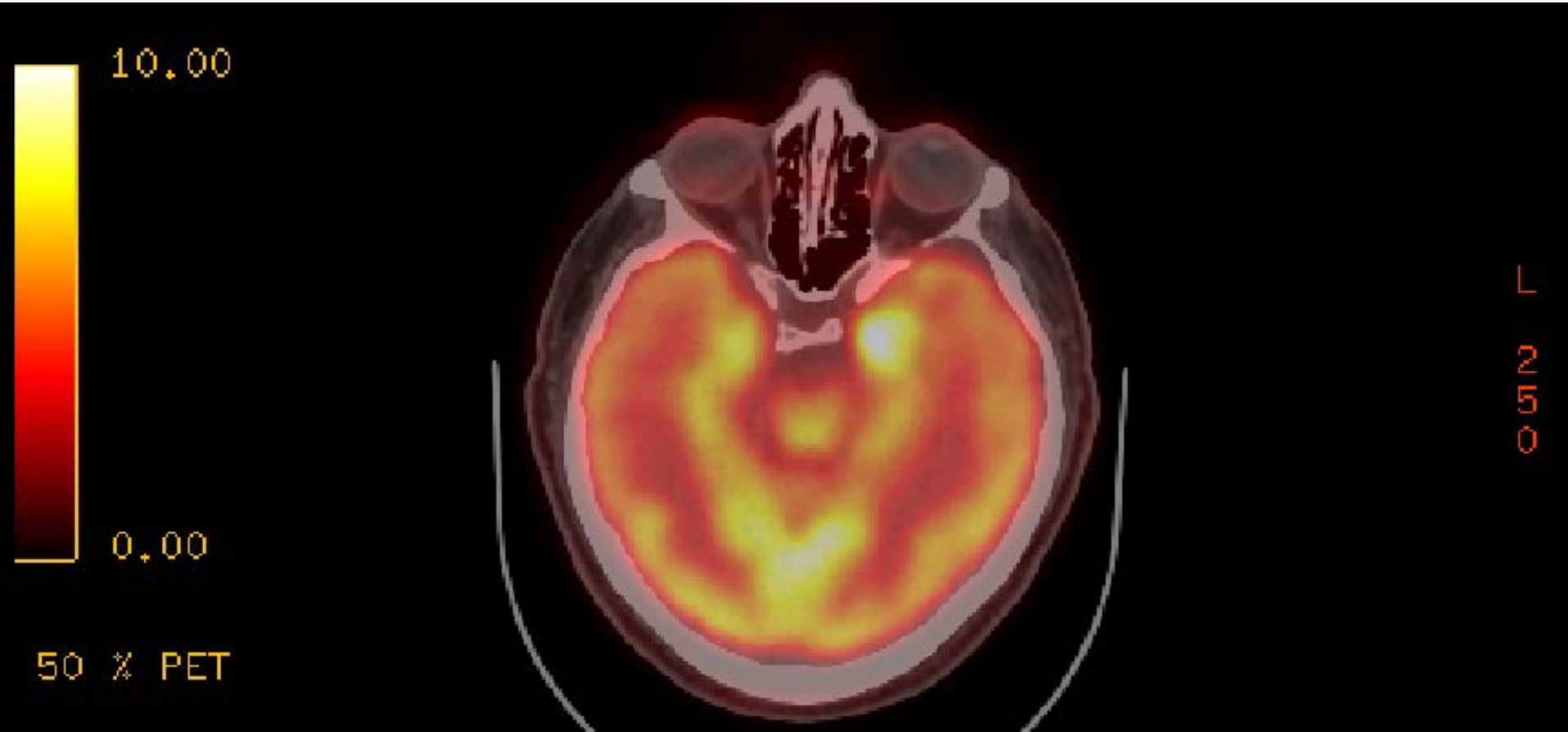
Après



## TEP-scan 6/12/12 - Pr. Ph. FERNANDEZ

« Hypermétabolisme focal temporal interne G, associé à un hypométabolisme modéré frontal, préfrontal, et temporal de façon bilatérale. L'hypermétabolisme n'est pas spécifique et peut se voir tant lors d'une localisation encéphalitique limbique qu'un foyer épileptogène actif.

Néanmoins, la **littérature rapporte un pattern d'hypermétabolisme temporal avec hypométabolisme du reste du cortex** qui pourrait entrer dans le cadre d'anomalies TEP-FDG de la maladie de Whipple »



# Suite histoire de la maladie

- **Octobre 2012**

- Récidive rectorragies
- Crises convulsives + confusion + dégradation des fonctions supérieures + prise de poids

- **Nouvelle hospitalisation**

- Fibro-colo : hémorroïdes et biopsies PAS +
- PL : 9 éléments
- IRM : encéphalite limbique
- TEP-scan
- PCR Tw sang, salive, selles, urines, LCR et biopsies digestives -
- Bilan immunologique et para-néoplasique négatif

# Concernant l'atteinte neurologique de la maladie de Whipple

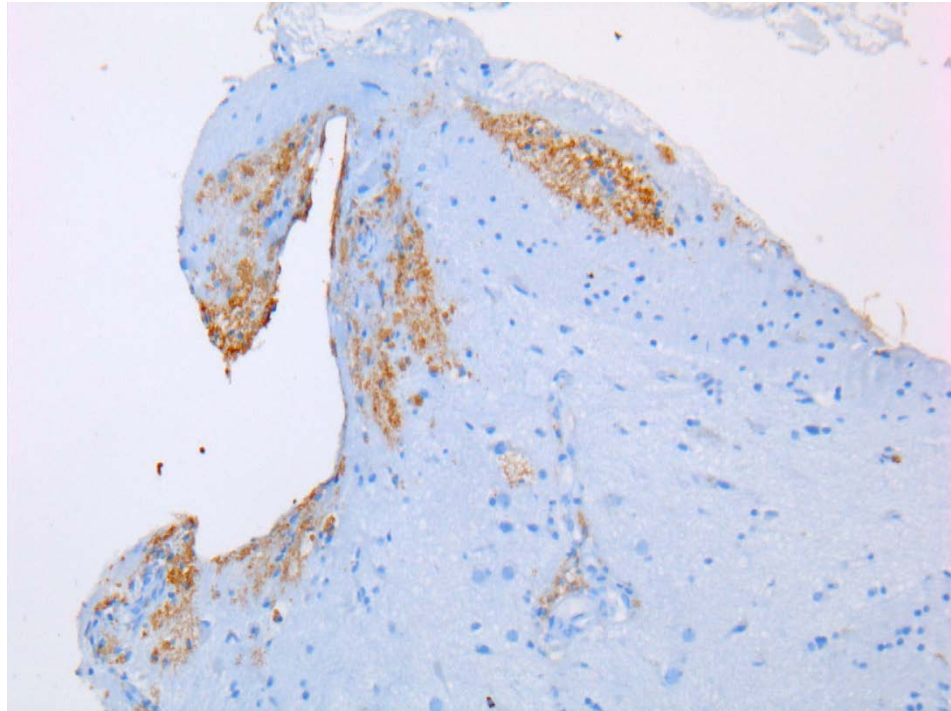
1. Une PCR négative dans le LCR exclue le diagnostic d'atteinte neurologique à Tw
2. La culture sur LCR est plus sensible que la PCR Tw
3. Une biopsie cérébrale stéréotaxique est ici à envisager
4. Une IHC doit être réalisée sur biopsie cérébrale
5. Une PCR Tw doit être réalisée sur biopsie cérébrale

# Concernant l'atteinte neurologique de la maladie de Whipple

1. Une PCR négative dans le LCR exclue le diagnostic d'atteinte neurologique à Tw
2. La culture sur LCR est plus sensible que la PCR Tw
3. Une biopsie cérébrale stéréotaxique est ici à envisager
4. Une IHC doit être réalisée sur biopsie cérébrale
5. Une PCR Tw doit être réalisée sur biopsie cérébrale

# Suite de l'histoire

- **Biopsie cérébrale décembre 2012**
  - IHC positive
  - PCR Tw positive



Immuno histochimie biopsie cérébrale positive  
Remerciements aux Drs JC. LAGIER et H. LEPIDI



# Atteinte neurologique (1)

- **Epidémiologie**

- Prévalence variable (6-60 %)
- **2 formes** : atteinte initiale dans le cadre d'une MWC ou rechute
- Atteinte neurologique isolée

- **Clinique**

- Troubles cognitifs
- Troubles psychiatriques
- Atteintes diverses : OPH, hypothalamiques, encéphalite limbique

- **PL**

- Systématique, même si patient asymptomatique
- PCR (manque de sensibilité), culture

# Atteinte neurologique (2)

- **Imagerie : IRM**

- Atrophie corticale
- Anomalies focales ou diffuses
- Faux négatifs

- **Biopsie cérébrale**

- Si doute diagnostique
- PAS, IHC, PCR

- **Traitement**

- **Doxycycline + hydroxy chloroquine**
- Diffusion BHE ? → oui : dosages sur biopsie réalisés pour notre patient et taux corrects
- Ne plus utiliser le cotrimoxazole (associé à rechutes)
- Autres schémas ? Association initiale de bêta-lactamines IV ?...

# Suite et fin de l'histoire

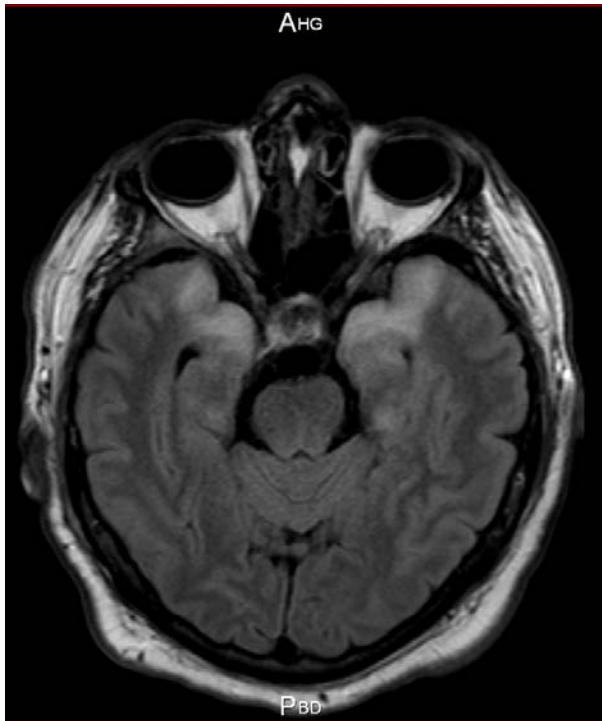
- **Traitement modifié (avis CNR)**

- Ceftriaxone à dose méningée
- Doxycycline augmentée à 600 mg/j (obésité) avec résiduelle à 5,1mg/L
- Hydroxy chloroquine à 600 mg/j (dosage à 1 mg/L)

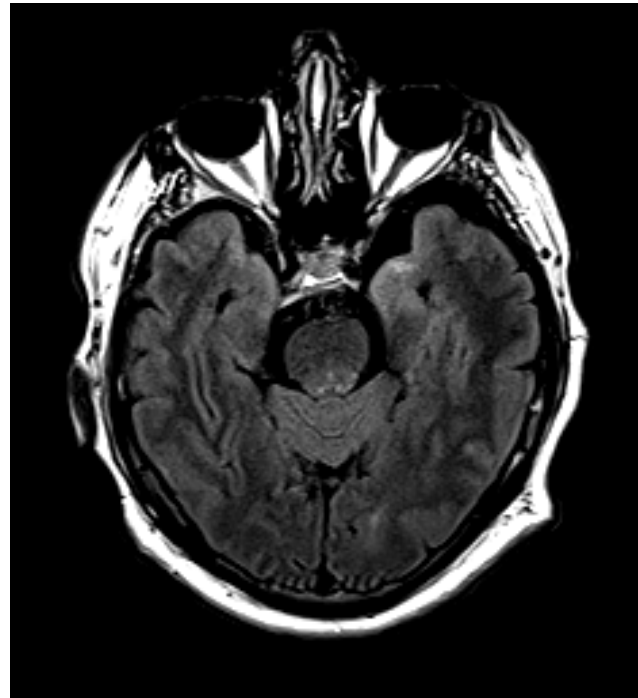
- **Evolution**

- Très bonne avec régression progressive des signes neurologiques (MMS 13/30 à S3, 16/30 à S5)
- Février 2013 : Arrêt ceftriaxone à S8
- Mars 2013 : IRM cérébrale OK

# Suite et fin de l'histoire



**Octobre 2012**



**Mars 2013**

S

e

• **Traitement**

- Ceftriaxor
- Doxyxcycl
- 5,1mg/L
- Hydroxy c



rec résiduelle à

.)

• **Evolution**

- Très bonne a
- Février 2013
- Mars 2013 :
- **Janvier 2014**
- très bien**



ogiques

charge tout va