

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 50

**MALADIE DE WHIPPLE :
POLYMORPHISME INSIDIEUX**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Othman CHARHI

Né le 25 Juillet 1987 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Tropheryma whipplei – Polymorphisme – Acide périodique de Schiff –
Polymérase-Chain-Réaction.

JURY

Mme. H. CHAHED OUAZZANI

Professeur de Gastro-Entérologie

Mme. S. EL HAMZAoui

Professeur de Microbiologie

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Mme. H. KRAMI

Professeur de Gastro-Entérologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mars, Avril et Septembre 1980

1. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam	Neurochirurgie
------------------------------	----------------

Mai et Octobre 1981

2. Pr. HAMANI Ahmed*	Cardiologie
3. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
4. Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

5. Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
6. Pr. BENOMAR M'hammed	Chirurgie-Cardio-Vasculaire
7. Pr. BENSOUHA Mohamed	Anatomie
8. Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
9. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI	Physiologie

Novembre 1983

10. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
11. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
12. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 13. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 14. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 15. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 16. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 17. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 18. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 19. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 20. | Pr. BENS Aid Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 21. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 22. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 23. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------------|
| 24. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 25. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 26. | Pr. CHAHED OUZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 27. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 28. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 29. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 30. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 31. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 32. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 33. | Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 34. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 35. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 36. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 37. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 38. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 39. | Pr. ADN AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 40. | Pr. AOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 41. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 42. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 43. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 44. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 45. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 46. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 47. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |

48. Pr. SEDRATI Omar*
49. Pr. TAZI Saoud Anas

Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

50. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
51. Pr. AZZOUZI Abderrahim
52. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
53. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
54. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
55. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
56. Pr. BENSOU DA Yahia
57. Pr. BERRAHO Amina
58. Pr. BEZZAD Rachid
59. Pr. CHABRAOUI Layachi
60. Pr. CHANA El Houssaine*
61. Pr. CHERRAH Yahia
62. Pr. CHOKAIRI Omar
63. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
64. Pr. KHATTAB Mohamed
65. Pr. OUAALINE Mohammed*
66. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
67. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

68. Pr. AHALLAT Mohamed
69. Pr. BENOUDA Amina
70. Pr. BENSOU DA Adil
71. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
72. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
73. Pr. CHRAIBI Chafiq
74. Pr. DAOUDI Rajae
75. Pr. DEHAYNI Mohamed*
76. Pr. EL HADDOURY Mohamed
77. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
78. Pr. FELLAT Rokaya
79. Pr. GHAFIR Driss*
80. Pr. JIDDANE Mohamed
81. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
82. Pr. TAGHY Ahmed
83. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

84. Pr. AGNAOU Lahcen
85. Pr. AL BAROUDI Saad

Ophtalmologie
Chirurgie Générale

86. Pr. BENCHERIFA Fatiha
87. Pr. BENJAARFAR Nouredine
88. Pr. BENJELLOUN Samir
89. Pr. BEN RAIS Nozha
90. Pr. CAOUI Malika
91. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
92. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
93. Pr. EL AOUDAD Rajae
94. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
95. Pr. EL HASSANI My Rachid
96. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
97. Pr. ERROUGANI Abdelkader
98. Pr. ESSAKALI Malika
99. Pr. ETTAYEBI Fouad
100. Pr. HADRI Larbi*
101. Pr. HASSAM Badredine
102. Pr. IFRINE Lahssan
103. Pr. JELTHI Ahmed
104. Pr. MAHFOUD Mustapha
105. Pr. MOUDENE Ahmed*
106. Pr. OULBACHA Said
107. Pr. RHRAB Brahim
108. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
109. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

110. Pr. ABBAR Mohamed*
111. Pr. ABDELHAK M'barek
112. Pr. BELAIDI Halima
113. Pr. BRAHMI Rida Slimane
114. Pr. BENTAHILA Abdelali
115. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
116. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
117. Pr. CHAMI Ilham
118. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae
119. Pr. EL ABBADI Najia
120. Pr. HANINE Ahmed*
121. Pr. JALIL Abdelouahed
122. Pr. LAKHDAR Amina
123. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Mars 1995

124. Pr. ABOUQUAL Redouane
125. Pr. AMRAOUI Mohamed

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale

126. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
127. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
129. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
130. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
131. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
132. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
133. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
134. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
135. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
136. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
137. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
138. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
139. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
140. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
141. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
142. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
143. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

144. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
145. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
146. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
147. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
148. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
149. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
150. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
151. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
152. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
153. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
154. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
155. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
156. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

157. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
158. Pr. BEN AMAR Abdesslem	Chirurgie Générale
159. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
160. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
161. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
162. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
163. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
164. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
165. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie

166. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
167. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
168. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
169. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
170. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
171. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
172. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
173. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
174. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
175. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

176. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
177. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
178. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
179. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
180. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
181. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
182. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
183. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
184. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

185. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
186. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
187. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

188. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
189. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
190. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
191. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
192. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
193. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
194. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
195. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
196. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
197. Pr. EL MOSTARCHID Brahimi*	Neurochirurgie
198. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
199. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
200. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
201. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
202. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
203. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie

204. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 205. Pr. TACHINANTE Rajae
 206. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

207. Pr. AIDI Saadia
 208. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 209. Pr. AJANA Fatima Zohra
 210. Pr. BENAMR Said
 211. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 212. Pr. CHERTI Mohammed
 213. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 214. Pr. EL HASSANI Amine
 215. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 216. Pr. EL KHADER Khalid
 217. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 218. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 219. Pr. HSSAIDA Rachid*
 220. Pr. LACHKAR Azzouz
 221. Pr. LAHLOU Abdou
 222. Pr. MAFTAH Mohamed*
 223. Pr. MAHASSINI Najat
 224. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 225. Pr. NASSIH Mohamed*
 226. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

227. Pr. ABABOU Adil
 228. Pr. BALKHI Hicham*
 229. Pr. BELMEKKI Mohammed
 230. Pr. BENABDELJIL Maria
 231. Pr. BENAMAR Loubna
 232. Pr. BENAMOR Jouda
 233. Pr. BENELBARHDADI Imane
 234. Pr. BENNANI Rajae
 235. Pr. BENOUACHANE Thami
 236. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 237. Pr. BERRADA Rachid
 238. Pr. BEZZA Ahmed*
 239. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 240. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 241. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 242. Pr. CHAT Latifa
 243. Pr. CHELLAOUI Mounia

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie

244. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
245. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
246. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
248. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
249. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
250. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
251. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
252. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
253. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
254. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
255. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
256. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
257. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
258. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
259. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
260. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
261. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
262. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
263. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
264. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
265. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
266. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
267. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

268. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
269. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
270. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
271. Pr. AOURLAH Aziz*	Gastro-Entérologie
272. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
273. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
274. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
275. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
276. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
277. Pr. BICHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
278. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
279. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
280. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
281. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
282. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
283. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
284. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
285. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique

286. Pr. HADDOUR Leila
287. Pr. HAJJI Zakia
288. Pr. IKEN Ali
289. Pr. ISMAEL Farid
290. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
291. Pr. KRIOUILE Yamina
292. Pr. LAGHMARI Mina
293. Pr. MABROUK Hfid*
294. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
295. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
296. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
297. Pr. OUJILAL Abdelilah
298. Pr. RACHID Khalid *
299. Pr. RAISS Mohamed
300. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
301. Pr. RHOU Hakima
302. Pr. SIAH Samir *
303. Pr. THIMOU Amal
304. Pr. ZENTAR Aziz*

Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

305. Pr. ABDELLAH El Hassan
306. Pr. AMRANI Mariam
307. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
308. Pr. BENKIRANE Ahmed*
309. Pr. BENRAMDANE Larbi*
310. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
311. Pr. BOULAADAS Malik
312. Pr. BOURAZZA Ahmed*
313. Pr. CHAGAR Belkacem*
314. Pr. CHERRADI Nadia
315. Pr. EL FENNI Jamal*
316. Pr. EL HANCHI ZAKI
317. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
318. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
319. Pr. HACHI Hafid
320. Pr. JABOUIRIK Fatima
321. Pr. KARMANE Abdelouahed
322. Pr. KHABOUZE Samira
323. Pr. KHARMAZ Mohamed
324. Pr. LEZREK Mohammed*
325. Pr. MOUGHIL Said

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire

- 326. Pr. NAOUMI Asmae*
- 327. Pr. SASSENOU ISMAIL*
- 328. Pr. TARIB Abdelilah*
- 329. Pr. TIJAMI Fouad
- 330. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

- 331. Pr. ABBASSI Abdellah
- 332. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
- 333. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
- 334. Pr. ALLALI Fadoua
- 335. Pr. AMAZOUZI Abdellah
- 336. Pr. AZIZ Nouredine*
- 337. Pr. BAHIRI Rachid
- 338. Pr. BARKAT Amina
- 339. Pr. BENHALIMA Hanane
- 340. Pr. BENHARBIT Mohamed
- 341. Pr. BENYASS Aatif
- 342. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
- 343. Pr. BOUKLATA Salwa
- 344. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
- 345. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
- 346. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
- 347. Pr. HAJJI Leila
- 348. Pr. HESSISSEN Leila
- 349. Pr. JIDAL Mohamed*
- 350. Pr. KARIM Abdelouahed
- 351. Pr. KENDOUCI Mohamed*
- 352. Pr. LAAROUSSI Mohamed
- 353. Pr. LYAGOUBI Mohammed
- 354. Pr. NIAMANE Radouane*
- 355. Pr. RAGALA Abdelhak
- 356. Pr. SBIHI Souad
- 357. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
- 358. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

- 400. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
- 401. Pr. AKJOUJ Said*
- 402. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
- 403. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
- 404. Pr. BENCHEIKH Razika
- 405. Pr. BIYI Abdelhamid*
- 406. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 431. Pr. SEFIANI Sana
 432. Pr. SOUALHI Mouna
 434. Pr. TELLAL Saida*
 435. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

436. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 437. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 438. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 439. Pr. BAITE Abdelouahed *
 440. Pr. TOUATI Zakia
 441. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 442. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 443. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale

450. Pr. GHARIB Nouredine
 451. Pr. TABERKANET Mustafa *
 452. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 459. Pr. MRANI Saad *
 460. Pr. GANA Rachid
 461. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUIFI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 470. Pr. ACHACHI Leila
 471. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
 496. Pr. EL OMARI Fatima
 497. Pr. MAHI Mohamed *
 498. Pr. RADOUANE Bouchaïb *
 499. Pr. KEBDANI Tayeb
 478. Pr. SIFAT Hassan *
 479. Pr. HADADI Khalid *
 480. Pr. ABIDI Khalid
 481. Pr. MADANI Naoufel
 482. Pr. TANANE Mansour *
 483. Pr. AMHAJJI Larbi *

Décembre 2008

484. Pr. TAHIRI My El Hassan*
 485. Pr. ZOUBIR Mohamed*

Mars 2009

486. Pr. BJIJOU Younes
 487. Pr. AZENDOUR Hicham *
 488. Pr. BELYAMANI Lahcen *
 489. Pr. BOUHSAIN Sanae *
 490. Pr. OUKERRAJ Latifa

Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique
 Psychiatrie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Réanimation médicale
 Réanimation médicale
 Traumatologie orthopédie
 Traumatologie orthopédie

Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation

Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie
 Cardiologie

491. Pr. LAMSAOURI Jamal *
 492. Pr. MARMADE Lahcen
 493. Pr. AMAHZOUNE Brahim *
 494. Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 495. Pr. BOUNAIM Ahmed *
 496. Pr. EL MALKI Hadj Omar
 497. Pr. MSSROURI Rahal
 498. Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 499. Pr. BOUI Mohammed *
 500. Pr. KABBAJ Nawal
 501. Pr. FATHI Khalid
 502. Pr. MESSAOUDI Nezha *
 503. Pr. CHAKOUR Mohammed *
 504. Pr. DOGHMI Kamal *
 505. Pr. ABOUZAHIR Ali *
 506. Pr. ENNIBI Khalid *
 507. Pr. EL OUENNASS Mostapha
 508. Pr. ZOUHAIR Said*
 509. Pr. L'kassimiHachemi*
 510. Pr. AKHADDAR Ali *
 511. Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 512. Pr. AGADR Aomar *
 513. Pr. KARBOUBI Lamya
 514. Pr. MESKINI Toufik
 515. Pr. KABIRI Meryem
 516. Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 517. Pr. BASSOU Driss *
 518. Pr. ALLALI Nazik
 519. Pr. NASSAR Ittimade
 520. Pr. HASSIKOU Hasna *
 521. Pr. AMINE Bouchra
 522. Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 523. Pr. KADI Said *

Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

524. Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 525. Pr. ERRABIH Ikram
 526. Pr. MOSADIK Ahlam
 527. Pr. ALILOU Mustapha
 528. Pr. KANOUNI Lamya
 529. Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 530. Pr. DARBI Abdellatif*
 531. Pr. EL HAFIDI Naima
 532. Pr. MALIH Mohamed*

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie

533. Pr. BOUSSIF Mohamed*
534. Pr. EL MAZOUZ Samir
535. Pr. DENDANE Mohammed Anouar
536. Pr. EL SAYEGH Hachem
537. Pr. MOUJAHID Mountassir*
538. Pr. BOUAITY Brahim*
539. Pr. LEZREK Mounir
540. Pr. NAZIH Mouna*
541. Pr. LAMALMI Najat
542. Pr. ZOUAIDIA Fouad
543. Pr. BELAGUID Abdelaziz
544. Pr. DAMI Abdellah*
545. Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

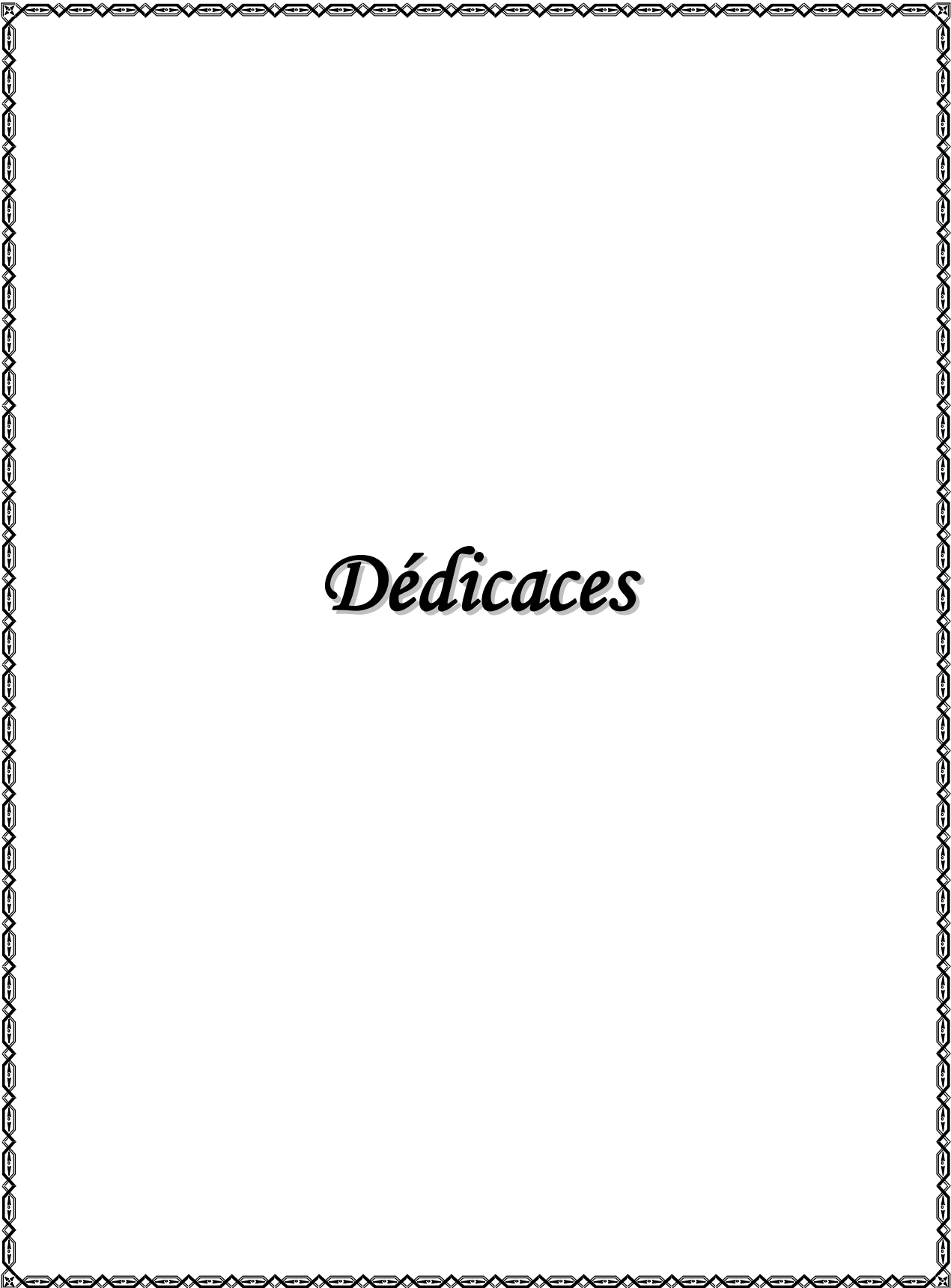
*** Enseignants Militaires**

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCI Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
 Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Génétique Humaine
 Microbiologie
 Biochimie
 Physiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biotechnologie0
 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Dédicaces

Au Nom de Dieu Clément et Miséricordieux,

Je dédie cette thèse :

A mon très cher père Abdellah

Aucun mot ne saurait exprimer l'admiration et le profond respect que j'ai pour toi. Ceci est le fruit de tes encouragements, de ton amour et de tes innombrables sacrifices pour faire de moi quelqu'un de meilleur. Tu m'as transmis ta force de travail, ton sérieux, ton perfectionnisme, mais aussi ta grande sensibilité. En témoignage de mon immense admiration, mon profond amour et de ma grande reconnaissance pour tout ce que tu as fait pour moi depuis ma naissance et tout au long de ces longues années. Je te dois tout, et j'implore le tout puissant de te prêter longue vie et bonne santé pour que je puisse te combler de bonheur.

A ma très chère mère Naima

Je ne peux te dédier ce travail puisqu' il t'est dû. Sans toi, sans ton affection, ton dévouement, tes sacrifices, tes conseils et tes prières, je n'aurais jamais pu poursuivre cette voie. Tu as su être la lumière qui guide mes pas, la couverture qui me protège du froid, la force qui m'entoure de ses bras .Tu as su être tout simplement ma maman chérie. Tu m'as transmis ta sagesse, ta sensibilité et ta grandeur d'âme .Aucune phrase ne saurait exprimer le profond amour inconditionnel que je te porte et la grande reconnaissance pour tous les sacrifices que tu as consentis pour faire de moi ce que je suis. Que dieu te garde et te procure santé, bonheur et longue vie pour que je puisse te combler à mon tour et te rendre fière de moi.

A la mémoire de mon grand père paternel Khalifa

A la mémoire de mon grand père maternel Driss

A la mémoire de ma grand mère paternelle Fatma

Que vos âmes reposent en paix, j'espère que là ou vous êtes vous êtes fier de votre progéniture.

A la mémoire de ma si jeune tante Soumaya, loins des mes yeux, mais très proche de mon cœur. Repose en paix ma chère tante.

A ma grand mère maternel maimouna, tu m'as offert amour et tendresse, tu nous as tous bercé dans tes bras quand nous étions petits, merci !

A ma grande sœur Hind .A celle qui a toujours été là pour moi. A la sœur parfaite, mon modèle d'excellence, mon anapath adorée.

A mon frère Youssef ; même loins de nous; Je crois profondément en toi et je sais que je peux toujours compter sur toi. Tu apporte joie et bonne humeur à la famille ; Je suis fier de toi mon frangin!

A ma sœur Sarah, à la plus forte personnalité que je connaisse, je suis tellement fier de toi, je t'aime ma sœur adorée!

A ma sœur Houda, te voir grandir si vite m'attriste, douceur de la vie, je te souhaite tout le bonheur du monde!

*A mon beau-frère Saleh le plus gentil beau frère madridista sur terre,
merci pour tout.*

*A ma petite nièce Nour "Ma petite chèvre de Monsieur Seguin " que
j'aime de tout mon cœur ! La nouvelle arrivée de la famille, je n'oublierai
jamais le réconfort que tu m'apportes ! Tu es notre petit trésor. Tu es un petit
rayon de soleil !*

A Najia qu'on adore

A tous mes oncles et leurs femmes,

A toutes mes tantes et leurs maris,

A tous mes cousins et cousines,

A mon cousin Soufiane, ami pour toujours.

A mes meilleurs amis :

*Salim et Anass, nous serons toujours la "sweedish house mafia", ensemble
pour le meilleur et pour le pire, vous comptez énormément pour moi.*

*Driss, cela ne fait que 3 ans que je te connais mais j'ai l'impression de te
connaître depuis une éternité, tu es un frère pour moi.*

A mes meilleures amies : Safiyah (Tipiw), Oumama ,Nouha.

A mes amis Selmane, Sanae, Youssef, Hasna, Kenza Dr, Kenza Da, Sarah, Ayoub, Othman, Mohamed, Kenza B...

A la Mémoire de Fatima Bzioui, Camarade de stage, collègue de travail, jeune interne de la promotion mai 2011 de chez qui on a hérité le nom de notre promotion d'internat, que ton âme repose en paix,

A tous les internes

Aux médecins du service d'ophtalmologie A

A tous ceux que j'aime...

A decorative border composed of a repeating geometric pattern of small diamonds and squares, enclosing the central text.

Remerciements

À Notre Maître Et Président De Thèse

Madame le professeur : Ouazzani Chahed Houria.

Professeur de hépato-gastro-enterologie au C.H.U à Rabat

L'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaines.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime.

A Notre Maître Et Rapporteur De Thèse

Madame le professeur : Sakina El Hamzaoui

Professeur de microbiologie au C.H.U de Rabat.

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes au choix du sujet de cette thèse.

Pour votre sens de l'humour, votre charisme, votre sympathie, et votre disponibilité.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible et votre compétence à toutes les étapes de ce travail. Veuillez accepter mes sincères remerciements de même que le témoignage de mon profond respect.

A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame le professeur : Mimoun Zohdi

Professeur agrégé de microbiologie C.H.U de rabat.

Nous avons été touchés par la bienveillance et la cordialité de votre accueil.

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.

C'est pour nous l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A Notre Maître Et Juge De Thèse

Madame le professeur : Krami Hayat ennoufous.

Professeur agrégé d'hépatogastro-entérologie C.H.U de Rabat.

Nous avons été touchés par la grande amabilité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans notre jury.

Cet honneur que vous nous faites est pour nous l'occasion de vous témoigner respect et considération.

Soyez assuré de nos remerciements sincères.



Liste des illustrations



Images:

- Image 1:** Aspect microscopique (optique et électronique) d'une biopsie duodénale d'un sujet atteint de la maladie de Whipple
- Image 2:** Aspects endoscopique et histologique de la muqueuse duodénale chez un malade atteint de MW
- Image 3 :** Image du *T.whipplei* obtenu par microscopie électronique à transmission: taille de la barre 200nm
- Image 4.** Coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) positive d'une biopsie duodénale d'un malade atteint d'une MW($\times 100$)
- Image 5** Immunohistochimie spécifique réalisée avec des anticorps polyclonaux de lapin anti-*T. whipplei* montrant la présence de *T. whipplei* à partir d'une biopsie duodénale réalisée chez un patient atteint d'une maladie de Whipple ($\times 100$).

Figures schématique:

- Figure schématique 1** de la corrélation entre la clinique et le facteur immunitaire dans la maladie de Whipple
- Figure schématique 2** : Principe de l'immunohistochimie
- Figure schématique 3** :Exemple d'identification moléculaire après séquençage de l'ADNr 16S
- Figure schématique 4**: Western-blot utilisant une protéine déglycosylée de 110 kDa permettant de différencier chez les sujets ayant une PCR *T. whipplei* positive dans les selles, les patients atteints d'une maladie de Whipple (à gauche) des patients porteurs asymptomatiques (à droite).
- Figure schématique 5** : Screening des malades suspects de la maladie de Whipple

Tableaux:

- Tableau 1** Historique concernant MW et *T. Whipplei* [165]
- Tableau 2** : Manifestations cliniques de la maladie de Whipple selon 5 séries [14]
- **Tableau 3**: Prélèvement à effectuer en cas de suspicion de la maladie Whipple [22]
- **Tableau 4** Critères diagnostic des infections à T. Whipplei [51]
- Tableau 5** : Prélèvements à effectuer en cas de suspicion d'infection isolée à T.whipplei en fonction du contexte clinique [165]
- **Tableau 6** : Surveillance des patients atteints du *T. Whipplei* [165]

ANNEXE

Images:

-Image 6 : Marquage à l'or colloïdal

-Image 7 : Analyse des résultats de l'immunohistochimie

Figure schématique:

-Figure schématique 5 Système d'amplification du signal

Liste des abréviations:

-MW	: Maladie de Whipple
-T. Whipplei (i)	: Trophyerma Whipplei(i)
-ARNr	: Acide désoxyribonucléique ribosomique
-Mbase	: Mégabase
-ADN	: Acide désoxyribonucléique
-PAS	: Acide périodique de Shiff
-ITS	: espaceur interne transcrit
-rpoB	: gène codant la sous-unité bêta de l'ARN polymérase
-PCR	: Polymerase chain reaction
-HLA	: human leukocyte antigen
-IRIS	: Immune-reconstitution syndrom
-IgM IgA	: Immunoglobuline M A
-SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquise
-IL-16 (2)	: interleukine 16 (2)
-Anti-TNF	: anti-tumor nécrosis factor
-Nm	: nanomètre
-Ag	: antigène
-RT-PCR	: transvers polymerase chain reaction
-MEM	: Milieu Minimum Essentiel

-CNR	: centre national de référence
-µg	: microgramme
-ml	: millilitre
-Kda	: kilodalton
-LCR	: liquide céphalo-rachidien
-IHC	: immunohistochimie
-VPP	: valeur prédictive positive
-VPN	: valeur prédictive négative
-MWC	: maladie de Whipple classique
-BS	: bilan sanguin standard
-BDU	: biopsie duodénale
-ETT	: échographie transthoracique
-ETO	: échographie transoesophagienne
-ATB	: Antibiotiques
-AC	: Anticorps
-PBS	: Tampon phosphate salin
- NaCl	: Chlorure de sodium
- KCl	: chlorure de potassium
- NaH ₂ PO ₄	: monosodium phosphate
- NaHCO ₃	: sodium bicarbonate



Sommaire



I-Introduction	1
II-Historique	3
III-Epidémiologie	8
1-Agent pathogène	9
1-1 Caractéristiques morphologiques et tinctoriales.....	9
1-2 Caractérisation moléculaire	10
2-Réservoir	12
3- Répartition géographique	14
4- Réceptivité.....	15
IV-Aspects physiopathologiques et pathogéniques	17
1-La maladie de Whipple : une maladie bactérienne?	18
2-La maladie de Whipple :Une maladie dysimmunitaire?	19
2-1-Les anomalies lymphocytaire	20
2-2-Les anomalies macrophagiques.....	21
V- Aspects cliniques	24
A-Clinique	28
1- Maladie de Whipple classique	28
1-1 Les signes articulaires.....	28
1-2 Les signes digestifs	30
1-3 Les signes neurologiques.....	31
1-4 Les autres manifestations	33
2. Endocardite isolée.....	34
3-Infection neurologique	36

4- Ophtalmologique	37
5- Autres atteintes	38
6-Les formes associées à un(e)	38
B- Diagnostic positif	38
1-Diagnostic non spécifique	38
1-1 Echantillons à prélever en cas de suspicion de la maladie de Whipple	38
1-2 Biologie standard	39
1-3 Endoscopie	41
1-4 Microscopie électronique	42
1-5 Histologie par coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS)	44
2-Diagnostic spécifique, rôle du Centre national de référence en France (CNR)	46
2-1 Direct par immunohistochimie	46
2-2 Direct par biologie moléculaire	48
2-3 Culture	51
2-4 Indirect par la sérologie	52
3-Stratégie diagnostic	53
3-1 Critères diagnostics	53
3-2 Screening des patients suspects d'une maladie de Whipple classique	57
C-Diagnostic différentiel	59
1-Etape clinique	59
2-Devant un syndrome de malabsorption	59

3-Dans les formes monosymptomatiques	60
VI-Traitement	61
A-Sensibilité de T. whipplei aux antibiotiques	62
B-Propositions thérapeutiques du Centre national des références français	64
1-MW classique et infections à sans atteinte neurologique	64
2-MW classique et infections à T. whipplei avec atteinte neurologique	64
3-Tolérance-surveillance du traitement	64
4- Durée du traitement et critères d'arrêt.....	65
5-Surveillance.....	66
6- Le traitement symptomatique	66
7- Évolution.....	68
7-1 Échec immédiat sous traitement.....	68
7-2 Échec tardif sous antibiothérapie	69
7-3 Rechute (notamment neurologique) après l'arrêt du traitement.....	69
7-4 Résistance	70
7-5 Évaluation du régime thérapeutique proposé	70
VII-Propylaxie	71
VIII- Perspectives d'avenir	73
IX-Conclusion	75
X-Résumé	77
XI- Annexe	81
XII-Références bibliographiques	99



I-Introduction



Maladie de Whipple (MW); infection bactérienne, systémique due au *Tropheryma Whipplei*; auparavant rare mais devenant de plus en plus fréquente. Elle touche particulièrement les caucasiens, son diagnostic repose sur l'anatomopathologie ainsi que la biologie moléculaire. Son traitement fait appel aux antibiotiques.

Le problème réside en le polymorphisme de cette maladie, en effet la multiplicité de sa symptomatologie peut facilement faire égarer le diagnostic et par conséquent, retarder la prise en charge thérapeutique entraînant une progression implacable vers le décès.

L'objectif de notre mise au point est de nous amener à :

- Penser à la MW devant un polymorphisme clinique chez un sujet jeune.
- Maîtriser le diagnostic clinique et paraclinique.
- Traiter correctement le germe et la maladie.



II-Historique



-En **1907**, George Hoyt Whipple, un pathologiste américain, a décrit le cas d'un patient de 36 ans, présentant des arthralgies migratrices, de la diarrhée avec un syndrome de malabsorption, un amaigrissement et des adénopathies mésentériques. Le patient est décédé de sa 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].

Dès la première description de la maladie, Whipple rapporta la présence de bâtonnets de 2 nm de long présents principalement dans des vacuoles de macrophages mais il n'en tient pas compte [1].

-En **1947**, donc 40 ans plus tard, le premier diagnostic avant le décès du patient a été réalisé [2].

-En **1952**, l'efficacité du chloramphénicol a été rapportée par Paulley. [3]

-En **1960**, Cohen et al. décrivent en microscopie électronique à partir de prélèvements de patients des structures atypiques ressemblant à des bactéries [4].

-**De 1907 à 2000**, différentes séries cliniques ont été rapportées dans la littérature (environ 1000 cas décrits) [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].

-En **1992**, le précédent travail fût confirmé par Relman et al.[7] et a amené au premier nom de la bactérie *Tropheryma whippelii*, 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].

-En **1999** les progrès de la biologie moléculaire ont permis de séquencer partiellement cette bactérie [9].

-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 [10]. 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 [11.12;13].

-En **2003**, les génomes complets de deux souches différentes de *T. whipplei* ont été séquencés [15;16] 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 [16].

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 [17].

-En 2008, 24 génotypes différents de la bactérie ont été découverts, suite à l'extraction de l'ADN de 39 souches, issues de prélèvements (patients et porteurs sains), [18] de sujets originaires d'Europe (France, Suisse, Allemagne, Italie, Autriche) et du Canada. C'est là que les chercheurs sont arrivés à la conclusion, qu'il existe une grande variabilité génétique du *T. whipplei* et qu'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.

Au final, 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 [19]. Lors de sa caractérisation, son nom officiel a été modifié pour *T. whipplei* [20].

La MW est principalement connue pour donner des arthralgies associées à des troubles digestifs, notamment une diarrhée chronique [21;22;23,24;25]. 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* [25,26], responsables de différentes entités cliniques mais qu'il existait également des porteurs sains de cette bactérie.

Tableau 1 Historique concernant MW et *T. Whipplei* [165]

DATE	Avancée	Personne
1907	Première description de la maladie	Whipple
1949	Développement de la coloration au PAS pour le diagnostique	Paulley
1952	Premier cas rapport montrant l'efficacité de l'antibiotique	Chears and Ashworth
1961	Microscopie électronique montrant la présence des bactéries dans les macrophages	Yardley and Hendrix
1991	Séquençage partielle de l'ARN16S d'une bactérie jusque la inconnue	Wilson et al.
1992	Confirmation de la séquence de l'ARN 16S ribosomique Premier nom de la bacteria Trophyrema Whippleii	Relmann et al.
2000	Première culture du bacille responsable de la maladie de Whipple	Raoult et al.
2001	Première caractérisation phénotypique du Whipple Nouveau nom: Trophyrema Whipplei	La Scola et al.
2003	Séquençage complet de deux génomes provenant de deux différentes souches de Whipplei	Bentley et al. Raoult et al.
2008	Découverte de la grande variabilité génétique de la bactérie et de la non existence de relation entre un tableau clinique et un génotype	Liw, Fenollar et al.



III-Epidémiologie



1-Agent pathogène :

1-1 Caractéristiques morphologiques et tinctoriales

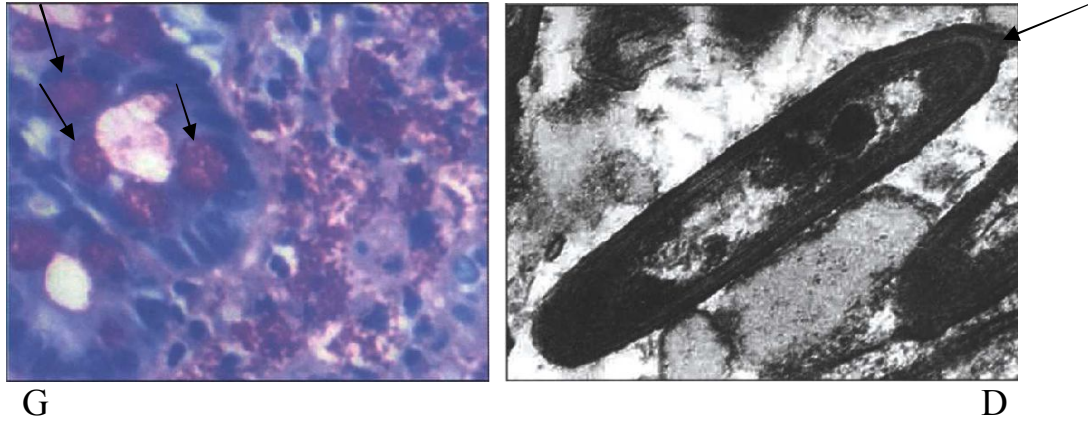


Image 1: Aspect microscopique (optique et électronique) d'une biopsie duodénale d'un sujet atteint de la maladie de Whipple

-A Gauche (G): microscopie optique d'une biopsie duodénale digérée par des diastases et colorées par l'acide périodique de Schiff (PAS), dans les macrophages les inclusions Magenta représentent les parois cellulaires de *T. Whipplei* et partiellement dégradés.

-A Droite (D) : microscopie électronique d'une biopsie duodénale, montrant la paroi cellulaire tri lamellaire caractéristique de *T. Whipplei*.

L'étude de l'agent responsable de la MW est restée très limitée jusqu'à récemment, car les milieux de culture utilisés en routine dans les laboratoires de microbiologie clinique ne permettent pas l'isolement de *T. whipplei* [27].

En l'absence de cultures fiables, sa caractérisation était essentiellement basée sur l'analyse morphologique des bactéries au microscope optique et sur différentes propriétés de coloration.

La coloration à l'argent montre des bacilles mesurant approximativement 0,2 x 2 micromètres, à coloration Gram négative ou positive (selon les auteurs) et non acido-alcool résistants.

La coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) est fortement positive, même lorsque les bactéries sont à l'intérieur des macrophages (Image 1 gauche).

L'analyse par microscopie électronique montre une ultra structure particulière de la paroi cellulaire, considérée comme spécifique de *T. whipplei*. La paroi cellulaire présente trois zones de densité électronique distinctes :

- Une fine couche externe de forte densité,
- Une couche intermédiaire de faible densité et
- Une fine couche interne de forte densité, entourant étroitement la membrane cytoplasmique (Image 1 droite) [28]

1-2 Caractérisation moléculaire

Le développement des outils moléculaires dans les laboratoires cliniques a ouvert de nouvelles perspectives concernant la détection d'agents infectieux non cultivables directement dans les échantillons biologiques des patients.

Les premières caractérisations moléculaires de *T. whipplei* ont été réalisées en utilisant pour cible l'acide ribonucléique de la petite sous-unité ribosomale (ARNr 16S), un gène domestique présent chez toutes les bactéries. L'ARNr 16S est composé de régions conservées au cours de l'évolution alternant avec des régions plus variables, parfois spécifiques de l'agent infectieux [29,30].

L'amplification de bacilles non identifiés présentant une coloration au PAS positive, (présents dans les biopsies d'intestin grêle prélevées chez des patients présentant la maladie de Whipple classique) a été réalisée à l'aide d'amorces complémentaires de régions d'ADN conservées chez toutes les espèces bactériennes [31, 32,33].

Les produits de cette PCR à large spectre dite, universelle, ont ensuite fait l'objet d'une analyse comparative de leurs séquences nucléotidiques : les séquences amplifiées à partir des biopsies ont été comparées aux séquences déterminées antérieurement pour un grand nombre d'organismes bactériens.

Les séquences obtenues à partir de différents patients atteints de maladie de Whipple et sans lien épidémiologique étaient quasiment identiques entre elles et présentaient une similitude avec celles des *Actinobacteria*.

Cependant, *T. whipplei* était clairement distinct de toute autre espèce connue [34,31].

Basées sur l'information donnée par les séquences, plusieurs amorces ciblant des régions spécifiques de *T. whipplei* ont été choisies à des fins diagnostiques [35,36,37].

D'autres approches à large spectre ont permis de définir des cibles alternatives correspondant à des amorces spécifiques de *T. whipplei*, comprenant celles utilisées pour analyser l'espaceur interne transcrit (ITS) de rARNr 16S-23S [38], le domaine III de l'ARNr 23S [39,40] et le gène hsp65, codant la protéine de choc thermique de 65 kD [41.]. Des cibles de PCR supplémentaires, comme le gène codant la sous-unité beta de l'ARN polymérase (rpoB) [42,] ont

été obtenues par marche génomique à partir d'ADN bactérien extrait de co-cultures fibroblastiques de *T. whipplei*.

Ces extraits permirent finalement à deux équipes scientifiques indépendantes de déterminer la séquence complète du génome de deux souches différentes de *T. whipplei* [43,16].

Les caractères les plus intrigants du génome de *T. whipplei* sont :

- Sa petite taille (moins d'une megabase),
- Des processus détériorés ou manquants pour la biosynthèse de 16 acides aminés
- La présence de motifs répétés capables de réguler l'expression de protéines de surface, représentant un moyen d'échappement bactérien aux défenses de l'hôte.

2-Réservoir

T. whipplei est une bactérie ubiquitaire de l'environnement notamment retrouvée dans les égouts en Allemagne [44] 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 [45,46].

Plus précisément en France, ce portage a été estimé entre 2 à 4% dans la population générale [46] contre 12% chez les égoutiers de fond [46]. En Autriche, 26% des égoutiers ont été détectés comme porteurs sains de la bactérie dans les selles [45].

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 [47]. 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 [48], mais il existait des faux positifs. En effet, en 2007, il a été montré que les amorces utilisées, permettaient également l'amplification de *Capnocytophaga gingivalis* et *Actinomyces odontolyticus*, ce qui explique (en raison de l'absence de séquençage systématique lors de ce travail) la fréquence des faux positifs [49].

En France, le portage asymptomatique est évalué à 0,2% dans la population générale et à 2,2% chez les égoutiers [46]. Les personnes porteuses de la bactérie dans la salive le sont aussi dans les selles.

Concernant les PCR *T. whipplei* positives dans des biopsies duodénales de sujets sains, si certaines équipes ont retrouvé une positivité chez environ 5% des sujets [50], des travaux plus récents basés sur une PCR quantitative en temps réel ont montré une prévalence en France d'environ 0,25% [51] et de 0% aux États-Unis [52].

On remarque donc que *T. whipplei* semble être une bactérie banale présente de façon ubiquitaire dans l'environnement, très résistante même au glutaraldéhyde [53]. Une des hypothèses actuelles est que *T. whipplei* est probablement transmise par le péril fécal ou par la salive.

3- Répartition géographique

Le nombre de cas de MW rapportés dans la littérature est d'environ 1000 [54], mais aucune estimation précise de la fréquence de la maladie n'est disponible.

La répartition est mondiale mais il sembler exister une grande variabilité géographique de la prévalence des infections à *T.whipplei*. En France, il existe également une prévalence variable, la région Rhône-Alpes étant l'une des régions de plus forte prévalence d'endocardite à *T. whipplei* (données non publiées).

Le taux de contagion au Sénégal a été évalué à 44% des enfants de moins de 8ans [55] le pathogène peut donc constituer un problème de santé publique majeur en Afrique dans les années à venir pour une maladie qui était considérée comme rare, cantonnée aux pays du Nord.

Au Maroc, le centre d'épidémiologie à rabat ne dispose pas actuellement de donnée épidémiologique concernant la MW .En effet peu de travaux lui ont été consacrés du fait de sa rareté.

Quelques observations ont été rapportés dont un cas parmi 100 cas de diarrhées chroniques observés en Médecine C du CHU Avicenne entre 1979 et 1981, ainsi que 2 observations parmi 153 cas en Médecine A entre 1981 et 1990 sans pour autant avoir la certitude de diagnostic ; la maladie de Whipple

n'est considéré que comme un diagnostic à évoquer devant des diarrhées chroniques inexplicables et est rapidement écartée.

4- Réceptivité

L'infection paraît plus fréquente chez les agriculteurs et les professions qui s'y rapprochent. 86% des patients sont des hommes et 97% sont Caucasiens [54]. La maladie touche surtout l'homme d'âge moyen avec un âge au début des symptômes articulaires de 40,3 ans en moyenne (extrêmes : 15–75 ans) [25]

Des cas au sein d'une même famille ont été exceptionnellement rapportés et un terrain génétique est suggéré par la très forte prédominance masculine et l'association à l'antigène HLA-B2 dans 28% des observations [56]. En effet, 2 allèles : DRB1*13 et DBQ1*06 ont été retrouvés comme étant un facteur de risque de survenue de la maladie de Whipple dans de longues études réalisées sur le système HLA [57.]

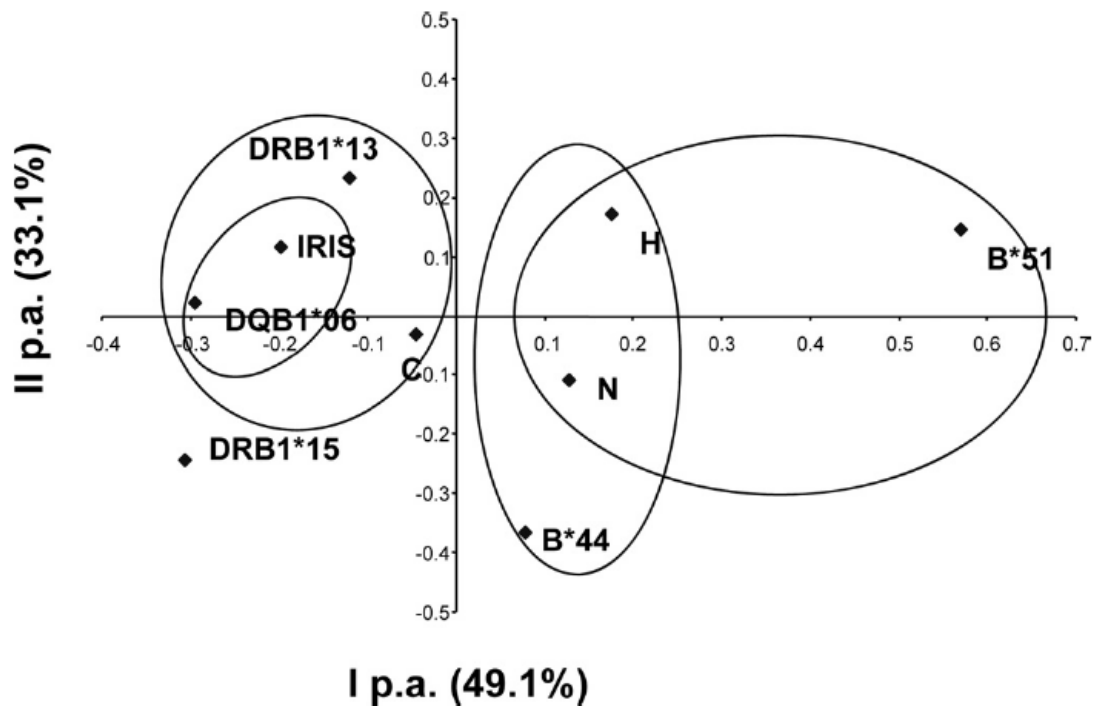


Figure schématique 1 de la corrélation entre la clinique et le facteur immunitaire dans la maladie de Whipple. A noter que plus les gènes sont proches, plus les manifestations cliniques sont nombreuses

L'axe verticale sépare 2 blocs de covariables :

- Du côté gauche certains allèles HLA classe II sont associés à la forme classique.
- Du côté droit, certains allèles HLA classe I sont associés aux formes cardiaques et neurologiques.

IRIS : Immune-reconstitution syndrome [57]

*IV-Aspects
physiopathologiques et
pathogéniques*

La pathogénie reste l'un des points les plus obscures de la maladie et fait l'objet actuellement de nombreux travaux de recherche. En effet la MW représente actuellement un exemple unique d'une maladie associant d'une part une invasion bactérienne et d'autre part une réaction macrophagique considérable. Cette double particularité est à l'origine des 2 hypothèses pathogéniques invoquées : L'hypothèse infectieuse et l'hypothèse immunologique.

1-La maladie de Whipple : une maladie bactérienne?

L'examen au microscope optique après la coloration de GRAM retrouve habituellement la présence de nombreux corpuscules intra et extracellulaires, le plus souvent GRAM positifs. Ces données sont corroborées par les résultats de la microscopie électronique, qui montre la présence de bactéries dans le chorion et les macrophages de tout l'organisme. Ceci a conduit de nombreux auteurs à rechercher et à identifier le ou les germes qui peuvent être à l'origine de la maladie et il s'agit le plus souvent de *corynébactérium*, de *streptocoque* ou d'*haemophilus* et qui ont été parfois identifiés dans les extraits d'anses jéjunales ou de ganglions mésentériques et parfois même à partir d'hémocultures ou de matériel autopsique.

Le polymorphisme des germes retrouvés, le fait qu'ils appartiennent le plus souvent à la flore saprophyte, la rareté de la MW et sa prédominance masculine sont des éléments contre la nature infectieuse de la maladie. Cependant la réponse favorable de la maladie au traitement antibiotique laisse penser que la MW fait intervenir plusieurs facteurs pathogéniques et parmi eux l'élément bactérien. En faveur de cette hypothèse la réponse incomplète observée parfois sous antibiothérapie et la persistance de granulations P.A.S

positives dans le chorion intestinal de malades recevant une antibiothérapie prolongée. Ceci a été à l'origine de la seconde hypothèse pathogénique.

2-La maladie de Whipple : Une maladie dysimmunitaire?

Comme nous venons de le voir, l'étiologie primitivement bactérienne de la MW ne paraît pas pouvoir être affirmée sans réserve. La responsabilité d'un désordre immunitaire à l'origine de la maladie ne peut être exclue en raison des perturbations observées à chaque étape de la réponse immunitaire. Dans un premier temps, on avait cru trouver une explication dans la diminution des plasmocytes du chorion intestinal. En fait l'immunité humorale reste intacte chez ces malades, en effet des modifications des taux d'immunoglobulines sériques sous forme d'une augmentation des Immunoglobulines (Ig) A et une diminution modérée des Ig M ont été rapportées mais elles restent réversibles après institution du traitement antibiotique. Par ailleurs les plasmocytes de la muqueuse intestinale sont habituellement retrouvés en quantité normale mais ils sont refoulés en profondeur par l'infiltration macrophagique, sans qu'il y ait de dépôts de complément ou d'immunoglobulines au sein de la muqueuse intestinale et sans production d'auto-anticorps.

Cette théorie immunologique semble être confortée par l'existence d'un "modèle" en pathologie animale. En effet si les tentatives d'inoculation du matériel P.A.S positif ou de *corynébactérium* à l'animal ont toujours échoué, il existe curieusement chez le chien une maladie qui se rapproche de la MW par de nombreux caractères [58].

Cette affection qui réalise un aspect de pseudo-recto-colite hémorragique avec de volumineuses adénopathies mésentériques, se caractérise

histologiquement par la présence dans le chorion de la muqueuse colique de macrophages chargés de substance P.A.S positive. Or cette affection réagit peu au traitement antibiotique montrant ainsi que le facteur bactérien n'est pas le seul élément de la maladie.

2-1-Les anomalies lymphocytaire

A l'inverse de l'immunité humorale, l'immunité à médiation cellulaire est très perturbée au cours de la MW même lorsqu'une antibiothérapie est instaurée. De nombreux auteurs se sont intéressés au dysfonctionnement des lymphocytes. C'est ainsi qu'une lymphopénie est habituellement retrouvée, elle régresse lentement sous traitement et la proportion des lymphocytes T avant et après traitement reste basse [59]. Les tests cutanés révèlent une anergie à un grand nombre d'antigènes et certains auteurs ont noté que le rejet des homogreffes cutanées s'effectuait lentement lors de la phase évolutive mais aussi lors de la phase de rémission de la maladie. De plus il existe une diminution de la transformation des lymphocytes T en présence de phytohéماغglutinine ou de concanavaline A. Enfin le phénotype HLA B27 serait plus fréquent dans la MW par rapport à la population générale

En réalité les altérations de la fonction lymphocytaire sont retrouvées de façon inconstante et à des degrés très variables et ne font pas l'unanimité de tous les auteurs. Pour cette raison l'étude des sous populations lymphocytaires dans la MW est actuellement entreprise par quelques équipes afin de déterminer avec précision l'existence ou non d'une anomalie des lymphocytes T au cours de la maladie.

2-2-Les anomalies macrophagiques

Représentent en fait les arguments les plus solides et les plus décisifs en faveur de l'étiologie dysimmunitaire de la MW C'est ainsi que, la présence de particules P.A.S positives et des résidus bactériens indique une anomalie macrophagique.

La surveillance sous antibiotiques de patients atteints de la MW montre que, malgré une guérison clinique, des altérations macrophagiques peuvent persister plusieurs années. Or, on sait que les macrophages jouent un rôle pivot dans la régulation de la réponse immunitaire, ceci tient à la fois à leur fonction de phagocytose, à leur fonction de transformation de l'antigène et à leur fonction sécrétoire. Celle-ci comporte la libération de lysozymes, de protéases, des facteurs du complément, de facteurs activateurs ou inhibiteurs de la fonction lymphocytaire. Ainsi donc les macrophages peuvent soit activer soit au contraire inhiber les réponses lymphocytaires suite à une agression antigénique. D'un autre côté il n'est pas sans intérêt de noter que le *Corynebactérium Parvum* qui donne une infection intra macrophagique peut inhiber la fonction lymphocytaire. Les études histo-chimiques montrent également une augmentation considérable de l'activité phosphatasique acide au sein des macrophages même chez les malades traités. Par ailleurs la microscopie électronique montre la persistance pendant plusieurs années de résidus d'enveloppes bactériennes dont les caractéristiques tinctoriales ne s'atténuent que très lentement. Ceci évoque fortement un trouble de la digestion de l'antigène dont la nature reste actuellement à définir.

L'ensemble de ces données suggère un dysfonctionnement du macrophage. Celui-ci pourrait être secondaire à :

- Une invasion bactérienne susceptible d'inhiber la fonction lysosomiale de la cellule.
- Un défaut d'activation du macrophage par les lymphocytes T.
- Un dysfonctionnement primitif du macrophage.

Il est intéressant d'ailleurs de rapprocher les anomalies histologiques observées dans la MW de celles que l'on a rapportées dans "la granulomatose septique" et encore plus récemment dans les "pseudo-WHIPPLE" du SIDA où le déficit immunitaire est parfait. Il ne semble pas que l'on doive s'arrêter à l'hypothèse de la lipodystrophie qui a été initialement soulevée par WHIPPLE et pas plus à celle d'une thésaurismose par surcharge en glycoprotéines.

Ainsi donc l'existence d'un défaut primitif ou secondaire portant sur la fonction Macrophagique permet d'expliquer de façon satisfaisante à la fois la présence dans les macrophages des corpuscules de SIERACKI et les anomalies immunologiques observées. Ce déficit macrophagique serait induit par un ou plusieurs germes.

La MW représente donc un exemple supplémentaire quasi expérimental de dysfonctionnement du macrophage, une des pistes de recherche actuelle est de comprendre pourquoi une grande partie de la population est exposée à *T. whipplei* mais qu'il n'y a que certaines personnes présentant probablement des facteurs immunologiques et génétiques prédisposant qui développent la maladie [60].

Les macrophages jouent un rôle central dans la physiopathologie de la MW [61]. Ils infiltrent massivement les tissus des malades [62], les bactéries pouvant se multiplier dans les macrophages et dans les monocytes [63].

La réplication de *T. whipplei* est dépendante de l'apoptose des macrophages, celle-ci jouant également un rôle majeur dans la dissémination des bactéries [63,64].

L'expression de l'IL-16 joue un rôle dans l'apoptose des macrophages [65,66]. Les anticorps neutralisant l'IL-16 inhibent la croissance de la bactérie dans les macrophages [63].

Les taux sériques d'IL-16 sont, par ailleurs, corrélés à l'activité de la maladie et redeviennent normaux chez les patients efficacement traités [63].

Par ailleurs, un défaut de production de l'IL-12 pourrait entraîner un dysfonctionnement des macrophages, car il entraîne un défaut de production d'interféron gamma et ainsi un défaut d'activation des macrophages. La phagocytose des bactéries se déroule alors normalement, mais la dégradation des bactéries ne peut avoir lieu [67]

Ces déficits favoriseraient donc une réponse immunitaire de type humorale, au détriment d'une réponse immunitaire de type cellulaire efficace [67].



V- Aspects cliniques



T. whipplei est responsable d'un large spectre d'entités cliniques. Hormis les porteurs asymptomatiques, la bactérie est non seulement mise en cause dans la MW classique (qui est caractérisée par une atteinte histologique de l'intestin grêle définie par la positivité de la coloration périodique de Schiff et/ou d'une immunohistochimie anti-*T. whipplei*), mais également dans des infections localisées à *T. whipplei* telles que l'endocardite, l'atteintes neurologiques, l'uvéite, les adénopathies, les manifestations ostéo-articulaires et l'atteinte pulmonaire.

La suspicion du diagnostic de MW est difficile et les diagnostics différentiels sont fréquents.

Les pathologies inflammatoires rhumatismales sont les diagnostics erronés les plus fréquemment portés mais des pathologies variées peuvent prêter à confusion avec la MW comme :

- La maladie cœliaque,
- La sarcoïdose,
- Les lymphomes,
- La maladie d'Addison
- Diverses maladies neurologiques [25].

La maladie de Whipple évolue le plus souvent en deux phases [25], le passage entre ces deux étapes pouvant être accéléré par un traitement immunosuppresseur, principalement les corticoïdes et les anti-TNF alpha [68,69].

Le délai moyen entre les deux phases, prodromale et phase d'état, est estimé en moyenne à six ans [25].

L'élément clinique clé de la phase initiale semble être les arthralgies mais d'autres signes divers et non spécifiques sont possibles.

Les signes classiques de la phase d'état sont l'amaigrissement et/ou la diarrhée mais d'autres manifestations pouvant toucher l'ensemble des organes sont possibles [25].

Tableau 2 : Manifestations cliniques de la maladie de Whipple selon 5 séries [14]

	Kelly et Weisiger	Maizel et al.	Dobbins	Fleming et Wiesner	Vital et al.
Année	1963	1970	1987	1988	1997
Nombre de patients	95	19	114	29	52
Sexe (% homme)	89	95	88	79	73
Âge moyen au diagnostic (extrêmes)	47 (11–64)	48 (33–62)	49 (20–67)	54 (34–70)	55 (20–82)
Durée moyenne des symptômes articulaires avant le diagnostic (mois) (extrêmes)	NS	NS	NS	105,6 (6–312)	NS
Arthralgies/artrites (%)	67	90	65	82	83
Diarrhée (%)	84	72	78	75	85
Amaigrissement (%)	NS	100	95	89	85
Fièvre (%)	37	55	38	54	19
Adénopathies (%)	41	55	52	54	66
Hyperpigmentation (%)	NS	36	47	54	15
Manifestations neurologiques (%)	NS	42	7	43	21
Manifestations oculaires (%)	NS	11	27	4	10
Pleurésie (%)	14	NS	NS	7	10
Vitesse de sédimentation > 30 mm/1 h (%)	NS	NS	NS	70	77
moyenne (mm/1 h)				47	48
NS : non signalé.					

A-Clinique

1- Maladie de Whipple classique

La MW classique est caractérisé par l'atteinte histologique de l'intestin grêle. Typiquement, les signes cliniques sont articulaires et digestifs mais un ensemble d'autres organes peuvent être touchés [70.].

1-1 Les signes articulaires

L'atteinte articulaire touche plus de deux tiers des patients 65 à 90% des cas [71,72,73,74]. Fréquemment, les patients rapportent de longues histoires d'arthralgies migratrices et intermittentes (de quelques heures à quelques jours, au maximum de 2 semaines) ; plusieurs études ont montré que des arthropathies réfractaires au traitement par agents biologiques compliqués tardivement de manifestations viscérales sévères ont conduit au diagnostic de la MW [75].

Le rhumatisme de la MW intéresse avant tout les articulations périphériques. L'implication de l'axe pelvi-rachidien n'est pratiquement jamais isolée et ne s'observe que dans le 1/3 des cas [76]. Toute articulation périphérique peut être le siège de ces douleurs, mais celles-ci affectent plus volontiers les grosses articulations des membres [77]. Il est à noter que ces arthralgies n'ont pas de traduction radiologique.

Parfois des tableaux de polyarthrite chronique séronégative sont diagnostiqués à tort comme des polyarthrites rhumatoïdes [72].

Les arthrites de la MW échappent à toute tentative de description univoque, car elles sont diverses, à la fois par :

- Le degré des douleurs qui restent habituellement modérées, mais sont parfois intenses ou, au contraire, remplacés par une simple raideur plus désagréable que douloureuse.
- Le degré de signes cliniques d'accompagnement: la fluxion est généralement discrète, mais elle peut être importante, doublée d'un épanchement liquidien plus ou moins abondant. La rougeur et la chaleur locales sont, le plus souvent atténués, mais il arrive que la peau soit très rouge et très chaude
- le mode évolutif, aigu, subaigu ou chronique, mais il est à souligner que ces arthrites qu'elles qu'en soit la sévérité et la durée, n'aboutissent à peu près jamais à des déformations irréversibles.
- Le nombre et les groupements des articulations touchées: Les atteintes sont rarement monoarticulaires, le plus souvent oligo ou polyarticulaires. Toute articulation ou tout groupement d'articulations peut être intéressé à un moment donné, mais les grosses articulations des membres sont le plus fréquemment impliquées des deux côté (voire symétriquement) ou d'un seul côté, tandis que les petites articulations des extrémités sont généralement respectées mais non toujours.

Ainsi on conçoit la multiplicité des formes cliniques créées par les arthrites périphériques de la MW : TOUT PEUT SE VOIR ! Et les radiographies sont presque toujours normale pouvant se délimiter seulement à quelques déminéralisation à prédominance sous-chondrale ou des pincements des interlignes.

De façon plus occasionnelle, des tableaux de spondylarthropathies, d'ostéoarthropathies ostéocondensantes [25] ou d'infections sur prothèse articulaire ont été rapportés [78,79]. Des myalgies et des crampes ont également été rapportées [54].

1-2 Les signes digestifs

Elle est responsable de la gravité de la maladie, son apparition marque un tournant évolutif de la MW.

Les douleurs abdominales sont très fréquentes. Elles sont le plus souvent de localisation épigastrique s'accroissant parfois au cours des repas et elles s'accompagnent de météorisme abdominal et font longtemps errer le diagnostic. Elles sont beaucoup plus évocatrices si elles s'accompagnent de diarrhée.

L'amaigrissement est le signe digestif le plus fréquent, dans la majorité des cas associé à de la diarrhée chronique [54, 72,81]. La diarrhée est un signe dont l'apparition permet de faire le diagnostic exact de la maladie. Au début il existe 2 à 3 selles par jour, particulière par leur abondance (supérieurs à 500g), épaisses, spumeuses, grasses homogènes, souvent nauséabondes. Il peut exister des aggravations brusques avec débâcle liquidienne importante et distension abdominale douloureuse. Ultérieurement, cette diarrhée se majore et va s'accompagner de signe malabsorption. Cette diarrhée explique l'amaigrissement massif de ces patients, qui peut atteindre 20 à 30 kg en quelques années. Elles s'accompagnent alors d'une asthénie extrême et d'une altération de l'état général. Les mécanismes de perte de poids sont multiples :

- Réduction de l'apport calorique.

- Hyper catabolisme.

-Perte excessive d'eau d'oligoéléments et de protéines dans le tube digestif.

Notons que cette diarrhée peut aboutir à une déshydratation extracellulaire menaçant la vie du malade exigeant souvent une réanimation d'urgence. Dans l'histoire naturelle de la MW, cette diarrhée est tardive et inconstante.

Des hémorragies digestives occultes donnant le tableau de diarrhées sanglantes peuvent être présentes dans la MW. Parfois même on peut voir des formes hémorragiques sévères de la maladie.

Une hépato-splénomégalie sans nécrose parenchymateuse ni fibrose est parfois présente. Les altérations hépatocytaires sont à type de stéatose ou de déplétion glycogénique sont secondaire à la dénutrition [82].

Une ascite est parmi les autres manifestations digestives décrites [54]. Il y a aussi de très rares patients atteints de constipation.

1-3 Les signes neurologiques

L'atteinte neurologique survient dans 6 à 63% des cas cliniques de la maladie de Whipple classique [54,68,69].

Deux situations cliniques sont à différencier :

- Les signes sont soit associés d'emblée à la MW classique,
- Sinon il peut s'agir d'une rechute neurologique d'une MW classique notamment chez les patients ayant été traités par tétracyclines [80].

Il existe une grande variation dans la topographie des lésions et leur dissémination. Elles intéressent plus souvent les hémisphères que le diencéphale ou le tronc cérébral. Mais l'atteinte associée de ces structures est possible.

D'une façon générale, les lésions sont de petite taille et semblent avoir une prédilection pour la substance grise, la zone péri ventriculaire et l'épendyme.

Les atteintes sont très variées mais l'altération des fonctions supérieures tels que les troubles mnésiques et la confusion pouvant aller jusqu'à la démence constitue la manifestation clinique la plus fréquente [79]. Elles évoluent sur des mois ou des années avec détérioration intellectuelles et troubles de la vigilance.

Des troubles psychiatriques sont possibles avec des syndromes dépressifs, des troubles de l'humeur et des modifications de la personnalité.

La moitié des patients présente une ophtalmoplégie supranucléaire [79].

Un quart des patients présentent des myoclonies. Les myoclonies oculo-facio-squelettiques ou oculomasticatoires considérées par certains comme pathognomoniques de la maladie mais sont en fait très rarement observées [79].

Enfin les atteintes hypothalamiques découvertes par l'apparition d'une polydipsie, polyurie, d'une hyperphagie et polyphagie, de troubles de la libido, une inversion du cycle nyctéméral ou des troubles de la thermorégulation sont parfois des manifestations révélatrices de la maladie. Le pronostic des atteintes neurologiques est mauvais avec une mortalité élevée à cinq ans et des séquelles chez un quart des patients atteints [83].

En présence des signes neurologiques, le diagnostic de la MW présente des difficultés variables. La coexistence d'une atteinte poly viscérale, surtout digestive, oriente rapidement le diagnostic et conduit à la biopsie jéjunale ou ganglionnaire. En cas d'atteinte neurologique prédominante ou apparemment isolée, on recherchera systématiquement des signes inflammatoires.

1-4 Les autres manifestations

-Présence d'adénopathies : est fréquente, plus souvent au niveau mésentérique ou médiastinal, qu'en périphérie [54]. Elles sont palpables sous forme de tuméfactions abdominales et sont responsables de distension abdominale, voire d'un syndrome occlusif péritonéal .Parfois elles sont superficielles de siège cervical et axillaire, plus rarement inguinal. Elles sont dans ce cas petite, fermes, mobiles, indolores et sans péri adénite .Leur examen histologique peut mettre en évidence un granulome épithélioïde giganto-cellulaire sans nécrose caséuse.

-Des tableaux pseudolymphomateux : sont possibles.

-Une atteinte cardiaque est rapportée dans 17 à 55% des cas de MW classique : des péricardites, myocardites et endocardites ont été décrites [54].

-L'atteinte vasculaire : variée : Compression extrinsèque de la veine cave inférieure par des ADP, embolie artérielle (d'origine vasculaire ou non), mésentérique, cérébrale, fémorale ou au niveau des membres supérieures, artérites coronaire systémique

-Les atteintes pulmonaires à type d'épanchement pleuraux, d'infiltrat pulmonaire et d'adénopathies médiastinales ont été aussi rapportées [54]. On note une toux sèche pleurétique. Elle est rarement au premier plan et est à différencier de l'épanchement pleural que l'on retrouve dans le tableau d'anasarque .Elle traduit l'irritation pleurale.

-L'atteinte oculaire qui existe chez plus de 10% des malades avec en premier lieu des cas d'uvéïtes [54, 84,85].

-La pigmentation cutanée : elle peut dans certains cas faire évoquer la maladie d'ADDISON "pseudo-pigmentation addisonnienne". Il s'agit avant tout d'une pigmentation cutanée, exceptionnellement muqueuse. Elle est inconstante et tardive, prédominante au zone découverte et des cicatrices. D'autres lésions peuvent s'observer : l'urticaire, le purpura, l'hyperkératose ou le psoriasis [86], des nodules sous cutanés cliniquement analogues à celles de la maladie Rhumatoïde et des épisodes d'érythème noueux.

-La fièvre: modérée et épisodique, mais peut présenter des pics accompagnant les poussées diarrhéiques.

-L'anémie : constante, classiquement modérée, microcytaire et hypochrome avec un myélogramme normal et sans réticulocytose périphérique, conséquence du syndrome de malabsorption et du syndrome inflammatoire.

-Crises tétaniques et douleurs osseuses.

-Œdème périphérique et glossite.

-L' hypotension artérielle.

-Dysacromélie et hippocratisme digitale.

2. Endocardite isolée

Exceptionnellement, MW se manifeste sous la forme d'une endocardite infectieuse isolée [87], d'évolution subaiguë ou chronique, à hémocultures négatives.

L'atteinte endocardique survient le plus souvent sur des valves saines, atteignant préférentiellement la valve aortique, parfois la valve mitrale, rarement

la valve tricuspide [88]. Des endocardites plurivalvulaires ont été rapportées, ainsi que deux infections de bioprothèses porcines [89,90]

Une vingtaine de cas d'endocardites à *T. whipplei* ont été rapportés dans la littérature [89,91,92,94,95].

Les lésions macroscopiques sont des petites végétations jaunâtres siégeant surtout sur les faces auriculaires des valves, mais également sur l'endocarde pariétal. Elles sont parfois plus délabrantes, envahissant et rétractant les cordages et l'appareil sous valvulaire ou mutilant et perforant les valves. Ces lésions ne peuvent être rapportées à la MW que par l'étude histologique montrant la présence de macrophage contenant des corpuscules de SIERACKI

L'endocardite est fréquemment asymptomatique ou se manifeste par une insuffisance ou un rétrécissement mitral ou une insuffisance aortique. Cette endocardite est parfois au premier plan.

Elles surviennent le plus souvent chez des hommes d'âge moyen, avec ou sans antécédents valvulaires. Des douleurs articulaires peuvent débuter plusieurs années auparavant. Les hémocultures étant négatives, le diagnostic est souvent fortuit et basé sur l'analyse systématique des prélèvements de valves par PCR ciblant l'ARN 16S ribosomique. La présentation clinique est souvent marquée par l'absence fréquente de fièvre [92,95], les principaux modes de présentation étant l'insuffisance cardiaque aiguë ou les embolies artérielles notamment au niveau périphérique ou neurologique.

L'évolution de cette atteinte endocardique est lente et les lésions peuvent régresser sous antibiothérapie. Cependant certaines complications graves peuvent survenir:

- Retentissement hémodynamique d'une insuffisance aortique malgré la régression des autres symptômes de la maladie.
- Endocardite infectieuse d'OSLER surajoutée.
- Thrombose pariétale et embolie.

Bien que l'endocardite infectieuse soit la forme clinique cardiaque la plus fréquente de la maladie de Whipple, il est important à signaler que la littérature avait rapporté des cas de myocardite aigue due au *T.Whipplei*. Le germe ne se cantonne donc pas seulement aux valves, et peut envahir tout le cœur [96]

L'atteinte myocardique est souvent asymptomatique, se traduisant par des troubles de la repolarisation.

L'atteinte péricardique sous forme d'adhérence et d'épanchement est présente .Son évolution est habituellement cliniquement favorable malgré la persistance d'une péricardite fibreuse à l'autopsie.

3-Infection neurologique

Par rapport à la maladie de Whipple classique, la forme localisée atteint plutôt les femmes et des sujets jeunes [68].

Diverses manifestations neurologiques ont été décrites chez ces patients, telles que les troubles cognitifs et syndrome cérébelleux, elle s'accompagne presque toujours d'autres symptômes extra neurologique [25].

Il existe aussi des cas, bien que rare, d'encéphalites *T. whipplei* qui incitent à évoquer la MW dans le cadre des hypothèses diagnostic [97].

L'entité clinique neurologique encore mal comprise, reste malgré l'efficacité de l'antibiothérapie de pronostic reste sombre.

4- Ophtalmologique

Les manifestations oculaires isolée de la maladie de Whipple sont signalées comme rares [98,99] elles surviennent dans 4 à 27% des cas cliniques [54,98] et n'ont fait l'objet que de quelques publications [100].

Elles sont fréquemment liées à des atteintes du système nerveux central [101] et comportent des paralysies oculomotrices supra nucléaires touchant les muscles de l'élévation du regard, voire des ophtalmoplégies plus complexes, un nystagmus, un ptosis ou un œdème papillaire évoluant vers l'atrophie optique [102, 103,104].

Un nystagmus pendulaire (convergence-divergence) associé à des mouvements rythmés de la bouche et parfois des membres seraient pathognomoniques (myoarythmies oculo-facio-cervicales) [105]. Elle peut être marquée par une uvéite postérieure avec hyalite [106], une rétinite, une vascularite, des infiltrats rétinien, une occlusion des capillaires rétinien, des hémorragies rétinien et vitréen, des exsudats. Plus rarement, un glaucome, une obstruction lacrymale, une myosite [106], un chémosis [107,108], un syndrome sec avec kératite [109] ont été signalés.

Une vascularite rétinienne survenant au début d'un traitement antibiotique et corticosensible a été rapportée [110] ; elle semble devoir être attribuée à une réaction type Herxheimer (Réaction qui ressemble à un sepsis, et qui survient après initiation d'un traitement antibactérien comme les pénicillines ou les tétracyclines)

5- Autres atteintes

Des cas isolés d'adénopathies (données non publiées), d'arthrites [7], d'infections sur prothèse de hanche et de genou [111,78], de spondylodiscites [112] sont possibles.

Le diagnostic est souvent fait par biologie moléculaire par la systématisation de la réalisation de la PCR ciblant l'ARN 16S ribosomique dans les prélèvements selon la localisation.

6-Les formes associées à un(e)

- Syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN
- Spondylarthrite ankylosante
- Sécrétion inappropriée d'hormones antidiurétiques,
- Scorbut
- Purpura gastro-intestinal.

B- Diagnostic positif

1-Diagnostic non spécifique

1-1 Echantillons à prélever en cas de suspicion de la maladie de Whipple

En cas de suspicion de la maladie de Whipple, des prélèvements sanguins, de selles et de la salive ainsi que du liquide céphalo-rachidien (LCR) peuvent être facilement obtenus pour effectuer une PCR.

La PCR sur LCR est nécessaire, si le diagnostic de la MW est retenu afin de mettre en évidence une atteinte neurologique asymptomatique [113]

Des biopsies de l'intestin grêle doivent être faite même si il n'y a pas de signes cliniques digestifs .En fonction de la symptomatologie, d'autres biopsies peuvent être effectuées pour réaliser la coloration au PAS, immunohistochimie et PCR.

Les prélèvements à effectuer en fonction du tableau clinique sont résumés dans le tableau si dessous:

Tableau 3: Prélèvement à effectuer en cas de suspicion de la maladie Whipple [22]

Prélèvements	Whipple classique	Endocardite	Atteinte neurologique
Salive	S *	S	S
Selles	S	S	S
Sang	S	S	S
Liquide céphalo-rachidien	si diagnostic de Whipple certain	si diagnostic de Whipple certain	S
Biopsie duodénale	S	S	S
Valve cardiaque	PN **	2	2
Adénopathie, biopsie synoviale	2 ***	2	2
Biopsie cérébrale	PN	PN	Examen de 3ème intention

S pour systématique ; ** PN pour pas nécessaire ; *** 2 , examen de seconde intention

1-2 Biologie standard

Les anomalies du bilan biologique standard ne sont ni constantes ni spécifiques d'une infection à *T. whipplei*.

La numération formule sanguine peut mettre en évidence assez fréquemment une anémie microcytaire [114], moins souvent une

hyperleucocytose à polynucléaire neutrophile qui ne dépasse généralement pas 15000 GB/mm³ [114 ,115]. La lymphopénie n'est pas exceptionnelle et apparaît comme la conséquence probable de l'entéropathie exsudative par trouble de la circulation lymphatique .Une thrombopénie ou une thrombocytose peuvent s'observer [114,115] ou plus rarement une hyperéosinophilie modérée comprise entre environ 600 et 1200 /mm³ [116].

Le bilan inflammatoire peut être perturbé avec une élévation de la vitesse de sédimentation supérieure à 50mm et de la protéine C-réactive [115].

Enfin chez les patients atteints de MW classique, on peut retrouver des signes biologiques liés à la malabsorption digestive comme une hypoalbuminémie, une hypocalcémie et des carences vitaminiques [115]:

- La stéatorrhée évidente macroscopiquement et peut s'accompagner d'une augmentation du poids des selles. Elle dépasse habituellement 15 à 20g/24h .Par contre la créatorrhée est beaucoup moins fréquente.
- L'ionogramme révèle une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie à l'électrophorèse une hypocalcémie, et une hypocholestérolémie.
- Le test au D-xylose ainsi que le test de charge en acide folique, sont perturbés traduisant ainsi l'importance des lésions jéjunales. Par contre, le test de SCHILLING n'est que très rarement perturbé, témoignant ainsi de l'intégrité relative de l'iléon.
- Le syndrome d'entéropathie exsudative peut être attesté par le test à la sérum-albumine marquée au chrome 51. Mais on lui préfère actuellement le test de la clairance intestinale de l'alpha1-antitrypsine. C'est tests sont peu réalisés en pratique courante.

Des désordres hydroélectrolytiques graves (notamment une hypokaliémie) n'apparaissent que dans les formes évoluées de la maladie, comportant des poussées diarrhéiques graves.

1-3 Endoscopie

L'**endoscopie** est une méthode d'exploration et d'imagerie médicale ou industrielle qui permet de visualiser l'intérieur de conduits ou de cavités inaccessible à l'œil. L'endoscope est composé d'un tube optique muni d'un système d'éclairage. Couplé à une caméra vidéo on peut ainsi retransmettre l'image sur un écran.

. Il en existe 2 types :

-L'endoscope rigide est formé d'un tube métallique de 5 à 8 millimètres de diamètre et de 15 à 30 centimètres de longueur. Il est surtout utilisé pour l'exploration des articulations (arthroscopie), de la vessie (cystoscopie), de la cavité abdominale (laparoscopie ou cœlioscopie).

-L'endoscope souple ou fibroscope, est quant à lui constitué de fibres optiques conduisant la lumière. Il est plus long que l'endoscope rigide et permet d'explorer des organes tels que les bronches, l'œsophage, l'estomac, le duodénum ou le côlon.

Les endoscopes peuvent être équipés de petites caméras qui retransmettent l'image sur un écran. Des accessoires sont parfois adjoints à l'endoscope pour réaliser des actes chirurgicaux ou des prélèvements : pinces pour saisir et retirer le corps étranger ou des échantillons de tissus, ciseaux pour couper les tissus, brosses pour prélever des cellules, lacet pour attraper des polypes [117]

L'endoscopie digestive haute révèle très souvent une muqueuse jaune pâle hérissée avec des érosions intermittentes superficiels érythémateuses érodées dans certains endroits du duodénum.

L'endomicroscopie laser in vivo a permis d'étudier les changements morphologiques in vivo du calibre des vaisseaux capillaires et lymphatiques par exemple et de l'anatomie des cellules muqueuses .

Les vaisseaux capillaires et lymphatiques sont engorgés mais non déformés avec infiltrations macrophagiques de la lamina propria [118]

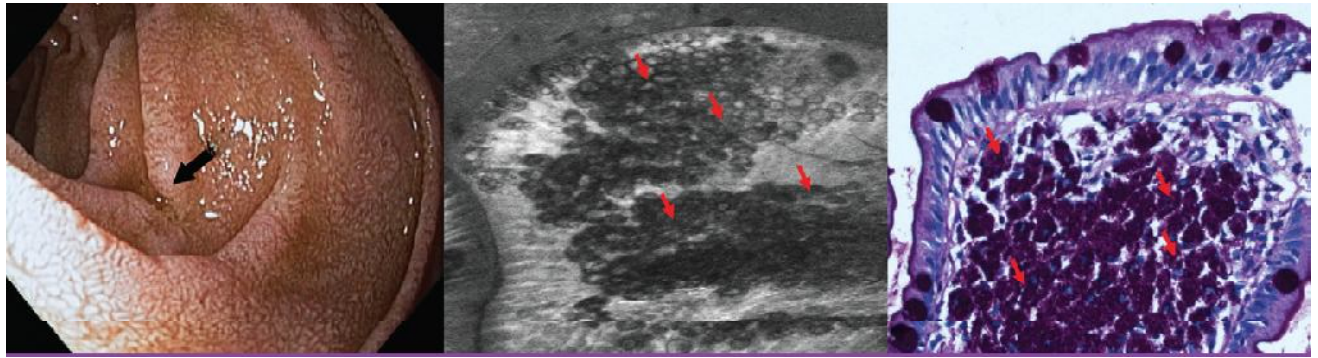


Image 2: Aspects endoscopique et histologique de la muqueuse duodénale chez un malade atteint de MW

1-4 Microscopie électronique

Un **microscope électronique** est un type de microscope qui utilise un faisceau de particules d'électrons pour illuminer un échantillon et en créer une image très agrandie. Les microscopes électroniques ont un plus grand pouvoir de résolution que les microscopes optiques qui utilisent des rayonnements électromagnétiques et peuvent obtenir des grossissements beaucoup plus élevés allant jusqu'à 2 millions de fois, alors que les meilleurs microscopes optiques

sont limités à un grossissement de 2000 fois. Ces deux types de microscopes ont une résolution limite, imposée par la longueur d'onde du rayonnement qu'ils utilisent. La résolution et le grossissement plus grands du microscope électronique sont dus au fait que la longueur d'onde d'un électron est beaucoup plus petite que celle d'un photon de lumière visible.

Le microscope électronique utilise des lentilles électrostatiques et électromagnétiques pour former l'image en contrôlant le faisceau d'électrons et le faire converger sur un plan particulier par rapport à l'échantillon. Ce mode est similaire à la façon dont un microscope optique utilise des lentilles en verre pour converger la lumière sur ou au travers de l'échantillon pour former une image.

Il existe différents de types de microscopes électroniques:

- Microscope électronique en transmission
- Microscope électronique à balayage
- Microscope électronique par réflexion
- Microscope électronique à balayage en transmission

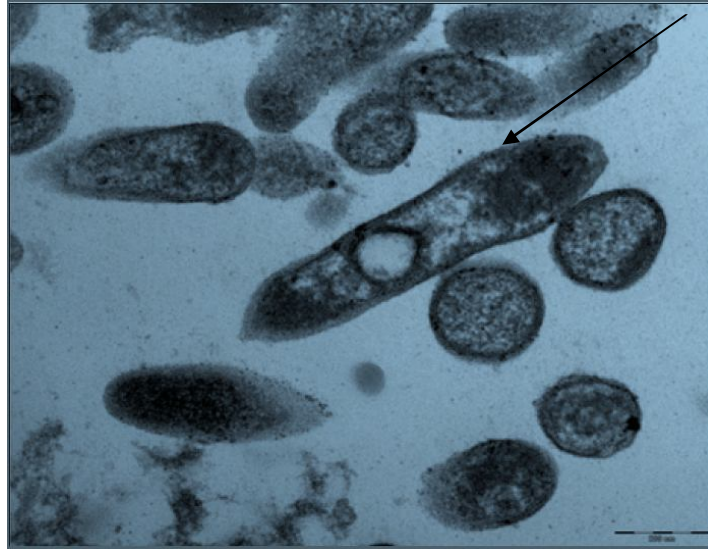


Image 3 : Image du *T.whipplei* obtenu par microscopie électronique à transmission: taille de la barre 200nm

La microscopie permet de détecter la membrane trilamellaire de la paroi cellulaire de *T.Whippleii* dans les prélèvements des patients. [115]

Cette technique nécessite un appareillage spécifique et une certaine expertise dans la détection de cette bactérie. Elle n'est donc pas réalisée en routine.

1-5 Histologie par coloration à l'acide périodique de Schiff (PAS)

Principe : Cette méthode met en évidence les glucides, qu'ils soient neutres ou à fonction acide. Le mécanisme est le suivant : Un agent oxydant, l'acide périodique, qui provoque la rupture de liaisons entre 2 carbones de certains groupements chimiques en faisant apparaître des aldéhydes. Ces aldéhydes sont visualisés par le réactif de Schiff qui forme avec eux un produit de condensation de coloration rouge.

A l'issue de cette manipulation la substance glucidique apparait en rouge vif, les noyaux apparaissent en bleu.

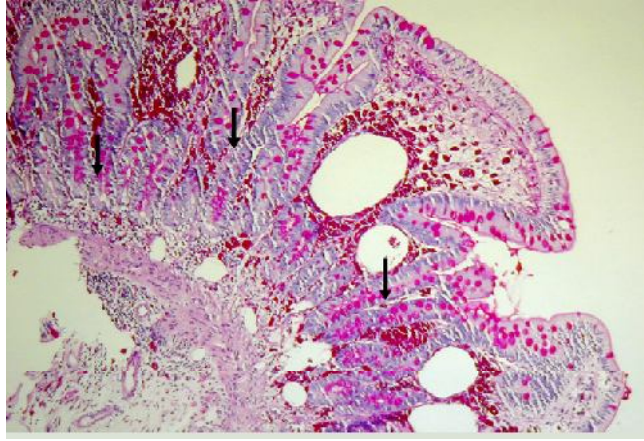


Image 4. Coloration par l'acide périodique de Schiff (PAS) positive d'une biopsie duodénale d'un malade atteint d'une MW($\times 100$).

En ce qui concerne l'atteinte intestinale, l'examen de choix est la biopsie de l'intestin grêle et le duodénum au niveau de l'angle de TREITZ qui permet le diagnostic de la quasi-totalité des cas.

La coloration au PAS a été, pendant de nombreuses années, la seule méthode pour porter le diagnostic de MW et était considérée comme pathognomonique de cette maladie.

Elle met en évidence une infiltration de la lamina propria par des macrophages spumeux au niveau des biopsies duodénales ou d'autres tissus. Des inclusions de couleur magenta sont visibles à l'intérieur de ces macrophages [119,120].

Lorsqu'on les retrouve au colon, on se doit d'identifier les bacilles car des macrophages P.A.S positifs se retrouvent dans le "melanosis-coli", dans l'histiocytose et même chez les individus normaux. La biopsie rectale est donc inadéquate pour confirmer la MW.

Cependant, il est actuellement établi que cette coloration PAS peut être positive dans d'autres circonstances comme les infections à *Mycobacterium avium* [121,122].

Ainsi, la MW peut être évoquée sur les différentes atteintes qu'elle peut engendrer, mais l'examen essentiel reste la biopsie du grêle. La moindre suspicion qu'une atteinte extra-digestive soit une manifestation de la MW doit amener à la réaliser. Elle permettra en montrant le matériel PAS positifs, d'établir le diagnostic et ceux avant l'apparition de troubles intestinaux patents.

D'autres tissus extra-intestinaux peuvent également contenir des macrophages P.A.S positifs dont le cœur, le foie le poumon, le tissu nerveux et la synoviale. On les a même mis en évidence dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), dans le liquide d'épanchement pleural, péricardique, synovial et péritonéal.

2-Diagnostic spécifique, rôle du Centre national de référence en France (CNR)

2-1 Direct par immunohistochimie

L'**immunohistochimie (IHC)** est le nom d'une méthode de localisation de protéines dans les cellules d'une coupe de tissu, par la détection d'antigènes au moyen d'anticorps. L'immunohistochimie exploite le fait qu'un anticorps se lie spécifiquement à des antigènes dans les tissus biologiques. Les anticorps peuvent être d'origine polyclonale ou monoclonale, les anticorps monoclonaux étant plus spécifiques par essence.

Son intérêt est la détection spécifique de protéines sur matériel cytologique ou sur coupes tissulaires et la localisation (+/- quantification) d'une protéine dans une cellule ou un tissu

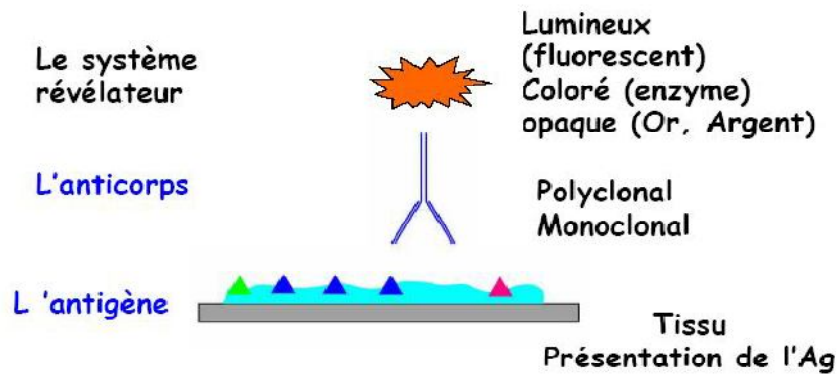


Figure schématique 2 : Principe de l'immunohistochimie

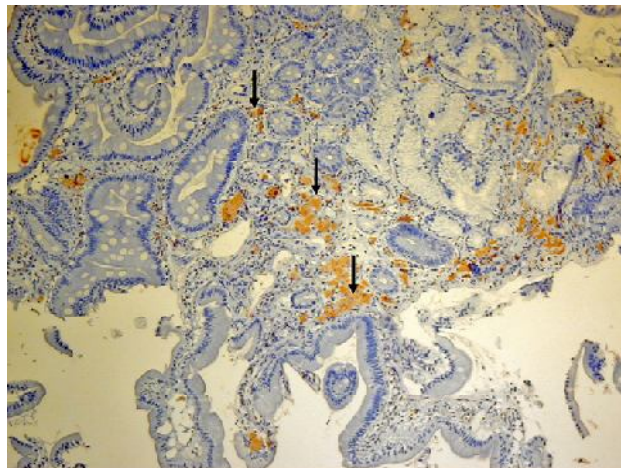


Image 5 Immunohistochimie spécifique réalisée avec des anticorps polyclonaux de lapin anti-*T. whipplei* montrant la présence de *T. whipplei* à partir d'une biopsie duodénale réalisée chez un patient atteint d'une maladie de Whipple ($\times 100$).

L'immunohistochimie a apporté depuis 2003 une sensibilité et une spécificité supérieure à la coloration PAS, en permettant de visualiser directement les bactéries à partir des prélèvements de patients [123].

Des anticorps spécifiquement dirigés contre *T. whipplei* ont pu être synthétisés suite à l'obtention de la première souche de cette bactérie. On utilise des anticorps polyclonaux de lapin dirigés spécifiquement contre la bactérie. Cette technique est réalisable sur différents prélèvements (duodénum, valve cardiaque, cerveau, ganglions..), ainsi que sur des liquides de ponction (liquide articulaire, humeur aqueuse..) et du sang [84,124,125,126,127]. De plus, des examens rétrospectifs sont réalisables sur des prélèvements fixés [125].

2-2 Direct par biologie moléculaire

La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) repose sur l'utilisation de l'ADN polymérase, il s'agit d'une répllication in vitro de séquences spécifiques d'ADN. Cette méthode permet de générer à des dizaines de milliards d'exemplaires un fragment d'ADN particulier (la séquence d'intérêt, ADN d'intérêt ou ADN cible) à partir d'un extrait d'ADN (ADN matriciel).

La puissance de la PCR repose sur le fait que la quantité d'ADN matriciel n'est pas, en théorie, un facteur limitant. On peut donc amplifier des séquences nucléotidiques à partir de quantités infinitésimales d'extrait d'ADN.

La PCR permet donc d'obtenir par répllication in vitro de multiples copies d'un fragment d'ADN à partir d'un extrait. L'ADN matriciel peut tout autant être de l'ADN génomique que de l'ADN complémentaire obtenu par RT-PCR à partir d'un extrait d'ARN messagers (ARN poly-A), ou encore de l'ADN mitochondrial.

Dans la MW, la PCR est effectuée non seulement dans les isolats mais aussi sur des biopsies fraîches. Les prélèvements biopsiques sont broyés mécaniquement et suspendu dans 500µl d'eau stérile désionisé dans un tube stérile. 5000 microlitres de surnageant de culture cellulaire est centrifugé à 12000XG pendant 5min. le culot obtenu est immergé dans 90µl de tampon tris-EDTA pour les études PCR. L'ADN est extrait utilisant des colonnes Qiagen (Hilden, Germany QIAamp tissue kit) comme décrit par le fabricant.

Pour réaliser la PCR, les régions intergénique du 16S-23S de l'ADNr sont amplifiées et séquencées utilisant des primers tw3f et tw4f, le domaine III du gène ARNr23s et séquencé utilisant des primers TW-23insF et TW-InsR2, et le gène rpoB est amplifié utilisant des primers TWROB.F et TWROB.R, comme précédemment décrit. Les produits sont détectés par électrophorèse au gel d'agarose 1% et coloration à l'ethidium bromide. Les Amplicons sont purifiés par les colonnes Qiagen (QIAquick Spin PCR purification kit).

Les techniques de PCR permettent la détection de *T. whipplei* à partir de multiples tissus et liquides de ponction [128]. Il est indispensable de vérifier l'absence de contamination et d'inclure des contrôles négatifs et positifs pour valider les résultats.

Initialement, c'était la séquence de l'ARN 16S ribosomique qui était ciblée mais il existait des problèmes de spécificité [129]. L'utilisation de la région intergénique 16S-23S a permis d'améliorer cette spécificité [114]. Puis l'obtention et l'analyse du génome de *T. whipplei* a permis de déterminer des séquences répétées à sept reprises qui ont permis un choix rationnel des séquences ciblées pour le diagnostic moléculaire. Cette nouvelle PCR

quantitative en temps réel a permis d'améliorer la sensibilité sans altérer la spécificité, de réduire le risque de contamination et de réduire le temps de l'analyse [130,131].

Une fois un produit d'amplification détectée, l'identification de *T. whipplei* doit être confirmée soit par séquençage ou par hybridation avec sonde fluorescente. Pour qu'un résultat de biologie moléculaire soit considéré comme positif il faut obtenir deux résultats positifs sur deux séquences cibles différentes [132].

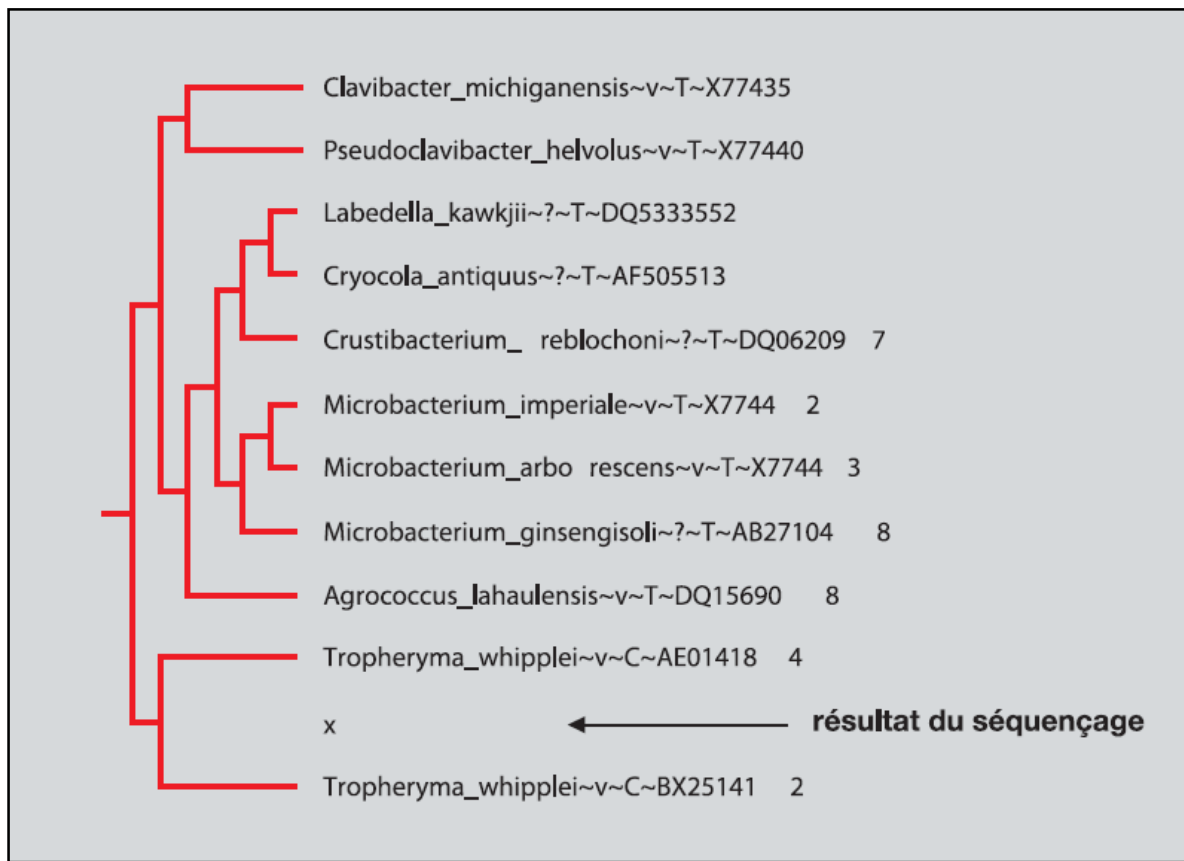


Figure schématique 3 : exemple d'identification moléculaire après séquençage de l'ADNr 16S

2-3 Culture

La culture de *T. whipplei* est possible dans un centre spécialisé (CNR en France) à partir de divers tissus ou liquide de ponction par culture cellulaire et par culture axénique [133,134,135,136].

La culture de la bactérie utilise la méthode de centrifugation via la technique "Human fibroblast cell line". Pour les valves cardiaques ; des tissus congelés sont placés dans le milieu MEM (Milieu Minimum Essentiel) et écrasés. Les biopsies duodénales sont incubées pendant 30 minutes dans 2ml du milieu Rinaldi.

Si la culture est contaminé par le *staphylocoques sp.*, on ajoute la Vancomycine (2 µg/ml) .

Les cultures positives sont petites, rose pâle, peu de bacilles sont observés au Gimenez, des bacilles fluorescent sont observés en immunofluorescence.

On considère que le prélèvement est positif à la bactérie quand on arrive à isoler le germe dans 4 subcultures. [137,138]

2-4 Indirect par la sérologie

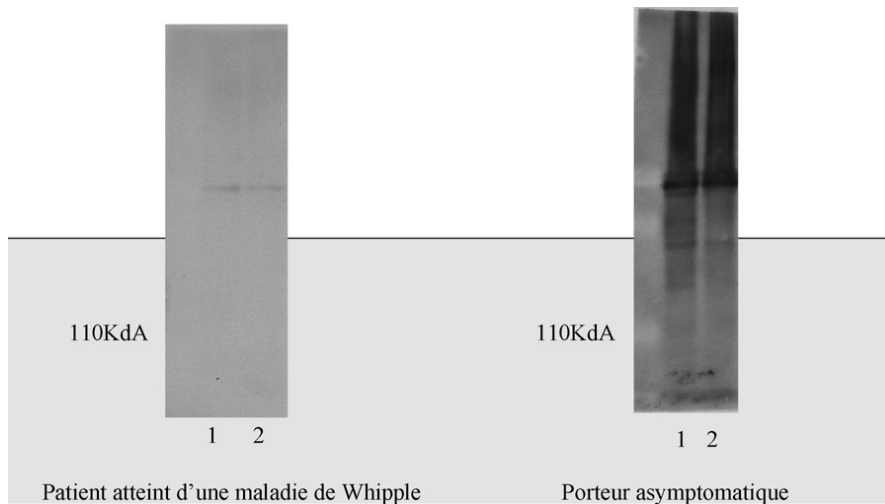


Figure schématique 4: Western-blot utilisant une protéine déglycosylée de 110 kDa permettant de différencier chez les sujets ayant une PCR *T. whipplei* positive dans les selles, les patients atteints d'une maladie de Whipple (à gauche) des patients porteurs asymptomatiques (à droite). Le premier antigène de *T. whipplei* utilisé est non déglycosylé alors que le second est déglycosylé.

La culture de *T. whipplei* a permis de développer des techniques sérologiques par immunofluorescence indirecte ; les premiers résultats étaient prometteurs mais suite à un probable switch antigénique la spécificité est devenue décevante [136,139].

Une approche immunoprotéomique a permis de mettre en évidence neuf nouveaux candidats antigéniques mais ces cibles manquaient de spécificité [139,140 141, 142]. Il a ensuite été décrit une réponse immunologique moindre chez les patients que chez les porteurs asymptomatiques [143].

Enfin, grâce à l'utilisation d'une protéine déglycosylée de 110 kDa récemment mise en évidence [144], des techniques de western-blot permettent, chez des sujets ayant des PCR *T. whipplei* positive dans les selles, de différencier avec de bonnes sensibilités et spécificités les patients atteints d'une MW des porteurs asymptomatiques (Fig. 5).

En effet, alors que les porteurs sains présentent une réponse immunitaire importante vis-à-vis de la bactérie, et notamment de la protéine de 110 kDa qu'elle soit ou pas déglycosylée, les patients symptomatiques présentent soit une diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de la protéine déglycosylée, soit une absence totale de réponse immunitaire vis-à-vis de *T. whipplei*.

3-Stratégie diagnostic

La stratégie diagnostique du CNR est basée sur les critères cliniques précédemment décrits associés aux analyses histologiques (PAS et immunohistochimie) et aux techniques de biologie moléculaire [132].

3-1 Critères diagnostics

Les critères diagnostiques définis par notre stratégie sont résumés dans le Tableau 4.

Le diagnostic de MW classique, reste basé sur la positivité de la coloration PAS et de l'immunohistochimie à partir d'une biopsie duodénale.

Les infections isolées à *T. whipplei* sont définies par l'absence d'atteinte digestive histologique associée à une positivité des examens histologiques et/ou des examens de biologie moléculaire réalisées à partir de différents tissus (Tableau 5).

Afin de savoir si nous confirmons le caractère localisé de l'infection ou si le patient présente plutôt une MWclassique avec des localisations multiples, nous considérons que les endoscopies digestives doivent être systématiques quand nous nous trouvons devant une infection localisée (cardiaque, neurologique, oculaire.. .) à *T. whipplei*.

Par ailleurs, les atteintes neurologiques asymptomatiques (confirmées par PCR spécifique réalisée dans le liquide céphalorachidien) sont possibles. Sur 26 LCR testés chez des patients atteints de maladie de Whipple classique quatre (15%) présentaient une PCR positive alors qu'ils n'avaient pas de signes neurologiques [132].

Pour cette raison, et parce que le traitement antibiotique sera modifié par ce résultat, il est conseillé de réaliser systématiquement un prélèvement de LCR en cas de MW classique confirmée, d'endocardite ou d'uvéite isolée à *T. whipplei*.

Tableau 4 Critères diagnostic des infections à *T. Whipplei* [51]

Diagnostic	Critères
Maladie de Whipple classique	PAS et/ou IHC positive sur une biopsie intestinale
Infection localisée certaine à <i>T. whipplei</i>	PAS négatif sur une biopsie intestinale et un ou deux résultats positifs sur deux PCR réalisées avec deux séquences différentes sur une biopsie intestinale associée à l'une des définitions ci dessous
Infection certaine neurologique	Deux résultats positifs de deux PCR ciblant deux séquences différentes sur deux prélèvements de liquide céphalorachidien différents
Endocardite certaine	PAS positif et/ou IHC positif et deux résultats positifs de deux PCR ciblant deux séquences différentes sur une valve cardiaque
Uvéite certaine	Deux résultats positifs de deux PCR ciblant deux séquences différentes sur un prélèvement d'humeur aqueuse
Adénopathie certaine	PAS positif et/ou IHC positive et deux résultats positifs de deux PCR ciblant deux séquences différentes sur une biopsie d'adénopathie
Infection pulmonaire certaine	Deux résultats positifs de deux PCR réalisées avec deux séquences différentes sur une biopsie pulmonaire
Infection articulaire certaine	Deux résultats positifs de deux PCR ciblant deux séquences différentes sur une ponction de liquide articulaire
Infection neurologique possible	Un résultat positif sur les deux PCR ciblant deux séquences différentes sur un ou deux prélèvements de liquide céphalorachidien différents
Uvéite possible	Un résultat positif sur les deux PCR ciblant deux séquences différentes sur un prélèvement d'humeur aqueuse
Portage asymptomatique	PAS et/ou IHC négatifs sur une biopsie intestinale et un ou deux résultats positifs avec deux séquences différentes d'une biopsie intestinale et un résultat positif d'une PCR ciblant deux séquences différentes réalisée sur de la salive et/ou des selles
Lagier et al. PAS : acide périodique de Schiff ; IHC : immunohistochimie ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> .	

Tableau 5 : Prélèvements à effectuer en cas de suspicion d'infection isolée à *T.whipplei*
en fonction du contexte clinique [165]

Prélèvements	Endocardite	Atteinte neurologique	Uvéite	Adénopathie	Infection ostéo-articulaire
Salive, selles, sang	S ^a	S ^a	S ^a	S ^a	S ^a
Biopsie duodénale	S	S	S	S	S
LCR	Si diagnostic certain	S	S	Si diagnostic certain	Si diagnostic certain
Valve cardiaque	En seconde intention	Inutile	Inutile	Inutile	Inutile
Biopsie cérébrale	Inutile	En seconde intention	Inutile	Inutile	Inutile
Adénopathie	En cas de présence	En cas de présence	En cas de présence	S	En cas de présence
Liquide synovial	Inutile	Inutile	Inutile	Inutile	S
Humeur aqueuse	Inutile	Inutile	S	Inutile	Inutile

Lagier et al.

S : systématique.

^a Mauvaise sensibilité notamment par rapport à la maladie de Whipple classique.

3-2 Screening des patients suspects d'une maladie de Whipple classique (Fig. 5)

Afin de ne pas réaliser systématiquement les endoscopies digestives en première intention chez des patients suspects de maladie de Whipple classique, la PCR quantitative en temps réel permet désormais au CNR de proposer un screening par biologie moléculaire effectué dans les prélèvements de selles et de salive.

En cas de positivité de la PCR dans les selles et dans la salive, la valeur prédictive positive pour une MW classique est de 95,2 %. La valeur prédictive négative de ces deux prélèvements est de 99,2 %.

Ce screening peut être également réalisé dans les infections localisées mais les résultats des sensibilités et spécificités sont moins bons [132].

Il apparaît donc important de penser au diagnostic de la MW classique dans certaines situations cliniques en particulier chez les patients suivis pour rhumatisme inflammatoire mal étiqueté (polyarthrite non destructive, polyarthrite séronégative), chez les patients pour lesquels nous notons l'absence d'efficacité ou une aggravation suite à un traitement immunosuppresseur prescrit pour rhumatisme inflammatoire, et chez les patients ayant un rhumatisme inflammatoire et remarquant une diminution de leur symptomatologie quand ils prennent des antibiotiques pour d'autres infections[145].

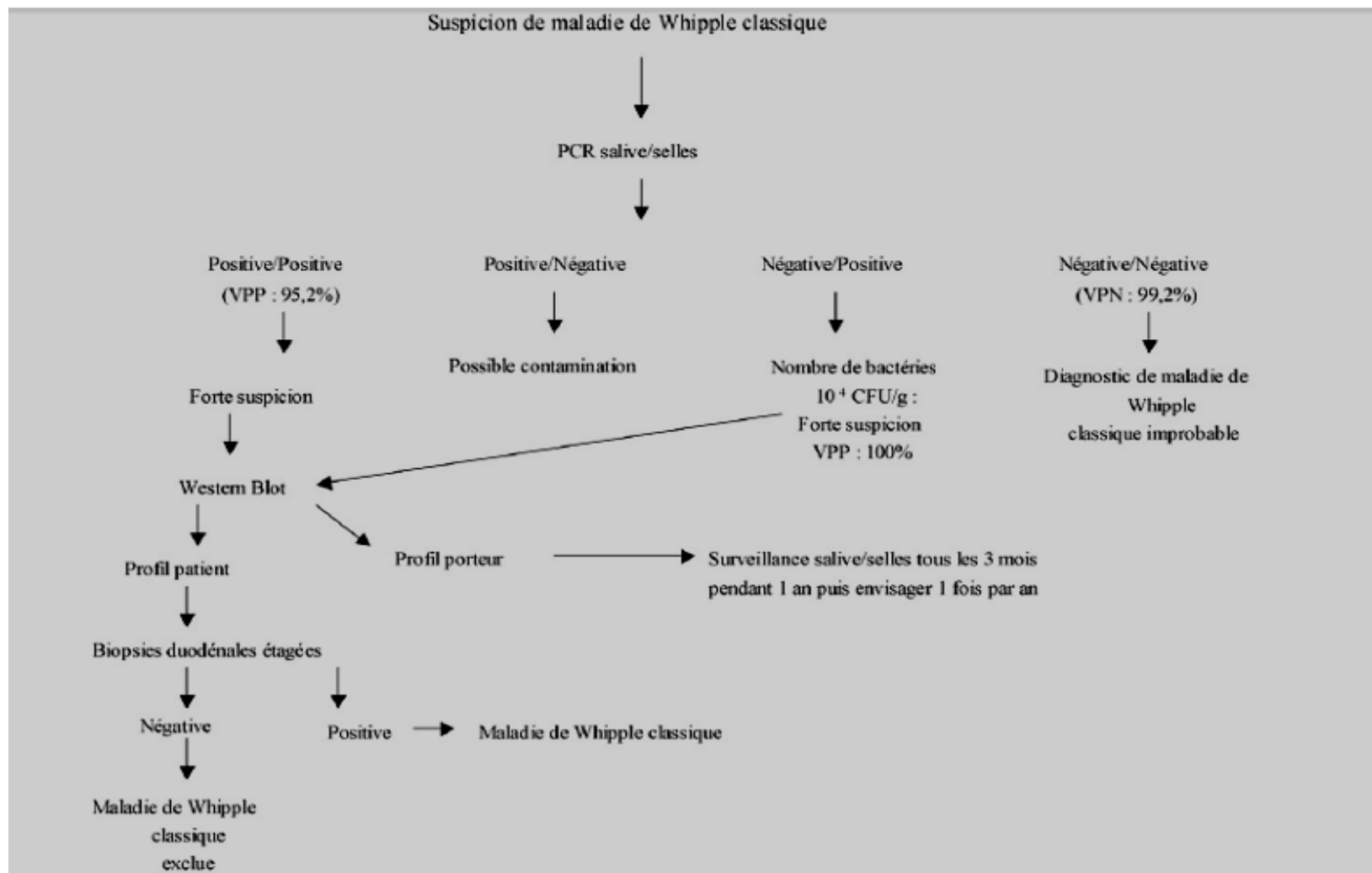


Figure schématique 5 : Screening des malades suspects de la maladie de Whipple [165]

Notes de la figure

1 : Si la coloration au PAS de la biopsie de l'intestin grêle est positive, mais pas la PCR (chez un patient n'ayant pas reçu d'antibiotique), il est impératif de confirmer le diagnostic par une autre approche. Dans cet objectif, il peut être utile d'effectuer une immunohistochimie avec un anticorps spécifiquement dirigé contre *T. whipplei*. Si l'immunohistochimie est positive, un diagnostic certain de maladie de Whipple est établi. Si l'examen immunohistochimique n'est pas réalisable, il est nécessaire d'analyser d'autres prélèvements qui seront choisis en fonction de la présentation clinique du patient.

2 : Si la PCR sur la biopsie de l'intestin grêle est positive mais pas la coloration au PAS, il est nécessaire de confirmer le résultat sur le même échantillon en utilisant une autre cible moléculaire pour la PCR ou d'analyser d'autres prélèvements qui seront choisis en fonction de la présentation clinique du patient.

3 : Quand un diagnostic définitif de maladie de Whipple est établi, et même en absence de signes neurologiques, le liquide céphalo-rachidien doit être systématiquement analysé par PCR.

4 : Dans ce cas, il faut songer à tester des échantillons tels que la salive, les selles, et/ou le sang. La présence d'une PCR positive à partir d'un de ces échantillons en association avec un autre type de prélèvement positif peut être utile pour confirmer le diagnostic de maladie de Whipple.

C-Diagnostic différentiel

1-Etape clinique

En dehors de la tétrade classique, de nombreuses maladies peuvent simuler la MW et pour les citer il faudrait passer toute la pathologie médicale

2-Devant un syndrome de malabsorption

Les signes biologiques de malabsorption, le transit du grêle, l'échographie et la TDM ne sont pas spécifiques et d'autres causes de syndrome de malabsorption peuvent être évoquées sans oublier le pseudo-WHIPPLE " du sida

a-Les lymphangiectasies intestinales (obstruction lymphatique) qu'elles soient primitives (LI. Primitive de WALDMANN), ou secondaire (pseudokystes

du pancréas, insuffisances cardiaques droites....), Elles réalisent plus une entéropathie exsudative qu'une malabsorption.

b-Les carences immunitaires : représentées par les hypogammalobulinémies globales ou sélectives, dont la plus fréquente est carence sélective en immunoglobuline A.

c-La maladie des chaînes lourdes α et lymphomes.

d-L'amylose (infiltration amyloïde du chorion)

e- L'entéropathie exsudative avec perte de la continuité muqueuse

Elle se voit dans

- La maladie de CROHN.
- La rectocolite hémorragique.
- La tuberculose iléo-caecale.
- La colite pseudomembraneuse post antibiotique.
- Le BLIND-LOOP syndrome (origine bactérienne)

3-Dans les formes monosymptomatiques :

Pulmonaire et neurologiques surtout, il faut discuter:

- L'histiocytose X
- La sarcoïdose
- La tuberculose.
- La béryllose
- La maladie de GAUCHER.



VI-Traitement



La prise en charge thérapeutique doit désormais être basée non seulement sur les observations cliniques (notamment des cas d'échappement thérapeutique et de rechutes) mais aussi sur les travaux fondamentaux récemment réalisés sur la sensibilité in vitro de *T. whipplei* aux antibiotiques.

L'important taux de récurrence, notamment neurologique, sous tétracyclines [146, 147,148] a amené à privilégier des antibiotiques traversant efficacement la barrière hémato-méningée, tels que les sulfamides.

A-Sensibilité de *T. whipplei* aux antibiotiques

Le traitement habituellement proposé repose sur l'administration orale de **sulfaméthoxazole (800 mg) et de triméthoprine (160 mg), deux fois par jour pendant un à deux ans**, parfois précédée de l'association **pénicilline G** (1,2 millions d'unités par jour) ou **ceftriaxone** (2 g par jour) et **streptomycine** pendant deux semaines par voie parentérale [25]. Cependant, des échecs thérapeutiques et des rechutes ont été rapportés sous ce traitement [146, 147, 149, 150,151].

Grâce à la culture de *T. whipplei*, les sensibilités aux antibiotiques ont pu être testées in vitro. La doxycycline, le sulfaméthoxazole, les pénicillines G et A, la rifampicine, les aminosides sont notamment efficaces [152].

Néanmoins, en raison de l'absence chez *T. whipplei* de séquence codant pour la dihydrofolate réductase, le triméthoprine, qui agit par inhibition compétitive de cette enzyme, est résistant in vitro [153].

Le traitement par sulfaméthoxazole-triméthoprime correspond en fait à une monothérapie de sulfamides et des échappements thérapeutiques ont déjà été observés [154]. En effet, des travaux récents [155] ont détecté, chez quatre patients présentant un échappement thérapeutique et un patient présentant la persistance d'une PCR positive au niveau du LCR, plusieurs mutations parmi les 801-paires de base du gène folP, gène qui code pour la dihydroptéroate synthase (DHPS), la cible des sulfamides.

Ces mutations n'étaient pas présentes chez les patients ne présentant pas de signes d'échec clinique ou de rechute. Des mutations au niveau des positions N4S et S234F prédisent de manière significative cet échec. De plus, de nouvelles mutations sont apparues chez deux des trois séquences d'acides aminés présentant déjà des mutations de type N4S ou S234F.

Au moment du diagnostic de MW, le gène folP doit être amplifié et séquencé à partir d'un tissu envahi par *T. whipplei* pour détecter la présence de ces mutations. Cette détection précoce permettra d'éviter la prescription de sulfaméthoxazole en monothérapie et le risque de développer des résistances aux sulfamides.

Enfin, il a été rapporté que l'acidification des vacuoles macrophagiques jouait un rôle primordial dans la survie de *T. whipplei* dans les phagolysosomes [156]. L'efficacité de la doxycycline associée à un agent alcalinisant a donc été testée in vitro et celle-ci s'avère être le seul régime thérapeutique qui soit bactéricide vis-à-vis de *T. whipplei*.

B-Propositions thérapeutiques du Centre national des références français

1-MW classique et infections à sans atteinte neurologique

En l'absence d'atteinte neurologique (absence de signes cliniques et PCR spécifique négative dans le LCR), il a été proposé un régime associant doxycycline (200 mg/j) et hydroxychloroquine (200 mg 3 fois/j), en adaptant les posologies aux taux plasmatiques.

2-MW classique et infections à *T. whipplei* avec atteinte neurologique

En présence d'une atteinte neurologique (présence de signes cliniques et/ou PCR spécifique positive dans le LCR), il est proposé en plus de l'association doxycycline et hydroxychloroquine d'adjoindre, soit du sulfaméthoxazole-triméthoprim (800 mg/160 mg) six comprimés par jour en trois prises, soit de la sulfadiazine (500 mg), trois comprimés, quatre fois par jour. Lors de la prescription de sulfamides, il convient de supplémenter en acide folique (10 mg par jour) les patients âgés de plus de 65 ans et les patients carencés.

3-Tolérance-surveillance du traitement

Les principaux effets secondaires sont, pour

- La doxycycline, la photosensibilisation qui nécessite une protection vis-à-vis du soleil,
- Le sulfaméthoxazole-triméthoprim les atteintes cutanées et hématologiques et la photosensibilisation et les complications

ophtalmologiques qui nécessitent un fond d'oeil et un électrorétinogramme tous les six mois pour l'hydroxychloroquine.

Les taux plasmatiques des médicaments doivent être surveillés pour adapter la posologie (les taux thérapeutiques attendus étant de 1 g/l pour l'hydroxychloroquine, 4g/l pour la doxycycline et 100 g/l pour le sulfaméthoxazole). [165]

4- Durée du traitement et critères d'arrêt

En raison du caractère chronique de ces infections et des premières observations cliniques [68, 147, 149], il semble licite de poursuivre ce régime antibiotique pour une durée de 18 mois minimum.

Concernant la maladie de Whipple classique, les critères d'arrêt du traitement est la négativation de l'atteinte histologique de la biopsie duodénale.

Il est préconisé de réaliser une biopsie duodénale à l'issue du traitement :

- Si l'immunohistochimie spécifique est positive, le traitement est poursuivi pendant 12 mois supplémentaires jusqu'au contrôle histologique suivant.

- S'il est négatif, le traitement du patient est stoppé et le malade sera suivi à vie.

En cas d'atteinte neurologique, un contrôle du LCR est réalisé annuellement.

5-Surveillance

La surveillance doit être à vie (pendant la durée du traitement et après son arrêt), afin de détecter une éventuelle rechute, notamment neurologique.

Cette surveillance comporte :

- Un bilan biologique standard : Numération formule sanguine, ionogramme, protéine C-réactive.
- Des PCR spécifiques dans le sang, la salive et les selles, et dans le LCR.
- Une biopsie duodénale chaque année selon les modalités présentées dans le Tableau 6.

6- Le traitement symptomatique

La correction des troubles hydro-électrolytique en tenant compte de l'ionogramme sanguin.

Un apport calorique adéquat, avec un régime alimentaire riche en protéine et pauvre en graisse.

L'adjonction de vitamines liposolubles, du fer, du calcium et de l'albumine humaine en sachant que l'hypoalbuminémie aggrave l'hypocalcémie.

La prescription des antispasmodiques, des pansements intestinaux et des antidiarrhéiques.

Tableau 6 : Surveillance des patients atteints du *T. Whipplei* [165]

	Sous traitement		Après arrêt du traitement		
	Tous les trois mois	Tous les ans	Trois mois après l'arrêt	Puis tous les six mois pendant cinq ans	Tous les ans à vie
MWC sans atteinte neurologique	BS PCR salive, sang, selles Taux plasmatiques des ATB	BDU	BS PCR salive, sang, selles	BS PCR salive, sang, selles	BS BDU PCR LCR ^a
MWC avec atteinte neurologique	BS PCR salive, sang, selles Taux plasmatiques des ATB	BDU PCR LCR	BS PCR salive, sang, selles, LCR	BS PCR salive, sang, selles	BS BDU PCR LCR
Endocardite	BS PCR salive, sang, selles Taux plasmatiques des ATB	ETT ou ETO	BS PCR salive, sang, selles	BS PCR salive, sang, selles	ETT ou ETO BS PCR salive, sang, selles
Infection neurologique isolée	BS PCR salive, sang, selles Taux plasmatiques des ATB	PCR LCR	BS PCR salive, sang selles, LCR	BS PCR salive, sang, selles	BS PCR salive, sang, selles PCR LCR

Lagier et al.
MWC : maladie de Whipple classique ; BS : bilan sanguin standard ; BDU : biopsie duodénale ; LCR : liquide céphalorachidien ; ETT : échocardiographie transthoracique ; ETO : échocardiographie transœsophagienne ; ATB : antibiotiques.
^a Afin de détecter une rechute neurologique.

7- Évolution

L'évolution après instauration du traitement est dans la plupart des cas spectaculaire [54]

La diarrhée et les arthralgies s'améliorent cliniquement de manière franche dans les 15 premiers jours [70].

En revanche, l'amélioration de la symptomatologie neurologique est beaucoup plus longue laissant des séquelles.

Toutefois, différents types d'échecs sous traitement ou de rechute peuvent survenir.

7-1 Échec immédiat sous traitement

C'est une évolution défavorable dans les trois mois suivant l'instauration du traitement. .

Deux situations sont à identifier:

- Un échec relatif a été rapporté sous tétracycline seule chez des patients ayant une atteinte neurologique [155].
- Des cas de fièvre au long cours parfois associés à des lésions cutanées de type érythème noueux et assimilables à des syndromes d'immunorestauration [70,157] peuvent survenir après l'instauration du traitement antibiotique. Ces syndromes similaires à ceux observés dans la lèpre lépromateuse répondent en général à une corticothérapie.

7-2 Échec tardif sous antibiothérapie

Il est défini par l'évolution défavorable survenant après plus de trois mois de traitement [155].

Des cas de résistance acquise sous triméthoprine-sulfaméthoxazole ont été rapportés notamment en raison de mutations du gène folP [155].

7-3 Rechute (notamment neurologique) après l'arrêt du traitement

Plusieurs cas de rechute ont été constatés chez les patients traités en particulier par le sulfaméthoxazole-triméthoprine [149, 155] et ce parfois plusieurs années après l'arrêt du traitement.

Il est difficile de comparer les taux de rechute des différentes séries rétrospectives publiées du fait de leurs imperfections méthodologiques. La fréquence des rechutes semble varier en fonction de l'antibiothérapie initiale. Avant l'emploi du triméthoprine-sulfaméthoxazole, les rechutes survenaient chez 35% des patients [150.]. La fréquence des rechutes après cyclines serait en moyenne de 28% [146,147,150]. Les cyclines en monothérapie seraient donc à proscrire en première intention. Sous triméthoprine-sulfaméthoxazole, la fréquence des rechutes serait inférieure à 5% [146,147,150].

Le délai moyen entre le diagnostic et la rechute serait de 4,2 ans [150]. Les rechutes affectent avec prédilection le système nerveux central et plus rarement le coeur.

7-4 Résistance

Des résistances acquises sont également décrites en cours de traitement par le triméthoprim–sulfaméthoxazole [149,158] ou après passage au triméthoprim–sulfaméthoxazole en relais d'un semestre d'administration parentérale de ceftriaxone [159]. Elles peuvent être dues à des mutations du gène codant pour une synthétase cible du sulfaméthoxazole, alors que *T. whipplei* ne possède pas le gène de la dihydrofolate réductase, cible du triméthoprim, elle est ainsi résistante, in vitro au triméthoprim [160].

Pour certains auteurs, l'association triméthoprim–sulfaméthoxazole devrait donc être abandonnée au profit de la sulfadiazine, d'autant que la sulfadiazine est aussi efficace in vitro que le sulfaméthoxazole, et a une meilleure pénétration dans le LCR, une plus longue demi-vie et des taux plasmatiques plus importants [154].

En cas de forme neurologique, une association hydroxychloroquine–cyclines–sulfadiazine pourrait ainsi être proposée [161]. En cas de rechutes neurologiques survenant sous triméthoprim–sulfaméthoxazole, la céfixime a montré une certaine efficacité et peut donc être recommandée [149,158]. Le pronostic reste néanmoins réservé. L'interféron γ a été proposé dans une forme sévère et récidivante après plusieurs lignes d'antibiotiques avec un résultat à court terme [162].

7-5 Évaluation du régime thérapeutique proposé

Aucun échappement thérapeutique (ni échec sous traitement, ni rechute) sous le régime préconisé n'a jusqu'alors été constaté mais les délais de rechute étant parfois de plusieurs années [155], un recul plus important est nécessaire.



VII-Prophylaxie



Les mesures prophylactiques se limitent actuellement aux mesures d'hygiène habituelles, bien qu'ils n'aient pas prouvé leurs efficacités ; en effet aucun résultat d'études n'a été publié dans ce sens pour l'instant. De même aucun traitement prophylactique n'est prescrit pour le moment dans la MW.



VIII- Perspectives d'avenir



Dix ans après la première culture de *T. Whipplei*, il y a eu d'importants progrès dans la connaissance des infections qu'elle engendre. Il existe cependant encore plusieurs zones d'ombres.

Tout d'abord qu'elle est l'histoire naturelle de cette bactérie ? Bactérie de l'environnement, *T. whipplei* est présente dans les selles de 15% des enfants atteints de gastroentérite en France comme l'a montré un travail préliminaire récent [163], mais responsable d'infection que relativement rarement [119].

Une des hypothèses de recherche est que *T. whipplei* serait responsable d'une « primo-infection » à type de diarrhée dans l'enfance, puisqu'une évolution serait possible vers une infection en raison de facteurs génétiques et/ou d'immunodépression spécifiques qui restent à définir.

Les arthralgies semblent être le principal signe clinique de la maladie. Il nous apparaît dans un futur proche indispensable de préciser quels types de tableaux cliniques doivent bénéficier d'un screening [132] à la recherche d'une infection.

Les progrès techniques, biologie moléculaire [132], western-blot [164] permettent en effet, désormais, d'envisager une approche moins invasive lors d'une suspicion de maladie de Whipple classique.

Enfin, au niveau thérapeutique, l'approche prometteuse du régime associant hydroxychloroquine et doxycycline demande à être validée par une évaluation à plus long terme qui est en cours.



IX-Conclusion



La MW reste très souvent une maladie méconnue par les cliniciens. Du fait de son polymorphisme, le diagnostique est souvent retardé car pris à tort pour d'autre maladie systémique bien plus fréquente.

La détection par PCR de la bactérie responsable de la maladie de Whipple s'est révélée être un outil diagnostique utile. Elle a permis le diagnostic précoce de formes apparemment localisées et d'étendre ainsi le champ des manifestations cliniques de cette maladie.

L'isolement récent de *T. whipplei* et le séquençage de son génome qui fut alors possible ouvrent de nouvelles perspectives. Dans l'avenir, le diagnostic de l'infection sera probablement aidé par la détection sérique d'anticorps spécifiques et la généralisation de la détection de structures antigéniques par immunohistochimie.

L'objectif est de permettre un diagnostic plus précoce pour diminuer sous antibiothérapie adaptée la morbidité et peut-être la mortalité de cette maladie, curable mais souvent encore fatale en cas de retard au diagnostic et/ou de forme systémique étendue



X-Résumé



RESUME:

Titre: Maladie de Whipple, polymorphisme insidieux

Auteur: Othman Charhi

Rapporteur: Professeur Sakina El Hamzaoui

Mots-clé: Tropheryma Whipplei, Polymorphisme, acide périodiques de Schiff, Amplification génique

La maladie de Whipple (MW) est une infection bactérienne multisystémique, chronique due au *Tropheryma Whipplei*, touchant souvent l'homme d'âge moyen, et curable. Ses manifestations cliniques sont très variables.

Dans sa forme historique, elle associe amaigrissement et diarrhée, précédés dans trois quarts des cas par une atteinte articulaire évoluant depuis six ans. La présentation articulaire est stéréotypée, il s'agit d'une oligo ou d'une polyarthrite chronique, intermittente, inexpliquée, séronégative, des grosses articulations.

Chez la plupart des patients, la coloration par l'acide périodique de Schiff des biopsies duodéno-jéjunales permet de révéler des inclusions macrophagiques correspondant à des structures bactériennes. Néanmoins, l'atteinte gastro-intestinale peut être absente cliniquement. Il en va de même pour l'anatomopathologie voire la biologie moléculaire.

Malgré l'absence de manifestations digestives, il faut savoir évoquer la maladie de Whipple devant une endocardite à hémocultures négatives, des manifestations neurologiques centrales ou articulaires inexpliquées.

L'identification de la bactérie responsable, *Tropheryma whipplei*, a nécessité l'amplification génique particulièrement utile chez les patients au stade précoce de la maladie ou en cas de présentation clinique inhabituelle.

L'isolement et le séquençage de *T. whipplei* devraient être la base du traitement de cette maladie. La sérologie et la détection de structures antigéniques par immunohistochimie permettent le diagnostic précoce avant l'apparition des complications systémiques sévères fatales.

Le problème qui s'impose dans la maladie de Whipple est que sa symptomatologie est polymorphe, ce qui ne permet pas d'évoquer systématiquement le diagnostic et peut orienter à tort vers d'autres pathologies. C'est une pathologie mortelle si non ou mal traitée. Sa fréquence croissante en Afrique pourrai la transformer dans les années à venir en un problème de santé majeur dans cette région.

ABSTRACT:

Title: Whipple disease, insidious polymorphism

Autor: Othman Charhi

Supervisor: Professor Sakina El Hamzaoui

Key words: Tropheryma Whipplei, polymorphic, periodic acid-Schiff, PCR

Whipple's disease is a chronic, multisystemic, curable, bacterial infection due to *Tropheryma Whipplei* that usually affects middle-aged men. It has a wide range of clinical manifestations.

In the historical presentation, weight loss and diarrhea are the most common symptoms and are preceded in three-quarters of cases by arthritis for a mean of six years. Long-term, unexplained, oligoarthritis or polyarthritis of large joints with a palindromic or relapsing course is typical.

In most patients, periodic acid-Schiff staining of proximal small bowel biopsy specimens reveals inclusions within the macrophages, corresponding to bacterial structures. However, patients may have no gastrointestinal symptoms, negative jejunum biopsy results and even negative PCR tests.

Even in the absence of gastrointestinal symptoms, Whipple's disease should be considered in case of negative blood culture endocarditis, unexplained central neurological and arthritis manifestations.

Identification of *Tropheryma whipplei* is based on the PCR, particularly useful in early or atypical disease. The culture of *T. whipplei* and the complete sequencing of its genome should improve our understanding the treatment of the disease.

The detection of specific antibodies in the serum and the detection of antigenic bacterial structure with immunohistochemical assay may allow earlier diagnosis, thereby preventing the development of the severe and sometimes fatal forms of the disease.

The problem in Whipple's disease is the polymorphic symptoms that make the patrician not to find systematically the diagnosis and can guide wrongly to the other pathologies. In addition, it can cause death if untreated or poorly treated. The increase of its frequency in Africa lead to the fact that perhaps it could be in the coming years, a major health problem in this area.

الملخص

العنوان : داء وييل، تعدد الأشكال غدرا

المؤلف: عثمان شرحي

المشرفة: الأستاذة سكيمة الحمزاوي

الكلمات الأساسية: تروفريما وبليي، حمض شيف الدوري، سلسلة رد فعل بوليميريز، متعددة الأشكال

مرض وييل عبارة عن عدوى بكتيرية ، قريضية و مزمنة، قابل للشفاء، تصيب عادة الرجال في منتصف العمر. لديها مجموعة واسعة من المظاهر السريرية

في الشكل التاريخي، فقدان الوزن والإسهال هي الأعراض الأكثر شيوعا وتكون مسبقة في ثلاثة أرباع الحالات بالتهاب المفاصل الذي يستمر ست سنوات. على المدى الطويل، التهاب المفاصل الغير مبرر هو الشكل نموذجي، مثل الذي يؤثر على المفاصل الكبيرة مع تطور متناوب أو منتكس في معظم الحالات، التلطix باستخدام حمض شيف الدوري لخزعة من الأمعاء الدقيقة القريبة تكشف مشتملات في الضامة، الذي يتوافق مع الهياكل البكتيرية. يمكن يكون المريض في بعض الأحيان خاليا من الأعراض المعدية و المعوية ويمكن للنتائج خزعة من الصائم واختبارات سلسلة رد فعل بوليميريز أن تكون سلبية.

حتى في حالة عدم وجود أعراض الجهاز الهضمي. ، يجب أن نفكر في مرض وييل في حال زرع دم سلبية، التهاب الشغاف، الأعراض العصبية الوسطى الغير مبررة و التهاب المفاصل.

ويستند تحديد تروفريما وبليي على سلسلة رد فعل بوليميريز التي يمكن أن تكون مفيدة بشكل خاص في وقت مبكر أو حالة شاذة من المرض. ستساعد زرع تروفريما وبليي وتسلسل الجينوم الكامل تحسين فهمنا لعلاج هذا المرض.

قد يسمح الكشف عن الأجسام المضادة في مصل محدد وكشف الهيكل البكتيري المستضدي باستخدام المقايسة مناعية النسيجية الكيميائية، التشخيص المبكر، وبالتالي منع تطور أشكال حادة وأحيانا قاتلة من هذا المرض.

إن المشكلة في مرض وييل هي أن أعراضه متعددة الأشكال مما يحول دون تطبيق منهجية محددة في التشخيص و قد يوجه الطبيب بشكل خاطئ إلى تشخيص أمراض أخرى. بالإضافة إلى ذلك، فإن مرض وييل يمكن أن يسبب الوفاة إذا لم يعالج جيدا .

إن زيادة ترده في أفريقيا قد يؤدي ربما ، في السنوات القادمة، إلى تحول هذا المرض إلى مشكلة صحية كبيرة في القارة.



XI- Annexe



III-ASPECT PHYSIOPATHOLOGIQUE ET PATHOGENIQUE

2-La maladie de Whipple : Une maladie dysimmunitaire

2-2 Les anomalies macrophagiques

-**Thesaurismose** : Maladie héréditaire à transmission récessive) caractérisée par l'absence d'enzymes dans les lysosomes. Le métabolisme des substances dégradées par ces enzymes est donc modifié et ces substances s'accumulent dans l'organisme.

-**Corpuscules de SIERACKI** : Inclusions intramacrophagique colorée à la P.A.S.

IV-ASPECTS CLINIQUE

A-Clinique

Fluxion : augmentation de volume d'origine inflammatoire.

B-diagnostic positif

1-Diagnostic non spécifique

1-2Biologie standard

Test de SCHILLING: consiste à faire absorber une petite dose de vitamine B12 radioactive, puis à injecter par voie intramusculaire une forte dose de vitamine B12 non radioactive. Le taux de vitamine B12 radioactive retrouvé dans les urines reflète le degré d'absorption par l'ingestion de la vitamine B12 ingérée.

Créatorrhée: quantité anormalement importante de protides dans les selles.

1-4 diagnostic par microscopie électronique

Mise en œuvre:

Les matériaux appelés à être regardés sous un microscope électronique peuvent nécessiter un traitement afin de produire un échantillon approprié. La technique requise varie selon le modèle et l'analyse requise

- Fixation chimique pour les spécimens biologiques
- Cryofixation - gel rapide du spécimen.
- Déshydration - lyophilisation, ou remplacement de l'eau par des solvants organiques
- Intégration des spécimens biologiques
- Intégration des matériaux
- Sectionnement.
- Freeze-fracture ou gel-etch (mode de préparation particulièrement utile pour l'examen des membranes de lipides et des protéines intégrées en vue de face. Les tissus frais ou cellules en suspension sont congelés rapidement (cryofixed), puis fracturés par simple cassure ou à l'aide d'un microtome, tout en étant maintenus à la température de l'azote liquide. La surface froide fracturée (parfois «gravée» en augmentant la température à environ --100 °C pendant plusieurs minutes pour que la glace sublime) est ensuite contrastée avec des vapeurs de platine ou d'or, à un angle moyen de 60° dans un évaporateur à vide. Une deuxième couche de carbone, pulvérisé perpendiculairement au plan moyen de la surface est souvent appliquée pour améliorer la stabilité du revêtement. Le spécimen est ramené à température et pression

ambiante, puis la réplique métallique extrêmement fragile est détachée de la matière biologique sous-jacente par une délicate digestion chimique par des acides, une solution d'hypochlorite ou des détergents SDS. Le reste, encore flottant, est soigneusement lavé des résidus chimiques, soigneusement accroché sur les grilles du microscope, séché puis observé dans le MET)

- Ion Beam Milling amincissement de l'échantillon jusqu'à ce qu'il soit transparent aux électrons par bombardement d'ions (en général d'argon) de la surface
- Conductive Coating – ultrathin. Une couche de matériau conducteur électrique est déposée, soit par évaporation sous vide de haut en bas, soit par pulvérisation sous vide sur l'échantillon.

1-5 Diagnostique histologique par coloration à l'acide périodique de Shiff (PAS)

Mode opératoire de la PAS

- La coupe est déparaffinée et amenée à l'eau distillée.
- La placer dans une solution aqueuse à 0,5 ou 0,8% d'acide périodique pendant 5 minutes très exactement (ce temps est impératif).

- La Laver à l'eau courante pendant 5 à 10 minutes puis plonger dans de l'eau distillée.
- Placer la coupe dans le Réactif de Schiff pendant 15 à 30 minutes.
- Rincer longuement à l'eau distillée.
- Laver à l'eau courante pendant 2 à 5 minutes.
- Colorer les noyaux par l'Hémalun de Mayer pendant 5 minutes.
- Rincer à l'eau.
- Passer dans l'alcool à 95° puis dans deux bains successifs d'alcool absolu.
- Passer dans deux bains de xylène ou de toluène.
- Monter à l'Eukitt[®].

Les principales substances colorées par l'Acide Périodique Schiff sont:

- les polysaccharides : glycogène, amidon, cellulose, dextranes.
- les glycoprotéines : fucomucines des cellules à mucus, glycoprotéines des basales, de la réticuline, du collagène (faiblement teinté), du cristallin, des capsules bactériennes.
- Les mucopolysaccharides acides : de la substance fondamentale conjonctive (faiblement), des cellules à mucus (l'acide hyaluronique n'est pas coloré, les acides chondroïtines non plus, sauf certains seulement faiblement sulfatés).

2-Diagnostic spécifique .Place du centre national de référence en France

2-1 Diagnostics par immunohistochimie

Mise en œuvre :

Accès des Ac à l'Ag :

-La première étape est la fixation, cette dernière peut être

+Physique (congélation) au cours de laquelle le Tissue est plongé dans un liquide refroidissant (iso pentane à -130°C) puis Enrobé dans substance protectrice (OCT) dont l'avantage est le maintien de la réactivité de l'Ag (fixation idéale) permettant un état proche du vivant et un maintien en place des constituants solubles ainsi que la préservation d'organites sensibles à la pression osmotique. Tandis que l'inconvénient est le fait d'être peu pratique (N2 liquide) avec une moins bonne morphologie.

+Chimique, dans ce cas il existe 2 variétés d'agents pouvant assurer ce rôle:

→ Les agents précipitant qui sont l'alcool éthylique, acétone (l'avantage est de préserver l'antigénicité tandis que l'inconvénient est l'altération morphologique et la déshydratation simultanée)

→ Les agents pontant qui sont le formol et le liquides de Bouin (Immobilisation par des liens intra et intermoléculaires)(L'avantages est l'obtention de structures mieux préservées donc bonne morphologie et une meilleure immobilisation des protéines tandis que l'inconvénient est la dénaturation plus sévère des Ag ainsi que le masquage des Ag)

-La deuxième étape est le démasquage antigénique peu être :

-Enzymatique: Trypsine 0,1% TA, Pronase 0,1% 37°C ,Pepsine 0,4% à 37°C

-A la chaleur: tampon citrate, four à micro-ondes tampon EDTA, bain-marie à l'étuve

-La dernière étape est la perméabilisation membranaire grâce à des détergents non ioniques : Triton 0,1% Saponine 0,1-0,01%

-Les anticorps peuvent être polyclonaux pour détecter plusieurs épitopes mais sont moins spécifique, ou simplement monoclonaux qui ont l'avantage d'être monospécifique mais de réalisation plus difficile.

Le révélateur

Le révélateur peut être soit fluorescent et se basera donc sur le principe d'absorption – émission soit un marquage à l'or colloïdal (image 1 annexe) ou un marqueur enzymatique.

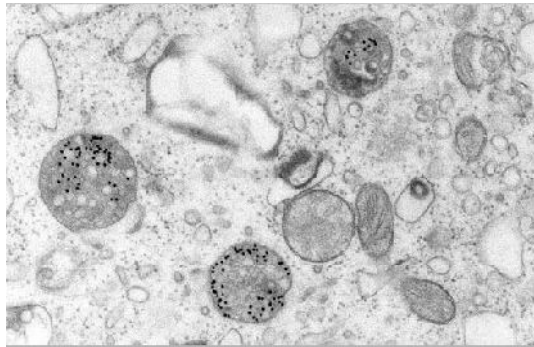


Image 6 :Marquage à l'or colloïdal

Amplification du signal (figure schématique 1 annexe)

L'amplification du signal n'est pas systématique, elle utilise comme substance

La biotine - streptavidine (avidine), complexe streptavidine (avidine) – biotine peroxydase préformé

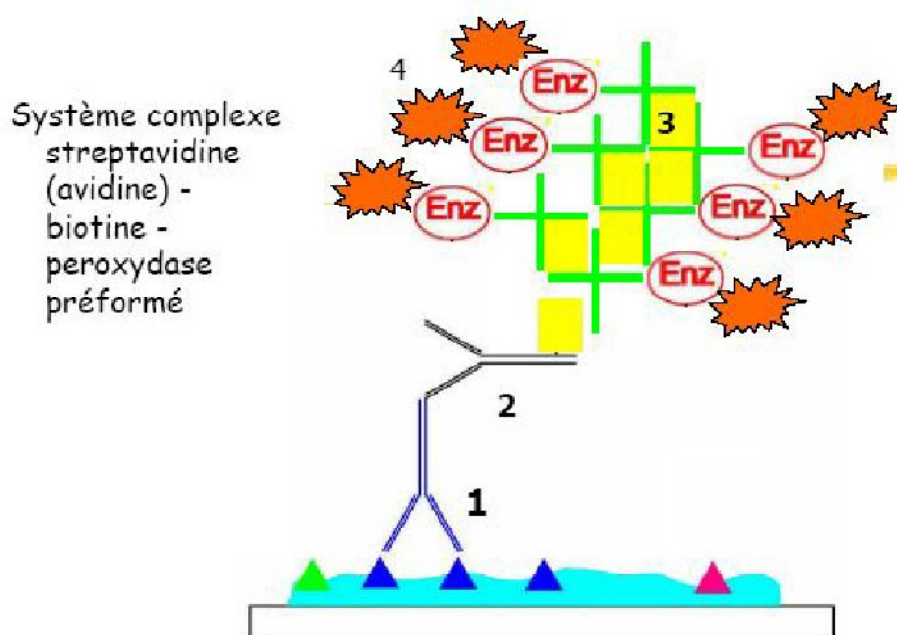


Figure schématique 5 Système d'amplification du signal

Contrôles du marquage

- Contrôle positif à l'aide d'un témoin externe ou interne
- Contrôle négatif sans incubation avec Ac spécifique.

Analyse des résultats

L'analyse des résultats est :

- **Qualitative** (Quelles cellules sont positives? Quelle est la localisation du marquage?)

- **Semi-quantitative** : visuelle par comptage des structures marquées par unité de surface et appréciation de l'intensité du marquage

- **Quantitative** : par le biais de l'analyseur d'images (Image 7)

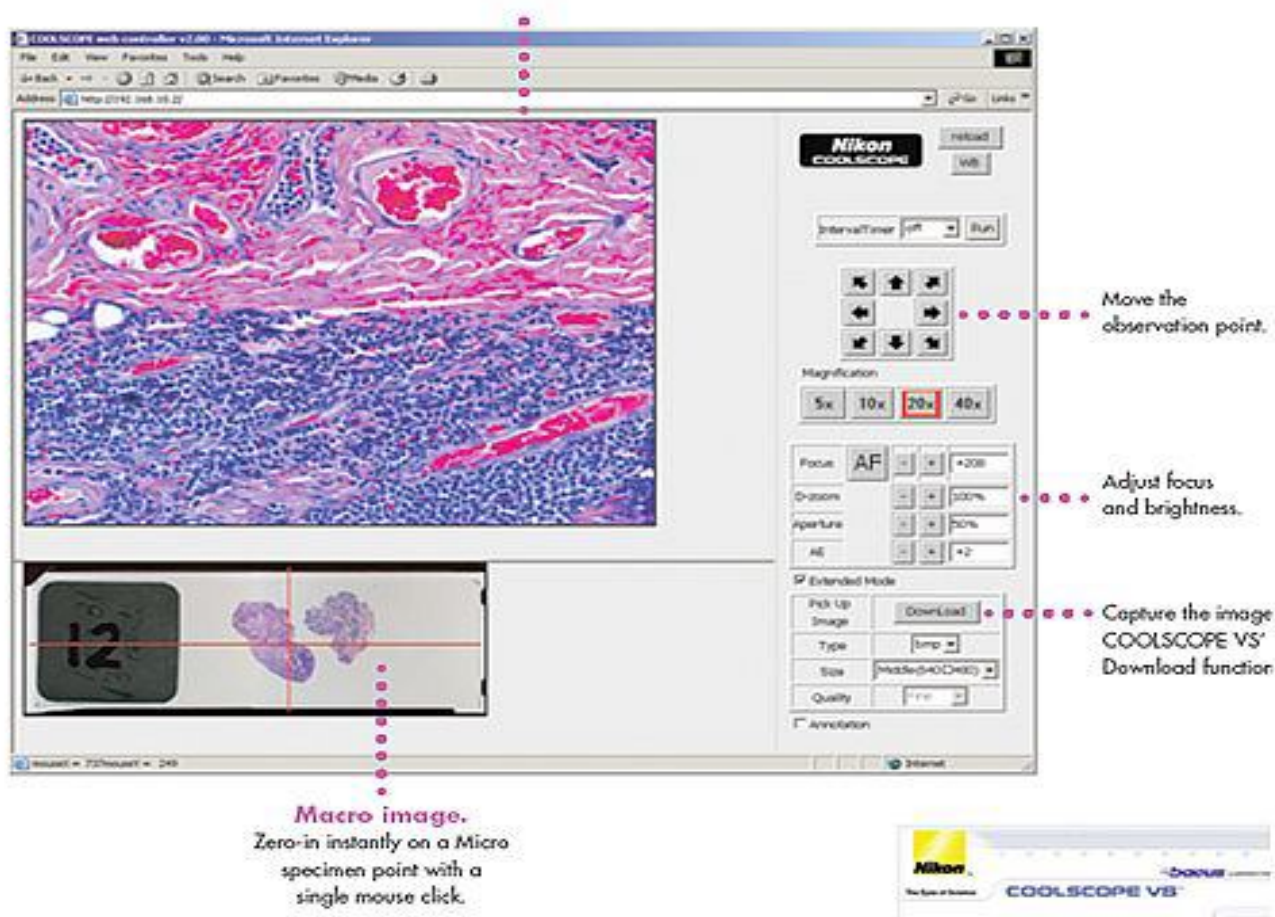


Image 7 : Analyse des résultats de l'immunohistochimie

2-2 Diagnostic par biologie moléculaire

Mise en œuvre de la PCR:

Le mélange réactionnel et les cycles de température

La réaction de polymérisation en chaîne est réalisée dans un mélange réactionnel qui comprend l'extrait d'ADN (ADN matriciel), la Taq polymérase, les amorces et les quatre désoxyribonucléosides triphosphates (dNTP) en excès dans une solution tampon.

Les tubes contenant le mélange réactionnel sont soumis à des cycles de température réitérés plusieurs dizaines de fois dans le bloc chauffant d'un thermocycleur (appareil qui comporte une enceinte où l'on dépose les tubes échantillons et dans laquelle la température peut varier, très rapidement et précisément, de 0 à 100°C).

L'appareil permet la programmation de la durée et de la succession des cycles de paliers de température. Chaque cycle comprend trois périodes de quelques dizaines de secondes.

La dénaturation : 94°C

Elle s'effectue à une température de 94°C, dite température de dénaturation. À cette température, l'ADN matriciel, qui sert de matrice au cours de la réplication, est dénaturé : les liaisons hydrogène ne peuvent pas se maintenir à une température supérieure à 80°C et les ADN double-brin se dénaturent en ADN simple-brin (ADN monocaténares).

L'hybridation : 40 – 70°C

La deuxième période s'effectue à une température généralement comprise entre 40 et 70°C, dite température d'hybridation des amorces.

La diminution de la température permet aux liaisons hydrogène de se reformer et donc aux brins complémentaires de s'hybrider. Les amorces, courtes séquences monocaténares complémentaires de régions qui flanquent l'ADN à amplifier, s'hybrident plus facilement que les longs brins d'ADN matriciel.

Plus la température d'hybridation est élevée, plus l'hybridation est sélective, plus elle est spécifique.

Les amorces (primers)

Pour parvenir à amplifier sélectivement des séquences nucléotidiques à partir d'un extrait d'ADN par PCR, il est indispensable de disposer d'au moins une paire d'oligonucléotides.

Ces oligonucléotides, qui vont servir d'amorces pour la réplication, sont synthétisés par voie chimique et doivent montrer la meilleure complémentarité possible avec les deux extrémités de la séquence d'intérêt que l'on souhaite amplifier.

L'une des amorces est conçue pour reconnaître par complémentarité une séquence située en amont du brin 5'-3' du fragment d'ADN d'intérêt ; l'autre pour reconnaître, toujours par complémentarité, une séquence située en amont du brin complémentaire (3'-5') du même fragment d'ADN.

Les amorces sont des ADN monocaténares dont l'hybridation sur les séquences flanquant la séquence d'intérêt permettra sa réplication de façon sélective. La taille des amorces est généralement comprise entre 10 et 30 nucléotides afin de garantir une hybridation suffisamment spécifique sur les séquences d'intérêt de l'ADN matriciel.

La séquence des amorces doit comporter la plus grande proportion possible de guanines et de cytosines car la liaison entre guanines et cytosines est assurée par trois liaisons hydrogène au lieu de deux entre les adénines et les thymines, donc une meilleure stabilité de la liaison au moment de l'hybridation des amorces.

Plus les amorces sont riches en cytosines et guanines, plus leur température d'hybridation (T_m) peut être élevée (elle est en général comprise entre 40 et 65°C, mais peut atteindre 70°C) et donc plus la spécificité de l'hybridation est grande. À des températures d'hybridation basses, les amorces s'hybrident de façon beaucoup moins sélective ce qui peut se traduire par l'amplification de séquences d'ADN non souhaitées (amplification non spécifique).

Les pourcentages en guanines et cytosines de chaque membre du couple d'amorces doivent être aussi proches que possible car la proportion de guanine et cytosine détermine la température d'hybridation. Si ces proportions diffèrent significativement d'une amorce à l'autre, il est très malaisé de définir une température d'hybridation convenable et qui permette une hybridation équilibrée des amorces.

Il ne faut pas non plus que les amorces présentent de fortes complémentarités de séquence sans quoi elles s'associeraient entre elles et n'effectueraient pas correctement l'amorçage de la réplication.

L'élongation : 72°C

La troisième période s'effectue à une température de 72°C, dite température d'élongation.

À 72°C, la Taq polymérase se lie aux ADN monocaténaux amorcés et catalyse la réplication en utilisant les désoxyribonucléosides triphosphates présents dans le mélange réactionnel. Les régions de l'ADN matriciel en aval des amorces sont ainsi sélectivement synthétisées.

Au cycle suivant, les fragments synthétisés au cycle précédent servent à leur tour de matrice et au bout de quelques cycles, l'espèce prédominante correspond à la séquence d'ADN comprise entre les régions où les amorces s'hybrident. Il faut compter 20 à 40 cycles pour synthétiser une quantité analysable d'ADN (environ 0,1 microgramme). Chaque cycle voit théoriquement doubler la quantité d'ADN présente au cours du cycle précédent.

Il est recommandé de rajouter un cycle final d'élongation à 72°C, notamment lorsque la séquence d'intérêt est de grande taille (supérieure à 1 kilobase), à raison de 2 minutes par kilobase. La PCR permet d'amplifier des séquences dont la taille est inférieure à 6 kilobases.

La Taq polymérase

L'ADN polymérase permet la réplication. On utilise une ADN polymérase purifiée ou clonée à partir d'une bactérie extrêmophile (Un organisme est dit

extrêmophile lorsque ses conditions de vie normales sont mortelles pour la plupart des autres organismes) *Thermus aquaticus*, qui vit dans les sources chaudes et résiste à des températures supérieures à 100°C.

Cette polymérase (Taq polymérase) possède la caractéristique remarquable de résister à des températures de l'ordre de 100°C, lesquelles sont généralement suffisantes pour dénaturer la plupart des protéines. *Thermus aquaticus* trouve sa température de confort à 72°C, température optimum pour l'activité de sa polymérase.

Conditions réactionnelles

Les volumes de milieu réactionnel varient entre 10 et 100 µl. Il existe une multitude de formules de milieux réactionnels. Il est toutefois possible de définir une formule standard qui convient à la plupart des réactions de polymérisation en chaîne.

Cette formule, à peu de chose près, a été choisie par la plupart des fabricants et fournisseurs qui, du reste, délivrent une solution tampon prête à l'emploi avec la Taq polymérase. Concentrée 10 fois, sa formule est à peu près la suivante : Tris HCl=100 mM, pH=9; MgCl₂= 15 mM, KCl=500 Mm.

Il est possible de rajouter des détergents (Tween 20, Triton X-100...) ou du glycérol afin d'augmenter les conditions de stringence (La Stringence est un terme utilisé pour décrire les conditions d'appariement de l'ARN ou de l'ADN) qui rendent plus difficile et donc plus sélective l'hybridation des amorces.

Cette démarche est généralement employée pour réduire le niveau d'amplifications non spécifiques dues à l'hybridation des amorces sur des séquences sans rapport avec la séquence d'intérêt. On peut aussi réduire la

concentration en KCl jusqu'à l'éliminer ou encore augmenter la concentration en MgCl₂. En effet, certains couples d'amorces fonctionnent mieux avec des solutions enrichies en magnésium.

D'autre part, lorsque de fortes concentrations en dNTP sont utilisées, il convient d'augmenter la concentration en magnésium à cause des interactions stœchiométriques (calcul des relations quantitatives entre réactifs et produits au cours d'une réaction chimique) entre magnésium et dNTP qui réduisent la quantité de magnésium libre dans le milieu réactionnel.

Les dNTP (desoxyribonucléotides) fournissent à la fois l'énergie et les nucléotides nécessaires à la synthèse de l'ADN lors de la polymérisation en chaîne. Ils sont incorporés au milieu réactionnel en excès, soit environ 200 µM final.

Selon le volume réactionnel choisi, la concentration en amorce peut varier entre 10 et 50 pmol par échantillon. L'ADN matriciel peut provenir de n'importe quel organisme et même de matériels biologiques complexes qui comprennent des ADN de différents organismes. Mais pour garantir la réussite d'une PCR encore faut-il que l'ADN matriciel ne soit pas trop dégradé. Ce critère est évidemment d'autant plus crucial que la taille de la séquence d'intérêt est grande. Il est aussi important que l'extrait d'ADN ne soit pas contaminé par des inhibiteurs de la réaction de polymérisation en chaîne (détergents, EDTA, phénol, protéines...).

La quantité d'ADN matriciel dans le milieu réactionnel initiant la réaction d'amplification peut se réduire à une copie unique. La quantité maximale ne peut en aucun cas excéder 2 µg. En général, les quantités utilisées se situent dans une gamme comprise entre 10 et 500 ng d'ADN matriciel.

La quantité de Taq polymérase par échantillon est généralement comprise entre 1 et 3 unités.

Le choix de la durée des cycles de température et du nombre de cycles dépend de la taille de la séquence d'intérêt ainsi que de la taille et de la complémentarité des amorces. Il convient de réduire les durées au minimum non seulement pour un gain de temps mais aussi pour prévenir le risque d'amplification non spécifique. Pour la dénaturation et l'hybridation des amorces, 30 secondes suffisent généralement. Pour l'élongation, il faut compter 1 minute par kilobase d'ADN d'intérêt et 2 minutes par kilobase pour le cycle final d'élongation. Le nombre de cycles, généralement compris entre 20 et 40, est inversement proportionnel à l'abondance en ADN matriciel.

2-3 Diagnostic par culture

-Milieu de Rinaldi : NaCl=6.8 g, KCl=0.4 g, NaH₂PO₄=0.15 g, glucose=1.0 g, NaHCO₃=2.2 g, et 0.002 g de rouge phénol dans 1.0 litre d'eau distillé.

-Mise en œuvre de la culture

Après incubation dans la solution d'antibiotique, le spécimen est rincé par immersion pendant 5 min dans le milieu MEM. Le rinçage est répété 2 fois, et les biopsies sont écrasées dans le milieu MEM.

Les suspensions sont placées dans 3 tubes puis centrifugées à 4000XG pendant 1h dans le milieu MEM. Elles sont ensuite incubées dans le MEM avec 10% de sérum fœtal de veau et 2Mm de Glutamine à 37°C sous un atmosphère à 5% de CO₂.

Toutes les lignées cellulaires sont contrôlées chaque semaine à la recherche d'une éventuelle contamination bactérienne.

Pour la vérification de la décontamination ; les biopsies sont inoculées dans le milieu gélose au sang de mouton et Polyvitex, gélose au chocolats et incubé a 37°C pendant 10min dans un atmosphère à 5% de CO₂.

Tout les 15 jours et pendant 180 jours, le milieu de culture est changé. Il est remplacé le 15ème jour et le 30eme jour par un milieu supplémenté par le même mélange d'antibiotiques utilisés le premier jour pour les biopsies duodénales et un milieu sans antibiotiques pour le reste des prélèvements.

Avant chaque changement de milieu, 100µL du surnageant obtenu par centrifugation est coloré au Gimenez et par immunofluorescence. Pour le marquage par immunofluorescence, après centrifugation et fixation au méthanol, 100µL de sérum anti-*T. Whipplei* dilué au 1/200 dans un tampon phosphate salin (PBS) avec 3% de lait en poudre dépourvu de lipide est rajouté, et les tranches sont incubées à 37°C pendant 30min. Après 3 Lavages avec PBS, on ajoute 100µl de la fluorescéine isothiocyanate-anti-immunoglobuline G de chèvre et lapin dilué au 1/200 dans le PBS et 3% de lait en poudre dépourvu de lipide, les tranches sont ensuite incubé à 37°C pendant 30min. Après 3 lavages avec le PBS. Une lamelles est placée dans un milieu phosphate-glycérol (Ph=8) et examiné au microscope à fluorescence à 400X d'agrandissement.

Si la coloration au Gimenez et l'immunofluorescence sont positives le surnageant et les cellules inoculé sont récoltés, et placé dans un flacon de culture cellulaire de 5ml et incubés à 37°C sous un atmosphère à 5% de CO₂ pour obtenir des isolats.

C-Diagnostic différentiel

-Blind-Loop syndrome : Le syndrome de l'anse borgne survient quand une partie de l'intestin devient contourné. La digestion des aliments est ralentie et s'arrêtent de bouger à travers l'intestin, La prolifération bactérienne intestinale dans les intestins conduit à un défaut d'absorption de nutriments.

*XII-Références
bibliographiques*

- [1] Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907;18:382–93
- [2] Oliver-Pascual E, Galan J, Oliver-Pascual A, Castillo E. Un caso de lipodystrophia intestinal con lesiones ganglionares mesentericas de granulomatosis lipofagica (Enfermedad de Whipple). *Rev Esp Ap Dig Nutr* 1947;6:213–26
- [3] Paulley JW. A case of Whipple’s disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology* 1952;22:128–33
- [4] Cohen A, Schimmel E, Holt P, Isselbacher K. Ultrastructural abnormalities in Whipple’s disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960;105:411–4
- [5] Dobbins III WO. Whipple’s disease. Springfield: IL, Thomas; 1987, Vital-Durand D, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:170–84
- [6] Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple’s-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991;338:474–5
- [7] Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple’s disease. *N Engl J Med* 1992;327:293–301

- [8] Maiwald M, Ditton HJ, Von Herbay A, Rainey F, Stackebrandt E. Reassessment of the phylogenetic position of the bacterium associated with Whipple's disease and determination of the 16S-23S ribosomal intergenic spacer sequence. *Int J Syst Bacteriol* 1996;46:1078–82
- [9] Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet* 1991;338:474–5, Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 1992;327:293–301
- [10] Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620–5
- [11] Fenollar F, Birg ML, Gauduchon V, Raoult D. Culture of *Tropheryma whippeli* from human samples: a 3-year experience (1999 to 2002). *J Clin Microbiol* 2003;41:3816–22
- [12] Maiwald M, Von Herbay A, Fredricks DN, Ouverney CC, Kosek JC, Relman DA. Cultivation of *Tropheryma whippeli* from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 2003;188:801–8.
- [13] Drancourt M, Raoult D, Lepidi H, Fenollar F, Birg ML, Bodaghi B, et al. Culture of *Tropheryma whippeli* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis. *Ann Intern Med* 2003;139:1046–7

- [14] Puechal X, Fenollar F, Raoult D. Cultivation of *Tropheryma whipplei* from the synovial fluid in Whipple's arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1713–8
- [15] Raoult D, Ogata H, Audic S, Robert C, Suhre K, Drancourt M, et al. *Tropheryma whipplei* twist: a human pathogenic actinobacteria with a reduced genome. *Genome Res* 2003;13:1800–9
- [16] 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 whipplei*. *Lancet* 2003;361:637–44
- [17] Renesto P, Crapoulet N, Ogata H, La Scola B, Vestris G, Claverie JM, et al. Genome-based design of a cell-free culture medium for *Tropheryma whipplei*. *Lancet* 2003;362:447–9
- [18] LiW, Fenollar F, Rolain JM, Fournier PE, Feurle GE, Muller C, et al. Genotyping reveals a wide heterogeneity of *Tropheryma whipplei*. *Microbiology* 2008;154:521–7
- [19] Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620–5
- [20] La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen.nov., sp.nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51:1471–9

- [21] Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". Clin Microbiol Rev 2001;14:561–83
- [22] Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. Clin Diagn Lab Immunol 2001;8:1–8;
- [23] Maiwald M, Relman D. Whipple's disease and Tropheryma whippelii: secrets slowly revealed. Clin Infect Dis 2001;32:457–63
- [24] Misbah SA, Mapstone NP. Whipple's disease revisited. J Clin Pathol 2000;53:750–5
- [25] Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med 2007;356:55–66
- [26] Marth T, Raoult D. Whipple's disease. Lancet 2003;361:239–46
- [27] Dobbins W.O., Whipple's disease, Charles C.Thomas, Springfield (Illinois), 1987
- [28] H.Peter Hinrikson M.Altwegg: microbiologie clinique de tropheryma whippelii Revue Francophone des Laboratoires, avril 2007, N ° 391
- [29] Relman DA, Schmidt T.Mc Dermott RP, Falkows, Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease
- [30] N. Engl. J. Med. 327 (1992) 293-30, Wilson K.H., Blitchington R., Frothingham R., Wilson J.A.P., Phylogeny of the Whipple's disease associated bacterium, Lancet 338 (1991) 474-475

- [31] Malwald M., Ditton H.-J., yon Herbay A., RaineyRA., Stackebrandt E., Reassement of the phylogeneticposition of the bacterium associated with Whipple's disease and determination of the 16S-23S ribosomal intergenic spacer sequence, *Int. J. Syst.Bacteriol.* 46 (1996) 1078-1082
- [32] Relman DA, Schmidt T.Mc Dermott RP, Falkows.,Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease
- [33] N. Engl. J. Mad. 327 (1992) 293-30, Wilson K.H., Blitchington R., Frothingham R., Wilson J.A.P., Phylogeny of the Whipple's diseaseassociated bacterium, *Lancet* 338 (1991) 474-475
- [34] La Scola B., Fenollar R, Fournier RE., Altwegg M., Mallet M.N., Raoult D., Description of *Trophetyma whipplei* gen, nov. the whipple's disease bacillus, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51 (2001) 1471-1479
- [35] Dutly F., Altwegg M., Whipple's disease and *Tropheryma whippelii*, *Clin. Microbiol. Rev.* 14 (2001)561-583
- [36] Ramzan N.N., Loftus E., Burgart LJ., Rooney M., Batts K.R, Wisener R.H., Fredricks D.N., Relman D.A., Parsing D.H., Diagnosis and monitoring of Whipple disease by polymerase chain reaction, *Ann. Intern. Mad.*126 (1997) 520-527
- [37] Relman DA, Schmidt T.M., Mac dermatott, FelkowS., Identification of the uncultured bacillus of Whipple'sdisease, *N. Engl. J. Mad.* 327 (1992) 293-30

- [38] Hinrikson H.P., Dutly F., Nair S., Altwegg M., Detection of three different types of *Tropheryma whippelii* directly from clinical specimens by sequencing, single-strand conformation polymorphism (SSCP) analysis and type-specific PCR of their 16S-23S ribosomal intergenic spacer region, *Int. J. Syst. Bacteriol.* 49 (1999) 1701-1706.
- [39] Hinrikson H.P., Dutly R., Altwegg M., Evaluation of a specific nested PCR targeting domain III of the 23S rRNA gene of *Tropheryma whippelii* and proposal of a classification system for its molecular variants, *J. Clin. Microbiol.* 38 (2000) 595-599
- [40] Hinrikson H.P., Dutly F., Altwegg M., Analysis of the ectinobacterial insertion in domain III of the 23S rRNA gene of uncultured variants of the bacterium associated with Whipple's disease using broad-range and *Tropheryma whippelii*-specific PCR, *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 50 (2000) 1007-1011
- [41] Hinrikson H.P., Dutly F., sequencing of a part of the heat shock protein 65 gene (hsp65) of *Tropheryma whippelii* and its use for detection of *T. whippelii* in clinical specimens by PCR, *J. Clin. Microbiol.* 38 (2000) 2248-2253
- [42] Drancourt M., Carlioz A., Raoult D., *rpoB* sequence analysis of cultured *Tropheryma whippelii*, *J. Clin. Microbiol.* 39 (2001) 2425-243

- [43] Recur D., Ogata H., Audic S., Robert C., Suhre K., Drencourt M., Claverie J.M., Tropheryma whipplei Twist: a human pathogenic actinobacteria with a reduced genome, Genome Res. 13 (2003) 1800-1809
- [44] Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, Von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (Tropheryma whippeli). Appl Environ Microbiol 1998;64:760–2
- [45] Maiwald M, Schuhmacher F, Ditton HJ, Von Herbay A. Environmental occurrence of the Whipple's disease bacterium (Tropheryma whippeli). Appl Environ Microbiol 1998;64:760–2
- [46] Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, BirgML, Rolain JM, et al. Prevalence of asymptomatic Tropheryma whipplei carriage among humans and nonhuman primates. J Infect Dis 2008;197:880–7
- [47] Fenollar F, Trape JF, Bassene H, Sokhna C, Raoult D. T. whippeli in fecal samples from children. Senegal Emerg Infect Dis 2009;15:922–6.
- [48] Street S, Donoghue HD, Neild GH. Tropheryma whippeli DNA in saliva of healthy people. Lancet 1999;354:1178–9
- [49] Street S, Donoghue HD, Neild GH. Tropheryma whippeli DNA in saliva of healthy people. Lancet 1999;354:1178–9, Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of Tropheryma whipplei in the saliva of healthy people. BMC Microbiol 2007;7:48

- [50] Ehrbar HU, Bauerfeind P, Dutly F, Koelz HR, Altwegg M. PCR-positivetests for *Tropheryma whippeli* in patients without Whipple's disease. *Lancet* 1999;353:2214
- [51] Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whippeli* quantitative PCR assay for the diagnosis of Whipple's disease -usefulness of saliva and stool specimens for first line screening. *Clin Infect Dis* 2008;47:659–67
- [52] Maiwald M, Von Herbay A, Persing DH, Mitchell PS, Abdelmalek MF, Thorvilson JN, et al. *Tropheryma whippeli* DNA is rare in the intestinal mucosa of patients without other evidence of Whipple disease. *Ann Intern Med* 2001;134:115–9
- [53] La Scola B, Rolain JM, Maurin M, Raoult D. Can whipple's disease be transmitted by gastroscopes? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:191–4.
- [54] Dobbins III WO. Whipple's disease. Springfield: IL, Thomas; 1987
- [55] J.F. Trape, Science au Sud, le Journal de l'IRD juin-juillet-août 2009. 50 : 3
- [56] Dobbins IIIrd WO. HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 1987;30:102–5

- [57] M.Martinetti, F. Biagi, C. Badulli, G. E.Feurle, C.Müller, V.Moos, T; Schneider, T. Marth, A. Marchese, L. Trotta, S. Sachetta, A. Pasi, A. De Silvestri, L. Salvenchi, G. R The HLA Alleles DRB1*13 and DQB1*06 Are Associated to Whipple's Disease Corazza. *Gastroenterology* 2009;136:2289–2294
- [58] Koch S.A. et SKELLEY D.F.: a disease resembling Whipple disease in dog *J Am Vet Med Ass*, 1967, 150, 22-35
- [59] Dobbins W.O and Kawanishi H. : Bacillary characteristics in WHIPPLE's disease : An electron microscopic study. *Gastroenterology*, 1981,80; 1468-1475.
- [60] Marth T, Strober W. Whipple's disease. *Semin Gastrointest Dis* 1996;7:41–8
- [61] Desnues B, Ihrig M, Raoult D, Mege JL. Whipple's disease: a macrophage disease. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:170–8
- [62] Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, et al. Whipple's disease: Immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34:589–96
- [63] Desnues B, Raoult D, Mege JL. IL-16 is critical for *Tropheryma whipplei* replication in Whipple's disease. *J Immunol* 2005;175:4575–82

- [64] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179–90
- [65] Elssner A, Doseff AI, Duncan M, Kotur M, Wewers MD. IL-16 is constitutively present in peripheral blood monocytes and spontaneously released, during apoptosis. *J Immunol* 2004;172:7721–5
- [66] Benoit M, Fenollar F, Raoult D, Mege JL. Increased levels of circulating IL-6 and apoptosis markers are related to the activity of Whipple's Disease. *PLoS One* 2007;2:e494
- [67] Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober W. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology* 1997;113:442–8
- [68] Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathebras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:443–57
- [69] 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;100:1167–73
- [70] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179–90

- [71] Vital-Durand D, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:170–84
- [72] Puechal X. Whipple's disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:74–9
- [73] Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:539–51
- [74] Maizel H, Ruffin JM, Dobbins III WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:343–55
- [75] Emmanuel Hoppéa, Charles Massona, Maurice Audran, Marie Drillon, Marita Andreu, Alain Saraux, Jean-Marie Berthelot, Yves Maugars, Ihsane Hmamouchie, Jacques Morel Maladie de Whipple diagnostiquée au cours d'un traitement biologique pour une maladie articulaire, *Revue du rhumatisme* 77 2010 392–398
- [76] Koegers.S.A et al Manifestations articulaire de la MW. Un cas avec sacro-ileite et coxopathie destructrice 1983 ,59;16;1237-1241
- [77] Robert d'eshougues, J.Delcambre B ,Defrance D:les manifestations articulaires de la maladie de Whipple, *revue de rhumatisme* ,1976 ,43,10,565-573

- [78] Cremniter J, Bauer T, Lortat-Jacob A, Vodovar D, Le Parc JM, Emile JF, et al. Prosthetic hip infection caused by *Tropheryma whippeli*. J Clin Microbiol 2008;46:1556–7
- [79] Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. Ann Neurol 1996;40:561–8
- [80] Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients Mayo Clinic Proceedings. Mayo Clinic 1988, 63(6):539-551
- [81] Maizel H, Ruffin JM, Dobbins III WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. Medecine (Baltimore) 1993;72:343–55
- [82] Brisseau et al. Syndrôme de sécrétion inappropriées d'hormone antidiurétique au cours de la MW, la presse médical, 1986 ,15,19,891
- [83] Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, Muller C, Berger T, Krejs GJ, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:899–903
- [84] Drancourt M, Raoult D, Lepidi H, Fenollar F, Birg ML, Bodaghi B, et al. Culture of *Tropheryma whippeli* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis. Ann Intern Med 2003;139:1046–7

- [85] Maizel H, Ruffin JM, Dobbins III WO. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medecine (Baltimore)* 1993;72:343–55
- [86] Coumaros D. et al la maladie de WHIPPLE à propos d'une observation *J.Med Strasbourg* 1981 ,12, 4,231-236
- [87] Marin M, Munoz P, Sanchez M, Del Rosal M, Rodriguez-Creixems M, Bouza E,. *Tropheryma whipplei* infective endocarditis as the only manifestation of Whipple's disease. *J Clin Microbiol* 2007;45:2078–81
- [88] Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:177–2079
- [89] Dreier J, Szabados F, von Herbay Kröger T, Kleesiek K. *Tropheryma whipplei* infection of an acellular porcine heart valve bioprosthesis in a patient who did not have intestinal Whipple's disease. *J Clin Microbiol* 2004;42:4487–93
- [90] A. Brondex, Y. Jobic. Endocardite infectieuse isolée : une présentation atypique de la maladie de Whipple. *Ann de Cardio et d'Angéio* 61 2012, 61–63
- [91] Richardson DC, Burrows LL, Korithoski B, Salit IE, Butany J, David TE,et al. *Tropheryma whippeli* as a cause of a febrile culture-negative endocarditis:the evolving spectrum of Whipple's disease. *J Infect* 2003;47:170–3

- [92] Gubler JG, Kuster M, Dutly F, Bannwart F, Krause M, Vogelin HP, et al. Whipple endocarditis without overt gastrointestinal disease: report of four cases. *Ann Intern Med* 1999;131:112–6
- [93] Aiouaz H, Celard M, Puget M, Vandenesch F, Mercusot A, Fenollar F, et al. Whipple's disease endocarditis: report of 5 cases and review of the literature. *Rev Med Intern* 2005;26:784–90.
- [94] Geissdorfer W, Wittmann I, Seitz G, Cesnjevar R, Rollinghoff M, Schoerner C, et al. A case of aortic valve disease associated with *Tropheryma whippeli* infection in the absence of other signs of Whipple. *Infection* 2001;29:44–7
- [95] Raoult D. A febrile blood culture negative endocarditis. *Ann Intern Med* 1999;131:144–6
- [96] Yvan Le Dolley, Gilbert Habib, Hubert Lepidi, Florence Fenollar, Didier Raoult. Severe Whipple's disease with acute myocarditis *International Journal of Cardiology*. 29 December 2011
- [97] C. Wintenberger, A. Bosseray, B. Colombe, B. Gustin, S. Grand, C. Massot. Whipple's disease: A curable encephalitis *La Revue de médecine inter* 32 (2011) 513–516
- [98] Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease; clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:539-51,

- [99] Gaist D, Ladefoged K. Whipple's disease. Scand J Gastroenterol 1994;29:97-101
- [100] R Fiori, I Reux, N Cassou, Phuc Le Hoang, H Merle-Beral, JM Ziza, P Godeaul Rev Méd Interne Uvéite : complication tardive d'une maladie de Whipple méconnue B Wechsler, 1995 16, 687-690
- [101] Avila MP, Jalkh AE, Feldman E. Manifestations of Whipple's disease in the posterior segment of the eye. Arch Ophthalmol 1984; 102:384-90
- [102] Leland TM, Chambers JK. Ocular findings in Whipple's disease. South Med J 1978;71:335-8
- [103] Selsky EJ, Knox DL, Maumenee AE. Ocular involvement in Whipple's disease. Retina 1984;4:103-6
- [104] Cooper GS, Blades EW, Remler BF, Salata RA, Bennert KW, Jacobs GH. Central Nervous System Whipples Disease – Relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. Gastroenterology 1994; 106:782-6
- [105] Adler CH, Galetta SL. Oculo-facial-skeletal myorhythmia in Whipple's disease: treatment with ceftriaxone. Ann Intern Med 1990; 112:467-9
- [106] Charlin JF, Brasseur G, Hubault B. Uvéite et Whipple : a propos d'une observation, Bull Soc Ophthalmol Fr 1987; 10
- [107] Orssaud C, Poisson M, Gardeur D. Myosite orbitaire. Recidive d'une maladie de Whipple. J Fr Ophtalmol 1992;15:205-8

- [108] Disdier P, Harle JR, Vidal-Morris D, Sahel J, Weiller PJ. Chemosis associated with Whipple's disease. *Am J Ophtha/nzo*/1991;112:217-9
- [109] RCville M. Doffoel M. Charrault A. Vetter D, Bockel R. Une cause rare de syndrome inflammatoire isole : la maladie de Whipple. *Rev Mid Interne* 1989;10:57-8
- [110] Playford RJ, Schulenburg E, Herrington CS, Hodgson HJF. Whipple's disease complicated by a retinal Jarisch- Herxheimer eaction: a case report. *Gut* 1992;33: 132-4
- [111] Fresard A, Guglielminotti C, Berthelot P, Ros A, Farizon F, Dauga C, et al. Prosthetic joint infection caused by *Tropheryma whippeli* (Whipple'sbacillus). *Clin Infect Dis* 1996;22:575–6
- [112] Weber U, MorfMH, Gubler JG, Altwegg M, Maibach RC. Spondylodiscitis as the first manifestation of Whipple's disease -a removal worker with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22:443–6
- [113] J.vassaire, A.Le Costumier, G.Allait, F.Fenollar. *Cahier format bio médi n°40*:100 2007
- [114] Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and "Tropheryma whippelii". *ClinMicrobiol Rev* 2001;14:561–83
- [115] Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001;8:1–8

- [116] Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever. Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. Clin Infect Dis 2001;33:1309–16
- [117] Norton C, Grieve A, Vance M, *Nurse delivered endoscopy* BMJ, 2009;338
- [118] Clemens Neufert, Michael Vieth, Klaus Mönkemüller, Markus F Neurath, Helmut Neumann Lanc, In vivo diagnosis and characterisation of Whipple's disease, et Infect Dis 2011; 11: 970
- [119] Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. N Engl J Med 2007;356:55–66
- [120] Dobbins III WO. The diagnosis of Whipple's disease. N Engl J Med 1995;332:390–2
- [121] Strom R, Gruninger R. AIDS with Mycobacterium avium-intracellulare lesions resembling those of Whipple's disease. N Engl J Med 1983;309: 1323–4,
- [122] Roth RI, Owen RL, Keren DF, Volberding PA. Intestinal infection with Mycobacterium avium in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Histological and clinical comparison with Whipple's disease. Dig Dis Sci 1985;30:497–504

- [123] Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, et al. Whipple's disease: Immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34:589–96
- [124] Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, et al. Whipple's disease: Immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34:589–96,
- [125] Baisden BL, Lepidi H, Raoult D, Argani P, Yardley JH, Dumler JS. Diagnosis of Whipple disease by immunohistochemical analysis: a sensitive and specific method for the detection of *Tropheryma whipplei* (the Whipple Bacillus) in paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 2002;118:742–8
- [126] Dumler JS, Baisden BL, Yardley JH, Raoult D. Immunodetection of *Tropheryma whipplei* in intestinal tissues from Dr Whipple's 1907 patient. *N Engl J Med* 2003;348:1411–2
- [127] Raoult D, La Scola B, Lecocq P, Lepidi H, Fournier PE. Culture and immunological detection of *Tropheryma whipplei* from the duodenum of a patient with Whipple disease. *J Am Med Assoc* 2001;285:1039–43
- [128] Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:299–309

- [129] Rolain JM, Fenollar F, Raoult D. False positive PCR detection of *Tropheryma whippeli* in the saliva of healthy people. *BMC Microbiol* 2007;7:48
- [130] Fenollar F, Fournier PE, Raoult D, Gerolami R, Lepidi H, Poyart C. Quantitative detection of *Tropheryma whippeli* DNA by real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2002;40:1119–20
- [131] Fenollar F, Fournier PE, Robert C, Raoult D. Use of genome selected repeated sequences increases the sensitivity of PCR detection of *Tropheryma whippeli*. *J Clin Microbiol* 2004;42:401–3
- [132] Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whippeli* quantitative PCR assay for the diagnosis of Whipple's disease - usefulness of saliva and stool specimens for first line screening. *Clin Infect Dis* 2008;47:659–67
- [133] Maiwald M, Von Herbay A, Fredricks DN, Ouverney CC, Kosek JC, Relman DA. Cultivation of *Tropheryma whippeli* from cerebrospinal fluid. *J Infect Dis* 2003;188:801–8.
- [134] Drancourt M, Raoult D, Lepidi H, Fenollar F, Birg ML, Bodaghi B, et al. Culture of *Tropheryma whippeli* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis. *Ann Intern Med* 2003;139:1046–7,
- [135] Raoult D, Fenollar F, Birg ML. Culture of *Tropheryma whippeli* from the stool of a patient with Whipple's disease. *N Engl J Med* 2006; 355:1503–5

- [136] Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342:620–5
- [137] Raoult D, La Scola B, Lecocq P, Lepidi H, Fournier PE. Culture and immunological detection of *Tropheryma whipplei* from the duodenum of a patient with Whipple disease. *J Am Med Assoc* 2001;285:1039–43
- [138] Fenollar F, Birg ML, Gauduchon V, Raoult D. Culture of *Tropheryma whipplei* from human samples: a 3-year experience (1999 to 2002). *J Clin Microbiol* 2003;41:3816–22
- [139] Bonhomme CJ, Renesto P, Desnues B, Ghigo E, Lepidi H, Fourquet P, et al. *Tropheryma whipplei* glycosylation in the pathophysiologic profile of Whipple's Disease. *J Infect Dis* 2009;199(1043):52
- [140] Kowalczywska M, Fenollar F, Lafitte D, Raoult D. Identification of candidate antigen in Whipple's disease using a serological proteomic approach. *Proteomics* 2006;6:3294–305.
- [141] Kowalczywska M, Fenollar F, Villard C, Azza S, Roux M, Raoult D. An immunoproteomic approach for identification of clinical biomarkers of Whipple's disease. *Proteomics Clin Appl* 2008;2:504–16.
- [142] Kowalczywska M, Villard C, Lafitte D, Fenollar F, Raoult D. Global proteomic pattern of *Tropheryma whipplei*: A Whipple's disease bacterium. *Proteomics* 2009;9:1593–616

- [143] Bonhomme CJ, Renesto P, Nandi S, Lynn AM, Raoult D. Serological microarray for a paradoxical diagnostic of Whipple's disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:959–68
- [144] Fenollar F, Amphoux B, Raoult D. A paradoxical Tropheryma whipplei western blot differentiates patients with Whipple's disease from asymptomatic carriers. *Clin Infect Dis* 2009;48:717–23
- [145] Lagier JC, Fenollar F, Halle O, Lepidi H, Raoult D. Efficacy of antibiotic therapy in polyarthrititis: A clue suggesting Whipple's disease. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:389–90
- [146] Vital-Durand D, Lecomte C, Cathebras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:170–84
- [147] Fleming JL, Wiesner RH, Shorter RG. Whipple's disease: clinical, biochemical, and histopathologic features and assessment of treatment in 29 patients. *Mayo Clin Proc* 1988;63:539–51
- [148] Dobbins III WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985;88:1867–73
- [149] Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, Muller C, Berger T, Krejs GJ, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:899–903

- [150] Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra RE, Dobbins III WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long term follow-up of 88 patients *Gastroenterology* 1985;88:1867–73
- [151] Fenollar F, Rolain JM, Alric L, Papo T, Chauveheid MP, van de Beek D, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whippelii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:255–9
- [152] Boulos A, Rolain JM, Raoult D. Antibiotic susceptibility of *Tropheryma whippelii* in MRC5 cells. *Antimicrob Agent Chemother* 2004;48:747–52
- [153] Cannon WR. Whipple's disease, genomics, and drug therapy. *Lancet* 2003;361:1916, Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain JM, Raoult D. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. *J Infect Dis* 2008;198:101–8
- [154] Bakkali N, Fenollar F, Rolain JM, Raoult D. Comment on: Therapy for Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:968–9
- [155] Fenollar F, Rolain JM, Alric L, Papo T, Chauveheid MP, van de Beek D, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whippelii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:255–9
- [156] Ghigo E, Capo C, Aurouze M, Tung CH, Gorvel JP, Raoult D, et al. Survival of *Tropheryma whippelii*, the agent of Whipple's disease, requires phagosome acidification. *Infect Immun* 2002;70:1501–6.

- [157] Schaller J, Carlson JA. Erythema nodosum-like lesions in treated Whipple's disease: signs of immune reconstitution inflammatory syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:277–8
- [158] Cooper GS, Blades EW, Remler BF, Salata RA, Bennert KW, Jacobs GH. Central nervous system Whipple's disease: relapse during therapy with trimethoprim-sulfamethoxazole and remission with cefixime. *Gastroenterology* 1994;106:782–6
- [159] Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, Fahn S, Odel J. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996;40:561–8
- [160] Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain JM, Raoult D. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. *J Infect Dis* 2008
- [161] Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis* 2008;8:179
- [162] Schneider T, Stallmach A, von Herbay A, Marth T, Strober W, Zeitz M. Treatment of refractory Whipple disease with interferon-gamma. *Ann Intern Med* 1998;129:875–7
- [163] Raoult D, Fenollar F, Li W, Rolain JM, Bosdure E, et al. *Tropheryma whipplei* commonly associated to acute diarrhea in young children October 25–28, 2008

- [164] Fenollar F, Amphoux B, Raoult D. A paradoxical *Tropheryma whipplei* western blot differentiates patients with Whipple's disease from asymptomatic carriers. Clin Infect Dis 2009;48:717–23
- [165] J.-C. Lagier, F. Fenollar, D. Raoult. From Whipple's disease to *Tropheryma whipplei* infections. Médecine et maladies infectieuses 40 (2010) 371–382

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale,
je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.
- Les médecins seront mes frères.
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

مرض وبيل: تعدد الأشكال الذي يغذر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عثمان شرطي

المزاد في: 25 يوليوز 1987 بالرباط

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: تروفيريميا وبيلي - متعدد الأشكال - حمض شيف الدوري - سلسلة رد فعل بوليمراز.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: حورية شهيد الوزاني

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

مشرف

السيدة: سكيمة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيد: ميمون زهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

أعضاء

السيدة: حياة النفوس كرامي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي