

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2021

2021 TOU3 1516

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Damien CAILLET PORTILLO

le 26 mars 2021

**Impact du diagnostic et du traitement d'une infection à Tropheryma
whipplei sur l'évolution d'un rhumatisme inflammatoire chronique
préexistant**

Directeur de thèse : Pr Arnaud CONSTANTIN

JURY

Madame le Professeur Adeline RUYSSSEN-WITRAND

Présidente

Monsieur le Professeur Arnaud CONSTANTIN

Assesseur

Monsieur le Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL

Assesseur

Monsieur le Docteur Guillaume COUTURE

Assesseur

Madame le Docteur Christine AUDOUIN-PAJOT

Suppléant

Monsieur le Docteur Xavier PUECHAL

Invité



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2020

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

P.U. - P.H.

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAVALD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PAUL Carle	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. CAVAINAG Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHE Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
Mme IRI-DELAHAYE Moloko
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALAVALD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M MEYER Nicolas	Dermatologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie, Eco. de la Santé et Prév.	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. GROLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie		
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		
		P.U. Médecine générale	
		Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
		Professeur Associé de Médecine	
		M. BOYER Pierre	
			M. STILLMUNKES André

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSANG Sophie	Parasitologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédéric	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique
Mme VUA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSANG Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DEDOUÏ Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emilie

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

UNIVERSITÉ PAUL SABATIER
FACULTÉ DE MÉDECINE TOULOUSE-PURPAN

Serment d'Hippocrate

*Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples,
je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale,
de l'honneur et de la probité.
Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades,
mes confrères et la société.*

Remerciements

Aux membres du jury :

À ma présidente du jury, le professeur Adeline RUYSSSEN-WITRAND, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci de m'avoir encadré pour les analyses statistiques de ce travail. Je n'ai malheureusement pas eu souvent l'occasion de travailler à vos côtés, cependant j'ai grandement apprécié vos conseils et votre expertise clinique. Je suis ravi de poursuivre mon apprentissage de la rhumatologie à vos côtés.

À mon directeur de thèse, le professeur Arnaud CONSTANTIN, je tenais à vous remercier de m'avoir confié ce travail et de m'avoir guidé tout au long de celui-ci. J'ai eu le plaisir de travailler à de nombreuses reprises à vos côtés, tout d'abord lorsque j'étais encore jeune interne, m'ayant permis d'acquérir de nombreuses connaissances et une rigueur dans le travail, puis vous m'avez permis de participer au SEMIR à Marseille, une expérience très enrichissante. J'ai ensuite pu grâce à vous réaliser un master 2 et enfin ce travail de thèse. Je vous remercie également pour votre pédagogie tout au long de mon internat ainsi que pour votre envie de susciter chez nous un raisonnement scientifique. J'ai appris énormément à vos côtés et je suis ravi de pouvoir continuer à le faire.

Au Professeur Guillaume MARTIN-BLONDEL, je vous remercie d'avoir d'accepté de siéger à mon jury de thèse et de nous donner votre avis en tant qu'infectiologue sur ce travail. Merci pour le temps que vous m'avez consacré lors de mon passage dans le service de maladies infectieuses. Je reste admiratif de l'étendue de vos connaissances et votre rigueur légendaire.

Au Docteur Xavier PUECHAL, je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Je vous suis très reconnaissant pour votre contribution à ce travail et vos conseils précieux. Vous me faites le plaisir et l'honneur de juger ce travail.

Au Docteur Guillaume COUTURE, un immense merci, j'ai eu le plaisir de faire ta connaissance au tout début de mon internat en tant de co-interne, où tu m'as fait rapidement découvrir les joies de la vie Toulousaine, puis en tant que chef de clinique où tu m'as transmis de nombreuses connaissances et maintenant en tant que praticien hospitalier, avec un emploi du temps toujours « chargé ». J'admire ta passion pour les pathologies osseuses et ce souci du détail dont tu fais toujours preuve. Ta disponibilité et tes conseils pendant ces années d'internat m'ont beaucoup apporté.

Au Docteur Christine AUDOUIN-PAJOT, je te remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse. Merci de m'avoir accueilli, fait découvrir la rhumatologie pédiatrique, et de m'avoir encadré dans mon travail de mémoire de DIU. Cela a été un réel plaisir de travailler à tes côtés durant ces 6 mois.

À ma famille et à mes proches :

À mes parents, merci d'avoir contribué à faire de moi celui que je suis. Je n'en serais pas arrivé si vous n'aviez pas été présent, je vous en serais toujours reconnaissant. Merci pour votre soutien indéfectible au cours de toutes ces années. Même si je ne vous le dis pas souvent, je vous aime.

À Léa, mon petit phoque, cela fait maintenant 8 ans que tu partages ma vie. Merci de m'avoir supporté dans tous ces moments. Merci de continuer à être dans ma vie et de m'apporter tous ces moments de bonheur, de gourmandise, de voyage... et d'amour. J'ai hâte de parcourir les prochaines années à tes côtés et la fin de celle-ci à la Réunion 😊. Je t'aime.

À mes cousins et petits cousins : Sylvie, Philippe, Stanislas, Louis, Paul, Clémence, Léo Paul, Caroline, Claire, Julia, Alexandre, merci, je vous souhaite le meilleur tant sur le plan personnel que professionnel. Louis, merci pour ces magnifiques moments passés à tes côtés, pas toujours brillants, mais inoubliables. J'ai confiance en toi.

À Jacqueline, Claude, Christophe et Danielle, merci d'avoir toujours été là pour moi.

À mamie Bordeaux, merci pour ta gentillesse et pour toutes les attentions dont tu fais preuve à mon égard et surtout pour tes très bons gâteaux.

À tous les autres membres de ma famille, merci

Au domaine de la ville,

À tous ceux qui m'ont accompagné lors de mon internat,

Au Professeur Alain CANTAGREL, je vous remercie de m'avoir accueilli à Toulouse et de perpétuer à nous transmettre votre savoir. Merci de m'avoir permis de réaliser un stage de master 1 lors de mon premier semestre d'internat.

Au Professeur Michel LAROCHE, je vous remercie de m'avoir transmis votre appétence pour les pathologies osseuses et de m'avoir fait découvrir la rhumatologie lors de mon premier semestre. Merci d'avoir organisé nos cours de DES durant ces dernières années et de nous avoir fait découvrir l'Aveyron, j'espère que ces week-ends de rhumatologie perdureront dans le temps.

Au Professeur Daniel ADOUE, je vous remercie pour votre disponibilité, toujours présent pour nous transmettre vos connaissances que ce soit dans le service ou lors de cours matinaux.

Au Docteur Yannick DEGBOE, tout simplement merci, merci d'avoir accompagné un interne de premier semestre un peu perdu lors de l'ASLER, merci pour tes conseils précieux tant dans le service que lors de mon passage dans le laboratoire. Je te remercie aussi pour la pédagogie dont tu fais toujours preuve (jamais sans râler) et pour tes magnifiques chemises du vendredi.

Au Docteur Bénédicte JAMARD et au Docteur Laurent ZABRANIECKI, il m'aura fallu attendre ce semestre pour enfin vous côtoyer un peu en HDJ et en consultation. Je vous remercie pour votre rationalité, efficacité tout en continuant à nous former notamment en échographie et à l'examen des pathologies podologiques.

À tous ceux qui m'ont précédé,

Aux chefs de clinique, assistants et anciens co-internes de rhumatologie, Marine, Charlotte, Magali, Sophie, Cécile, Stéphanie, Numa, Marion, Danielle, Pierre, Richard, Guillaume L, Laurence, Loukianos, Bénédicte C, Anaïs, Saeed, merci pour vos conseils et votre aide au cours de mes différents semestres.

Magali, merci pour ta gentillesse et de m'avoir supervisé durant mon premier semestre. J'espère que l'on aura l'opportunité de se croiser lors de mon passage à la Réunion.

Numa et Pierre, merci pour tout, tant sur le plan personnel que professionnel, j'en garde toujours de très bons souvenirs (enfin presque).

Marion, merci pour ton aide depuis mon arrivée en rhumatologie et pour les soirées que nous avons passées ensemble. Te rencontrer fut une réelle chance pour moi tant personnellement que professionnellement, j'ai hâte de commencer le clinicat à tes côtés.

À mes 2 premiers co-internes, **Hélène et David**, merci de m'avoir encadré lors de mon arrivée. Vous m'avez servi d'exemple et j'en suis fier.

À **Luc**, nous n'avons fait que nous croiser, jamais en même temps en rhumatologie, mais je suis ravi de t'avoir rencontré. Je te souhaite le meilleur pour la suite en gériatrie.

À **Diane**, merci, travailler à tes côtés fut un réel plaisir, je me rappelle encore notre arrivée, 2 bordelais avec leur boîte de cannelés sous le coude, dans cet hôpital inconnu ne sachant pas où donner de la tête. Nous avons commencé notre internat ensemble et nous allons devenir docteur, enfin je l'espère « merde », quasiment au même moment. Félicitations, en te souhaitant le meilleur pour la suite.

Aux Dr Junior, Julia et Enzo, il aura fallu attendre ce semestre pour que je vous connaisse vraiment, et je n'en suis pas déçu, vous êtes tous les deux impressionnants. Julia, tu as clairement repris le flambeau de Stéphanie, ton amour inconditionnel pour le fromage et tes esclandres donnent du pepsi à nos journées. Enzo, merci pour ces moments passés à tes côtés, toujours pleins d'humour. J'espère pouvoir travailler à vos côtés encore quelques années. Yoann, nous ne nous sommes pas souvent croisés, mais je suis persuadé que la médecine du sport te conviendra parfaitement.

Aux plus jeunes, merci, à Léa pour tout et notamment ton rire inimitable, à Quentin et Jérôme, externes puis co-internes, toujours sérieux en apparence... à Marc pour tes avis qui nous enlèvent à chaque fois une grosse épine du pied, à Coralie pour ta bonne humeur perpétuelle, à Mikel, à priori tu ne nous as pas attendu pour découvrir les joies de la vie Toulousaine, à Pauline et à Anastasia je vous souhaite le meilleur pour la suite.

À **tous mes anciens co-internes**, merci. À Marianne et Nathan, je vous remercie pour ce semestre de découverte de la pédiatrie, pour ces multiples pauses café et ces petits apéros

improvisés. À Xavier et Pierre, pour ces soirées mémorables, une côte de bœuf est toujours à prévoir. À Ondine, Julien, Marie G, Marion, Ulysse, Arnaud V, Mélanie... et Marie-Claire, toute fraîchement arrivée à Toulouse.

Aux infirmiers et aux aides-soignants de l'équipe de Rhumatologie du CHU de Purpan, merci pour votre bonne humeur perpétuelle et de m'avoir supporté durant toutes ces années.

Aux secrétaires, merci et encore désolé pour ces courriers mal articulés et surtout souvent très long, je m'améliore en grandissant, enfin je l'espère.

Au Dr Ourida IGHILARIZ, au Dr Christine MOINEUSE et à mes co-internes d'Auch, Pierre G, Thomas D, Ninon, Antoine M... avec qui j'ai passé de très bons moments à l'Hôpital et à l'internat. Christine je te remercie pour tout ce que tu m'as appris et apporté, merci pour ton dynamisme à toute épreuve.

À toute l'équipe de médecine interne du service de Le Tallec, d'hier et d'aujourd'hui, qui m'a permis de découvrir la médecine interne lors de mon 2ème semestre et les joies de la covid-19 plus récemment. Merci Gregory pour m'avoir transmis tes connaissances, toujours succinctes, claires et didactiques, merci Guillaume, j'admire ton travail et l'investissement dont tu fais preuve, merci Leonardo, de m'avoir encadré durant ces 3 mois, le plus souvent autour d'un coca au relai H, merci Marie, de m'avoir supporté pendant un semestre et surtout pour ta gentillesse, merci Sébastien, merci Mr SAILLER pour vos enseignements.

À toute l'équipe de maladies infectieuses du CHU de Toulouse, je vous remercie pour ce semestre passé à vos côtés, très formateur et toujours dans la bonne humeur.

À l'équipe de rhumatologie pédiatrique, au Pr Stéphane DECRAMER, au Dr Karine BROCHARD, au Dr Carole ENOCH, au Dr Stéphanie TELLIER, au Dr Elise PAUGAM, merci de m'avoir offert l'opportunité de découvrir la rhumatologie pédiatrique, ce stage fut un réel plaisir et a confirmé en moi le souhait de poursuivre dans cette voie.

À l'équipe 12 du CPTP, Benjamin, Michel, Katy, merci de m'avoir accueilli durant cette année, la Covid-19 aura eu raison de mon master 2, cependant cette immersion dans le laboratoire à vos côtés fut une expérience très enrichissante pour moi.

À tous ceux qui ont permis la réalisation de ce travail, au Pr Daniel WENDLING, au Pr Nathalie COSTEDOAT-CHALUMEAU, au Pr Pascal RICHETTE, au Pr Hubert MAROTTE, au Dr André RAMON, au Dr Marie KOSTINE, au Dr Alexia MICHAUT, au Dr Justine VIX, au Dr Jean-Jacques DUBOST, au Dr Sébastien OTTAVIANI, au Dr Gael MOUTERDRE, au Dr Anne GRASLAND, au Dr Aline FRAZIER, au Dr Vincent GERMAIN, au Dr Fabienne COURY-LUCAS, au Dr Anne TOURNADRE, au Dr Martin SOUBRIER, au Dr Laurent CAVALIE, à Pauline BREVET, à Delphine THUILLEZ.

À mes amis,

À Kévin, merci pour tout, je ne sais pas par où commencer, on peut dire que ce nouvel an débuté autour de ronéos dans le local de l'asso, passant par le relooking de celle-ci et se finissant on ne sait où au centre-ville de Bordeaux résume bien notre relation.

À Gillian et à Clément, pour tous ces moments de complicité passés à vos côtés, ces séances de révisions avec « le chat » chez Clem, ces allers et retours incessants chez V et B, ces soirées interminables à refaire le monde et souvent le sol de l'asso, ces week-ends organisés à travers la France...

À Sandrine, pour ton inventivité à toute épreuve notamment lors des jeux d'animations aux JSA, pour toutes les soirées révision ou jeux de société interminables et merci d'avoir toujours avoir pris soin de nous.

À Pépito, pour ton énergie débordante et tout ce qui va avec, merci **Camille** pour avoir enfin trouvé le bouton off.

À Audrey et Sam, j'espère que l'on aura plus souvent l'occasion de se voir quand vous reviendrez dans le sud-ouest.

À Sissi, merci pour ton sourire et ta bonne humeur permanente, d'avoir réussi à apprivoiser croque-maïs et nous avec par la même occasion.

À Marie et à Vaité, les pédiatres lilloises, merci.

À la petite Nora, à Axel, au futur numéro 6, bienvenue dans la bande.

À Illyes, Guillaume, Thomas L, pour tous ces petits moments passés avec vous notamment au Québec ou lors de ce voyage improvisé en Allemagne lors de la saison du malt.

À Tim, pour avoir été toujours présent.

À Alice, Max, Estelle, Lucia, Simon... Merci

À mes amis d'enfance, Léopold, je ne compte même pas les heures que l'on a passé ensemble durant notre enfance, à Benoit, pour les péripéties au ski, pour le meilleur ou pour le pire ; à Maxime, Pauline, Arnaud P...

Aux Carabins de Bordeaux,

Et à tous ceux que j'oublie qui ont été là de près ou de loin, merci.

Table des matières

Abréviations	1
Introduction.....	2
Maladie de Whipple et infection à Tropheryma whipplei	2
Généralités	2
Signes cliniques et biologiques de l'infection à Tropheryma whipplei	3
Diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei	4
Traitement de l'infection à Tropheryma whipplei	6
Suivi des patients traités pour une infection à Tropheryma whipplei	7
L'infection à Tropheryma whipplei en rhumatologie.....	8
Manifestations rhumatologiques rapportées au cours de l'infection à Tropheryma whipplei	8
Rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués au cours des infections à Tropheryma whipplei	10
Conséquences des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques sur l'évolution de l'infection à Tropheryma whipplei	11
Hypothèses et objectifs	13
Patients et méthode.....	14
Type d'étude.....	14
Critères de sélection des patients	14
Critères d'inclusion.....	14
Critères de non-inclusion	15
Recueil des données.....	15
Données biologiques.....	16
Analyses statistiques	17
Aspects réglementaires	18
Résultats.....	19
Origine des observations.....	19
Description des rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection par Tropheryma whipplei.....	19
Description des types de rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection à Tropheryma whipplei (tableau 1)	19
Description des thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires chroniques mises en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei (tableau 2).....	21
Efficacité et tolérance des traitements du rhumatisme inflammatoire chronique mis en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei (tableau 3).....	23
Description de l'infection à Tropheryma whipplei diagnostiquée chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique	24

Fréquence et distribution des signes cliniques présents au diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei (tableau 4.A)	24
Fréquence et distribution des principaux signes biologiques présents au diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei (tableau 4.B).....	27
Fréquence et résultats des examens complémentaires réalisés en vue du dépistage ou de la confirmation diagnostique d'infection à Tropheryma whipplei (tableau 5)	28
Modalités thérapeutiques de l'infection à Tropheryma whipplei (Tableaux 6.A, 6.B, 6.C)	31
Description de l'évolution clinique des patients après l'initiation du traitement de l'infection à Tropheryma whipplei	33
Evolution de l'infection à Tropheryma whipplei après l'initiation du traitement anti-infectieux (tableau 7.A)	33
Evolution des signes ostéo-articulaires associés au RIC, après l'initiation du traitement de l'infection à Tropheryma whipplei (tableau 7.B).....	34
Evolution des manifestations extra-articulaires après l'initiation du traitement de l'infection à Tropheryma whipplei (tableau 7.C).....	35
Rechute au décours du suivi de l'infection à Tropheryma whipplei	36
Description du devenir du traitement du rhumatisme inflammatoire chronique après l'initiation du traitement de l'infection à Tropheryma whipplei (tableau 8)	37
Comparaison des manifestations cliniques entre les patients exposés ou non exposés aux bDMARDs, avant le diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei	39
Comparaison des caractéristiques des patients présentant ou non des symptômes extra-articulaires lors du diagnostic d'infection à Tropheryma whipplei	41
Comparaison des patients présentant ou non une maladie de Whipple classique, définie par une coloration PAS ou une immunohistochimie positive.	43
Discussion	46
Synthèse des résultats de l'étude	46
Limites et forces de l'étude	48
Comparaison de notre étude aux autres études consacrées à l'infection à Tropheryma whipplei, à ses manifestations articulaires et à l'impact des traitements immunosuppresseurs.....	48
Discussion concernant la description des rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection par Tropheryma whipplei	49
Discussion concernant la description de l'infection à Tropheryma whipplei diagnostiquée chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique	51
Discussion de l'évolution de l'infection à Tropheryma whipplei après l'initiation du traitement anti-infectieux	56
Discussion de l'évolution du RIC et de son traitement après l'initiation du traitement de l'infection à Tropheryma whipplei	56
Perspectives.....	58
Conclusion	60
Références.....	61

Annexes	68
Annexe 1 : Recueil des données.....	68
Annexe 2.....	74
Annexe 3.....	75

Abréviations

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Anti-CCP : Anti-peptides cycliques citrullinés

AP-HP : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris

CH : Centre Hospitalier

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CRI : Club Rhumatismes et Inflammations

CRP : protéine C-réactive

DMARD : Disease-modifying antirheumatic drugs

csDMARD : conventional synthetic DMARD

tsDMARD : targeted synthetic DMARD

bDMARD : biological DMARD

ET : écart type

FR : Facteur rhumatoïde

Hb : Hémoglobine

IL-1 : Interleukine 1

IL-6 : Interleukine 6

IIQ : Intervalle interquartile

LCR : Liquide céphalo-rachidien

PAS : Coloration à l'acide périodique de Schiff

PCR : Polymerase Chain Reaction

PNN : Polynucléaire neutrophile

RIC : Rhumatisme inflammatoire chronique

SNC : Système nerveux central

SRIS : Syndrome inflammatoire de reconstitution immune.

TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Maladie de Whipple et infection à *Tropheryma whipplei*

Généralités

La maladie de Whipple a été décrite pour la première fois par George H. Whipple en 1907 ¹. Elle est due à une infection chronique localisée ou systémique à un bacille Gram positif nommée *Tropheryma whipplei*. C'est une infection rare, avec une incidence de 0.5 à 1 cas par million d'habitant affectant principalement l'homme caucasien d'une quarantaine d'années ^{2,3}.

La bactérie *Tropheryma whipplei* est présente de façon ubiquitaire dans notre environnement et se transmet par voie féco-orale ou oro-orale à partir d'un réservoir uniquement humain ^{4,5}. La prévalence des porteurs sains varie entre 1.5 et 7 % de la population générale en Europe ^{4,6} et serait plus importante chez les travailleurs de récupération d'eaux usées et dans les milieux insalubres ^{7,8}.

L'infection à *Tropheryma whipplei* peut occasionner différentes formes cliniques (Figure 1).

- Soit une infection aiguë ou primo-infection, notamment chez l'enfant, se présentant sous la forme de gastroentérite, pneumonie ou bactériémie ^{5,9,10}.
- Soit une infection chronique localisée : endocardite, encéphalite ¹¹...
- Soit une forme systémique ou « classique », on parle alors de maladie de Whipple, qui est caractérisée par une atteinte histologique de l'intestin grêle définie par la positivité de la coloration périodique de Schiff (PAS) et/ou d'une immunohistochimie anti-*Tropheryma whipplei* ^{11,12}. Cette dernière forme, pouvant présenter des manifestations cliniques variées, est souvent diagnostiquée à un stade avancé ^{2,13}.

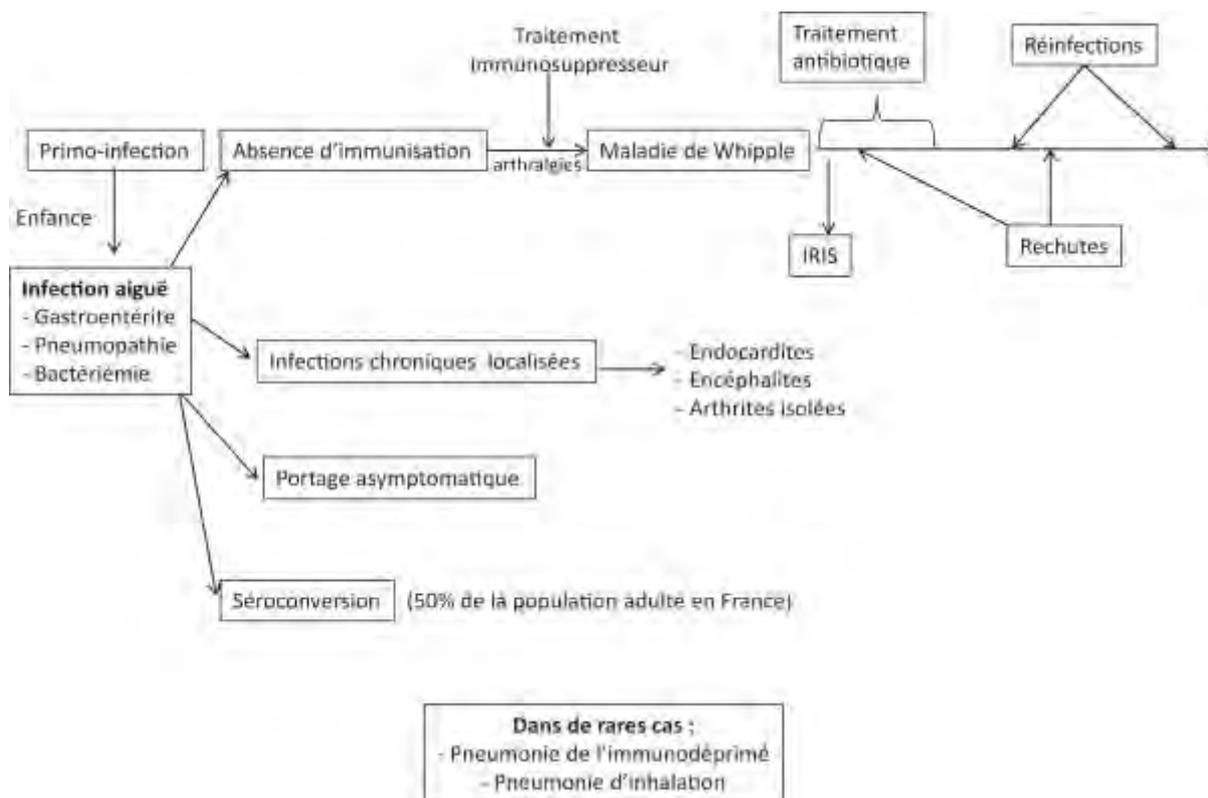


Figure 1: Histoire naturelle et spectres cliniques des infections à *Tropheryma whipplei* d'après Lagier et al ¹³.

Signes cliniques et biologiques de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Dans la majorité des cas, l'infection à *Tropheryma whipplei* se présente initialement par une symptomatologie articulaire isolée, avec apparition secondaire de manifestations gastro-intestinales plusieurs mois ou années après, pouvant être associées à des manifestations systémiques ou des atteintes d'organes ¹⁴. L'infection à *Tropheryma whipplei* peut aussi se présenter sous des formes isolées, sans signes articulaire ou digestif, et donc, il est possible d'envisager son diagnostic devant des manifestations cliniques diverses ¹⁵.

Les manifestations les plus fréquentes, au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, sont les troubles gastro-intestinaux (71 à 85 %), tels que la diarrhée et les douleurs abdominales, les symptômes articulaires (67 à 83 %), tels que les arthralgies ou les arthrites et la perte de poids (79 à 99 %) ^{11,16-20}. D'autres symptômes peuvent être présent comme de la fièvre, des adénopathies, une hyperpigmentation cutanée, une toux chronique, une inflammation des séreuses (péricardite, pleurésie), des atteintes oculaires (uvéite), des

œdèmes des membres inférieurs, des signes d'atteinte cardiaque (myocardite, endocardite) et des symptômes évoquant une atteinte du système nerveux central (SNC) ^{16,21}.

L'atteinte du SNC, touchant environ 20 % des patients, est l'une des formes graves d'infection à *Tropheryma whipplei* pouvant conduire au décès ¹⁶. Son dépistage systématique et un traitement plus précoce ont permis d'améliorer son pronostic ^{22,23}.

Sur le versant biologique, plusieurs signes non spécifiques peuvent suggérer une infection à *Tropheryma whipplei*, tels qu'une anémie mixte, inflammatoire et par carence martiale, un syndrome inflammatoire biologique (avec élévation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C-réactive (CRP) associé à une thrombocytose) et une hypoalbuminémie associée ou non à d'autres signes de malabsorption (hypocalcémie, carences vitaminiques). D'autres anomalies ont été décrites dans la littérature telles que l'hyperleucocytose, la thrombopénie et plus rarement une hyperéosinophilie ^{11,17,18,20,24}.

Diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*

L'infection à *Tropheryma whipplei* est fréquemment diagnostiquée à un stade tardif, du fait de sa rareté et de son large spectre de présentations cliniques non spécifiques ¹⁶. Son diagnostic repose sur la mise en évidence de la bactérie *Tropheryma whipplei* dans un tissu ou un fluide corporel par une analyse par biologie moléculaire (Polymerase Chain Reaction, PCR), par une analyse histologique et ou par une analyse immunohistochimique ²⁵. Ces méthodes d'analyses ont une sensibilité et une spécificité variables et sont plus ou moins invasives ^{26,27}.

La diversité des signes cliniques et biologiques et l'évolution des techniques permettant la mise en évidence de l'infection à *Tropheryma whipplei* ont conduit à l'élaboration de nombreux arbres diagnostiques ^{2,11,28,29}.

Devant une suspicion clinique d'infection à *Tropheryma whipplei*, les PCR quantitatives salivaire et fécale sont les tests diagnostiques non invasifs à réaliser en première intention.

- Lorsque les résultats des PCR salivaire et fécale sont positifs, un diagnostic de maladie de Whipple doit être fortement suspecté (valeur prédictive positive, 95,2 %) ³⁰.

- Si les PCR salivaires et fécales sont négatives, la maladie de Whipple peut raisonnablement être exclue (valeur prédictive négative, 99,2 %) ³⁰. Cependant, une négativité de ces PCR ne permet pas d'exclure une infection localisée à *Tropheryma whipplei* (Sensibilité de 58 %) ³⁰. Dans cette situation, les prélèvements invasifs doivent être guidés par les manifestations cliniques.

En cas de positivité des PCR salivaires et/ou fécales, le diagnostic de la maladie de Whipple doit être confirmé sur des biopsies, réalisées la plupart du temps par fibroscopie œsogastroduodénale, avec une analyse histologique, une analyse par biologie moléculaire et si possible une analyse immunohistochimique. En histologie, macroscopiquement, la muqueuse duodénale apparaît typiquement jaune pâle avec une atrophie villositaire et une ectasie des vaisseaux lymphatiques ^{31,32} et la positivité de la coloration PAS permet de retenir le diagnostic. L'immunohistochimie utilise des anticorps spécifiquement dirigés contre *Tropheryma whipplei* et augmente la spécificité et la sensibilité du diagnostic ^{33,34}. L'analyse par biologie moléculaire fait appel à la PCR, sa positivité ne permet pas de retenir un diagnostic de certitude ¹¹.

Lors de la suspicion d'une infection localisée, il convient de réaliser des prélèvements des tissus et fluides (valve cardiaque, liquide céphalo-rachidien (LCR), liquide articulaire, biopsie synoviale, humeur aqueuse, etc.) guidés par la symptomatologie clinique. La positivité de la PCR permet de confirmer le diagnostic, elle peut être confortée par les résultats de l'histologie ou de l'immunohistochimie ³⁰.

Au diagnostic de maladie de Whipple, il est recommandé, même en l'absence de symptôme neurologique, d'effectuer une ponction lombaire avec recherche de *Tropheryma whipplei* dans le LCR par PCR ^{12,35}. En effet, la bactérie *Tropheryma whipplei* peut être retrouvée dans le LCR des patients atteints de maladie de Whipple sans symptôme neurologique. Cette atteinte du SNC impose une majoration du traitement, puisqu'elle est associée à une augmentation du risque de rechute et de décès au cours de la maladie de Whipple ^{16,20}.

La culture de *Tropheryma whipplei* n'est actuellement pas utilisée en routine pour établir le diagnostic d'une infection à *Tropheryma whipplei*, mais elle reste cruciale en cas d'échec du traitement pour l'analyse de la sensibilité aux antibiotiques ou dans le cadre de la surveillance de la pression de sélection des populations bactériennes ³⁶.

Traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Le choix optimal de l'antibiotique et de la durée du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* font l'objet de débats depuis de nombreuses années ²⁹. Ce traitement doit être bactéricide, pour éradiquer la bactérie et pour éviter des rechutes potentielles. A l'heure actuelle, il n'y a ni consensus sur le type de traitement, ni sur la durée de celui-ci, et les études prospectives concernant le traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* sont rares ^{35,37}.

En 2010, une étude ouverte contrôlée randomisée allemande, incluant 40 patients atteints d'une maladie de Whipple, a rapporté l'efficacité d'un traitement par ceftriaxone ou méropénem intraveineux pendant 14 jours, suivi d'un traitement d'entretien oral avec du triméthoprim-sulfaméthoxazole pendant un an ³⁷.

Cependant, des données in vitro suggèrent une résistance naturelle de la bactérie *Tropheryma whipplei* au triméthoprim ^{38,39} et la possibilité d'une résistance acquise au sulfaméthoxazole ^{2,40}.

En 2014, une étude ouverte rétrospective française incluant 29 patients atteints d'une maladie de Whipple, n'a pas révélé d'efficacité d'un traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole seul mais une efficacité d'un traitement par doxycycline et hydroxychloroquine plus ou moins associé à de la sulfadiazine ou au triméthoprim-sulfaméthoxazole ^{41,42}. Les auteurs recommandaient alors le choix d'un traitement par doxycycline et hydroxychloroquine, un agent alcalinisant, augmentant l'efficacité de la doxycycline (+/- sulfadiazine ou triméthoprim-sulfaméthoxazole) ⁴¹.

A ce jour, il n'existe pas d'essai contrôlé randomisé ayant comparé un traitement par doxycycline et hydroxychloroquine à un traitement par triméthoprim-sulfaméthoxazole ¹².

Comme la bactérie *Tropheryma whipplei* a une résistance naturelle au triméthoprim et que la résistance au sulfaméthoxazole est de plus en plus signalée, l'utilisation de triméthoprim-sulfaméthoxazole n'est plus recommandée comme premier choix pour cette indication en France ². A l'heure actuelle, le traitement le plus souvent recommandé est une association de doxycycline (200 mg par jour) et d'hydroxychloroquine (600 mg par jour) pendant 1 an, suivie d'un traitement prophylactique par doxycycline (200 mg par jour) à vie ^{2,11,25,41}. L'existence de

prédispositions de l'hôte au *Tropheryma whipplei* soutient le choix d'un traitement à vie par la doxycycline ^{41,43}.

En cas d'atteinte du SNC, un traitement supplémentaire par sulfamide est recommandé. Soit par de la sulfadiazine orale (500 mg, 4-8 comprimés par jour) ou soit par du triméthoprime-sulfaméthoxazole par voie orale (800 mg par jour) ^{11,44}. Cependant, la sulfadiazine doit être privilégiée car elle est aussi efficace que le sulfaméthoxazole in vitro, elle atteint des concentrations plus élevées dans le LCR et le plasma, et elle a une demi-vie plus longue ^{2,45}.

Par ailleurs, le traitement justifie une surveillance rigoureuse reposant à la fois sur les dosages sériques des traitements pour adapter les posologies et surveiller l'observance ⁴¹, mais aussi sur la réalisation de PCR fécales et salivaires 2 fois par an, même en l'absence de signes cliniques ^{11,13}. Certaines équipes préconisent la réalisation de nouvelles biopsies duodénales à 6 mois et 1 an après le diagnostic ^{12,29}.

Suivi des patients traités pour une infection à *Tropheryma whipplei*

La maladie de Whipple non traitée peut avoir une évolution fatale ^{1,11,12}. Une amélioration rapide et une rémission clinique sont généralement rapportées après l'initiation du traitement antibiotique de l'infection à *Tropheryma whipplei*. La diarrhée et la fièvre disparaissent souvent en quelques jours à quelques semaines, et les manifestations articulaires et les autres symptômes s'améliorent après plusieurs semaines, sauf pour les manifestations neurologiques ^{2,12,16,46}.

Dans les premières semaines suivant l'introduction des antibiotiques, le syndrome inflammatoire de reconstitution immune (SRIS), se présentant par une fièvre persistante associé à une recrudescence des signes inflammatoires et à des arthralgies, est la complication la plus fréquente (jusqu'à 10% des patients), pouvant être fatale ^{12,47,48}.

Les rechutes sont en grande partie responsables de la morbidité et de la mortalité dans la maladie de Whipple ¹², notamment lors d'une atteinte cérébrale qui reste la complication la plus grave et la plus redoutée ^{23,29,44}. Les rechutes surviennent généralement tôt après l'arrêt des antibiotiques, mais elles peuvent survenir après de nombreuses années (jusqu'à 30 ans)

chez les patients en rémission clinique initiale ^{11,12,29,49}. Par ailleurs, les rechutes peuvent survenir plus d'une fois chez un même patient et avec des souches *Tropheryma whipplei* différentes ⁵⁰.

L'infection à *Tropheryma whipplei* en rhumatologie

Manifestations rhumatologiques rapportées au cours de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Comme spécifié précédemment, les manifestations articulaires marquent l'apparition de la maladie de Whipple chez près de trois quarts des patients ^{14,51}. Dans une revue de la littérature portant sur 231 cas de maladie de Whipple, dont 175 avaient des signes articulaires, Puéchal X. rapporte un âge moyen de 40,3 ans (15 à 75 ans) au début des manifestations articulaires et un délai moyen de 6,7 ans (intervalle de 0,3 à 36 ans) entre l'apparition des symptômes articulaires et le diagnostic de maladie de Whipple ⁵¹. La plupart des patients se présentent selon un modèle de rhumatisme palindromique, avec une oligoarthrite ou une polyarthrite migratoire et intermittente marquée par des poussées itératives de quelques heures à quelques jours avec résolution ad integrum entre les crises ^{14,51}.

L'arthrite est l'atteinte rhumatologique la plus fréquente, elle survient dans 41 % à 61 % des cas, alors que l'arthralgie semble moins fréquente, cependant ces 2 entités ne sont souvent pas différenciées dans les études ^{14,51}. L'infection à *Tropheryma whipplei* atteint majoritairement les grosses articulations. Les genoux, les poignets et les chevilles sont les articulations les plus fréquemment touchées. Les petites articulations sont, quant à elles, beaucoup moins touchées (figure 2) ⁵¹.

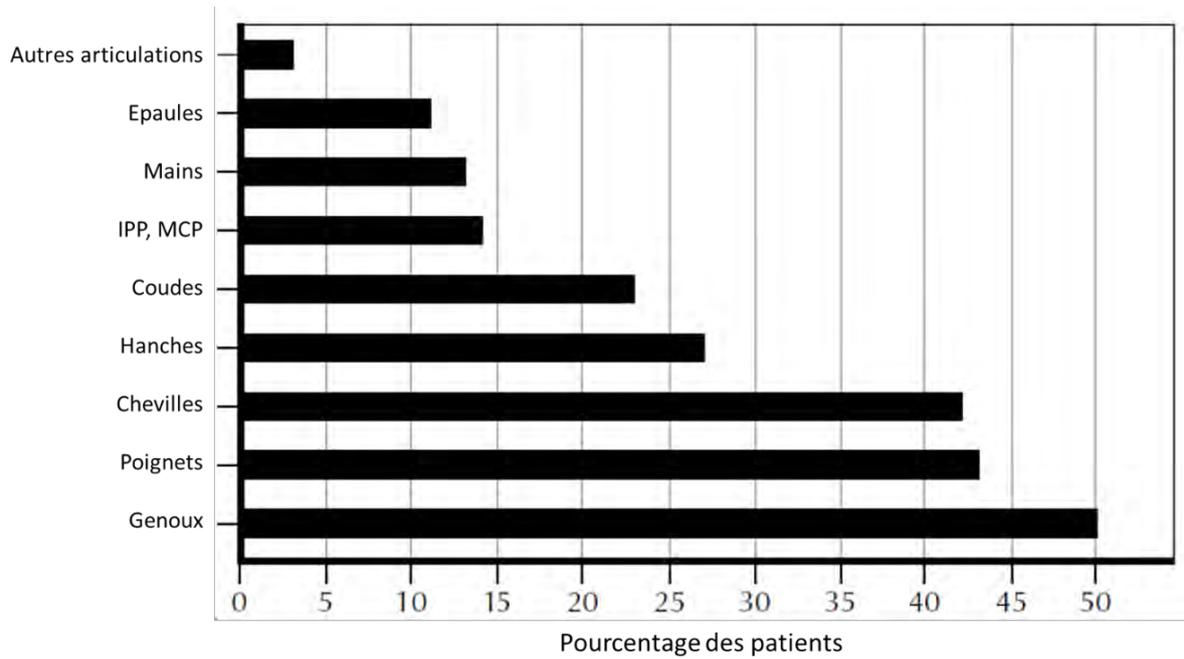


Figure 2 : Répartition des atteintes articulaires de la maladie de Whipple, à partir d'une analyse cumulative de 131 patients. Adaptée de Puéchal X, 2001 ⁵¹.

L'atteinte articulaire de la maladie de Whipple est dans la plupart des cas non érosive ^{14,51}. Mais, en cas d'atteinte chronique et en l'absence de traitement, des érosions articulaires peuvent apparaître ¹⁴. L'atteinte érosive du carpe est la plus souvent décrite (figure 3) ^{52,53}.



Figure 3 : Radiographie des mains montrant des érosions avec ankylose des 2 carpes avec un respect des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes chez une patiente diagnostiquée pour une maladie de Whipple après 38 ans d'évolution des manifestations rhumatologiques, d'après Puéchal & London ⁵².

La maladie de Whipple peut aussi être révélée par d'autres manifestations rhumatologiques : des rachialgies et pygalgies révélant une atteinte axiale avec sacro-iliite radiographique et magnétique ^{16,54,55}, des ténosynovites et bursites ⁵⁶, des spondylodiscites ^{16,57,58}, des infections sur prothèses ^{16,59}, des myalgies ^{60,61}, des myopathies ⁶²...

Rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués au cours des infections à *Tropheryma whipplei*

Du fait d'une présentation initiale rhumatologique et d'une grande diversité des manifestations cliniques, la maladie de Whipple peut imiter une authentique maladie auto-immune. Ainsi, on retrouve dans la littérature de nombreuses observations de maladie de Whipple initialement étiquetées polyarthrite rhumatoïde ^{16,54,60,63}. Dans une étude rétrospective, Lagier et al. rapportent qu'environ la moitié des patients (56 sur 113), présentant une maladie de Whipple classique, étaient initialement étiquetés polyarthrite rhumatoïde ¹⁶.

Cette infection à *Tropheryma whipplei*, initialement étiquetée polyarthrite rhumatoïde, répond le plus souvent aux critères ACR 2010 ^{63,64}, mais est le plus souvent séronégative, sans facteur rhumatoïde (FR), ni anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (Anti-CCP) ^{14,63}. La présence d'anticorps Anti-CCP et/ou de FR rend le diagnostic de maladie de Whipple peu probable cependant des cas ont été décrits dans la littérature ⁶⁰.

L'infection à *Tropheryma whipplei* peut aussi être confondue avec d'autres rhumatismes inflammatoires, tels qu'une spondylarthrite ankylosante, un rhumatisme psoriasique, un rhumatisme microcristallin ^{16,24,54}. En raison de la diversité des signes cliniques extra-articulaires, divers diagnostics de maladies auto-immunes se sont révélés être des infections à *Tropheryma whipplei*, tels que la maladie de Behçet ⁶⁵, la sarcoïdose ^{16,66-68}, l'artérite à cellules géantes ou maladie de Horton ¹⁶, la maladie de Still ⁶⁹ ou la maladie de Crohn ⁷⁰...

Conséquences des traitements de fond des rhumatismes inflammatoires chroniques sur l'évolution de l'infection à *Tropheryma whipplei*

L'atteinte articulaire de l'infection à *Tropheryma whipplei*, pouvant précéder son diagnostic durant plusieurs années, est fréquemment traitée comme un rhumatisme inflammatoire chronique (RIC) ⁷¹.

Dans la littérature, une partie non négligeable des patients chez qui un diagnostic de rhumatisme inflammatoire a été retenu avant le diagnostic de maladie de Whipple, ont justifié l'initiation d'un traitement par anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) ou corticoïdes, par des traitements de fond synthétiques conventionnels (csDMARDs) ou biologiques (bDMARDs) (anti-Tumor Necrosis Factor (TNF), anti-Interleukine 6 (IL-6), anti-Interleukine 1 (IL-1)...) ^{16,54}. Dans une étude rétrospective chez des patients présentant une maladie de Whipple, Lagier et al. rapportent qu'environ la moitié des patients (56 sur 113) avaient initialement justifié l'instauration d'un traitement pour un RIC dont 16 patients par un traitement par anti-TNF ¹⁶. Cette exposition atteint 89 % des patients dans la cohorte de 29 patients de Meunier et al. ⁵⁴.

Par ailleurs, plusieurs séries de cas ou observations rapportent que l'initiation des traitements des rhumatismes inflammatoires chroniques lors des infections à *Tropheryma whipplei*, est souvent inefficace sur l'atteinte rhumatologique ^{55,63,72-76}. De plus, les traitements des

rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent entraîner l'apparition plus précoce de manifestations digestives de l'infection à *Tropheryma whipplei* ⁷¹ et provoquer des manifestations viscérales graves (endocardite, atteinte neurologique...) pouvant conduire au décès du patient ^{58,60,69,73,77-80}.

Dans une revue de la littérature, s'intéressant aux patients diagnostiqués pour une maladie de Whipple précédemment traités par anti-TNF, Marth et al. rapportent que parmi les 41 patients traités par anti-TNF, 26 ont présenté une complication, dont 16 de la fièvre ou un sepsis, 5 une endocardite, 3 une atteinte neurologique et un patient est décédé ⁸¹. De plus, l'initiation d'un traitement par anti-TNF, chez un patient atteint d'une infection à *Tropheryma whipplei* non diagnostiquée, était associée à un surrisque de développer une endocardite à *Tropheryma whipplei* (12.2 % versus 1.6 %) ⁷⁹.

Par ailleurs, un traitement immunosuppresseur prescrit avant le diagnostic de la maladie de Whipple était associé à un surrisque de développer un SRIS lors de l'initiation de l'antibiothérapie ⁸².

La distinction entre un RIC et une infection à *Tropheryma whipplei* est difficile. De plus, une association entre une maladie de Whipple et un rhumatisme inflammatoire est possible, probablement favorisée par l'immunodépression induite par les traitements de ce dernier ^{83,84}. Lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, il est souvent complexe de différencier un authentique RIC avec une infection à *Tropheryma whipplei* secondaire à l'instauration d'un traitement immunosuppresseur ou d'une maladie de Whipple mimant un RIC ⁷⁶.

Hypothèses et objectifs

L'instauration d'un traitement spécifique de l'infection à *Tropheryma whipplei* pourrait avoir un impact positif sur les manifestations rhumatologiques associées à cette infection, ayant initialement conduit à un diagnostic de RIC. Cependant, il n'existe pas, à notre connaissance, d'études ayant recueilli de manière systématique l'évolution des manifestations rhumatologiques et le devenir des traitements de fond de ces rhumatismes inflammatoires chroniques lors de l'instauration d'un traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Dans cette étude, nous avons recensé les cas d'infection à *Tropheryma whipplei* diagnostiqués chez des patients initialement suivis pour un RIC ayant justifié l'initiation d'un traitement par DMARD. Afin de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des infections à *Tropheryma whipplei* chez des patients initialement diagnostiqués pour un RIC ayant justifié l'initiation d'un DMARD et d'évaluer l'évolution du RIC et de son traitement, au cours du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Nous émettons l'hypothèse que l'instauration d'un traitement spécifique de l'infection à *Tropheryma whipplei* pourrait avoir un impact favorable sur l'évolution de la symptomatologie, initialement attribuée aux rhumatismes inflammatoires chroniques, permettant la rémission ou la faible activité d'une proportion non négligeable de patients, ainsi que la réduction ou l'arrêt des traitements de fond chez ces patients.

Patients et méthode

Type d'étude

Nous avons effectué une étude rétrospective multicentrique visant à recueillir les cas d'infection à *Tropheryma whipplei* diagnostiqués chez des patients initialement suivis pour un rhumatisme inflammatoire et traités par un ou plusieurs DMARDs. Ces cas étaient issus de services de rhumatologie, de médecine interne ou d'infectiologie de centres hospitaliers français et récoltés par l'intermédiaire d'un appel à observation via le site du Club Rhumatismes et Inflammations (CRI).

Ce recueil était téléchargeable sur le site du Club Rhumatismes et Inflammations ou directement envoyé par messagerie électronique sécurisée et était complété par le médecin référent du patient.

Critères de sélection des patients

Critères d'inclusion

Dans notre étude, nous avons inclus les patients répondants aux critères ci-dessous :

- Age supérieur ou égal à 18 ans.
- Rhumatisme inflammatoire chronique nécessitant l'introduction d'un traitement de fond synthétique et/ou biologique.
- Diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* porté après le diagnostic de rhumatisme inflammatoire.
- Diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* avec mise en évidence de *Tropheryma whipplei* par PCR ou biopsie.

Critères de non-inclusion

Dans notre étude, nous avons exclu les patients présentant au moins un des critères ci-dessous :

- Age inférieur à 18 ans.
- Rhumatisme inflammatoire chronique ne justifiant aucun traitement de fond.
- Diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* porté avant le diagnostic de rhumatisme inflammatoire.
- Diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* sans mise en évidence de *Tropheryma whipplei* par PCR ou coloration PAS ou immunohistochimie.

Recueil des données

Le recueil de données (annexe 1) a été complété par chaque médecin correspondant à partir de l'analyse des dossiers médicaux des patients. Ce recueil comprenait :

- Données sur le médecin complétant le questionnaire : nom, prénom, fonction, lieu d'exercice et coordonnées.
- Données démographiques du patient : âge et sexe des patients.
- Données concernant le diagnostic et le traitement du rhumatisme inflammatoire chronique :
 - Date du diagnostic et type de rhumatisme inflammatoire chronique.
 - Manifestations rhumatologiques présentes au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Nombre de traitements de fond biologiques antérieurs au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* et traitements (biologique, corticoïdes et/ou AINS) en cours au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Données sur l'évolution du rhumatisme inflammatoire sous le traitement du RIC en cours au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

- Données concernant le diagnostic et le traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Date du diagnostic de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Données cliniques et biologiques (hémoglobine, polynucléaire neutrophile, albumine, CRP) présentes lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Examens complémentaires réalisés pour le dépistage et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Modalités thérapeutiques de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

- Données concernant l'évolution de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Évolution globale de l'infection à *Tropheryma whipplei* sous traitement spécifique.
 - Devenir des manifestations cliniques extra ostéo-articulaires présentes au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Présence d'une récurrence de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

- Données concernant l'évolution du rhumatisme inflammatoire sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Évolution globale du RIC sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - En cas de rémission, le délai de rémission après l'introduction du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Évolution du traitement initial du RIC sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.
 - Présence d'une récurrence de l'infection à *Tropheryma whipplei* ou du RIC après rémission initiale.

Données biologiques

Hémoglobine (Hb) : les seuils de l'anémie ont été défini selon les valeurs du groupe d'étude de l'OMS sur les anémies nutritionnelles 1968, à savoir 12 g/dl chez la femme et 13 g/dl chez l'homme ⁸⁵.

Albumine (g/l) : les seuils définissant l'hypoalbuminémie, l'hypoalbuminémie modérée et l'hypoalbuminémie sévère ont été défini selon les recommandations de bonne pratique de la Haute autorité de santé (HAS) sur le diagnostic de la dénutrition de l'enfant et de l'adulte. A savoir, une hypoalbuminémie était définie par une albuminémie < 40 g/l, l'hypoalbuminémie modérée était définie par une albuminémie < 35 g/l mais > 30 g/l et l'hypoalbuminémie sévère était définie par une albuminémie \leq 30g/l ⁸⁶.

C Reactive Protein, CRP (mg/l) : le seuil définissant l'élévation de la CRP a été défini selon la norme du laboratoire d'hématologie du CHU de Toulouse, à savoir \geq 5 mg/l. Nous avons défini de manière empirique deux autres seuils : élévation importante si la CRP \geq 50 mg/l et élévation majeure si la CRP \geq 100 mg/l.

Polynucléaire neutrophile, PNN (G/l) : le seuil définissant la polynucléose à PNN a été défini selon JC Swaanenburg et al, à savoir > 7.5 G/l ⁸⁷.

Analyses statistiques

Le recueil des variables qualitatives et quantitatives a fait appel au logiciel Excel 2019®.

La normalité des variables continues était analysée grâce au test de Shapiro-Wilk. Les variables normales ont été décrites avec leur moyenne \pm écart-type (ET), les autres avec leur médiane \pm intervalle interquartile (IIQ). Les variables qualitatives ont été décrites en nombre et pourcentage.

Les comparaisons des variables qualitatives ont été effectuées grâce à un test de χ^2 (ou un test de Fisher exact lorsqu'un effectif était inférieur à 5).

Les comparaisons de pourcentages des variables quantitatives ont été effectuées grâce à un test de Wilcoxon.

Les tests de corrélation ont été effectués grâce au coefficient de corrélation de Spearman.

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques a été de 0,05.

Aspects réglementaires

Cette étude a été approuvée par le CHU de Toulouse et confirme que les exigences éthiques ont été totalement respectées. Selon la loi française sur l'éthique, les patients ont été informés que leurs données codifiées seraient utilisées pour l'étude. Après évaluation et validation par le délégué à la protection des données et selon le règlement général sur la protection des données, cette étude remplissant tous les critères, elle a été inscrite au registre d'étude rétrospective du CHU de Toulouse (numéro : RnIPH 2020-136) et est couverte par le MR-004 (numéro CNIL : 2206723 v 0).

Résultats

Origine des observations

Nous avons recueilli 76 observations de Septembre 2019 à Février 2021. Parmi ces observations, 73 ont été incluses dans l'étude. Trois observations ont été exclues, ne répondant pas aux critères d'inclusion : deux patients n'avaient jamais été exposés aux DMARDs et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* a été récusé secondairement chez un patient.

Les observations étaient issues de 16 centres : 23 observations du service de médecine interne de l'hôpital Cochin, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP), 12 du service de rhumatologie de l'hôpital Purpan, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, 8 du service de rhumatologie de l'hôpital Gabriel Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 5 du service de rhumatologie de l'hôpital Pellegrin, CHU de Bordeaux, 5 du service de rhumatologie de l'hôpital Le Bocage, CHU de Dijon, 5 du service de rhumatologie du Centre Hospitalier (CH) de La Roche-sur-Yon, 3 du service de rhumatologie de l'hôpital Lapeyronie, CHU de Montpellier, 3 du service de rhumatologie de l'hôpital La Milétrie, CHU de Poitiers, 2 du service de rhumatologie de l'hôpital Lariboisière, AP-HP et une observation du service de rhumatologie de l'hôpital de Bois-Guillaume, CHU de Rouen, du service de rhumatologie de l'hôpital Jean Minjoz, CHU de Besançon, du service de rhumatologie de l'hôpital Nord, CHU de Saint Etienne, du service de rhumatologie de l'hôpital Pierre Bénite, CHU de Lyon-Sud, du service de rhumatologie de l'hôpital Cochin, AP-HP, du service de rhumatologie de l'hôpital Louis Mourier, AP-HP et du service de rhumatologie de l'hôpital du CH de Pau.

Description des rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection par *Tropheryma whipplei*

Description des types de rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 1)

Parmi ces 73 observations, 57 (78.1 %) concernaient des hommes et 16 (21.9 %) des femmes, avec un sex-ratio homme/femme à 3.6. L'âge moyen au diagnostic du rhumatisme

inflammatoire était de 48.6 ans (+/- 10.9 ans). Les diagnostics de RIC ont été portés entre Janvier 1970 et Février 2018, dont 50 % après Janvier 2008. Le délai médian (IIQ) d'évolution du RIC avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était de 79 mois (36 ; 140).

Tableau 1 : Description des types de rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n/N)
Age moyen au diagnostic de RIC (année)	48,6 (+/- 10,9)
Sex ratio (homme/femme)	3,6 (57/16)
Délai médian (IIQ) d'évolution du RIC (mois)	79 (36 ; 140)
Type de rhumatisme inflammatoire :	
- Polyarthrite Rhumatoïde	42,5 (31/73)
o Critères ACR2010	51,6 (16/31)
o FR positifs	13,3 (4/30)
o ACPA positifs	9,7 (3/31)
o FR et ACPA positifs	6,7 (2/30)
o Présence d'érosions osseuses	54,8 (17/31)
- Spondyloarthrite	19,2 (14/73)
o Critères ASAS	57,1 (8/14)
o Sacro-iliite radiographique	28,6 (4/14)
o Sacro-iliite magnétique	21,4 (3/14)
o Terrain HLA B27	21,4 (3/14)
- Rhumatisme psoriasique	8,2 (6/73)
o Critères CASPAR	66,7 (4/6)
o Présence d'érosions osseuses	50,0 (3/6)
- Autres rhumatismes inflammatoires	30,1 (22/73)
o Connectivites	8,2 (6/73)
o Rhumatisme palindromique	8,2 (6/73)
o Maladies auto-inflammatoires	2,7 (2/73)
o Pseudopolyarthrite rhizomélisque	2,7 (2/73)
o Rhumatisme inflammatoire inclassé	8,2 (6/73)

n = nombres de caractéristiques présentes, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, FR = facteurs rhumatoïdes, ACPA = anticorps anti-protéines citrullinées, Données manquantes : facteur rhumatoïde, n = 1.

Le type de rhumatisme inflammatoire le plus représenté était la polyarthrite rhumatoïde : 42.5 % (31/73) des patients, dont 51.6 % (16/31) répondaient aux critères ACR 2010 ⁶⁴. Parmi ces polyarthrites rhumatoïdes, seulement 13.3 % (4/30) étaient FR positifs, 9.7 % (3/31) étaient ACPA positifs et 54.8 % (17/31) présentaient des érosions osseuses. Lorsque que la

localisation était précisée (8/31), les érosions concernaient le carpe (n = 5), la hanche (n = 4) et/ou le tarse (n = 2). La présence d'érosions osseuses était associée au délai diagnostique de l'infection à *Tropheryma whipplei* : délai diagnostique médian (IIQ) en l'absence d'érosion à 56 mois (21.25 ; 96.25) et en présence d'érosions à 140 mois (54 ; 245), p = 0.02.

Une spondyloarthrite a été diagnostiquée chez 19,2 % (14/73) des patients dont 57,1 % (8/14) répondaient aux critères ASAS⁸⁸. 21,4 % (3/14) des spondyloarthrites avaient une sacro-iliite radiographique, 28,6 % (4/14) une sacro-iliite magnétique et 21,4 % (3/14) un terrain HLA-B27.

Un rhumatisme psoriasique a été diagnostiqué chez 8.2 % (6/73) des patients dont 66.7 % (4/6) répondaient aux critères CASPAR⁸⁹. La moitié (3/6) des rhumatismes psoriasiques étaient considérés comme érosifs.

Les autres types de rhumatismes inflammatoires chroniques représentaient 30,1 % (22/73) des diagnostics dont 8,2 % (6/73) de connectivites, 8,2 % (6/73) de rhumatisme palindromique, 2.7 % (2/73) de pseudo-polyarthrite rhizomélique, 2.7 % (2/73) de maladies auto-inflammatoires et 8.2 % (6/73) des rhumatismes inflammatoires étaient inclassés.

Description des thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires chroniques mises en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 2)

En termes d'exposition globale aux DMARDs, 100 % des patients inclus dans l'étude (73/73) avaient été exposés au moins à un DMARD, 94.5 % (69/73) à au moins un csDMARD, 63.0 % (46/73) à au moins un bDMARD et 5,5 % (4/73) à au moins un tsDMARD.

Concernant les traitements en cours au moment du diagnostic de l'infection à *Tropheryma whipplei* : 95.9 % (70/73) des patients étaient traités par DMARD dont 71.2 % (52/73) par un ou plusieurs csDMARDs, 54.8 % (40/73) par bDMARDs, et 2.7 % (2/73) par tsDMARDs.

Parmi les traitements par csDMARDs, 69.2 % (36/52) des patients étaient sous méthotrexate, 11.5 % (6/52) sous hydroxychloroquine, dont 3 avec une association de méthotrexate et d'hydroxychloroquine, 15.4 % (8/52) sous léflunomide, 5.8 % (3/52) sous azathioprine et 3.8 % (2/52) sous sulfasalazine.

Parmi les traitements par bDMARDs, 60.0 % (24/40) des patients étaient sous anti-TNF, 15.0 % (6/40) sous anti-IL1, 7.5 % (3/40) sous anti IL-6, 7.5 % (3/40) sous anti-CD20, 5.0 % (2/40) sous anti IL-17 et 5.0 % (2/40) anti-CTLA4. Les 2 patients sous tsDMARDs étaient sous tofacitinib.

61.6 % (45/73) des patients étaient sous corticoïdes, avec une dose médiane (IIQ) d'équivalent Prednisone de 10 mg (5 ; 10) et 27.4 % (20/73) des patients étaient sous AINS.

Tableau 2 : Description des thérapeutiques des rhumatismes inflammatoires chroniques mises en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n)
Exposition globale aux traitements par DMARDs	
Patients exposés aux DMARDs	100 (73)
Patients exposés aux csDMARDs	94,5 (69)
- 1 csDMARD	43,8 (32)
- 2 csDMARDs	27,4 (20)
- ≥ 3 csDMARDs	23,3 (17)
Patients exposés aux bDMARDs	63,0 (46)
- 1 bDMARD	13,7 (10)
- 2 bDMARDs	16,4 (12)
- ≥ 3 bDMARDs	32,9 (24)
Patients exposés aux tsDMARDs	5,5 (4)
- 1 tsDMARD	4,1 (3)
- 2 tsDMARDs	1,4 (1)
Traitement en cours lors du diagnostic d'infection à Tw	
Patients sous DMARDs	95,9 (70)
Patients sous csDMARD	71,2 (52)
- 1 csDMARD	67,1 (49)
- 2 csDMARDs	4,1 (3)
Patients sous bDMARD	54,8 (40)
- Monothérapie	42,5 (17/40)
- Combinaison avec 1 csDMARDs	57,5 (23/40)
Patients sous tsDMARD	2,7 (2)
Corticothérapie générale	61,6 (45)
- Dose médiane (IIQ) (mg de prednisone)	10 (5 ; 10)
- Corticothérapie ≤ 5 mg/j de prednisone	26,7 (12)
AINS	27,4 (20)

Données des 73 patients, n = nombre de patient, % = pourcentage n/73, (DMARD : Disease-modifying antirheumatic drugs, cs : synthétique Conventionnel, ts : synthétique ciblés, b : biologique, Tw = *Tropheryma whipplei*, AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens).

Efficacité et tolérance des traitements du rhumatisme inflammatoire chronique mis en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 3)

En termes d'efficacité des traitements mis en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, une amélioration du rhumatisme inflammatoire a été rapportée par le médecin assurant le suivi thérapeutique chez 15.1 % (11/73) des patients, une stabilité du RIC chez 50.7 % (37/73) des patients et une aggravation du RIC chez 34.3 % (25/73) des patients.

En termes de tolérance des traitements mis en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, 27.4 % (20/73) des patients ont présenté des manifestations extra-articulaires sous traitement du rhumatisme inflammatoire. Parmi ces manifestations extra-articulaires, il a été rapporté des signes généraux chez 8 patients, des signes neurologiques chez 5 patients, des signes cardiologiques chez 5 patients, des signes digestifs chez 4 patients, des signes pneumologiques chez 3 patients, des signes ophtalmologiques chez un patient et des signes rachidiens (spondylodiscite) chez un patient.

Tableau 3 : Efficacité et tolérance des traitements du rhumatisme inflammatoire chroniques mis en œuvre jusqu'au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

	% (n)
Efficacité des traitements :	
- Amélioration	15,1 (11)
- Stabilité	50,7 (37)
- Aggravation	34,3 (25)
Tolérance des traitements :	
- Apparition de manifestations extra-articulaires	27,4 (20)
- Type de manifestations extra-articulaires *	
o Signes généraux **	40,0 (8/20)
o Signes neurologiques	25,0 (5/20)
o Signes cardiologiques	25,0 (5/20)
o Signes digestifs	20,0 (4/20)
o Signes pneumologiques	15,0 (3/20)
o Signes ophtalmologiques	5,0 (1/20)
o Signes rachidiens	5,0 (1/20)

*Données des 73 patients, n = nombres de patient, % = pourcentage n/73, * parmi les patients avec complication extra-articulaire, ** asthénie, amaigrissement, anorexie, fièvre.*

Description de l'infection à *Tropheryma whipplei* diagnostiquée chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique

Fréquence et distribution des signes cliniques présents au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 4.A)

L'âge moyen (ET) au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était de 58.4 ans (+/- 10.1). Les diagnostics d'infection à *Tropheryma whipplei* ont été portés entre Juin 1990 et Avril 2020, dont 50 % après Novembre 2016. Le délai médian (IIQ) entre le diagnostic de RIC et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était de 79 mois (36 ; 140).

En termes de signes ostéo-articulaires, tous les patients de notre étude (73/73) présentaient une atteinte périphérique avec des arthralgies dans 98.6 % (72/73) des cas et des arthrites dans 86.3 % (63/73) des cas. Concernant la topographie et le type d'atteinte, 90.3 % (65/72) des patients présentaient une atteinte des grosses articulations, 62.5 % (45/72) une atteinte des petites articulations, 23.4 % (19/72) une atteinte acromélique et 9.7 % (7/72) une atteinte rhizomélique. Dans 56.5 % (39/69) des cas, il s'agissait d'une atteinte polyarticulaire, dans 42.0 % (29/69) des cas d'une atteinte oligoarticulaire et dans 1.5 % (1/69) des cas d'une atteinte mono-articulaire.

Des signes d'atteinte axiale étaient rapportés chez 32.9 % (24/73) des patients à type de rachialgies inflammatoires dans 100 % (24/24) des cas. Des signes d'atteinte enthésique étaient rapportés chez 11.0 % (8/73) des patients dont 6 présentaient des talalgies.

Les données concernant le nombre d'articulations atteintes n'étaient pas renseignées dans 4 observations et le type d'atteinte (rhizomélique/acromélique) et la localisation (petites et/ou grosses articulations) n'étaient pas renseignés dans une observation.

Des manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 83.6 % (61/73) des patients lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*. Il s'agissait de signes gastro-intestinaux rapportés chez 65.8 % (48/73) des patients avec une perte de poids présente chez 53.4 % (39/73) des patients, des diarrhées chez 41.1 % (30/73) des patients et des douleurs abdominales chez 27.4 % (20/73) des patients. Des signes généraux étaient présents chez 60.3 % (44/73) des patients avec de la fièvre présente chez 38.4 % (28/73) des patients et une asthénie chez 54.8 % (40/73) des patients.

Des signes cardiologiques étaient présents chez 19.2 % (14/73) des patients et des signes pneumologiques chez 15.1 % (11/73) des patients, avec un diagnostic de pneumopathie interstitielle chez 8.2 % (6/73) des patients, de péricardite chez 6.8 % (5/73) des patients dont 2 avec des calcifications péricardiques, d'endocardite chez 5.5 % (4/73) des patients, d'hypertension artérielle pulmonaire chez 4.1 % (3/73) des patients, de cardiopathie non dilatée chez 4.1 % (3/73) des patients, de pleurésie chez 2.7 % (2/73) des patients et d'embolie pulmonaire chez 1.4 % (1/73) des patients.

Des signes neurologiques étaient présents chez 15.1 % (11/73) des patients, avec des troubles cognitifs chez 6.8 % (5/73) des patients, des céphalées chez 5.5 % (4/73) des patients, des signes moteurs et/ou sensitifs chez 4.1 % (3/73) des patients, des troubles psychiatriques chez 2.7 % (2/73) des patients, et de l'épilepsie chez 1.4 % (1/73) des patients.

Des signes dermatologiques étaient présents chez 15.1 % (11/73) des patients, avec une hyperpigmentation cutanée chez 11.0 % (8/73) des patients, des nodules sous cutanés chez 2.7 % (2/73) des patients, un érythème noueux chez un patient et une éruption érythémateuse aspécifique chez 1 patient. Des signes ophtalmologiques étaient présents chez 5.5 % (4/73) des patients dont 2 cas d'uvéite. Des adénopathies ont été rapporté chez 28.8 % (21/73) des patients, une splénomégalie chez 2.7 % (2/73) des patients et une hépatomégalie chez 1.4 % (1/73) des patients. D'autres signes cliniques ont été rapporté avec des myalgies chez 6.9 % (5/73) des patients, des œdèmes des membres inférieurs chez 2.7 % (2/73) des patients et un syndrome sec chez 2.7 % (2/73) des patients. Un patient présentait une spondylodiscite à *Tropheryma whipplei*.

Tableau 4.A : Fréquence et distribution des signes cliniques présents au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n)
Age moyen au diagnostic d'infection à Tw (année)	58,4 (+/- 10,1)
Signes ostéo-articulaires	100,0 (73)
- Atteinte périphérique	100,0 (73)
o Arthralgies	98,6 (72)
o Arthrites	86,3 (63)
o Topographie et type d'atteinte	
▪ Atteinte rhizomélique*	9,7 (7/72)
▪ Atteinte acromélique*	23,4 (19/72)
▪ Atteinte monoarticulaire*	1,5 (1/69)
▪ Atteinte oligoarticulaire*	42,0 (29/69)
▪ Atteinte polyarticulaire*	56,5 (39/69)
▪ Atteinte des petites articulations*	62,5 (45/72)
▪ Atteinte des grosses articulations*	90,3 (65/72)
- Atteinte axiale	32,9 (24)
o Rachialgies Inflammatoires	32,9 (24)
- Atteinte enthésique	11,0 (8)
o Talalgies	8,2 (6)
- Signes ostéo-articulaires isolés	16,4 (12)
Signes digestifs	65,8 (48)
- Perte de poids	53,4 (39)
- Diarrhées	41,1 (30)
- Douleurs abdominales	27,4 (20)
Signes généraux	60,3 (44)
- Fièvre	38,4 (28)
- Asthénie	54,8 (40)
Signes cardiologiques	19,2 (14)
Signes pneumologiques	15,1 (11)
Signes neurologiques	15,1 (11)
Signes dermatologiques	15,1 (11)
- Hyperpigmentation cutanée	11,0 (8)
- Nodules sous cutanée	2,7 (2)
- Autres signes cutanés	2,7 (2)
Signes ophtalmologiques	5,5 (4)
Autres signes cliniques	
- Adénopathies	28,8 (21)
- Splénomégalie	2,7 (2)
- Hépatomégalie	1,4 (1)
- Myalgies	6,9 (5)
- Œdèmes des membres inférieurs	2,7 (2)
- Syndrome sec	2,7 (2)
- Spondylodiscite	1,4 (1)

Données des 73 patients, n = nombre de patient, % = pourcentage, Tw : *Tropheryma whipplei*, *Données manquantes : nombre d'articulation atteinte, n = 4 ; type d'atteinte (rhizomélique/acromélique), n = 1 ; localisation (petites et/ou grosses articulations), n = 1.

Fréquence et distribution des principaux signes biologiques présents au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 4.B)

Pour ce qui concerne la CRP, renseignée chez 91.8 % (67/73) des patients, la médiane (IIQ) de la CRP était de 56.2 mg/l (28.5 ; 86.5). 92.5 % (62/67) des patients présentaient une élévation de la CRP \geq 5 mg/l, 59.7 % (40/67) une CRP supérieure à 50 mg/l et 19.4 % (13/67) une CRP supérieure à 100 mg/l.

Pour ce qui concerne l'albuminémie renseignée chez 76.7 % (56/73) des patients, la moyenne (ET) de l'albumine était de 32.8 g/l (+/- 7.6). 85.7 % (48/56) des patients présentaient une hypoalbuminémie (albumine < 40 g/l) dont 57.1 % (32/56) une albumine inférieure à 35 g/l et 39.3 % (22/56) une albumine inférieure à 30 g/l.

Pour ce qui concerne l'hémogramme, le taux d'hémoglobine était renseigné chez 82.2 % (60/73) des patients, 66.7 % (40/60) des patients étaient anémique et le taux de PNN était renseigné chez 74.0 % (54/73) des patients, 61.1 % (33/54) des patients présentaient une polynucléose à PNN (PNN \geq 7.5 G/l) avec une moyenne (ET) à 8.6 G/l (+/- 3.5). Le résultat du test de corrélation entre le taux de PNN et la dose de corticoïdes était de 0.28, $p = 0.04$.

Tableau 4.B : Fréquence et distribution des principaux signes biologiques présents au diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n/N)
CRP (mg/l)	
Médiane (IIQ)	56,2 (28,5 ; 86,5)
- ≥ 5 mg/L	92,5 (62/67)
- > 50 mg/L	59,7 (40/67)
- > 100 mg/L	19,4 (13/67)
Albumine (g/L)	
Moyenne (ET)	32,8 (+/- 7,6)
- Hypoalbuminémie (< 40 g/L)	85,7 (48/56)
- Hypoalbuminémie modérée (< 35 g/L)	57,1 (32/56)
- Hypoalbuminémie sévère (< 30 g/L)	39,3 (22/56)
Hémoglobine (g/dl)	
Moyenne (ET) femme	11,0 (+/- 1,7)
Moyenne (ET) homme	12,1 (+/- 2,1)
- Anémie	66,7 (40/60)
Polynucléaire neutrophile (G/l)	
Moyenne (ET)	8,6 (+/- 3,5)
- Polynucléose à PNN (≥ 7,5 G/L)	61,1 (33/54)

n = nombre de patient, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N, MW : maladie de Whipple, PNN = Polynucléaire neutrophile, Variables quantitatives continues ayant une distribution normale sont décrites avec leur moyenne ± écart-type (ET), les variables quantitatives ayant une distribution non normale sont décrites avec leur médiane ± intervalle interquartile (IIQ).

Fréquence et résultats des examens complémentaires réalisés en vue du dépistage ou de la confirmation diagnostique d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 5)

Dans le cadre du dépistage de l'infection à *Tropheryma whipplei*, une PCR salivaire a été réalisée chez 98.5 % (66/67) des patients, positive dans 80,3 % (53/66) des cas et une PCR fécale a été réalisée chez 94.0 % (63/67) des patients, positive dans 90,5 % des cas (57/63). 4.8 % (3/63) des patients avaient des PCR salivaire et fécale négatives. Les données concernant la réalisation et le résultat des PCR salivaire et fécale n'étaient pas renseignées chez 6 patients.

Dans le cadre de la confirmation diagnostique d'infection à *Tropheryma whipplei*, une biopsie duodénale a été réalisée chez 95.9 % (70/73) des patients. Le résultat de l'analyse par biologie moléculaire (PCR) était disponible chez 100 % (70/70) des patients, positif dans 87.1 % (61/70) des cas, celui de l'analyse histologique (coloration PAS) était disponible chez 85.7 % (66/70),

positif dans 37.8 % (25/66) des cas et celui de l'analyse immunohistochimique était disponible chez 22.9 % (16/70) des patients, positif dans 43.8 % (7/16) des cas. 38.8 % (26/67) des patients répondaient aux critères de maladie de Whipple classique.

Dans le cadre de la confirmation diagnostique ou dans le cadre du bilan d'extension de l'infection à *Tropheryma whipplei*, une PCR sanguine a été réalisée chez 66.2 % (45/68) des patients, positive dans 33.3 % (15/45) des cas, une PCR sur biopsie cutanée a été réalisée chez 16.2 % (11/68) des patients, positive dans 63.6 % (7/11) des cas, une PCR sur liquide articulaire a été réalisée chez 31,9 % (22/69) des patients, positive dans 86.4 % (19/22) des cas et une PCR sur LCR a été réalisée chez 60.9 % (42/69) des patients, positive dans 33.3 % (14/42) des cas.

D'autres PCR ont été utilisées pour le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* : la PCR urinaire (0 PCR positive / 3 PCR urinaires), la PCR sur aspiration broncho-pulmonaire (2/2), la PCR sur liquide pleural (1/1), la PCR sur valve cardiaque (2/2), la PCR sur biopsie ganglionnaire (2/2), des PCR digestives hors biopsie duodénale (2/3) et la PCR sur biopsie disco-vertébrale (1/1).

Parmi les 4.8 % (3/63) des patients qui avaient des PCR salivaires et fécales négatives, le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* a été posé sur la positivité de la PCR réalisée sur LCR chez 1 patient, sur valve cardiaque chez 1 patient et sur liquide pleural chez 1 patient.

Tableau 5 : Fréquence et résultats des examens complémentaires réalisés en vue du dépistage ou de la confirmation diagnostique d'infection à *Tropheryma whipplei*

	Examens réalisés % (n/N)	Résultats positifs % (n/N)
Test de dépistage de l'infection à Tw		
PCR salivaire	98,5 (66/67)	80,3 (53/66)
PCR fécale	94,0 (63/67)	90,5 (57/63)
Test de confirmation diagnostic de l'infection à Tw		
Analyse sur biopsie duodénale	95,9 (70/73)	
- PCR duodénale	100 (70/70)	87,1 (61/70)
- Histologie (coloration PAS)	85,7 (66/70)	37,8 (25/66)
- Immunohistochimie	22,9 (16/70)	43,8 (7/16)
- Histologie ou Immunohistochimie	95,7 (67/70)	38,8 (26/67)
Analyse par PCR (hors PCR duodénale)		
PCR sanguine	66,2 (45/68)	33,3 (15/45)
PCR sur LCR	60,9 (42/69)	33,3 (14/42)
PCR sur liquide articulaire	31,9 (22/69)	86,4 (19/22)
PCR sur biopsie cutanée	16,2 (11/68)	63,6 (7/11)
Autres PCR		
- PCR urinaire	nd	0,0 (0/3)
- PCR sur LBA	nd	100,0 (2/2)
- PCR sur liquide pleurale	nd	100,0 (1/1)
- PCR sur valve cardiaque	nd	100,0 (2/2)
- PCR sur biopsie ganglionnaire	nd	100,0 (2/2)
- PCR digestive autres	nd	66,7 (2/3)
- PCR sur biopsie disco-vertébrale	nd	100,0 (1/1)

n = nombres de caractéristiques présentent, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N, Tw = Tropheryma whipplei, PCR = Polymerase Chain reaction, PAS = Periodic Acid Schiff, LCR = liquide céphalo rachidien, LBA = lavage broncho alvéolaire, Données manquantes : Réalisation d'une PCR salivaire et fécale, n = 6 ; PCR sang et cutanée, n = 5 ; PCR liquide articulaire et LCR, n = 4 ; nd = données non disponibles.

Modalités thérapeutiques de l'infection à *Tropheryma whipplei* (Tableaux 6.A, 6.B, 6.C)

Parmi les médicaments prescrits pour le traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 6.A), l'hydroxychloroquine et la doxycycline étaient les molécules les plus utilisées, respectivement chez 95.9 % (70/73) et chez 94.5 % (69/73) des patients. Les autres médicaments utilisés étaient la ceftriaxone chez 17.8 % (13/73), le triméthoprim-sulfaméthoxazole chez 13.7 % (10/73), la sulfadiazine chez 11,0 % (8/73) et la pénicilline G chez 2.7 % (2/73) d'entre eux.

Tableau 6.A : Médicaments prescrits pour le traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Traitement, (DCI)	% (n)
Hydroxychloroquine	95,9 (70)
Doxycycline	94,5 (69)
Ceftriaxone	17,8 (13)
Triméthoprim-sulfaméthoxazole	13,7 (10)
Sulfadiazine	11,0 (8)
Pénicilline G	2,7 (2)

Données des 73 patients, n = nombre de caractéristiques, % = pourcentage n/73.

Un arrêt précoce du traitement a été rapporté chez 2.9 % (2/70) des patients traités par hydroxychloroquine (2 cas d'effets indésirables gastro-intestinaux), chez 1.4 % (1/69) de ceux traités par doxycycline (1 cas d'effet indésirable gastro-intestinal), chez 40 % (4/10) de ceux traités par triméthoprim-sulfaméthoxazole (1 cas de toxidermie, 1 cas de SRIS, 1 cas d'effet indésirable gastro-intestinal et 1 cas non spécifié), chez 25 % (2/8) de ceux traités par sulfadiazine (1 cas de lithiases urinaires, 1 cas manifestations ORL récidivantes) et chez 50.0 % (1/2) de ceux traités par pénicilline G (1 cas de SRIS).

En termes de combinaisons thérapeutiques ayant permis le contrôle de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 6.B), la combinaison la plus couramment utilisée était l'hydroxychloroquine associé à la doxycycline chez 91.8 % (67/73) des patients. Cette combinaison était prescrite en bithérapie dans 74.6 % (50/67) des cas, en association à la ceftriaxone dans 9.0 % (6/67) des cas, à la sulfadiazine dans 7.5 % (5/67) des cas, au triméthoprim-sulfaméthoxazole dans 3.0 % (2/67) des cas, à la ceftriaxone et à la sulfadiazine

dans 3.0 % (2/67) des cas, à la ceftriaxone et au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 3.0 % (2/67) des cas. Chez 2.7 % (2/73) des patients, le triméthoprime-sulfaméthoxazole, en monothérapie, a permis le contrôle de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Lors que la PCR *Tropheryma whipplei* sur LCR était positive (14/42), l'hydroxychloroquine associée à la doxycycline a été utilisée chez 100 % (14/14) des patients, en bithérapie, chez 21.4 % (3/14) des patients ou en association à la sulfadiazine dans 35.7 % (5/14) des cas, à la ceftriaxone dans 21.4 % (3/14) des cas, à la ceftriaxone et à la sulfadiazine dans 7.1 % (1/14) des cas, à la ceftriaxone et au triméthoprime-sulfaméthoxazole dans 14.3 % (2/14) des cas (annexe 2).

Tableau 6.B : Combinaisons thérapeutiques ayant permis le contrôle de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Traitement, (DCI)	% (n)
HCQ - DOX	68,5 (50)
HCQ - DOX - C3G	8,2 (6)
HCQ - DOX - SUL	6,9 (5)
HCQ - DOX - TMP/SMZ	2,7 (2)
HCQ - DOX - C3G - SUL	2,7 (2)
HCQ - DOX - C3G - TMP/SMZ	2,7 (2)
HCQ – pénicilline G	1,4 (1)
TMP/SMZ – pénicilline G	1,4 (1)
TMP/SMZ	2,7 (2)
TMP/SMZ - C3G	2,7 (2)

Données des 73 patients, n = nombre de caractéristiques, % = pourcentage n/73, HCQ = Hydroxychloroquine, DOX = Doxycycline, TMP/SMZ = Triméthoprime-sulfaméthoxazole, SUL = Sulfadiazine, C3G = Céphalosporine de troisième génération, ceftriaxone.

En termes de maintien thérapeutique de l'hydroxychloroquine et de la doxycycline (tableau 6.C), le maintien thérapeutique de l'hydroxychloroquine était de 100 % (43/43) à 1 an, 40.0 % (10/25) à 2 ans et 7.1 % (1/14) à 3 ans et de la doxycycline était de 95.0 % (38/40) à 1 an, 63.0 % (17/27) à 2 ans et 43.8 % (7/16) à 3 ans.

Tableau 6.C : Maintien thérapeutique de l'hydroxychloroquine et de la doxycycline au cours du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Traitement, (DCI)	% (n/N)
Hydroxychloroquine	
- Maintien à 1 an si suivi > 1 an	95,0 (38/40)
- Maintien à 2 ans si suivi > 2 ans	40,0 (10/25)
- Maintien à 3 ans si suivi > 3 ans	7,1 (1)
Doxycycline	
- Maintien à 1 an si suivi > 1 an	100 (43/43)
- Maintien à 2 ans si suivi > 2 ans	63,0 (17/27)
- Maintien à 3 ans si suivi > 3 ans	43,8 (7/16)

n = nombres de caractéristiques présentent, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N.

Description de l'évolution clinique des patients après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Evolution de l'infection à *Tropheryma whipplei* après l'initiation du traitement anti-infectieux (tableau 7.A)

Les données de suivi après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* concernent 72 des 73 patients inclus dans ce travail. La médiane (IIQ) de suivi des patients après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* était de 21.5 mois (10 ; 36).

Lors de la dernière évaluation clinique 79.2 % (57/72) des patients étaient asymptomatiques, 18.1 % (13/72) étaient améliorés, et 2.8 % (2/72) étaient décédés. Un premier patient, atteint d'une spondylodiscite à *Tropheryma whipplei*, est décédé d'une défaillance multiviscérale 2 mois après l'initiation d'un traitement combinant hydroxychloroquine et doxycycline. Une seconde patiente, atteinte d'une infection à *Tropheryma whipplei* avec atteinte neurologique, est décédée dans les suites d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, non imputable à l'infection à *Tropheryma whipplei*, 4 mois après l'initiation d'un traitement combinant hydroxychloroquine, doxycycline, ceftriaxone et triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Par ailleurs, 8.3 % (6/72) des patients ont présenté une complication lors de l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* dont un SRIS chez 5.6 % (4/72) des patients et des complications non attribuables à l'infection à *Tropheryma whipplei* chez 2.8 % (2/72) des patients.

Tableau 7.A : Evolution de l'infection à *Tropheryma whipplei* après l'initiation du traitement anti-infectieux

	% (n)
Médiane (IIQ) de suivi (mois)	21,5 (10 ; 36)
Evolution globale de l'infection à Tw :	
- Guérison	79,2 (57)
- Amélioration	18,1 (13)
- Décès *	2,8 (2)
- Complication	8,3 (6)
o SRIS	5,6 (4)

*Données des 72 patients, 1 patient perdu de vue après le diagnostic d'infection à Tw, n = nombre de caractéristiques, % = pourcentage n/72, Tw = Tropheryma whipplei, SRIS = syndrome inflammatoire de reconstitution immune, * 1 imputable à l'infection à Tw, 1 non imputable : accident vasculaire cérébral après amélioration de l'infection à Tw.*

Evolution des signes ostéo-articulaires associés au RIC, après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 7.B)

Lors de la dernière évaluation clinique, les signes ostéo-articulaires associés au RIC, avaient totalement disparu chez 93.1 % (67/72) des patients, considérés par le clinicien comme étant en rémission de leur RIC, avec un délai médian (IIQ) d'obtention de la rémission de 2 mois (1 ; 4.25) après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Chez 5.6 % (4/72) des patients, les signes ostéo-articulaires associés au RIC n'ont pas été améliorés après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (Caractéristiques des patients dont les signes ostéo-articulaires n'ont pas été améliorés après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*, Annexe 3, tableau A). Chez 1.4 % (1/72) des patients, les signes ostéo-articulaires se sont aggravés après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (patient décédé d'une défaillance multiviscérale ayant compliqué une spondylodiscite à *Tropheryma whipplei*).

Tableau 7.B : Evolution des signes ostéo-articulaires associés au RIC, après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n)
Rémission	93,1 (67)
• Médiane (IIQ) pour obtention rémission (mois)	2 (1 ; 4,25)
Stabilité	5,6 (4)
Aggravation	1,4 (1)

Données des 72 patients, 1 patient perdu de vue après le diagnostic d'infection à TW, n = nombre de caractéristiques, % = pourcentage n/72.

Evolution des manifestations extra-articulaires après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 7.C)

Lors de la dernière évaluation clinique, les manifestations extra-articulaires présentes au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* ont évolué favorablement chez la majorité des patients après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Les signes digestifs avaient totalement disparu chez 85.1 % (40/47) des patients, les signes généraux chez 88.6 % (39/44) des patients, les signes cardiologiques chez 71.4 % (10/14) des patients, les signes pneumologiques chez 72.7 % (8/11) des patients, les signes neurologiques chez 27.3 % (3/11) des patients, les signes ophtalmologiques chez 75.0 % (3/4) des patients, l'hyperpigmentation cutanée chez 37.5 % (3/8) des patients et les adénopathies chez 95.2 % (20/21) des patients.

Les signes digestifs s'étaient améliorés chez 12.8 % (6/47) des patients, les signes généraux chez 9.1 % (4/44) des patients, les signes cardiologiques chez 28.6 % (4/14) des patients, les signes pneumologiques chez 27.3 % (3/11) des patients, les signes neurologiques chez 63.6 % (7/11) des patients, les signes ophtalmologiques chez 25.0 % (1/4) des patients, l'hyperpigmentation cutanée chez 62.5 % (5/8) des patients et les adénopathies chez 4.8 % (1/21) des patients.

Les signes digestifs s'étaient aggravés chez 2.1 % (1/47) des patients, les signes généraux chez 2.3 % (1/44) des patients et les signes neurologiques chez 9.1 % (1/11) des patients. Aucun patient n'était considéré comme aggravé concernant les signes cardiologiques, les signes

pneumologiques, les signes ophtalmologiques, les adénopathies et l'hyperpigmentation cutanée.

Tableau 7.C : Evolution des manifestations extra-articulaires après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Signes cliniques (N)	Guérison, % (n)	Amélioration, % (n)	Aggravation, % (n)
Signes digestifs (47)	85,1 (40)	12,8 (6)	2,1 (1)
Signes généraux (44)	88,6 (39)	9,1 (4)	2,3 (1)
Signes cardiologiques (14)	71,4 (10)	28,6 (4)	0,0 (0)
Signes pneumologiques (11)	72,7 (8)	27,3 (3)	0,0 (0)
Signes neurologiques (11)	27,3 (3)	63,6 (7)	9,1 (1)
Signes ophtalmologiques (4)	75,0 (3)	25,0 (1)	0,0 (0)
Hyperpigmentation cutanée (8)	37,5 (3)	62,5 (5)	0,0 (0)
Adénopathie (21)	95,2 (20)	4,8(1)	0,0 (0)

n = nombres de caractéristiques présentes, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N.

Rechute au décours du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Au décours du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei*, 10.4 % (7/67) des patients ont présenté, après une amélioration initiale, une rechute clinique ou biologique (PCR *Tropheryma whipplei* positives) (Caractéristiques des patients ayant présentés une rechute au décours du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei*, annexe 3, tableau B).

Cinq patients ont présenté une rechute biologique : Deux rechutes sont survenues sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*, une à 4 mois lors d'un traitement par hydroxychloroquine et doxycycline et une à 18 mois lors d'un traitement doxycycline en monothérapie. Deux rechutes biologiques sont survenues à 4 mois et à 12 mois de l'arrêt du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Le délai de la rechute biologique n'était pas spécifié pour l'une d'entre elles.

Quatre patients ont présenté une rechute clinique : Deux rechutes sont survenues sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*, la première sous la forme d'une altération de l'état général, d'arthralgies et de céphalées, après 4 mois de traitement par doxycycline seule (intolérance à l'hydroxychloroquine) et la seconde sous la forme de lombalgies inflammatoires avec des PCR salivaire et fécale positives, après 18 mois d'un traitement par doxycycline en monothérapie. Deux rechutes cliniques sont survenues après l'arrêt du

traitement, la première sous la forme d'une monoarthrite avec des PCR salivaire et fécale positives, à 12 mois de l'arrêt et la seconde, sous la forme d'une oligoarthrite avec des PCR fécale, salivaire, du LCR, du liquide articulaire négatives, à 7 mois de l'arrêt.

Description du devenir du traitement du rhumatisme inflammatoire chronique après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 8)

Les traitements du RIC en cours lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, ont été diminués ou arrêtés chez 100 % (72/72) des patients.

Les traitements par DMARDs ont été totalement arrêtés chez 94.2 % (65/69) des patients, réduit chez 1.4 % (1/69) (Arrêt du bDMARD, poursuite du méthotrexate), et majorés chez 4.4 % (3/69) des patients (Majoration de la posologie initiale d'hydroxychloroquine dans le cadre du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*).

La corticothérapie générale a été totalement arrêtée chez 65.1 % (28/43) des patients, substituée par de l'hydrocortisone chez 11.6 % (5/43) des patients, réduite chez 20.9 % (9/43) des patients et poursuivie à l'identique chez 2.3 % (1/43) des patients.

Les AINS ont été arrêtés chez 90.0 % (18/20) des patients et réduits chez 10.0 % (2/20) des patients.

Tableau 8.B : Devenir du traitement du rhumatisme inflammatoire chronique après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

	% (n/N)
DMARDs	
• Arrêt	94,2 (65/69)
• Réduction de la posologie *	1,5 (1/69)
• Majoration de la posologie **	4,4 (3/69)
Corticothérapie	
• Arrêt	65,1 (28/43)
• Remplacement ***	11,6 (5/43)
• Réduction de la posologie	20,9 (9/43)
• Poursuite à l'identique	2,3 (1/43)
AINS	
• Arrêt	90,0 (18/20)
• Réduction de la posologie	10,0 (2/20)

*n = nombres de caractéristiques présentent, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N, Données manquantes pour devenir du traitement du RIC : DMARDs = 1, Corticoïdes = 2, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens, * Poursuite méthotrexate et arrêt du bDMARD, ** 3 patients sous Hydroxychloroquine, *** substitution par hydrocortisone.*

Comparaison des manifestations cliniques entre les patients exposés ou non exposés aux bDMARDs, avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

Nous avons réalisé une analyse comparative entre les patients exposés (n = 46) ou non exposés (n = 27) aux bDMARDs lors du traitement du RIC avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (Tableau 9).

Les proportions de patients exposés aux csDMARDs, 91.3 % (42/46) versus 100 % (27/27) (p = 0.29), exposés aux tsDMARDs, 8.7 % (4/46) versus 0.0 % (0/27) (p = 0.29), sous corticoïdes, 60.9 % (28/46) versus 63.0 % (17/27) (p = 0.86) et sous AINS, 32.6 % (15/46) versus 18.5 % (5/27) (p = 0.19) ne différaient pas entre le groupe exposé aux bDMARDs et le groupe non exposé aux bDMARDs.

La présence de signes digestifs (65.2 % versus 66.7 %, p = 0.90), d'une perte de poids (56.5 % versus 48.1 %, p = 0.49), de diarrhées (41.3 % versus 40.7 %, p = 0.96), de douleurs abdominales (28.3 % versus 25.9 %, p = 0.83), de signes cardiologiques (21.7 % versus 14.8 %, p = 0.55), de signes pneumologiques (15.2 % versus 14.8 %, p = 0.83), de signes neurologiques (15.2 % versus 14.8, p = 1), de signes oculaires (2.2 % versus 11.1 %, p = 0.14), d'hyperpigmentation cutanée (13.0 % versus 7.4 %, p = 0.70) ou d'adénopathies (30.4 % versus 25.9 %, p = 0.68) ne différaient pas entre le groupe exposé aux bDMARDs et le groupe non exposé aux bDMARDs.

Par ailleurs, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe exposé aux bDMARDs et le groupe non exposé en termes d'endocardite, 6.5 % (3/46) versus 3.7 % (1/27) (p = 1), de péricardite, 8.7 % (4/46) versus 3.7 % (1/27) (p = 0.65) ou de spondylodiscite, 2.2 % (1/46) versus 0.0 % (0/27) (p = 1).

La présence de signes généraux, 69.6 % (32/46) versus 44.4 % (12/27) (p = 0.03) et la présence d'une asthénie, 65.2 % (30/46) versus 37.0 % (10/27) (p = 0.02) différaient entre le groupe exposé aux bDMARDs et le groupe non exposé aux bDMARDs. Par ailleurs, nous avons observé une prévalence plus élevée de fièvre dans le groupe exposé aux bDMARDs, 45.7 % (21/46), par rapport au groupe non exposé, 25,9 % (7/27), cependant cette différence n'était pas significative (p = 0.09).

Tableau 9 : Comparaison des manifestations cliniques entre les patients exposés ou non exposés aux bDMARDs, avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

Caractéristiques de patients	Exposé aux bDMARDs (% , n/46)	Non exposé aux bDMARDs (% , n/27)	p
Exposition aux autres traitements du RIC			
• csDMARDs	91,3 (42)	100 (27)	0,29
• tsDMARDs	8,7 (4)	0,0 (0)	0,29
• Corticothérapie	60,9 (28)	63,0 (17)	0,86
• AINS	32,6 (15)	18,5 (5)	0,19
Signes cliniques			
• Signes articulaires	100 (46)	100 (27)	1
• Signes digestifs	65,2 (30)	66,7 (18)	0,90
○ Perte de poids	56,5 (26)	48,1 (13)	0,49
○ Diarrhées	41,3 (19)	40,7 (11)	0,96
○ Douleurs abdominales	28,3 (13)	25,9 (7)	0,83
• Signes généraux	69,6 (32)	44,4 (12)	0,03
○ Fièvre	45,7 (21)	25,9 (7)	0,09
○ Asthénie	65,2 (30)	37,0 (10)	0,02
• Signes cardiologiques	21,7 (10)	14,8 (4)	0,55
○ Endocardite	6,5 (3)	3,7 (1)	1
○ Péricardite	8,7 (4)	3,7 (1)	0,65
• Signes pneumologiques	15,2 (7)	14,8 (4)	1
• Signes neurologiques	15,2 (7)	14,8 (4)	1
• Signes ophtalmologiques	2,2 (1)	11,1 (3)	0,14
• Hyperpigmentation cutanée	13,0 (6)	7,4 (2)	0,70
• Adénopathies	30,4 (14)	25,9 (7)	0,68
• Spondylodiscite	2,2 (1)	0,0 (0)	1
• Décès	4,3 (2)	0,0 (0)	0,53

n = nombres de caractéristiques présentent, % = pourcentage n/N, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens, DMARD = Disease-modifying antirheumatic drugs, cs : synthétique conventionnel, ts : synthétique ciblé, b : biologique. Les comparaisons des variables qualitatives ont été effectuées grâce à un χ^2 (ou un test de Fisher exact lorsqu'un effectif est inférieur à 5). Seuil de significativité α 0,05.

Comparaison des caractéristiques des patients présentant ou non des symptômes extra articulaires lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

Nous avons réalisé une analyse comparative entre les patients ne présentant pas de symptômes extra articulaires (n = 12) et les patients présentant des symptômes extra articulaires (n = 61) lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* (tableau 10).

Le délai diagnostique médian (IIQ) entre le diagnostic de RIC et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était de 44 mois (34 ; 69.5) dans le groupe ne présentant pas de symptôme extra-articulaire et 83 mois (44 ; 190) dans le groupe présentant des signes extra-articulaires, cependant cette différence n'était pas significative (p = 0.07).

La médiane (IIQ) de la CRP était, respectivement, dans le groupe sans symptôme extra articulaire et dans le groupe avec symptômes extra articulaires de 46.0 mg/l (30.0 ; 63.1) contre 61.0 mg/l (28.8 ; 88.5) (p = 0.42), la moyenne (ET) de l'albumine était de 36.9 g/l (+/- 2.6) contre 31.2 g/l (+/- 8.0) (p = 0.03) et la moyenne (ET) des PNN était de 9.8 G/l (+/- 3,0) contre 8.4 G/l (+/- 3,6) (p = 0.39). 22.2 % (2/9) des patients était anémique dans le groupe ne présentant pas de symptôme extra-articulaire contre 74.5 % (38/51) dans le groupe présentant des signes extra-articulaires (p = 0.004).

Les pourcentages de PCR salivaire positive, 72.7 % (8/11) versus 81.8 % (45/55) (p = 0.68), de PCR fécale positive, 90.9 % (10/11) versus 90.4 % (47/52) (p = 1), de PCR sanguine positive, 14.3 % (1/7) versus 36.8 % (14/38) (p = 0.40), de PCR sur LCR positive, 33.3 % (1/3) versus 46.2 % (18/39) (p = 1), de PCR sur liquide articulaire positive, 100 % (5/5) versus 82.4 % (14/17), (p = 1), de PCR sur biopsie cutanée positive, 33.3 % (1/3) versus 75.0 % (6/8) (p = 0.49), de PCR sur biopsie duodénale positive, 90.0 % (9/10) versus 86.7 % (52/60) (p = 1) et de coloration PAS sur la biopsie duodénale positive, 12.5 % (1/8) versus 41.4 % (24/58) (p = 0.14) ne différaient pas entre le groupe sans symptôme extra articulaire et le groupe avec symptômes extra articulaires.

Les proportions de patients exposés aux csDMARDs, 91.7 % (11/12) contre 95.1 % (58/61) (p = 0.21), exposés bDMARDs, 58.3 % (7/12) contre 63.9 % (39/61) (p = 0.75), exposés aux tsDMARDs, 8.3 % (1/12) contre 4.9 % (3/61) (p = 0.52), sous corticoïdes, 41.7 % (5/12) contre 65.6 % (40/61) (p = 0.19) et sous AINS, 25.0 % (3/12) contre 27.9 % (17/61) (p = 1) ne différaient pas.

pas entre le groupe sans symptôme extra articulaire et le groupe avec symptômes extra articulaires.

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques des patients présentant ou non des symptômes extra articulaires lors du diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*.

Caractéristiques de patients	Absence de symptômes extra-articulaires (% , n/N)	Présence de symptômes extra-articulaires (% , n/N)	p
Délai diagnostic médian (IIQ) (mois)	44 (34 ; 69,5)	83 (44 ; 190)	0,07
Biologie standard			
• CRP (mg/l), médiane (IIQ)	46,0 (30 ; 63,1)	61,0 (28,8 ; 88,5)	0,42
• Albumine (g/l), moyenne (ET)	36,9 (+/- 2,6)	31,2 (+/- 8,0)	0,03
• Anémie	22,2 (2/9)	74,5 (38/51)	0,004
• PNN (G/l), moyenne (ET)	9,8 (+/- 3,0)	8,4 (+/- 3,6)	0,39
Examens spécifiques au <i>Tropheryma whipplei</i> et positifs			
• PCR salivaire	72,7 (8/11)	81,8 (45/55)	0,68
• PCR fécale	90,9 (10/11)	90,4 (47/52)	1
• PCR sanguine	14,3 (1/7)	36,8 (14/38)	0,40
• PCR sur LCR	33,3 (1/3)	46,2 (18/39)	1
• PCR sur liquide articulaire	100 (5/5)	82,4 (14/17)	1
• PCR sur biopsie cutanée	33,3 (1/3)	75,0 (6/8)	0,49
• Biopsie Duodénale			
○ PCR	90,0 (9/10)	86,7 (52/60)	1
○ Histologie (PAS)	12,5 (1/8)	41,4 (24/58)	0,14
Exposition aux traitements du RIC			
• csDMARDs	91,7 (11/12)	95,1 (58/61)	0,21
• bDMARDs	58,3 (7/12)	63,9 (39/61)	0,75
• tsDMARDs	8,3 (1/12)	4,9 (3/61)	0,52
• Corticothérapie	41,7 (5/12)	65,6 (40/61)	0,19
• AINS	25,0 (3/12)	27,9 (17/61)	1

n = nombre de patient, *N* = nombres de données disponibles, % = pourcentage *n/N*, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens, DMARD = Disease-modifying antirheumatic drugs, , cs : synthétique conventionnel, ts : synthétique ciblé, b : biologique, PCR = Polymerase Chain reaction, PAS = Periodic Acid Schiff, LCR = liquide céphalo rachidien. Les comparaisons des variables qualitatives ont été effectuées grâce à un χ^2 (ou un test de Fisher exact lorsqu'un effectif est inférieur à 5). Les comparaisons de pourcentages des variables quantitatives ont été effectuées grâce à un test de Wilcoxon. Variables quantitatives continues ayant une distribution normale sont décrites avec leur moyenne \pm écart-type (ET), les variables quantitatives ayant une distribution non normale sont décrites avec leur médiane \pm intervalle interquartile (IIQ). Seuil de significativité à 0,05.

Comparaison des patients présentant ou non une maladie de Whipple classique, définie par une coloration PAS ou une immunohistochimie positive.

Nous avons réalisé une analyse comparative entre les patients présentant une maladie de Whipple classique définie par la positivité de la coloration PAS ou de l'immunohistochimie sur les biopsies duodénales aux patients ne répondant pas à ces critères. Il y avait 26 patients dans le groupe maladie de Whipple classique dont 25 patients avec une coloration PAS positive et 7 patients avec une immunohistochimie positive et 41 patients dans le groupe non-maladie de Whipple classique (tableau 11).

Le délai diagnostique médian (IIQ) entre le diagnostic de RIC et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était de 94.5 mois (69.3 ; 177.5) dans le groupe maladie de Whipple classique et de 58 mois (34.0 ; 132.0) dans le groupe non-maladie de Whipple classique ($p = 0.10$).

La présence de signes digestifs, 84.6 % (22/26) contre 58.5 % (24/41) ($p = 0.03$), d'une perte de poids de 73.1 % (19/26) contre 43.9 % (18/41) ($p = 0.02$), de douleurs abdominales, 50.0 % (13/26) contre 12.2 % (5/41) ($p < 0,001$), de signes généraux 80.8 % (21/26) contre 51.2 % (21/41) ($p = 0.01$), d'une asthénie, 73.1 % (19/26) contre 46.3 % (19/41) ($p = 0.03$), de signes cardiologiques 34.6 % (9/26) contre 12.2 % (5/41) ($p = 0.04$), d'une hyperpigmentation cutanée, 23.1 % (6/26) contre 2.4 % (1/41) ($p = 0.01$) différaient entre le groupe maladie de Whipple classique et le groupe non-maladie de Whipple classique.

La présence de diarrhées, 53.9 % (14/26) contre 36.6 % (15/41) ($p = 0.16$), de fièvre, 42.3 % (11/26) contre 36.6 % (15/41) ($p = 0.64$), de signes pneumologiques, 15.4 % (4/26) contre 17.1 % (7/41) ($p = 1$), de signes neurologiques 15.4 % (4/26) contre 14.6 % (6/41) ($p = 1$), de signes ophtalmologiques 3.9 % (1/26) contre 7.3 % (3/41) ($p = 1$) et d'adénopathies 42.3 % (11/26) contre 22.0 % (9/41) ($p = 0,08$) ne différaient pas entre le groupe maladie de Whipple classique et le groupe non-maladie de Whipple classique.

Les pourcentages de PCR salivaire positive, 80.0 % (16/20) versus 82.9 % (34/41) ($p = 1$), de PCR fécale positive, 100 % (18/18) versus 87.5 % (35/40) ($p = 0.31$), de PCR sur LCR positive, 53.3 % (8/15) versus 23.1 % (6/26) ($p = 0.05$), de PCR sur liquide articulaire positive, 83.3 % (5/6) versus 84.6 % (11/13) ($p = 1$), de PCR sur biopsie cutanée positive, 100 % (5/5) versus

40.0 % (2/5) ($p = 0.17$) et de PCR sur biopsie duodénale positive, 96.2 % (25/26) versus 80.5 % (33/41) ($p = 0.14$) ne différaient pas entre le groupe maladie de Whipple classique et le groupe non-maladie de Whipple classique. Le pourcentage de PCR sanguine positive, 62.5 % (10/16) contre 18.5 % (5/27) ($p = 0.007$) différaient entre le groupe maladie de Whipple classique et le groupe non-maladie de Whipple classique.

Les proportions de patients exposés aux csDMARDs, 96.2 % (25/26) contre 95.1 % (39/41) ($p = 1$), exposés aux bDMARDs, 53.9 % (14/26) contre 68,3 % (28/41) ($p = 0.23$), exposés aux tsDMARDs, 3,9 % (1/26) contre 7,3 % (3/41) ($p = 1$), sous corticoïdes, 69.2 % (18/26) contre 58.5 % (24/41) ($p = 0.38$) et sous AINS, 23.1 % (6/26) contre 34.2 % (14/41) ($p = 0.33$) ne différaient pas entre le groupe maladie de Whipple classique et le groupe non-maladie de Whipple classique.

Tableau 11 : Comparaison des patients présentant ou non une maladie de Whipple classique, définie par une coloration PAS ou une immunohistochimie positive.

	MW classique (%, n/N)	MW Non classique (%, n/N)	p
Signes cliniques			
• Délai diagnostic médian IIQ (mois)	94,5 (69,3 ; 177,5)	58,0 (34,0 ; 132,0)	0,10
• Signes articulaires	100 (26/26)	100 (41/41)	1
• Signes digestifs	84,6 (22/26)	58,5 (24/41)	0,03
○ Perte de poids	73,1 (19/26)	43,9 (18/41)	0,02
○ Diarrhées	53,9 (14/26)	36,6 (15/41)	0,16
○ Douleurs abdominales	50,0 (13/26)	12,2 (5/41)	< 0,001
• Signes généraux	80,8 (21/26)	51,2 (21/41)	0,01
○ Fièvre	42,3 (11/26)	36,6 (15/41)	0,64
○ Asthénie	73,1 (19/26)	46,3 (19/41)	0,03
• Signes cardiologiques	34,6 (9/26)	12,2 (5/41)	0,04
• Signes pneumologiques	15,4 (4/26)	17,1 (7/41)	1
• Signes neurologiques	15,4 (4/26)	14,6 (6/41)	1
• Signes ophtalmologiques	3,9 (1/26)	7,3 (3/41)	1
• Hyperpigmentation cutanée	23,1 (6/26)	2,4 (1/41)	0,01
• Adénopathies	42,3 (11/26)	22,0 (9/41)	0,08
PCR Tropheryma whipplei positive			
• PCR salivaire	80,0 % (16/20)	82,9 % (34/41)	1
• PCR fécale	100 % (18/18)	87,5 % (35/40)	0,31
• PCR sanguine	62,5 % (10/16)	18,5 % (5/27)	0,007
• PCR sur LCR	53,3 % (8/15)	23,1 % (6/26)	0,05
• PCR sur liquide articulaire	83,3 % (5/6)	84,6 % (11/13)	1
• PCR sur biopsie cutanée	100 % (5/5)	40,0 % (2/5)	0,17
• PCR sur biopsie duodénale	96,2 % (25/26)	80,5 % (33/41)	0,14
• Exposition aux traitements du RIC			
• csDMARDs	96,2 (25/26)	95,1 (39/41)	1
• bDMARDs	53,9 (14/26)	68,3 (28/41)	0,23
• tsDMARDs	3,9 (1/26)	7,3 (3/41)	1
• Corticothérapie	69,2 (18/26)	58,5 (24/41)	0,38
• AINS	23,1 (6/26)	34,2 (14/41)	0,33

n = nombres de caractéristiques présentés, N = nombres de données disponibles, % = pourcentage n/N, Groupe maladie de Whipple classique, N = 26 patients dont 25 avec coloration PAS positive et 7 avec immunohistochimie positive, Groupe non maladie de Whipple classique, N = 41, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, MW = maladie de Whipple, AINS = Anti-inflammatoires non stéroïdiens, PCR = Polymerase Chain reaction, PAS = Periodic Acid Schiff, LCR = liquide céphalo rachidien, DMARD = Disease-modifying antirheumatic drugs, cs : synthétique conventionnel, ts : synthétique ciblé, b : biologique. Les comparaisons des variables qualitatives ont été effectuées grâce à un χ^2 (ou un test de Fisher exact lorsqu'un effectif est inférieur à 5). Les comparaisons de pourcentages des variables quantitatives ont été effectuées grâce à un test de Wilcoxon. Seuil de significativité à 0,05.

Discussion

Synthèse des résultats de l'étude

Cette étude observationnelle rétrospective nationale multicentrique a permis de colliger 73 cas d'infections à *Tropheryma whippelii* diagnostiquées chez des patients préalablement atteints d'un RIC.

Le diagnostic de RIC avait été porté à 49 ans d'âge moyen, chez des hommes 78 % des cas, avec une durée médiane d'évolution de 79 mois. Il s'agissait de 31 cas de polyarthrite rhumatoïde, 14 cas de spondyloarthrite, 6 cas de rhumatisme psoriasique et 22 cas d'autres RIC. Ces RIC avaient justifié l'initiation d'un ou plusieurs DMARDs dans 100 % des cas et d'une corticothérapie générale dans 62 % de cas. La réponse aux DMARDs et à la corticothérapie générale avait été une amélioration du RIC dans 15 % des cas, une stabilité dans 51 % des cas ou une aggravation dans 34 % des cas. L'apparition de manifestations extra-articulaires avait été rapportée sous DMARD dans 27 % des cas.

Au moment du diagnostic d'infection à *Tropheryma whippelii*, porté à 58 ans d'âge moyen, des signes ostéo-articulaires étaient présents chez 100 % des patients, avec une atteinte articulaire périphérique dans 100 % des cas, une atteinte axiale dans 33 % des cas et une atteinte enthésique dans 11 % des cas. Des manifestations extra-articulaires étaient présentes chez 84 % des patients, dont des signes digestifs dans 66 % des cas, des signes généraux dans 60 % des cas, des adénopathies dans 29 % des cas, des signes cardiologiques dans 19 % des cas et des signes neurologiques dans 15 % des cas. Sur le versant biologique, on observait une élévation de la CRP dans 93 % des cas, ≥ 50 mg/l dans 60 % des cas, une hypoalbuminémie dans 86 % des cas, < 30 mg/l dans 39 % des cas et une anémie dans 67 % des cas. L'analyse de la biopsie duodénale révélait une PCR positive dans 87 % des cas, une histologie positive dans seulement 38 % des cas et une immunohistochimie positive dans seulement 44 % des cas. Un traitement par hydroxychloroquine était prescrit dans 96 % des cas et un traitement par doxycycline dans 95 % des cas.

Avec une médiane de suivi de 22 mois après l'initiation du traitement anti-infectieux, l'évolution de l'infection à *Tropheryma whippelii* s'est faite vers la guérison dans 79 % des cas,

l'amélioration dans 18 % des cas ou le décès dans 3 % des cas. L'évolution du RIC s'est faite vers la rémission dans 93 % des cas, avec un délai médian de rémission de 2 mois, la stabilité dans 6 % des cas ou l'aggravation dans 1 % des cas. Les DMARDs ont été arrêtés dans 94 % des cas, réduits dans 2 % des cas ou majorés dans 4 % des cas. La corticothérapie générale a été arrêtée dans 65 % des cas, substituée par de l'hydrocortisone dans 12 % des cas, réduite dans 21 % des cas ou inchangée dans 2 % des cas.

Limites et forces de l'étude

Cette étude a pour principale limite son caractère rétrospectif, source de biais de sélection, inhérent à un appel à observation et de biais d'information, inhérent au caractère non exhaustif des données recueillies par chaque médecin correspondant à partir du dossier médical du patient. Elle est aussi limitée par son caractère observationnel, impliquant que le diagnostic, le traitement et l'évaluation de l'évolution du RIC et de l'infection à *Tropheryma whipplei* ont été laissés à l'appréciation du médecin correspondant.

Cette étude a pour principales forces l'originalité de ses objectifs qui étaient de décrire les caractéristiques des infections à *Tropheryma whipplei* diagnostiquées chez des patients préalablement atteints d'un RIC et d'évaluer l'évolution du RIC et de son traitement après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Son caractère national multicentrique a permis l'inclusion de 73 patients répondant à ces critères, ce qui en fait une des études observationnelles rétrospectives les plus importantes sur la thématique des infections à *Tropheryma whipplei* ^{16,18,24}. Le formulaire de recueil des données, et la demande d'informations complémentaires complétées par chacun des médecins correspondants ont permis de limiter le nombre de données manquantes et la durée du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei* après l'initiation du traitement anti-infectieux, a permis d'évaluer l'évolution du RIC et de son traitement avec un recul suffisant.

Comparaison de notre étude aux autres études consacrées à l'infection à *Tropheryma whipplei*, à ses manifestations articulaires et à l'impact des traitements immunosuppresseurs

Notre étude observationnelle rétrospective nationale multicentrique colligeant 73 cas d'infections à *Tropheryma whipplei* diagnostiquées chez des patients préalablement atteints d'un RIC est la première, à notre connaissance, à décrire les caractéristiques cliniques, biologiques et thérapeutiques des infections à *Tropheryma whipplei* chez des patients préalablement atteints d'un RIC ayant justifié l'initiation d'un DMARD et à évaluer l'évolution du RIC et de son traitement au cours du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Plusieurs séries de cas d'infections à *Tropheryma whipplei* ont été précédemment publiées dans la littérature. Günther et al. ont rapporté, dans une étude rétrospective monocentrique, les données épidémiologiques, les manifestations cliniques et les paramètres diagnostiques de 191 patients atteints de maladie de Whipple classique ²⁰. Lagier et al. ont rapporté ces mêmes caractéristiques, dans une étude rétrospective monocentrique, chez 142 cas d'infection à *Tropheryma whipplei* ¹⁶. Durand et al. ont rapporté, dans une étude rétrospective multicentrique, 52 cas d'infection à *Tropheryma whipplei* ¹⁸. Crews et al. ont comparé, dans une étude rétrospective monocentrique, les approches diagnostiques entre la maladie de Whipple classique et l'infection à *Tropheryma whipplei* localisée chez 33 patients ²⁷. Par ailleurs, dans une revue de la littérature espagnole, Ojeda et al. ont publié les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques de 91 cas de la maladie de Whipple ²⁴.

D'autres séries de cas se sont intéressées aux manifestations rhumatologiques de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Meunier et al. ont rapporté, dans une étude rétrospective multicentrique, les caractéristiques de la présentation rhumatologique de 29 cas d'infection à *Tropheryma whipplei* ⁵⁴. Glaser et al. ont rapporté 7 cas d'infection à *Tropheryma whipplei* chez des patients initialement suivis pour une polyarthrite rhumatoïde ⁶³. Et, dans une revue de la littérature, Puéchal X. a rapporté ces caractéristiques chez 231 cas d'infections à *Tropheryma whipplei* ⁵¹.

De plus, plusieurs séries de cas se sont intéressées à l'impact des traitements immunosuppresseurs sur l'évolution de l'infection à *Tropheryma whipplei* : Mahnel et al. dans une série de 27 patients atteints d'une maladie de Whipple ⁷¹ et Marth et al. qui ont évalué dans une revue de la littérature l'évolution et la fréquence des symptômes et des complications chez 41 patients atteints d'une d'infection à *Tropheryma whipplei* ayant été exposé à un traitement par anti-TNF ^{79,81}.

Discussion concernant la description des rhumatismes inflammatoires chroniques diagnostiqués avant la mise en évidence de l'infection par *Tropheryma whipplei*

Dans cette étude, le RIC le plus fréquemment diagnostiqué avant la mise en évidence de l'infection par *Tropheryma whipplei* était une polyarthrite rhumatoïde, concernant 42.5 % de

nos patients, en accord avec l'étude de Lagier et al rapportant 50 % de patients étiquetés polyarthrite rhumatoïde avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* ¹⁶. La moitié des patients étiquetés polyarthrite rhumatoïde (51.6 %) répondaient aux critères ACR 2010. A notre connaissance, ces critères ACR 2010 étaient rapportés dans une seule série de cas de Glaser et al. et seulement 2 polyarthrites rhumatoïdes sur 7 répondaient aux critères ACR 2010 ⁶³. Le fait que ces rhumatismes inflammatoires étiquetés polyarthrite rhumatoïde ne répondent pas aux critères ACR 2010 est probablement expliqué par l'absence de FR et d'anticorps anti-CCP dans la très grande majorité des cas et par la topographie et le type d'atteinte articulaire, concernant préférentiellement les grosses articulations dans notre étude ¹⁴. Le caractère érosif des polyarthrites rhumatoïdes était plus fréquent dans notre étude (54.8 %) par rapport aux données de la littérature ¹⁴, cependant aucune étude, à notre connaissance, a recueilli de manière systématique ce caractère.

Les spondyloarthrites constituaient le deuxième RIC le plus représenté, concernant 19.2 % des patients dans notre étude ^{16,54}. Près de 57 % des patients répondaient aux critères ASAS, avec un sacro-iliite radiographique chez 29 % ou magnétique chez 21 % d'entre eux et un terrain HLA-B27+ chez seulement 21 % d'entre eux. Le prévalence du terrain HLA-B27+ était largement inférieure à la prévalence rapportée dans la spondylarthrite ankylosante ⁹⁰, mais supérieure à la prévalence de la population générale ⁹¹, suggérant comme rapporté dans la littérature une association entre le terrain HLA-B27 et l'infection à *Tropheryma whipplei* ⁹².

Les autres types rhumatismes rapportés étaient des rhumatismes psoriasiques, des connectivites, de pseudo-polyarthrites rhizoméliques, des rhumatismes palindromiques, des maladies auto-inflammatoires et des rhumatismes inflammatoires inclassés déjà décrits dans la littérature ^{16,54}.

En accord avec les critères d'inclusion de notre étude, la totalité des patients ont été exposés au moins à un DMARD dont la plupart à plusieurs DMARDs, avec notamment une exposition à plus de 2 bDMARDs chez 32.9 % de nos patients. Cette exposition aux DMARDs, avant la mise en évidence de l'infection par *Tropheryma whipplei* est fréquemment rapportée dans la littérature ^{16,54,81}. De plus, comme rapporté dans la littérature, nos résultats ont montré que ces traitements n'étaient pas efficaces sur le rhumatisme inflammatoire (50.7 % des patients de notre étude), pouvaient aggraver celui-ci (34.3 % des patients) ^{55,63,73,74} et entraîner la survenue de manifestations extra articulaires (27.4 % des patients) ^{60,79-81}. Nous n'avons pas

retrouvé de différence significative dans le risque de survenue d'endocardite à *Tropheryma whipplei* entre les patients exposés ou non aux bDMARDs mais exposés aux autres DMARDs, (6.5 % versus 3.7 %, $p = 1$), contrairement à l'étude de Marth et al. (12.2 % versus 1.6 %, $p < 0.05$)⁷⁹, probablement expliqué par la faible incidence d'endocardite dans notre étude. De plus, nous avons par mis en évidence de différence significative pour les autres signes cliniques mise à part pour les signes généraux avec un surrisque d'en développer lors de l'exposition aux bDMARDs (69.6 % versus 44.4 %, $p = 0.03$) cependant du fait de tests statistiques multiples, des études confirmant ce résultat sont nécessaires. Du fait du design de l'étude, nous n'avons pas pu évaluer si il existait un surrisque de complication sous DMARDs par rapport à des patients non exposé aux DMARDs^{79,81}.

Par ailleurs, les deux patients décédés de notre étude ont été exposé aux bDMARDs cependant la différence n'était pas significative par rapport au groupe non exposé aux bDMARDs ($p = 0.53$).

Discussion concernant la description de l'infection à *Tropheryma whipplei* diagnostiquée chez les patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique

Les caractéristiques démographiques des patients de notre étude étaient comparables aux différentes séries de la littérature, avec une prédominance d'hommes, 78.1 % dans notre étude, et un âge moyen au début des symptômes de 48.6 ans (+/- 10.9 ans)^{16,18,20,24}. Le délai diagnostic médian (IIQ) entre l'apparition des premiers symptômes rhumatologiques et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était semblable aux données de la littérature : 79 mois (36 ; 140)^{16,51}.

Tous les patients de notre étude présentaient une atteinte ostéo-articulaire, expliquée par la sélection de patients atteints d'un RIC ayant nécessité l'introduction d'un traitement de fond synthétique et/ou biologique.

Comme rapporté par Puéchal X, l'atteinte périphérique est la manifestation rhumatologique la plus fréquente au cours de l'infection à *Tropheryma whipplei*, 100 % des patients de notre étude, cependant, dans notre étude, les arthralgies étaient plus fréquentes que les arthrites (98.6 % vs 86.3 %)^{51,54}. Comme rapporté dans la littérature, la topographie de l'atteinte périphérique de l'infection à *Tropheryma whipplei* se présente majoritairement sous une

forme oligoarticulaire (42.0 % des patients) ou sous une forme polyarticulaire (56.5 % des patients) ^{14,18} et touche préférentiellement les grosses articulations ⁵¹ (90.3 % des patients) malgré le fait que 62.5 % des patients de notre étude présentaient une atteinte des petites articulations. L'atteinte monoarticulaire, quant à elle, est rare (1.5 % des patients) ⁹³.

La prévalence de l'atteinte axiale dans notre étude est similaire aux données de la littérature ^{14,51}, 32.9 % des patients, et celle-ci était systématiquement associée à une atteinte périphérique dans notre étude.

Dans notre étude, l'infection à *Tropheryma whippeli* s'est manifestée par des symptômes articulaires sans symptôme extra-articulaire chez 16.4 % (12/73) des patients. Cette présentation clinique ne semblait pas être liée aux traitements du RIC initié avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whippeli*. L'infection à *Tropheryma whippeli* était diagnostiquée plus précocement chez ces patients, avec un délai diagnostique médian (IIQ) de 44 mois (34 ; 69,5) par rapport au patient présentant des signes extra-articulaires, 83 mois (44 ; 190), cependant cette différence n'était pas significative ($p = 0,07$), possiblement en lien avec un diagnostic d'infection à *Tropheryma whippeli* porté pendant la phase articulaire isolée précédant l'apparition secondaire de manifestations gastro-intestinales et systémiques de plusieurs mois ou années ^{13,14}. De plus, ces patients avaient une albuminémie significativement plus haute 36,9 g/l (+/- 2,6) contre 31,2 g/l (+/- 8,0) dans le groupe présentant des signes extra-articulaires ($p = 0,03$), et présentaient moins souvent une anémie, 22,2 % des patients contre 74,5 % dans le groupe présentant des signes extra-articulaires ($p = 0,004$), reflétant l'absence d'atteinte digestive ²⁷. Cependant, du fait de tests statistiques multiples, des études confirmant nos résultats sont nécessaires. La CRP, quant à elle, semblait légèrement plus basse chez ces patients sans que l'on ait pu mettre en évidence une différence statistiquement significative ²⁷.

Concernant les méthodes de dépistage de ces formes cliniques articulaires isolées, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative (PCR salivaire : 72,7 % versus 81,8 %, $p = 0,68$ et PCR fécale : 90,9 % versus 90,4 %, $p = 1$) ³⁰. De même nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les méthodes diagnostiques cependant, du fait d'un faible nombre de données dans le groupe symptômes articulaires isolés, notre analyse peut manquer de puissance. La PCR sanguine et la PCR sur biopsie cutanée semblaient plus sensibles lorsque les patients présentaient des symptômes

extra articulaires, avec respectivement 14,3 % versus 36,8 % ($p = 0,40$) pour la PCR sanguine et 33,3 % versus 75,0 % ($p = 0,49$) pour la PCR sur biopsie cutanée. La sensibilité de la PCR sur biopsie duodénale semblait similaire dans les deux groupes (90,0 % versus 86,7 %, $p = 1$) cependant l'analyse histologique par la coloration PAS sur biopsie duodénale n'étaient positive que dans 12,5 % des cas lors de l'absence de symptôme extra articulaire, en accord avec les données de la littérature^{16,27,94}. Ces précédentes observations peuvent suggérer que les formes d'infection à *Tropheryma whipplei* présentant des symptômes articulaires isolés correspondent à des formes précoces de maladie de Whipple dont le diagnostic ne doit pas reposer uniquement sur les résultats de l'analyse histologique ou immunohistochimique sur biopsie duodénale^{2,16,30,94}. De plus, la PCR sur liquide articulaire était positive chez les 5 patients chez qui elle a été réalisée dans ce contexte, suggérant son utilité dans le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* se présentant uniquement par des symptômes articulaires, comme rapporté par Puéchal X². Notre recueil des données ne nous a pas permis d'analyser les facteurs ayant conduits à un diagnostic précoce d'infection à *Tropheryma whipplei* chez ces patients.

La prévalence des signes extra ostéo-articulaires présents lors du diagnostic de l'infection à *Tropheryma whipplei* était globalement légèrement inférieure aux données de la littérature^{2,11,12,16}, probablement en lien avec les modalités de sélection des patients par la présence initialement d'un RIC et secondairement un diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, et par une proportion importante d'observations provenant de services de rhumatologie pouvant un biais de recueil des signes extra ostéo-articulaires.

Les signes neurologiques étaient variés et observés chez 15.1 % des patients de notre étude^{23,95}. La prévalence des endocardites était de 5.5 % et celle des péricardites était de 6.8 %, dont 2 avec des calcifications péricardiques^{79,96}.

Concernant les signes biologiques non spécifiques, notre étude confirme la forte prévalence de l'élévation de la CRP, avec notamment une CRP supérieure à 50 mg/l chez 59.7 % des patients, de l'hypoalbuminémie chez 85.7 % des patients, et de l'anémie chez 66.7 % des patients^{2,11}. Par ailleurs, nous avons observé une polynucléose à PNN chez 61.1 % des patients non corrélée à la dose de corticoïdes.

Selon les recommandations de bonne pratique actuelle, la majorité des patients de notre étude a eu un dépistage de l'infection à *Tropheryma whipplei* par PCR salivaire et PCR fécale, respectivement 98.5 % et 94.0 % des patients ³⁰, avec une bonne sensibilité dans notre population (80,3 % pour la PCR salivaire et 90,5 % pour la PCR fécale) ³⁰.

Une biopsie duodénale a été réalisée chez 95.9 % des patients de notre étude, cependant seulement 38.8 % des patients répondaient aux critères de maladie de Whipple classique avec une coloration PAS positive ou une analyse immunohistochimique positive. La PCR sur biopsie duodénale était quant à elle positive chez 87.1 % des patients de notre étude. Dans notre population de patient traités par un ou plusieurs DMARDs, l'analyse histologique par la coloration PAS ne semble pas fiable comme le suggérait Marth et al., cependant le mécanisme reste inexpliqué ⁷⁹. Lorsque nous avons comparé les patients présentant une maladie de Whipple classique aux patients ne répondant pas aux critères de maladie de Whipple classique, parmi les 26 patients du groupe maladie de Whipple classique, 25 avaient une coloration PAS sur biopsie duodénale positive, permettant d'avoir une approche des caractéristiques des patients ayant une coloration PAS positive. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative en lien à l'exposition aux traitements du RIC, cependant la prévalence de patient sous bDMARDs était plus importante dans le groupe non-maladie de Whipple classique (53.9 % versus 68.3 %, $p = 0.23$), appuyant les résultats de Marth et al. ⁷⁹. Par ailleurs, malgré l'absence de différence significative dans notre étude, le délai diagnostique médian (IIQ) avant le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* était plus élevé dans le groupe maladie de Whipple classique, 94.5 mois (69.3 ; 177.5) contre 58 mois (34.0 ; 132.0), $p = 0.10$. Et, la prévalence des signes cliniques extra-articulaires était plus importante dans le groupe maladie de Whipple classique notamment concernant les signes digestifs (84.6 % contre 58.5 %, $p = 0.03$) et les signes généraux (80.8 % contre 51.2 %, $p = 0.01$). Ces résultats montrent que les patients présentant une analyse histologique sur biopsie duodénale positive sont atteints d'une infection à *Tropheryma whipplei* systémique et possiblement plus sévère ^{11,12} et semblent suggérer que ces patients ont une maladie évoluant depuis un laps de temps plus important par rapport aux patients n'ayant pas d'analyse histologique positive. Une atteinte partielle du tube digestif chez les patients ayant une coloration PAS négative sur biopsie duodénale pourrait être un des éléments expliquant cette différence, d'où la nécessité de réaliser des biopsies duodénales multiples pluri-étagées ^{20,81}.

Comme rapporté dans la littérature, la sensibilité de la PCR sanguine dans notre population était faible, positive dans seulement 33,3 % des cas, potentiellement expliquée par une faible quantité d'ADN de la bactérie *Tropheryma whippelii* dans le sang^{30,97}.

Dans notre étude, comme rapporté dans la littérature, la sensibilité de la PCR sur liquide articulaire était importante, positive dans 86,4 % des cas, permettant dans la plupart des cas le diagnostic d'infection à *Tropheryma whippelii*^{30,63,98}. Ces données nous incitent à intégrer la PCR sur liquide articulaire dans les méthodes de dépistage de première intention en parallèle des PCR salivaire et fécale lors de la suspicion d'une infection à *Tropheryma whippelii* présentant une ou plusieurs arthrites^{2,63}.

Par ailleurs, la PCR *Tropheryma whippelii* sur LCR a été réalisée dans notre étude seulement chez 60,9 % des patients et chez 57,7 % des maladies de Whipple classique, en contradiction avec les recommandations suggérant d'effectuer une ponction lombaire avec recherche de *Tropheryma whippelii* par PCR dans le LCR même en l'absence de symptôme neurologique¹².

Concernant les modalités thérapeutiques de l'infection à *Tropheryma whippelii*, la majorité des patients de notre étude (91,8 %) ont été traités, selon les modalités thérapeutiques les plus souvent recommandées dans la littérature, par l'association hydroxychloroquine plus doxycycline (+/- ceftriaxone et/ou sulfadiazine et/ou triméthoprime-sulfaméthoxazole), dont 68,5 % en bithérapie seule^{2,25,41}. Contrairement aux recommandations, en cas d'atteinte neurologique, 21,4 % des patients de notre étude ont été traités seulement par une association d'hydroxychloroquine et de doxycycline^{11,44}.

Dans cette étude le maintien thérapeutique de l'hydroxychloroquine et de la doxycycline était satisfaisant. L'hydroxychloroquine était poursuivie chez 95,0 % des patients à 1 an, chez 40,0 % à 2 ans et chez 7,1 % à 3 ans et la doxycycline était poursuivie chez 100 % des patients à 1 an, chez 63,0 % à 2 ans et chez 43,8 % à 3 ans traduisant une bonne tolérance de ces traitements²⁵ et en accord avec les recommandations thérapeutiques préconisant la poursuite d'un traitement prophylactique par doxycycline (200 mg par jour) à vie^{2,11,25,41}.

Discussion de l'évolution de l'infection à *Tropheryma whipplei* après l'initiation du traitement anti-infectieux

La médiane (IIQ) de suivi des patients après le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei*, dans notre étude, était de 21.5 mois (10 ; 36) permettant l'analyse de l'évolution à court et moyen terme de l'infection à *Tropheryma whipplei* et du rhumatisme inflammatoire diagnostiqué avant la mise en évidence de l'infection à *Tropheryma whipplei*.

Comme suggéré dans la littérature, la grande majorité des patients de notre étude se sont améliorés après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*, et 79.2 % des patients étaient en rémission lors de la dernière évaluation clinique ^{2,12,46}.

Concernant les signes extra ostéo-articulaires présents au diagnostic de l'infection à *Tropheryma whipplei* dans notre étude, la grande majorité des signes généraux (88.6 %) et des signes digestifs (85.1 %) ont disparu sous traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* ^{2,16,46} ; de même pour les signes cardiologiques, pneumologiques et oculaires. Concernant les signes neurologiques et l'hyperpigmentation, il persistait des symptômes chez environ 2/3 des patients, en accord avec les données de la littérature ^{11,12,46}. Un seul patient, dans notre étude, a présenté une aggravation de sa symptomatologie initiale et est décédé dans les suites d'une infection à *Tropheryma whipplei* non contrôlée.

Discussion de l'évolution du RIC et de son traitement après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Concernant les signes ostéo-articulaires du RIC, notre étude a révélé une obtention de la rémission chez 93.1 % des patients avec un délai médian (IIQ) d'obtention de la rémission de 2 mois (1 ; 4.25) après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* ^{14,46}. Il s'agit de la première étude, à notre connaissance, ayant évalué spécifiquement l'évolution de ces signes ostéo-articulaires du RIC après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*, avec un recul suffisant.

Nous n'avons pas identifié dans notre travail de patient présentant à la fois une infection à *Tropheryma whipplei* et un RIC restant actif après l'initiation du traitement de l'infection à

Tropheryma whipplei ^{76,83,84}. Nous pouvons nous interroger par rapport aux quatre patients dont les manifestations ostéo-articulaires n'ont pas été modifiées par l'introduction du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Cependant la symptomatologie extra articulaire n'était que partiellement améliorée chez ces patients et, parmi ces quatre patients : un patient a présenté une rechute sérologique, un patient n'a pas bénéficié d'un traitement optimal de l'atteinte neurologique, un patient a été perdu de vue et le dernier présentait des douleurs résiduelles des genoux sans véritable arthrite. Nous n'avons pas identifié, comme rapporté dans quelques observations dans la littérature, d'association entre une maladie de Whipple et un rhumatisme inflammatoire favorisée par l'immunodépression induite par les traitements de ce dernier ^{76,83,84}. De plus, la totalité des patients de notre étude ont pu arrêter ou diminuer les traitements du RIC avec une évolution favorable de la symptomatologie.

Perspectives

L'infection à *Tropheryma whippiei*, bien qu'étant une infection rare ¹¹, peut être diagnostiquée chez des patients suivis pour un RIC ^{14,81}. Si le traitement du RIC peut avoir un impact sur l'expression de l'infection à *Tropheryma whippiei* ^{72,81}, notre étude révèle l'impact positif du traitement de l'infection à *Tropheryma whippiei* sur l'évolution du RIC.

Le recueil de 73 cas d'infections à *Tropheryma whippiei* chez des patients préalablement atteints d'un RIC, ayant justifié l'introduction d'un ou plusieurs DMARDs nous conduisent à nous interroger sur les méthodes de dépistage de l'infection à *Tropheryma whippiei* chez des patients atteints d'un RIC, notamment lorsque les manifestations articulaires périphériques, axiales ou enthésiques sont associées à des signes généraux ou à des manifestations extra-articulaires inhabituelles, en cas d'importante élévation de la CRP ou d'hypoalbuminémie et d'absence de réponse aux traitements de fond et à la corticothérapie générale.

Actuellement, contrairement à la tuberculose ou aux hépatites virales B et C, il n'existe pas de recommandation concernant le dépistage de l'infection à *Tropheryma whippiei* avant l'initiation d'une biothérapie. Les difficultés diagnostiques et le potentiel impact des DMARDs sur l'expression de la maladie de Whipple ont conduit plusieurs auteurs à préconiser la recherche de *Tropheryma whippiei* lors de la prise en charge d'un RIC séronégatif relevant d'un traitement par bDMARDs. Celle-ci pouvait être préconisée soit avant l'initiation d'un traitement par bDMARDs, soit devant un échec d'un traitement par bDMARDs, soit devant un RIC s'aggravant sous bDMARDs ^{55,73,76,79}. Marth et al, ont proposé de rechercher une infection à *Tropheryma whippiei* avant l'initiation d'un traitement par anti-TNF chez les patients ayant des caractéristiques cliniques atypiques (symptômes extra-articulaires), chez les hommes, lorsque l'atteinte articulaire prédomine aux grosses articulations ou chez les patients atteints d'arthrite séronégative ⁸¹.

Cependant, dans une étude rétrospective multicentrique, Herbette et al. avaient essayé de déterminer les caractéristiques devant faire suspecter une infection à *Tropheryma whippiei* chez des patients présentant des manifestations rhumatologiques, mais ils n'avaient pas été en mesure d'identifier une combinaison de manifestations qui devait conduire à un équilibre parfait entre sensibilité et spécificité aux tests PCR. L'âge de 40 à 75 ans, le sexe masculin et l'arthrite semblaient être les signes les plus associés à l'infection à *Tropheryma whippiei* ⁹⁹. De

plus, Puéchal et al. n'avaient pas pu diagnostiquer de maladie de Whipple dans une série de 45 patients masculins atteints d'oligoarthrite ou polyarthrite séronégative isolée et inexpliquée, en utilisant la PCR pour tester des échantillons de liquide articulaire ou de tissu synovial ¹⁰⁰.

Ces deux études rétrospectives mettent l'accent sur la complexité d'identifier des caractéristiques précises devant faire évoquer une infection à *Tropheryma whipplei* devant une symptomatologie rhumatologique ^{99,100}.

Cependant, à la vue des données de notre étude et des données disponibles de la littérature, une infection à *Tropheryma whipplei* doit être suspectée et recherchée préférentiellement chez un homme d'âge moyen, devant un tableau oligoarticulaire ou polyarticulaire, potentiellement migratoire, touchant préférentiellement les grosses articulations, séronégatif, non érosif initialement, ne répondant pas aux critères de RIC et/ou présentant des manifestations extra-articulaires ^{2,12,14,81}. Il convient aussi de rechercher une infection à *Tropheryma whipplei* chez un patient présentant des manifestations extra-articulaires ou des complications lors de l'introduction d'un DMARD ⁸¹. Il n'est pas souhaitable à l'heure actuelle de recommander de manière systématique le dépistage de l'infection à *Tropheryma whipplei* chez tous les patients suivis pour des RIC ne répondant pas à un premier DMARD car il s'agit d'une situation fréquente en pratique courante ¹⁰¹ cependant dans ce contexte il convient de réévaluer la symptomatologie initiale du patient ainsi que les critères diagnostiques du RIC.

Le dépistage de l'infection à *Tropheryma whipplei* doit reposer sur les PCR salivaire et fécale mais aussi sur la PCR sur liquide articulaire ^{2,63}, et le diagnostic d'infection à *Tropheryma whipplei* ne doit pas être éliminé devant une analyse histologique sur biopsies duodénales négative ^{81,94}.

Il semblerait intéressant de mettre en place une étude prospective multicentrique, visant à recueillir de manière systématique les manifestations cliniques et biologiques conduisant à suspecter une infection à *Tropheryma whipplei* chez des patients présentant des manifestations rhumatologiques chez qui on évaluerait la valeur diagnostique de la réalisation systématique des PCR fécale, salivaire et sur liquide synovial.

Conclusion

Au vu des résultats de notre étude nationale multicentrique rétrospective, le diagnostic d'une infection à *Tropheryma whipplei* chez des patients atteints d'un rhumatisme inflammatoire chronique ayant nécessité l'introduction d'un ou plusieurs traitements de fond n'est pas exceptionnel. Ces rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent répondre aux critères diagnostiques de polyarthrite rhumatoïde, de spondyloarthrite, de rhumatisme psoriasique ou d'autres rhumatismes inflammatoires. Les manifestations articulaires périphériques sont constantes, concernant préférentiellement les grosses articulations, pouvant être associées à des manifestations axiales ou enthésiques. Les traitements de fond et la corticothérapie générale n'améliorent qu'une petite proportion des patients et peuvent se compliquer de l'apparition de manifestations extra-articulaires. Une infection à *Tropheryma whipplei* doit être évoquée chez les patients atteints d'un RIC chez qui les manifestations articulaires périphériques, axiales ou enthésiques sont associées à des signes généraux ou à des manifestations extra-articulaires, notamment digestives, cardio-respiratoires ou neurologiques, surtout en cas d'importante élévation de la CRP, d'hypoalbuminémie marquée et d'absence de réponse aux traitements de fond et à la corticothérapie générale. Le dépistage et la confirmation diagnostique de l'infection à *Tropheryma whipplei* reposent sur les techniques de biologie moléculaire (PCR), d'histologie et d'immunohistochimie, réalisées sur biopsie duodénale ou sur d'autres prélèvements, notamment le liquide articulaire. L'initiation du traitement anti-infectieux, reposant principalement sur l'association d'hydroxychloroquine et de doxycycline, s'accompagne dans la grande majorité des cas d'une disparition des signes de l'infection à *Tropheryma whipplei*. Elle se traduit par ailleurs dans la très grande majorité des cas par la rémission du rhumatisme inflammatoire, le plus souvent dans les 2 mois suivant l'initiation du traitement anti-infectieux, permettant d'arrêter les traitements de fond et la corticothérapie générale chez la plupart des patients.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan



Didier CARRIÉ



Professeur Adeline RUYGEN WITRAND
RPPS 1000-A-26333
Rhumatologie
Hôpital Pierre-Paul Riquet
Place du Docteur Baylac - TSA 40031
31059 TOULOUSE Cedex 9

Références

1. Whipple G. 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;
2. Puéchal X. Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):797–803.
3. Elchert JA, Mansoor E, Abou-Saleh M, Cooper GS. Epidemiology of Whipple's Disease in the USA Between 2012 and 2017: A Population-Based National Study. *Dig Dis Sci* 2019;64(5):1305–11.
4. Fenollar F, Trani M, Davoust B, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis* 2008;197(6):880–7.
5. Keita AK, Raoult D, Fenollar F. *Tropheryma whipplei* as a commensal bacterium. *Future Microbiology* 2013;8(1):57–71.
6. Beltrame A, Ragusa A, Perandin F, et al. *Tropheryma whipplei* intestinal colonization in Italian and migrant population: a retrospective observational study. *Future Microbiology* 2019;14(4):283–92.
7. Schöniger-Hekele M, Petermann D, Weber B, Müller C. *Tropheryma whipplei* in the environment: survey of sewage plant influxes and sewage plant workers. *Applied and Environmental Microbiology* 2007;73(6):2033–5.
8. Keita AK, Brouqui P, Badiaga S, et al. *Tropheryma whipplei* prevalence strongly suggests human transmission in homeless shelters. *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17(1):e67–8.
9. Raoult D, Fenollar F, Rolain J-M, et al. *Tropheryma whipplei* in Children with Gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2010;16(5):776–82.
10. Keita AK, Dubot-Pérès A, Phommasone K, et al. High Prevalence of *Tropheryma whipplei* in Lao Kindergarten Children. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2015;9(2):e0003538.
11. Fenollar F, Puéchal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med* 2007;356(1):55–66.
12. Marth T. *Tropheryma whipplei* infection and Whipple's disease. *The Lancet Infectious Diseases* 2016;16(3):e13–22.
13. Lagier J-C, Fenollar F, Raoult D. [Whipple's disease and *Tropheryma whipplei* infections in internal medicine. When to think about it? How to treat?]. *Rev Med Interne* 2014;35(12):801–7.
14. Puéchal X. Whipple's arthritis. *Joint Bone Spine* 2016;83(6):631–5.
15. Marth T. Whipple's disease. *Acta Clin Belg* 2016;71(6):373–8.
16. Lagier J-C, Lepidi H, Raoult D, Fenollar F. Systemic *Tropheryma whipplei*: clinical presentation of 142 patients with infections diagnosed or confirmed in a reference center. *Medicine (Baltimore)* 2010;89(5):337–45.

17. 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(6):539–51.
18. Durand DV, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P. Whipple disease. Clinical review of 52 cases. The SNFMI Research Group on Whipple Disease. *Société Nationale Française de Médecine Interne. Medicine (Baltimore)* 1997;76(3):170–84.
19. Kelly JJ, Weisiger BB. THE ARTHRITIS OF WHIPPLE'S DISEASE. *Arthritis and Rheumatism* 1963;6:615–32.
20. Günther U, Moos V, Offenmüller G, et al. Gastrointestinal diagnosis of classical Whipple disease: clinical, endoscopic, and histopathologic features in 191 patients. *Medicine* 2015;94(15):e714.
21. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med* 1995;332(6):363–6.
22. Schnider PJ, Reisinger EC, Gerschlager W, et al. Long-term follow-up in cerebral Whipple's disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 1996;8(9):899–903.
23. Compain C, Sacre K, Puéchal X, et al. Central Nervous System Involvement in Whipple Disease. *Medicine (Baltimore)* 2013;92(6):324–30.
24. Ojeda E, Cosme A, Lapaza J, Torrado J, Arruabarrena I, Alzate L. Whipple's disease in Spain: a clinical review of 91 patients diagnosed between 1947 and 2001. *Rev Esp Enferm Dig* 2010;102(2):108–23.
25. Lagier J-C, Raoult D. Whipple's disease and *Tropheryma whippelii* infections: when to suspect them and how to diagnose and treat them. *Curr Opin Infect Dis* 2018;31(6):463–70.
26. Edouard S, Fenollar F, Raoult D. The Rise of *Tropheryma whippelii*: a 12-Year Retrospective Study of PCR Diagnoses in Our Reference Center. *Journal of Clinical Microbiology* 2012;50(12):3917–20.
27. Crews NR, Cawcutt KA, Pritt BS, Patel R, Virk A. Diagnostic Approach for Classic Compared With Localized Whipple Disease. *Open Forum Infectious Diseases* 2018;5(7):ofy136.
28. Dolmans RAV, Boel CHE, Lacle MM, Kusters JG. Clinical Manifestations, Treatment, and Diagnosis of *Tropheryma whippelii* Infections. *Clin Microbiol Rev* 2017;30(2):529–55.
29. El-Abassi R, Soliman MY, Williams F, England JD. Whipple's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2017;377:197–206.
30. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain J-M, Raoult D. Value of *Tropheryma whippelii* Quantitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Diagnosis of Whipple Disease: Usefulness of Saliva and Stool Specimens for First-Line Screening. *Clin Infect Dis* 2008;47(5):659–67.
31. Fenollar F, Raoult D. Molecular techniques in Whipple's disease. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1(3):299–309.
32. Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5(5):379–85.

33. Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, et al. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol* 2003;34(6):589–96.
34. 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 whippelii* (the Whipple bacillus) in paraffin-embedded tissue. *American journal of clinical pathology* 2002;118(5):742–8.
35. Feurle GE. Intravenous ceftriaxone, followed by 12 or three months of oral treatment with trimethoprim-sulfamethoxazole in Whipple's disease. *Journal of Infection* 2013;66(3):263–70.
36. Raoult D, Birg ML, La Scola B, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med* 2000;342(9):620–5.
37. Feurle GE, Junga NS, Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapies in Whipple's disease. *Gastroenterology* 2010;138(2):478–86; quiz 11–2.
38. Fenollar F, Rolain J-M, Alric L, et al. Resistance to trimethoprim/sulfamethoxazole and *Tropheryma whippelii*. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34(3):255–9.
39. Fenollar F, Perreal C, Raoult D. *Tropheryma whippelii* natural resistance to trimethoprim and sulphonamides in vitro. *Int J Antimicrob Agents* 2014;43(4):388–90.
40. Bakkali N, Fenollar F, Biswas S, Rolain J-M, Raoult D. Acquired resistance to trimethoprim-sulfamethoxazole during Whipple disease and expression of the causative target gene. *J Infect Dis* 2008;198(1):101–8.
41. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Giorgi R, Million M, Raoult D. Treatment of classic Whipple's disease: from in vitro results to clinical outcome. *J Antimicrob Chemother* 2014;69(1):219–27.
42. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Failure and relapse after treatment with trimethoprim/sulfamethoxazole in classic Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2010;65(9):2005–12.
43. Guérin A, Kerner G, Marr N, et al. IRF4 haploinsufficiency in a family with Whipple's disease. *Elife* 2018;7.
44. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *The Lancet Infectious Diseases* 2008;8(3):179–90.
45. Bakkali N, Fenollar F, Rolain J-M, Raoult D. Comment on: therapy for Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2008;61(4):968–9; author reply 969-970.
46. Marth T, Raoult D. Whipple's disease. *Lancet* 2003;361(9353):239–46.
47. Moos V, Feurle GE, Schinnerling K, et al. Immunopathology of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in Whipple's Disease. *The Journal of Immunology* 2013;190(5):2354–61.
48. Feurle GE, Moos V, Schinnerling K, et al. The immune reconstitution inflammatory syndrome in whipple disease: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;153(11):710–7.

49. Keinath RD, Merrell DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-term follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985;88(6):1867–73.
50. Lagier J-C, Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Evidence of lifetime susceptibility to *Tropheryma whippelii* in patients with Whipple's disease. *J Antimicrob Chemother* 2011;66(5):1188–9.
51. Puéchal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(1):74–9.
52. Puéchal X, London J. Clinical Image: Whipple's Destructive Septic Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2017;69(3):559–559.
53. El-Rharras sara. Chronic destructive polyarthritis due to Whipple's disease. *Joint Bone Spine* 2018;85(5):621.
54. Meunier M, Puechal X, Hoppé E, et al. Rheumatic and musculoskeletal features of Whipple disease: a report of 29 cases. *J Rheumatol* 2013;40(12):2061–6.
55. Citerne Q. Atypical response of spondyloarthritis to biologics revealing Whipple's disease: A case-report. *Thérapie* 2018;73(5):437–9.
56. Dubost J-J, Couderc M, Mathieu S, Tournadre A, Soubrier M. Chronic bursitis and tenosynovitis revealing Whipple's disease. *Joint Bone Spine* 2020;87(5):481–2.
57. Weber U, Morf MH, Gubler JGH, Altwegg M, Maibach RC. Spondylodiscitis as the first manifestation of Whipple's disease -a removal worker with chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2003;22(6):443–6.
58. Spoerl D, Bär D, Cooper J, Vogt T, Tyndall A, Walker UA. Multisegmental spondylitis due to *Tropheryma whippelii*: case report. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:13.
59. Cremniter J, Bauer T, Lortat-Jacob A, et al. Prosthetic Hip Infection Caused by *Tropheryma whippelii*. *J Clin Microbiol* 2008;46(4):1556–7.
60. Gaudé M. Atypical focal forms of Whipple's disease seen by rheumatologists. *Joint Bone Spine* 2015;82(1):56–9.
61. Puget M, Iwaz J, Tristan A, Streichenberger N. Whipple's disease with muscle impairment. *Muscle Nerve* 2006;34(6):794–8.
62. Swash M, Schwartz MS, Vandenburg MJ, Pollock DJ. Myopathy in Whipple's disease. *Gut* 1977;18(10):800–4.
63. Glaser C, Rieg S, Wiech T, et al. Whipple's disease mimicking rheumatoid arthritis can cause misdiagnosis and treatment failure. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):99.
64. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569–81.
65. Nubourgh I, Vandergheynst F, Lefebvre P, Lemy A, Dumarey N, Decaux G. An atypical case of Whipple's disease: case report and review of the literature. *Acta Clin Belg* 2008;63(2):107–11.

66. Southern JF, Moscicki RA, Magro C, Dickersin GR, Fallon JT, Bloch KJ. Lymphedema, lymphocytic myocarditis, and sarcoidlike granulomatosis. Manifestations of Whipple's disease. *JAMA* 1989;261(10):1467–70.
67. Cho C, Linscheer WG, Hirschhorn MA, Ashutosh K. Sarcoidlike granulomas as an early manifestation of Whipple's disease. *Gastroenterology* 1984;87(4):941–7.
68. Rouillon A, Menkes CJ, Gerster JC, Perez-Sawka I, Forest M. Sarcoid-like forms of Whipple's disease. Report of 2 cases. *J Rheumatol* 1993;20(6):1070–2.
69. Zaidan M, Berçot B, Petit A, Bardin T, Richette P. Whipple disease mimicking adult-onset Still's disease and treated by anakinra: diagnosis using PCR. *Scand J Rheumatol* 2012;41(4):321–3.
70. Arnold CA, Moreira RK, Lam-Himlin D, De Petris G, Montgomery E. Whipple disease a century after the initial description: increased recognition of unusual presentations, autoimmune comorbidities, and therapy effects. *Am J Surg Pathol* 2012;36(7):1066–73.
71. 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(5):1167–73.
72. Gaddy JR, Khan ZZ, Chaser B, Scofield RH. Whipple's disease diagnosis following the use of TNF- α blockade. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(5):946.
73. Hoppé E, Masson C, Audran M, et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *Joint Bone Spine* 2010;77(4):335–9.
74. Kneitz C, Suerbaum S, Beer M, Müller J, Jahns R, Tony HP. Exacerbation of Whipple's disease associated with infliximab treatment. *Scand J Rheumatol* 2005;34(2):148–51.
75. Ramos JM, Pasquau F, Galipienso N, et al. Whipple's disease diagnosed during anti-tumor necrosis factor alpha treatment: two case reports and review of the literature. *J Med Case Rep* 2015;9:165.
76. Sparsa L, Fenollar F, Gossec L, et al. [Whipple disease revealed by anti-TNF α therapy]. *Rev Med Interne* 2013;34(2):105–9.
77. Ansemant T, Celard M, Tavernier C, Maillefert J-F, Delahaye F, Ornetti P. Whipple's disease endocarditis following anti-TNF therapy for atypical rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2010;77(6):622–3.
78. da Silva GAR, Neto JSP. Whipple's disease manifested as difficult-to-diagnose polyarthralgia: a case report and literature review. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)* 2017;57(5):483–6.
79. Marth T. Complicated Whipple's disease and endocarditis following tumor necrosis factor inhibitors. *World Journal of Cardiology* 2014;6(12):1278–84.
80. Lamparter S, Dittrich C, Koehler HH. Exacerbation of Whipple disease by immunosuppressants. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(6):760–1.
81. Marth T. Systematic review: Whipple's disease (*Tropheryma whipplei* infection) and its unmasking by tumour necrosis factor inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(8):709–24.

82. Biagi F, Trotta L, Di Stefano M, et al. Previous immunosuppressive therapy is a risk factor for immune reconstitution inflammatory syndrome in Whipple's disease. *Dig Liver Dis* 2012;44(10):880–2.
83. Heffner DK. Whipple's disease and sarcoidosis. *The Lancet* 2007;370(9589):738–9.
84. Ehrenfeld M, Urowitz MB, Platts ME. Selective C4 deficiency, systemic lupus erythematosus, and Whipple's disease. *Ann Rheum Dis* 1984;43(1):91–4.
85. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1968;405:5–37.
86. Alexandre P. Haute Autorité de santé. 2019;25.
87. Swaanenburg JC, Rutten WP, Holdrinet AC, van Strik R. The determination of reference values for hematologic parameters using results obtained from patient populations. *Am J Clin Pathol* 1987;88(2):182–91.
88. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25–31.
89. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665–73.
90. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973;288(14):704–6.
91. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, Carroll MD, Weisman MH. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum* 2012;64(5):1407–11.
92. Dobbins WO. HLA antigens in Whipple's disease. *Arthritis Rheum* 1987;30(1):102–5.
93. Giunchi D, Marcoli N, Deabate L, et al. Isolated Knee Arthritis as Early and Only Symptom of Whipple's Disease. *Case Rep Med [Internet]* 2018 [cited 2018 Oct 20];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5994299/>
94. Lehmann P, Ehrenstein B, Hartung W, Dragonas C, Reischl U, Fleck M. PCR analysis is superior to histology for diagnosis of Whipple's disease mimicking seronegative rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol* 2017;46(2):138–42.
95. Panegyres PK. Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol* 2008;8(5):311–7.
96. Fenollar F, Célard M, Lagier J-C, Lepidi H, Fournier P-E, Raoult D. *Tropheryma whippelii* Endocarditis. *Emerg Infect Dis* 2013;19(11):1721–30.
97. Marth T, Fredericks D, Strober W, Relman DA. Limited role for PCR-based diagnosis of Whipple's disease from peripheral blood mononuclear cells. *Lancet* 1996;348(9019):66–7.
98. O'Duffy JD, Griffing WL, Li CY, Abdelmalek MF, Persing DH. Whipple's arthritis: direct detection of *Tropheryma whippelii* in synovial fluid and tissue. *Arthritis Rheum* 1999;42(4):812–7.

99. Herbette M, Cren JB, Joffres L, et al. Usefulness of polymerase chain reaction for diagnosing Whipple's disease in rheumatology. *PLoS ONE* 2018;13(7):e0200645.
100. Puéchal X, Schaeverbeke T, Sibia J, Saraux A, Poveda J-D. Polymerase chain reaction testing for *Tropheryma whippelii* in unexplained isolated cases of arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002;46(4):1130–2.
101. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2020;79(6):685–99.

Annexes

Annexe 1 : Recueil des données

Impact du traitement de la maladie de Whipple sur l'évolution de la symptomatologie initialement attribuée à un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant au diagnostic de Whipple

Contact en cas de question relative au remplissage de ce formulaire de données :

- Damien CAILLET-PORTILLO, CHU Purpan, Toulouse (0699376355, cailletportillo.d@chu-toulouse.fr)
- Ou Arnaud CONSTANTIN, CHU Purpan, Toulouse (0561776976, constantin.a@chu-toulouse.fr)

IDENTIFICATION DU MEDECIN COMPLETANT LE QUESTIONNAIRE

Date de Recueil : | _ _ | _ _ | _ _ |

Médecin complétant le questionnaire (Nom, Prénom, Fonction) :

Site (Service, Hôpital, Ville) :

Coordonnées (e-mail/téléphone) :

IDENTIFIANT DU CAS

Nom (Première lettre) : | _ |

Prénom (Premières lettre) : | _ |

Sexe (M/F) : | _ |

DDN (mm/aa) : | _ _ | _ _ |

Données relatives au rhumatisme inflammatoire chronique initialement diagnostiqué.

Date du diagnostic de rhumatisme inflammatoire (MM/AAAA) : | __ | ____ |

Type de rhumatisme inflammatoire :

Polyarthrite rhumatoïde :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Critères ACR2010 :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Statut FR :	<input type="checkbox"/> Positif	<input type="checkbox"/> Négatif
- Statut ACPA :	<input type="checkbox"/> Positif	<input type="checkbox"/> Négatif
- Statut érosif :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Spondyloarthrite axiale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Critères ASAS :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Sacroïlite radiographique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Sacroïlite magnétique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Statut HLA-B27+ :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Rhumatisme psoriasique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Critères CASPAR :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Statut érosif :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Autre rhumatisme inflammatoire :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
----------------------------------	------------------------------	------------------------------

Si oui, lequel (en clair) :

Manifestations rhumatologiques au moment du diagnostic de Whipple

Atteinte périphérique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Arthralgies :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Arthrites :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Rhizomélique:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Acromélique:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Monoarticulaire:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Oligoarticulaire:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Polyarticulaire:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Petites articulations:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Grosses articulations:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte axiale :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Rachialgies inflammatoires:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Atteinte enthésique :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Talalgies inflammatoires:	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Fibromyalgie :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
- Critères FIRST :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Données relatives aux traitements de fond du rhumatisme inflammatoire chronique

Nombre de traitement(s) de fond antérieur(s) au diagnostic de Whipple :

Nombre de csDMARDs préalablement initiés et arrêtés (en clair) :

--

 Nombre de bDMARDs préalablement initiés et arrêtés (en clair) :

--

 Nombre de tsDMARDs préalablement initiés et arrêtés (en clair) :

--

Traitement de fond en cours au moment du diagnostic de Whipple :

csDMARD (DCI en clair) :
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : _____ | __ | ____ |
 Voie administration, posologie : _____

bDMARD (DCI en clair) :
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : _____ | __ | ____ |
 Voie administration, posologie : _____

tsDMARD (DCI en clair) :
 Date d'initiation du traitement de fond (MM/AA) : _____ | __ | ____ |
 Posologie : _____

Corticothérapie générale en cours au moment du diagnostic de Whipple :
 Date d'initiation corticothérapie générale (MM/AA) : _____ | __ | ____ |
 Posologie corticothérapie générale en équivalent prednisone : _____ | ____ | mg/j

Traitement par AINS en cours au moment du diagnostic de Whipple :
 Date d'initiation (MM/AA) : _____ | __ | ____ |
 Nom (DCI, en clair) : _____
 Posologie : _____ | ____ | mg/j

Évolution du rhumatisme inflammatoire sous le traitement de fond (± corticothérapie générale ± AINS) en cours au moment du diagnostic de Whipple

*Amélioration : OUI NON
 **Stabilité : OUI NON
 ***Aggravation : OUI NON
 Complication révélant le Whipple : OUI NON
 Si Oui, laquelle :

*Amélioration : avis du clinicien et/ou diminution DAS28≥1.2 pour PR ou RhPso, diminution ASDAS ≥1.1 pour ax-SpA
 **Stabilité : absence d'amélioration ou d'aggravation selon le clinicien et/ou selon l'évolution du DAS28 ou de l'ASDAS
 ***Aggravation : avis du clinicien et/ou augmentation DAS28≥1.2 pour PR ou RhPso, augmentation ASDAS ≥1.1 pour ax-SpA

Données relatives au traitement et à l'évolution de la maladie de Whipple

Modalités thérapeutiques de la maladie de Whipple : *(si traitement toujours en cours ne pas remplir la date de fin)*

HYDROXYCHLOROQUINE : OUI NON
 Début (MM/AA) : |__| |____| Fin : |__| |____| Durée (mois) : ____
 Dose quotidienne : _____ mg/j
 Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

DOXYCYCLINE : OUI NON
 Début (MM/AA) : |__| |____| Fin : |__| |____| Durée (mois) : ____
 Dose quotidienne : _____ mg/j
 Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

CEFTRIAXONE : OUI NON
 Début |__| |__| |____| Fin |__| |__| |____| Durée (jours) : ____
 Dose quotidienne : _____ g/j
 Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

TRIMETHOPRIME/SULFAMETHOXAZOLE : OUI NON
 Début |__| |____| Fin |__| |____| Durée (mois) : ____
 Dose quotidienne : ____/____ mg/j
 Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

Autres : OUI NON
 Si OUI lequel (en clair) :
 Début |__| |____| Fin |__| |____| Durée (mois) : ____
 Dose quotidienne : _____ mg/j
 Si arrêté, raison (guérison, EI, échec primaire, échec secondaire) :

Évolution globale sous traitement de la maladie de Whipple

Guérison (jugement du clinicien) : OUI NON
 Amélioration (jugement du clinicien) : OUI NON
 Aggravation (jugement du clinicien) : OUI NON
 Complication : OUI NON
 - Si Oui, laquelle
 Décès : OUI NON

Évolution des manifestations cliniques présentes au diagnostic de Whipple :

Signes généraux :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes digestifs	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes neurologiques :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes oculaires :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes cardiaques :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Signes pulmonaires :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation
Adénopathies :	<input type="checkbox"/> Guérison	<input type="checkbox"/> Amélioration	<input type="checkbox"/> Aggravation

Données relatives à l'évolution de la symptomatologie, initialement attribuée au rhumatisme inflammatoire, au cours du traitement de la maladie de Whipple.

Hyperpigmentation : Guérison Amélioration Aggravation

Date d'initiation du traitement de la maladie de Whipple (MM/AAAA) | __ | ____ |
Date de la dernière évaluation du RIC (MM/AAAA) | __ | ____ |

Évolution globale du RIC (dernière évaluation) sous traitement du Whipple :

Rémission ou faible activité * :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Stabilité** :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Aggravation*** :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

*Rémission ou faible activité : avis du clinicien et/ou diminution DAS28≥1.2 ou DAS 28 < 2.6 pour PR ou RhPso, diminution ASDAS ≥1.1 ou ASDAS < 1.3 pour ax-SpA.

**Stabilité : absence d'amélioration ou d'aggravation selon le clinicien et/ou selon l'évolution du DAS28 ou de l'ASDAS

***Aggravation : avis du clinicien et/ou augmentation DAS28≥1.2 pour PR ou RhPso, augmentation ASDAS ≥1.1 pour ax-SpA

Date de la rémission ou de la faible activité si applicable (MM/AAAA) : | __ | ____ |

Évolution du traitement initial du RIC (dernière évaluation) sous traitement du Whipple :

- Si traitement de fond initial :

<input type="checkbox"/> Poursuivi à l'identique	<input type="checkbox"/> Réduction de dose
<input type="checkbox"/> Arrêt	<input type="checkbox"/> Remplacement

Si remplacement, lequel (en clair) :

- Si corticothérapie orale initiale : *(cocher la case correspondante)*

<input type="checkbox"/> Poursuivi à l'identique	<input type="checkbox"/> Réduction de dose
<input type="checkbox"/> Arrêt	<input type="checkbox"/> Remplacement

Si remplacement, lequel (en clair) :

- Si AINS initial : *(cocher la case correspondante)*

<input type="checkbox"/> Poursuivi à l'identique	<input type="checkbox"/> Réduction de dose
<input type="checkbox"/> Arrêt	<input type="checkbox"/> Remplacement

Si remplacement, lequel (en clair) :

En cas de rémission ou de faible activité, puis de récurrence du RIC sous ou après traitement de la maladie de Whipple :

Délai de récurrence du rhumatisme inflammatoire (en mois) : ___

Délai de récurrence des manifestations rhumatologiques (en mois) : ___

Cette récurrence du RIC est-elle survenue dans un contexte de récurrence de la maladie de Whipple ?

OUI
 NON

Annexe 2

Combinaisons thérapeutiques utilisées dans le traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei* avec PCR LCR positive

Traitement, (DCI)	% (n)
HCQ - DOX	21,4 (3)
HCQ - DOX - C3G	21,4 (3)
HCQ - DOX - C3G - TMP/SMZ	14,3 (2)
HCQ - DOX - SUL	35,7 (5)
HCQ - DOX - C3G - SUL	7,1 (1)

Données des 14 patients avec PCR LCR positive, n = nombre de caractéristiques, % = pourcentage n/14, HCQ = Hydroxychloroquine, DOX = Doxycycline, TMP/SMZ = Triméthoprime-sulfaméthoxazole, SUL = Sulfadiazine, C3G = Céphalosporine de troisième génération, ceftriaxone.

Tableau A : Caractéristiques des patients dont les signes ostéo-articulaires n'ont pas été améliorés après l'initiation du traitement de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Patient	Type de RIC	Traitements du RIC	Evolution du RIC	Signes extra-articulaires	Méthodes diagnostic de l'infection à Tw	Traitement de l'infection à Tw	Durée de suivi (mois)	Evolution des signes extra-articulaires
1	SPA ASAS + SI magnétique Terrain non B27	Infliximab Corticoïdes	Aggravation	Digestifs Neurologiques	PCR salivaire, sanguine, sur LCR positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS -.	HCQ DOX	9	Amélioration partielle
2	SPA ASAS + SI radiographique et magnétique Terrain B27	Etanercept Léflunomide Corticoïdes	Stabilité	Généraux Digestifs Adénopathies Hyperpigmentation	PCR salivaire, selle, sanguine positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS +.	HCQ DOX	6	Amélioration partielle Rechute sérologique
3	Rhumatisme palindromique	Méthotrexate Hydroxychloroquine Corticoïdes	Stabilité	Nodule sous cutané	PCR salivaire, selle positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS -.	HCQ DOX	3 PDV	Amélioration partielle
4	PR ACR10 – FR et ACPA – Erosif (tarsite)	Léflunomide Corticoïdes	Stabilité	Digestifs	PCR salivaire, selle positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS -.	HCQ DOX	14	Amélioration partielle

Tw = Tropheryma whipplei, SPA = spondylarthrite ankylosante, SI = sacro-illite, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, ACPA = anticorps anti-peptides citrullinés, PCR = Polymerase Chain reaction, PAS = Periodic Acid Schiff, HCQ = Hydroxychloroquine, DOX = Doxycycline, PDV = perdu de vu.

Tableau B : Caractéristiques des patients ayant présentés une rechute au décours du suivi de l'infection à *Tropheryma whipplei*

Patient	Type de RIC	Signes extra-articulaires	Méthodes diagnostique de l'infection à Tw	Traitement de l'infection à Tw	Récidive sous traitement +/- délai	Récidive après arrêt traitement +/- délai	Type de récidive	Diagnostic et devenir
1	Inclassé ANN +	Généraux Digestifs Neurologiques Adénopathies Hyperpigmentation	PCR salivaire, fécale positives. Biopsie duodénale non réalisée.	HCQ DOX	OUI À 4 mois (sous DOX)	NON	Clinique (AEG, arthralgies, céphalées)	Rechute Arrêt précoce HCQ (EI)
2	Rhumatisme Psoriasique Caspar +	Généraux Digestifs Adénopathies Hyperpigmentation	PCR salivaire, selle, sanguine, cutanée positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS +.	HCQ DOX	OUI À 18 mois (sous DOX)	NON	Biologique Clinique (rachialgies inflammatoires)	Rechute
3	Rhumatisme palindromique	Digestifs	PCR salivaire, selle, liquide synovial positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS -	HCQ DOX	NON	OUI À 12 mois	Biologique Clinique (arthrite)	Rechute HCQ 1 an DOX à vie
4	Rhumatisme palindromique	Généraux Digestifs	Biopsie duodénale : PCR +, PAS +.	TMZ-SUL C3G	NON	OUI À 7 mois	Clinique (arthrite)	Arthrite réactionnelle AINS
5	Rhumatisme Psoriasique Caspar +	Généraux Digestifs Pulmonaires	PCR salivaire, selle, LCR positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS -	HCQ DOX C3G	NON	OUI À 4 mois	Biologique	Rechute DOX à vie
6	Syndrome de Gougerot-Sjögren	Généraux Digestifs Cardiaques Pulmonaires	Biopsie duodénale : PCR +, PAS +.	HCQ DOX	NON	OUI ns	Biologique	Rechute DOX à vie
7	SPA ASAS + SI radiographique et magnétique Terrain HLA B27	Généraux Digestifs Adénopathies Hyperpigmentation	PCR salivaire, selle, sanguine positives. Biopsie duodénale : PCR +, PAS +.	HCQ DOX	OUI À 6 mois	NON	Biologique	Rechute Observance ? Poursuite HCQ DOX

Tw = *Tropheryma whipplei*, RIC = rhumatisme inflammatoire chronique, SPA = spondylarthrite ankylosante, SI = sacro-illite, PR = polyarthrite rhumatoïde, FR = facteur rhumatoïde, ACPA = anticorps anti-peptides citrullinés, ANN = anticorps anti-nucléaires, PCR = Polymerase Chain reaction, PAS = Periodic-Acid Schiff, HCQ = Hydrochloroquine, DOX = Doxycycline, C3G = ceftriaxone de 3^{ème} génération, TMZ-SUL = triméthoprime sulfaméthoxazole, EI = effets indésirables.

Impact du diagnostic et du traitement d'une infection à *Tropheryma whipplei* sur l'évolution d'un rhumatisme inflammatoire chronique préexistant

RESUME EN FRANÇAIS :

Notre étude nationale multicentrique rétrospective concerne 73 cas d'infections à *Tropheryma whipplei* diagnostiquées chez des patients suivis pour un rhumatisme inflammatoire chronique, pouvant répondre aux critères diagnostiques de polyarthrite rhumatoïde, de spondyloarthrite ou de rhumatisme psoriasique, ayant justifié l'initiation d'un ou plusieurs traitements de fond. Une infection à *Tropheryma whipplei* doit être évoquée, notamment en cas d'atteinte polyarticulaire ou oligoarticulaire préférentielle des grosses articulations, de signes généraux, de manifestations extra-articulaires inhabituelles, d'importante élévation de la CRP et/ou d'hypoalbuminémie, ne répondant pas aux traitements de fond. Après avoir confirmé l'infection à *Tropheryma whipplei*, l'initiation du traitement anti-infectieux s'accompagne dans la grande majorité des cas d'une rémission rapide du rhumatisme inflammatoire, permettant l'arrêt des traitements de fond et de la corticothérapie générale.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of diagnosis and treatment of *Tropheryma whipplei* infection in patients with pre-existing chronic inflammatory rheumatic diseases

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : *Tropheryma whipplei*, maladie de Whipple, rhumatisme inflammatoire chronique, RIC, DMARD, biothérapie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Pr Arnaud CONSTANTIN