

# Maladie de Whipple.

*Whipple's disease.*

**Hamza Toufik, Abdellah El Maghraoui**

Service de Rhumatologie, Hôpital Militaire d'instruction Mohamed V, Rabat - Maroc.

Rev Mar Rhum 2017; X:x-x

## Résumé

La maladie de Whipple est une maladie infectieuse rare et chronique, due à une bactérie cocci gram positive à tropisme intracellulaire nommée *Tropheryma whipplei*. Elle a été longtemps considérée comme une maladie digestive, mais sa forme classique consiste en une atteinte articulaire récurrente chez un homme jeune, précédant la diarrhée et l'amaigrissement. Le diagnostic de certitude est obtenu par une coloration périodique à l'acide de Schiff positive sur une biopsie duodénale, ou bien par la positivité des PCR spécifiques. Le traitement proposé est une association de doxycyclines et d'hydroxychloroquine pendant 12 mois voire plus en cas d'infection localisée avec une surveillance à vie.

**Mots clés :** Maladie de Whipple.

## Abstract

Whipple's disease is a chronic bacterial infection, caused by a Gram positive bacilli with an intracellular tropism called *Tropheryma whipplei*. It was considered for a long time as a digestive disease with weight loss and diarrhea. Its classical form, affecting especially young males, involves also joint suffering. Positive Periodic acid-Schiff staining of proximal small bowel biopsy specimens, or positive specific PCR allow the diagnosis. The treatment with doxycycline and hydroxychloroquine for a 12 months period followed by a lifetime monitoring should be recommended.

**Key words :** Whipple's disease.

La maladie de Whipple est responsable de présentations cliniques multiples pouvant mimer plusieurs maladies systémiques voire des rhumatismes inflammatoires chroniques ce qui rend son diagnostic un vrai défi [1, 2]. Le but de ce travail est de mettre le point sur cette pathologie méconnue pour sensibiliser les praticiens sur ses différents aspects et faciliter son diagnostic et sa prise en charge.

## HISTORIQUE

La première description de la maladie remonte à 1907 par Mr George Whipple, qui l'a considéré comme étant une pathologie métabolique liée à un désordre lipidique, et il l'a nommé lipodystrophie intestinale. Il fallait attendre 40 ans après pour penser à l'origine infectieuse de cette pathologie, grâce au développement de la coloration par l'acide périodique de Schiff. Trois ans après, l'efficacité de l'antibiothérapie fut démontrée. En 1992 Mr Relman

réalisa un séquençage complet de l'ARN de la bactérie, et ce n'est qu'en 2000 que la première culture du bacille est devenue possible.

## EPIDÉMIOLOGIE

La maladie de Whipple est une maladie méconnue par la plupart des professionnels de la santé. Jusqu'à 1987 moins de 1000 cas ont été rapportés dans la littérature [14]. Elle touche généralement les hommes dans 86% des cas dont 97% sont des caucasiens avec un âge moyen de 40 ans et des extrêmes entre 15 et 75 ans [14, 15]. La prévalence du portage asymptomatique est estimée entre 2% et 4% chez la population générale en France et de 12% chez les égoutiers [16]. Ces chiffres peuvent atteindre 75% en Afrique chez les enfants moins de 5 ans. Sa transmission est probablement oro-orale ou bien oro-fécale. La prédominance masculine caucasienne contradictoire avec la fréquence du portage asymptomatique en Afrique

laisse penser à une prédisposition génétique. Cette théorie peut être renforcée par l'existence de formes familiales et l'existence d'un terrain génétique HLA B27 positif dans 28% des cas.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes physiopathologiques de la maladie de Whipple ne sont pas très bien élucidés mais 2 hypothèses ont été proposées :

1- Les macrophages jouent un rôle important dans la physiopathologie de la maladie de Whipple, les bactéries vont se développer à l'intérieur de ces cellules qui vont à leur tour infester les tissus des malades. La réplication et la dissémination de la *Tropheryma whipplei* nécessite l'apoptose de ces macrophages, Ce dernier est dépendant de la synthèse et la libération de l'interleukine 16. Un traitement ciblant ce médiateur inhibe la croissance de la bactérie à l'intérieur de la cellule et son taux reflète l'activité de la maladie, s'il est normal il témoigne de l'efficacité du traitement [17-23].

2- Une autre piste sur la physiopathologie de la maladie de Whipple consiste en un défaut de dégradation par les macrophages malgré une phagocytose normale, ce problème est du à un déficit de la sécrétion de l'interleukine 12 entraînant l'absence de sécrétion de l'interféron gamma, et par conséquent l'absence de réaction immunitaire efficace de type Th1 [24,25].

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie de Whipple est évoquée classiquement devant une triade associant une atteinte articulaire, une atteinte digestive, et une fièvre prolongée inexpliquée, ou par des manifestations neurologiques chez un homme d'âge moyen.

L'atteinte articulaire représente le premier signe de la maladie dans 67% des cas, elle précède le diagnostic de 6,7 ans en moyenne. C'est l'atteinte la plus fréquente : elle est retrouvée chez 80% des patients. La description de cette atteinte est d'une importance primordiale, car c'est à ce stade ou les praticiens doivent savoir évoquer le diagnostic même en absence des signes cardinaux de l'infection [27]. Il s'agit d'une atteinte oligo ou polyarticulaire intermittente, itérative, et migratrice avec une résolution ad integrum entre les crises, touchant avec prédilection les grosses articulations mais n'épargnant pas les petites. L'atteinte axiale ne dépasse pas le 1/3 des cas. Les arthrites sont plus fréquentes (46-61%) que les arthralgies (26-54%)

[15]. Les destructions articulaires témoignent de l'évolution prolongée de la maladie, et peuvent poser un problème de diagnostic différentiel avec la polyarthrite rhumatoïde séronégative.

L'amaigrissement et la diarrhée sont des signes cardinaux de la maladie, il s'agit d'une diarrhée liquidienne et épisodique parfois avec une stéatorrhée. Elle entraîne un amaigrissement dépassant 20% du poids des patients associé à un syndrome de malabsorption dont l'évolution en absence du traitement est fatale. Les saignements occultes et les hépatosplénomégalies peuvent également être retrouvés [14,28].

Les manifestations neurologiques sont révélatrices de la maladie dans 4% des cas, et surviennent au cours de l'évolution chez 10 à 20 % des patients. Elles demeurent la principale complication de la maladie avec un pronostic sombre. L'évolution est fatale en 1 mois en cas d'absence du traitement. La mortalité dépasse 25% dans les 4 ans, et des séquelles neurologiques graves en cas de survie. Les signes cliniques sont extrêmement divers allant des simples troubles cognitifs jusqu'à une démence irréversible associés à des manifestations psychiatriques. Une ophtalmoplégie supranucléaire avec une paralysie constante peut être observée, mais le signe pathognomonique reste les myorhythmies oculomasticatrices qui consistent en des oscillations pendulaires oculaires synchrones avec des myorhythmies des muscles de la langue, du palais et de la mandibule.

Les manifestations oculaires surviennent généralement chez des patients symptomatiques sur un des plans précédemment cités : les uvéites, les rétinites, les kératites, les choroidites, les hémorragies rétiniennes, l'atrophie optique, l'œdème papillaire, et les névrites optiques peuvent être associés à cette pathologie [29]. On peut également trouver des infections localisées type endocardite infectieuse, péricardite, une encéphalite, une spondylodiscite, ou bien une orchite. D'autres signes généraux (mélanodermie, hypotension, des œdèmes périphériques, voire une ascite) peuvent être retrouvés.

## SITUATIONS PARTICULIÈRES EN RHUMATOLOGIE

Les signes de la forme typique de la maladie de Whipple peuvent être incomplets faisant égarer le diagnostic. Cela a été le cas de 2 observations rapportés dans la revue du rhumatisme :

- La première observation concerne un homme de 54 ans

avec des antécédents de tabac, d'éthylisme, et d'un cancer des cordes vocales traité. Il a présenté une polyarthrite touchant les petites et grosses articulations avec à l'examen une synovite d'une des MCP de la main gauche, et un épanchement du genou droit. La ponction articulaire du genou droit a ramené un liquide inflammatoire avec 21 310 globules blancs/mm<sup>3</sup>, stérile et sans cristaux. Les examens biologiques ont montré une hyperleucocytose (GB = 14 G/L), un syndrome inflammatoire (VS = 33 mm ; CRP = 43 mg/L), des anticorps anti-nucléaires à 1280, des anticorps (anti-CCP) à 196 et du facteur rhumatoïde (FR). Les anti-ADN natifs, l'antigène HLAB27 et les sérologies virales de l'hépatite B, C et du VIH, étaient négatives. L'IRM du genou droit a objectivé une fissure méniscale minime avec épaississement synovial. La biopsie synoviale du genou a objectivé une synovite chronique non spécifique et une lipomatose synoviale. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde (PR) séropositive a été posé et un traitement par prednisone à 10 mg/j et méthotrexate à 15 mg/semaine a été instauré mais sans amélioration clinico-biologique. Six Mois après se sont installées une insuffisance cardiaque droite, sans fièvre mais avec des myalgies, des arthralgies diffuses, une altération de l'état général. La réalisation d'une échographie transoesophagienne a montré une végétation aortique, mais les hémocultures étaient négatives. Un remplacement valvulaire a été réalisé en urgence. L'étude par amplification génique par PCR du prélèvement valvulaire est revenue positive, affirmant le diagnostic d'endocardite à *Tropheryma whipplei*. La PCR sur le duodénum et les prélèvements histologiques duodénaux était négative de même que la PCR dans le sang, la salive et les selles. La coloration par le PAS refaite sur la synoviale du genou était négative. L'association de doxycycline (200 mg/j) et hydroxychloroquine (600 mg/j) a permis une disparition complète de la symptomatologie clinico-biologique avec 18 mois de recul [30].

- La deuxième observation a concerné un homme de 82 ans, avec un antécédent d'une prothèse du genou droit, qui a présenté des lombalgies subaiguës inflammatoires. L'examen a révélé une raideur lombaire globale, une douleur à la palpation des épineuses L3 et L4 avec une contracture para vertébrale, un épanchement du genou droit, et une limitation des amplitudes des poignets en flexion-extension. Le reste de l'examen était sans particularité. Les examens biologiques ont montré un syndrome inflammatoire (VS = 67 mm ; CRP = 128 mg/L), des hémocultures, un ECU, un facteur rhumatoïde, et

un bilan immunologique négatifs. Les radiographies des mains ont montré des érosions, une carpite bilatérale, une arthrite carpo-métacarpienne et radio-carpienne. L'IRM lombaire a montré une spondylodiscite infectieuse L3-L4. L'échographie cardiaque et le scanner thoraco-abdomino-pelvien étaient normaux. La biopsie a confirmé les lésions de spondylodiscite et d'ostéite subaiguë/chronique d'aspect non spécifique.

La PCR universelle était positive à *Tropheryma whipplei* sur ces prélèvements, la PCR dans le sang, la salive, les selles et dans les biopsies gastriques sont revenues négatives. Le diagnostic de spondylodiscite localisée à *Tropheryma whipplei* a été retenu avec instauration d'un traitement par doxycycline (200 mg/j) en association à l'hydroxychloroquine (600 mg/j) permettant une régression complète de la symptomatologie clinico-biologique avec un recul de 9 mois [30].

Ces deux observations illustrent la diversité des manifestations ostéo-articulaires de la maladie de Whipple et les problèmes de diagnostic différentiel qu'elle peut poser avec d'autres pathologies.

Une autre situation doit également attirer l'attention des médecins rhumatologues : c'est la persistance d'une symptomatologie articulaire chez des patients traités par une biothérapie. Ainsi, un article publié en 2010 dans la revue du rhumatisme rapporte 5 cas de patients traités pour des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondyloarthrite) selon les recommandations de la société française de rhumatologie par des agents anti-TNF alpha sans amélioration et avec apparition de signes viscéraux faisant évoquer le diagnostic de maladie de Whipple [31]. Les auteurs pensent après une étude rétrospective de l'histoire de la maladie de ces 5 patients, que les signes cliniques sont en rapport avec une maladie de Whipple préexistante, et que les agents biologiques ont aggravé la progression en déclenchant l'apparition de l'atteinte viscérale.

## DIAGNOSTIC POSITIF

Les perturbations du bilan biologique standard ne sont pas spécifiques pour le diagnostic de la maladie. On peut objectiver une anémie, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une thrombopénie, et très rarement une hyperéosinophilie à la numération formule sanguine. Un syndrome inflammatoire est souvent corrélé à la maladie en association avec des signes biologiques de malabsorption à type d'hypoalbuminémie, d'hypocalcémie, et de carences vitaminiques [32-34].

Tableau 1 : Historique de la maladie de Whipple.

Année	Avancées	Référence
1907	Première description de la lipodystrophie intestinal	(3)
1949	Découverte de la coloration par l'acide périodique de Schiff pour le diagnostic	(4)
1952	Démonstration de l'efficacité de l'antibiothérapie	(5)
1961	Visualisation de la bactérie au microscope électronique	(6) (7)
1991	Séquençage partiel de l'ARN 16S ribosomique de la bactérie	(8)
1992	Confirmation de la séquence de l'ARN ribosomique de la bactérie nommée <i>Tropheryma whipplei</i>	(9)
2000	Culture du bacille responsable de la maladie de Whipple est obtenue	(10)
2001	Caractérisation phénotypique du bacille avec changement de son nom : <i>Tropheryma whipplei</i>	(11)
2003	Séquençage complet de deux génomes provenant de deux différentes souches de <i>T. Whipplei</i>	(12) (13)

Tableau 2 : Un tableau adapté montrant les circonstances cliniques où la maladie de Whipple doit être évoquée (26);

Une atteinte articulaire récurrente inexplicable chez un homme jeune.

Une polyarthrite chronique séronégative, ou bien une oligoarthrite asymétrique des grosses articulations.

Une diarrhée chronique avec un amaigrissement non expliqué.

Une fièvre prolongée.

Une ophtalmoplégie supranucléaire avec des myorhythmies oculomasticatrices.

Une infection localisée (endocardite, gastro-entérite, pneumonie ...) non expliquée.

Le diagnostic de certitude est obtenu grâce à la coloration par l'acide périodique de Schiff lors d'une biopsie duodénale qui montre l'infiltration des tissus pathologiques par les macrophages contenant des inclusions représentant les bactéries [35,36].

La biologie moléculaire par PCR reste l'examen de référence pour le diagnostic des infections localisées à *Tropheryma Whipplei*. Cette analyse est demandée spécifiquement sur

des prélèvements en fonction des tableaux cliniques (valves cardiaques, liquide céphalo-rachidien, liquide articulaire, adénopathies ...). A signaler également la positivité de la PCR dans les selles et la salive qui est d'une valeur prédictive positive de 95% pour le diagnostic positif de la maladie de Whipple classique et incite à réaliser une biopsie duodénale, mais si elles sont négatives la valeur prédictive négative est de 100% [37,38].

## La maladie de Whipple.

D'autres moyens de diagnostic sont possibles comme l'immunohistochimie spécifique ou bien la détection directe de la bactérie sur le microscope électronique.

Une stratégie diagnostique a été proposée par le centre national français de référence pour ne pas réaliser des biopsies duodénales à chaque suspicion de la maladie. Cette stratégie consiste à la réalisation des PCR spécifiques de la salive et des selles. Si les 2 sont positives la valeur prédictive positive est de 95.2% et ça incite à la réalisation d'une biopsie duodénale, et si les 2 sont négatives la valeur prédictive négative est de 99.2%. Si la PCR est positive dans la salive, cela est en faveur d'une contamination, et si elle est positive dans les selles, il faut compléter par une biopsie duodénale.

La positivité de la coloration par l'acide périodique de Schiff est en faveur d'une maladie de Whipple classique, et en cas de négativité la maladie classique est exclue [39].

## TRAITEMENT

Une antibiothérapie parentérale usuelle associant pendant 14j de la streptomycine 1g/j et la pénicilline G (1,2 MUI/j) ou bien la ceftriaxone 2g/j seule, puis un relais par de la sulfaméthoxazole 800mg, triméthoprime 160mg /j pendant 1 à 2 ans ont été proposées, mais vu le risque de résistance et de récurrence, ce traitement ne fait plus partie des recommandations thérapeutiques. En effet, la cible de ce traitement n'existe pas sur la bactérie et près de 60% des souches sont naturellement résistantes à ce traitement [40,41].

Le centre de référence français propose en cas de maladie de Whipple classique avec absence d'atteinte neurologique (PCR sur LCR négatif) une association d'hydroxychloroquine 600mg/j + doxycycline 200mg/j, et si atteinte neurologique une association d'hydroxychloroquine + doxycycline + sulfadiazine 1500 mg/ pour une durée minimale de 18 mois.

Une biopsie duodénale doit être impérativement réalisée à la fin de ce traitement. Si elle est négative on peut l'arrêter mais si elle est positive, le traitement doit être encore poursuivi pendant 12 mois.

Vu le caractère chronique de cette infection et le risque de rechute, des recommandations de surveillance ont été proposées. Nous préconisons une surveillance à vie, pendant la durée du traitement puis après son arrêt, afin de détecter une éventuelle rechute, notamment neurologique. Il convient de réaliser une surveillance régulière du bilan

biologique standard, des PCR spécifiques dans le sang, la salive et les selles, et dans le LCR ainsi qu'une biopsie duodénale chaque année [39].

## CONCLUSION

La connaissance des aspects cliniques et paracliniques est d'une grande importance pour le diagnostic de cette maladie rare et méconnue, dont l'évolution est fatale en l'absence du traitement. Il faut toujours savoir l'évoquer et proposer un traitement franchissant la barrière hémato-encéphalique associant la doxycycline et l'hydroxychloroquine.

## DÉCLARATION D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

## RÉFÉRENCES

1. Edouard S, Fenollar F, Raoult D. The rise of *Tropheryma whipplei*: a 12-year retrospective study of PCR diagnoses in our reference center. *J Clin Microbiol.* 2012;50(12):3917-20.
2. Puechal X. Whipple's disease. *Joint Bone Spine.* 2002;69(2):133-40.
3. Whipple GH. A hitherto undescribed disease characterized anatomically by deposits of fat and fatty acids in the intestinal and mesenteric lymphatic tissues. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1907;18:382-93.
4. Black-Schaffer B. The tinctorial demonstration of a glycoprotein in Whipple's disease. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1949;72(1):225-7.
5. Paulley JW. A case of Whipple's disease (intestinal lipodystrophy). *Gastroenterology.* 1952;22(1):128-33.
6. Cheers WC, Jr., Ashworth CT. Electron microscopic study of the intestinal mucosa in Whipple's disease. Demonstration of encapsulated bacilliform bodies in the lesion. *Gastroenterology.* 1961;41:129-38.
7. Yardley JH, Fleming WH, 2nd. Whipple's disease: a note regarding PAS-positive granules in the original case. *Bull Johns Hopkins Hosp.* 1961;109:76-9.
8. Wilson KH, Blitchington R, Frothingham R, Wilson JA. Phylogeny of the Whipple's-disease-associated bacterium. *Lancet.* 1991;338(8765):474-5.
9. Relman DA, Schmidt TM, MacDermott RP, Falkow S. Identification of the uncultured bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 1992;327(5):293-301.
10. Raoult D, Birg ML, La Scola B, Fournier PE, Enea M, Lepidi H, et al. Cultivation of the bacillus of Whipple's disease. *N Engl J Med.* 2000;342(9):620-5.
11. La Scola B, Fenollar F, Fournier PE, Altwegg M, Mallet MN, Raoult D. Description of *Tropheryma whipplei* gen. nov., sp. nov., the Whipple's disease bacillus. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001;51(Pt 4):1471-9.

12. Bentley SD, Maiwald M, Murphy LD, Pallen MJ, Yeats CA, Dover LG, et al. Sequencing and analysis of the genome of the Whipple's disease bacterium *Tropheryma whipplei*. *Lancet*. 2003;361(9358):637-44.
13. Raoult D, Ogata H, Audic S, Robert C, Suhre K, Drancourt M, et al. *Tropheryma whipplei* Twist: a human pathogenic Actinobacteria with a reduced genome. *Genome Res*. 2003;13(8):1800-9.
14. Dobbins III WO. Whipple's disease. Springfield: IL, Thomas; 1987.
15. Puechal X. Whipple disease and arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):74-9.
16. Fenollar F, Trani M, Davoust B, Salle B, Birg ML, Rolain JM, et al. Prevalence of asymptomatic *Tropheryma whipplei* carriage among humans and nonhuman primates. *J Infect Dis*. 2008;197(6):880-7.
17. Marth T, Strober W. Whipple's disease. *Semin Gastrointest Dis*. 1996;7(1):41-8.
18. Desnues B, Ihrig M, Raoult D, Mege JL. Whipple's disease: a macrophage disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2006;13(2):170-8.
19. Lepidi H, Fenollar F, Gerolami R, Mege JL, Bonzi MF, Chappuis M, et al. Whipple's disease: immunospecific and quantitative immunohistochemical study of intestinal biopsy specimens. *Hum Pathol*. 2003;34(6):589-96.
20. Desnues B, Raoult D, Mege JL. IL-16 is critical for *Tropheryma whipplei* replication in Whipple's disease. *J Immunol*. 2005;175(7):4575-82.
21. Schneider T, Moos V, Loddenkemper C, Marth T, Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease: new aspects of pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis*. 2008;8(3):179-90.
22. Ellsner A, Doseff AI, Duncan M, Kotur M, Wewers MD. IL-16 is constitutively present in peripheral blood monocytes and spontaneously released during apoptosis. *J Immunol*. 2004;172(12):7721-5.
23. Benoit M, Fenollar F, Raoult D, Mege JL. Increased levels of circulating IL-16 and apoptosis markers are related to the activity of Whipple's disease. *PLoS One*. 2007;2(6):e494.
24. Marth T, Neurath M, Cuccherini BA, Strober W. Defects of monocyte interleukin 12 production and humoral immunity in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 1997;113(2):442-8.
25. Marth T, Kleen N, Stallmach A, Ring S, Aziz S, Schmidt C, et al. Dysregulated peripheral and mucosal Th1/Th2 response in Whipple's disease. *Gastroenterology*. 2002;123(5):1468-77.
26. Puechal X. [Whipple's disease]. *Rev Med Interne*. 2009;30(3):233-41.
27. Vital Durand D, Lecomte C, Cathébras P, Rousset H, Godeau P, the SNFMI research group on Whipple disease. Whipple disease: clinical review of 52 cases. *Medicine (Baltimore)* 1997;76:170-84.
28. Maizel H, Ruffin JM, Dobbins WO, 3rd. Whipple's disease: a review of 19 patients from one hospital and a review of the literature since 1950. *Medicine (Baltimore)*. 1993;72(5):343-55.
29. Rickman LS, Freeman WR, Green WR, Feldman ST, Sullivan J, Russack V, et al. Brief report: uveitis caused by *Tropheryma whippelii* (Whipple's bacillus). *N Engl J Med*. 1995;332(6):363-6.
30. Gaude M, Tebib J, Puechal X. Atypical focal forms of Whipple's disease seen by rheumatologists. *Joint Bone Spine*. 2015;82(1):56-9.
31. Hoppe E, Masson C, Audran M, Drillon M, Andreu M, Saraux A, et al. Whipple's disease diagnosed during biological treatment for joint disease. *Joint Bone Spine*. 2010;77(4):335-9.
32. Dutly F, Altwegg M. Whipple's disease and «*Tropheryma whippelii*». *Clin Microbiol Rev*. 2001;14(3):561-83.
33. Fenollar F, Raoult D. Whipple's disease. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2001;8(1):1-8.
34. Fenollar F, Lepidi H, Raoult D. Whipple's endocarditis: review of the literature and comparisons with Q fever, Bartonella infection, and blood culture-positive endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(8):1309-16.
35. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's disease. *N Engl J Med*. 2007;356(1):55-66.
36. Dobbins WO, 3rd. The diagnosis of Whipple's disease. *N Engl J Med*. 1995;332(6):390-2.
37. Fenollar F, Lagier JC, Raoult D. *Tropheryma whipplei* and Whipple's disease. *J Infect*. 2014;69(2):103-12.
38. Fenollar F, Laouira S, Lepidi H, Rolain JM, Raoult D. Value of *Tropheryma whipplei* 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.
39. Lagier JC, Fenollar F, Raoult D. [From Whipple's disease to *Tropheryma whipplei* infections]. *Med Mal Infect*. 2010;40(7):371-82.
40. Puechal X, Schaefferbeke T, Sibilija J, Saraux A, Poveda JD. Polymerase chain reaction testing for *Tropheryma whippelii* in unexplained isolated cases of arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(4):1130-2.
41. Gerard A, Sarrot-Reynauld F, Liozon E, Cathébras P, Besson G, Robin C, et al. Neurologic presentation of Whipple disease: report of 12 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(6):443-57.