

PLAN

INTRODUCTION	10
I. PATIENTS ET METHODES	13
1. Type, lieu et période	13
2. Critères d'inclusion	13
3. Critère de non inclusion	13
4. Recueil des données	13
5. Analyse des données	14
6. Examen parasitologique des selles	14
II. RESULTATS	15
1. Selon le sexe	15
2. Selon l'âge	15
3. Selon le type du syndrome de l'intestin irritable (SII)	16
4. Répartition des parasites retrouvés chez les patients atteints de SII	17
5. Répartition des parasites retrouvés chez les témoins	18
6. Répartition du portage parasitaire intestinal selon le type de SII	19
III. DISCUSSION	20
A. Epidémiologie	20
1. Prévalence globale	20
2. Sexe ratio	21
3. Age	21
4. Statut socio-économique	21
5. Côté	22
B. Classification /Nosologie	23
C. Physiopathologie	25
1. Troubles de la motricité	25
2. Hypersensibilité viscérale	26
3. Troubles psychologiques	27
4. L'axe cerveau -intestin	28

5. Inflammation-infection de bas grade	28
6. Microbiote	29
7. Alimentation.....	31
8. Fructose et FODMPAs.....	32
D. Diagnostic clinique.....	35
E. Corrélation entre la physiopathologie et la clinique.....	37
1. Les troubles du transit.....	37
2. La douleur	38
3. Le ballonnement et la distension abdominale	38
F. Examens complémentaires	39
G. Comorbidités	41
1. Fibromyalgie	41
a) Douleur	41
b) Troubles du sommeil	42
c) Fatigue	43
d) Anxiété et dépression	43
2. Syndrome de fatigue chronique	44
3. Cystite interstitielle.....	45
H. Diagnostics tangents.....	47
1. Sensibilité au gluten sans maladie coeliaque	47
2. Pullulation microbienne	48
3. Malabsorption primitive des acides biliaires	48
I. Traitement	49
1) Traitement médicamenteux	49
a) Antispasmodiques	49
b) Régulateurs du transit	49
c) Antidépresseurs	50
d) Perspectives thérapeutiques	50

2) Traitement non médicamenteux	51
a) Prise en charge psychologique	51
b) Régime pauvre en FODMAPs	52
3) Greffe du microbiote	52
J. Syndrome de l'intestin irritable post-infectieux	54
K. Parasites et SII.....	57
L. <i>Blastocystis hominis</i> et SII	58
1) Point sur l'historique	58
2) Moyens de mise en évidence du portage intestinal de <i>Blastocystis hominis</i> ...	61
3) Quel sous type est-il prédominant chez l'Homme ?.....	68
4) Résultats des études ayant recherché une éventuelle relation entre <i>Blastocystis hominis</i> et SII	69
a. Les études qui soutiennent nos résultats	70
i. L'étude de Yakoob et al.(2004)	70
ii. L'étude de Jimmenz Gonzalez et al.(2012)	70
iii. L'étude Giacometti et al. (1999)	71
b. Les études qui réfutent nos résultats	71
i. L'étude de Tungtrongchitr et al.(2004).....	71
ii. L'étude de Surangsrirat et al.(2010)	72
5) A quel sous type de SII le <i>Blastocystis hominis</i> est-il associé ?	73
6) Quel serait le rôle de <i>Blastocystis hominis</i> dans le SII ?.....	75
7) D'où provient-il alors ?.....	76
8) Faut-il traiter et comment ?	78
M. <i>Endolimax nana</i> et SII	82
1) Aspects morphologiques d' <i>Endolimax nana</i>	82
2) Analyse de l'association entre SII et <i>Endolimax nana</i>	83
a) Moyens de mise en évidence du portage parasitaire d' <i>Endolimax nana</i> ..	83
b) Signification clinique	84

N. <i>Dientamoeba fragilis</i> et SII.....	86
1) Aspects morphologiques du parasite	86
2) Rapports des études	87
O. <i>Entamoeba coli</i> et SII	90
1) Aspects morphologiques	90
2) Rapports des études	92
P. <i>Chilomastix mesneli</i> et SII	93
1) Aspects morphologiques	93
2) Rapports des études	94
Q. <i>Entamoeba histolytica</i> et SII.....	94
R. <i>Giardia</i> et SII	96
S. <i>Autres protozoaires et SII</i>	97
T. <i>Helminthes et SII</i>	97
U. <i>Limites de notre étude</i>	98
CONCLUSION	99
RESUME	101
BIBLIOGRAPHIE	112

ABREVIATIONS

AB	: acides biliaires
ADN	: acide désoxyribonucléique
ARN	: acide ribonucléique
B.HOMINIS	: Blastocytis hominis
C.MESNELI	: Chilomastix mesneli
CCK	: cholécystokinine
CI	: cystite interstitielle
CRF	: Corticotropin Releasing Factor
D.FRAGILIS	: Dientamoeba fragilis
E. histolytica	: Entamoeba histolytica
E.COLI	: Entamoeba coli
E.NANA	: Endolimax nana
EF-2	: facteur d'élongation 2
FM	: fibromyalgie
Fodmaps	: Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides, And Polyols
Gos	: galacto-oligosaccharides
Hsp70	: heat shock proteins
IC	: intervalle de confiance
MICI	: maladie inflammatoire chronique l'intestin
MIF	: merthiolate, formol, iode,
MZ	: métronidazole
PCR	: polymérase chain reaction
Récepteur 5 ht3	: récepteur 5-hydroxytryptamine 3

RR	: risque relatif
SFC	: syndrome de fatigue chronique
SII	: syndrome de l'intestin irritable
SII-C	: syndrome de l'intestin irritable avec constipation prédominante
SII-D	: syndrome de l'intestin irritable avec diarrhée prédominante
SII-M	: syndrome de l'intestin irritable mixte
SII-NC	: syndrome de l'intestin irritable non classé
SII-PI	: syndrome de l'intestin irritable post-infectieux
ssu rRNA	: petite sous -unité de l'ARN ribosomal
ST	: sous type
STS	: Séquence Tagged Site

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : répartition des espèces parasitaires en fonction du type SII

Tableau2 : critères majeurs et mineurs du syndrome de fatigue chronique

Tableau3 : critères diagnostiques de la cystite interstitielle

Tableau4 : régime pauvre en FODMAPs

Tableau5 : ensemble des études ayant étudié l'association entre *B.hominis* et SII

Tableau6 : tableau montrant l'échec de certaines molécules dans le traitement de patients porteurs de SII et *Blastocystis hominis*

Tableau 7 : molécules ayant prouvé leur efficacité dans le traitement des patients porteurs de SII et *Blastocystis hominis*

Tableau8 : les études ayant recherché une association entre le SII et *Dientamoeba fragilis*

Tableau9 : principaux parasites pouvant être retrouvés dans les selles

LISTE DES GRAPHIQUES ET FIGURES

Graphique 1 : répartition des cas avec SII en fonction du sexe

Graphique2 : répartition des cas selon le type de SII

Graphique 3 : répartition des parasites intestinaux chez les patients atteints de SII

Graphique4 : répartition des parasites intestinaux chez le groupe témoin

Figure1 : schéma résumant la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable

Figure2 : échelle de Bristol

INTRODUCTION

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est le premier diagnostic posé par les médecins généralistes et les gastro-entérologues en termes de prévalence. Il fait partie des troubles fonctionnels digestifs et est défini par des critères cliniques qui ont évolué avec le temps, les derniers en date étant les critères de Rome IV :

Douleur abdominale survenant au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois associée à deux des critères suivants :

- En relation avec la défécation
- Associée à une modification de la fréquence des selles
- Associée à une modification de la consistance des selles

Ainsi, on peut définir 4 sous types SII :

- SII-Constipation
- SII-Diarrhée
- SII-Mixte
- SII non classé

Il s'agit d'une affection multifactorielle.

L'accent a été mis au début sur les troubles de la motricité digestive, puis sur l'hypersensibilité viscérale. Les perturbations des voies neuro-immuno-hormonales bi-directionnelles qui connectent le système nerveux central au système nerveux entérique ont été aussi mis en cause. Enfin, le rôle d'un état inflammatoire intestinal a minima avec des perturbations de l'immunité digestive étaient également considérés comme facteurs étiologiques, sans oublier le rôle du stress et de l'alimentation. Ces différents facteurs sont impliqués à des degrés divers selon les malades dans la genèse de la symptomatologie. De façon plus récente, l'attention s'est portée sur le rôle de l'écosystème intestinal dans les troubles du transit mais aussi dans le déclenchement et l'entretien de la douleur abdominale et la survenue d'une production locale de cytokines pro-inflammatoires sans lésion de la muqueuse.

Les arguments qui envisagent alors l'implication de la flore intestinale sont de plusieurs ordres :

Tout d'abord, la physiologie digestive est influencée par la composition qualitative et quantitative des bactéries de la flore intestinale, ensuite des différences de cette composition ont été observées entre patients atteints du syndrome de l'intestin irritable et sujets contrôles. Enfin, chez certains patients, le SII apparaît au décours d'une gastro-entérite aigue.

La flore intestinale a un effet sur la sensibilité et la motricité digestive, ces deux phénomènes seront détaillés par la suite. En effet, chez les animaux dépourvus génétiquement de cette flore, plusieurs anomalies digestives ont été démontrées : une gastroparésie, un transit dans le grêle significativement ralenti, une importante dilatation caecale ⁱ. La reconstitution de la flore s'est associée à la réapparition d'une motricité grêlique. Elle provoque également l'expression accrue d'enzymes impliqués dans la synthèse de neuro-modulateurs et la stimulation de la synthèse de protéines musculaires spécifiques.

Ces effets pourraient découler de l'activité catabolique que la flore, essentiellement colique, exerce vis-à-vis de nombreux substrats exo ou endogènes.

Les produits de la fermentation colique, gaz et acides gras à chaînes courtes, modulent également la motricité digestive, notamment au niveau de la région iléo-colique, affectant le fonctionnement des cellules épithéliales et immunitaires intestinales, et peuvent influencer la sensibilité digestive avec l'apparition parfois d'une hypersensibilité ⁱⁱ.

Comme nous l'avons mentionné un peu plus en haut, certains SII succèdent à une infection intestinale initiale, l'existence de ce syndrome post infectieux est désormais admise ^{iii, iv}. Il peut succéder à une infection bactérienne (salmonellose, shigellose, gastro-entérite à campylobacter) mais aussi parasitaire ^v.

A ce propos, des études faites au Mexique, Pakistan, ainsi que dans d'autres pays ont suggéré une association entre le portage parasitaire intestinal et le SII.

Nous avons essayé à travers notre étude de comparer le portage parasitaire intestinal chez des patients atteints de SII à celui d'un groupe témoin fait de cuisiniers afin de vérifier l'existence ou non de cette association.

I-PATIENTS ET METHODES

1. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée en collaboration entre le service de parasitologie et de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 3 mois, entre juin 2017 et août 2017.

2. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients militaires et civils répondant aux critères de ROME IV vus en consultation de gastro-entérologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Pour ce qui est des témoins nous avons extrait un échantillon de 200 personnes au hasard à partir d'une population de cuisiniers ayant bénéficié d'un examen parasitologique de selles, réalisé dans le cadre d'une visite systématique périodique.

3. Critères de non inclusion :

Nous n'avons pas inclus dans notre étude des cas consultant pour des pathologies digestives ne répondant pas aux critères de ROME IV et présentant des signes d'alarme nécessitant des investigations supplémentaires.

Nous n'avons pas inclus aussi, parmi le groupe témoin, les cuisiniers ayant réalisé un examen parasitologique des selles pour des fins diagnostiques.

4. Recueil des données :

La collecte des informations concernant les cas a été faite en assistant à la consultation de gastro-entérologie et en reportant toutes les informations nécessaires pour le diagnostic et pour les données sociodémographiques sur une fiche d'exploitation préétablie.

Les données concernant les témoins ont été recueillies à partir du registre du laboratoire de parasitologie.

5. Analyse des données :

La recherche des différentes associations a été faite grâce au test de FISHER sur le logiciel SPSS .

6. L'examen parasitologique des selles :

Cet examen a comporté :

Un examen macroscopique à l'œil nu précisant :

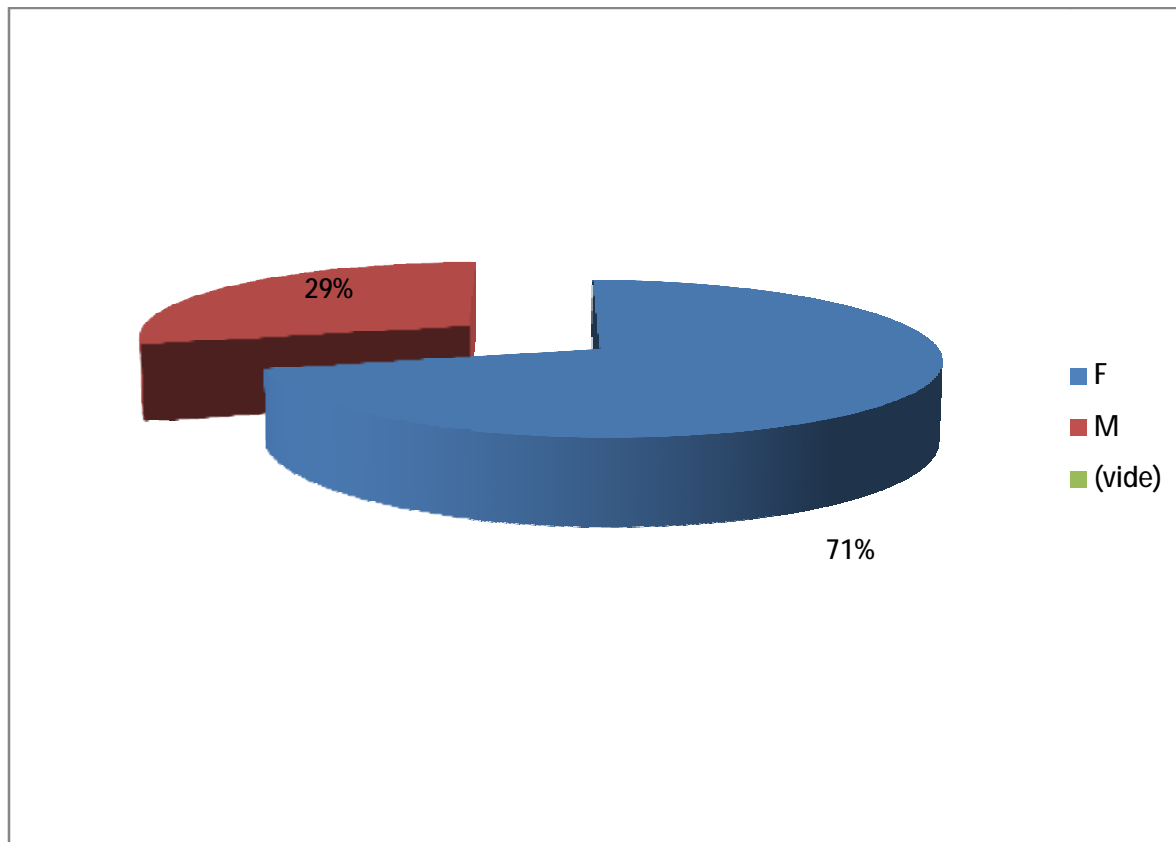
- La consistance des selles : dure, pâteuse, molle, semi-liquide ou liquide.
- La couleur : jaune, verdâtre ou brunâtre.
- La présence de sang, de glaire, de mucus ou de pus.
- La présence éventuelle d'éléments parasitaires (vers adultes, proglottis) décelables à l'œil nu.

Un examen microscopique à l'état frais entre lame et lamelle recherchant la présence d'hématies , de leucocytes ,d'éléments de la digestion , de cristaux de Charcot Leyden , de kystes, de formes végétatives et leurs modes de mobilités puis un examen après coloration au Lugol pour mieux voir la chromatine des noyaux. Cet examen a été réalisé à l'aide de microscope au grossissement X100 puis X400.

Le test à la cellophane adhésive (scotch test anal) à la recherche des œufs d'*Enterobius vermicularis* et les recherches spécifiques des cryptosporidies et microsporidies n'ont pas été faits. Les techniques d'enrichissement n'ont pas été faites pour tous les cas, d'ailleurs d'après notre expérience, elles peuvent faire disparaître (par destruction) *B. hominis* et *D. fragilis*

II- RESULTATS

1. Selon le sexe :



Graphique 1 : Répartition des cas avec SII en fonction du sexe

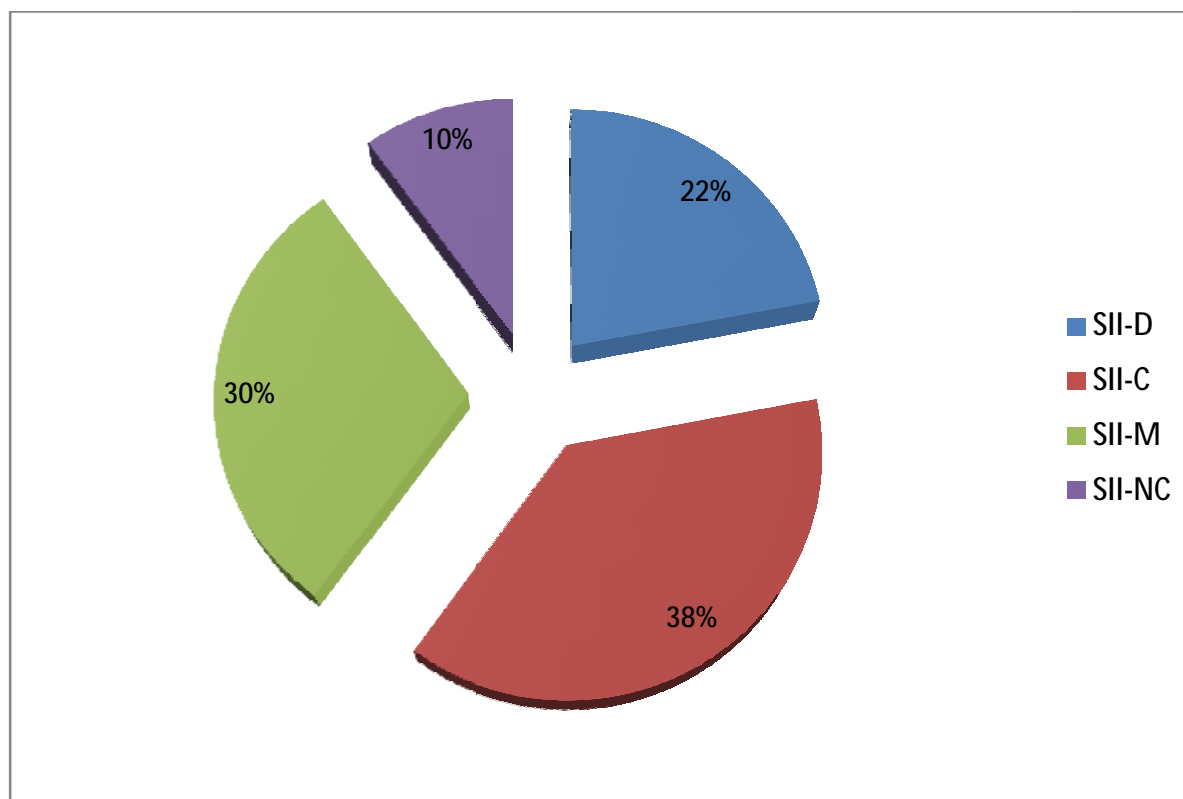
Le sex-ratio H/F était de 0,41. Il y avait une prédominance féminine.

2. Selon l'âge :

L'âge moyen des cas était de 42,25 ans. Extrêmes 17 et 80 ans.

L'âge des témoins n'était pas mentionné sur les registres du laboratoire.

3. Selon le type de SII (SII-D , SII-C, SII-M, SII-NC):



Graphique 2 : Répartition des cas selon le type de SII

*SII- D : SII avec prédominance de diarrhée

*SII-C : SII avec prédominance de constipation

*SII-M : SII mixte

*SII-NC : SII non classée

Les cas des SII avec constipation étaient les plus prédominants.

4. Répartition des parasites intestinaux retrouvés chez nos cas :

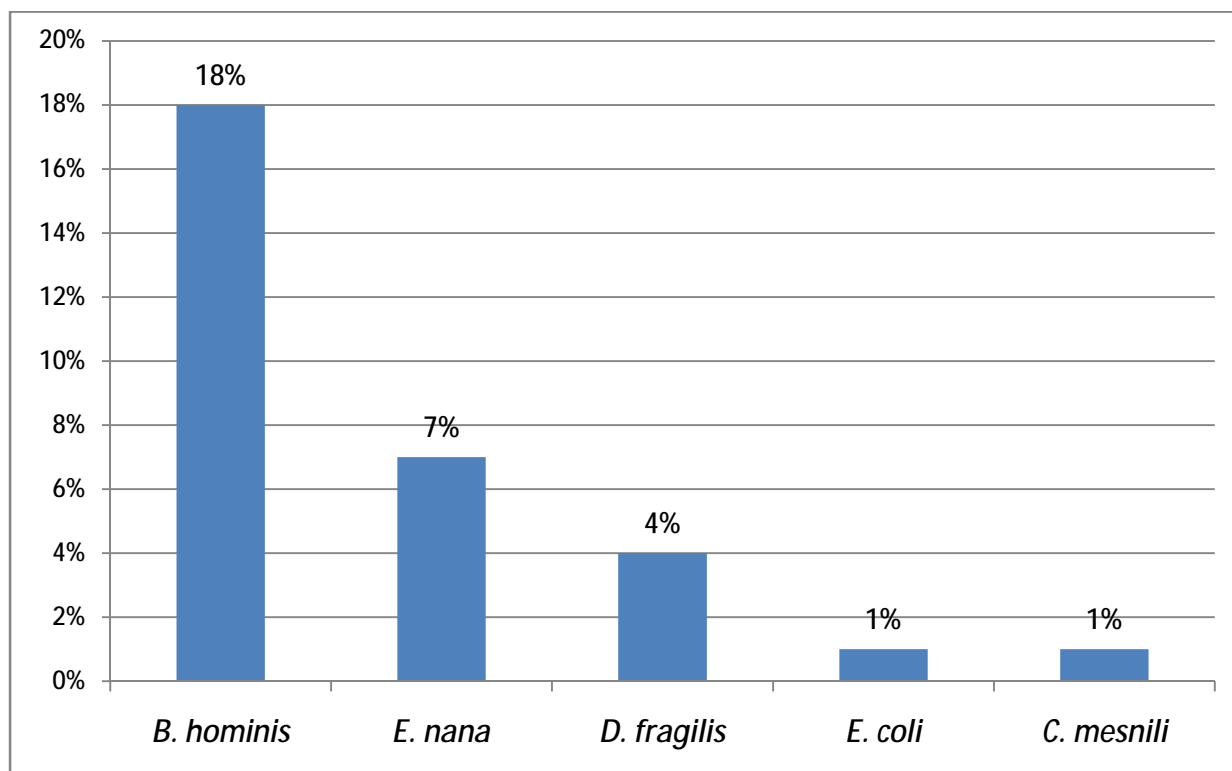
Parmi les 100 examens parasitologiques des selles (EPS) retenus, 28 étaient revenus positifs.

Le polyparasitisme a été observé chez 3 cas, ainsi nous avons colligé 31 parasites.

L'index parasitaire simple IPS = Nombre de cas parasités/nombre total de sujets x 100.

Pour nos cas, l'IPS = 28%.

La répartition des espèces parasitaires était comme ci-dessous :

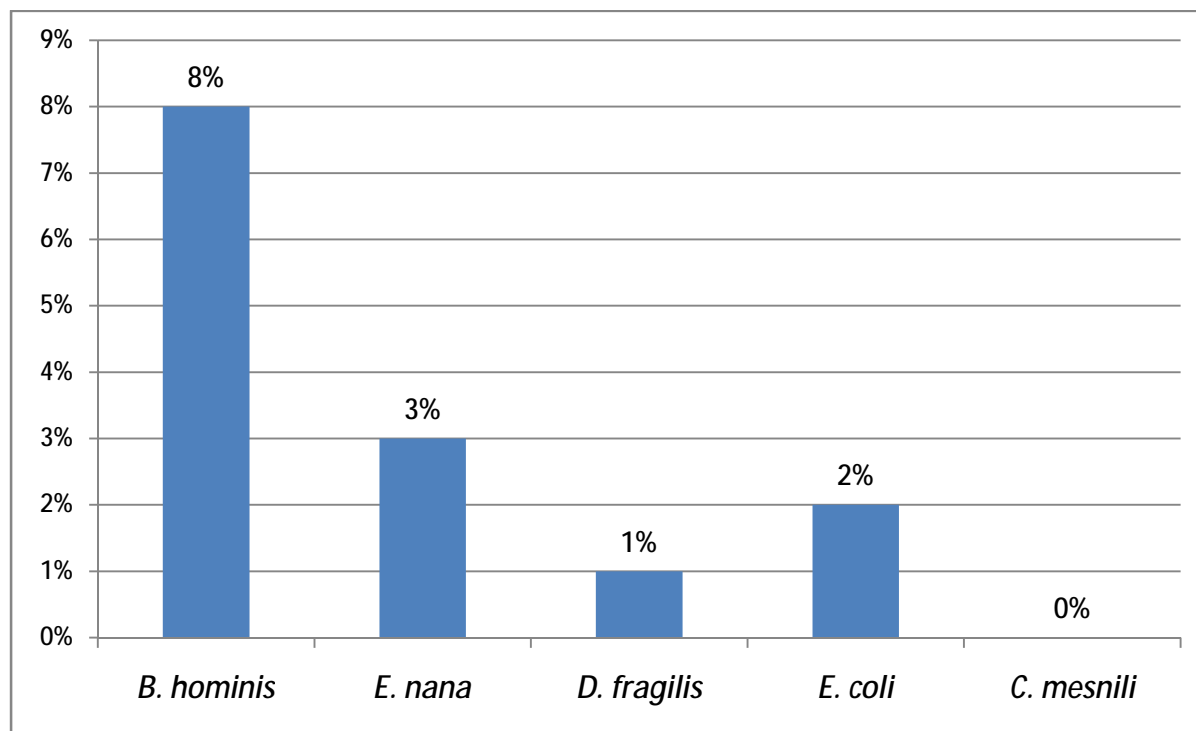


Graphique 3 : Répartition des parasites intestinaux chez les patients atteints de SII

Blastocystis hominis était donc le parasite le plus fréquent dans notre étude chez les cas.

5. Répartition des parasites intestinaux chez les témoins

Parmi les 200 cas de cuisiniers témoins, 28 cas avaient un EPS positif. Aucun cas de polyparasitisme n'a été observé parmi eux. L'IPS était de 8,5%. La répartition des espèces parasitaires était comme suit :



Graphique 4 : Répartition des parasites intestinaux chez le groupe témoin (cuisiniers)

B. hominis était toujours l'espèce la plus prédominante, suivie d'*E. nana*.

Le portage parasitaire intestinal d'une manière globale était nettement supérieur chez les cas avec SII comparativement à celui observé chez les témoins ($p < 0,001$).

De même le portage intestinal de *B. hominis* était supérieur chez les cas avec SII comparativement aux témoins ($p < 0,001$).

Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative du portage parasitaire intestinal d'*E. nana*, de *D. fragilis*, d'*E. coli* et de *C. mesnili* entre le groupe de cas avec SII et les témoins avec des valeurs de p qui étaient respectivement de 0,109 ; 0,176 ; 0,524 et 0,333.

6. Répartition du portage parasitaire intestinal selon le type de SII

Tableau 1 : Répartition des espèces parasitaires en fonction du type de SII

	Diarrhée	Constipation	Mixte	Non classé	Total
<i>Aucun parasite</i>	16	27	20	9	72
<i>B. hominis</i>	3	6	5	1	15
<i>E. nana</i>	1	3	3	0	7
<i>D. fragilis</i>	1	1	0	0	2
<i>C. mesnili</i>	0	0	0	0	0
<i>E. coli</i>	0	0	1	0	1
<i>B. hominis + D. fragilis</i>	0	1	0	1	2
<i>B. hominis + C. mesnili</i>	1	0	0	0	1
Total	22	38	29	11	100

Il n'y avait pas de relation statistiquement significative entre le portage parasitaire intestinal et le type de SII :

- La recherche de l'association portage parasitaire intestinal et diarrhée par le test de Fisher a donné une valeur $p=0,267$
- Portage parasitaire intestinal et constipation, $p=0,522$
- Portage parasitaire intestinal et SII-mixte, $p=0,420$
- Portage parasitaire intestinal et SII non classé, $p=0,354$

III- DISCUSSION

A. EPIDEMIOLOGIE :

1. PREVALENCE GLOBALE :

Les estimations de prévalence pour le SII varient considérablement à l'échelle internationale, d'un pays à l'autre et parfois même au sein du même pays. La plupart des études portant sur la prévalence du SII étaient des enquêtes communautaires, dont la majorité provenait d'Europe, d'Asie du Sud-est et d'Amérique du Nord. Souvent, des questionnaires postaux ou des entrevues téléphoniques invitaient les individus à signaler eux-mêmes les symptômes. Ces réponses étaient ensuite évaluées par les enquêteurs selon un ensemble de critères de diagnostic. D'autres études par contre demandaient aux participants s'ils étaient étiquetés porteurs du SII par un médecin.

Une méta-analyse a montré une estimation globale de la prévalence internationale du SII de 11,2% (intervalle de confiance [IC] à 95 % [9,8-12,8]), avec variation par région géographique, la plus faible en Asie du Sud (7,0%) et la plus élevée en Amérique du Sud (21,0%).

Une hétérogénéité considérable existe entre les études. Une partie de cela s'explique par les différences dans la méthodologie de l'étude et l'échantillonnage, comme décrit ci-dessus, et l'utilisation de différents critères diagnostiques pour définir le SII, plutôt qu'un marqueur biologique, qui peut également représenter une partie de la variation.

Les critères de Manning qui portaient auparavant le diagnostic du SII représentaient la prévalence déclarée la plus élevée, tandis que les critères de Rome sont associés à des estimations de prévalence plus faibles.

Une méta-analyse a montré que la prévalence ne variait pas de manière significative selon l'année civile au cours de laquelle les études ont été menées.

2. SEX-RATIO :

Dans la plupart des populations, les femmes signalaient plus de symptômes du SII que les hommes, indépendamment des critères diagnostiques employés. Les taux de femmes étaient environ 1,5 à 3 fois supérieurs à ceux observés chez les hommes. Nous avons relevé les mêmes constats dans notre étude. En effet le nombre de femmes était plus que le double du nombre des hommes atteints de SII.

À l'échelle internationale, la prévalence globale du SII chez les femmes serait 67% plus élevé que chez les hommes (OR= 1,67 IC à 95% [1,53-1,82]).

Cette différence relative reflète une différence absolue dans la prévalence d'un peu plus de 5% entre les sexes, avec une prévalence chez les femmes de 14,0% IC à 95% [11,0-16,0] comparativement à 8,9% chez les hommes IC à 95% [7,3-10,5].

En Asie du Sud, en Amérique du Sud et en Afrique, les taux du SII chez les hommes étaient beaucoup plus proches de ceux des femmes et, dans certains cas, plus élevés. Par conséquent, si la prévalence est stratifiée selon la région géographique, aucune différence de sexe significative ne peut être observée dans ces zones.

3. AGE :

Le SII survient dans tous les groupes d'âge, y compris les enfants et les personnes âgées, sans différence dans la fréquence des sous types selon l'âge avec une prépondérance des sujets de 40 à 50 ans ^{vi}.

Dans notre série l'âge moyen était de 42,25 ans incluse dans cette tranche d'âge.

4. STATUT SOCIOECONOMIQUE :

Une étude a suggéré que le SII était associé à un statut socioéconomique faible ^{vii}, c'était une constatation suite à la théorie selon laquelle les personnes dont le revenu est faible accèdent moins aux soins de santé, ont une qualité de vie

globale plus au moins mauvaise et seraient exposées à des facteurs de stress vitaux accrus ^{viii}. Cependant, d'autres suggèrent que le contraire est vrai et que le fait d'être dans un groupe socioéconomique plus élevé pendant l'enfance était associé à une prévalence plus élevée du SII (ix,x). De même, les domaines dans lesquels il y a une plus faible proportion de personnes employées dans le travail manuel avaient des taux de SII plus élevés. Il est suggéré que ce serait dû au niveau plus élevé de stress perçu par les personnes travaillant dans des rôles professionnels et de gestion ce qui est en faveur de l'argument selon lequel le SII est une maladie de l'industrialisation et de l'urbanisation et que les taux plus élevés actuellement signalés en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique seraient attribuables à une affluence accrue dans ces régions (xi ,xii). Cela pourrait être dû au fait que les personnes ayant un revenu plus élevé auraient plus accès aux soins de santé et la tendance à demander de l'aide et donc à recevoir un diagnostic ^{xiii},ce qui pourrait également refléter des choix diététiques différents ^{xiv}ou une plus grande internalisation du stress dans les groupes de gains supérieurs ^{xv}.

5. COÛT

En France, les coûts de santé directs étaient évalués entre 560 et 860 euros par patient et par an, principalement en examens complémentaires, avec des coûts indirects socio-économiques allant de l'équivalent au double^{xvi}. Compte tenu du nombre de sujets atteints, le coût pour la société est élevé.

B. CLASSIFICATION / NOSOLOGIE

Des critères de diagnostic du SII ont été établis lors des réunions de consensus d'experts. Des mises à jour ont eu lieu avec le temps, la dernière date de 2016.

- Critères de Manning 1978
- Critères de Kruis 1984
- Critères de Rome 1989 :
- Critères de Rome I 1992
- Critères de Rome II 1999
- Critères de Rome III 2006
- Critère de Rome IV 2016 :

Lors de l'établissement de ces derniers critères (ROME IV) ; les troubles fonctionnels digestifs ont été bien définis avec précision de leur cadre nosologique.

A: Troubles fonctionnels œsophagiens

- A1: « Pyrosis » fonctionnel (functional heartburn)
- A2: Douleurs thoraciques fonctionnelles d'origine œsophagienne présumée
- A3: Dysphagie fonctionnelle
- A4: Globus

B: Troubles fonctionnels gastro-duodénaux

- B1: Dyspepsie fonctionnelle
- B1a: Syndrome de « détresse » post prandiale
- B1b: Syndrome de douleur épigastrique
- B2: Eructations
- B2a: Aérophagie
- B2b: Eructations excessives non spécifiques

- B3: Nausées et vomissements
- B3a: Nausée chronique idiopathique
- B3b: Vomissements fonctionnels
- B3c: Syndrome de vomissements cycliques
- B4: Syndrome de rumination

C: Troubles fonctionnels intestinaux

- C1: Syndrome de l'intestin irritable
- C2: Ballonnements fonctionnels
- C3: Constipation fonctionnelle
- C4: Diarrhée fonctionnelle
- C5 : Troubles fonctionnels intestinaux non spécifiques
- D: Syndrome de douleur abdominale fonctionnelle
- E: Troubles fonctionnels vésiculaires et oddiens
 - E1: Troubles fonctionnels vésiculaires
 - E2: Troubles fonctionnels oddiens biliaires
 - E3: Troubles fonctionnels oddiens pancréatiques

F : Troubles fonctionnels ano-rectaux

- F1: Incontinence fécale fonctionnelle
- F2: Douleur ano-rectale fonctionnelle
 - F2a: Proctalgie chronique
 - F2a1: Syndrome des releveurs de l'anus
 - F2a2: Douleur ano-rectale fonctionnelle non spécifique
 - F2b: Proctalgie fugace
- F3: Troubles fonctionnels de la défécation
 - F3a: Défécation dyssynergique
 - F3b: Poussée défécatoire inadéquate

C. PHYSIOPATHOLOGIE :

La physiopathologie du SII est multifactorielle, s'organisant autour de deux grands axes : périphérique et central.

1. Les troubles de la motricité :

À la fin des années 70, les enregistrements des activités manométriques et électromyographiques dans le colon distal mettaient en évidence une activité phasique marquée par des bouffées de contractions à un rythme de 3 cycles par minute, aspect alors considéré comme un marqueur biologique du SII ^{xvii}. Cependant cette anomalie a également été enregistrée chez le sujet sain, notamment lors de certaines stimulations (distensions rectales par un ballon), et chez certains patients psychiatriques sans troubles digestifs. Ceci suggère que cette activité rythmique pourrait être secondaire à certains statuts émotionnels ou au système nerveux végétatif ^{xviii}.

Les malades avec un SII à prédominance de constipation présentaient une réponse contractile particulièrement exagérée au repas et à différents stimuli (injection de cholécystokinine (CCK), perfusion intradigestive d'acides biliaires, ou distension du rectum) ^{xix}.

Des anomalies motrices ont également été mises en évidence au niveau de l'intestin grêle. Les tracés montraient une fréquence anormalement élevée de courtes salves de contractions survenant typiquement toutes les minutes dans le jéjunum (rythme-minute), et/ou des contractions de grande amplitude et de durée prolongée dans l'iléon. Ces aspects étaient contemporains dans 60 % des cas de crampes abdominales. Initialement ces anomalies ont également été considérées comme spécifiques du SII ^{xx} Par la suite, elles ont été enregistrées chez les malades porteurs de pseudo obstruction intestinale chronique, de grêle radique, ou d'obstacles mécaniques.

Dans le SII, ces troubles moteurs seraient provoqués par une hyperréactivité de l'intestin grêle à différents stimuli (tests de stress et injection de CCK) et pendant le sommeil^{xxi} ^{xxii}. Cette hyperréactivité se manifeste par d'autres réponses exagérées : sécrétoire gastrique, motrice œsophagienne, motrice vésicale ^{xxiii} .

Si les anomalies motrices phasiques ont été décrites depuis de nombreuses années, les anomalies des variations toniques intestinales dans le SII sont moins bien connues. La réponse tonique du sigmoïde au repas pourrait être altérée chez les malades porteurs d'un SII ^{xxiv}. La correction de cette anomalie par un agoniste des récepteurs 5-HT₄ (5 hydroxy-tryptamine 4) à la sérotonine, était associé à une amélioration symptomatique chez les malades porteurs d'un SII à prédominance de constipation ^{xxv}.

Ces études ont plaidé pour la participation des anomalies du tonus digestif dans la genèse des symptômes.

2. L'hypersensibilité viscérale :

Les informations sensorielles perçues au niveau du tube digestif sont transmises vers la moelle épinière et le cerveau. A chacune des étapes de la transmission, elles peuvent déclencher des réflexes et des ressenties de façon consciente.

A l'origine de cette hypothèse, une expérience en 1973 montrait qu'une distension rectale effectuée par un ballonnet entraînait une douleur abdominale chez 55 % patients ayant le SII alors que les sujets sains ne percevaient qu'une discrète gêne dans 5 % des cas.

Des récepteurs 5 HT₃ sont présents dans une variété de neurones contenus dans la paroi intestinale. Certains de ces neurones sont intrinsèques et gèrent les activités motrices et la sécrétion gastro-intestinale.

D'autres de ces neurones sont extrinsèques, sensoriels et agissent sur le système nerveux central et sont responsables de sensations de douleur et /ou de distension abdominales.

Une hypothèse suppose l'existence chez les personnes atteintes de SII d'une libération excessive de 5 HT 3 ou d'une augmentation de la sensibilité aux niveaux préexistants de 5 HT3. Cela serait suivi d'une hyper activation des récepteurs du 5HT3 sur les neurones de la paroi colique et secondairement de l'exacerbation des réflexes et de la perception anormale des stimuli physiologiques.

Il existe des preuves d'une atteinte centrale. Le pet scan et l'IRM fonctionnelle ont montré lors de l'épreuve de distension rectale que certaines zones corticales sont préférentiellement et davantage activées chez les patients ayant le SII que chez les sujets témoins.

Ainsi, l'hypersensibilité peut résulter de plusieurs mécanismes :

- Sensibilisation des neurones afférents primaires de la paroi digestive
- Recrutement de nocicepteurs normalement silencieux
- Hyperexcitabilité des neurones de la corne postérieure de la moelle
- Troubles de l'intégration des messages sensitifs d'origine digestive au niveau supra-spinal/central

3. Troubles psychologiques :

Les stress jouerait un rôle important dans l'apparition et/ou l'entretien du SII. Certains événements antérieurs semblent plus fréquents en cas du SII, en particulier abus sexuels ou psychiques^{xxvi}.

Certains profils psychologiques sont souvent notés en cas du SII : dépression, anxiété, hypochondrie. Ces facteurs psychologiques pourraient moduler l'expression clinique des anomalies sensitives.

4. L'axe cerveau- intestin :

C'est la théorie la plus récente. Il existerait une hyper vigilance de l'axe cerveau -intestin.

Les liens du tube digestif avec le système nerveux central (SNC) passent par :

- La moelle épinière, via les fibres sympathiques afférentes véhiculant la sensibilité douloureuse.
- Le bulbe, via le nerf vague.
- Les organes circumventriculaires qui sont localisés en dehors de la barrière hémato-encéphalique.

A partir de ces 3 portes d'entrée, le système nerveux central intègre l'information provenant du tube digestif. Puis se produit une réponse adaptative via le système nerveux autonome, le système limbique et l'axe hypothalamo-hypophyso -surrénalien (axe corticotrope). Le CRF (Corticotropin Releasing Factor) jouerait un rôle clef.

5. Infection / Inflammation de bas grade :

Le SII peut apparaître à distance d'un épisode de gastro-entérite dans 10% à 20 % des cas. Cela est indépendant de l'agent infectieux initial. Ainsi ; l'inflammation engendrée par l'infection serait le stimulus qui perturbe de manière durable la fonction sensori-motrice du tube digestif.

Cette inflammation colique pourrait persister à bas bruit, sans lésion visible en histologie, avec recrutement de mastocytes muqueux et sous muqueux, activés qui, en se dégranulant, recruteraient des nocicepteurs normalement silencieux, avec apparition d'une hypersensibilité viscérale.

6. Le microbiote intestinal :

Les dix dernières années marquent l'explosion des publications sur le « microbiote » intestinal, en physiologie comme en pathologie, sur modèles animaux ou chez l'homme. Nous y avons appris que nous ne sommes qu'à 10 % humains, (dix fois plus de bactéries dans un tube digestif que de cellules dans notre organisme) et que ce que nous pensions être un simple amas de microbes est un véritable écosystème organisé. Le microbiote humain est constamment représenté par trois phylums quantitativement majoritaires parmi les 10 retrouvés dans le côlon : les firmicutes, actinobactéries et bacteroidetes. Les arbres phylogénétiques complexes et parfois indigestes qui accompagnent ces publications sont des données taxonomiques, qui résument un constat : elles sont essentiellement descriptives et résument la difficulté des chercheurs à passer de cette approche presque « botanique », à l'étude des fonctions in vivo réelles du microbiote «organe». Car si tout le monde s'accorde à dire que le microbiote intestinal est un «organe», une fois ceci écrit, toute la difficulté est d'étudier les fonctions physiologiques d'un organe qui n'est pas vital, dont la consistance et la composition se modifient le long du tube digestif, avec l'alimentation, avec l'âge, qui se compose de centaines de types cellulaires différents dont 80 % sont incultivables in vitro ^{xxvii}et dont les conditions réelles de vie sont l'anaérobiose stricte et certainement pas une boîte de Pétri qui, si elle est utile pour identifier un pathogène, est une utopie microbiologique quand il s'agit de travailler sur un écosystème redoutablement complexe.

Dysbiose et syndrome de l'intestin irritable :

Au cours du SII, l'écosystème intestinal peut être quantitativement et/ou qualitativement différent de celui de sujets témoins :

o Modifications quantitatives:

L'hypothèse d'une pullulation bactérienne dans le grêle est avancée, sur la base des résultats anormaux de tests respiratoires démontrant une production

importante et précoce d'hydrogène après charge en lactulose ou en glucose. Cette production accrue d'hydrogène et de méthane s'explique par l'extension de la zone de fermentation des résidus glucidiques au delà du côlon, dans l'iléon et même le jéjunum distal. Cette pullulation favoriserait l'apparition d'une inflammation intestinale et déclencherait des troubles moteurs grêliques. Le gaz majoritairement produit influencerait le profil symptomatique des malades avec une production accrue de méthane particulièrement fréquente chez les patients décrivant un SII avec constipation chez qui une corrélation positive entre la quantité de méthane produite et la sévérité du ralentissement du transit a été rapportée. Cette hypothèse d'une colonisation bactérienne s'est trouvée renforcée par la démonstration d'une amélioration symptomatique significative après un traitement de dix jours par un antibiotique, essentiellement la néomycine ou la rifaximine. La réduction de l'inconfort abdominal et des troubles du transit concernait surtout les malades très méthano-producteurs avant le traitement antibiotique^{xxviii}.

- Les anomalies qualitatives du microbiote :

L'efficacité des techniques de séquençage des génomes bactériens et notamment la détection de la fraction 16S ribosomale par rapport aux techniques de culture (80% des espèces bactériennes ne sont pas cultivables) permettraient dorénavant d'obtenir des données beaucoup plus fiables sur la composition du microbiote au cours du SII.

Un excès de firmicutes (*Faecalibacterium...*) est l'anomalie la plus constamment rapportée^{xxix}, soit comme unique différence, soit en association avec une réduction des bactéroïdètes (*Bacteroides*, *Alistipes*). Une augmentation du rapport Firmicutes/ Bactéroïdètes a été notamment décrit chez les malades souffrant d'un SII avec constipation, en association avec un état dépressif. L'étude de la flore au contact de la muqueuse, a révélé chez les malades souffrant d'un SII diarrhéique, une augmentation des bactéroïdes et des clostridia, associée à une réduction des bifidobactéries.

7. Rôle de l'alimentation :

Les patients remarquent souvent eux-mêmes un lien temporel ou une exacerbation des symptômes en rapport avec l'alimentation. Ainsi dans une étude réalisée en Suède chez 330 patients, 64% des patients déclaraient que leurs symptômes étaient en relation avec l'alimentation (pour 28 % les symptômes survenaient dans les minutes suivant le repas et pour 93% dans les 3 heures suivant le repas) ^{xxx}.

Dans cette même étude ; 51% des patients identifiaient un aliment responsable et les aliments qui donnaient le plus fréquemment des symptômes digestifs étaient des produits d'origine animale : la crème 37% , le plus souvent responsable de douleurs et selles liquides , le lait 30%, les fruits végétaux : le chou 57%, l'oignon 56% ,les pois et haricots 46% le plus souvent responsables de gaz, de douleur et de distension , parmi les autres produits on retrouvait : les épices fortes 45% , les aliments frits 44%, la pizza 44% ; les produits fumés 35%, l'alcool 33% et le café.

L'influence de l'alimentation a été également suggérée par les résultats d'une étude rétrospective japonaise qui a montré le bénéfice du jeûne pendant 10 jours suivi d'une réalimentation par rapport à un traitement standard sur différents symptômes digestifs et sur la qualité de vie ^{xxxii}.

Dans une autre enquête japonaise réalisée sur internet chez 15000 participants et qui avait identifié un SII chez 13.1% des sujets, la consommation régulière de 3 repas quotidiens était plus rare chez les SII symptomatiques que chez les non symptomatiques. Une appétence pour la viande et la consommation de légumes était inférieure chez les sujets atteints de SII symptomatiques ainsi que l'existence d'un bon appétit régulier (28% SII symptomatiques contre 45% des non symptomatiques) ^{xxxiii} .

8. Fructose et FODMAPs :

Récemment, des études menées en Australie ont montré que certains sucres et hydrates de carbone (fructose, édulcorants type sorbitol), dits fermentescibles (« Fermentable Oligo-, Di-, and Monosaccharides, And Polyols » ou FODMAPs), utilisés notamment par l'industrie agroalimentaire, mais également présents sous forme naturelle dans de nombreux aliments, pouvaient favoriser les symptômes du SII, par un effet osmotique au niveau iléal, et par une modification de la production de gaz par les bactéries au niveau colique ^{xxxiii}.

Le fructose est présent dans les pommes, les poires, le miel, les jus de fruits, les fruits secs. Le lactose est présent dans le lait et les produits laitiers. Les polyols sont souvent ajoutés dans les préparations industrielles, notamment hypocaloriques. Les galactanes (galacto-oligosaccharides ou GOS) et les fructanes (fructo-oligosaccharides ou FOS) sont présents dans les préparations à base de farine mais aussi dans certains légumes. Une malabsorption d'au moins un de ces sucres est très fréquente, notamment en cas de SII.

Compte tenu des mécanismes en cause, cela devrait logiquement concerner plus de patients avec SII-D ou SII-Mixte que des patients avec SII-C.

Un essai randomisé Australien, réalisé chez 41 patients avec SII, a évalué l'effet sur les symptômes digestifs de conseils diététiques orientés vers une alimentation pauvre en glucides fermentescibles avec diminution des aliments riches en fructane (farine et oignons), en GOS (légumes), en polyols (poires), en lactose et en fructose ^{xxxiv}.

L'avis des patients était recueilli avant le régime et 4 semaines après son début.

L'amélioration de l'ensemble des symptômes, notamment du ballonnement, des borborygmes et des émissions urgentes était plus fréquente dans le groupe

bénéficiant de conseils que dans le groupe placebo (68 % contre 23 %). Cette intervention était associée à des modifications du microbiote (diminution des concentrations et proportions de bifidobactéries) ^{xxxv}.

Une autre étude réalisée en Angleterre chez 82 patients avec SII, dont 40 % ayant une constipation initiale, a montré un bénéfice d'un régime pauvre en FODMAPs sur un score global de symptômes, sur les ballonnements, les douleurs abdominales et des flatulences mais pas sur la constipation par rapport à des conseils diététiques standards^{xxxvi}.

En France, la part des FODMAPs dans l'alimentation des sujets sains ou des patients avec SII n'a pas été évaluée et ces résultats ne sont pas extrapolables, car il existe des différences importantes dans l'alimentation entre pays différents et notamment entre la France et la Grande Bretagne ou l'Australie.

Dans une autre étude randomisée Australienne réalisée chez 30 patients dont 13 avec SII-C, la consommation moyenne de FODMAPs était autour de 16 g par jour sans différence entre les patients avec SII et les sujets sains.

L'effet du régime pauvre en FODMAPs (moins de 0,5 g par repas) entraînait également une amélioration sur un score global ainsi que sur les douleurs, les ballonnements et les gaz. Cette amélioration semblait concerner tous les sous-types de patients, aussi bien SII-D que SII-C, mais des modifications plus objectives des selles (nombre, consistance, poids des selles et contenu en eau des selles) n'étaient obtenues que chez les patients avec SII-D ^{xxxvii}.

Le principal obstacle de ce régime est l'observance à long terme car il nécessite une éducation complexe pour reconnaître les FODMAPs et évaluer leur charge dans l'alimentation.

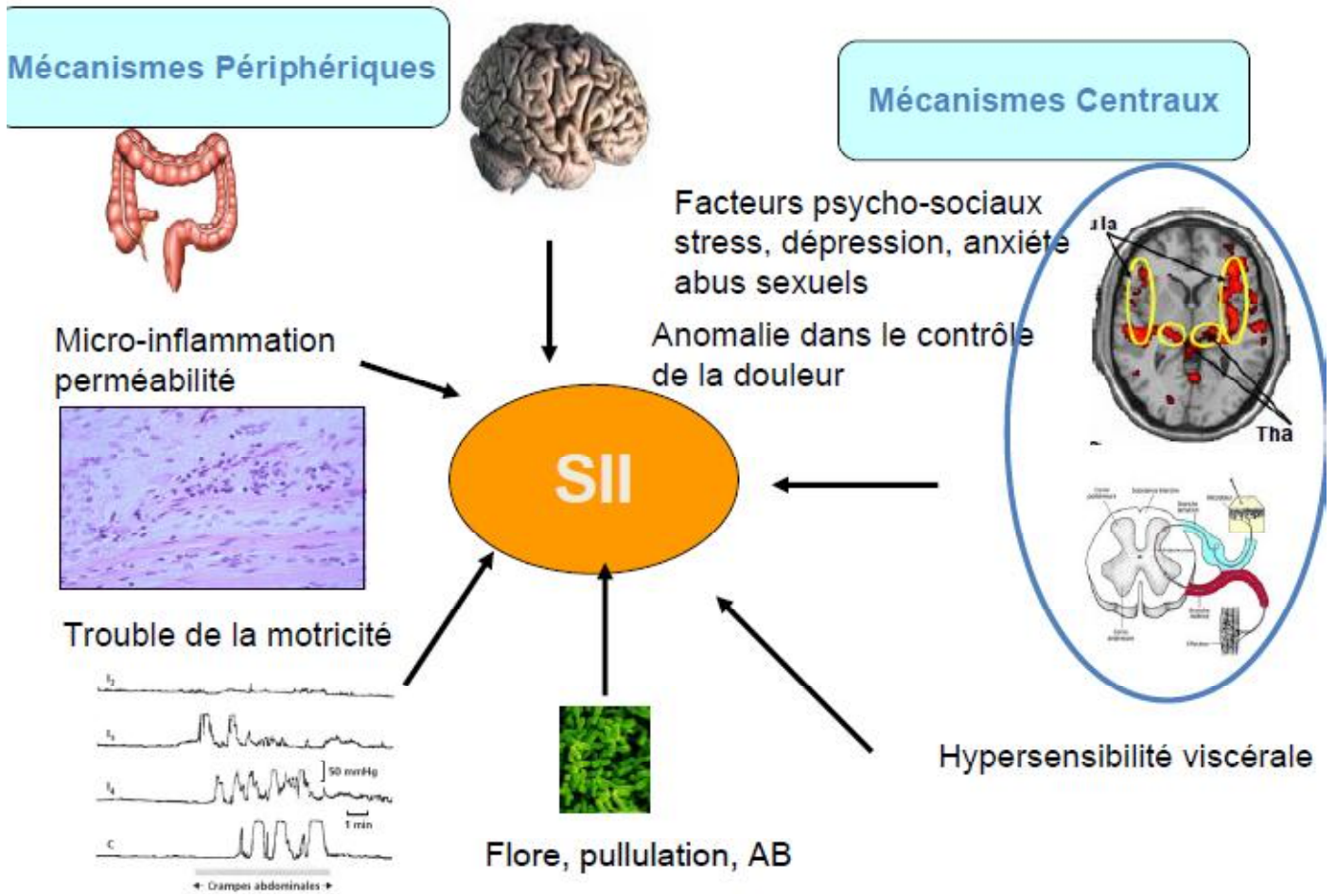


Figure 1 : schéma résumant la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable

D. Diagnostic clinique :

Le signe cardinal du SII est la douleur abdominale.

Selon Rome IV :

C'est une douleur qui survient au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois associées à au moins deux des points suivants :






- En relation avec la défécation
- Associée à une modification de la consistance ou de la fréquence des selles (figure 2)

La présence de signes cliniques d'alarme doit faire rechercher une pathologie organique :

- Age supérieur à 50 ans
- La présence de sang dans les selles ou d'anémie
- Des symptômes nocturnes
- Un amaigrissement
- Une apparition /modification récente des symptômes

Les comorbidités associées au SII peuvent également orienter vers ce diagnostic :

- Fibromyalgie
- Cystite interstitielle
- Syndrome de fatigue chronique
- Ou de formes de chevauchement comme la dyspepsie

Type 1		Dur, séparé en morceaux, comme les noix (difficile de passer)	Constipation: Diète trop faible en fibres (ajouter des prébiotiques) et flore bactérienne très pauvre (ajouter des probiotiques)
Type 2		En forme de saucisse, mais grumeleuse (difficile de passer)	
Type 3		Comme une saucisse, mais avec des fissures sur sa surface	
Type 4		Comme une saucisse ou un serpent, mais lisse et douce	Optimales
Type 5		Morceaux mous aux bords bien définis (passe facilement)	
Type 6		Morceaux déchiquetés, agglomérés en une matière pâteuse	Acceptables si présence d'hémorroïdes, fissure anale ou incapacité d'atteindre les selles sans aide de laxatifs.
Type 7		Fade, humide, aucun morceau solide Entièrement liquide	Diarrhée

Source : Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time, Lewis SJ, Heaton KW, Scand J Gastroenterol, 1997 Sep;32(9):920-4.

Figure 2 : Echelle de BRISTOL

E. CORRELATION ENTRE LA PHYSIOPATHOLOGIE ET LA CLINIQUE

1. Les troubles du transit : diarrhée et constipation

Les études couplant scintigraphie et manométrie ont montré que les malades atteints d'un SII à prédominance diarrhéique ont un transit colique plus rapide et une fréquence plus élevée des ondes propagées, que les malades constipés. A l'opposé, les malades avec un SII à prédominance de constipation ont le plus souvent un transit lent et des ondes de contraction non propagées ou rétrogrades^{xxxviii}. Des constatations identiques ont été effectuées au niveau de l'intestin grêle^{xxxix}.

Une hypersensibilité viscérale est plus souvent mise en évidence chez les malades ayant un SII à forme diarrhéique prédominante et inversement, certains patients constipés ont une diminution de la sensibilité rectale^{xl}.

Les manifestations cliniques provoquées par les distensions rectales n'étaient pas les mêmes dans les deux sous groupes de SII : le symptôme prédominant est la sensation de crampe pour le versant constipation et une impériosité défécatoire pour ceux à prédominance diarrhéique^{xli}.

Les études ultérieures de corrélation entre les troubles de la sensibilité rectale et les troubles du transit ont donné lieu à des résultats difficiles à interpréter voir contradictoires. Ainsi, dans l'étude de Kuiken et al. , la prévalence d'une hypersensibilité recherchée par distension rectale était identique entre les SII à prédominance diarrhéique ou avec constipation^{xlii}. Ces différences dépendent grandement des sous-groupes de patients et des modes de distension utilisés dans les études. Lorsque la distension est iso volumétrique, les seuils de perception de la douleur et de la nécessité de déféquer sont présents pour des volumes plus bas chez les malades à tendance diarrhéique^{xliii}; les malades atteints d'une constipation de progression présentaient une hypersensibilité à la distension lente avec un seuil de sensibilité plus élevé à la distension phasique, que les patients présentant une dyschésie.

2. La douleur

Les relations entre les données physiopathologiques et les douleurs abdominales ou pelviennes sont moins claires. Les enregistrements prolongés ont parfois mis en évidence des corrélations temporelles entre la survenue de douleurs et de contractions de forte amplitude dans l'iléon et dans le rectum ^{xliv}. Les tensions engendrées par ces ondes de forte amplitude pourraient entraîner une douleur dans un colon hypersensible. Cependant de telles ondes de fortes amplitudes peuvent survenir chez des sujets sains en dehors de tout phénomène douloureux.

Les relations entre douleurs abdominales ou pelviennes et hypersensibilité digestive ne sont pas aussi claires que ne le suggèrent les études physiopathologiques^{xlv}. Les douleurs rapportées par les malades semblent être plus souvent corrélées à des tableaux psychologiques qu'à une hypersensibilité rectale ^{xlvi}.

3. Le ballonnement et la distension abdominale

La sensation de ballonnement est également une gêne très invalidante pour les malades atteints de SII. Agrawal et al. ont particulièrement étudié ce phénomène par l'utilisation d'un pléthysmographe permettant de mesurer la distension abdominale. Ainsi, parmi les patients se plaignant de ballonnement, seul 48 % présentaient une réelle distension abdominale. Dans le sous-groupe des patients sans distension abdominale, le barostat rectal retrouvait un abaissement du seuil douloureux et ceci de façon significative par rapport au groupe avec ballonnements et distension abdominale ^{xlvii, xlviii}. Ceci traduit la participation d'une hypersensibilité digestive chez les malades se plaignant de ballonnement sans distension abdominale objective.

Le ballonnement et la distension abdominale ne sont pas discriminatif d'un sous groupe de SII mais il existe une corrélation entre la sévérité du ballonnement et le degré de distension abdominale dans le sous-groupe constipation.

F. Examens complémentaires : « Savoir ne pas prescrire » d'examens :

Les examens complémentaires, biologiques et morphologiques, doivent être réalisés avec discernement, leur rentabilité diagnostique est faible chez des patients répondant aux critères de Rome.

- Aucun examen complémentaire ne permet d'affirmer la maladie
- Ils sont essentiellement réalisés pour éliminer une pathologie organique
- Ils ne doivent pas être répétés inutilement chez les patients

Le bilan sanguin :

- Il est normal en cas de SII
- On peut le réaliser pour éliminer une pathologie organique :
 - ü Une NFS à la recherche d'une anémie
 - ü Un dosage de la CRP à la recherche d'un syndrome inflammatoire
 - ü Un dosage de la TSH (en cas de SII-D) pour éliminer une hyperthyroïdie
 - ü Un dosage des anticorps anti-transglutaminases (en cas de SII-D) pour éliminer une maladie cœliaque.

La coprologie fonctionnelle, ou la coproculture ne sont pas recommandés.

L'examen parasitologique des selles est utile en cas de forme de SII-D à début brutal pour éliminer une lambliaose qui peut persister.

La coloscopie :

Ses indications doivent suivre les recommandations actuelles des sociétés savantes :

- Antécédant familial de cancer ou d'adénomes colo-rectaux.
- Symptômes récents ou modification récente des symptômes.
- Résistance au traitement symptomatique.
- Age supérieur à 50 ans, en l'absence de coloscopie complète depuis le début des symptômes.

- Présence de signes d'alarme (qui par définition doivent faire exclure le diagnostic de troubles fonctionnels intestinaux) : hémorragie digestive (patente ou latente), amaigrissement, anomalies à l'examen clinique.

- La mise en évidence d'un polype ou de diverticules non compliqués ne doit pas faire rejeter le diagnostic de SII .

- Dans les cas de SII-D, il faut réaliser des biopsies coliques étagées pour éliminer une colite microscopique.

La gastroscopie peut être réalisée :

- En cas de SII-D (avec la réalisation de biopsies duodénales pour éliminer une maladie coeliaque ou une lambliaze).

- En cas de dyspepsie associée.

Les examens radiologiques (échographie ou tomodensitométrie) n'ont pas d'intérêt dans les formes typiques.

G. COMORBIDITES :

Les patients avec SII présentent fréquemment des manifestations extra digestives. Les implications économiques sont majeures car plus des 2/3 des coûts directs en excès relatifs sont attribués à ces manifestations extradigestives. Parmi les plus fréquentes, la fibromyalgie (FM), le syndrome de fatigue chronique (SFC) et la cystite interstitielle (CI) qui doivent être connus du gastroentérologue.

FM, SFC et CI ont des points communs avec le SII : une survenue plus fréquente chez la femme; un déclenchement et/ou une exacerbation des symptômes par le stress, l'existence d'une infection/inflammation ; l'association à des troubles du sommeil, une anxiété et/ou une dépression , sans noter que les mécanismes physiopathologiques décrits précédemment sont idem.

1. La fibromyalgie :

La symptomatologie est assez univoque, dominée par quatre types de symptômes primaires chroniques : des douleurs musculaires diffuses accompagnées d'une fatigue souvent intense et de troubles du sommeil, dans un contexte d'anxiété et de dépression.

a) Douleurs :

La douleur diffuse est le symptôme majeur, elle apparaît au premier plan des symptômes, débute sur un mode progressif ou brutal et évolue sur un mode chronique, ressentie comme une sensation de nouure musculaire et décrite différemment selon les personnes (brûlures, piqûres, crampes, fourmillement ou engourdissement), elle est surtout à prédominance axiale (région lombaire, fessière, cervicale et dorsale haute), mais peut aussi intéresser les muscles, les articulations et les insertions tendineuses périphériques (hanches, genoux, coudes). Le siège des douleurs est variable d'un individu à un autre, mais reste en revanche identique chez le même patient. L'intensité des douleurs est variable dans le temps, et peut être

aggravée par l'effort, la fatigue, le surmenage, le froid, l'humidité, le stress, la réduction du sommeil, le changement de temps, les positions longtemps maintenues dans la vie professionnelle ou les activités ménagères. Le repos apporte habituellement un soulagement, bien que l'on note parfois des paroxysmes nocturnes.

Un certain degré de raideur matinale est présent dans 2/3 des cas parfois associé à une sensation subjective de gonflement.

b) Troubles du sommeil :

Les troubles du sommeil sont fréquemment notés lors de l'interrogatoire, et volontiers évoqués spontanément par le patient. Ils sont présents chez 80 à 100 % des patients. Il s'agit habituellement d'un sommeil de mauvaise qualité, léger, fragmenté, avec impression de sommeil non réparateur. De manière quantitative, les études polysomnographiques ont permis de confirmer la réalité d'une altération du sommeil avec essentiellement une augmentation du nombre d'éveils, une diminution du temps total de sommeil, une diminution du sommeil lent profond et en particulier du stade 4, qui joue un rôle important dans les processus de récupération. De plus, la privation chez les sujets normaux de sommeil de stade 4 reproduit des symptômes très proches de la fibromyalgie. Sur le plan des enregistrements électroencéphalographiques, la fibromyalgie est caractérisée par la persistance d'une activité alpha dans les phases de sommeil non paradoxal (activité dite activité alpha-delta) dont la fréquence est diversement appréciée. Toutefois, ces anomalies ne sont pas constantes, n'ont rien de spécifique et ne sont pas corrélées à la sévérité des symptômes de la fibromyalgie. Habituellement, les troubles du sommeil précèdent de plusieurs années la survenue de la fibromyalgie.

c) Fatigue :

La fatigue générale est aussi un des symptômes majeurs, elle est retrouvée avec une fréquence de 75 % chez les sujets souffrant de fibromyalgie selon l'étude multicentrique de l'American College of Rheumatology, cette asthénie se traduit par la difficulté, voire l'impossibilité de poursuivre un effort ou de garder une même position plusieurs minutes d'affilé, il s'agit plus d'une « sensation de perte totale des forces », elle prédomine au réveil pour s'améliorer dans la journée et réapparaître dans le soir.

Cette fatigue générale est souvent associée à une fatigabilité musculaire. Plusieurs auteurs signalent chez les fibromyalgiques une réduction des performances musculaires. Des études ont eu pour but d'évaluer la fonction musculaire d'un groupe de patientes fibromyalgiques comparativement à un groupe témoin. Au terme de ces études, les paramètres de force, de résistance à la fatigue et d'endurance musculaire statique paraissent être réduits dans le groupe pathologique. L'association de douleurs à cette fatigue musculaire expliquerait une grande partie de l' handicap fonctionnel de la fibromyalgie.

d) Anxiété et dépression :

La fibromyalgie a souvent été considérée comme une forme particulière de dépression, en raison de l'absence de signes objectifs, de l'existence de troubles affectifs, et du bénéfice thérapeutique apporté par les antidépresseurs. Les troubles psychiatriques ont été appréciés de manière variable dans la fibromyalgie. Les études initiales contrôlées ont montré l'existence de dépression chez 18 à 36 % des patients fibromyalgiques comparés à des sujets témoins ou à des patients douloureux chroniques. Ce chiffre était nettement supérieur à celui de la population générale et même à ce qui est rapporté dans d'autres affections chroniques comme la polyarthrite. D'autres outils plus performants dont les critères du DSM III appliqués à la fibromyalgie ont révélé une plus forte prévalence d'anxiété et de dépression majeure, des antécédents de dépression chez 50 à 70 % des sujets

malades par rapport à des sujets normaux ou à des polyarthrites et des antécédents familiaux de dépression seraient également plus fréquents chez les patients atteints de fibromyalgie.

2. Le syndrome de fatigue chronique :

L'association SFC/SII n'est pas rare. D'après les données de Whitehead et al., 51 % (35 à 92 %) des SFC ont un SII alors qu'une unique étude a rapporté une prévalence de 14 % de SFC chez les patients atteints de SII. Comme pour la FM, en cas de SII associé à un SFC, les symptômes de SII seraient plus sévères, les comorbidités psychiatriques plus fréquentes et les mécanismes physiopathologiques proches.

Le tableau ci-dessous résume les critères majeurs et mineurs de ce syndrome.

Tableau 2 : critères majeurs et mineurs du syndrome de fatigue chronique ^{xlix}

<i>The Chronic Fatigue Syndrome CDC criteria [46]</i>
Critères majeurs
- fatigue persistante depuis plus de 6 mois inexpliquée, non soulagée par le repos, entraînant une réduction marquée de l'activité professionnelle, sociale ou personnelle.
- absence d'étiologie apparente, absence de maladie psychiatrique connue
Critères mineurs
- présence concomitante d'au moins 4 symptômes de la liste suivante depuis au moins 6 mois (dont l'apparition n'a pas été précédée par le début de la fatigue :
- troubles de la mémoire à court terme ou de la concentration réduisant les activités habituelles du malade
- pharyngite non exsudative
- adénopathies cervicales ou axillaires douloureuses
- arthralgies et myalgies multiples sans gonflement ni rougeur articulaires
- céphalées d'apparition récente inhabituelles
- sommeil non réparateur
- fatigue généralisée de plus de 24 h, après un exercice.
(SFC si 2 critères majeurs et au moins 4 mineurs)

3. La cystite interstitielle ou le syndrome de la vessie douloureuse :

La CI se caractérise par des mictions impérieuses et des douleurs, un examen cyto-bactériologique des urines négatif, un aspect cystoscopique compatible et l'exclusion d'autres diagnostics. Les patientes ressentent de jour comme de nuit des urgences mictionnelles, un besoin d'uriner quasi permanent, avec impression de vessie toujours pleine. Le nombre de mictions quotidiennes qui est en moyenne de 4 à 6/j passe à 16/j en moyenne, et peut même atteindre 40/j dans la CI. Cette pollakiurie ne soulage pas le patient.

La douleur qui accompagne ce besoin s'intensifie lors que la vessie est pleine et s'amende transitoirement à la miction. La douleur mictionnelle a les caractéristiques de celle d'une cystite infectieuse mais est plus intense avec une sensation de « lame de rasoir » irradiant/débutant dans le pelvis, l'urètre, le vagin. Seule une minorité de malades aurait une palpation vésicale douloureuse durant l'examen clinique. La CI serait en fait la principale cause d'algies pelviennes. L'apparition puis l'atténuation spontanée des symptômes est caractéristique. Il n'existe pas d'incontinence urinaire qui ferait chercher un autre diagnostic. La moitié des femmes souffre de dyspareunie. Ces symptômes d'intensité variable, peuvent débuter après l'accouchement, une chirurgie gynécologique, une infection vésicale sévère. Ils s'aggravent avant ou pendant les règles dans 50 % des cas. Les urines sont stériles (« cystalgies à urines claires »), la leucocyturie et l'hématurie microscopique sont possibles. Si des critères diagnostiques (restrictifs) ont été publiés en 1994 par l'institut national de diabète et des maladies rénales, la cystoscopie avec hydrodistension reste l'examen standard pour le diagnostic positif. Il n'existe pas actuellement de test non invasif disponible pour le diagnostic de CI. Le diagnostic différentiel est celui des douleurs pelviennes. La plupart des malades a consulté au moins 5 confrères dont un psychiatre, et il se passe en moyenne plus de

4 ans avant que le diagnostic de CI ne soit posé. Le retentissement sur la qualité de vie est majeur et touche plusieurs secteurs de leur vie quotidienne. On retrouve les mêmes comorbidités que la FM et le SFC (plus d'un CI sur 2 est dépressif).

Le SII est présent chez 38 % des CI alors que la fréquence des troubles vésicaux dans le SII est bien connue avec 40-60 % de CI dans le SII. L'association CI - SII est marquée par des algies pelviennes plus sévères.

Tableau 3 : critères diagnostiques de la cystite interstitielle !

Diagnosis criteria of Interstitial Cystitis (adapted from [62]).

1 critère/2 obligatoire à la cystoscopie

- glomérulations de la muqueuse
- (pétéchies hémorragiques de la muqueuse vésicale révélées à la cystoscopie après dilatation à l'eau de la vessie, 90% des CI) (58)
- ulcère de Hunter
- ulcération de la vessie, forme plus sévère 10% des CI, (58))

1 symptôme/2 obligatoire

- cystalgies
- impériosités mictionnelles

CI éliminée si l'un des 18 critères suivants est présent :

- capacité vésicale >350 cc hors anesthésie
- absence d'envie d'uriner après un remplissage de la vessie de 150cc à 30-100 cc/h
- contractions vésicales involontaires pendant le remplissage ci-dessus
- durée symptômes < 9mois
- absence de nycturie fréquente
- soulagement des symptômes par antimicrobiens, anticholinergiques, antispasmodiques
- pollakiurie diurne < 8mictions
- diagnostic de cystite bactérienne/prostatite dans les 3 mois
- lithiase vésicale ou urétrale
- herpès génital en poussée
- cancer (utérus, col, urètre, vagin)
- diverticule urétral
- cystite tuberculeuse
- cystite radique
- tumeur vésicale bénigne ou maligne
- vaginite
- âge < 18 ans

H. Les diagnostics tangents :

1. Sensibilité au gluten sans maladie coeliaque : un cadre nosologique proche du SII très débattu

Dans les oreilles de tout gastro-entérologue résonne souvent cette phrase : Docteur, depuis que j'ai essayé le régime sans gluten, je n'ai plus mal. Je n'ai pas un SII, mais une maladie coeliaque !

La réponse à donner évidemment : non, mais si cela vous améliore, il est licite de continuer. Maladie coeliaque et SII sont deux pathologies à distinguer formellement, la recherche systématique d'anomalies histologiques sur des biopsies de patients ayant un SII étant négative. Néanmoins, du fait de l'amélioration rapportée par de nombreux patients se mettant spontanément au régime sans gluten, les effets de ce régime sur les symptômes de ces patients particuliers ont été étudiés.

Dans une série de 34 patients ayant une amélioration sous régime sans gluten spontané, 68 % rapportaient une exacerbation des symptômes en cas d'enrichissement de leur alimentation en gluten versus placebo. L'authenticité de cette nouvelle entité est débattue, et en particulier la pathogénicité directe du gluten ou des autres composants du blé chez ces patients. Les graines sont également riches en sucres (production de gaz et de composés osmotiques) et en lectines (agglutinines pro-inflammatoires). La différenciation entre maladie coeliaque véritable et sensibilité au gluten n'est ni claire ni consensuelle du fait de recouvrement des critères objectifs de diagnostic : augmentation à minima des lymphocytes intra-épithéliaux duodénaux, association avec HLA-DQ2 et DQ8 et par le fait que le régime pris par les patients « en amont » peut négativer les biopsies et la recherche d'anticorps spécifiques .

2. La pullulation microbienne n'est définitivement pas un SII

Devant un SII diarrhéique avec amaigrissement qui ne s'améliore pas sous traitement symptomatique, le problème est surtout d'avoir accès aux méthodes diagnostiques, qui ne sont ni sensibles, ni spécifiques, ni répandues. Le test de référence est la culture du prélèvement jéjunal. Le moins mauvais examen est le test respiratoire au glucose que l'on pourra répéter : la sensibilité n'est que de 50 % et la spécificité évaluée entre 30 et 80%. En pratique, l'efficacité des antibiotiques oraux est souvent le meilleur test diagnostique.

3. La malabsorption primitive des acides biliaires : fréquente, et très mal connue

Cette affection est décrite depuis longtemps, très fréquente, mais ni assez connue ou enseignée, ni assez cherchée ^{li}. C'est ainsi que 20 à 30% des patients étiquetés SII à prédominance diarrhéique sont en fait des syndromes de malabsorption primitive des acides biliaires ^{lii}.

I. TRAITEMENT

La qualité de la prise en charge de toute affection, mais encore plus lorsque celle-ci est chronique et fonctionnelle, est fondée sur la qualité de la relation médecin-malade. En effet, il est important de créer une « alliance thérapeutique » avec le patient, que celui-ci se sente entendu et cru dans sa plainte. Ainsi, une attitude empathique du soignant semble favoriser une amélioration des symptômes à long terme alors qu'une attitude sceptique aggrave l'évolution. Cette alliance aide d'autant plus l'acceptation, par le patient, des limites de la prise en charge, car on a pris soin de lui expliquer que l'objectif n'est pas la guérison rapide et complète de ses symptômes, mais plutôt de tendre vers l'amélioration de sa qualité de vie. La prise en charge comporte des moyens médicamenteux et non médicamenteux.

1) Traitements médicamenteux

a) Antispasmodiques :

Leur efficacité a fait l'objet de plusieurs méta-analyses ^{liii}. Toutes ont relevé que les études comportaient des faiblesses méthodologiques. Cependant, trois d'entre elles ont conclu que seuls certains antispasmodiques (trimébutine, pinavérium, mébévérine) étaient supérieurs au placebo pour soulager la douleur, mais sans effet sur les troubles du transit. Une méta-analyse plus récente a conclu à leur inefficacité ^{liv}.

Le phloroglucinol, antispasmodique à action rapide, non mentionné dans les méta-analyses, s'est montré rapidement efficace sur les douleurs paroxystiques lors des poussées de SII, dans une étude récente^{lv}.

b) Régulateurs du transit.

Si la constipation prédomine, les laxatifs osmotiques ou à base de macrogol sont préférés aux laxatifs de lest dans les SII. Dans les formes avec diarrhée, le loperamide réduit le nombre des selles et améliore leur consistance. En cas d'échec, la colestyramine peut être proposée.

c) Antidépresseurs :

Les tricycliques, par leurs effets monoaminergiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) ont un effet antalgique propre indépendamment de leur effet antidépresseur, pour lequel les doses sont d'ailleurs bien supérieures aux doses antalgiques. Des méta-analyses récentes ont montré qu'ils étaient supérieurs au placebo pour améliorer les symptômes ^{lvi}.

Dans les inhibiteurs de la recapture de sérotonine, la paroxétine semble efficace sur les troubles du transit, mais sans effet sur la douleur. L'amélioration globale rapportée était liée surtout à l'amélioration des troubles de l'humeur. La fluoxétine n'a pas fait la preuve de son efficacité dans les études.

Il est important de prendre le temps d'expliquer au patient le bénéfice thérapeutique recherché par le traitement antidépresseur (délai d'action retardée, augmentation progressive de posologie, effets indésirables potentiels), pour obtenir son adhésion et donc une bonne compliance au traitement.

d) Perspectives thérapeutiques :

Ces options semblent représenter des traitements possibles du SII, mais des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer leur intérêt dans la stratégie thérapeutique. Les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ (dont l'alosétron) ont été développés pour bloquer la transmission du message sensitif et ralentir le transit dans les SII-D. Ils représentent donc une piste à explorer, malgré de potentiels effets secondaires (colite ischémique ?). Ils ne sont actuellement pas disponibles dans l'Union européenne.

Les agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄ sont théoriquement indiqués dans les SII-C. Mais comme il a été rapporté que le tégaserod provoquait des risques cardiovasculaires, celui-ci a été retiré du marché Américain. D'autres agonistes sérotoninergiques plus sélectifs sont en cours de développement.

La prégabaline est un antiépileptique. Elle se lie à une sous-unité des canaux calciques de la membrane neuronale et inhibe la libération neuronale de neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, noradrénaline, substance P). Dans une étude randomisée, elle a montré sa supériorité contre placebo à la dose de 600 mg/j après une augmentation progressive .

Certains antibiotiques ont été testés avec efficacité, dans l'hypothèse de la pullulation bactérienne : la néomycine, la rifaximine, antibiotique à large spectre, quasiment pas absorbé après prise orale, semble procurer un effet symptomatique notable. Elle pourrait être disponible en Europe d'ici quelques années.

Certains probiotiques auraient des propriétés anti-inflammatoires, inhibitrices sur l'hypercontractilité musculaire intestinale et de correction des troubles de la perméabilité intestinale secondaires au stress. Différents probiotiques ont été testés dans le SII avec des effets thérapeutiques non négligeables.

Les antalgiques classiques de palier I et II de l'OMS sont inefficaces et les opioïdes sont à éviter compte tenu du risque potentiel de dépendance, en utilisation chronique, et de leurs effets indésirables possibles sur le tube digestif.

2) Traitements non médicamenteux

Comme dans tout syndrome douloureux chronique, selon le modèle bio-psycho-social, il convient de traiter le patient dans sa globalité, d'évaluer le retentissement de sa pathologie sur toutes les sphères de sa vie, sur sa qualité de vie. En fonction de cette évaluation, on peut s'aider également de moyens non médicamenteux pour l'aider à mieux gérer ses symptômes au quotidien.

a) Prise en charge psychologique

Les événements de vie (agressions sexuelles, physiques) même anciens, les émotions, le stress, les comportements face à la douleur, le retentissement de celle-ci sur l'humeur justifient une psychothérapie de soutien, notamment dans les

formes les plus sévères. Cette prise en charge a montré son efficacité dans plusieurs études.

L'approche cognitive et comportementale en individuel ou en groupe semble améliorer les symptômes. Comme autres moyens de gestion du stress et de la douleur, l'hypnose et la relaxation ont amélioré les symptômes dans certains travaux avec un effet objectif sur la sensibilité viscérale à la distension.

b) Régime pauvre en FODMAPs :

Tableau4 : régime pauvre en FODMAPs

	Aliments autorisés (faible teneur en FODMAPs) Liste non exhaustive	Aliments déconseillés
Produits laitiers	<ul style="list-style-type: none"> Lait sans lactose ou pauvre en lactose, lait végétal (lait de soja par exemple) enrichi en calcium. Yaourts faits maison avec du lait sans lactose ou pauvre en lactose, yaourts au lait végétal. Fromages affinés : à pâte molle (camembert, brie, munster, Pont-l'Évêque), bleu (Roquefort, bleu d'Auvergne...), non cuits (gouda, edam, mimolette, cantal, reblochon...), à pâte dure (emmental, comté, beaufort). 	<ul style="list-style-type: none"> Lait en boisson, en poudre, concentré et dérivés (sauce béchamel, flan...). Crème glacée et dessert lacté. Fromages frais (fromage blanc, mozzarella). Yaourts, suisses...
Fruits	<ul style="list-style-type: none"> Banane, canneberge, ananas, pamplemousse, melon, citron, orange, fruit de la passion, papaye, framboise, rhubarbe, fraise, noix de coco, kiwi. 	<ul style="list-style-type: none"> Pomme, poire, pêche, cerise, prune, abricot, pastèque, mangue, mûre, fruits secs et oléagineux (noix, amande...), litchies.
Légumes verts	<ul style="list-style-type: none"> Carottes, céleri, endives, cœurs de palmier, haricots verts, laitue, panais, courges, patate douce, tomate, courgette, igname, navets, poivrons rouges, blettes, aubergines, poivrons, épinards... 	<ul style="list-style-type: none"> Artichaut, asperge, chou et dérivés : chou-fleur, brocoli, poireaux, ail, oignon, échalote, légumes secs (pois chiche, haricots rouges, lentilles...), champignons.
Viande – Poisson – Œuf	<ul style="list-style-type: none"> Tous 	
Produits céréaliers	<ul style="list-style-type: none"> Sarrasin, épeautre, riz, avoine, polenta, millet, tapioca, quinoa... (sous toutes leurs formes : pain, biscottes, farine, semoule), pomme de terre, maïs. 	<ul style="list-style-type: none"> Blé – si en grandes quantités car bien toléré en petites quantités – et tous les dérivés (boulgour, semoule, farine, pain, biscotte...), orge, seigle.
Préparations industrielles	<ul style="list-style-type: none"> Toutes celles non indiquées ci à droite. 	<ul style="list-style-type: none"> Plats cuisinés contenant du fructose. Sauce type barbecue, tomate concentrée, aigre-douce. Miel. Sirop d'érable. Sirop de maïs.
Produits contenant des polyols		<ul style="list-style-type: none"> Aliments diététiques édulcorés, sucreries sans sucre.

Fiche établie par K. Spiczonek, diététicienne, Hôpital Avicenne, Pr Sabaté, Hôpital Louis-Mourier et Pr Benamouzig, Hôpital Avicenne. Septembre 2014

3) La greffe du microbiote : une transplantation ... à donneur vivant

La transplantation de flore fécale a enfin officiellement rejoint la pharmacopée humaine grâce à un essai contrôlé randomisé publié dans une grande revue médicale, en démontrant une redoutable efficacité dans la prévention des récurrences de colites à *C.difficile*.

Le mécanisme de cette colite infectieuse est l'archétype de la dysbiose clinique : elle survient après un traitement antibiotique qui décapite la flore et laisse l'occasion au clostridium de devenir virulent. Aussi les premiers essais randomisés et contrôlés du même type ne devraient pas tarder à voir le jour dans les pathologies humaines suspectes de dysbioses : le SII et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

L'idée ne datant pas d'hier, des études ouvertes ont déjà rapporté une efficacité au cours du SII : dans une étude menée chez des patients constipés, 89 % d'entre eux avaient une amélioration immédiate de la défécation, des ballonnements et des douleurs abdominales, un effet qui persistait chez 60 % des patients un an plus tard ^{lvii}.

Pour ce qui est des modalités pratiques les mieux décrites de ce que les gastro-entérologues seront peut-être bientôt amenés à pratiquer en routine , nous avons d'abord un screening rigoureux des donneurs pour éviter tout risque de contamination par des pathogènes : ils sont en général testés sérologiquement pour les portages de virus VHA, B, C et HIV, puis bénéficient d'une recherche systématique de parasites par une parasitologie des selles et de bactéries pathogène fécales classiques par culture .

Les patients ne doivent pas avoir pris d'antibiothérapie dans les trois derniers mois pour préserver la richesse et la qualité du microbiote. Le greffon se résumera à une simple selle et certains travaux montrent que l'efficacité d'une selle congelée serait la même qu'une selle fraîche. Le patient receveur doit subir une préparation colique la veille de l'examen, puis environ 50 grammes de selles diluées dans un volume de 2 a 500 cc de sérum physiologique sont ensuite injectés, soit via une coloscopie, soit par une sonde naso-duodénale. Les effets secondaires se sont résumés dans cette étude à la survenue immédiate d'une diarrhée chez 94 % des patients et des maux de ventre, résolutifs spontanément et intégralement en 3 heures.

J. SYNDROME DE L'INTESTIN IRRITABLE POST-INFECTUEUX :

Après un rapport initial décrivant l'apparition du SII chez plus d'un tiers des patients qui se sont rétablis après d'une épidémie d'entérite de Salmonella, de nombreux rapports ont confirmé l'existence d'une entité connue sous le nom de SII post-infectieux. Ces symptômes sont en grande partie la continuation de ceux de l'infection originale (quoique de moindre gravité) à savoir crampes abdominales et selles molles.

Une méta-analyse a rapporté un odds ratio de 7,3 (IC à 95% [4,8-11,1]) pour le développement du SII après une infection intestinale par rapport aux individus non infectés, ce qui indique que l'infection est vraisemblablement un facteur responsable de l'apparition du SII ^{D^{lviii}}. Cependant, la proportion que prend le SII post infectieux est moins certaine. L'une des raisons de cette incertitude est que, bien que la gastro-entérite soit très répandue dans la collectivité, prenant l'exemple de la population britannique, soit environ 20% de cette population chaque année, seulement 1% des infections sont signalées dans les registres nationaux.

Il y a eu 81 000 cas d'intoxication alimentaire à déclaration obligatoire en 2001 en Angleterre et au Pays de Galles. Étant donné que la population de ces pays est de 52 millions, l'incidence annuelle de la gastro-entérite peut être estimée à 1,2 cas pour 1000 personnes; cependant, la vraie incidence devrait être au moins d'un ordre de grandeur plus élevée en raison de la sous-déclaration.

Comme environ 21 % de la gastro-entérite entraîne le développement du SII post-infectieux, son incidence annuelle pourrait donc être de 0,1-1,0 cas pour 1 000 personnes.

En analysant les données de la base de données britanniques sur la recherche en pratique générale, Rodriguez et Ruigomez ont enregistré une incidence annuelle de 3,5 cas de SII pour 1 000 personnes, ce qui indique que 3 à 28% des nouveaux

cas de SII pourraient être un SII-post-infectieux^{lix}; ces chiffres sont soutenus par le fait que 6 à 17% des patients atteints de SII signalent que leur syndrome a commencé par une diarrhée infectieuse^{lx}.

Ces observations suggèrent que le SII-PI représente une minorité importante des cas du SII. La plus grande importance du SII-PI est peut-être qu'elle a permis la formulation d'une description détaillée des facteurs de risque pour le développement du SII.

Ces facteurs de risque comprennent les caractéristiques génétiques, environnementales et psychosociales ainsi que les facteurs spécifiques aux intestins (comme les infections dans le cas du SII-PI) qui interagissent entre eux.

L'entérite infectieuse implique une inflammation aiguë avec des dommages à la barrière de la muqueuse intestinale, puis une réparation et un remodelage. L'inflammation dans d'autres troubles, y compris les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et la maladie diverticulaire, a été démontrée pour endommager les nerfs entériques ; une découverte également signalée chez les patients atteints de SII-PI après l'entérite Shigella.

On a également montré que le nombre de cellules mastocytaires était augmenté chez les patients atteints de SII-PI, mais cette découverte n'est pas spécifique à ce type de SII comme nous l'avons expliqué dans le chapitre physiopathologie . Cette augmentation et la proximité de ces cellules par rapport aux nerfs entériques font que la douleur abdominale s'accroît^{lxi}. Des échantillons de biopsie de mucus de ces patients montrent une libération accrue d'histamine et de sérotonine..

Les cellules mastocytaires et entérochromaffines sont des cellules spécialisées qui font partie du système immunitaire et aident à éliminer les agents pathogènes en stimulant la motilité intestinale propulsive. Les biopsies en série de la

muqueuse intestinale chez les individus se rétablissant d'une entérite aiguë de *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) montrent une augmentation des cellules inflammatoires chroniques et des cellules entérochromaffines qui diminuent progressivement chez la plupart des individus, mais restent élevées chez les patients atteints de SII-PI^{lxii}.

Le nombre de cellules d'enterochromaffines reste élevé pendant plusieurs mois sécrétant un excès de sérotonine ce qui contribue probablement à l'accélération du transit intestinal et à l'amélioration de la sensibilité viscérale observée chez ces patients.

Le facteur de risque le plus fort pour le développement du SII semble être une maladie initiale prolongée (risque relatif, RR = 11,5)^{lxiii}.

La toxicité bactérienne est également un facteur important - au moins chez les patients atteints d'une infection par *Campylobacter jejuni* chez qui la production allongée de toxines augmente l'incidence du SII-PI (RR = 12,8).

L'une des plus fortes incidences signalées de SII-PI (36%) s'est produite après l'épidémie de Walkerton, qui a impliqué l'infection à *C. jejuni* et *Escherichia coli*, qui ont provoqué toutes une ulcération muqueuse sévère^{lxiv}.

En revanche, la gastro-entérite virale, qui ne produit typiquement que des dommages muqueux très transitoires avec peu d'inflammation et de récupération rapide, ne conduirait pas au développement du SII-PI^{lxv}.

K. PARASITES ET SII :

Blastocystis hominis a été signalé comme un agent étiologique possible chez les porteurs du SII. Compte tenu de la nature controversée de la pathogénicité de ce parasite, nous ne pouvons toujours pas trancher. La présence de ce protozoaire dans les échantillons de selles de patients atteints de SII n'implique pas nécessairement que les symptômes sont dus à cet organisme et d'autres causes infectieuses et non infectieuses devraient faire l'objet d'une enquête.

Dientamoeba fragilis a également été signalé chez des patients diagnostiqués porteurs du SII mais il n'y a pas assez de preuves convaincantes qui suggèrent une relation entre ce parasite et le SII, même si cette association mérite d'être investiguée davantage.

La dientamoebiasis à part entière peut provoquer des symptômes similaires au SII et puisqu'elle peut persister à long terme, un diagnostic et un traitement corrects devraient être instaurés.

Giardia et *E. histolytica* peuvent également produire une symptomatologie rappelant le SII.

L. Blastocystis hominis et SII :

1) Point sur l'historique :

L'histoire de *Blastocystis hominis* débute par une grande effervescence autour de l'observation de cet organisme (dès 1849), qui fait souvent état d'une importante confusion à l'époque. L'intérêt pour ce microorganisme va progressivement décliner, avant de susciter à nouveau la curiosité de certains scientifiques, comme celle du docteur Charles Zierdt (en 1967) qui va passer près de 20 ans de sa vie à l'étude de *Blastocystis*. Ce scientifique affirmait que « les difficultés empêchant le développement ordonné des connaissances sur *Blastocystis hominis* étaient largement la faute de l'organisme lui-même » (Zierdt, 1991). Il faut effectivement avouer que du fait de sa morphologie, ce parasite peut être confondu avec bon nombre de cellules ou d'organismes ; c'est d'ailleurs cette principale difficulté qui a semé le doute et la confusion dans les travaux des observateurs de cet organisme. En effet, comment peut-on apporter des connaissances sur un organisme sans certitudes concernant son identité?

La première observation d'entités pouvant correspondre à ce microorganisme que l'on nommera plus tard *Blastocystis hominis*, a été réalisée par Swayne (Swayne, 1849) et Brittan (Brittan, 1849) lors de leurs études sur l'épidémie de choléra qui a eu lieu à Londres en 1849. Pour eux, ces entités retrouvées dans les diarrhées de patients infectés étaient la cause du choléra et sont désignées sous le nom de « cholera bodies » par Swayne et de « annular cells » par Brittan. Il n'est pas à exclure que Swayne et Brittan aient pu observer des cellules de *Blastocystis* (encore méconnu à l'époque) dans les selles de ces patients, mais il semblerait que les dessins d'observations réalisés correspondaient à des oeufs d'*Ascaris lumbricoïdes* ou de *Trichuris trichiura*.

Durant les années suivantes, l'observation de cet énigmatique parasite a été interprétée de façons très diverses. Il était notamment confondu avec des cellules végétales ou des cellules en dégénérescence, probablement en raison des faibles performances des microscopes de l'époque. Blastocystis a par exemple été décrit à tort, comme un parasite responsable de certaines hépatopathies chez l'homme, de par sa ressemblance morphologique avec des hépatocytes dégénérés. Le nombre d'observations de Blastocystis s'est multiplié pourtant, non seulement chez l'homme, mais aussi chez certains animaux comme les serpents, les mouches, les rongeurs, ou encore les blattes, mais les auteurs de ces observations étaient largement ignorés.

Aux début du XXème siècle, Bensen, Alexieff, Swellingrebel, pour n'en citer que certains, pensaient que Blastocystis était la forme kystique des flagellés *Trichomonas intestinalis*, *Chilomastix mesnili* ou *Endolimax nana* ^{lxvi}. Alexieff a reconnu cependant son erreur et a donné le nom de *Blastocystis enterocola* à cet organisme, qui était pour lui une levure. En 1912, Brumpt a remplacé l'épithète *enterocola* par *hominis* pour les organismes retrouvés dans les selles de patients humains ^{lxvii}

Il aura donc fallu attendre près de 60 ans pour que ce microorganisme soit considéré comme un organisme autonome et qu'il ait enfin une identité. Le nom de *Blastocystis hominis* demeure maintenant le nom utilisé dans la littérature actuelle, bien que la notion d'espèce soit parfois confuse.

▼ Un straménopile peu commun :

Blastocystis hominis était donc à l'époque classé parmi les champignons. De nombreuses publications se sont succédées, classant ce parasite dans différents genres de levures, tels que *Schizosaccharomyces* ou *Saccharomyces*. Pour Zierdt, le fait de rapprocher *B. hominis* des levures n'était pas dénué de sens. En effet, celui-ci

présente une apparence proche des levures que l'on peut observer dans des selles fraîches, et son mode de division par fission binaire peut être facilement confondu avec un mode de division par bourgeonnement.

Pourtant, Zierdt allait démontré pour la première fois, à travers des études morphologiques, ultrastructurales et physiologiques, le caractère de protozoaire de cette « levure intestinale »^{lxviii}. Cet organisme est en effet incapable de se multiplier dans un milieu de culture pour champignons, et demeure sensible à des molécules utilisées contre les protozoaires (métronidazole), mais résistant aux fongicides^{lxix}. En 1991, Zierdt a classé ainsi *B. hominis* parmi les sporozoaires, avant de l'inclure dans la famille des sarcodines, en s'appuyant une nouvelle fois sur des observations morphologiques et ultra structurales.

L'avènement de la systématique moléculaire, qui repose sur l'analyse et la comparaison de la séquence de certains gènes, a littéralement transformé la vision de la phylogénie classique, en apportant aux scientifiques une méthode rapide permettant de déterminer les affinités phylogénétiques des organismes. Ainsi, la comparaison de la séquence partielle du gène codant l'ARN de la petite sous-unité ribosomale (ssu rRNA) de *B. hominis* faite par Johnson et al. avec celle d'autres eucaryotes a conclu au fait que cet organisme n'était pas monophylétique avec les levures (*Saccharomyces*), les champignons (*Neurospora*), les sporozoaires (*Toxoplasma*) ou les sarcodines (*Dictyostelium*) . Quelques années plus tard, Silberman et ses collaborateurs, en obtenant la séquence totale de ce gène ont proposé que *Blastocystis* devrait être classé parmi les straménopiles^{lxx} . Des données plus récentes, s'appuyant sur la séquence d'autres gènes, codant notamment pour une protéine de choc thermique cytoplasmique Hsp70, le facteur d'élongation 2 (EF-2), ou la sous-unité B de l'ATPase vacuolaire ont confirmé effectivement les premiers travaux et l'appartenance de *Blastocystis* au groupe des straménopiles^{lxxi}.

Les straménopiles, ou hétérokontes, correspondent à « un assemblage complexe et hétérogène, comportant des microorganismes unicellulaires et pluricellulaires, hétérotrophes et photosynthétiques »^{lxxii}. Ceux-ci sont caractérisés par la présence, à un moment de leur cycle de vie, d'une cellule à deux flagelles, dont l'un porte des mastigonèmes (fines digitations de la membrane du flagelle). Ce groupe très diversifié comprend des organismes libres tels que des diatomées (*Thalassiosira pseudonana*), des algues brunes (*Laminaria digitata*), ou encore des organismes parasites comme les oomycètes (*Phytophthora infestans*).

Des études moléculaires montrent de manière surprenante que *Blastocystis* est phylogénétiquement proche du straménopile *Proteromonas lacertae*, un endosymbionte flagellé de l'intestin de lézards et d'amphibiens^{lxxiii}. Toutefois, à la différence des straménopiles, *Blastocystis* ne possédant pas de flagelle (et donc pas de mastigonème), une nouvelle classe, celle des Blastocystae a été spécialement créée par Cavalier-Smith en 1987.

L'appartenance de *Blastocystis* aux straménopiles s'avère donc indéniable aux vues des différentes études phylogénétiques qui ont été menées. Il faut tout de même garder à l'esprit que ce straménopile, pour le moins singulier puisqu'il est le seul à pouvoir parasiter l'homme, demeure encore un organisme énigmatique.

2) Moyens de mise en évidence du portage parasitaire intestinal de B.hominis :

✓ Examen des selles à l'état frais :

Le diagnostic de la blastocystose repose essentiellement sur l'examen parasitologique des selles fraîches. En effet, une lyse s'effectue rapidement et au bout de quelques heures, rendant l'identification impossible.

En routine, on privilégie l'examen direct au sérum physiologique. La procédure de cet examen est très simple : plusieurs prélèvements sont effectués à différents endroits de l'échantillon de selles fraîches et déposés sur une lame, puis dilués dans

une goutte de soluté de NaCl à 9 pour 1000. On observe immédiatement au microscope optique à balayage ou à contraste de phase. Une étude brésilienne^{lxxiv} rapporte que c'est la meilleure méthode pour diagnostiquer la présence de *Blastocytis hominis*.

Cette même étude constate que les méthodes de coloration au trichrome ou à l'hématoxyline ferrique sont aussi efficaces que l'examen direct au sérum physiologique. Par contre, les techniques de sédimentation spontanée ou bien de flottation sur du sulfate de zinc se sont révélées inefficaces car elles ne préservent pas le matériel fécal.

Les différentes formes de *B. hominis* peuvent être retrouvées dans les selles. Les kystes sont prédominants. En cas de diarrhée importante, il est possible de voir la forme amiboïde avec des pseudopodes qu'il est parfois difficile de différencier des leucocytes ou des amibes.

L'EPS requiert de la part du chercheur un « œil avisé » car les kystes peuvent être confondus avec des levures ou des débris fécaux. De plus leur petite taille rend l'identification du parasite difficile. La vigilance est donc un critère primordial lors de la lecture de l'échantillon de selles si l'on veut diminuer le nombre de résultats dits faux-négatif.

✓ Après coloration :

Divers colorants peuvent être utilisés pour faciliter la reconnaissance de *Blastocytis hominis*. En routine, la coloration au Lugol ou au Trichrome sont privilégiées même si les autres colorants tels que l'hématoxyline ferrique, le Giemsa, le MIF (Mertthiolate-Iode-Formol) ou le Gram colorent eux aussi et identifient avec succès le parasite.

L'encre de Chine peut également être utilisée ; elle permet de mettre en évidence la capsule entourant *B. hominis*.

- Coloration au Lugol

La solution de Lugol colore la flore iodophile en bleu noir.

- Coloration au Trichrome

La coloration trichromique met en évidence les formes vacuolaires et amiboïdes. L'alcool polyvinylique est utilisé comme fixateur. Si la coloration est réussie, les images obtenues sont d'une extraordinaire pureté.

- Coloration à l'hématoxyline

Elle nécessite deux étapes préalables : un étalement des selles sur lame suivi d'une fixation par le fixateur Duboscq-Brasil ou bien la solution acétique de Schaudinn. La coloration à l'hématoxyline peut être réalisée ; les parasites sont alors bien noirs. Une différenciation se fera avec une solution aqueuse d'alun de fer à 1% jusqu'à apparition très nette des noyaux. L'arrêt de la différenciation s'effectue par d'abondants lavages à l'eau suivis d'une déshydratation.

- Coloration de Gram

La coloration de Gram est simple, peu onéreuse et rapide : 5 minutes environ pour réaliser les différentes étapes de la coloration.

La décoloration à l'alcool à 95°C est l'étape la plus importante. Elle consiste à laisser couler l'alcool sur le frottis tenu verticalement jusqu'à ce que l'alcool s'écoule non teinté. La recoloration peut se faire avec la fuschine ou la safranine. *B. hominis* apparaît en rose avec un halo incolore en périphérie. Cependant, du fait de l'extrême fragilité du protozoaire, il pourrait paraître déformé voire lysé au cours de l'étape de fixation et de décoloration.

- Coloration en tube

La coloration au Merthiolate-Iode-Formol constitue la principale méthode de coloration en tube. Dans un tube à hémolyse, on introduit 0,15 ml d'une solution de Lugol à 5% auquel on y ajoute 2,35 ml d'une solution de Merthiolate-Iode-Formol.

Après mélange, la coloration s'effectue en ajoutant dans le tube un échantillon de matière fécale. Les selles se déposent au fond du tube au bout d'une vingtaine de minutes et c'est la couche superficielle du sédiment qui est la plus riche en parasite. La chromatine des noyaux est colorée en brun par l'iode et le cytoplasme apparaît rouge clair.

✓ Après concentration :

On entend par concentrations les techniques par lesquelles on essaie, à partir d'une grande quantité de matière fécale recueillie, d'obtenir dans un faible volume les différentes formes du parasite, par élimination des résidus de la digestion.

Deux techniques sont utilisées pour mettre en évidence *B. hominis* :

- la technique de Ritchie qui est une solution composée de sérum physiologique à 9 pour 1000 et de formol à 10%
- la technique de Teleman qui utilise une solution d'acide acétique à 5%.

Les techniques de concentration sont peu utilisées car elles détruisent *B. hominis*. Mais elles sont cependant nécessaires pour rechercher d'autres parasites.

✓ Après culture :

La culture in vitro du parasite est possible mais il faut que ce soit sur un milieu anaérobie puisque *B. hominis* est anaérobie stricte.

Différents milieux sont utilisables lorsque le diagnostic est incertain. Les cultures sont rapidement positives et peuvent ainsi être examinées après une incubation de 24 heures.

Les milieux de cultures doivent être rapidementensemencés après le prélèvement car *B. hominis* est détruit par la réfrigération à +4°C ou si les selles sont conservées une nuit à température ambiante. La culture in vitro présente plusieurs avantages selon Smith et Suresh. Elle permet d'amplifier le nombre de parasites rendant ainsi la détection de *B. hominis* plus facile par rapport à la

recherche microscopique, elle permet aussi la croissance et le maintien des isolats en culture pouvant servir à d'autres études. on peut également réaliser une cryo-préservation du parasite (6 mois à 4°C sur le milieu de Jones).

Le milieu agar solide semble être actuellement le milieu de prédilection car il obtient une excellente croissance clonale du parasite. Ce milieu est également utilisé pour la culture d'autres agents infectieux comme *Trichomonas vaginalis*, *Giardia intestinalis*, les amibes et maintenant *B. hominis*. Ce sont HOWE et al., en 1996, qui ont découvert que le milieu agar solide était une méthode simple et plus efficace que celles utilisées précédemment pour cultiver *B. hominis*. Sur ce milieu solide, le parasite construit facilement des colonies mucoïdes en forme de dômes de 3 micromètres de diamètre dans lesquelles les blastocystes peuvent vivre deux semaines au lieu d'une petite semaine sur les autres milieux. Chaque colonie est composée de deux parties : une région centrale en forme de dôme et une région périphérique plus aplatie. Les vieilles colonies présentent à leur surface des projections en forme de mèche donnant un aspect spongieux et dentelé.

Les cultures axéniques sur milieux diphasiques (une phase solide et une phase liquide) placées en anaérobioses sont également utilisées pour cultiver *B. hominis*. Cependant il est nécessaire de faire des repiquages tous les 3 à 4 jours pour conserver les souches.

Dans le milieu diphasique, la phase solide constitue le support nutritif et la phase liquide apporte des substances nutritives et crée le lieu de croissance du parasite. Les milieux de Dobell et Laidlow, de Nelson et Jones ainsi que celui de Boeck et Drbohlav sont des milieux diphasiques :

- Milieu de Dobell et Drbohlav : Ce milieu se compose de deux parties : une phase solide contenant du sérum de cheval coagulé et incliné en tube et une phase liquide correspondant à 5 mL de solution de Ringer (composée de 8,5 g de NaCl,

0,25 g de KCl, 0,3 g de CaCl₂, 0,2 g de Na₂CO₃, un litre d'eau distillée et du sérum de cheval) .La solution de Ringer est enrichie au sixième par du sérum de cheval et contient des grains d'amidon de riz en suspension.

- Milieu de Nelson et Jones : Ce milieu est composé d'une solution de Hanks additionnée de sérum de cheval, de bicarbonate de sodium et de poudre d'amidon de riz. La croissance est optimale à 37°C et est maximale au bout de 10 à 15 jours.

- Milieu de Boeck et Drbohlav : La phase solide est constituée d'une émulsion stérile d'œufs dans 50 mL de solution de Locke (8 g de NaCl, 0,2 g de CaCl₂, 0,2 g de KCl, 0,01 g de MgCl₂, 2 g de Na₂HPO₄(H₂O)₁₂, 0,4 g de NaHCO₃ et 0,3 g de KH₂PO₄ pour un litre de solution) et la phase liquide est composée de 8 volumes de solution de Locke et de 1 volume de sérum de cheval. Tout comme le milieu de Nelson et Jones, la croissance est optimale à 37°C mais la croissance maximale est plus rapide, elle est atteinte en trois jours.

L'intérêt de la culture axénique est d'obtenir des cultures de *B. hominis* débarrassées de la flore bactérienne. Ces cultures se font donc en présence de divers antibiotiques (ampicilline, streptomycine et colistine), en anaérobiose et à 37°C. Les milieux de Boeck et Drbohalv et de Tp-s-i et Diamond sont utilisés avec succès pour ces cultures axéniques.

✓ Apres amplification du génome :

Il s'agit de la méthode la plus sensible pour détecter la présence de blastocyste. C'est la seule méthode qui permet de différencier les différents sous-types de *B. hominis*.

L'amplification du génome de *B. hominis*, suite à son extraction dans les échantillons de selles ou du milieu de culture, s'effectue grâce à la PCR .

▼ Diagnostic indirect :

Le diagnostic indirect est une technique récente car on a longtemps cru qu'il n'y avait pas de réponse humorale face à l'infestation par *B. hominis*.

Une étude de Riverta et Santos, en 2009, a confirmé cela. Réalisée sur des souris infestées par *B. hominis*, elle a mis en évidence la production et l'activité de trois isotypes d'anticorps anti-blastocyste : les immunoglobulines A (Ig A), B (Ig B) et M (Ig M) présentes dans le sérum ou les sécrétions intestinales. Il s'agit de la première étude qui rapporte l'analyse cinétique ainsi que les cibles antigéniques des différents anticorps par cytométrie de flux. Les Ig M sont uniquement retrouvées dans le sérum et correspondent à la réponse immune précoce. Ce sont donc des indicateurs d'une infection récente à *B. hominis*. Les Ig A sont quant à elles retrouvées dans les sécrétions intestinales et présentent une forte activité contre le blastocyste suggérant un rôle vital dans la réponse immune contre *B. hominis*. Les Ig G apparaissent après les Ig M ; elles sont le signe d'une infection plus ancienne à *B. hominis*. Il est plus que probable que *B. hominis* entraîne la même réaction immunitaire humorale chez l'homme.

Le diagnostic indirect s'effectue à l'aide d'une méthode immunologique : le test ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) qui permet de mettre en évidence des anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes de *B. hominis*. Ce sont Nagy et al., en 1995, qui ont réalisé pour la première fois cette méthode sur le blastocyste.

En pratique, le diagnostic sérologique indirect est peu utilisé. Il présente peu d'intérêt puisque les anticorps peuvent également être détectés chez des sujets asymptomatiques mais infectés de façon chronique. Cependant l'enquête immunologique peut s'avérer nécessaire pour affirmer un diagnostic de blastocystose lorsque les autres méthodes de détection de *B. hominis* ne se sont pas révélées concluantes. Cette méthode permet aussi d'apprécier l'évolution de la blastocystose sous traitement.

3) Quel sous type est prédominant chez l'homme ?

Blastocystis compte plusieurs sous types.

La plupart des échantillons de selles inclus dans les enquêtes épidémiologiques concernent des infections par *Blastocystis sp.* par un seul sous-type. Les données disponibles sur la prévalence d'infections d'un même hôte par plusieurs sous-types, impliquant donc l'exposition à de multiples sources de contamination, indiquent que celle-ci est relativement similaire entre les pays, et comprise entre 2,6% et 14,3%^{lxxv, lxxvi}. La quasi-totalité des études épidémiologiques menées sur *Blastocystis sp.* rapportent que la majorité des infections humaines étaient attribuées au sous-type 3 (ST3), avec une prévalence mondiale estimée à 61,2%. Quelques exceptions ont montré cependant une forte prévalence du sous-type 4 (ST4) en Espagne^{lxxvii} et au Danemark, et du sous-type 1 (ST1) en Thaïlande. Néanmoins, le caractère dominant du ST3 dans la population humaine, même si celui-ci peut être retrouvé chez certains animaux, suggère fortement qu'il est le seul sous-type d'origine humaine, hypothèse déjà proposée par Noel et collaborateurs. La prédominance de ce sous-type pourrait par conséquent être principalement expliquée par une contamination interhumaine^{lxxviii}. Concernant la distribution des autres sous-types, il apparaît que les sous-types 6 (ST6) et 7 (ST7) étaient régulièrement rencontrés en Asie, mais rarement observés en Europe. Le sous-type 8 (ST8) a seulement été isolé au Royaume-Uni et en Italie alors que le sous-type 9 (ST9) n'a été identifié qu'au Japon. Les infections par les sous-types 5 (ST5), 11 (ST11), 12 (ST12) et 13 (ST13) étaient quant à elles épisodiques chez l'homme. La comparaison de la séquence du gène ssu rRNA, et la prévalence respective des différents sous-types dans la population humaine indiquent que la majorité des sous-types supposés être d'origine animale étaient en fait zoonotiques et étaient capables d'infecter l'homme. Un risque plus élevé d'infection par *Blastocystis sp.* a

également été montré chez les personnes ayant un contact étroit avec les animaux, tels que les gardiens de zoo, indiquant que les animaux représenteraient une source significative de contamination pour l'homme

4) Résultats des études ayant recherché une éventuelle association entre *Blastocystis hominis* et SII :

Rappelons que notre étude a mis en évidence une association entre *B.hominis* et le SII.

Ci-dessous l'ensemble des études réalisées afin de rechercher cette association.

Tableau5 : l'ensemble des études ayant étudié l'association entre *B.hominis* et SII

Authors	Country	Implementation year	Diagnostic method	Criteria to IBS patients ^a	IBS patients (cases)		Control group		Control population	Quality score
					Number	Infected (%)	Number	Infected (%)		
Giacometti et al. (1999)	Italy	1996–1998	Trichrome stain	Rome	81	15 (18.5)	307	23 (7.5)	HB ^b	5
Yakoob et al. (2004)	Pakistan	2002–2003	Culture	Rome III	95	30 (32)	55	4 (7)	HB	5
Tungtrongchitr et al. (2004)	Thailand	2002–2003	Culture	Rome II	59	8 (13.6)	25	3 (12)	HC ^c	5
Yakoob et al. (2010a)	Pakistan	2008–2009	Culture	Rome III	171	90 (53)	159	25 (16)	HC	6
Yakoob et al. (2010b)	Pakistan	2007–2009	Culture	Rome III	158	95 (60)	157	38 (24)	HC	7
Ramirez-Miranda et al. (2010)	Mexico	2008–2010	Faust's technique	Rome III	115	18 (15.7)	209	25 (12)	HB	5
Surangsrirat et al. (2010)	Thailand	2007–2008	Culture	Rome III	66	11 (16.7)	60	6 (10)	HB	5
Morgan et al. (2012)	Nicaragua	2010–2011	Ziehl-Neelsen staining	Rome II	163	13 (7.9)	194	20 (10.3)	HC	7
Cekin et al. (2012)	Turkey	2010–2011	Trichrome stain	Rome III	877 ^d	51 (5.8)	192	6 (3.12)	HC	7
Cekin et al. (2012)	Turkey	2010–2011	Trichrome stain	Rome III	877 ^d	51 (5.8)	1122	55 (4.2)	HB	7
Jimenez-Gonzalez et al. (2012)	Mexico	2008–2009	PCR	Rome III	45	14 (31.1)	45	6 (13.3)	HB	6
Mumcuoğlu et al. (2013)	Turkey	2009–2010	Culture	Rome III	55 ^d	18 (32.5)	50	3 (6)	HC	5
Mumcuoğlu et al. (2013)	Turkey	2009–2010	Culture	Rome III	55 ^d	18 (32.5)	80	15 (18.5)	HB	5
Krogsgaard et al. (2015)	Denmark	2010	Culture	Rome III	124	18 (14.5)	204	45 (22.1)	HC	6
Nourrisson et al. (2014)	France	2012–2013	PCR	Rome III	56	13(23.5)	56	9 (16.1)	HC	4
Ragavan et al. (2015)	Malaysia	2010–2011	PCR	Rome III	35	6 (17.1)	74	4 (5.5)	HB	4
Das et al. (2016)	India	2012–2014	PCR	Rome III	150	50 (33.3)	100	15 (15)	HC	4
Brair et al. (2016)	Sudan	2014–2015	Culture	Rome III	200	41 (20.5)	99	5 (5.1)	HC	5
Khademvatan et al. (2017)	Iran	2012–2014	PCR	Rome III	122	24 (19.6)	122	21 (17.2)	HC	7

a) *Les études qui soutiennent nos résultats :*

i. L'étude de yakoob et al. lxxix:

Cette étude a été réalisée pour détecter la présence de *Blastocystis hominis* dans les selles de patients atteints du syndrome de l'intestin irritable.

150 patients ont été inclus, 95 cas de SII et 55 témoins.

Ces patients ont eu droit à un interrogatoire minutieux recherchant leurs antécédents médicaux, à un examen physique, à une coloscopie et à un examen parasitologique des selles qui comprenait une lecture au microscope et une culture de *B. hominis*.

Les 95 cas (51 hommes et 44 femmes) avaient une moyenne d'âge de 37,8.

La microscopie a été positive pour chez 32% des cas (30 sur 95) et 7% (4 sur 55) des témoins ($P = 0,001$).

La culture des selles a été positive chez 46% (44 de 95) des cas et 7% (4 sur 55) des témoins ($P < 0,001$).

La culture pour *B. hominis* dans le SII était plus sensible que la microscopie ($P < 0,001$).

ii. L'étude de Jimenez Gonzalez et al (2012):

45 patients présentant des symptômes du SII selon les critères de Rome III et 45 contrôles ont été inscrits dans l'étude.

Blastocystis était plus fréquent dans le groupe atteint de SII ($p = 0,043$).

Blastocystis ST1 et 3 étaient les plus fréquents dans les deux groupes.

Les approches cliniques et moléculaires entreprises pour la première fois chez les patients latino-américains atteints de SII ont démontré une association avec *Blastocystis* qui jouerait un rôle pathogène. En outre, les co-infections avec ST1 et ST3 étaient fréquentes; Ainsi, la diversité génétique proposée dans les

polymorphismes ST n'exclut pas que des souches particulières pourraient être associées au SII.

iii. L'étude de Giacometti et al ^{lxxx}:

388 patients ont été évalués selon les critères de ROME 2. Au total, 81 patients ont été classés comme affectés par le SII. *Blastocystis hominis* a été trouvé à partir des selles de 38 sujets, dont 15 étaient atteints de SII (P = 0,006). En plus, les patients atteints du SII étaient significativement plus susceptibles d'avoir au moins 5 organismes de *Blastocystis hominis* par champ du microscope (p=0,031). En conclusion, il y avait un ensemble de patients atteints du SII chez lesquels la présence de *Blastocystis hominis* serait liée à cette pathologie intestinale.

b) *Les études qui réfutent nos résultats :*

i. L'étude de tungtrongchitr et al ^{lxxxii} :

Cette étude a été réalisée en vue d'évaluer la prévalence des infections parasitaires et leur association avec le SII.

59 patients atteints de SII ont été recrutés selon les critères de de Rome II.

Les échantillons de selles de patients ont été examinés en utilisant sept méthodes, y compris une culture, un examen microscopique, une coloration au trichrome...

Sur les 59 patients, le portage parasitaire était de 22.1 % soit chez 13 patients.

Il s'agissait de *B. hominis* (13,6%), de larves de *Strongyloides stercoralis* (1,7%), de kystes de *Giardia lamblia* (1,7%) et de protozoaires non pathogènes, tels que les kystes de *Endolimax nana* (5,1%).

Le taux de prévalence des infections parasitaires dans le groupe témoin (20%) n'était pas statistiquement différent des patients atteints de SII.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'infection par *B. hominis* chez les patients atteints du SII et les témoins ($p = 0,87$).

Chez les cas avec SII, l'infection par *B. hominis* a prédominé (13,6%), tandis que les autres infections parasitaires représentaient 8,5%.

La méthode de culture de *B. hominis* était plus sensible que l'examen direct des selles, qui est la méthode de diagnostic de routine dans la plupart des laboratoires. Ces résultats n'étaient pas différents de ceux trouvés chez le groupe témoin.

ii. L'étude de Surangsrirat et al lxxxii:

Une étude cas-témoins a été menée à l'hôpital Phramongkutklao, à Bangkok, en Thaïlande en 2007-2008. Au total, 126 sujets ont été inclus dans l'étude. Soixante-six personnes étaient inscrites au groupe SII et 60 personnes étaient inscrites au groupe témoin. Les infections parasitaires intestinales ont été déterminées en utilisant une préparation à l'état frais et une concentration au formol-acétate d'éthyle. Une culture in vitro à court terme a été réalisée pour détecter *B.hominis*.

Sur 66 patients atteints de SII, 61 (92,4%) avaient une douleur abdominale, 50 (78,1%) avaient une diarrhée et 14 (21,9%) avaient une constipation. La culture in vitro a révélé que 10% et 16,7% étaient positifs pour *Blastocystis sp.* dans le groupe témoins et cas respectivement.

Il n'y avait donc pas de différence significative de la prévalence de l'infection par *Blastocystis* entre ces 2 groupes ($p = 0,203$).

5) A quel sous type de SII le Blastocystis hominis est-il associé ?

Rapport des études :

- 150 patients adultes ayant un SII ont été inscrits dans une étude indienne.
- Sur la base des symptômes cliniques, ces patients ont été classés en SII-D, SII-C, SII-M et SII -NC.

- Les individus de plus de 18 ans qui n'avaient pas de signes cliniques, des symptômes généraux et d'autres troubles gastro-intestinaux après des investigations cliniques approfondies ont été inclus comme témoins (n = 100).

- Trois échantillons de selles ont été obtenus sur trois jours consécutifs à la fois des cas et des témoins. Les échantillons de selles ont d'abord été examinés par microscopie directe en utilisant à la fois une préparation à base de solution saline et d'iode.

- Des frottis fécaux ont également été préparés et ont été colorés par le trichrome (66) et la coloration de Ziehl Nelson modifiée (67) .

- La culture in vitro a été effectuée simultanément pour tous les échantillons de selles et ont été sous-cultivées à l'intervalle de 3 et 5 jours.

- Les milieux de culture ont été conservés au moins pendant 10 jours avant de déclarer la culture comme négative pour *Blastocystis hominis*.

- L'ADN génomique a été aussi extrait des échantillons de selles de [cas (n = 150) et des témoins (n = 100), une technique PCR a aussi été effectuée. Le génotypage de *Blastocystis sp.* a été réalisée à partir de la Séquence Tagged Site (STS) de SSU rRNA comme décrit par Yoshikawa et al (68) .

- Les résultats de l'étude ont montré que :

43% (64/150) appartenaient au type SII-M

42% (63/150) appartenaient au type D

14% (21/150) appartenaient au type C

1% (2/150) appartenait au type N-C

Parmi les 50 patients SII positifs pour *Blastocystis sp* :

56% (28/50) appartenaient au type SII-D

38% (19/50) SII-M

4% (2/50) SII-C

-La microscopie a montré la présence de *Blastocystis hominis* chez 32% (48/150) de patients atteints du SII contre 13% (13/100) chez les témoins. En revanche, les frottis colorés au trichrome modifié ont été positifs pour *Blastocystis spp* chez 23,7% (42/150) des patients SII et 8% (8/100) chez les témoins.

- La culture in vitro a montré une positivité de *Blastocystis* chez 30% (45/150) et 2% (2/100) chez les patients atteints de SII et des témoins respectivement.

-Cependant, la détection par PCR a montré une amplification positive pour *Blastocystis sp.* chez 33,3% (50/150) des patients atteints de SII et chez 15% (15/100) chez le groupe témoin.

-Tous les 65 (cas = 50, témoin = 15) échantillons positifs pour *Blastocystis* par PCR ont été sous-typés :

Le ST 3 était le sous-type le plus souvent identifié chez les patients atteints de SII (47/50) ainsi que chez les témoins (12/15), suivis de ST1 (trois dans chacun des groupes : cas avec SII et témoins).

-La fréquence du génotype ST3 chez les patients atteints de SII -M était de 94%. Elle était de 92% chez les patients atteints de SII-D. Ce même génotype a été retrouvé chez ceux atteints de SII-C ; SII-NC.

-Au terme de cette étude, nous concluons qu' il y a une association significative entre *Blastocystis* et SII -D ($p = 0,015$; OR = 2,36 avec IC 95% [1,16 à 4,72]), mais pas d'associations avec les autres sous types.

- En utilisant une technique de PCR classique, Yakoob et al. (69) avaient aussi signalé une prévalence plus élevée de *Blastocystis* chez les patients SII-D au Pakistan (44% contre 21% dans les témoins, $p < 0,001$).

L'étude de Nourrisson et al.(70) en provenance de France quant à elle n'a montré aucune association .

La disparité de la prévalence de *Blastocystis* dans chaque sous-type clinique du SII peut s'expliquer par le faible effectif des patients atteints de SII inscrits dans les études respectives.

6) Quel serait le rôle de *Blastocystis* dans le SII ?

Afin de connaître le rôle de *Blastocystis hominis* dans le SII, une étude ^{lxxxiii} a d'abord comparé la prévalence de *Blastocystis* chez 56 patients atteints de SII : 40 (SII-C), 9 (SII-D), 4 (SII-M) et 3(SII N-C) et chez 56 témoins.

La plus forte prévalence de *Blastocystis spp.* a été observée dans le groupe atteint de SII, mais n'était statistiquement significative que chez les hommes (36,8% dans le groupe SII par rapport à 4,8% dans le groupe témoin).

Cette étude a voulu aussi fournir des preuves concernant le rôle éventuel de *Blastocystis hominis* dans la physiopathologie du SII. Ainsi, elle étudié l'impact possible du portage de *Blastocystis* sur la flore bactérienne entérique par la quantification de 8 groupes bactériens majeurs de la flore entérique : *Bifidobacterium sp.* , *Desulfovibrio sp.*, *Clostridium leptum*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides sp.* , *Enterobacteriaceae* ,*Lactobacillus sp* et *Clostridium coccoïdes*. Les données indiquaient que les hommes atteints du SII-C avaient une diminution significative de *Bifidobacterium sp.* lorsqu'ils étaient infectés par *Blastocystis*. Les sujets témoins hommes positifs pour *Blastocystis*, quant à eux avaient une diminution de *Faecalibacterium prausnitzii*, connu pour ses propriétés anti-inflammatoires.

Les résultats confirmaient alors l'hypothèse que *Blastocystis* pourrait être lié à la physiopathologie du SII-C et au déséquilibre de la flore intestinale. Cependant ,

il n'ya pas que par ce mécanisme que *Blastocystis hominis* pourrait être impliqué. L'inflammation a minima est un mécanisme proposé pour le SII par une exposition antigénique persistante comme lorsque il est le cas d'une infection persistante. Effectivement, des biopsies endoscopiques ont montré un œdème et une inflammation du côlon et de l'intestin grêle chez les patients atteints du SII selon Gallagher Et Venglarick.

En outre ; Zuckerman et collaborateurs ont démontré que l'inflammation entraînait une altération de la perméabilité intestinale.

L'activation immunitaire a été démontrée par Hussain et collaborateurs qui ont prouvé que les taux d'anticorps IgG dirigés contre *B. hominis* chez les patients atteints de SII ont été significativement élevés par rapport aux témoins asymptomatiques.

7) D'où provient-il alors ?

Il est actuellement admis que le mode de contamination par *Blastocystis hominis* se fait de manière oro-fécale^{lxxxiv}.

La présence d'une forme kystique dans le cycle du parasite, qui est capable de résister dans l'eau et les selles^{lxxxv} laisse supposer que la contamination est liée à de mauvaises conditions d'hygiène, notamment à travers la consommation d'eau souillée et le contact avec des animaux réservoirs du parasite^{lxxxvi lxxxvii}.

Leelayoova et al. ont mené des analyses sur du personnel militaire Thaïlandais et ont montré que *Blastocystis hominis* était le parasite intestinal prédominant, avec une prévalence allant de 22,4% à 36,4%.

Cette prévalence a été reliée à une consommation d'eau non filtrée ou non bouillie.

L'absence de structure de traitement des eaux usées apparaissait comme une des raisons majeures de contamination des populations ^{lxxxviii; lxxxix}.

Une analyse de l'eau distribuée dans une école Thaïlandaise a montré la présence d'un sous-type 1 de *Blastocystis sp.* qui a été retrouvé chez 18,9% des enfants^{xc}.

L'exposition aux animaux était une autre cause majeure de contamination des populations en raison de l'apparente faible spécificité d'hôte du parasite.

Ainsi, *Blastocystis spp.* se révèle comme un parasite très commun au sein du règne animal.

Il a été rapporté comme nous l'avons déjà mentionné chez les mammifères, les oiseaux, les reptiles, les amphibiens et les arthropodes. Certains animaux présenteraient même une prévalence très élevée. Parmi les animaux de ferme par exemple, on peut noter une prévalence allant jusqu'à 95 % chez le cochon et 71 % chez le mouton d'après Abe et al. Il en est de même pour les animaux domestiques avec une prévalence observée de 16,8 à 67% chez le chat et de 0 à 70% chez le chien ^{xcj; xcii}. Cette variabilité pourrait être facilement expliquée par les méthodes de diagnostic utilisées ou des situations épidémiologiques différentes.

Les animaux de zoo ont aussi montré une forte prévalence : 85% des primates, 80% des faisans et 56% des canards au zoo d'Osaka se sont révélés positifs à *Blastocystis spp.* L'étude de 76 échantillons de selles issues du

zoo de Perth en Australie a aussi révélé que 42% d'animaux étaient positifs. Ce chiffre était encore plus élevé pour les primates qui se sont révélés positifs à 50 %.

La contamination zoonotique due à la proximité d'animaux a largement été démontrée par Garavelli , Scaglione , Doyle et alliés , et confirmée par des analyses phylogénétiques désignant ainsi la blastocystose comme une zoonose .

Une étude de prévalence sur les animaux et leurs gardiens, menée au parc zoologique de

Perth en Australie, a ainsi mis en évidence une forte contamination des gardiens (63%) en comparaison avec une population contrôle chez qui l'on a retrouvé seulement 9% de positifs. Chez les animaux, 50% des échantillons issus de primates se sont révélés positifs, et 32% des échantillons issus des autres animaux . Cette étude fait suite à une étude Danoise similaire sur des animaux de zoo et leurs gardiens, montrant une infection des gardiens par le sous-type 8 (25% positifs), sous-type habituellement rare chez l'homme, et retrouvé dans cette étude chez 21% des primates non humains ^{xciii}. De même, les isolats de *Blastocystis spp.* humains possédaient la capacité à infecter des animaux de laboratoire.

8) Faut-il traiter et comment ?

Une 1ère étude prospective longitudinale à propos de 10 patients SII-D positifs à *Blastocystis* a traité ses patients pendant 14 jours par du furaoate de diloxanide 500 mg trois fois par jour, sulfaméthoxanole /triméthoprim 160 mg/80 deux fois par jour et secnidazole trois fois par jour.

Un examen parasitologique des selles a été effectué à J15 et 4 semaines après l'achèvement de la tri-antibiothérapie.

Les échantillons ont été analysés à l'aide d'un frottis fécal, d'une culture et d'une PCR de la sous-unité ribosomale 16 S.

Les patients ont en outre été suivis cliniquement après le traitement.

Ø Résultats:

-Sur le plan clinique :

6 patients ont déclaré qu'ils se sentaient cliniquement améliorés. Cependant, de ces patients cliniquement améliorés, 3 seulement ont éliminé le *Blastocystis*.

En revanche, 4 patients n'ont pas signalé d'amélioration clinique bien que 2 parmi eux aient éliminé *Blastocystis*.

Ces données ont été analysées pour évaluer si l'amélioration clinique ou l'élimination de *Blastocystis* avaient une relation avec l'âge du patient, la durée des symptômes, la charge fécale de ce protozoaire, son sous-type, et le taux d'IgA sérique.

Des taux significativement plus élevés d'élimination de *Blastocystis* ont été observés si le patient avait été symptomatique pendant moins d'un an ($p = 0,032$), mais aucune autre association n'a été trouvée.

-Sur le plan parasitologique :

6 patients (60%) ont éliminé *Blastocystis hominis* après le traitement, dont 3 qui avaient échoué avec la thérapie précédente à base de metronidazole seul.

Les patients de cette étude ont été sélectionnés minutieusement sans autre pathologies digestives identifiables ou autre cause de symptômes.

Néanmoins, seulement 50% des patients qui ont signalé une amélioration clinique avaient éliminé l'organisme, il se peut que, réduire la charge parasitaire était suffisant pour obtenir une amélioration clinique chez les autres patients !

50% des patients qui n'ont pas signalé d'amélioration clinique ont éliminé l'organisme, ce qui suggère que le portage de *Blastocystis hominis* n'était pas la cause ou bien la seule cause de leur SII.

-Une deuxième étude^{xciV} réalisée chez 18 individus symptomatiques infectés par *Blastocystis* spp a d'abord traité ses patients soit par du métronidazole, de l'iodoquinol, de la doxycycline ou par triple antibiothérapie reposant sur le nitazoxanide, furazolidone et secnidazole.

Après le traitement, il n'y a pas eu de résolution des symptômes et les patients étaient toujours infectés par le même sous type.

Les patients ont été mis sous un deuxième traitement à base de paromomycine, de ciprofloxacine de norfloxacine ou de tinidazole, mais sont restés symptomatiques avec *Blastocystis* toujours présent dans les selles sauf pour ceux traités par paromomycine.

Cette étude démontre d'une part l'inefficacité des molécules couramment utilisées et d'autre part la nécessité de poursuivre les recherches pour traiter l'infection à *Blastocystis*.

Le tableau ci-dessous résume les résultats de cette étude :

Tableau 6 : tableau montrant l'échec de certaines molécules dans le traitement de patients porteurs de SII et *Blastocystis hominis*

Patient	Age (years)	Subtype	Symptoms	Initial treatment	Clearance of symptoms	2nd line treatment	Clearance of symptoms	Time elapsed between initial and latest positive sample	Household contacts and subtype	Travel
1	6	5	Diarrhoea	Metronidazole	No	Paromomycin	Yes	7 months	2 ST3	Rural N.S.W.
2	44	3	Diarrhoea	Metronidazole	No	Paromomycin	Yes	7 months	1 ST5, 1 ST3	Rural N.S.W.
3	16	3	Diarrhoea	Metronidazole	No	Paromomycin	Yes	7 months	1 ST5, 1 ST3	Rural N.S.W.
4	31	1	Diarrhoea, nausea, abdominal pains	Metronidazole	No	Tinidazole, norfloxacine	No	4 years	Housemate and dog both PCR negative	Southeast Asia
5	30	4	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	Ciprofloxacine	No	3 years	No	Borneo
6	27	4	Diarrhoea, nausea, bloating, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	4 years	Chicken ST2, guinea fowl ST7	-
7	34	3	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	1 year	No	-
8	44	3	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	1 year	No	-
9	54	3	Diarrhoea, abdominal pains	Iodoquinol, doxycycline	No	-	-	1 year	No	-
10	48	3	Diarrhoea, abdominal pains	Iodoquinol, doxycycline	No	-	-	1 year	No	-
11	49	3	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	1 year	No	-
12	26	3	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	1 year	No	-
13	38	3	Diarrhoea, abdominal pains	Metronidazole	No	-	-	1 year	No	-
14	54	3	Diarrhoea, abdominal pains	Triple therapy: nitazoxanide, furazolidone, secnidazole	No	-	-	1 year	No	-
15	29	3	Diarrhoea, abdominal pains	Triple therapy: nitazoxanide, furazolidone, secnidazole	No	-	-	1 year	No	-
16	39	3	Diarrhoea, abdominal pains	Triple therapy: nitazoxanide, furazolidone, secnidazole	No	-	-	1 year	No	-
17	51	3	Diarrhoea, abdominal pains	Triple therapy: nitazoxanide, furazolidone, secnidazole	No	-	-	1 year	No	-
18	62	3	Diarrhoea, abdominal pains	Triple therapy: nitazoxanide, furazolidone, secnidazole	No	-	-	1 year	No	-

-Une 3^{ème} étude menée par Coyle et al. a montré quant à elle que toutes les molécules décrites dans le tableau ci-dessous ont montré leur efficacité y compris le métronidazole seul ^{xcv}.

Tableau 7 :tableau citant des molécules ayant prouvées leur efficacité

Molécule	Schéma thérapeutique
Métronidazole	Adulte : 500 mg à 750 mg × 3/j pendant 10 jours ; ou 1,5 g/j pendant 7 jours Enfant : 15 mg/kg × 2/j pendant 10 jours
Triméthoprime (TMP)/ sulfaméthoxazole (SMX)	Adulte : TMP 320 mg/SMX 1 600 mg/j pendant 7 jours Enfant : TMP 6 mg/kg/j pendant 7 jours
Nitazoxanide	Adulte : 500 mg × 2/j pendant 3 jours Enfant : 100 à 200 mg × 2/j pendant 3 jours
Paromomycine	25 mg/kg × 3/j pendant 10 jours ; ou 500 mg × 3/j pendant 7 jours
Iodoquinol	650 mg × 3/j pendant 10 à 20 jours
Kétoconazole	200 mg/j pendant 14 jours
Tinidazole	Adulte : 2 g/j pendant 5 jours

M. Endolimax nana et SII

Endolimax nana dispute à *Entamoeba coli* le titre de la première des amibes coliques humaines. Elle lui est d'ailleurs très fréquemment associée. Nous l'observons chez 2 % des Français, 12 % des Maghrébins, 19 % des Africains noirs et 10 à 24 % des Asiatiques.

Le kyste est la forme contaminante. Sa petite taille est cause de sa méconnaissance dans de nombreuses statistiques. .

1) Aspects morphologiques d'*E. nana* :

- Forme végétative à frais :

Cette minuscule amibe se différencie peu, par sa taille (5 à 10 um), de l'*Entamoeba hartmanni* mais en revanche ses pseudopodes sont caractéristiques. En effet l'amibe émet souvent simultanément des boules d'exoplasme comparées à de petites oreilles de souris. Pour les déplacements, les bulles se greffent sur une autre bulle qui s'allonge donnant l'impression de ramifications naissant sous nos yeux.

Le cytoplasme est finement granuleux. Exceptionnellement (formes prémitotiques ?) on peut observer des formes "géantes" de 13 à 15 um. Le noyau n'est pas visible à l'état frais.

- Formes végétatives après coloration :

Le MIF-coloration rend parfaitement, le noyau visible sous la forme d'un grain très réfringent plus ou moins accolé à la membrane nucléaire fine mais nette. Quand ce gros noyau est vu par-dessus il apparaît comme une masse distincte séparée de la membrane nucléaire par un croissant clair. Quand il est vu de profil il semble correspondre à un épaissement de cette membrane et on pourrait alors le confondre avec une *Entamoeba*. Une étude minutieuse au plus fort objectif, et l'observation de la mobilité de l'amibe permettent de lever les doutes. Un minimum d'attention évite de la confondre avec *Entamoeba hartmanni*. En revanche il est

parfois difficile de distinguer une grosse *Endolimax nana* d'une petite *Iodamoeba*. Les granulations achromatiques absentes du noyau d'*Endolimax* ne peuvent être recherchées qu'après coloration à l'hématoxyline.

- Forme kystique :

Les kystes d'*Endolimax nana* sont des sphéroïdes plus ou moins allongés. Leur forme est rarement régulière. On les compare souvent à de petites pommes de terre nouvelles, sphériques sans être de vraies billes. Ils mesurent 3 à 7µm de diamètre mais les formes allongées peuvent aller au delà de ces mensurations. Ils sont nets, cerclés d'une fine membrane et optiquement vides à l'état frais. Après coloration à l'iode et surtout après toute technique de coloration (MIF) ou de concentration (Thébault) utilisant un liquide formolé les noyaux sont parfaitement nets sous forme de grains (1 à 4, rarement plus). Dans le MIF-coloration, l'éosine pénètre plus tardivement que le formol et les kystes clairs à reflets verdâtres sont parfaitement repérables.

La paroi des kystes se dédouble souvent après centrifugation. Classiquement ils ne contiennent pas de vacuole, toutefois (kystes altérés?) quelques kystes peuvent être ponctués de vacuolettes iodophiles).

2) Analyse de l'association entre le SII et *Endolimax nana* :

Dans notre étude, il n'y avait pas d'association entre *E.nana* et le SII.

a) Moyens de mise en évidence du portage intestinal parasitaire d'*Endolimax nana*

Le diagnostic d'*Endolimax* repose traditionnellement sur l'observation des kystes au microscope , directement ou après concentration et coloration. La concentration peut être à base de formol, et lorsque le concentré de matières fécales est coloré par l'iode, les kystes d'*E. nana* semblent flottants. Cette apparence n'est

cependant pas toujours présente et presque absente lorsque les kystes sont concentrés par du saccharose et colorés par de l'iode.

Les kystes d'*Endolimax* et *E. hartmanni* ont tous deux quatre noyaux, mais ils peuvent être différenciés par le fait qu'*E. nana* possède un caryosome ponctueux plus large et une chromatine périphérique, dont les caractéristiques peuvent cependant être tout à fait difficiles à discerner. Les kystes d' *E. nana* sont parmi les plus petits de ceux des amibes, c'est pourquoi il est recommandé d'utiliser un microscope avec grossissement d' au moins 400 , pour éviter de ne pas les visualiser, mais aussi pour pouvoir les distinguer d'*E. hartmanni*. Dans notre étude aucun cas d'*E. hartmanni* n'a été détecté.

Les trophozoïtes sont rarement observés, à moins qu'un examen direct ne soit effectué sur des échantillons de selles fraîches.

Sur la base de la séquence du gène de l'ARNr SSU unique dans GenBank, des amorces internes ont été développées, elles se sont avérées partiellement efficaces pour diagnostiquer *E. nana* par l'ADN génomique extrait de selles fraîches.

b) Signification clinique :

Dans la littérature *Endolimax* est considérée comme un protozoaire commensal non pathogène parasitant le côlon humain^{xcvi}, ^{xcvii}, ^{xcviii}. La preuve soutenant son absence de pathogénécité est rare, pourtant l'étude où Dobell s'est infecté, l'auteur n'a remarqué aucun symptôme . Dans ce même sens il a effectué un examen post-mortem de singes infectés par *Endolimax nana* et a échoué à découvrir toute lésion de l'intestin^{xcix}.

Les auteurs qui prétendent qu'*Endolimax* puisse être pathogène et provoquer une irritation des cryptes de la muqueuse intestinale, se réfèrent aux observations de Swerdlow et Burrows ^c. Les données empiriques à l'appui d'une telle déclaration

sont limitées, ce rapport est vrai pour *Dientamoeba fragilis*, et seulement un cas a été co-infecté par *Endolimax*.

Il est pourtant fréquent de trouver des associations entre la diarrhée et les infections à *Endolimax*^{ci}. Cette association peut s'expliquer au moins en partie par le fait qu' *Endolimax* soit un indicateur de contamination fécale, et que la diarrhée est secondaire à une coinfection. Une étude a montré qu' *Endolimax* a été associé à une diarrhée chronique, tous les cas ont bien répondu au traitement et il n'a été possible de détecter des co-infections que dans l'étude de Shah et al. où un cas a été co-infecté par *Blastocystis hominis*^{cii}.

Il est possible que les kystes dans l'étude publiée par Fitzgerald et O'Farrell ne soient pas des ceux d' *Endolimax* puisqu'ils ont été décrits comme n'ayant qu'un seul noyau^{ciii}.

Douze cas ont été décrits dans l'étude par Sanchez qui ont conclu qu' *E. nana* peut être pathogène^{civ}.

N. DIENTAMOEBIA FRAGILIS et SII :

La première fois qu'il a été reconnu en 1909, *D. fragilis* était considéré comme un commensal inoffensif. Au fil des années, ce parasite est de plus en plus soupçonné de provoquer des affections gastro-intestinales aiguës et chroniques chez l'homme ^{cv}, mais nous ignorons toujours s'il provoque les symptômes en tant qu'agent unique ou en association avec d'autres parasites (par exemple, *Enterobius vermicularis* auquel il est souvent associé). Au cours des quatre dernières décennies, l'incidence globale de *D. fragilis* a varié de 0,4% à 42% ^{cvi}. Cette variation s'explique par l'utilisation croissante de techniques de culture performantes et de tests basés sur l'ADN tels que la PCR.

1) Aspects morphologiques de ce parasite :

Parce que l'on sait que l'*Histomonas*, flagellé parasite des oiseaux, peut prendre un aspect amiboïde et parce que l'étude fine du noyau de la dientamibe prouve qu'il s'agit bien d'une espèce proche de l'*Histomonas* on peut actuellement affirmer que *Dientamoeba fragilis* est un flagellé... sans flagelle.

Incontestablement liée à des colites surtout chez les enfants chez qui elle est beaucoup plus fréquente que chez les adultes, cette pseudoamibe pose en outre le mystère de sa transmission.

On ne lui connaît pas de kyste et pourtant elle est très fréquemment observée, en particulier en Afrique du Nord (4 à 10 % selon les régions). Pour Burrows et Swerdlow (1956) elle serait transmise par l'œuf d'oxyure. Elle tient son nom d'espèce au fait qu'elle se lyse rapidement en eau du robinet. Avant d'éclater, on distingue la ou les deux masses nucléaires lui donnant son nom de genre. En revanche elle survit assez longtemps dans les selles à la température du laboratoire mais elle s'arrondit, ressemble à un polynucléaire et un long moment est nécessaire pour la réchauffer et l'inciter à émettre des pseudopodes.

En cas de diarrhées (enfants) elle se trouve en grande abondance mais dans des selles pâteuses ou moulées molles, elle peut être plus rare et, si elle est associée à d'autres amibes qui lui ressemblent, un observateur inattentif la méconnaît souvent.

Sa taille moyenne est de l'ordre de 10 à 12µm mais des diamètres de 6 à 16µm sont possibles. Le protozoaire émet des pseudopodes à base large, clairs et courts parfois effilochés comme des pseudopodes de polynucléaires et dont la partie distale est fréquemment plus étalée que la base. Ces pseudopodes émis dans plusieurs directions ont été comparés à des ailes de ventilateur.

Le cytoplasme est assez réfringent, granuleux et contient des vacuoles digestives parfois très grandes. Après coloration au MIF le ou les deux noyaux pas toujours visibles apparaissent en ombres denses. Après coloration à l'hématoxyline ferrique on voit nettement un ou deux noyaux reliés alors par un fin filament. La membrane nucléaire est très mince et le noyau contient un caryosome formé de 4 ou 5 granules chromatiques en amas.

2) Rapports des études :

La majorité des études soutient nos résultats : (absence d'association entre *D.fragilis* et SII).

En février 2017, deux examinateurs indépendants (A.R. et B.A.) ont réalisé une méta-analyse en se basant sur les bases de données électroniques PubMed, ScienceDirect, Scopus, Web of Science et Cochrane pour identifier des études évaluant l'association entre SII et *Blastocystis sp.* et *D. fragilis*. Dix-sept études ont été incluses dans cette méta-analyse. Les résultats de cette étude ont conclu que *D. fragilis* était non associé au SII (OR, 1,13; IC à 95% [0,22-5,72]).

Certaines études ont signalé une faible association entre *D. fragilis* et le SII ^{cvii}, d'autres comme les études de Jimenez -gonzalez, krogsgaard et collaborateurs

non seulement n'ont pas trouvé d'association statistiquement significative mais une prévalence de ce parasite plus élevée chez les témoins par rapport au cas. De plus, Engsbro et al. (2012) ont signalé que l'éradication de *D. fragilis* n'a eu aucun effet sur les symptômes du SII.

Tableau 8 : tableau montrant les études qui ont recherché une association entre le SII et *Dientamoeba fragilis*

First author/year	Country	Diagnostic method	Criteria to IBS patients	IBS patients (cases)		Control group		Control population	Quality score
				Number	Infected (%)	Number	Infected (%)		
Yakoob et al. (2010a, b)	Pakistan	Culture	Rome III	171	6 (4)	159	0 (0.0)	HC	6
Jimenez-Gonzalez et al. (2012)	Mexico	PCR	Rome III	45	1 (2.2)	45	12 (26.6)	HB	6
Krogsgaard et al. (2015)	Denmark	Culture	Rome III	124	29 (23.4)	204	71 (34.8)	HC	6
Nourrisson et al. (2014)	France	PCR	Rome III	56	6 (10.7)	56	0 (0.0)	HC	4

La 1 ère étude : Danemark

En janvier 2010, 483 personnes ont été invitées à remplir un questionnaire concernant le SII, et à soumettre des échantillons de selles pour un examen parasitologique des selles; Les échantillons ont été analysés à partir de 124 cas et 204 témoins.

Les témoins avaient une plus grande prévalence de parasites que les cas (50% vs 36%, $P = 0,01$).

D. fragilis a été détecté dans une plus grande proportion d'échantillons fécales des témoins que des cas (35% vs 23%; p inférieur à 0.001).

La 2 ème étude : Mexique

Après avoir signé un consentement écrit, 45 patients présentant des symptômes du SII selon les critères de Rome III et 45 contrôles ont été inscrits.

Blastocystis était plus fréquent chez les patients porteurs du SII ($p = 0,043$) quant à *D. fragilis*, il a été plus fréquent dans le groupe témoin ($p = 0,002$).

La 3^{ème} étude (Engsbro et al. (2012):

Vingt-cinq patients atteints de SII positifs pour *D. fragilis* ont été traités avec du métronidazole (MZ) ou de la tétracycline. Les patients étaient pour la plupart des femmes (89%), et l'âge moyen était de 35,1 ans. L'éradication, évaluée 2 semaines après le traitement, a été observée chez 15 des 25 patients (60%), tous traités par du MZ. La réponse clinique, définie comme un soulagement adéquat des symptômes, a été observée chez 7 des 22 patients (32%), tous traités par MZ.

L'analyse statistique n'a trouvé aucune association significative entre les réponses cliniques et microbiologiques.

Parmi les études ayant montré une faible association :

L'étude pakistanaise où trois cent trente patients ont été inscrits, 171 (52%) avec SII-D et 159 (48%) étaient des témoins.

La microscopie des selles, la culture et la PCR pour *B. hominis* et *D. fragilis* ont été réalisées.

La recherche de *D. fragilis* au microscope a été positive chez 3,5% (6/171) chez les SII-D par rapport à 0,6% (1/159) chez les témoins ($p = 0,123$).

La culture de *D. fragilis* a été positive dans 4% (7/171) pour les cas avec SII comparativement à 1,3% (2/159) chez les témoins ($p = 0,176$).

La recherche de *D. fragilis* par PCR a été positive chez 4% (6/171) chez les SII-D par rapport à 0% (0/159) chez les témoins ($p = 0,030$).

Cette étude a donc montré d'une part qu'il existait une faible prévalence de *Dientamoeba fragilis* chez les porteurs de SII et d'autre part qu'il existait une faible association entre les deux .

O. Entamoeba coli et SII :

1) Aspects morphologiques :

Entamoeba coli est l'une des amibes les plus fréquemment observées. Des statistiques il ressort qu'environ 4% des occidentaux non voyageurs hébergent ce protozoaire, 12% des Maghrébins, 24% des Africains noirs et 10 à 20% des Asiatiques. Ces chiffres sont donnés à titre indicatif et sont révisables en fonction de l'évolution de l'hygiène (adduction d'eau, tout à l'égout etc.).

C'est le kyste qui est la forme contaminante.

Formes d'*E.coli* :

- Forme végétative à frais :

Entamoeba coli est la plus grosse des amibes du colon. Son diamètre varie de 15 à 30 voire 40µm. Elle bouge assez peu, ses pseudopodes sont courts à base large, assez clairs et différent par leur réfringence de l'endoplasme granuleux contenant souvent de grosses vacuoles digestives (bactéries, levures, voire kystes de flagellé). Les mouvements de l'amibe vont dans diverses directions comme si cette grosse amibe hésitait à aller vers un but déterminé. Le noyau est visible à frais sous forme d'un cercle réfringent de 5µm de diamètre.

- Formes atypiques :

Il existe des formes naines (12µm) ou des formes plus petites par abandon du cytoplasme (selles vues tardivement). Dans les selles très liquides ou en culture l'amibe peut être plus véloce et aller dans une seule direction. Le noyau reste visible à frais sans coloration.

- Forme végétative après coloration :

Les colorations permettent l'étude du noyau. Le noyau mesure de 5 à 7µm de diamètre. Il est limité par une membrane tapissée de chromatine bien nette disposée d'une façon irrégulière en mottes grossières. Parfois un bloc de chromatine plus

gros donne l'impression que le bord du noyau a été plissé, chiffonné. Près du centre il existe une autre masse, le caryosome, plus ou moins difficile à repérer car mal coloré par l'iode. Ce caryosome est assez gros; sa situation excentrique et sa masse sont caractéristiques.

Après coloration à l'hématoxyline ferrique on décrit en outre, des granulations dites chromatiques, autour du caryosome.

- Forme kystique :

Le kyste d'*Entamoeba coli* est le plus souvent sphérique mais il n'est pas rare qu'il soit ovoïde, en ballon de rugby voire moins régulier. Il mesure de 14 à 20µm de diamètre mais on observe parfois des kystes nains de 13µm et d'autres géants de 30µm. La paroi des kystes est épaisse, très nette, le rendant facile à être repéré à un grossissement moyen.

Le kyste mûr contient en général 8 noyaux visibles à l'état frais sans coloration. Ces noyaux sont des sphères en suspension dans une autre sphère. La mise au point microscopique réalise une véritable coupe optique du kyste et les noyaux ne sont discernables que s'ils sont sur le plan de coupe ou 1 à 2µm au dessus ou au dessous. On comprend donc que, pour compter tous les noyaux, il soit nécessaire de faire varier la mise au point sur toute l'épaisseur du kyste.

Après coloration les noyaux sont plus beaux et plus petits de moitié qu'un noyau de forme végétative. Ils semblent avoir une chromatine plus fine et leur caryosome est net. On se gardera bien d'établir un diagnostic d'espèce sur la structure nucléaire des noyaux observés dans un kyste d'*Entamoeba*. Au MIF-coloration l'éosine pénètre plus tard que l'iode dans le kyste qui apparaît, par contraste, à reflets verdâtres avec des noyaux très nets sur le fond rose de la préparation.

. Les kystes mûrs atypiques peuvent contenir 16 ou même 32 noyaux.

. Les kystes en formation ont pratiquement la taille et la forme d'un kyste mûr.

. Le kyste à un noyau contient une vacuole iodophile en formation et un énorme noyau en pleine activité avec une chromatine périphérique très grossière et un caryosome fragmenté.

. Le kyste à 2 noyaux est occupé par une vaste vacuole iodophile et les deux noyaux ovalisés, en activité, sont repoussés à la périphérie; ils ont tendance à se placer en deux points diamétralement opposés.

. Le kyste à 4 noyaux n'a plus de vacuole mais les gros noyaux groupés au centre ont toujours cet aspect caractéristique de noyaux en activité (caryosome fragmenté). Ces noyaux sont visibles à frais. On peut observer des images curieuses telle celle de ce kyste à 4 noyaux avec 2 tout petits noyaux ayant fini de se diviser, un noyau de taille moyenne devant se diviser une fois et un gros noyau devant se diviser deux fois.

. Les cristoïdes sont également appelés chromidies ou corps sidérophiles (colorés en noir par l'hématoxyline ferrique). Ce sont des cristaux le plus souvent en aiguille, irrégulièrement présents dans les kystes. Ils sont parfois groupés en faisceau. Ils sont plus rarement épais et trapus.

Après concentrations diphasiques de Telemann-Rivas le contenu des kystes est granuleux et les noyaux difficilement visibles. Une centrifugation légèrement trop forte rétracte en boule le contenu du kyste à l'intérieur de la coque (aspect en grelot).

2) Rapports des études

Les résultats que nous avons trouvés sont en parfait accord avec les autres études. D'ailleurs, aucune étude n'a supposé qu'*Entamoeba coli* pourrait jouer un rôle dans le SII; elle a été surtout associée à la diarrhée en premier lieu, aux nausées et vomissements en second lieu.

P. Chilomastix mesneli et SII :

1) Aspects morphologiques :

- Forme végétative :

Ce gros flagellé est de taille assez variable. Les plus petits peuvent être confondus avec *Enteromonas*; les plus gros atteignent 15 à 20µm de long sur 5 à 6 de large.

La forme est caractéristique : arrondi en avant, pointu en arrière .Le flagellé est reconnaissable à ses mouvements tourbillonnants. En observant attentivement le parasite on voit un sillon de torsion dans le sens de la longueur du parasite lui donnant l'aspect d'un linge essoré. Le cytostome est net et contient un court flagelle qui semble battre dans le cytostome. C'est ce caractère qui a permis de donner son nom au parasite (cil entre les lèvres). En avant partent trois autres flagelles. Des vacuoles digestives sont parfois visibles dans le cytoplasme.

- Forme kystique :

L'élimination des kystes est très irrégulière. Ils peuvent passer inaperçus parce qu'ils sont petits mais, à la coloration de MIF, on les distingue bien en clair sur fond rose.

Ces kystes mesurent de 5 à 8,5µm et ont la forme d'une grosse poire ronde. La paroi est épaisse, réfringente. A la pointe du kyste on observe un petit aplatissement et un épaissement de la coque. A frais et surtout après coloration on ne voit qu'un seul gros noyau excentrique occupant presque la moitié de la largeur et formé d'une couronne de chromatine tapissant une membrane nucléaire fine. Il ne faut pas confondre ce noyau avec un noyau d'*Entamoeba*. La mèche des flagelles réunis est latéralisée par le noyau mais visible.

2) Rapports des études :

Nous n'avons pas trouvé d'association entre *Chilomastix mesneli* et le SII, c'est un résultat auquel nous nous attendions étant donné que c'est un parasite considéré comme non pathogène et que la aussi aucune étude n'a évoqué une quelconque association entre ce parasite et le SII

Q. Entamoeba histolytica et SII :

Dans notre série nous n'avons rapporté aucun cas infecté par *Entamoeba histolytica*. C'est un protozoaire amiboïde non-flagellé. Le genre *Entamoeba* comprend six espèces (*E. histolytica*, *Entamoeba dispar*, *Entamoeba moshkovskii*, *Entamoeba poleki*, *Entamoeba coli* et *Entamoeba hartmanni*) qui colonisent la lumière intestinale. Les humains sont le réservoir principal (Stauffer et al., 2006). Toutes ces espèces sont considérées comme des organismes commensaux et ne provoquent aucune maladie intestinale à l'exception d'*E. histolytica*. Ce dernier est un agent pathogène invasif et l'agent causal de l'amibiase avec environ 50 millions de cas annuellement, généralement acquis dans les pays en développement. Cependant, la plupart des humains infectés par *E. histolytica* sont asymptomatiques^{cviii}. Lorsque les symptômes cliniques se développent, ils sont généralement limités au tractus gastro-intestinal. La période d'incubation des maladies invasives peut varier considérablement, allant de plusieurs jours à plusieurs années. Les symptômes de douleurs abdominales, de diarrhée correspondent à la colite et à la maladie ulcéreuse lors d'un examen histopathologique. Les complications intestinales se produisent chez 1 à 4% des patients. Une maladie invasive ou extra-intestinale est rare et peut être présente chez 0,1-1% de patients symptomatiques, le foie étant le site le plus fréquent. Les facteurs qui contrôlent la pathogenèse d'*E. histolytica* ne sont pas complètement

compris. Cependant, les caractéristiques clés sont la capacité de l'organisme à lyser les cellules hôtes et à causer la destruction des tissus. En outre, *E. histolytica* a également montré qu'il induit à la fois des réponses immunitaires cellulaires et humorales dans une maladie extra-intestinale^{ciX}.

L'amibiase peut faire partie du diagnostic différentiel chez les patients atteints du SII, en particulier chez ceux qui ont une présentation aiguë ou des exacerbations aiguës des symptômes du SII. Un historique de voyage est utile, car les cas sont généralement limités aux patients qui ont visité une zone endémique. Les premières études ont impliqué la dysenterie amibienne dans le développement du SII parmi les soldats britanniques qui sont revenus d'Egypte à la fin de la Deuxième Guerre mondiale^{cx}.

En dépit de ces rapports initiaux, plusieurs études en provenance de l'Inde ont suggéré que l'exposition à *E. histolytica* n'a pas prédisposé les patients aux symptômes du SII et tous les patients ont éradiqué spontanément l'organisme.

R. GIARDIA ET SII :

Giardia non plus n'a pas été relevé dans notre série.

C'est un parasite de l'intestin grêle qui sévit de façon endémique. Le parasite se retrouve généralement chez les enfants dans les pays en développement et les voyageurs dans les régions endémiques. Il provoque des infections variant d'un portage asymptomatique à une maladie prolongée et sévère avec diarrhée, perte de poids et malabsorption ^{cx1}.

Après une épidémie à l'automne 2004 de la giardiase à Bergen, en Norvège, de nombreux patients ont souffert de symptômes abdominaux pendant une longue durée malgré une ou plusieurs cures de métronidazole.

Ils ont été renvoyés à l'hôpital universitaire local pour évaluation. Des investigations approfondies ont révélé un taux étonnamment élevé d'inflammation duodénale tant chez les patients avec et sans preuve d'une infection chronique^{cxii}. Tous les patients positifs à giardia ont été traités avec succès^{cxiii}. Cependant, des symptômes correspondant au SII ont persisté chez de nombreux cas malgré l'éradication du parasite. En se basant sur ces faits, une étude a évalué les symptômes abdominaux selon les critères de Rome II chez les patients souffrant de symptômes abdominaux persistants 12-30 mois après le début de l'infection par *Giardia* et plus de 6 mois après l'éradication de ce parasite, les résultats étaient bel et bien en faveur d'une relation cause à effet entre giardiase et le SII d'une part et la dyspepsie fonctionnelle d'une autre part ^{cxiv}

S. Autres protozoaires entériques :

Balantidium coli est pathogène infectant les humains ainsi que certains animaux. Sa distribution est limitée aux climats tropicaux chauds et les infections sont étroitement associées aux porcs. Les infections humaines sont rares dans les climats tempérés et dans les pays occidentaux industrialisés. Les présentations cliniques incluent des nausées, des vomissements, une diarrhée ou une dysenterie .

La diarrhée peut persister pendant des semaines à des mois avec des symptômes dysentériques semblables à ceux de l'amibiase. Comme ces infections prédominent dans les pays en développement, le rôle de *B. coli* dans le SII n'a pas été étudié.

D'autres protozoaires intestinaux associés à des infections chroniques sont les parasites coccidiens: *Cryptosporidium parvum*, *Cyclospora cayetanensis* et *Isospora belli*. *Cryptosporidium parvum* a une distribution mondiale, tandis que *C. cayetanensis* et *I. belli* sont restreints dans leur distribution aux régions en développement (Garcia, 2001).

T. HELMINTHES ET SII :

Notre étude n'a détecté d'helminthes.

Les helminthes parasites de l'homme provoquent des troubles digestifs chroniques et parfois aussi un déficit nutritionnel et une anémie, en plus des manifestations cliniques spécifiques selon l'espèce parasitaire en cause. Par exemple, un grand nombre de vers adultes d'*Ascaris* dans l'intestin grêle peuvent provoquer une distension et une douleur abdominale qui peut rappeler le SII en plus de l'intolérance au lactose et de la malabsorption.

La trichuriasis due à *Trichuris trichura* se situe dans le caecum et les lésions muqueuses qu'elle produit sur son site de fixation peuvent ressembler à une maladie intestinale inflammatoire ^{CXV}.

L'infection à l'ankylostome peut provoquer après fixation à la muqueuse intestinale et à la sous-muqueuse, une anémie ferreuse. L'anguillulose colonise préférentiellement les parties proximales du tractus gastro-intestinal et provoquent une diarrhée chronique, un malaise abdominal et des ballonnements, surtout sur un terrain de malabsorption. Au cours de l'infection et de la dissémination, une perturbation complète des muqueuses, une ulcération et un iléus paralytique peuvent être remarqués^{cxvi}.

Une infection chronique par ces parasites a été suggérée pour jouer un rôle dans le développement du SII^{cxvii}. En général, nous connaissons peu l'impact des helminthes dans le développement du SII. Au Nicaragua, où la prévalence d'helminthes n'est pas négligeable, il n'y avait aucune différence entre les cas et les contrôles porteurs de SII en termes de portage de parasites ou d'infection. Néanmoins, cette constatation peut être limitée en partie aux méthodes de diagnostic à faible sensibilité utilisées^{cxviii}.

Aucune autre étude n'a signalé une forte prévalence d'helminthes chez les porteurs de SII.

U. Limites de notre étude :

Le faible effectif (100 cas) de notre série limite l'extrapolation de nos résultats à une population plus large.

Nous n'avons pas fait de culture de Blastomyces, ni d'amplification par PCR réputées plus sensibles que l'examen au microscope aussi bien chez les cas avec SII que chez les témoins. Toutefois, ceci pourrait ne pas affecter la comparaison des prévalences de ce parasite entre les deux groupes puisque il a été recherché de la même manière chez les cas avec SII et le groupe témoin.

CONCLUSION

Le profil du portage parasitaire intestinal mis en évidence dans cette série était en accord avec la majorité des résultats rapportés par les études ayant trouvé une association entre *Blastocystis hominis* et le syndrome de l'intestin irritable. Cependant certaines études n'ont pas mis en évidence cette association.

D'autres études portant sur une population plus large sont nécessaires pour confirmer cette association. Des investigations plus poussées pourraient élucider sa nature : s'agit-il d'une relation cause à effet, c'est-à-dire que le *Blastocystis* pourrait-il déclencher un SII ? Si oui, agit-il directement pour provoquer la maladie, ou bien indirectement en perturbant l'équilibre de la flore intestinale ?

Une autre hypothèse est également possible, il se peut que l'état critique de l'environnement intestinal lors du SII favoriserait la persistance de *Blastocystis hominis* dans l'intestin, alors que les sujets non atteints du SII élimineraient pour beaucoup d'entre eux le parasite grâce à l'état immunitaire parfait de leur environnement intestinal.

Les études génotypiques pourraient également définir si des souches du parasite sont virulentes plus que d'autres et seraient plus associées au SII.

RESUME

Résumé:

Introduction :

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est défini par la présence de douleur abdominale survenant au moins un jour par semaine au cours des trois derniers mois, associée à au moins deux des critères suivants : amélioration de la douleur par la défécation et/ou association de celle-ci à une modification de la fréquence des selles et/ou de leur consistance.

Plusieurs facteurs contribuent à l'apparition de ce syndrome. L'accent a été mis ces derniers temps sur les perturbations de l'écosystème intestinal. Les études se sont beaucoup plus focalisées sur les dysbioses bactériennes et peu d'entre elles se sont intéressées au portage parasitaire intestinal des cas atteints par ce syndrome.

Nous avons essayé à travers notre étude d'évaluer le portage parasitaire intestinal chez une série de cas atteints du SII et de les comparer à celui d'un groupe témoin.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée en collaboration entre le service de parasitologie et de gastroentérologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 3 mois, entre juin 2017 et août 2017.

Nous avons inclus tous les patients militaires et civils (100 cas) répondant aux critères de ROME IV vus en consultation de gastro-entérologie de l'hôpital Moulay Ismail de Meknès.

Pour ce qui est des témoins nous avons extrait un échantillon de 200 personnes au hasard à partir d'une population de cuisiniers ayant bénéficié d'un examen parasitologique de selles, réalisé dans le cadre d'une visite systématique périodique.

Nous n'avons pas inclus dans notre étude des cas consultant pour des pathologies digestives ne répondant pas aux critères de ROME IV et présentant des signes d'alarme nécessitant des investigations supplémentaires.

Les données démographiques, cliniques et parasitologiques ont été recueillies sur une fiche préétablie.

La comparaison des prévalences des parasites a été faite par le test de Fisher sur le logiciel SPSS.

Résultats :

- Parmi les 100 examens parasitologiques des selles des patients retenus, 28 étaient revenus positifs.

Les parasites les plus fréquemment retrouvés étaient des protozoaires :

Le *Blasocystis hominis* représentait 18 % (n=18) suivi d'*Endolimax nana* qui représentait 7% (n=7) , *Dientamoeba fragilis* a été retrouvé chez 4% des cas (n=4); alors qu' *Entamoeba coli* et *Chilomastix mesnili* ont été retrouvés chacun chez 1% des cas (n=1).

- Parmi les 200 cas de cuisiniers témoins, 28 cas avaient un examen parasitologique des selles positif.

Blastocystis hominis a été retrouvé chez 8% des cas (n=16) , *Endolimax nana* a été retrouvée chez 3% des cas(n=6) , *Dientamoeba fragilis* a été retrouvé chez 1 % des cas (n=2), *Entamoeba coli* a été retrouvée chez 2% des cas (n=4) , *Chilomastix mesnili* quant à lui n'a été retrouvé chez aucun cas .

Le portage parasitaire intestinal d'une manière globale et celui de *Blastocystis hominis* plus spécifiquement était nettement supérieur chez les cas avec SII comparativement à celui observé chez les témoins (p<0,001).

Cependant, il n'y avait pas de différence statistiquement significative du portage parasitaire intestinal d'*E. nana*, de *D. fragilis*, d'*E. coli* et de *C. mesnili* entre

le groupe de cas avec SII et les témoins avec des valeurs de p qui étaient respectivement de 0,109 ; 0,176 ; 0,524 et 0,333.

Conclusion :

Le profil du portage parasitaire intestinal mis en évidence dans cette série était en accord avec la majorité des résultats rapportés par les études ayant trouvé une association entre *Blastocystis hominis* et le syndrome de l'intestin irritable. Cependant certaines études n'ont pas mis en évidence cette association.

D'autres études portant sur une population plus large sont nécessaires pour confirmer cette association. Le géotypage des souches de *Blastocystis hominis* s'avère nécessaire pour bien distinguer d'éventuels géotypes plus virulents.

SUMMARY:

The profile of intestinal parasitic carriage of patients with irritable bowel syndrome (about 100 cases)

Introduction:

Irritable bowel syndrome (IBS) is defined by the presence of abdominal pain occurring at least one day per week in the last three months, associated with at least two of the following criteria: improvement of pain by defecation and / or association of this pain to a change in the frequency of the stools and / or their consistency.

Several factors contribute to the development of this syndrome. Recent studies have focused on disturbances of the intestinal ecosystem but they have focused much more on bacterial dysbiosis and only few have been interested in the intestinal parasitic carriage of the cases affected by this syndrome.

In our study, we tried to evaluate intestinal parasitic carriage in a series of cases with irritable bowel syndrome and compare them to a control group.

Patients and methods:

It's a prospective study which is a result of collaboration between the parasitology and gastroenterology department of the military hospital Moulay Ismail of Meknès, over a period of 3 months, between June 2017 and August 2017.

We included all military and civilian patients (100 cases) meeting the ROME IV criteria seen in gastroenterology consultation at the military hospital Moulay Ismail of Meknes.

Concerning controls, we extracted a sample of 200 randomly from a population of cooks who had benefited of parasitological examination of stools as part of a routine systematic visit.

We did not include in our study cases consulting for digestive pathologies not meeting the criteria of ROME IV and presenting warning signs requiring further investigations.

The demographic, clinical and parasitological data were collected on a pre-established survey.

The comparison of the parasite prevalence of both cases and controls was calculated by the Fisher test on the SPSS software.

Results:

- Among the 100 stool samples of selected patients, 28 were positive.
- The most frequently parasites found were protozoa:
- *Blastocystis hominis* accounted for 18% (n=18) followed by *Endolimax nana* which accounted for 7% (n=7), *Dientamoeba fragilis* was found in 4% of cases (n=4); *Entamoeba coli* was found in 1% (n=1) and *Chilomastix mesnili* was found in 1% too (n=1).
- Among the 200 control cooks, 28 cooks had positive parasitological examination of stools.

Blastocystis hominis was found in 8% of cases (n =16), *Endolimax nana* was found in 3% of cases (n =6), *Dientamoeba fragilis* was found in 1% of cases (n=2), *Entamoeba coli* was found in 2% (n=4), *Chilomastix mesnili* was not found at all.

The intestinal parasite carriage and the carriage of *Blastocystis hominis* were both significantly higher in patients with irritable bowel syndrome than in controls (p value <0.001).

However, there were no statistically significant difference in the intestinal parasite carriage of *E. nana*, *D. fragilis*, *E. coli* and *C. mesnili* between cases with IBS and controls. The p values were respectively 0.109; 0.176; 0.524 and 0.333.

Conclusion:

The profile of the intestinal parasite carriage which was demonstrated in this series was the same than the majority of studies 'results that reported an association between *Blastocystis hominis* and irritable bowel syndrome. However, some studies have not revealed this association.

Further studies on a larger population are needed to confirm this association. The genotyping of the strains of *Blastocystis hominis* is also necessary to distinguish possible genotypes more virulent.

Fiche examen parasitologique des selles

Date :/...../..... Numéro :

Nom +Prénom :.....Age :Sexe : F M

Origine géographique :.....Urbain Rural

Profession :

Niveau de scolarisation :

Clinique :

- Douleur abdominale survenant au moins un jour par semaine durant les 3 derniers mois associée à deux des critères suivants

En relation avec la défécation

Associées à une modification de la fréquence des selles

Associées à une modification de la consistance des selles

- Diarrhée :

- Constipation :

- Alternance diarrhée / constipation :

- Non classé :

- Signes d'alarme :

Amaigrissement :

Rectorragies :

Fièvre :

ATCD de cancer colorectal :

- Signes extra digestifs :

Fibromyalgie

Migraine

Douleurs pelviennes chronique Fatigue chronique Dépression • Autres :

Bilan biologique :

NFS : CRP : VS : TSH : Sérologie coeliaque :

Imagerie :

Echographie abdominale :

Endoscopie :

Coloscopie : Coloscanner : Enteroscanner :

Gastroscopie :

Examen parasitologique des selles :

Aspect macroscopique : Consistance :Couleur : Parasite Mucus Sang Pus Aspect microscopique : Hématies Leucocytes Eléments de la digestion : Oui Non Bien digérés Mal digérés Cristaux de Charcot leyden : Oui Non Parasites : Présence Absence

Parasite 1 :

Parasite 2 :

REFERENCES

-
- i Barbara G, Stanghellini V, Brandi G, Cremon C, Di Nardo G, De Giorgio R, et al. Interactions between commensal bacteria and gut sensorimotor function in health and disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2560–8.
- ii Bourdu S, Dapoigny M, Chapuy E, Artiguer F, Vasson MP, Déchelotte P, et al. Rectal instillations of butyrate provides a novel clinically relevant model of non-inflammatory clonic hypersensitivity in rats. *Gastroenterology* 2005 ;128 :1996–2008
- iii Marshall JK, Thabane M, Garg AX, Clark W, Salvadori M, Collins SM, et al. Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 2006;131:445–50.
- iv Mearin F, Pérez-Oliveras M, Perelló A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:98–104..
- v Morken MH, Lind RA, Valeur J, Wilhelmsen I, Berstad A. Subjective health complaints and quality of life in patients with irritable bowel syndrome following *Giardia lamblia* infection)
- vi Irritable bowel syndrome: epidemiology/economic burden M. Dapoigny
- vii Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci*. 1993;38(9):1569–1580
- viii Marmot M, Allen J, Bell R, Bloomer E, Goldblatt P; Consortium for the European Review of Social Determinants of Health and the Health Divide. WHO European review of social determinants of health and the health divide. *Lancet*. 2012;380(9846):1011–1029

-
- ix Mendall MA, Kumar D. Antibiotic use, childhood affluence and irritable bowel syndrome (IBS) *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(1):59–62.
- x Howell S, Talley NJ, Quine S, Poulton R. The irritable bowel syndrome has origins in the childhood socioeconomic environment. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(8):1572–1578
- xi Grodzinsky E, Hallert C, Faresjö T, Bergfors E, Faresjö AO. Could gastrointestinal disorders differ in two close but divergent social environments? *Int J Health Geogr.* 2012;11:5.
- xii Gwee KA. Irritable bowel syndrome in developing countries: a disorder of civilization or colonization? *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(3):317–324.)
- xiii Cremonini F, Talley NJ. Irritable bowel syndrome: epidemiology, natural history, health care seeking and emerging risk factors. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34(2):189–204.
- xiv Hulshof KF, Brussaard JH, Kruizinga AG, Telman J, Löwik MR. Socio-economic status, dietary intake and 10 y trends: the Dutch National Food Consumption Survey. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(1):128–137.)
- xv Talley NJ, Phillips SF, Bruce B, Twomey CK, Zinsmeister AR, Melton LJ. Relation among personality and symptoms in nonulcer dyspepsia and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 1990;99(2):327–333
- xvi Canavan C et al. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Nov. Review article: the economic impact of the irritable bowel syndrome
- xvii Snape WJ, Jr., Carlson GM, Matarazzo SA, Cohen S. Evidence that abnormal myoelectrical activity produces colonic motor dysfunction in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1977;72:383–7.]

- ^{xviii} Latimer P, Sarna S, Campbell D, Latimer M, Waterfall W, Daniel EE. Colonic motor and myoelectrical activity: a comparative study of normal subjects, psychoneurotic patients, and patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1981;80:893-901
- ^{xix} McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder. *Dig Dis Sci* 1993;38:1773-82., McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 1. Definition of IBS and colonic motility. *Dig Dis Sci* 1993;38:1761-72
- ^{xx} Kellow JE, Gill RC, Wingate DL. Prolonged ambulant recordings of small bowel motility demonstrate abnormalities in the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1990;98:1208-18.].
- ^{xxi} McKee DP, Quigley EM. Intestinal motility in irritable bowel syndrome: is IBS a motility disorder? Part 2. Motility of the small bowel, esophagus, stomach, and gall-bladder. *Dig Dis Sci* 1993;38:1773-82.
- ^{xxii} Kellow JE, Phillips SF, Miller LJ, Zinsmeister AR. Dysmotility of the small intestine in irritable bowel syndrome. *Gut* 1988;29:1236-43.
- ^{xxiii} Read NW. Visceral afferent information and functional bowel disease: evidence for dyssensation and altered reflex function. In: Mayer EA, Raybould NE eds *Basic and clinical aspects of chronic abdominal pain* Amsterdam: Elsevier, 1993:87-96
- ^{xxiv} Di Stefano M, Miceli E, Missanelli A, Mazzocchi S, Corazza GR. Meal induced rectosigmoid tone modification: a low caloric meal accurately separates functional and organic gastrointestinal disease patients. *Gut* 2006;55:1409-14.]

- xxv Di Stefano M, Miceli E, Mazzocchi S, Tana P, Missanelli A, Corazza GR. Effect of tegaserod on recto-sigmoid tonic and phasic activity in constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1720-6
- xxvi Wood JD. Neuropathophysiology of functional gastrointestinal disorders. *World J Gastroenterol* 2007;13 :1313-32
- xxvii Simrén M, Barbara G, Flint HJ, et al (2013) Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report. *Gut* 62:159-76
- xxviii Lin HC. Small intestinal bacterial overgrowth : a framework for understanding irritable bowel syndrome. *JAMA* 2004;292:852-8
- xxix 10. Simren M, Barbara G, Flint HJ et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders : a Rome foundation report. *Gut* 2012
- xxx Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al (2001) Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 63:108-115.
- xxxii kanazawa M.Fukudo S. Effects of fasting therapy on irritable bowel syndrome. *Int J Behav Med* 2006;13:214-40
- xxxiii Simren M, Mansson A, Langkilde AM, et al (2001) Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 63:102-110
- xxxiiii Miwa H. Life style in persons with functional gastrointestinal disorders -large-scale internet survey of lifestyle in Japan. *Neurogastroenterol Motil* 2012;464-71,e217
- xxxv Staudacher HM, Irving PM, Lomer MC, Whelan K. Mechanisms and efficacy of dietary FODMAP restriction in IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11:256-6677
- xxxvi Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifido bacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr* 2012;142: 1510-8.

- xxxvi Staudacher HM, Whelan K, Irving PM, Lomer MC. Comparison of symptom response following advice for a diet low in fermentable carbohydrates (FODMAPs) versus standard dietary advice in patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet* 2011;24:487-95.]
- xxxvii Halmos EP, Power VA, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. A diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2014;146:67-75.].
- xxxviii Cann PA, Read NW, Cammack J, Childs H, Holden S, Kashman R, et al. Psychological stress and the passage of a standard meal through the stomach and small intestine in man. *Gut* 1983;24:236-40
- xxxix Salvioli B, Serra J, Azpiroz F, Lorenzo C, Aguade S, Castell J, et al. Origin of gas retention and symptoms in patients with bloating. *Gastroenterology* 2005;128:574-9
- xl Bannister JJ, Timms JM, Barfield LJ, Donnelly TC, Read NW. Physiological studies in young women with chronic constipation. *Int J Colorectal Dis* 1986;1:175-82.
- xli Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, et al. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol* 2005;100:383-9
- xlii Kuiken SD, Lindeboom R, Tytgat GN, Boeckxstaens GE. Relationship between symptoms and hypersensitivity to rectal distension in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 200;22:157-64
- xliii Prior A, Maxton DG, Whorwell PJ. Anorectal manometry in irritable bowel syndrome: differences between diarrhoea and constipation predominant subjects. *Gut* 1990;31:458-62

-
- ^{xliv} Kellow JE, Phillips SF. Altered small bowel motility in irritable bowel syndrome is correlated with symptoms. *Gastroenterology* 1987;92:1885-93.
- ^{xliv} Sabate JM, Veyrac M, Mion F, Siproudhis L, Ducrotte P, Zerbib F, et al. Relationship between rectal sensitivity, symptoms intensity and quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:484-90
- ^{xlvi} Gwee KA, Leong YL, Graham C, McKendrick MW, Collins SM, Walters SJ, et al. The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut* 1999;44:400-6.
- ^{xlvii} Agrawal A, Houghton LA, Lea R, Morris J, Reilly B, Whorwell PJ. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008;134:1882-9
- ^{xlviii} Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B, Whorwell PJ. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006;131:1003-10.
- ^{xliv} Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et al. Chronic fatigue syndrome: a working case definition. *Ann Intern Med* 1988;108:387-9.
- ^l Hanno PM, Landis JR, Matthews-Cook Y, et al. Interstitial cystitis: issues of definition. *Urol Integr Invest*. 1999;4:291-295.
- ^{li} Camilleri M. Advances in understanding of bile acid diarrhea. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;8:49-61.
- ^{lii} Walters JRF, Tasleem AM, Omer OS, Brydon WG, Dew T, le Roux CW. A new mechanism for bile acid diarrhea: defective feedback inhibition of bile acid biosynthesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:1189-94.

- liii Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136- 147
- liv Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-361
- lv Lesbros-Pantoflickova D, Michetti P, Fried M, Beglinger C, Blum AL. Metaanalysis: The treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1253-1269.
- lvi Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-378.
- lvii Aroniadis OC, Brandt LJ. (2013) Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 29:79-84
- lviii Halvorson HA et al. (2006) Postinfectious irritable bowel syndrome—a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 101: 1894-1899)
- lix Rodriguez LA, Ruigomez A (1999) Increased risk of irritable bowel syndrome after bacterial gastroenteritis: cohort study. *BMJ* 318: 565-566
- lx Longstreth GF et al. (2001) Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 15: 959-964
- lxi Barbara G et al. (2004) Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 126: 693-702

-
- lxii Dunlop SP et al. (2003) Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. *Gastroenterology* 125: 1651–1659
- lxiii Spiller RC (2007) Role of infection in irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol* 42 (Suppl 17): 41–47
- lxiv Marshall JK et al. (2006) Incidence and epidemiology of irritable bowel syndrome after a large waterborne outbreak of bacterial dysentery. *Gastroenterology* 131: 445–450
- lxv Marshall JK et al. (2007) Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5: 457–460
- lxvii lxvi Zierdt CH. Pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1991 Mar;29(3):662–3.
- lxvii Fedianina LV, Prodeus TV, Volkova IV. *Blastocystis hominis* is a mysterious organism belonging to intestinal protozoa. *Med Parazitol (Mosk)* 2011 Apr-Jun;(2):47–5
- lxviii Zierdt CH, Rude WS, Bull BS. Protozoan characteristics of *Blastocystis hominis*. *Am J Clin Pathol* 1967 Nov;48(5):495–50
- lxix Zierdt CH . *Blastocystis hominis*, a long-misunderstood intestinal parasite. *Parasitol Today* 1988 Jan;4(1):15–7
- lxx Silberman JD, Sogin ML, Leipe DD, Clark CG. Human parasite finds taxonomic home. *Nature* 1996 Apr 4;380(6573):398
- lxxi Arisue N, Hashimoto T, Yoshikawa H, Nakamura Y, Nakamura G, Nakamura F, Yano TA, Hasegawa M. Phylogenetic position of *Blastocystis hominis* and of stramenopiles inferred from multiple molecular sequence data. *J Eukaryot Microbiol* 2002 Jan-Feb;49(1):42–53.

- lxxii Tan J, Bednarek P, Liu J, Schneider B, Svatos A, Hahlbrock K. Universally occurring phenylpropanoid and species-specific indolic metabolites in infected and uninfected *Arabidopsis thaliana* roots and leaves. *Phytochemistry* 2004 Mar;65(6):691-9.
- lxxiii Noël C1, Peyronnet C, Gerbod D, Edgcomb VP, Delgado-Viscogliosi P, Sogin ML, Capron M, Viscogliosi E, Zenner L. Phylogenetic analysis of *Blastocystis* isolates from different hosts based on the comparison of small-subunit rRNA gene sequences. *Mol Biochem Parasitol* 2003 Jan;126(1):119-23
- lxxiv Miné JC, Rosa JA. Frequency of *Blastocystis hominis* and other intestinal parasites in stool samples examined at the Parasitology Laboratory of the School of Pharmaceutical Sciences at the São Paulo State University, Araraquara. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2008 Nov-Dec;41(6):565-9
- lxxv Dogruman-AI F, Stensvold CR, Yoshikawa H. Editorial - PAR INT - special issue on *Blastocystis*. *Parasitol Int*. 2016 Dec;65(6 Pt B):749.
- lxxvi Souppart L1, Moussa H, Cian A, Sanciu G, Poirier P, El Alaoui H, Delbac F, Boorom K, Delhaes L, Dei-Cas E, Viscogliosi E. Subtype analysis of *Blastocystis* isolates from symptomatic patients in Egypt. *Parasitol Res*. 2010 Jan;106(2):505-11.
- lxxvii Domínguez-Márquez MV, Guna R, Muñoz C, Gómez-Muñoz MT, Borrás R. High prevalence of subtype 4 among isolates of *Blastocystis hominis* from symptomatic patients of a health district of Valencia (Spain). *Parasitol Res*. 2009 Oct;105(4):949-55.
- lxxviii Thathaisong U¹, Worapong J, Mungthin M, Tan-Ariya P, Viputtigul K, Sudatis A, Noonai A, Leelayoova S. *Blastocystis* isolates from a pig and a horse are closely related to *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol*. 2003 Mar;41(3):967-75.

- lxxxix Yakoob J, Jafri W, Jafri N, Khan R, Islam M, Beg MA, Zaman V. Irritable bowel syndrome: in search of an etiology: role of *Blastocystis hominis*. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Apr;70(4):383-5
- lxxx Giacometti A, Cirioni O, Fiorentini A, Fortuna M, Scalise G. Irritable bowel syndrome in patients with *Blastocystis hominis* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1999 Jun;18(6):436-9.
- lxxxii Tungtrongchitr A¹, Manatsathit S, Kositchaiwat C, Ongrotchanakun J, Munkong N, Chinabutr P, Leelakusolvong S, Chaicumpa W. *Blastocystis hominis* infection in irritable bowel syndrome patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004 Sep;35(3):705-10.
- lxxxiii Surangsrirat S, Thamrongwittawatpong L, Piyaniran W, Naaglor T, Khoprasert C, Taamasri P, Mungthin M, Leelayoova S. Assessment of the association between *Blastocystis* infection and irritable bowel syndrome. *J Med Assoc Thai* 2010 Nov;93 Suppl 6:S119-24
- lxxxiii Nourrisson C¹, Scanzi J², Pereira B³, NkoudMongo C⁴, Wawrzyniak I⁵, Cian A⁶, Viscogliosi E⁶, Livrelli V⁷, Delbac F⁵, Dapoigny M², Poirier P¹. *Blastocystis* is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One.* 2014 Nov 3;9(11):e111868.
- lxxxiv Yoshikawa H, Yoshida K, Nakajima A, Yamanari K, Iwatani S, Kimata I. Fecal-oral transmission of the cyst form of *Blastocystis hominis* in rats. *Parasitol Res.* 2004 Dec;94(6):391-6. Epub 2004 Oct 9
- lxxxv Moe KT, Singh M, Howe J, Ho LC, Tan SW, Ng GC, Chen XQ, Yap EH. Observations on the ultrastructure and viability of the cystic stage of *Blastocystis hominis* from human feces. *Parasitol Res* 1996;82(5):439-44

-
- lxxxvi Garavelli PL, Scaglione L. Blastocytosis. An epidemiological study. *Microbiologica* 1989 Oct;12(4):349-50.
- lxxxvii Doyle PW1, Helgason MM, Mathias RG, Proctor EM. Epidemiology and pathogenicity of *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol.* 1990 Jan;28(1):116-21
- lxxxviii Nimri L, Batchoun R. Intestinal colonization of symptomatic and asymptomatic schoolchildren with *Blastocystis hominis*. *J Clin Microbiol* 1994 Nov;32(11):2865-6
- lxxxix Eroglu F, Koltas IS. Evaluation of the transmission mode of *B. hominis* by using PCR method. *Parasitol Res.* 2010 Sep;107(4):841-5
- xc Thathaisong U, Siripattanapipong S, Mungthin M, Pipatsatitpong D, Tan-ariya P, Naaglor T, Leelayoova S. Identification of *Blastocystis* subtype 1 variants in the Home for Girls, Bangkok, Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 2013 Feb;88(2):352-8.
- xcii Duda A, Stenzel DJ, Boreham PF. Detection of *Blastocystis* sp. in domestic dogs and cats. *Vet Parasitol.* 1998 Mar 31;76(1-2):9-17.
- xciii Mohsen A, Hossein H. Gastrointestinal parasites of stray cats in Kashan, Iran. *Trop Biomed.* 2009 Apr;26(1):16-22.
- xciv Stensvold CR, Alfellani MA, Nørskov-Lauritsen S, Prip K, Victory EL, Maddox C, Nielsen HV, Clark CG. Subtype distribution of *Blastocystis* isolates from synanthropic and zoo animals and identification of a new subtype. *Int J Parasitol.* 2009 Mar;39(4):473-9.
- xcv Roberts T, Ellis J, Harkness J, Marriott D, Stark D. Treatment failure in patients with chronic *Blastocystis* infection. *J Med Microbiol.* 2014 Feb;63(Pt 2):252-7.

- xcv Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. Blastocystis: to treat or not to treat... Clin Infect Dis 2012;54: 105-10
- xcvi Dobell C. Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. V. The endolimax of macaques. Parasitology. 1933;25:436-67.
- xcvii Dobell C. London: J. Bale and Danielsson; 1919. The Amoebae Living in Man: A Zoological Monograph.
- xcviii Garcia L, Bruckner D. 2nd ed. Washington, DC: ASM Press; 1993. Diagnostic Medical Parasitology
- xcix Dobell C. Researches on the intestinal protozoa of monkeys and man. V. The endolimax of macaques. Parasitology. 1933;25:436-67
- c Swerdlow MA, Burrows RB. *Dientamoeba fragilis*, an intestinal pathogen. J Am Med Assoc. 1955;158:176-8]
- ci Peters C, Kocka F, Chittom A, Sable R, Janda W. High carriage of *Endolimax-nana* in diarrheal specimens from homosexual men. Lett Appl Microbiol. 1987;5:65-6.
- cii Shah M, Tan CB, Rajan D, Ahmed S, Subramani K, Rizvon K, et al. Blastocystis hominis and *Endolimax nana* co-infection resulting in chronic diarrhea in an immunocompetent male. Case Rep Gastroenterol. 2012;6:358-64
- ciii Fitzgerald O, O'farrell TT. Chronic diarrhoea due to *Endolimax nana* infestation. Ir J Med Sci. 1954;346:467-8
- civ Salazar Sanchez A. Infestation with *Endolimax nana*; preliminary report. Rev Fac Med Univ Nac Colomb. 1957;25:214-8
- cv Schwartz MD, Nelson ME. *Dientamoeba fragilis* infection presenting to the emergency department as acute appendicitis. J Emerg Med. 2003;25(1):17-21

- ^{cv} Johnson EH, Windsor JJ, Clark CG. *Emerging from obscurity: biological, clinical, and diagnostic aspects of Dientamoeba fragilis*. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(3):553-70
- ^{cvi} Nourrisson C, Scanzi J, Pereira B, NkoudMongo C, Wawrzyniak I, Cian A, Viscogliosi E, Livrelli V, Delbac F, Dapoigny M, Poirier P. Blastocystis is associated with decrease of fecal microbiota protective bacteria: comparative analysis between patients with irritable bowel syndrome and control subjects. *PLoS One*. 2014 Nov 3;9(11):e111868.
- ^{cvi} Benetton ML, Gonçalves AV, Meneghini ME, Silva EF, Carneiro M. Risk factors for infection by the Entamoeba histolytica/E. dispar complex: an epidemiological study conducted in outpatient clinics in the city of Manaus, Amazon Region, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2005 Jul;99(7):532-40.
- ^{cix} Ackers JP, Mirelman D. Progress in research on Entamoeba histolytica pathogenesis. *Curr Opin Microbiol*. 2006 Aug;9(4):367-73. Epub 2006 Jul 7.
- ^{cx} CHAUDHARY NA, TRUELOVE SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med*. 1962 Jul;31:307-22.
- ^{cx} Ortega YR, Adam RD. Giardia: Overview and update. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;25:545-549.
- ^{cxii} Hanevik K, Hausken T, Morken MH, Strand EA, Morch K, Coll P. Persisting symptoms and duodenal inflammation related to Giardia duodenalis infection. *J Infect*. 2007;55:524-530
- ^{cxiii} Morch K, Hanevik K, Robertson LJ, Strand EA, Langeland N. Treatment-ladder and genetic characterisation of parasites in refractory giardiasis after an outbreak in Norway. *J Infect*. 2008;56:268-273.

- cxiv Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. BMC Gastroenterol. 2009 Apr 21;9:27.
- cxv Bethony J, Brooker S, Albonico M, Geiger SM, Loukas A, Diemert D, et al. Soil-transmitted helminth infections: ascariasis, trichuriasis, and hookworm. Lancet. 2006;367(9521):1521-32
- cxvi Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 2001;33(7):1040-7.)
- cxvii Mohammadi R, Hosseini-Safa A, Ehsani Ardakani MJ, RostamiNejad M. The relationship between intestinal parasites and some immune-mediated intestinal conditions. Gastroenterol Hepatol From Bed to Bench. 2015;8(2):123-31
- cxviii Morgan DR, Benschhoff M, Cáceres M, Becker-Dreps S, Cortes L, Martin CF, et al. Irritable bowel syndrome and gastrointestinal parasite infection in a developing nation environment. Gastroenterol Res Pract. 2012;2012:343812