

# Le parasite intestinal *Blastocystis* : épidémiologie et importance clinique

*Blastocystis intestinal parasite:  
epidemiology and clinical relevance*

P. Poirier\*, \*\*

## *Blastocystis*, un parasite complexe

*Blastocystis* est un parasite eucaryote anaérobie du tube digestif de l'homme et de nombreux animaux (mammifères, oiseaux, reptiles, batraciens et insectes) décrit pour la première fois en 1911. La place taxonomique de ce parasite a constamment évolué. Tout d'abord considéré comme la forme kystique de *Trichomonas intestinalis*, il fut ensuite apparenté aux levures. C'est la biologie moléculaire qui permettra en 1996 de le placer au sein du phylum des straménopiles, un groupe complexe de micro-organismes hétérotrophes ou photosynthétiques (1). Les outils moléculaires ont également permis de montrer une grande diversité génétique au sein même du genre *Blastocystis*, distinguant différentes espèces morphologiquement identiques. Cette classification d'espèce reposait sur l'hôte chez lequel étaient isolées les souches. Ainsi, *Blastocystis* isolé chez l'homme était appelé *B. hominis*, chez le rat, *B. ratti*... On sait aujourd'hui que ces espèces ne sont pas inféodées à un seul hôte. Ainsi, la nomenclature a évolué, supprimant le nom d'espèce pour le remplacer par un numéro de sous-type (ST) ; *Blastocystis* de sous-type 3 est appelé "*Blastocystis* ST3". Cette nomenclature, qui repose sur le séquençage d'un fragment du gène codant l'ARNr 18S, comprend à l'heure actuelle au moins 17 ST (2, 3). Bien que la notion de barrière d'espèce semble assez relative pour le genre *Blastocystis*, on retrouve une distribution préférentielle des différents ST au sein du règne animal. Ainsi, le ST3 est le ST le plus fréquemment retrouvé chez

l'homme, le ST10, chez les bovins, ou encore les ST6 et ST7, chez les oiseaux (4). Le séquençage du premier génome de *Blastocystis* (ST7) a révélé une architecture originale du génome parasitaire (5). Ce travail a également permis de mettre en évidence la présence d'un génome de type mitochondrial appartenant aux *mitochondria-like organelles* (MLO) présents chez ce parasite anaérobie. Ces organites apparentés aux mitochondries se distinguent par des propriétés métaboliques tirées des mitochondries à la fois aérobies et anaérobies, ce qui fait de *Blastocystis* un modèle original d'évolution.

## Un cycle de vie hypothétique

Le cycle de vie de *Blastocystis* n'est que partiellement connu (3, 4). Néanmoins, il implique de façon certaine 4 formes morphologiques : kystique, vacuolaire, granulaire et amiboïde (figure). La forme kystique est le stade de transmission, capable de résister dans l'environnement pendant au moins 1 mois. Une fois ingérés, les kystes vont se désenkyster pour donner la forme dite vacuolaire se localisant dans la lumière colique. Il est probable que cette forme vacuolaire soit le stade trophiquement actif bien qu'on ne sache pas exactement comment se nourrit le parasite. Cette forme vacuolaire est alors capable de se diviser par fission binaire. En revanche, la place des formes granulaires et amiboïdes dans ce cycle reste un sujet d'interrogation. En fin de cycle, les formes vacuolaires sont capables de s'enkyster, ce qui permet la dissémination dans l'environnement du parasite et la contamination d'un nouvel hôte.

\* Laboratoire de parasitologie-mycologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.

\*\* Équipe Interactions hôtes-parasites, laboratoire micro-organismes : génome et environnement, UMR CNRS 6023, Aubière.

# Résumé

*Blastocystis* est le parasite intestinal le plus fréquemment retrouvé chez l'homme. Bien que décrit pour la première fois il y a plus de 100 ans, il reste de nombreuses zones d'ombre sur sa biologie et son épidémiologie. Son rôle en santé humaine est largement discuté du fait de la forte proportion de porteurs asymptomatiques. Néanmoins, de récentes études ont montré que sa prévalence est largement sous-estimée au sein de la population, en particulier chez les patients souffrant du syndrome de l'intestin irritable : cause, conséquence, témoin de dysbiose, etc. Dans cette mise au point, nous revenons sur l'état actuel des connaissances quant à la biologie, l'épidémiologie, la virulence et la place en santé humaine de *Blastocystis*.

## Mots-clés

*Blastocystis*  
Épidémiologie  
Pathogénie  
Thérapeutique

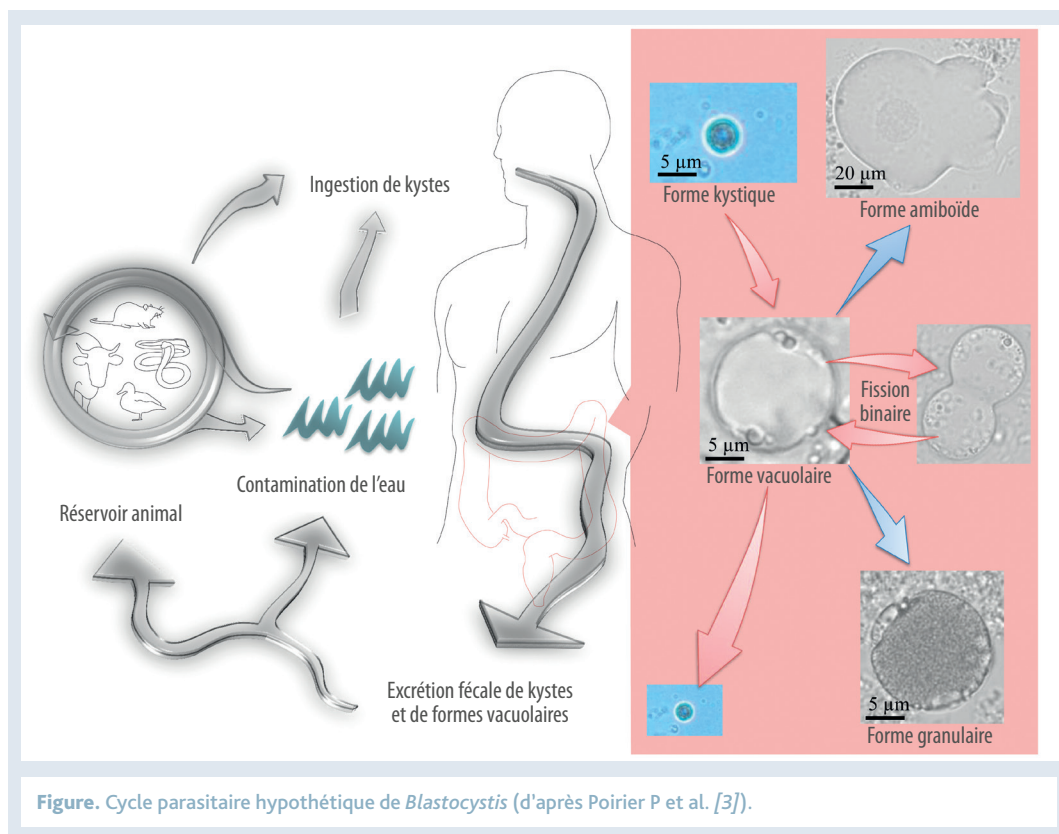


Figure. Cycle parasitaire hypothétique de *Blastocystis* (d'après Poirier P et al. [3]).

## Les points clés de l'épidémiologie humaine de *Blastocystis*

La prévalence du *Blastocystis* chez l'homme varie selon les régions du monde, allant de 0,5 % au Japon jusqu'à 60 % en Malaisie (4). De façon générale, cette parasitose est plus fréquente dans les pays en développement. Sur la France, il existe peu de données épidémiologiques. Dans les travaux qu'ils ont menés sur 2 581 patients à Grenoble, C. Pinel et al. ont rapporté une prévalence de *Blastocystis* de 3 % par diagnostic microscopique (6). Il a été montré par la suite que le diagnostic microscopique sous-estimait la prévalence de la parasitose. Ainsi, lors d'une étude menée chez 186 patients à Clermont-Ferrand, une prévalence de 14,5 % était rapportée en utilisant un outil de diagnostic par PCR quantitative versus 4,3 % par microscopie (7). La prévalence

élevée d'une parasitose liée à une transmission féco-orale dans un pays industrialisé tel que la France pose la question du mode de contamination. Le réservoir animal joue probablement un rôle très important et il a été montré que la prévalence de la parasitose était supérieure chez des individus travaillant au contact d'animaux (4). Néanmoins, l'absence d'outil pour génotyper les isolats ne permet pas de répondre à la question de la transmission de l'animal à l'homme. La contamination par les eaux de boisson a également été évoquée. Des travaux menés en Malaisie et en Écosse ont montré la présence de kystes du parasite dans des eaux usées, soulignant l'inefficacité des procédures de traitement de l'eau par chloration et ozonation (4).

La distribution des ST de *Blastocystis* chez l'homme est relativement homogène à travers le monde. Parmi les 17 ST décrits, seuls les ST1 à ST9 ont été retrouvés chez l'homme. Le ST3 est le plus fréquent (53 % en moyenne), suivi des ST1 (22 %), ST2 (16 %)

## Summary

*Blastocystis* is the most prevalent parasite found in human digestive tract. *Blastocystis* was described for the first time one century ago, but knowledge about this parasite remains limited. The clinical relevance of *Blastocystis* is disputable because the parasite colonizes both symptomatic and asymptomatic carriers. Recent studies highlighted the under estimation of the prevalence of *Blastocystis* in the population and its high prevalence in patients suffering from irritable bowel syndrome: causal agent, consequence, marker of dysbiosis... In this state of art, we focus on the epidemiology, biology, virulence and clinical relevance of *Blastocystis*.

## Keywords

*Blastocystis*  
Epidemiology  
Pathogeny  
Therapeutics

et ST4 (10 %) [4]. Les ST5 à ST9 ne sont que rarement isolés des selles humaines. Les co-infections par différents ST ne sont pas rares (jusqu'à 17 %) et sont probablement sous-estimées (8). Néanmoins des disparités régionales de distribution des ST au sein de la population semblent exister. Ainsi, une étude menée au CHU de Lille sur 40 isolats humains rapportait une prévalence de ST3 de 55 %, de ST1 de 27 %, de ST2 de 9 % et de ST4 de 9 %, alors que les données issues d'une étude clermontoise rapportaient une prévalence de 63 % de ST4 et seulement 15 % de ST3 (7, 9). Ces différences suggèrent des réservoirs ou des modes de contamination différents selon les régions ou les environnements.

## Diagnostic

Le diagnostic repose sur un examen parasitologique des selles. En pratique courante, l'examen direct d'un frottis des selles en sérum physiologique (grossissement  $\times 400$ ) permet la mise en évidence des formes vacuolaires (figure, p. 73). Les formes granulaires ou amiboïdes y sont plus rarement retrouvées. Les kystes, du fait de leur petite taille, restent très difficiles à mettre en évidence par microscopie, bien que présents dans les selles de 20 à 30 % des porteurs (10). La coloration au trichrome peut permettre d'augmenter significativement la sensibilité de l'examen microscopique. Les méthodes classiques de concentration des selles n'apportent pas de bénéfice en termes de sensibilité, et sont même parfois responsables d'une lyse du parasite. Dans le cadre d'études épidémiologiques, la méthode de culture de selles en anaérobiose a longtemps été considérée comme le *gold standard*. Cependant, les outils de diagnostic par biologie moléculaire ont supplanté ces méthodes avec une sensibilité 2 à 3 fois plus importante que la culture ou la microscopie (7).

## Un pouvoir pathogène discuté

Il existe actuellement un nombre limité de souches axéniques du parasite, et certains ST ne sont pas disponibles en culture. Du fait de l'absence de modèle animal, la majorité des données disponibles quant à la virulence de *Blastocystis* sont issues d'études in vitro. Ces travaux ont montré un effet immunomodulateur de *Blastocystis* (4, 11). En effet, celui-ci est capable, durant les premières heures d'infestation, de retarder la réponse inflammatoire de cellules épithéliales intestinales et d'orienter la

réponse immunitaire vers une réponse de type TH2. Il a également été montré une répression de la NO synthase inductible de modèles in vitro d'épithéliums intestinaux ainsi qu'une dégradation des immunoglobulines (IgA) par des protéases à cystéine du parasite. Les protéases à cystéine de *Blastocystis* sont également responsables in vitro d'une perturbation des épithéliums, notamment d'une augmentation de la perméabilité paracellulaire (4, 12). Lors de l'analyse du génome de *Blastocystis* ST7, la sécrétion des 22 protéases avait été prédite, dont 20 protéases à cystéine, enzymes reconnues comme facteurs de virulence chez d'autres parasites (5). I. Wawrzyniak et al. ont confirmé expérimentalement la présence de 2 de ces protéases à cystéine dans les surnageants de culture du parasite (13).

Les données actuelles suggèrent que le parasite est capable de contourner la réponse immunitaire de l'hôte durant les premières heures de l'infestation, et qu'il perturbe ensuite la barrière épithéliale. Cette augmentation de perméabilité paracellulaire pourrait être à l'origine de modifications des échanges entre la lumière intestinale et la sous-muqueuse, ainsi que d'une diffusion vers la sous-muqueuse d'antigènes luminaux, favorisant l'établissement d'un contexte inflammatoire.

Néanmoins, ces hypothèses expérimentales restent difficiles à confirmer du fait de l'absence de modèle animal bien établi. En outre, des approches fonctionnelles seraient indispensables pour étudier certains facteurs de virulence mais il n'existe actuellement aucune approche de génétique fonctionnelle de *Blastocystis*.

## Données cliniques

La place de *Blastocystis* en santé humaine reste très controversée : commensal, opportuniste ?... Force est de constater que la plupart des porteurs de *Blastocystis* semblent asymptomatiques. La littérature n'aide pas beaucoup à y voir plus clair. En effet, la majorité des études sont difficilement interprétables du fait de l'absence de recherche d'autres entéropathogènes, de l'absence de vrais groupes contrôles ou d'épreuves thérapeutiques. Ainsi, le postulat de Koch n'a jamais pu être vérifié pour *Blastocystis*. Enfin, il est difficile de pouvoir comparer les différentes études épidémiologiques du fait de la variabilité des outils utilisés pour le diagnostic (et, donc, de la sensibilité de l'examen).

Ainsi, on parle de blastocystose chez des patients présentant un syndrome digestif avec présence de

*Blastocystis* sans qu'aucune autre étiologie n'ait été identifiée. Le tableau clinique associé à la blastocystose ne présente aucune spécificité. Il s'agit le plus souvent de diarrhées, de ballonnements et de douleurs abdominales (4). Bien que le cycle du parasite reste mal connu, *Blastocystis* ne semble pas présenter de caractère invasif et reste localisé dans la lumière intestinale. On retrouve dans la littérature 3 cas d'infections "invasives" à *Blastocystis*, dont 2 faisant suite à une chirurgie abdominale (14). Enfin, des cas de manifestations cutanées à type d'urticaire associées à la présence du parasite et régressant après son éradication sont décrits (4).

La question de l'opportunité semble en revanche plus claire. Des prévalences élevées du parasite chez des patients atteints du VIH ont été retrouvées, avec des tableaux cliniques de blastocystose chez les patients les plus immunodéprimés. Dans ces populations, plusieurs travaux ont montré une corrélation entre la prévalence de *Blastocystis* et un taux de lymphocytes T CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup> (15). Des cas de blastocystose ont aussi été rapportés chez des transplantés rénaux ainsi que chez des patients atteints d'hémopathie maligne (16, 17). On retrouve également dans la littérature des études aux conclusions contradictoires quant à la relation entre ST parasitaire et symptomatologie. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve indiquant qu'un ST soit plus virulent qu'un autre, ce qui suggère plutôt l'existence d'une virulence variable à l'intérieur d'un même sous-type et, potentiellement, de facteurs d'hôte.

## Blastocystis et le syndrome de l'intestin irritable

Le syndrome de l'intestin irritable (IBS [*Irritable Bowel Syndrome*]) est une colopathie chronique fonctionnelle très fréquente, ayant un effet significatif sur la qualité de vie des patients. Plusieurs études épidémiologiques ont rapporté de fortes prévalences de *Blastocystis* chez des patients atteints d'IBS (11). D'origine multifactorielle, l'IBS se caractérise entre autres par une augmentation de la perméabilité paracellulaire des épithéliums intestinaux. Comme dit dans la partie traitant du pouvoir pathogène de *Blastocystis*, il a été montré que ce dernier était responsable in vitro d'une altération de la barrière épithéliale. On sait également que les patients souffrant d'IBS présentent des modifications de la composition de leur microbiote intestinal. L'étude des conséquences de la présence de *Blastocystis* sur la flore intestinale est actuellement une piste impor-

tante pour la compréhension de ce lien potentiel entre *Blastocystis* et IBS (11). Plus globalement, il n'existe à l'heure actuelle que peu, voire il n'existe pas de donnée sur les dialogues entre parasites et bactéries au sein du microbiote intestinal. Ainsi, ces derniers résultats ont soulevé 2 questions : *Blastocystis* peut-il perturber le microbiote intestinal ? Le parasitisme par *Blastocystis* dans cette population n'est-il pas favorisé par une dysbiose préexistante et, dans ce cas, *Blastocystis* pourrait-il être utilisé comme un traceur de dysbiose ?

## Qui et comment traiter ?

### Qui traiter ?

Le diagnostic de blastocystose repose sur une démarche d'exclusion des autres étiologies possibles (18). Dans une synthèse récente, C.M. Coyle et al. proposent de se fonder sur la quantité de parasites présents dans les selles (> 5 formes vacuolaires/champ, × 400). Pourtant, les études ayant essayé de corréler symptômes et charge parasitaire ont abouti à des conclusions très divergentes. Il semble en revanche être admis que les porteurs asymptomatiques de *Blastocystis* ne doivent pas être traités (18).

### Comment traiter ?

Différentes molécules ont été évaluées pour le traitement de la blastocystose (tableau) [18, 19]. Le métronidazole est utilisé dans la majorité des

**Tableau.** Molécules ayant montré une efficacité dans le traitement de la blastocystose (d'après C.M. Coyle et al. [18]).

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
Triméthoprim (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 Enfant (< 40 kg) : 50 mg/kg/j pendant 5 jours

essais thérapeutiques et a montré son efficacité dans 2 études contre placebo. Néanmoins, le succès thérapeutique lié au métronidazole semble inconstant, probablement du fait d'une sensibilité variable selon les ST parasitaires (19, 20). Il a été rapporté que l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole possédait une activité équivalente à celle du métronidazole dans le traitement de la blastocystose (19). Dans une étude contre placebo, le nitazoxanide a également montré son efficacité (19). C.M. Coyle et al. proposent d'utiliser le métronidazole en première ligne sur la base des données disponibles dans la littérature, puis d'administrer en seconde ligne l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole (18). L'efficacité de ces traitements antibiotiques dans la blastocystose ne permet pas de conclure à la pathogénie du parasite. L'action sur la flore associée ne peut être négligée. Il semble donc nécessaire de développer des outils de cribles afin de tester d'autres molécules plus spécifiques. Ces données permettraient d'améliorer la prise en charge des patients et d'avancer dans la compréhension de la blastocystose.

## Conclusion

L'étude de certains parasites "négligés" comme *Blastocystis*, *Dientamoeba fragilis* ou *Giardia intestinalis* connaît actuellement un regain d'intérêt du fait de leur implication potentielle dans la physiopathologie du syndrome de l'intestin irritable. Les nouveaux outils de diagnostic moléculaire ont permis

de montrer que la prévalence de *Blastocystis* dans la population générale était sous-estimée, introduisant un biais dans bon nombre des études publiées jusqu'à présent. De fait, ce parasite a longtemps été considéré comme un simple commensal. Les récentes données épidémiologiques et expérimentales semblent démontrer qu'il faut rester prudent vis-à-vis de ce précepte. L'effet à long terme de *Blastocystis* sur les épithéliums intestinaux ainsi que sur le microbiote intestinal doit être exploré. La prévalence importante de cette parasitose à transmission féco-orale dans les populations des pays industrialisés pose également la question de l'origine de la contamination. De nouvelles études épidémiologiques bien construites sont donc nécessaires pour approfondir nos connaissances de l'épidémiologie de *Blastocystis*. Ainsi, une étude française multicentrique impliquant 12 CHU est en cours. Celle-ci vise à étudier dans différentes régions la prévalence et la répartition des ST du parasite dans la population. Néanmoins, la compréhension du rôle de *Blastocystis* en santé humaine doit passer par l'établissement de modèles animaux et le développement d'outils de génomique fonctionnelle. Enfin, les thérapeutiques actuellement disponibles ne sont pas satisfaisantes, tant en termes d'efficacité que de spécificité. La recherche de nouveaux traitements semble donc nécessaire afin d'améliorer la prise en charge des patients. L'identification de thérapeutiques ciblées permettra également de réaliser des études cliniques avec épreuve thérapeutique et de mieux comprendre ce qu'est la blastocystose. ■

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références bibliographiques

- Silberman JD, Sogin ML, Leipe DD, Clark CG. Human parasite finds taxonomic home. *Nature* 1996;380:398.
- Stensvold CR, Suresh GK, Tan KS et al. Terminology for *Blastocystis* subtypes—a consensus. *Trends Parasitol* 2007;23:93-6.
- Poirier P, Roussel M, Wawrzyniak I et al. Deciphering the genetic diversity, epidemiology and pathogenesis of the human parasite *Blastocystis* spp.: the contribution of genomics. *Infect Genet Evol, soumis*.
- Tan KS. New insights on classification, identification, and clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Clin Microbiol Rev* 2008;21:639-65.
- Denoeud F, Roussel M, Noel B, et al. Genome sequence of the stramenopile *Blastocystis*, a human anaerobic parasite. *Genome Biol* 2011;12:R29.
- Pinel C, Rejasse C, Picot S, Brenier-Pinchart MP, Grillot R, Ambroise-Thomas P. *Blastocystis hominis*: epidemiological and clinical remarks from more than 3,500 stool examinations. *Ann Biol Clin (Paris)* 1999; 57:601-4.
- Poirier P, Wawrzyniak I, Albert A, El Alaoui H, Delbac F, Livrelli V. Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection and quantification of *Blastocystis* parasites in human stool samples: prospective study of patients with hematological malignancies. *J Clin Microbiol* 2011;49:975-83.
- Meloni D, Poirier P, Mantini C et al. Mixed human intra- and inter-subtype infections with the parasite *Blastocystis* sp. *Parasitol Int* 2012;61:719-22.
- Souppart L, Sanci G, Cian A et al. Molecular epidemiology of human *Blastocystis* isolates in France. *Parasitol Res* 2009;105:413-21.
- Rene BA, Stensvold CR, Badsberg JH, Nielsen HV. Subtype analysis of *Blastocystis* isolates from *Blastocystis* cyst excreting patients. *Am J Trop Med Hyg* 2009;80: 588-92.
- Poirier P, Wawrzyniak I, Vivares CP, Delbac F, El Alaoui H. New insights into *Blastocystis* spp.: a potential link with irritable bowel syndrome. *PLoS Pathog* 2012;8: e1002545.
- Mirza H, Wu Z, Teo JD, Tan KS. Statin pleiotropy prevents rho kinase-mediated intestinal epithelial barrier compromise induced by *Blastocystis* cysteine proteases. *Cell Microbiol* 2012;14:1474-84.
- Wawrzyniak I, Texier C, Poirier P et al. Characterization of two cysteine proteases secreted by *Blastocystis* ST7, a human intestinal parasite. *Parasitol Int* 2012;61:437-42.
- Tan KS, Mirza H, Teo JD, Wu B, Macary PA. Current views on the clinical relevance of *Blastocystis* spp. *Curr Infect Dis Rep* 2010;12:28-35.
- Cirioni O, Giacometti A, Drenaggi D, Ancarani F, Scalise G. Prevalence and clinical relevance of *Blastocystis hominis* in diverse patient cohorts. *Eur J Epidemiol* 1999;15: 389-93.
- Ghosh K, Ayyaril M, Nirmala V. Acute GVHD involving the gastrointestinal tract and infestation with *Blastocystis hominis* in a patient with chronic myeloid leukaemia following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22:1115-7.
- Rao K, Sekar U, Iraivan KT, Abraham G, Soundararajan P. *Blastocystis hominis*—an emerging cause of diarrhoea in renal transplant recipients. *J Assoc Physicians India* 2003;51: 719-21.
- Coyle CM, Varughese J, Weiss LM, Tanowitz HB. *Blastocystis*: to treat or not to treat... *Clin Infect Dis* 2012;54: 105-10.
- Stensvold CR, Smith HV, Nagel R, Olsen KE, Traub RJ. Eradication of *Blastocystis* carriage with antimicrobials: reality or delusion? *J Clin Gastroenterol* 2009;44:85-90.
- Mirza H, Teo JD, Upcroft J, Tan KS. A rapid, high-throughput viability assay for *Blastocystis* spp. reveals metronidazole resistance and extensive subtype-dependent variations in drug susceptibilities. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:637-48.