HAL
open science

La babesiose bovine, une zoonose à risque pour l'homme

Marie-Elise Collot

To cite this version:

Marie-Elise Collot. La babesiose bovine, une zoonose à risque pour l'homme. Sciences pharmaceutiques. 2010. hal-01734396

HAL Id: hal-01734396

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734396

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2010

FACULTE DE PHARMACIE

LA BABESIOSE BOVINE,
UNE ZOONOSE A RISQUE POUR L'HOMME.

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 JUIN 2010

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Marie-Elise COLLOT**
née le 04 août 1984 à Nancy (54)

Membres du Jury

Président : M. Christophe GANTZER, Professeur de microbiologie environnementale à Nancy

Juges : **M. Jean-Marie BARADEL**, Docteur ès sciences pharmaceutiques
M. Jacques BARRAT, Docteur vétérinaire
Mme Martine ULMER, Pharmacien

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2009-2010

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Mobilité ERASMUS et Communication
Francine KEDZIEREWICZ
Hygiène Sécurité
Laurent DIEZ

Responsable de la filière Officine : Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie : Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement : Pharmaceutique Hospitalier Jean-Michel SIMON

DOYEN HONORAIRE
Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES
Roger BONALY
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES
Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Andrée IMBS
Marie-Hélène LIVERTOUX
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE
Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

PROFESSEURS

Gilles AULAGNER .....Pharmacie clinique
Alain BAGREL.....Biochimie
Jean-Claude BLOCK .....Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON .....Pharmacologie cardiovasculaire
Chantal FINANCE.....Virologie, Immunologie
Pascale FRIANT-MICHEL.....Mathématiques, Physique, Audioprothèse
Christophe GANTZER .....Microbiologie environnementale
Max HENRY .....Botanique, Mycologie
Jean-Yves JOUZEAU.....Bioanalyse du médicament
Pierre LABRUDE.....Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD.....Pharmacologie cardiovasculaire
Dominique LAURAIN-MATTAR.....Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER .....Biochimie
Pierre LEROY .....Chimie physique générale
Philippe MAINCENT .....Pharmacie galénique
Alain MARSURA .....Chimie thérapeutique
Patrick MENU .....Physiologie
Jean-Louis MERLIN.....Biologie cellulaire oncologique
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS .....Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN .....Biochimie, Biologie moléculaire
Jean-Michel SIMON.....Economie de la santé, législation pharmaceutique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS .....Parasitologie
Mariette BEAUD .....Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT .....Communication et santé
Isabelle BERTRAND.....Microbiologie environnementale
Michel BOISBRUN .....Chimie thérapeutique
François BONNEAUX .....Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER.....Chimie Physique
Cédric BOURA.....Physiologie
Jean-Claude CHEVIN .....Chimie générale et minérale
Igor CLAROT .....Chimie analytique
Joël COULON.....Biochimie
Sébastien DADE.....Bio-informatique
Dominique DECOLIN .....Chimie analytique
Béatrice DEMORE.....Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU .....Biophysique, audioprothèse, acoustique
Florence DUMARCAY.....Chimie thérapeutique
François DUPUIS.....Pharmacologie
Raphaël DUVAL .....Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE .....Hématologie - Génie Biologique
Adel FAIZ.....Biophysique-acoustique
Luc FERRARI .....Toxicologie
Stéphane GIBAUD .....Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT .....Chimie organique
Frédéric JORAND .....Santé et environnement

Olivier JOUBERT.....Toxicologie, sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ .....Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT .....Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI.....Hématologie biologique
Christophe MERLIN .....Microbiologie environnementale et moléculaire
Blandine MOREAU .....Pharmacognosie
Maxime MOURER.....Pharmacochimie supramoléculaire
Francine PAULUS .....Informatique
Christine PERDICAKIS .....Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO .....Pharmacologie
Virginie PICHON .....Biophysique
Anne SAPIN.....Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER .....Mycologie, Botanique
Nathalie THILLY .....Santé publique
Gabriel TROCKLE .....Pharmacologie
Marie-Noëlle VAULTIER.....Biodiversité végétale et fongique
Mohamed ZAIOU .....Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI .....Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER .....Sémiologie

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD .....Anglais

Bibliothèque Universitaire Santé - Lionnois (Pharmacie - Odontologie)

Anne-Pascale PARRET.....Directeur

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N’ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A notre président de thèse,

Monsieur Christophe GANTZER,
Professeur de microbiologie environnementale à la faculté de pharmacie de Nancy,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury. Pour vos conseils qui m'auront permis de finaliser cette thèse, veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A notre directeur de thèse,

Monsieur Jean-Marie BARADEL ,
Docteur ès sciences pharmaceutiques,

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de diriger et de juger cette thèse.
Je vous remercie pour toute l'attention que vous avez portez à mon travail et pour vos précieux conseils qui ont permis l'amélioration de ce travail.
Trouvez dans ce travail tout mon respect et l'expression de ma profonde gratitude.

A notre juge,

Monsieur Jacques BARRAT ,
Docteur Vétérinaire,

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.
Vous nous avez partagé vos connaissances.
Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A notre juge,

Madame Martine ULMER,
Docteur en pharmacie,

Je suis touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. A travers cette thèse, recevez toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude pour votre disponibilité et votre enseignement riche en informations lors de mon stage officinal. Merci à toute l'équipe de la pharmacie qui a rendu ce stage agréable.

A mes parents,
Depuis toujours, vous êtes d'un grand soutien dans ma vie professionnelle et privée. Vous m'avez donné le courage et la force dans mes études.
Pour votre amour que vous m'avez apporté et que vous m'apportez toujours, pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises, je vous remercie.
Pour tout ça et pour bien plus encore, je vous dédie ce travail.

A Jean-Philippe et Isabelle,
Merci à toi, grand frère, pour tout ce que tu m'as appris. Tous les moments passés ensembles gardent une place importante pour moi.
Vous comptez beaucoup pour moi.

A ma grand-mère,
Tu m'as toujours soutenue et encouragée. Pour tous ces moments partagés, nos grandes conversations… Pour tous ces souvenirs, chers à mon cœur et qui ne me quitterons jamais : Merci. Tu seras toujours présente.

A Efkan,
Merci pour ta présence, ta joie de vivre et ta tendresse. Je te remercie également pour ta patience et ton expérience qui me font avancer jour après jour. Seni Seviyorum.

A Béné, Delphine et Marie,
Des amies qui ont rendu ces années d'étude inoubliables. Merci pour votre présence dans tous ces bons moments et les moins bons.
Par vos qualités à chacune, votre amitié est précieuse et fait partie de ma vie.
Sans oublier Séb, Julien et Ben avec qui nous passons d'agréables instants tous ensemble.

A Amélie et Jean-Yves, Tom et Aurel, Greg et Emilie, Yves et Marielle, Rémi et Aurélie, Hélène.
Rencontrés plus tard mais trouvez dans cet écrit le témoignage de ma sincère amitié. Par vos « bon, tu la passes quand ta thèse ? », vous m'avez encouragée dans mon travail.

A toute ma famille et les personnes que je n'ai pas citées,
Qui d'une manière comme une autre m'ont apporté leur soutien, leur aide ou leur savoir.

SOMMAIRE

Introduction 4

Première partie 6

I. Le parasite responsable des babésioses 7

I 1. Genre *Babesia* 7

I 1 1. Description 8

I 1 2. Taxonomie 12

I 2. Le cycle parasitaire 13

I 2 1. Cycle chez l'hôte vertébré : mérogonie 14

a) Invasion dans les globules rouges 15

b) Mérogonie 17

I 2 2. Cycle chez la tique : 19

a) Gamogonie 19

b) Sporogonie 20

II. Les vecteurs de la babésiose bovine 23

II 1. Différents genres de tiques 24

II 2. Description 25

II 2 1. Description générale. 25

a) Anatomie d'une tique 25

b) La piqûre ou morsure d'une tique 28

c) Transmission des pathogènes tique à tique 29

II 1 2. Description détaillée des tiques concernant notre étude 30

a) Ixodes ricinus 30

b) Boophilus spp 33

c) Les cycles biologiques 35

Deuxième partie 39

I. Epidémiologie 40

I 1. Distribution géographique 40

I 2. Facteurs gérant le parasitisme 43

I 2 1. Facteurs liés au parasite 43

I 2 2. Facteurs liés à l'hôte vertébré 43

I 2 3. Facteurs liés au vecteur 44
II. Pathologie 44
II 1. Phase aiguë de la maladie 45
II 2. Phase chronique 49
III. Diagnostic 49
III 1. Diagnostic clinique 49
III 2. Diagnostic de laboratoire 50
III 2 1. Le diagnostic direct 50
III 2 2. Le diagnostic indirect 52
a) Méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) 52
b) Méthode d'immunofluorescence indirecte 53
III 3. Diagnostic différentiel 53
IV. Traitement 54
V. Prophylaxie 57
V 1. Protection contre le parasite Babesia 57
V 1 1. Chimioprévention 57
V 1 2. Vaccination 58
V 2. Protection contre le vecteur : la tique 59
V 2 1. Méthode mécanique 59
V 2 2. Gestion des pâtures 60
V 2 3. Lutte chimique 60
a) épandage sur le terrain 60
b) déparasitage des hôtes 60
V 2 4. Vaccination contre les tiques 63
V 2 5. Précautions sanitaires 65
Troisième partie 67
I. Epidémiologie 68
I 1. Hors Europe 68
I 2. Europe 70
II. Agents étiologiques 72
II 1. Cycle biologique 73
II 2. Risque transfusionnel 74
III. Pouvoir pathogène 74

III 1. Symptômes de la babésiose aiguë 74
III 2. Facteurs de risque 76
III 3. Diagnostic 77
III 3 1. Examen du frottis sanguin 77
III 3 2. Étude sérologique 79
III 3 3. PCR 80
III 3 4. Inoculation à des animaux 80
III 4. Traitement 80
III 4 1. Échange transfusionnel 81
III 4 2. Chimiothérapie 81
a) Etude des différents traitements disponibles 81
b) En pratique 85
c) Contre-indications 87
d) Effets indésirables 87
III 4 3. Prévention 89
a) Prévention primaire 89
b) Prévention secondaire 92
IV. La rate et son rôle dans la résistance aux infections 94
IV 1. Physiologie 94
IV 1 1. Pulpe blanche 95
IV 1 2. Pulpe rouge 96
VI 2 2. Mécanisme d'action 96
V Etude de cas cliniques 99
1 Cas d'Ecosse [33] 99
2 Cas fatal au Portugal [34] 101

Conclusion 104
Références 107

INTRODUCTION

Les bovins peuvent être parasités par des parasites externes ou internes. Parmi ceux-ci, les plus fréquents sont les parasites gastro-intestinaux, mais les bovins peuvent également présenter des parasites sanguins et intracellulaires.
Même si ceux-ci sont beaucoup moins fréquents, ils présentent une incidence pathologique plus ou moins sévère.
Il nous a semblé intéressant d'étudier les parasites sanguins affectant les bovins et plus particulièrement ceux du genre *Babesia*.
Depuis 1968, les Américains ont décrit environ 200 cas de babésioses humaines faisant suite à des morsures de tiques, surtout dans les états du nord-est des États-Unis et du sud-est du Canada. L'infection est le plus souvent due à *Babesia microti*, qui reste habituellement asymptomatique mais peut être mortelle dans 5 % des cas chez des patients fragilisés ou lors de co-infections.
En Europe, bien que le premier cas ait été décrit dès 1957 en Yougoslavie, les babésioses cliniques sont beaucoup plus rares, puisque nous ne connaissons que 29 cas documentés dont 12 en France. Elles sont essentiellement dues à *Babesia divergens* affectant surtout des patients splénectomisés, le taux de mortalité est de 42 %. Une étude séro-épidémiologique chez des donneurs de sang de l'ouest de la France démontre une séroconversion asymptomatique de 3 %. D'autres études, notamment celle de K. Hunfeld publiée en décembre 1998, confirment cependant la présence de *Babesia microti* jusqu'à nos frontières. Des premiers cas humains ont été reconnus, peut-être simplement du fait d'une meilleure connaissance de la maladie par le corps médical.

Notre travail sera divisé en trois parties ; dans le premier chapitre nous aborderons la description du parasite, de sa taxonomie et de son vecteur, le deuxième chapitre traitera du pouvoir pathogène chez les bovins, enfin le troisième chapitre traitera de sa pathogénie chez l'homme, de l'épidémiologie et des méthodes de lutte.

Première partie

Description du parasite et de son vecteur

I. Le parasite responsable des babésioses

I 1. Genre Babesia

Babesia est essentiellement parasite des animaux et les espèces sensibles à ces agents appartiennent à tous les groupes de mammifères : équidés, canidés, bovins, ovins, caprins, porcins et divers rongeurs (à l'exception des félidés qui ne semblent pas réceptifs). [1]

Les babésioses sont dues à plusieurs espèces de *Babesia*, protozoaires apicomplexa babésiidés. Ce sont des organismes unicellulaires, eucaryotes qui se développent en partie dans les hématies de certains vertébrés et pour l'autre partie dans les tiques. Avec ces deux types d'hôtes, cet hématozoaire présente un cycle dixène. Ce parasite peut également toucher accidentellement l'homme et se présente donc comme une zoonose émergente. [2]

Espèces de babésia	Tique vectrice	Hôtes de la tique	Pathogénicité
Babesia bovis	*Boophilus microplus* *Boophilus annulatus*	Bovidés équidés, ovins, caprins, cervidés	Forte
Babesia bigemina	*Boophilus*	Bovidés équidés, ovins, caprins, cervidés	Moyenne à forte
Babesia major	*Haemaphysalis punctata*	Ongulés, chien, oiseaux, mouton	Faible
Babesia divergens	*Ixodes ricinus* *Ixodes persulcatus*	Vertébrés	Moyenne à forte

Tableau I : Espèces de *Babesia* pouvant parasiter les bovins [3]

Babesia, autrement appelé piroplasmose ou babésiose compte soixante treize espèces différentes dont un peu plus d'une douzaine importantes pour les animaux domestiques et cinq seulement infectent occasionnellement l'homme dont *Babesia microti*, parasite des rongeurs ; *Babesia divergens* parasite des bovins ; *Babesia gibsoni* parasite du chien (isolée en Afrique et en Asie) ; et une espèce apparentée à *B. divergens* isolée dans le Missouri.

Notre étude portant sur les genres *divergens* et *bovis* affectant les bovins, nous allons les décrire dans la suite de ce chapitre.

I 1 1. Description

Le parasite *Babesia* a été observé pour la première fois par Babes en 1888, dans le sang d'un bovin d'Afrique présentant des signes d'hémoglobinurie. Puis c'est en 1893 que deux chercheurs, Smith et Kilbourne démontrèrent que la transmission de *Babesia bigemina* se faisait via les tiques. [1]

Le parasite peut être observé par examen du frottis sanguin d'un hôte infesté. Après coloration au May-Grunwald Giemsa, les *Babesia* apparaissent comme des micro-organismes intra-érythrocytaires, avec un cytoplasme périphérique bleu-violacé renfermant un noyau rouge sombre peu visible et une vacuole centrale. [1 ; 4]

La famille des *Babesia* peut être divisée en deux groupes :

- il y a les petites formes correspondant au sous genre *Microbabesia* = *Babesiella,* dont la taille n'excède pas 2,5 µm,
- les grandes formes correspondant au sous-genre *Piroplasma* qui mesurent 2,5 à 5 µm de long.

Les deux protozoaires, *Babesia divergens* et *B. bovis*, que nous allons étudier font partie du sous-genre *Microbabesia*. Ils présentent des dimensions inférieures au rayon des hématies et forment un angle obtus voire plat lorsqu'ils sont associés.

Leur étude présente un intérêt particulier face à leur pathogénicité qui est plus élevée que celle des *Babesia sensu stricto.* En effet, outre le syndrome hémolytique provoqué par toute babésiose, ces petites formes causent un phénomène d'auto adhérence et de séquestration intra viscérale des hématies parasitées, dont la membrane est hérissée de filaments favorisant leur agglutination d'où une hypoxie tissulaire. [4]

Nous allons maintenant étudier les deux parasites séparément.

- *Babesia (Microbabesia) bovis, Babesia (Microbabesia) berbera, Babesia (Microbabesia) argentina :*

On le retrouve généralement chez les bovins en zones tropicales et intertropicales.

Babesia bovis est un petit parasite, habituellement localisé au centre de l'érythrocyte. Il mesure approximativement entre 1 et 1,5 µm de long, entre 0,5 et 1,0 µm de large et est souvent rencontré par paire située en angle obtus l'un par rapport à l'autre. Ce parasite est caractérisé par la présence possible, dans les hématies parasitées, de taches de Maurer.

Ce parasite est principalement transmis par les tiques du genre *Boophilus spp*, tiques créoles présentes dans les pays tropicaux et subtropicaux. Comme nous le verrons dans la suite de notre travail, cette sorte de tique est monotropique et monophasique : caractère important pour étudier la transmission du parasite. [4 ; 5]

Sur les photos qui suivent, représentant la forme présente dans les érythrocytes des vertébrés, nous pouvons constater leur position centrale.

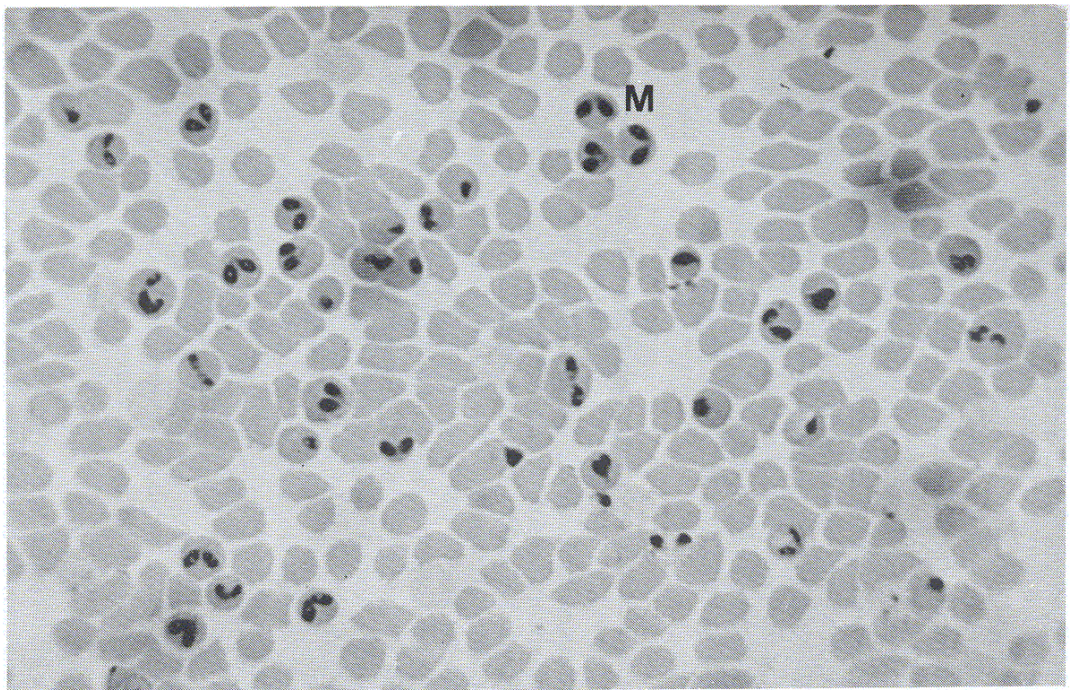


Figure 1 : Morphologie de *Babesia bovis*. Les mérozoïtes (M) sont la forme prédominante. Giemsa. 1000X. [35]

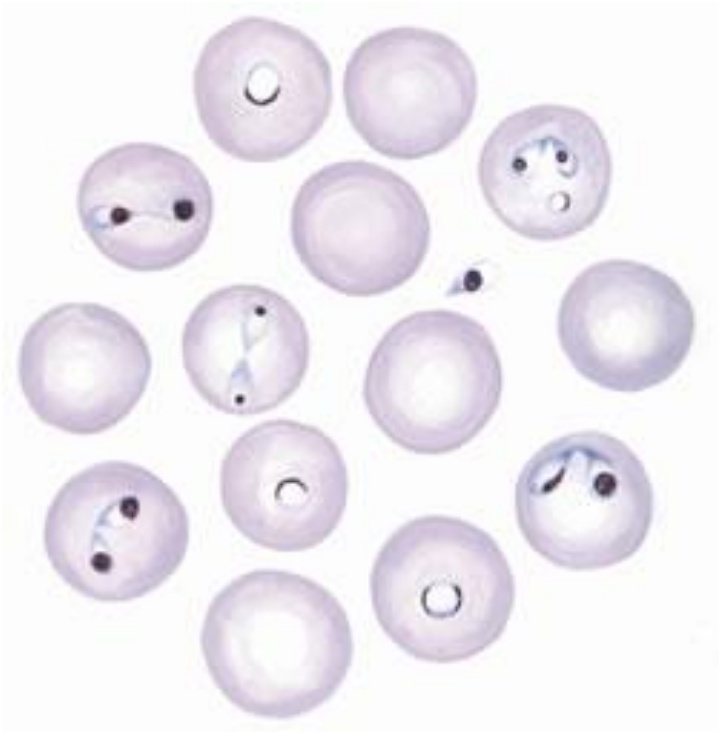


Figure 2 : Cellules sanguines infectées par *Babesia bovis* [36]

- Babesia (Microbabesia) divergens, Francaiella causica, Hoemotoccocus bovis :

Ce protozoaire parasite les bovins européens (mais semble exister également au Japon) et peut être chez certains cervidés. Contrairement à *Babesia bovis, Babesia divergens* évolue chez la tique triphasique *Ixodes ricinus*. [5]

Il se présente sous forme d'éléments piriformes géminés (forme de poire) de 2 µm, accolés par leur partie amincie et très divergents, à localisation marginale élective dans les hématies comme le montre la figure 3.

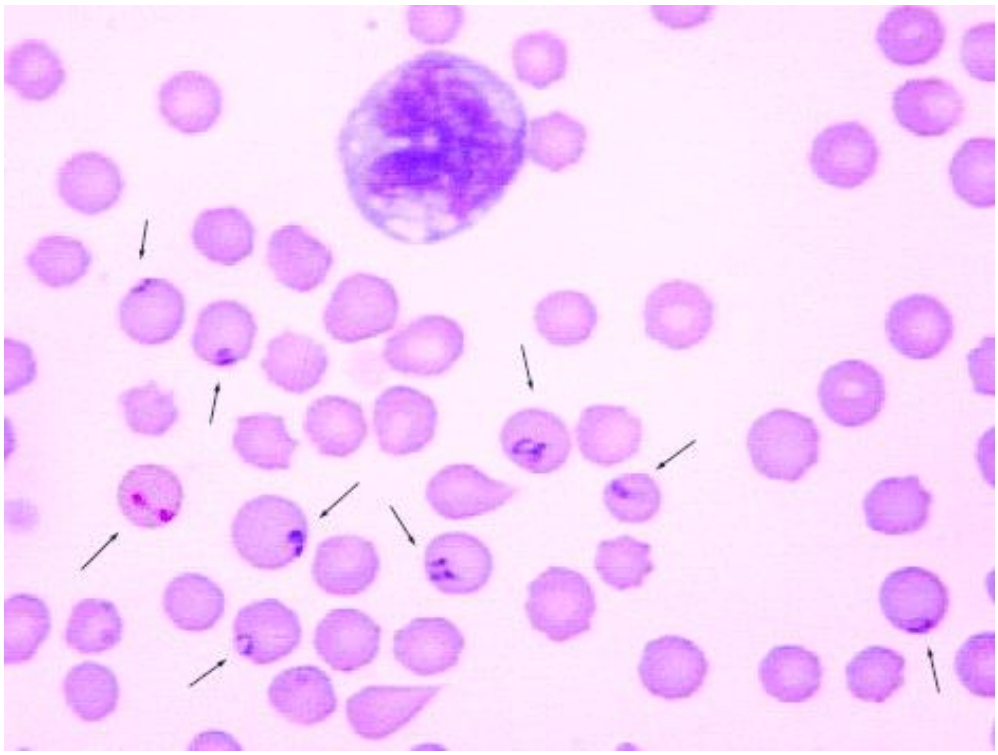


Figure 3 : Erythrocytes parasités par *Babesia divergens* par microphotographie (Giemsa x 1000). Les flèches indiquent ces érythrocytes infectés. [37]

Ce parasite est généralement moins pathogène que *B. bovis*, mais reste néanmoins l'agent d'une piroplasmose grave en l'absence de traitement précoce. Ce piroplasme transmissible à l'homme immunodéprimé (splénectomie), avec quelques modifications morphologiques (localisation souvent centrale, existence d'éléments à disposition cruciforme) est responsable d'une infection très sévère. [4 ; 5]

I 1 2. Taxonomie

Embranchement : Apicomplexa

Ils possèdent une combinaison caractéristique d'organelles appelée complexe apical.

Classe : Sporozoaire

Ils sont peu mobiles car ils ne possèdent pas d'appareil locomoteur, leur déplacement se fait pas flexion, glissement ou ondulation. Ces parasites vivent à l'intérieur des cellules hôtes.

Sous-Classe : Coccidés

Super-ordre : Eucoccidés

Ordre : Hémosporidés

Sous-Ordre : *Aconoidina*

Famille : Piroplasmidés

Genre : *Babesia*

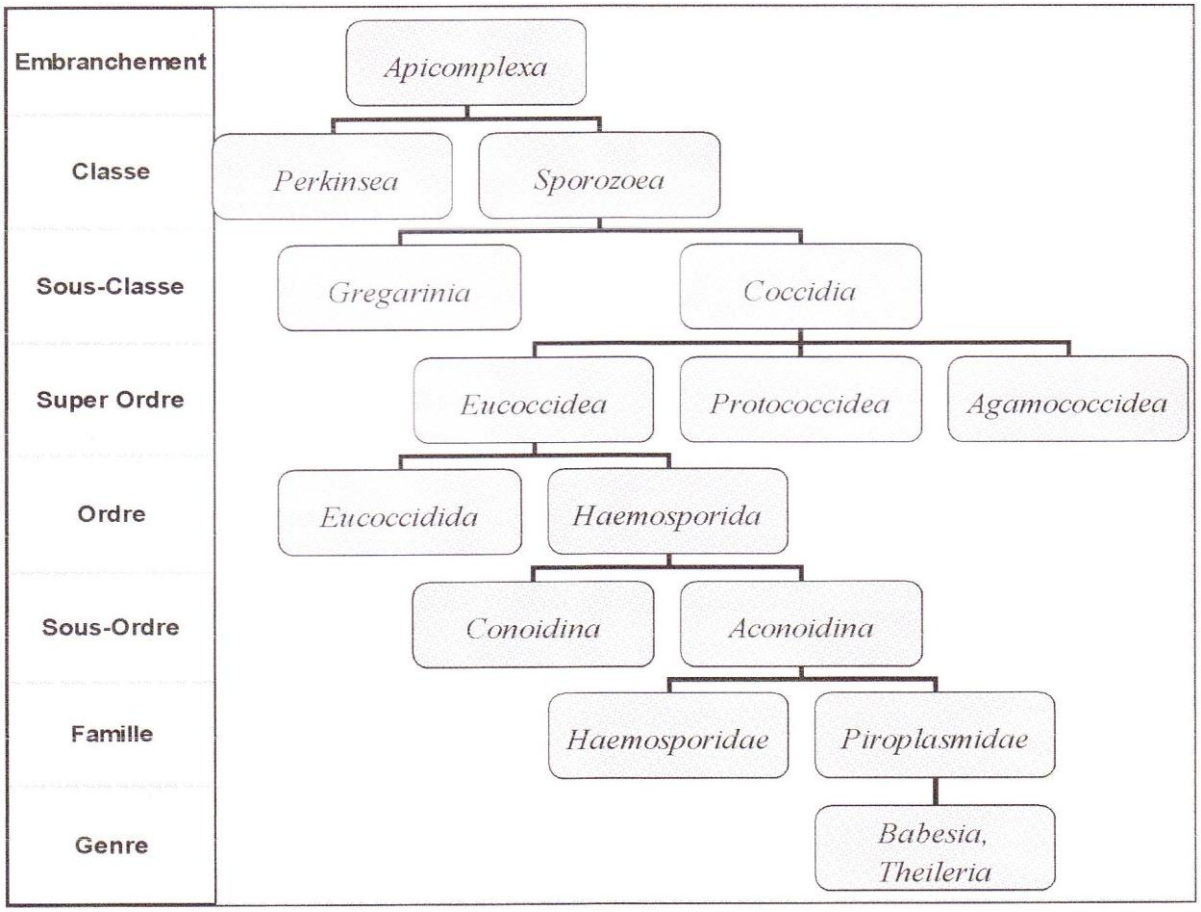


Tableau II : Place de dans la classification d'après Mehlhorn et Walldorf, 1988 [6]

I 2. Le cycle parasitaire

Babesia présente un cycle dixène car l'hémoparasite se développe dans deux types d'hôtes :

- Un hôte définitif, la tique, où le protozoaire se retrouve de manière asymptomatique, lui permettant uniquement la transmission vers un hôte vertébré sain.
- Un hôte intermédiaire, les bovins, qui contrairement aux tiques, développent la maladie par parasitisme de leurs érythrocytes.

Les trois phases du cycle sont : mérogonie chez le bovin, gamogonie et sporogonie chez la tique. [2]

I 2 1. Cycle chez l'hôte vertébré : mérogonie

Chez l'hôte vertébré a lieu la reproduction asexuée de l'hémoparasite, c'est donc l'hôte intermédiaire.

Quand une tique infectée pique un mammifère, elle lui transmet via sa salive les sporozoïtes de *Babesia*, forme infectante piriforme mesurant entre 1,5 µm et 3 µm de long. Il semble exister une phase pré-érythrocytaire dans les lymphocytes, permettant leur transformation en mérozoïtes qui en sortent et envahissent rapidement les érythrocytes. Cette phase est encore mal définie. [1 ; 2 ; 7]

Dans les globules rouges, la majorité des parasites se multiplient sous forme de mérozoïtes (ou trophozoïtes) et l'autre partie en gamétocytes.

Les mérozoïtes de *B. divergens* sont petits, de 1 à 2 µm de long, et oblongs. En dehors des hématies, les mérozoïtes libres sont recouverts par un manteau adhésif composé de fines fibrilles, servant probablement à l'attachement initial au globule rouge. Ce manteau adhésif est éliminé par la suite.

La figure 4 présente la structure interne caractéristique des Apicomplexes. Chez *Babesia*, le complexe apical présente quelques spécificités : les corps sphériques remplacent les granules denses. Ils sont en général au nombre de quatre et sont beaucoup plus gros que les granules denses.
Le noyau est large, homogène et entouré de deux membranes. [2]

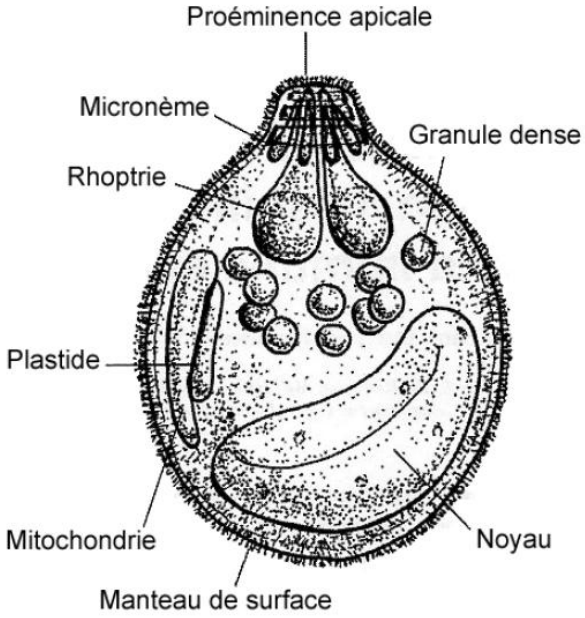


Figure 4 : Structure générale d'un Apicomplexe [2]

a) Invasion dans les globules rouges

Le processus d'invasion érythrocytaire global semble se produire de la même manière que chez *Plasmodium*. C'est pourquoi nous allons nous baser sur l'exemple du plasmodium pour étudier cette phase du cycle biologique de *Babesia.*

L'entrée dans la cellule se fait de façon active de la part du mérozoïte en cinq étapes.

Tout d'abord, le contact initial se fait par attachement entre le globule rouge et le parasite de manière aléatoire, non spécifique et réversible. C'est par les protéines du manteau que le parasite se colle dans n'importe quelle position.
Puis, le parasite est réorienté pour permettre à son pole apical d'être en contact direct avec la cellule à infecter. [6]

Une fois cette position atteinte, une jonction entre les membranes de la cellule hôte et le parasite permet leur fusion de façon définitive et irréversible.

A ce stade, les organites du pole apical libèrent leur contenu permettant ainsi la pénétration active du mérozoïte dans l'hématie, phase ultime de l'invasion.

Le parasite pénètre donc dans le cytoplasme, entouré par une vacuole parasitophore (due à l'invagination de la membrane du globule rouge). Cette vacuole est dissoute à la fin de la pénétration dans l'hématie et le parasite se retrouve alors libre dans le cytoplasme de l'érythrocyte. [1 ; 6 ; 7 ; 8]

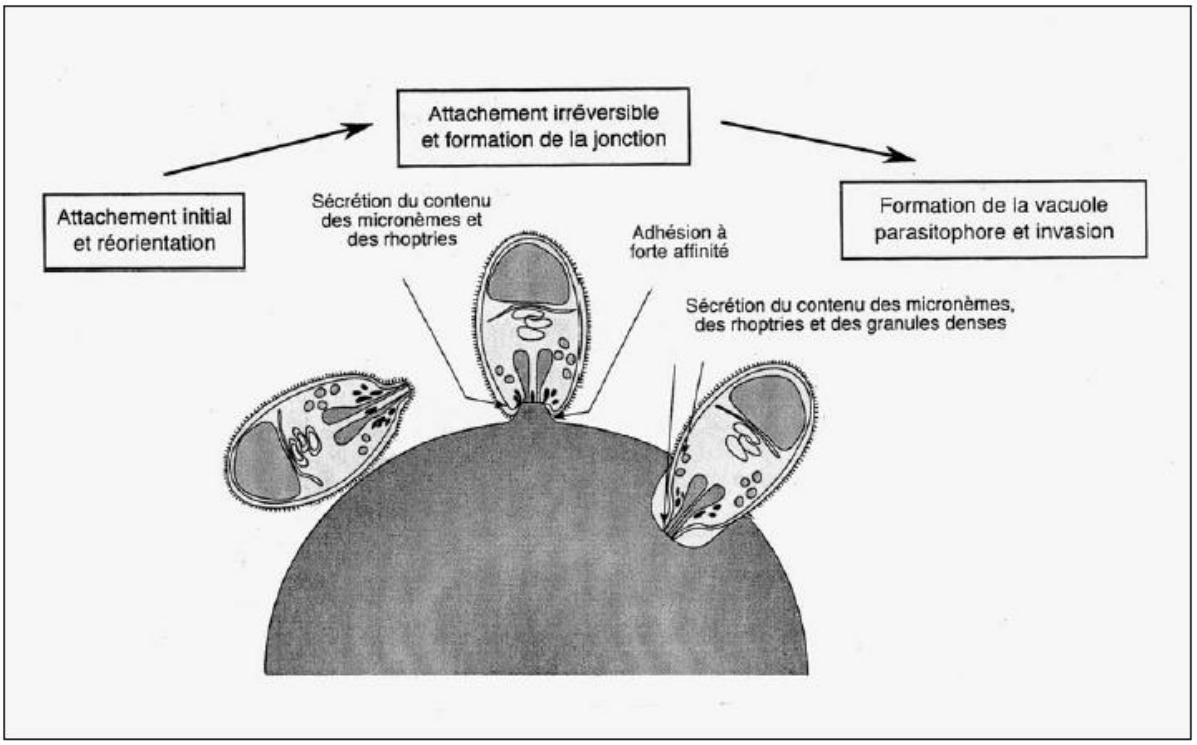


Figure 5 : Premières étapes de l'invasion du globule rouge par le mérozoïte de *Plasmodium*. [2]

Sur cette figure, nous pouvons voir les premières étapes de la pénétration du parasite *Plasmodium* dans le globule rouge hôte. Ces étapes de contact, réorientation et fusion de membrane sont similaires chez *Babesia*.

b) Mérogonie

Une fois le parasite dans les globules rouges, intervient alors la phase de mérogonie proprement dite. Le mérozoïte perd rapidement sa forme allongée, il grossit, prend une forme arrondie avec doublement du matériel parasitaire. Cette nouvelle forme appelée trophozoïte, perd tous les organites caractéristiques de la forme infectante. [2]

Ensuite, les parasites se multiplient de façon asexuée, par bourgeonnement du cytoplasme. On observe alors le cytoplasme sphérique d'où partent deux bourgeons plus denses qui grossissent au fur et à mesure que le cytoplasme du trophozoïte se réduit. C'est seulement à partir de ce moment que le noyau se divise. C'est ainsi qu'on obtient deux nouveaux mérozoïtes allongés avec chacun leur complexe apical. Ils restent accolés par leur extrémité pointue par paire dites formes bigéminées formant ainsi un « V » comme le montre les figures 6 et 7. [2 ; 6]

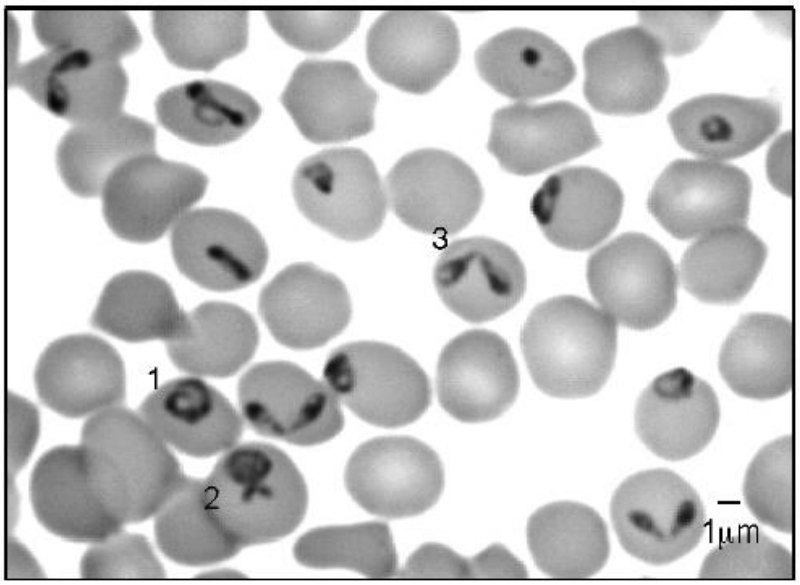


Figure 6 : *B. divergens* en culture *in vitro* sur hématies de mouton. [2]

1 : Trophozoïte

2 : Mérozoïte en cours de division

3 : Forme géminée (deux mérozoïtes haploïdes)

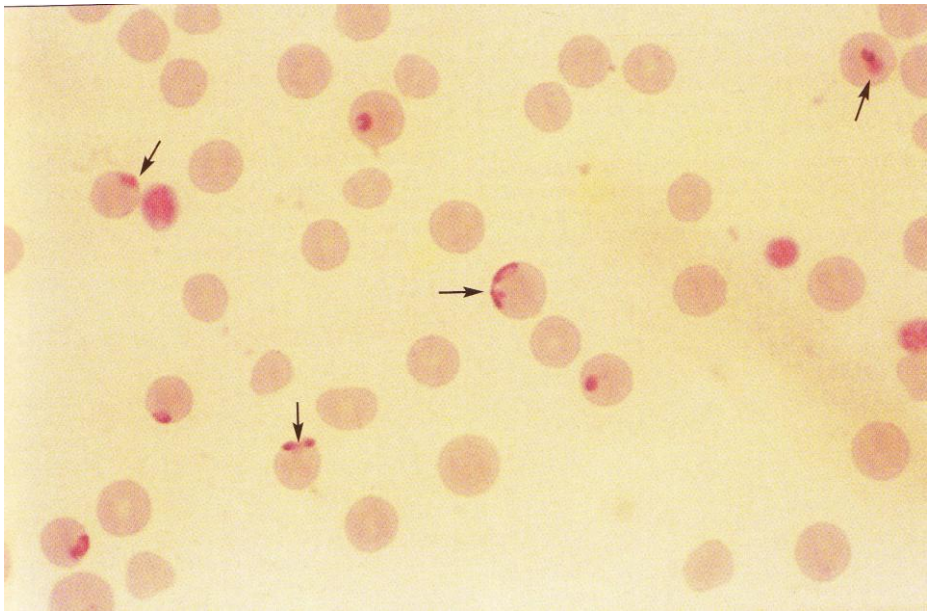


Figure 7 : *Babesia divergens* dans des hématies de bovins indiqués par les flèches. (après étalement de sang et coloration au M-G-G) [9]

Lors de leur pleine croissance, les parasites mesurent entre 1 µm et 5 µm de longueur. A ce stade, ils quittent l'érythrocyte qui est détruit lors de ce processus. Cependant, le processus de sortie du globule rouge et de sa destruction n'est encore pas élucidé alors que la destruction globulaire est la principale caractéristique des babésioses.

Une fois sortis de leur cellule hôte, les parasites envahissent d'autres hématies. Ce cycle se perpétue jusqu'à ce que l'infection soit enrayée ou jusqu'à la mort de l'hôte.

Dans les hématies humaines, le parasite est beaucoup plus grand et en position subcentrale.

Le poly-parasitisme est variable selon l'espèce d'origine des hématies. Chez la gerbille jusqu'à dix parasites peuvent être présents dans une seule hématie. Chez le bovin, il est rare d'observer plusieurs parasites dans une même cellule alors que des globules rouges humains peuvent accueillir jusqu'à cinq parasites avec fréquemment des tétrades (dites croix de Malte). Cependant, il est difficile de déterminer si ce poly-parasitisme est dû à une infection multiple ou à plusieurs multiplications dans la même cellule sans sortie du parasite. [2]

Comme nous l'avons vu précédemment, les globules rouges hébergent une deuxième forme du parasite : les gamétocytes, décrits en « accordéon », forme sexuée des *Babesia*.

Ceux-ci ne se divisent pas mais se développent jusqu'à atteindre une forme ovale ou arrondie, leur croissance cessant alors. Ils restent dans le globule rouge jusqu'à ingestion par une tique lors d'un repas sanguin. [2 ; 6]
Ils sont les précurseurs de la phase sexuée du parasite qui se déroule à l'intérieur de la tique.

Dans la suite de notre étude, nous allons détailler le cycle parasitaire chez la tique.

I 2 2. Cycle chez la tique :

C'est chez la tique que se passe la phase de reproduction sexuée, c'est donc elle l'hôte définitif.

a) Gamogonie

Quand une tique vectrice se gorge du sang d'un hôte infecté, seuls les gamétocytes se retrouvent chez la tique. En effet, les formes asexuées sont détruites dans le tube digestif lors de la digestion du sang, alors que les gamétocytes atteignent leur maturité et deviennent des gamètes mâles et femelles. C'est la gamogonie.
Ceux-ci fusionnent pour former des zygotes. Ces zygotes mobiles, pourvus d'un pôle pointu, pénètrent dans les cellules épithéliales du tube digestif où ils s'arrondissent pour devenir des ookinètes. Ils sont ensuite rejetés dans l'hémolymphe pour atteindre de nombreux organes de la tique. Ils peuvent alors se multiplier par reproduction asexuée, pour donner naissance à des sporokinètes.

Leur migration à travers tous les tissus de la tique et leur prolifération leur permettent d'atteindre deux organes importants : les ovaires et les glandes salivaires.
Certains kinètes colonisent les oocytes de la tique et peuvent ainsi être transmis à la prochaine génération de tiques par voie transovarienne. [2 ; 3 ; 7 ; 8]

b) Sporogonie

La phase de sporogonie concerne les kinètes parasitant les glandes salivaires (organes cibles pour la transmission des germes pathogènes) où ils se transforment en sporoblastes. Ceux-ci vont subir une dernière multiplication, très généreuse, lorsque la tique se fixe à un hôte (l'augmentation de la température est déterminante pour cette dernière étape) pour donner des milliers de sporozoïtes, parasites piriformes qui constituent la forme infectante pour l'hôte vertébré. [2 ; 3 ; 7 ; 8]

Cette étape limitante, explique pourquoi les sporozoïtes ne sont inoculés que plusieurs jours après que la tique ait commencé son repas sanguin.
Ce délai prouve l'intérêt de l'extraction précoce des tiques fixées sur la peau pour réduire le risque de transmission pathogène.

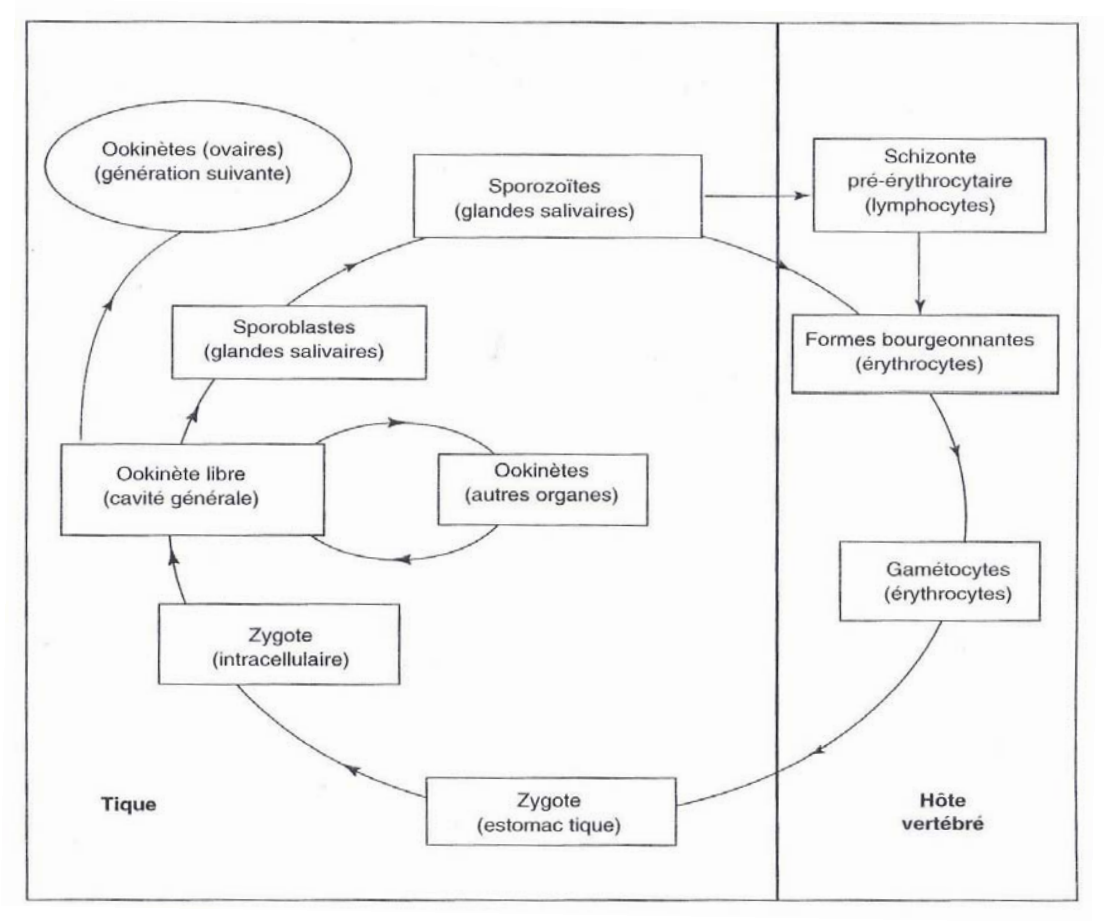


Figure 8 : schéma du cycle de *Babesia* [8]

Il nous semble important de souligner l'importance du parasitisme des ovaires de la tique. En effet, un des genres de tiques responsable de cette maladie, *Boophilus spp*, spécifique des bovins, effectue tous les repas de son cycle sur le même hôte. Ainsi, une femelle infectée lors de son repas ne pourra transmettre le germe pathogène qu'à sa descendance par voie transovarienne. Ensuite chez les larves, nymphes et adultes de la nouvelle génération, la transmission se fait de manière transtadiale c'est-à-dire de stade à stade (Figure 9).

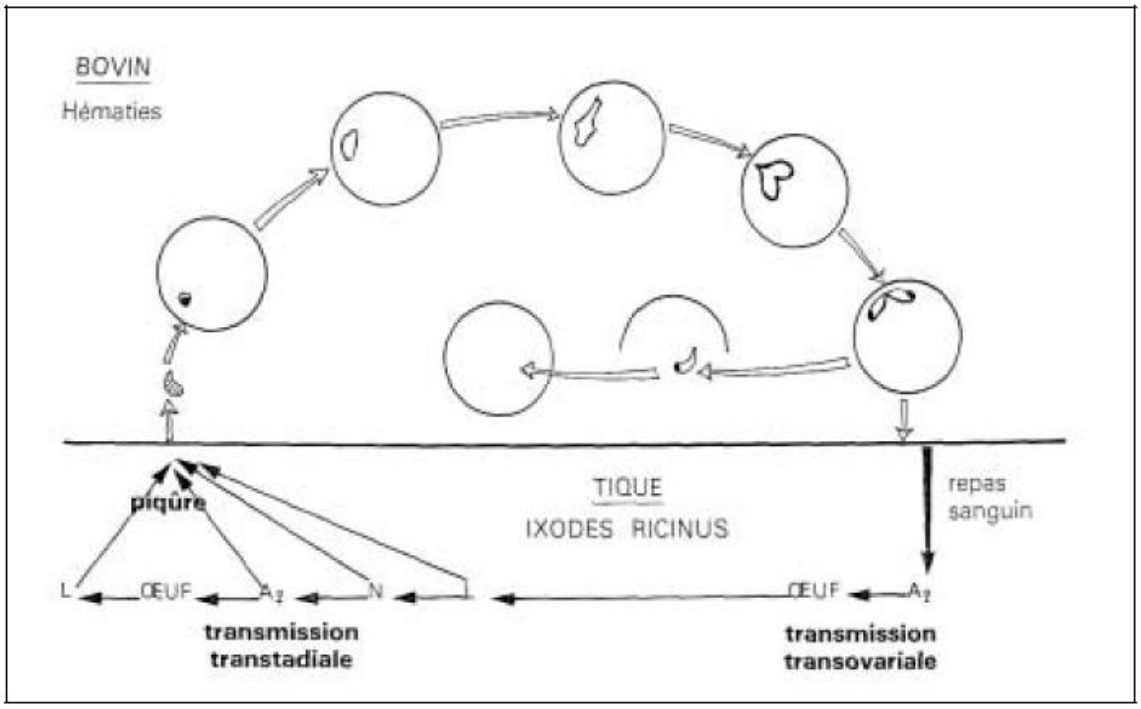


Figure 9 : Transmission transtadiale et transmission transovarienne de *Babesia.* [6]

Des travaux effectués sur la transmission de *Babesia divergens* ont montré que les parasites persistent au moins jusqu'aux larves de deuxième génération issues de la femelle infectée. [6]

Cependant, les larves de tiques sont très rarement infectantes pour un hôte vertébré. A ce stade, les parasites *Babesia* ne se situent encore qu'au niveau de l'épithélium digestif, à l'exception de l'infection par *B. divergens* où les larves de tiques seraient très infectieuses. Pour le reste des *Babesia*, ce n'est qu'au stade de nymphe que les parasites infectieux se situent au niveau des glandes salivaires. [3 ; 6]

Grâce à la transmission transtadiale et transovarienne, les tiques représentent le réservoir majeur de *Babesia*. Ainsi, la survie à court terme du parasite dans l'environnement ne dépend pas essentiellement de la présence des vertébrés hôtes. [2]

Le cycle de développement de *Babesia* est résumé dans la figure 10.

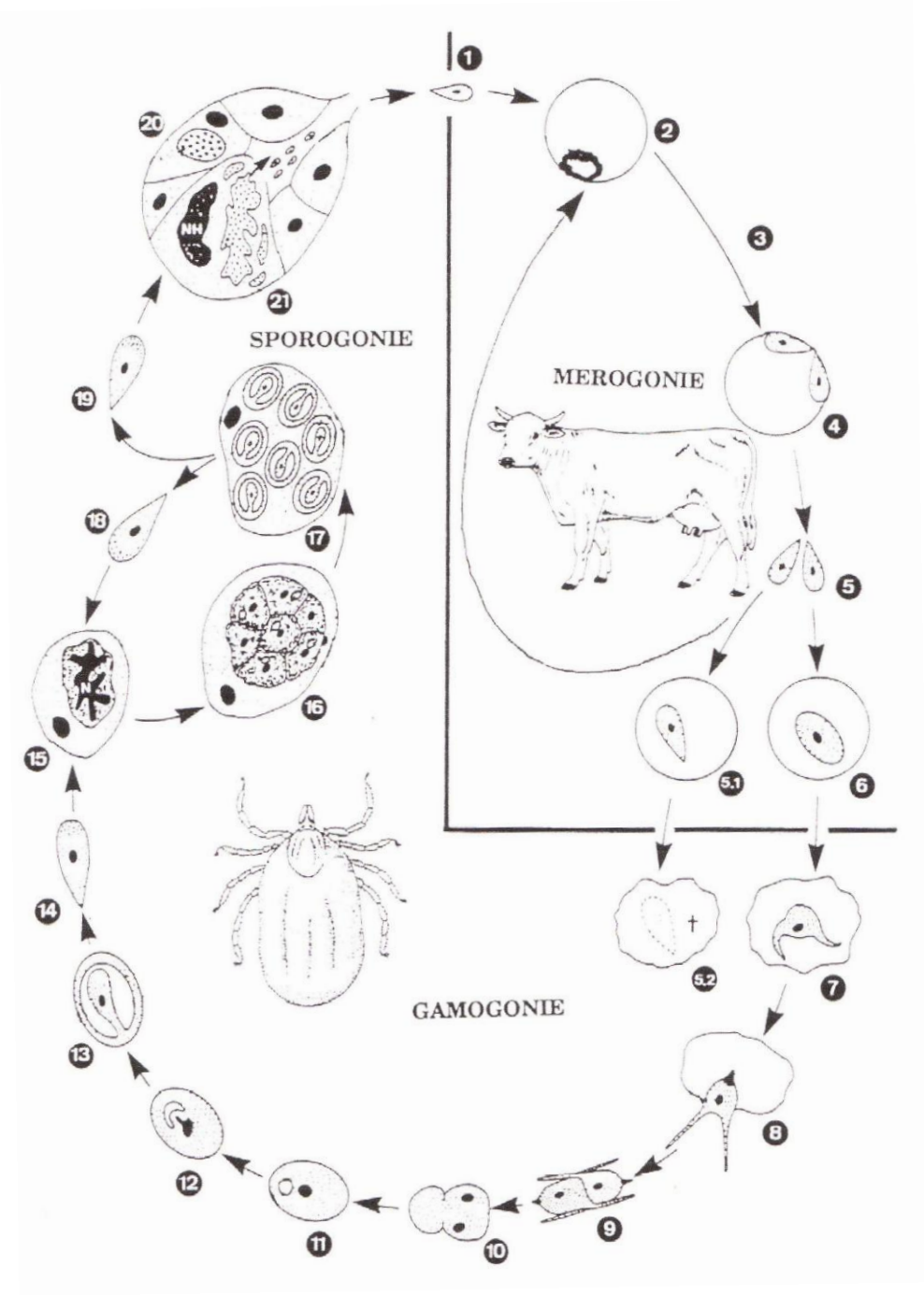


Figure 10 : Cycle de *B. divergens* chez ses deux hôtes [3]

1 : Sporozoïtes dans la salive de tique, lors du repas sanguin
2 - 5 : Mérogonie
5.1 : Mérozoïte
5.2 : Mérozoïte digéré
6 : Gamonte
7 - 8 : Gamètes
9 : Fusion des gamètes
10 : Formation du zygote
11-14 : Formation de l'ookinète
15 - 18 : Formation des sporokinètes
19 - 21 : Pénétration de certains sporokinètes dans les glandes salivaires et formation des sporozoïtes.

II. Les vecteurs de la babésiose bovine

Dans les conditions naturelles, les babésioses sont transmises par diverses espèces de tiques. Il s'agit de parasites hématophages des mammifères et des oiseaux.

La babésiose bovine survient une à trois semaines après l'inoculation du parasite. Il s'agit d'une infection saisonnière dont l'apparition correspond à la période d'activité des tiques.

Le rôle vecteur des tiques est indirect car lié à leur aptitude à transmettre des germes infectieux prélevés sur un animal lors d'un repas précédent, ou reçus d'une autre tique. Ces germes peuvent appartenir à des groupes différents tels que les bactéries, virus, protozoaires.

Les tiques présentent des atouts pour leur capacité vectrice. En effet, elles font des repas longs et volumineux qui leur permettent d'absorber et de transmettre aux hôtes les parasites. De plus, elles ont un haut potentiel reproductif. Elles participent donc à une intense circulation de germes entre groupes de vertébrés. [10]

II 1. Différents genres de tiques

Il existe de nombreuses tiques différentes, affectées à des zones géographiques et des hôtes différents.

En effet, les tiques constituent l'ordre des *Ixodida*, lequel est subdivisé en trois sous ordres, quatre familles, trente-et-un genres, soixante-et-onze sous genres, soixante-dix groupes et douze sous-groupes, huit cent soixante-neuf espèces et sous espèces comme nous le montre le tableau III. [10]

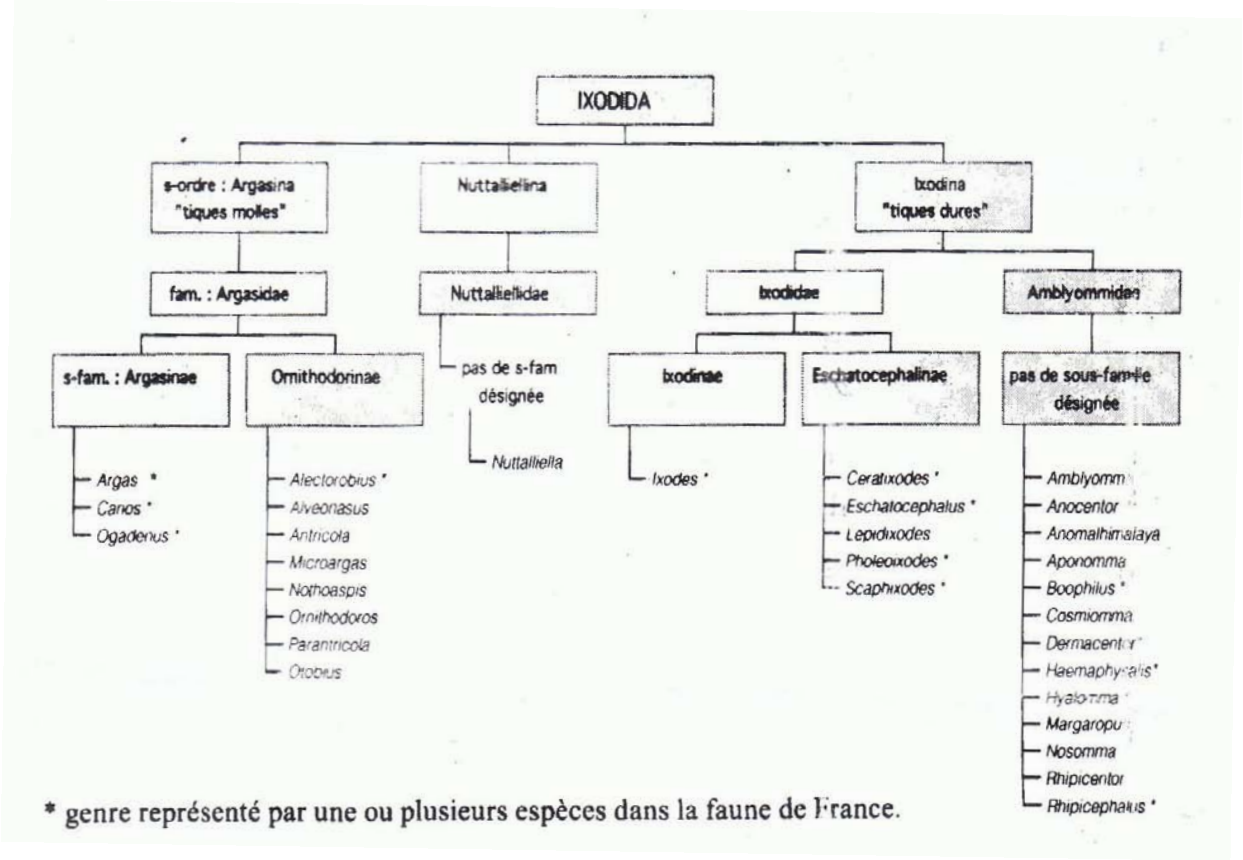


Tableau III : Classification des tiques [10]

Les babésioses étudiées dans notre sujet sont transmises par deux tiques différentes (du sous-ordre *Ixodina*) que nous étudierons dans ce chapitre.

Babesia divergens utilise *Ixodes ricinus*, tiques dures très répandues en Europe et *Babesia bovis* est transmise par *Boophilus* spp.

II 2. Description

Dans cette partie, nous étudierons tout d'abord l'aspect général commun à toutes les tiques, puis nous examinerons *Ixodes ricinus* et *Boophilus spp* séparément.

II 2 1. Description générale.

La tique fait partie des acariens hématophages, ce sont essentiellement les tiques dures qui sont les vecteurs de la babésiose des bovins.
Ce sont des arthropodes,

de la classe des Arachnides,
de l'ordre des Acariens,
du sous ordre des Ixodoïdea

a) Anatomie d'une tique

Ce sont des parasites de grande taille (pouvant aller jusqu'à vingt millimètres), visibles à l'œil nu et exophiles, c'est-à-dire qu'ils passent 90% de leur existence sans hôte.
Elles possèdent quatre paires de pattes, un corps non segmenté ou idiosome, des pièces buccales appelées capitulum (ou gnathosome) (figure 11).

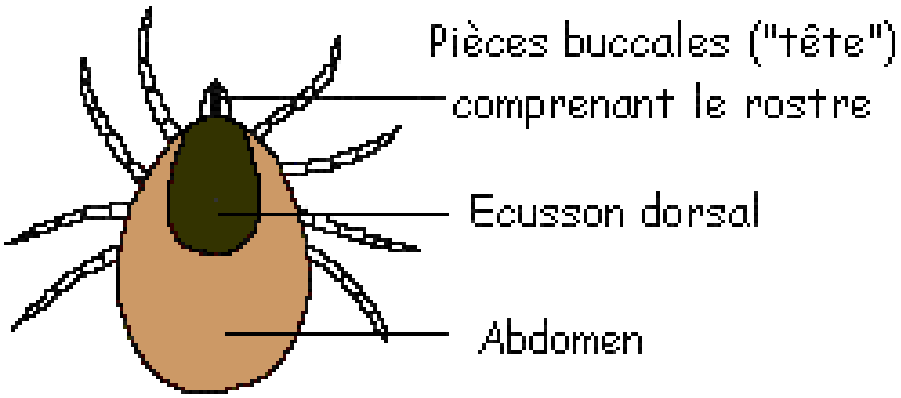


Figure 11 : Schéma d'une tique en vue dorsale [38]

Les pièces buccales (photo 1) sont formées d'une paire de palpes symétriques posée latéralement sur la base du capitulum, de l'hypostome en position ventrale et des chélicères en position dorsale.

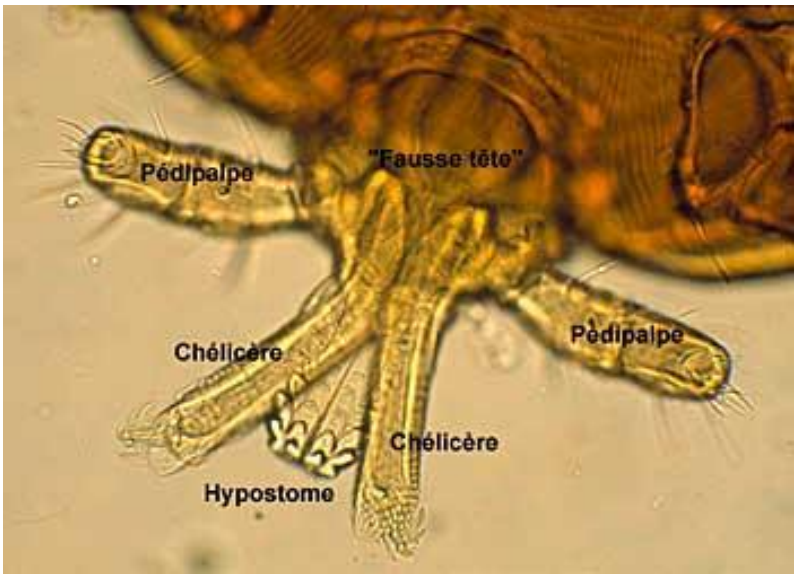
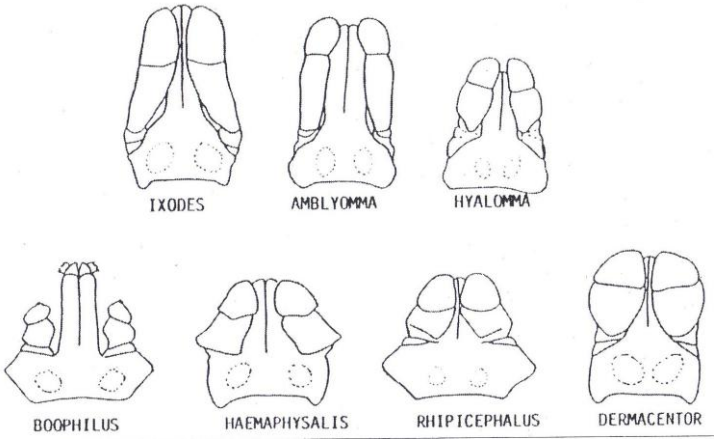


Photo 1 : pièces buccales d'*Ixodes ricinus* vues au microscope [11]

Les palpes ont un rôle strictement sensoriel grâce à de nombreuses soies qui leur permettent de jouer un rôle sensitif et stabilisateur lors de la morsure. [11]
Les chélicères sont formées d'un corps et de doigts griffus, coupants qui permettent à celles-ci de couper la peau de l'hôte. L'ensemble peut être rétracté dans une gaine protectrice.
Enfin, l'hypostome est l'organe d'ancrage dans la peau de l'hôte, permettant d'aspirer le sang et de refluer la salive de la tique chez l'hôte.

Les pièces buccales diffèrent en fonction des groupes de tiques (Figure 12), ce qui permet de les classer. On utilise le rapport longueur/largeur du capitulum, la forme de la base des pièces buccales (basis capituli) qui peut être rectangulaire, hexagonale,…, l'absence ou la présence et la forme des excroissances. [10 ; 11]



Ligne supérieure : genre à « rostre long »
Ligne inférieure : genre à « rostre court ».

Figure 12 : Différents types de capitulum chez les *Ixodina* [10]

On les trouve pratiquement dans toutes les régions du globe : toute l'année dans les régions chaudes et de façon saisonnière dans les régions froides.

On distingue deux familles de tiques :

- Les Ixodidés ou tiques dures
- Les Argasidés ou tiques molles

Le tableau IV indique les caractères différentiels des Ixodidés et des Argasidés.

	Ixodidés	Argasidés
Gnathosome adulte	Terminal	Ventral
Tégument	Recouvert de plaques chitinisées, Seulement un écusson dorsal chez les femelles	Mou, à aspect de cuir
Stigmates respiratoires	En arrière de la 4ème paire de pattes. s'ouvrent au niveau des péritrèmes	Entre les 3 èmes et 4 èmes paires de pattes. Pas de péritrème
Pattes	Griffes et ambulacres	Griffes et pas d'ambulacre

Tableau IV : Caractères généraux des tiques des familles des Ixodidés et des Argasidés [1]

b) La piqûre ou morsure d'une tique

Les tiques sont attirées vers l'hôte par la chaleur dégagée, le gaz carbonique émis et l'odeur. Une fois sur l'hôte, elles cherchent une zone propice, à peau fine, facile à percer.

Il leur est indispensable de se nourrir du sang de leur hôte qui est leur seule source de nourriture. Les tiques sont des hématophages telmophages, c'est-à-dire qu'elles absorbent le sang à partir de la poche hémorragique (micro-hématome) qu'elles créent dans la peau en rompant les vaisseaux sanguins.

La tique perce la peau grâce à deux systèmes :
- une action chimique par des enzymes (protéases) contenues dans la salive de la tique qui vont dissoudre et digérer la peau par cytolyse
- une action mécanique par pénétration de deux pièces buccales, le rostre. Tout d'abord la paire de chélicères coupe la peau puis l'hypostome s'enfonce dans la peau, comme le montre la figure 13.

La tique se stabilise enfin à la surface de la peau en sécrétant d'autres enzymes qui vont polymériser les tissus lysés et former ainsi le « cément », sorte de colle biologique. Ainsi fixée, elle peut alors à plusieurs reprises aspirer son repas puis réinjecter de la salive de manière à agrandir la poche creusée sous la peau, jusqu'à ce que cette poche atteigne un ou plusieurs micro capillaires sanguins qui se percent et l'alimenteront directement en sang.
Tout au long de son repas, la tique sécrète d'autres enzymes (prostaglandines vasoactives, mucoprotéines anticoagulantes, protéases et estérases cytolytiques, histamine et sérotonine) mais également d'éventuels germes pathogènes contenus dans la salive.

C'est pourquoi il est recommandé de retirer les tiques sans utiliser de produits (comme l'éther,…) qui risquent de provoquer la régurgitation de salive chargée en germes pathogènes. [10 ; 11 ; 39]

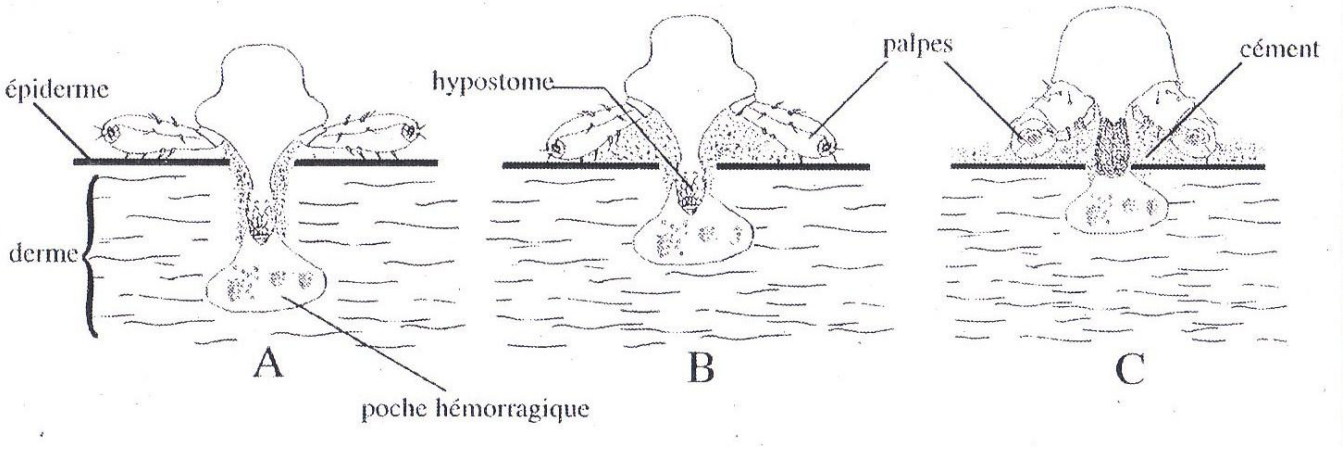


Figure 13 : Schéma des différents types de fixation des tiques Ixodina sur la peau [10]

A : cas des tiques à rostre long avec enfoncement profond des chélicères et de l'hypostome (*Ixodes ricinus*,…)
B : cas des tiques à rostre long avec enfoncement superficiel des chélicères et de l'hypostome (*Ixodes tasmani*,…)
C : cas des tiques à rostre court avec enfoncement superficiel des chélicères et de l'hypostome et cément important (comme Boophilus spp,..)

c) Transmission des pathogènes tique à tique

Elle se fait selon diverses modalités :

- Transmission transgénérationnelle (dite verticale), au cours de laquelle les germes pathogènes sont transmis d'un parent à sa descendance. Elle se produit soit par les ovaires des femelles infestées ou par un spermatophore infesté d'un mâle.

- transmission transtadiale, qui correspond au maintien de l'infection lors des différentes mues de la tique. Elles peuvent éventuellement empêcher une transmission transovarienne, mais dans le cas des *Babesia*, il y a transmission transtadiale et transovarienne.

- transmission par co-repas : les germes infectieux sont transmis d'une tique infectée à une ou plusieurs autres tiques qui prennent leur repas dans le voisinage proche de la première. [10]

II 1 2. Description détaillée des tiques concernant notre étude

a) Ixodes ricinus

Description

Les *Ixodides* possèdent un corps ovalaire non segmenté, aplati à jeun et globuleux après un repas, avec un dimorphisme sexuel très marqué (les mâles sont bien plus petits que les femelles).

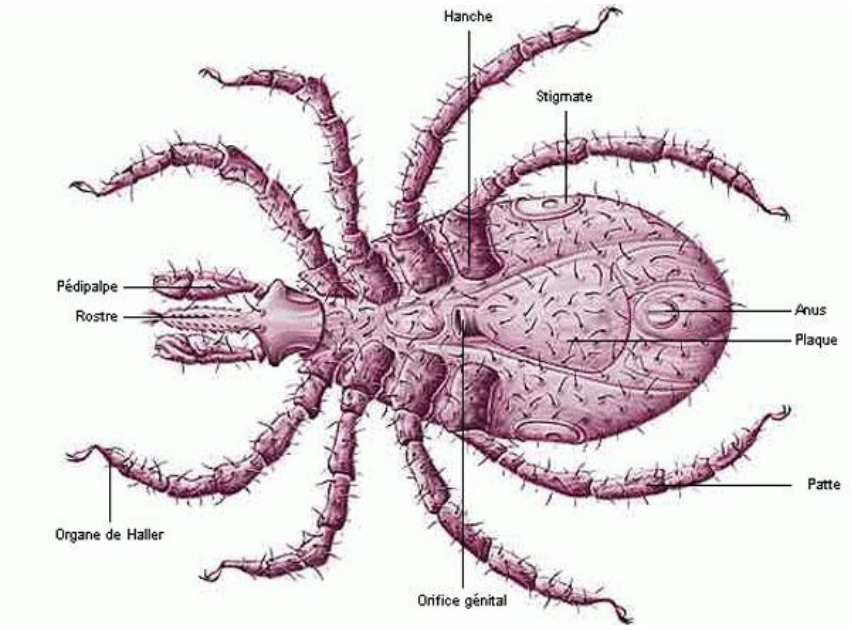


Figure 14 : morphologie générale d'un acarien hématophage adulte. [40]

Les tiques adultes ont une taille importante et sont toujours visible à l'œil nu.
On observe un corps globuleux nommé idiosome (ou partie sacculaire) sur lequel on distingue quatre paires de pattes munies de deux griffes et d'un ambulacre (jouant le rôle de ventouse). On retrouve aussi un orifice génital (au niveau de la quatrième

paire de pattes), un orifice anal (dans la partie basse du corps) et des stigmates respiratoires entourées du péritrème.

De plus les *Ixodes* sont munis d'un écusson chitineux dorsal, qui recouvre presque totalement la face dorsale du mâle, contrairement à la femelle où le bouclier n'occupe que la partie antérieure du corps. Ceci explique la taille réduite du mâle par rapport à la femelle, qui a besoin de gonfler lors de son repas sanguin pour assurer la reproduction. [1 ; 11] Cette différence de taille est bien visible sur les photos 2 et 3.

Photo 2 : femelle d'*Ixodes ricinus* gorgée de sang [11].

Photo 3 : mâle d'*Ixodes ricinus* [11.].

Les tiques *Ixodes ricinus* sont longirostres, c'est-à-dire que le rostre est nettement plus long que large. [3]

Il est composé :

- d'un hypostome ventral, pourvu de denticules permettant la fixation sur l'hôte et la nutrition.
- de deux chélicères dorsales terminées par des crochets portant des lames qui servent au déchirement du tégument de l'hôte lors de la fixation
- de deux pédipalpes latéraux formant un étui qui enveloppe les autres pièces du rostre (photo 1 page 27).

Les nymphes possèdent les mêmes caractéristiques que les adultes, hormis leur taille plus réduite (de 1 à 2,5 mm à jeun), et l'absence d'orifice génital. [1 ; 11]
Les larves sont très petites, leur taille varie de 0,5 à 1 mm. Elles ont la même morphologie que les nymphes mais ne possèdent que trois paires de pattes. [12]
Les œufs sont ovalaires, de couleur ambrée. Leur coque présente une couche huileuse hydrofuge, assurant une protection contre la dessiccation.

Les photos 4 et 5 permettent d'apprécier la morphologie et la taille des différents stades de développement de la tique.

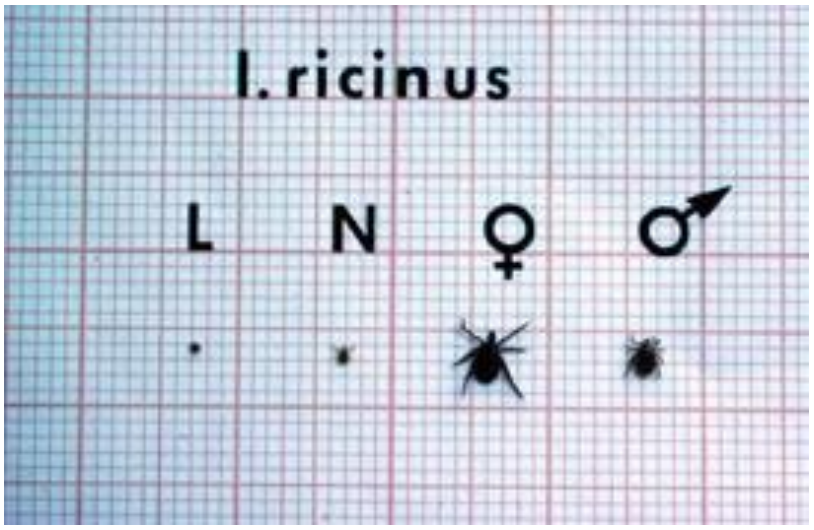


Photo 4 : Aperçu morphologique d'*Ixodes ricinus* au stade larvaire (L), nymphale (N) et adulte (mâle et femelle). [11]

Photo 5 : Les différents stades de la tique *Ixodes ricinus* [9]

Milieu et condition de vie *d'Ixodes ricinus*

Chacune des espèces de tiques possède des conditions environnementales propres à ses besoins et vit dans un biotope particulier. Il en résulte une distribution mondiale spécifique.

Deux facteurs climatiques influencent le cycle et la survie des tiques *Ixodes* : la température et l'hygrométrie.

Ainsi, elles peuvent supporter de grands écarts de température (de -15°C à +30°C), avec une température optimale de 10 °C à 18 °C.

Le taux d'humidité de l'air doit rester supérieur à 80%, et peut descendre exceptionnellement à 70%, en dessous la tique ne survit que quelques jours. Un été chaud et surtout très sec leur est fortement défavorable. C'est pourquoi on les retrouve dans un biotope telles que les lisières de forêts, les grandes herbes, les haies où une humidité suffisante est maintenue.

De plus, ces tiques sont triphasiques, il leur faut donc un environnement où elles peuvent rencontrer suffisamment d'hôtes pour assurer le repas de chaque stade. [3 ; 11]

b) Boophilus spp

Tous les Boophilus sont monophasiques, avec trois stades où les repas sanguins sont effectués successivement sur le même animal. Ainsi, la durée totale de fixation est en moyenne de trois semaines. Cette durée exceptionnellement longue explique

la dispersion (au moins de certaines espèces) à travers le monde à l'occasion d'exportation du bétail.

Dans le genre *Boophilus* (photo 6), nous pouvons compter différentes espèces :

- *B. annulatus*, qui est l'espèce la plus régulièrement introduite en France
- *B. décoloratus*, d'origine afro-tropicale et *B. microplus*, d'origine orientale et australienne qui peuvent être potentiellement introduites dans notre pays
- *B. geigyi* d'Afrique équatoriale occidentale et *B.kohlsi* du Moyen-Orient ont une distribution beaucoup plus restreinte. Il est donc moins probable de les retrouver dans notre métropole. [10]

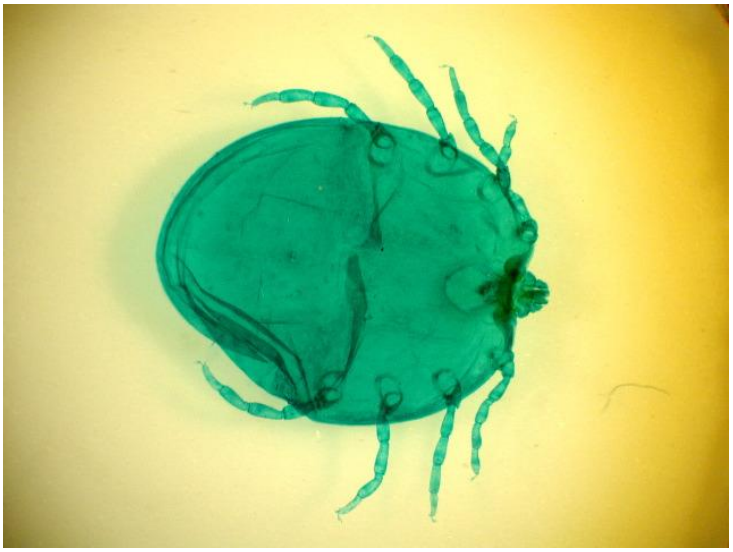


Photo 6 : *Boophilus spp* [41]

Dans la suite de notre étude, nous allons décrire *B. annulatus* qui est la tique du groupe la plus fréquemment observée dans notre pays.

C'est une espèce de petite taille. En effet, les femelles mesurent au plus 3 mm et les mâles moins de 2,5 mm (photo 7).
Ce sont des ectoparasites qui possèdent un capitulum ramassé à base hexagonale, à palpes plus courts que les chélicères et un hypostome avec une dentition réduite. [10]

Les nymphes ont une taille d'environ 1,5 mm et les larves mesurent environ 0,7 mm. [10]

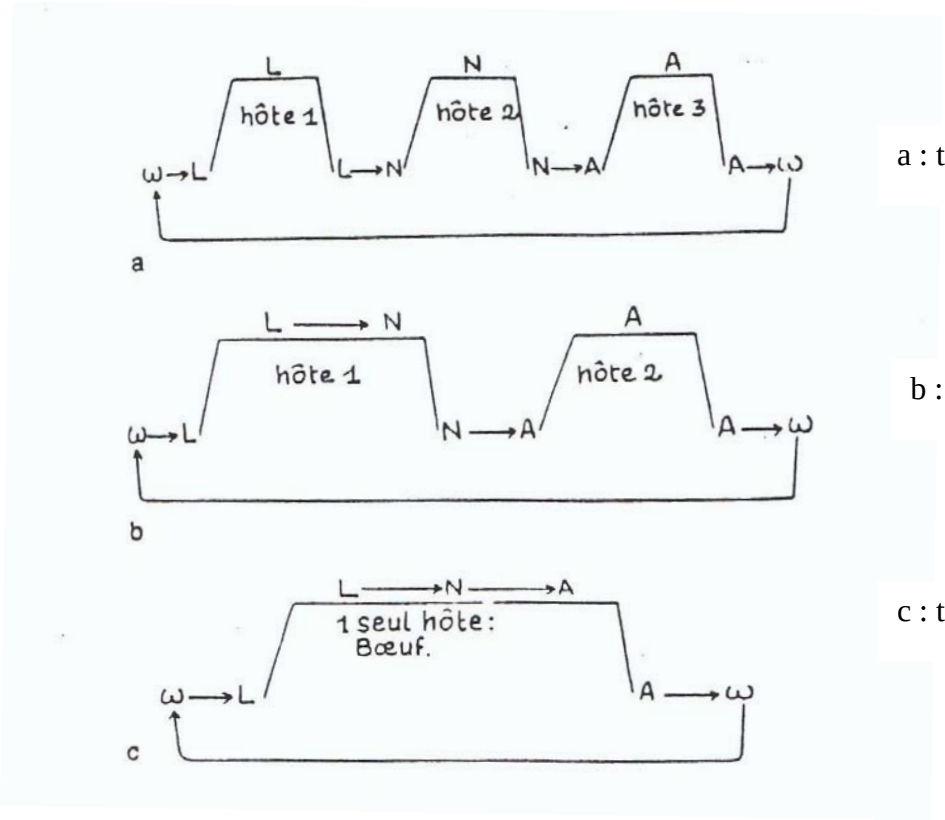
Photo 7 : Boophilus annulatus, adulte [42]

Comme nous l'avons vu précédemment, *B. annulatus* est une tique monophasique exophile, attendant ses hôtes dans la végétation. Elle se rencontre dans les pays européens du pourtour méditerranéen et est parfois implantée de façon transitoire en France continentale.

c) Les cycles biologiques

Le cycle biologique des deux tiques étudiées se fait en partie dans la nature et en partie sur des hôtes. Il comporte quatre stades : œuf, larve, nymphe et adulte. Ce sont les repas durant plusieurs jours, effectués sur les hôtes, qui leur permettent de franchir les différents stades de leur cycle.

Cependant, il existe une différence importante dans la transmission des germes selon le nombre d'hôtes lors du cycle.
En effet, les repas des divers stades sont pris sur le même animal pour les tiques monophasiques (cas de *Boophilus spp*.), sur deux animaux différents avec une phase au sol de la nymphe gorgée pour les tiques diphasiques, et sur trois animaux différents, avec deux phases intermédiaires au sol pour les tiques triphasiques (cas *d'Ixodes ricinus*). [10 ; 11] (Figure 15).



a : tiques triphasiques

b : tiques diphasiques

c : tiques monophasiques

Figure 15 : Les divers types évolutifs des Ixodidés (tiques dures) [1]

Chez les Ixodidés adultes, ce sont essentiellement les femelles qui piquent pour se nourrir du sang de leur hôte. Le repas dure de six à douze jours, avec une phase d'absorption lente puis une phase rapide.

C'est au cours du repas que l'accouplement a lieu. La femelle ne pourra terminer son repas que si elle a été fécondée. Une substance transmise par le mâle lèverait l'inhibition de prise de repas permettant à la femelle de passer à la phase d'absorption rapide.

L'accouplement des tiques, qui se déroule sur l'hôte, dure plusieurs heures voire plus d'un jour. Les tiques mâles, qui n'ont pas d'organes copulateurs, et les tiques femelles font correspondre leurs orifices sexuels respectifs en appliquant leurs faces ventrales l'une contre l'autre.

Le mâle dépose dans le réceptacle séminal de la femelle un ou deux spermatophores (forme d'ampoule), remplis de spermatozoïdes. Il meurt dès la fin de l'accouplement. [1 ; 10 ; 43]

A la fin de son frugal repas hématophage (où la tique peut ingurgiter jusqu'à deux cents fois son poids en sang), la tique fécondée se laisse tomber sur le sol où elle digèrera le sang.
Enfin, trois à quatre semaines plus tard, elle trouve un endroit propice, sous des feuilles mortes ou dans l'herbe, pour pondre ses œufs. Le nombre moyen d'œufs pondus est de 2500, mais ce chiffre peut atteindre 20 000 selon les espèces et la quantité de sang ingéré. En effet, le sang digéré par la femelle fécondée est utilisé pour la production d'une protéine = vitellogénine (protéine permettant la formation des œufs). [1 ; 10]

Après cela, la femelle vidée du sang ingéré se dessèche et meurt. [1 ; 10]

Après vingt cinq à quarante jours selon les conditions climatiques, chaque œuf libère une larve hexapode. Ces larves agiles grimpent sur les herbes et doivent attendre le passage d'un hôte pour se nourrir.
Le repas dure trois à cinq jours puis une fois repue, la larve quitte son hôte et regagne le sol, où elle va subir sa première mue et devenir une nymphe en une à huit semaines.

Selon le même mécanisme, les nymphes octopodes effectuent un repas sanguin de trois à cinq jours puis muent au sol en adultes d'abord indifférenciables sexuellement puis en adulte mâle ou femelle [1 ; 10] ; ce cycle est résumé par la figure 16.

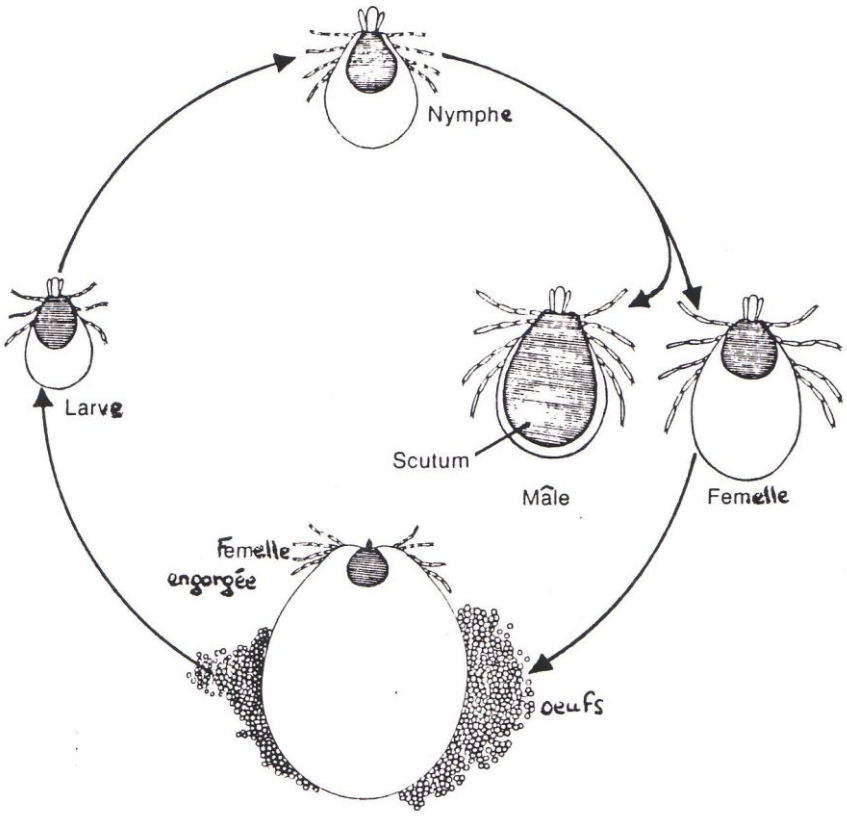


Figure 16 : Cycle d'une tique Ixodidé [1]

A chaque repas, le choix de l'hôte se fait selon l'habitat. Ainsi les tiques dites endophiles vivant dans un micro-habitat fermé (ex : chenil,…) ne parasiteront qu'une ou deux espèces d'hôtes vertébrés. A l'inverse, les tiques dites exophiles vivant en biotope ouvert (bois, prairie,…) acceptent un très grand nombre d'hôtes.

Il est important de signaler qu'à chacun des hôtes intermédiaires, l'Homme peut se présenter comme un hôte accidentel.

Après l'étude du parasite et de son vecteur, notre étude portera sur le pouvoir pathogène de *Babesia* chez les bovins et son traitement.

Deuxième partie

Pouvoir pathogène chez l'animal

Les babésioses ont une importance économique majeure en raison d'une mortalité et d'une morbidité souvent élevées. Au sein de l'élevage, cette pathologie est à l'origine d'un retard de croissance et d'une baisse de production de lait d'où une perte économique considérable.

Dans cette partie, nous allons étudier l'épidémiologie des babésioses, ses symptômes et son traitement.

I. Epidémiologie

I 1. Distribution géographique

Les babésioses sévissent presque partout où existent des tiques ce qui explique pourquoi les babésioses animales sont très répandues dans le monde entier, avec cependant une prévalence plus importante en zone tropicale.

En effet, en Afrique, au Moyen-Orient et dans plusieurs régions de l'Asie, elle fait partie des maladies du bétail les plus importantes.
A l'échelle mondiale, 50 % à 70 % des bovins sont exposés au risque de contracter la maladie. [6]

En France, l'incidence de la babésiose est de 0,4 % par an (0< i < 2,1 selon les études) avec une plus forte prévalence dans l'ouest et le centre.
Selon l'AFSSA, la séroprévalence peut atteindre 70 % des animaux d'un troupeau. [2 ; 13]

C'est une étude réalisée par Devers en 2002 auprès des vétérinaires praticiens français, qui a permis d'évaluer la répartition géographique de la babésiose en France (figure 17).
La distribution est très large et coïncide avec la distribution de la tique vectrice. [2]

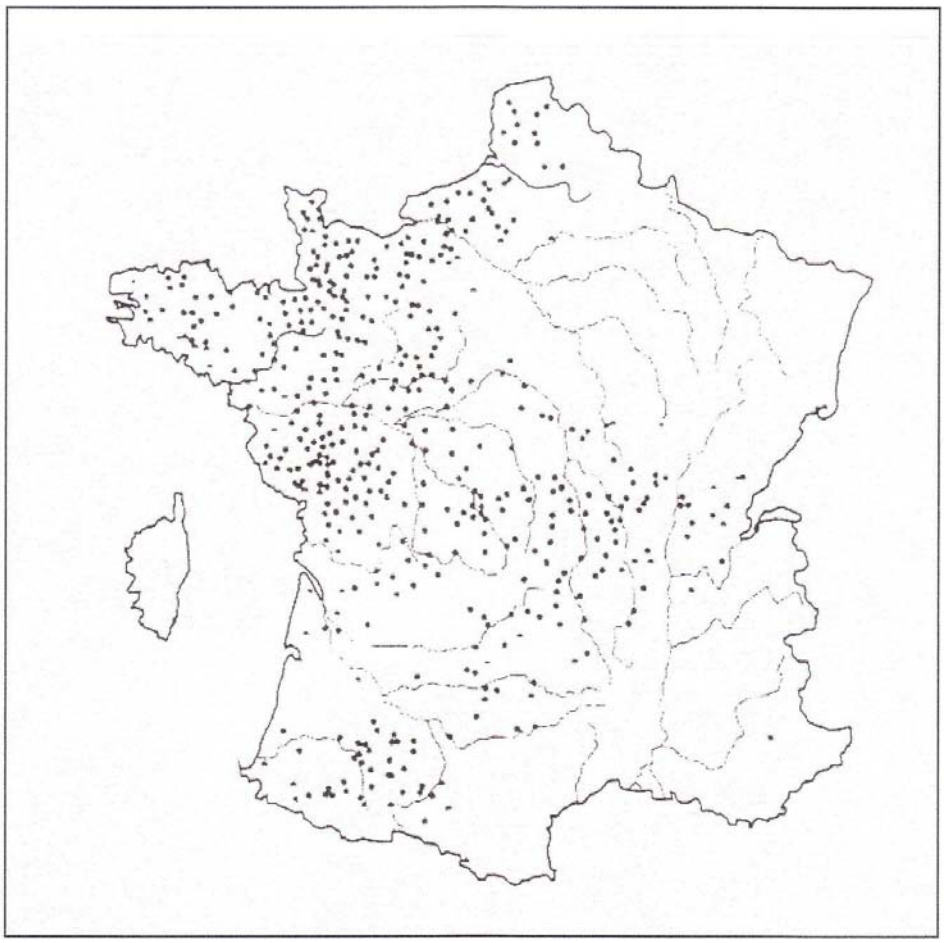


Figure 17 : Distribution de la babésiose bovine en France [2]

Sur cette carte, nous pouvons observer deux axes majeurs : dans le nord-ouest, couvrant la Normandie, le Nord Pas-de-Calais et le Massif central s'élargissant vers le sud ouest.

La prévalence des cas cliniques de la babésiose coïncide avec l'évolution saisonnière de l'activité des tiques. Sur le tableau V, nous pouvons observer un pic de cas cliniques au printemps (mai et juin avec une somme de réponses positives de 470) et un deuxième moins important à l'automne (septembre et octobre où 422 réponses positives ont été dénombrées). Ce deuxième pic serait moins important du fait du moins grand nombre de tiques en activité et d'une immunité accrue des bovins acquise au printemps. [3]

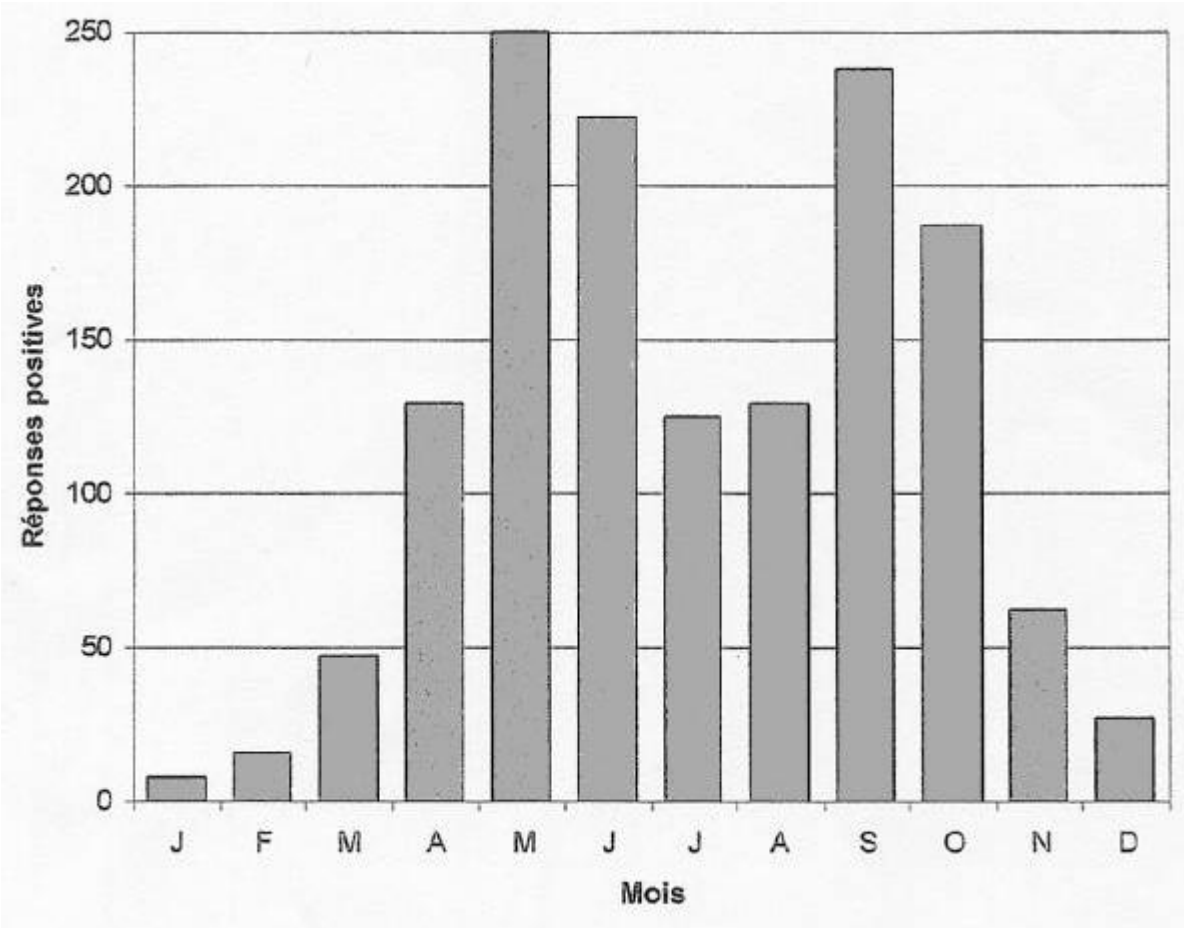


Tableau V : Répartition annuelle des babésioses bovines en France (d'après 390 réponses de praticiens) [3]

Nous pouvons distinguer différentes situations épidémiologiques de la babésiose bovine : la stabilité enzootique et l'instabilité enzootique.

Pour déterminer la situation épidémiologique d'une zone géographique, on utilise la prévalence des bovins immunisés contre le parasite et le taux d'infestation des bovins par les tiques.

Ainsi, la situation de stabilité enzootique se produit lorsque le taux d'inoculation de *Babesia* aux bovins par les tiques est important, engendrant la séropositivité de plus de 75% des animaux au sein du cheptel. Le risque d'apparition de babésiose clinique est alors très faible.

A l'inverse, nous parlons d'instabilité enzootique lorsque le taux d'inoculation par les tiques est faible avec une séropositivité à *Babesia* de moins de 75 % des animaux du cheptel. Dans ce cas, le risque d'expression clinique de la babésiose est beaucoup plus important. [6]

I 2. Facteurs gérant le parasitisme

L'épidémiologie de la babésiose dépend d'un certain nombre de facteurs liés au vecteur, à l'hôte vertébré et au parasite.

I 2 1. Facteurs liés au parasite

Toutes les espèces de *Babesia* n'expriment pas la même virulence. Comme nous l'avons vu lors de la description des *Babesia*, *B. bovis* est plus pathogène que *B. divergens.*

I 2 2. Facteurs liés à l'hôte vertébré

- La race :

La race de l'hôte semble jouer un rôle dans l'épidémiologie sachant que les races à forte productivité sont les plus sensibles à *Babesia.* C'est le cas des vaches laitières et des charolaises.

- L'âge :

L'âge des bovins joue un rôle sur la sensibilité à la maladie. En effet, l'observation des cas cliniques montre que la résistance à la maladie décroît avec l'âge des animaux. Nous pouvons distinguer deux comportements face à la maladie selon la zone géographique.

En zone non-endémique, on observe que la maladie atteint surtout les animaux âgés (plus de trois ans) pour 72,6 % des cas. A l'inverse, les veaux de moins de un an sont sensibles mais résistants à la maladie.

Cette résistance s'explique par une immunité passive acquise lorsque le veau boit le colostrum d'une vache immunisée contre *Babesia*. Cette protection agit jusqu'à cinq à six mois. D'autre part, la présence du thymus chez le veau joue un rôle dans la résistance aux infections. Celui-ci régresse à partir de dix mois.

Enfin, il existerait un facteur sérique (indépendant des anticorps) qui empêcherait la pénétration des sporozoïtes dans les globules rouges des jeunes bovins. [1 ; 2 ; 6]

En zone endémique, les bovins adultes sont immunisés grâce à l'immunité acquise au jeune âge. Ils expriment donc rarement la maladie.
Cependant, cette protection est stable uniquement si l'animal est en contact régulier avec le parasite. De plus il existe des baisses (temporaire ou permanente) de l'immunité qui peuvent favoriser l'apparition clinique de la babésiose : la gestation, une alimentation défectueuse, une maladie intercurrente.

De même, les animaux nouvellement importés, qui n'ont donc pas d'immunité acquise, dans une région où s'exprime la babésiose ont un risque important de développer la maladie tandis que le bétail autochtone est résistant. [1 ; 6]

I 2 3. Facteurs liés au vecteur

La distribution de la babésiose est en rapport direct avec celle des tiques vectrices. En effet, la tique a besoin d'un biotope adéquat pour se développer : une humidité relative d'au moins 80 % et une température favorable. Ce besoin explique qu'on les retrouve volontiers sous des feuilles mortes, dans l'herbe, broussaille, brindilles ou encore dans les régions chaudes et humides des tropiques où elles sont plus actives. [2 ; 11]

Ainsi, en zone endémique où de nombreuses tiques sont infectées par les *Babesia*, l'état immunitaire de l'animal est maintenu à un haut niveau, par conséquent les cas cliniques graves sont rares. A l'inverse, dans les zones pauvres en tiques, une élévation du nombre de celles-ci peut augmenter l'incidence des cas cliniques. [6]

II. Pathologie

Le tableau clinique de la babésiose bovine est dominé par l'hémolyse : c'est une fièvre hémoglobinurique. Il existe des formes aiguës et cliniques

II 1. Phase aiguë de la maladie

Dans la phase aiguë, la parasitémie maximale dans le sang circulant est inférieure à 1 % de globules rouges infectés pour *B. bovis* et de 10 à 30 % pour *B. divergens*. [5]

Après un temps d'incubation de trois à quinze jours, le parasite se retrouve dans le sang viscéral du bovin qui exprimera alors la maladie.
Elle se caractérise par une triade commune à tous les animaux infectés : fièvre, anorexie et ictère.

Cette phase aiguë commence généralement par des symptômes peu spécifiques, comme un trouble de la rumination entrainant une anorexie et une diminution de la production lactée.

Suivent alors rapidement les signes cliniques du syndrome hémolytique dû à la lyse des globules rouges lors de la sortie du parasite.

L'animal présente un syndrome fébrile avec une forte hyperthermie (40-42°C) qui apparait de façon brutale. Cette forte fièvre engendre alors des sueurs, des tremblements, une augmentation de la fréquence cardiaque et respiratoire, une congestion des muqueuses et une atonie des réservoirs digestifs.
Des troubles digestifs surviennent, parfois précocement, et sont quasi pathognomoniques. Des matières fécales jaunâtres, ramollies ou diarrhéiques, sont émises en jet (photo 8) avec force, suite à un spasme du sphincter anal. En alternance, on peut observer des phases de constipation. [1 ; 6 ; 14]

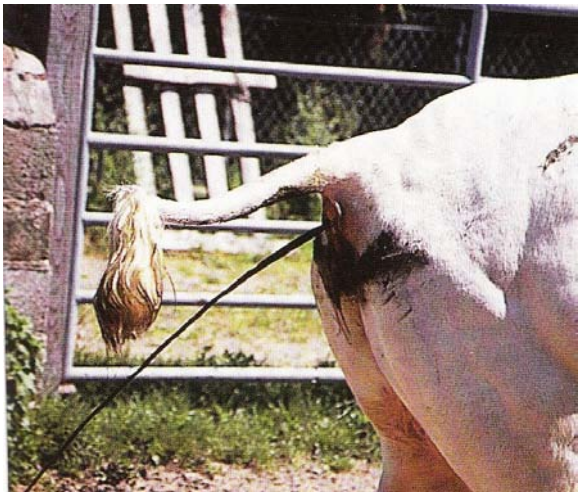


Photo 8 : « Jet de bois » : diarrhée émise en jet du fait des contractures du sphincter anal, signe caractéristique d'une babésiose clinique. [9]

Une anémie apparait deux à trois jours après le début de la phase clinique. [6]
Il s'agit d'une anémie normochrome (diminution du taux d'hémoglobine et de globules rouges dans les mêmes proportions), normocytaire (sans déformation des globules rouges) et régénérative. Elle se traduit par une pâleur intense des muqueuses, une tachycardie avec un pouls filant.

L'augmentation de l'hémoglobine libre dans le plasma entraîne une hémoglobinurie se traduisant par des urines mousseuses et de coloration brun foncé (photo 9). Les mictions de l'animal sont alors fréquentes, peu abondantes mais douloureuses.

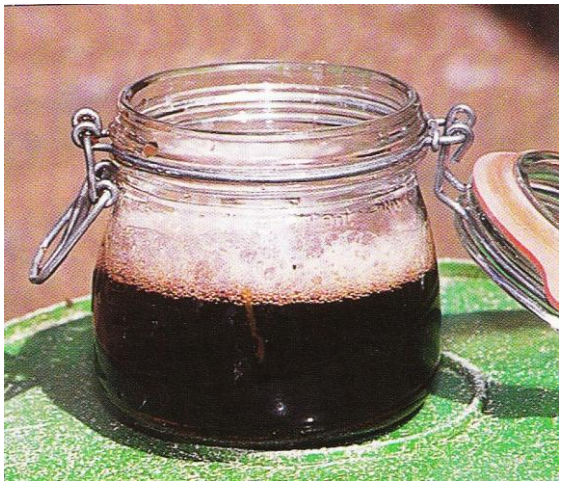


Photo 9 : Urines colorées et mousseuses recueillies chez un animal en phase clinique de la maladie [9]

L'hémolyse est également responsable d'un ictère qui se manifeste cinq à six jours après le début des signes cliniques. On le constate par une coloration jaune des muqueuses (vulve, mamelles) et de la peau ; et également par une bilirubinémie et une urobilinurie.

La babésiose, uniquement à *B. bovis*, peut entrainer des signes nerveux. En effet, il y a séquestration des érythrocytes infectés (ou des débris cellulaires) qui se fixent sur l'endothélium capillaire formant ainsi des thrombus. La sensibilité à l'anoxie des tissus nerveux explique l'apparition d'agitations et de convulsions.

Enfin, l'étude des organes internes lors d'une autopsie dévoile une splénomégalie et une hépatomégalie, avec un foie souvent décoloré et présentant des lésions dégénératives des lobules centraux.
Les reins sont également hypertrophiés, de coloration foncée avec une nécrose et une tubulonéphrite. Cette dégénérescence de l'épithélium des tubes rénaux est responsable d'une insuffisance rénale aiguë. [6 ; 9]

La pathogénie des babésioses bovines et des babésioses animales en général est représentée dans le schéma suivant.

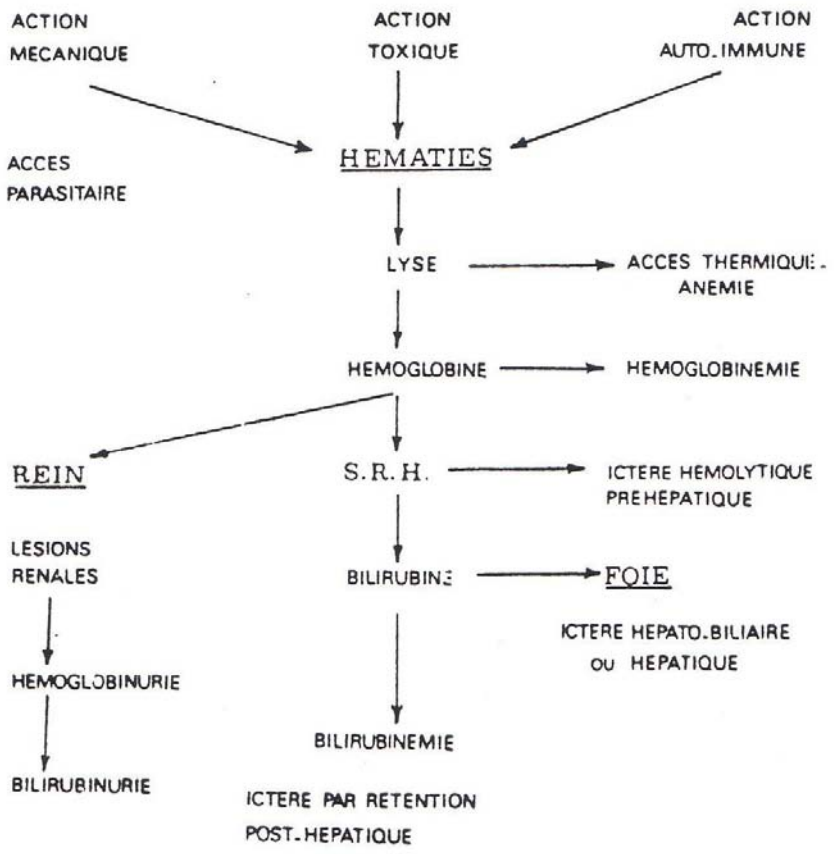


Figure 18 : Pathogénie des babésioses animales. [1]

Il existe également des babésioses bovines à intensité particulière.
De rares formes suraiguës peuvent toucher les vaches à forte production laitière. Un état de prostration intense accompagne l'hyperthermie et les troubles nerveux. La mort de l'animal survient dans les 24 à 48 heures après la déclaration de la maladie.

D'autres bovins expriment de discrets symptômes pouvant passer inaperçus. Ils présentent alors une légère hyperthermie, des troubles de la rumination, une légère anémie et une hémoglobinurie inconstante et fugace. Ces symptômes régressent en quelques jours. [1 ; 3 ; 6]

Généralement, l'évolution de la forme aiguë est fatale pour l'animal dans les huit à dix jours, surtout en absence de traitement. Cependant les animaux qui en réchappent gardent une immunité protectrice. L'animal devient donc un porteur sain du parasite et entre alors en phase chronique.

II 2. Phase chronique

Lors de la guérison clinique de l'animal, il y a une persistance peu marquée des parasites au sein des érythrocytes. Ceux-ci se multiplient lentement dans les organes profonds pendant au moins treize mois.

De plus, une étude a pu mettre en évidence qu'une infection inapparente peut durer de trois à sept ans. Ainsi, on a pu isoler des parasites par culture *in vitro* chez des bovins sains dans des élevages n'ayant pas connu de babésiose clinique depuis au moins cinq ans.

Ces bovins en phase chronique représentent donc des porteurs latents qui peuvent subir des rechutes lors d'une baisse d'immunité, même en l'absence d'une réinfection par une tique. De même dans une probabilité plus faible, ils peuvent transmettre le parasite à une tique qui deviendra alors vectrice de la maladie. [1 ; 6]

III. Diagnostic

III 1. Diagnostic clinique

La suspicion de babésiose est faite en premier lieu face au tableau clinique de l'animal. La présence d'une fièvre importante associée à une anémie et aux troubles digestifs dont la diarrhée en jet suggère fortement la babésiose.

De plus, l'étude de l'environnement du bovin peut orienter le diagnostic, selon la région, la saison, l'activité des tiques, l'origine et l'âge du bovin.
Divers examens non spécifiques peuvent permettre une orientation du pronostic :
la formule sanguine, le dosage sanguin de bilirubine totale et conjuguée, de l'urée sanguine et des transaminases. [3 ; 6 ; 15]

Cependant l'anamnèse complète ne suffit pas à affirmer la présence du parasite et ceci est d'autant plus difficile pour les rares cas où la maladie ne s'exprime que

faiblement. C'est pourquoi, le diagnostic doit s'accompagner d'une recherche biologique à partir du sang de l'animal.

III 2. Diagnostic de laboratoire

Seule la mise en évidence du parasite peut confirmer le diagnostic d'une babésiose. Il existe un diagnostic direct basé sur la recherche du parasite et un diagnostic indirect, sérologique qui détecte la présence d'anticorps.

III 2 1. Le diagnostic direct

Le diagnostic direct permet l'identification de l'agent pathogène. Il se fait par examen microscopique sur un étalement de sang de l'animal infecté. La sensibilité de cette technique est bonne sachant qu'elle permet de détecter des parasitémies aussi faibles qu'un parasite pour 10^7 globules rouges. [5]

Le sang d'un bovin vivant doit être prélevé dans des capillaires, situés au bout de l'oreille ou de la queue. C'est indispensable pour détecter *B. bovis* qui est plus fréquent dans les capillaires alors que *B. divergens* est présent uniformément dans tous les vaisseaux sanguins. [3]
L'échantillon doit alors être conservé au frais (de préférence 5°C) et livré au laboratoire rapidement (dans les heures qui suivent la collecte).

Pour les animaux morts, le prélèvement peut être un étalement de sang mais également un prélèvement d'organes profonds (rein, foie, rate, moelle osseuse,…) et doit être fait le plus rapidement possible après le décès (maximum 24 heures).

Les étalements de sang sont séchés à l'air, fixés dans du méthanol absolu pendant une minute puis colorés dans une solution de Giemsa à 10 % pendant 20 à 30 minutes. L'identification du parasite et de l'espèce peut être améliorée en utilisant une coloration fluorescente (comme l'acridine orange).

Ensuite, tous les étalements colorés sont examinés sous huile à immersion.

On peut alors observer *B. bovis* petit parasite localisé au centre de l'hématie, ou *B. divergens* au bord de l'érythrocyte. [3 ; 5]

Photo 10 : Cellules endothéliales de vaisseaux capillaires de l'encéphale d'un bovin contenant de nombreuses *Babesia bovis* [15]

Le nombre important d'érythrocytes infectés présent dans les capillaires sanguins cérébraux est caractéristique de l'infection par *Babesia bovis*. [15]

Des sondes pour détecter l'ADN de certaines espèces de *Babesia* ont également été utilisées mais ne sont pas plus sensibles que l'observation directe au microscope. Des essais d'amplification par PCR (amplification en chaîne par polymérase) se sont révélés très sensibles, particulièrement pour la détection de *B. bovis* et *B. bigemina* chez les bovins. Cette technique permet la détection et la différenciation des espèces de *Babesia*. Cependant, ces épreuves de PCR ne sont pas adaptées à des tests à grande échelle et ne sont pas prêtes de remplacer les épreuves sérologiques comme méthode de choix pour les études épidémiologiques. [5]

Des méthodes de culture in vitro sur des globules rouges de mouton sont aussi utilisées pour leur très bonne sensibilité (un globule rouge infecté pour 10^{10} cellules) et une spécificité de 100 %. Elles permettent ainsi de détecter la présence du parasite chez des bovins infectés de manière chronique ou avec une faible parasitémie. [5 ; 6]

Une dernière méthode peut être utilisée : la transfusion du sang d'un animal suspect à un veau splénectomisé qui sera suivi pour détecter l'infection. Cette méthode est très peu employée en raison de son coût important et n'est pas applicable à un diagnostic de routine. Il est également possible d'utiliser des gerbilles de Mongolie pour mettre en évidence *B. divergens*. [3]

III 2 2. Le diagnostic indirect

Par des méthodes sérologiques, le diagnostic indirect permet de mettre en évidence la présence d'anticorps anti-*Babesia* dans le plasma de l'animal. Il existe deux techniques : l'épreuve d'immunofluorescence indirecte (IFI) pour détecter les anticorps de *Babesia spp.* et la méthode immuno-enzymatique (ELISA) internationalement validée pour *B. bovis*. Elles ont toutes les deux une sensibilité appréciable et sont donc largement utilisées.

a) Méthode ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Cette méthode permet de détecter les immunoglobulines dirigées contre *Babesia*.
Pour cela, on prépare la solution d'antigène à partir du sang d'un veau splénectomisé infecté. Les cellules infectées sont concentrées par lyse différentielle des cellules saines dans une solution hypotonique (les cellules non infectées sont moins résistantes que les cellules infectées). Après centrifugation, les globules rouges contenus dans le culot sont à leur tour lysés. Une nouvelle centrifugation permet d'obtenir un culot de parasites qui seront conservés dans un solvant adéquat (glycérol).

Pour le test, une solution d'antigène à différentes dilutions est placée au fond d'une microplaque. Le sang de l'animal malade est ensuite placé dans les cupules et après un lavage, une solution d'immunoglobulines G anti-bovin marquée à la peroxydase est ajoutée sur la plaque. Enfin, après un dernier lavage, on utilise un substrat peroxydase qui permet de révéler (par une coloration visible au spectrophotomètre) la présence d'anticorps anti-*Babesia*. Ainsi, tout anticorps présent dans le sang à tester est pris en sandwich laissant apparaitre une coloration. [3 ; 5]

b) Méthode d'immunofluorescence indirecte

Pour la méthode d'immunofluorescence indirecte, des lames d'antigène sont préparées avec du sang de bovins infectés. Une goutte de dilution (au 1/100) de globules rouges infectés lavés est placée sur chacun des puits. Une fois sèche, la lame est conservée à -70°C (pendant cinq ans maximum). Juste avant l'emploi, la lame est décongelée dans une chambre humide pour permettre la lyse des globules rouges.

Pour le diagnostic, des dilutions du sérum à tester sont préparées et chacune des dilutions est placée sur l'un des puits. Après une incubation de trente à soixante minutes, une solution de sérum anti-immunoglobuline bovine marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine est alors ajoutée. Après incubation et lavage, les lames sont séchées et examinées sur un microscope à fluorescence.

Les anticorps présents dans le sérum à tester se combinent aux antigènes du parasite, de même le conjugué fluorescent se combine aux anticorps du bovin malade. Ainsi, un test positif donne une coloration fluorescente visible aux ultra-violets. [3 ; 5]

Les résultats obtenus par ces deux techniques sont comparables, bien que ELISA détecte de façon plus sensible l'augmentation post-infection des anticorps et que IFI détecte les anticorps plus précocement et pendant plus longtemps que ELISA. On utilisera l'immunofluorescence de préférence pour des sondages sérologiques de faibles effectifs et ELISA pour des effectifs plus importants. [3 ; 15]

III 3. Diagnostic différentiel

Toutes ces méthodes de diagnostic doivent être employées pour distinguer la babésiose bovine sous sa forme aiguë d'autres pathologies similaires :

- des syndromes fébriles peuvent être provoqués par une Ehrlichiose à *Anaplasma phagocytophilum* qui s'accompagne d'une forte et durable chute de production laitière, ou par une salmonellose qui provoque aussi de la diarrhée.

- l'anaplasmose (*Anaplasma marginale*) provoque anémie, hyperthermie et baisse de production en particulier.
- des ictères peuvent être dus à la leptospirose. [3]

IV. Traitement

Le traitement doit être mis en place le plus rapidement possible après confirmation de la maladie.

Il existe plusieurs molécules actives contre les protozoaires (tableau VI). Cependant, leur efficacité n'est pas égale et le traitement fait appel essentiellement au diminazène et à l'imidocarbe. [15]

Le diminazène (BERENIL®, GANASAG®, TRYPAZEN®, VERIBEN®) est administré par voie intramusculaire à la dose de cinq à six milligrammes par kilogramme. [15]

Le traitement le plus cité dans nos sources consiste en l'injection d'imidocarbe (CARBESIA®) qui est un piroplasmicide efficace. Il peut être utilisé pour un traitement curatif mais également pour un traitement préventif.

CARBESIA® est un médicament vétérinaire contenant du dipropionate d'imidocarbe, particulièrement actif contre les infections causées par les formes importantes ou bénignes de babésioses chez le bétail (mais aussi chez les moutons, les chiens, les ânes et les mulets). Cette molécule peut aussi être utilisée pour le traitement des infections à *Anaplasma* chez les bovins.et les infections à *Ehrlichia canis* chez le chien. [1 ; 15 ; 16]

Pour le traitement de la babésiose bovine, la posologie est de 1 ml de produit pour 100 kg de poids actif (ce qui équivaut à 80 mg d'imidocarbe). Il doit être injecté soit par voie intramusculaire profonde (encolure ou croupe), soit par voie sous-cutanée (la voie intraveineuse ne doit surtout pas être utilisée). Dans la majorité des cas, une seule dose suffit à amener la guérison totale, qui survient dans les 24 à 48 heures. [16]

L'action piroplasmicide utilise des mécanismes encore mal connus. Ils seraient en rapport avec une inhibition enzymatique (trypsine lysosomiale) et une association avec les acides nucléiques du parasite.

L'utilisation de CARBESIA® ne présente pas de risque aux doses recommandées. Cependant, l'animal peut présenter des effets indésirables de type cholinergique dans l'heure suivant l'injection : hypersalivation, vomissements, diarrhée, toux, dyspnée, épiphora (écoulement de larmes sur les joues dû à une obstruction des canaux évacuant le liquide lacrymal dans les fosses nasales) …
Ces effets secondaires sont transitoires et non alarmants. Dans les cas où ceux-ci deviennent excessifs (lors d'un surdosage), des manifestations nerveuses peuvent survenir tels que convulsions, ataxie, trémulations, abattement. Ils seront soulagés par un traitement à base de sulfate d'atropine. [44]

Il existe un délai de consommation des denrées alimentaires suite au traitement par imidocarbe :

- Il ne faut pas abattre les animaux destinés à la consommation humaine dans les 28 jours qui suivent le traitement
- Il ne faut pas utiliser le lait destiné à la consommation humaine de vaches traitées dans les huit jours qui suivent le traitement. [16]

CARBESIA® représente le traitement direct de la maladie, il peut être associé à un traitement symptomatique en vue de soulager le bovin malade.
Ainsi, il peut s'avérer nécessaire de perfuser des solutés isotoniques pour palier à la déshydratation intense, d'utiliser des protecteurs hépatiques (méthionine, sorbitol) et rénaux, des facteurs antianémiques (vitamine B12). [6]
Et lors de cas grave, une transfusion sanguine peut être mise en place.

Nom commun (nom déposé) du produit thérapeutique	Concentration	Voie d'injection	Dose toxique	*B. (Piroplasma) bigemina*	*B. (Babesia) bovis* *B. divergens*	*B. (Piroplasma) caballi*	*Achromaticus equi*
Trypaflavine (dérivé acridine) et acriflavine, (Gonacrine®, Pirocrine®)	2 %	IV		2 mg/kg [b]	2 mg/kg [a]	2 mg/kg [b]	2 mg/kg [a]
Quinuronium (dérivé quinoléine) (sulfate de) (Acaprine®, Zothélone®)	5 %	SC	15 mg/kg	0,5-0,75 mg/kg	1 mg/kg [a]	0,3 mg/kg × 2 à 6 h d'intervalle [a]	
Pentamidine (diamidine aromatique) (Lomidine®)	4 %	IM IV		3 mg/kg/j × 2 à 48 h [b]	3 mg/kg/j × 2 à 48 h [a]	3 mg/kg/j × 2 à 48 h [b]	
Amicarbalide (dérivé carbanilide) (Diampron®, Pirodia®)	50 %	IM	60 mg/kg				
• pour traitement				4-8 m/kg [c]	10-15 mg/kg [b]	4-8 mg/kg [c]	9 mg/kg/j × 4 [b]
• pour stérilisation				8-12 mg/kg	non réalisable	8-12 mg/kg	non réalisable
• pour prémunition contrôlée				4 mg/kg	10 mg/kg	4 mg/kg	9 mg/kg
Phénamidine (diamidine aromatique) (Pirvédine®, Oxopirvédine®, Lomadine®, Pirolyse®)	40 %	IM	22,5 mg/kg	10-15 mg/kg [b]		8-10 mg/kg	
Diminazène (diamidine aromatique) (Bérénil®, Ganasag®, Trypazen®, Veriben®)		IM IV	25 mg/kg 10 mg/kg	2-4 mg/kg [c]	5-6 mg/kg [b]	2-4 mg/kg [c]	5-6 mg/kg [b]
• pour traitement							
• pour stérilisation	7 %			7-10 mg/kg	non réalisable		
• pour prémunition contrôlée				2 mg/kg	5 mg/kg	2 mg/kg	5 mg/kg
Imidocarbe (diamidine) (Imizol®, Carbesia®)	12 %						
• pour traitement		IM SC	30 mg/kg	0,5-1 mg/kg [c]	1-2 mg/kg [b]	2 mg/kg [c]	5 mg/kg [b]
• pour prophylaxie et prémunition	Au moins 2 mois avant l'abattage À 2 mg/kg (2 fois à 1 mg/kg)		2 mg/kg : protection 12 semaines	2 mg/kg : protection 6 semaines	2-4 mg/kg		
• pour stérilisation				2 mg/kg	2-5 mg/kg	4 mg/kg/j × 2 à 72 h	4 mg/kg/j × 4 à 72 h

a. Activité moyenne. b. Activité bonne. c. Activité excellente.
IV : voie intraveineuse, SC : voie sous-cutanée, IM : voie intramusculaire.

Tableau VI : chimiothérapies des babésioses et des piroplasmoses. [15]

V. Prophylaxie

V 1. Protection contre le parasite Babesia

V 1 1. Chimioprévention

L'imidocarbe qui est utilisé pour le traitement curatif est également utilisé dans la prévention des babésioses bovines.
Celui-ci doit être injecté dès que la pression des tiques augmente ou en période de surcharge de travail (les contrôles du cheptel sont donc moins fréquents).

La dose préventive est de 2,5 ml de produit pour 100 kg de poids vif. Après injection, les bovins doivent être emmenés sur des prairies contaminées par des tiques infestantes. C'est pourquoi il ne faut pas utiliser de produits anti-tiques en même temps, tout en tenant comte de leur temps de rémanence (environ quatre semaines).
De même, si les conditions météorologiques sont défavorables au contact tiques/bovins durant la période de chimio-prévention (comme un refroidissement climatique, ...), il est nécessaire de renouveler l'injection de prévention dès la réapparition des tiques.

La prévention par CARBESIA® est d'abord chimique (pendant deux à six semaines), puis immunitaire par la présence de tiques infectées (pouvant durer jusqu'à quinze mois) (figure 19). C'est pourquoi la prémunition par CARBESIA® doit être répétée tous les ans. [3 ; 6]

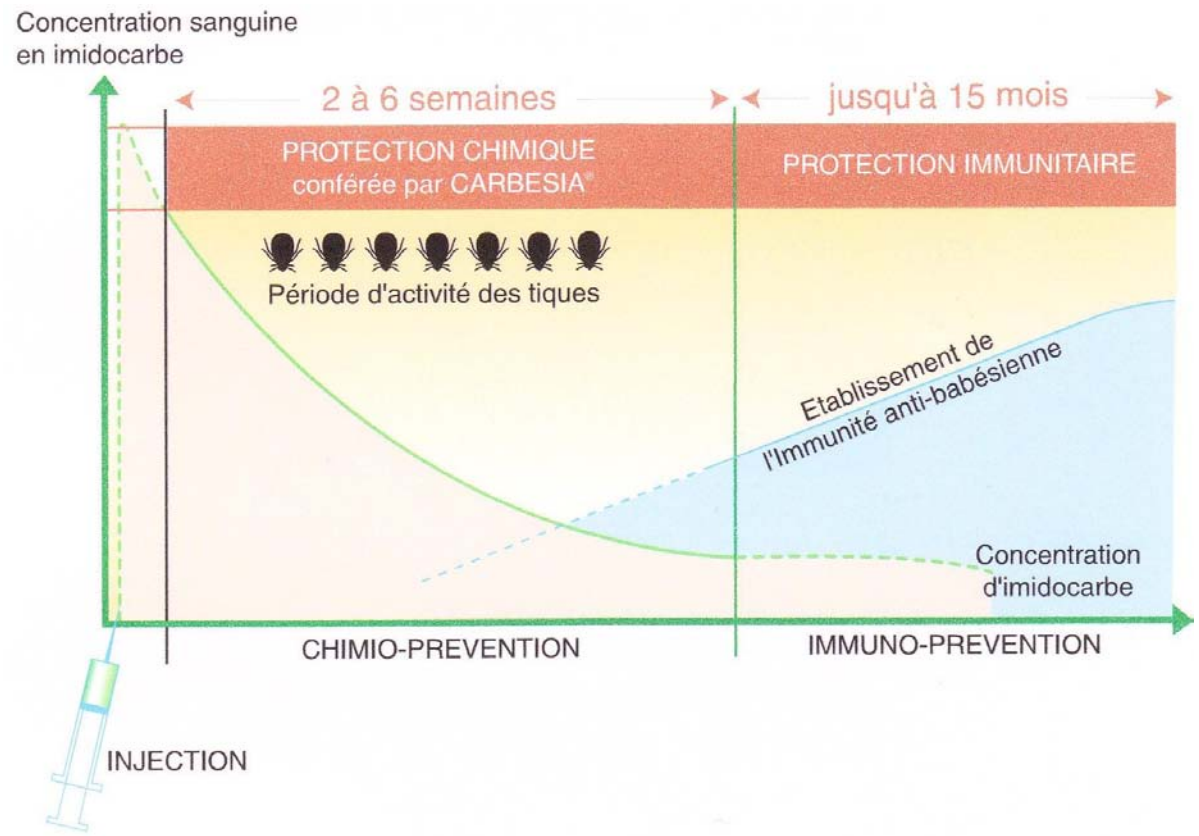


Figure 19 : Schéma expliquant la double protection [16]

Dans les zones à risque, la prévention de la babésiose doit être systématique pour les bovins nouvellement introduits. Elle permet ainsi la prévention et l'installation de l'immunité contre le parasite. Il est donc nécessaire de contrôler les mouvements du bétail.

V 1 2. Vaccination

Comme nous l'avons décrit précédemment dans notre étude, les bovins développent une immunité de longue durée après une première infection par *B. bovis, B. divergens* ou *B. bigemina*. Ainsi, certains pays ont utilisé cette caractéristique pour immuniser leurs bovins contre la babésiose.

La plupart de ces vaccins vivants contiennent des souches de *Babesia* spécialement sélectionnées, principalement *B. bovis* et *B. bigemina*. Ils sont particulièrement utilisés en Australie, Argentine, Afrique du Sud, Israël et l'Uruguay. [5 ; 15]

Ces vaccins vivants sont préparés à partir de parasites atténués par passages successifs (30 passages) et rapides (un passage tous les 4 à 5 jours) sur des veaux splénectomisés. Cette pratique permet de diminuer la virulence et de supprimer le pouvoir infectant des gamétocytes. Le sang recueilli lors du dernier passage est dilué dans du plasma bovin pour obtenir une teneur en parasite de 10^7 pour 2 ml (dose vaccinale).

La vaccination des veaux de 3 à 4 mois permet de pallier à la disparition de l'immunité passive d'origine maternelle. [4]

Quant à *Babesia divergens*, aucun vaccin n'est actuellement commercialisé. Des vaccins expérimentaux ont été préparés (à partir de sang de gerbilles ou de veaux infectés) mais les données concernant la durée et le niveau de l'immunité sont insuffisantes. D'autres essais sur des exo-antigènes (fractions protéiques du protozoaire, notamment l'exo-antigène Bd 37) ont permis de procurer une immunité à la gerbille contre *Babesia divergens.* La combinaison de cet exo-antigène à un bon adjuvant (permettant la sélection des bons isotypes d'anticorps) pourrait être le support d'un vaccin contre la babésiose bovine. [3 ; 5]

V 2. Protection contre le vecteur : la tique

La lutte contre les tiques ne doit pas être utilisée de manière systématique.
Dans les zones d'endémie, la piqûre d'une tique infectée sur un jeune veau lui permet d'acquérir une immunité et par la suite, la piqûre sur un bovin adulte permet de stabiliser cette immunité.
Selon le même principe, les éleveurs de bovins d'une zone pauvre en parasites *Babesia* ont un grand intérêt à protéger leurs élevages des tiques.

V 2 1. Méthode mécanique

L'extirpation manuelle des tiques, efficace pour les animaux de compagnie, ne semble pas être applicable dans les élevages de bovins. En effet, le nombre d'animaux dans l'élevage pouvant être élevé et la forte infestation des bovins par les

tiques ne permet pas cette gestion manuelle par l'éleveur.

V 2 2. Gestion des pâtures

La rotation des pâturages permet de protéger le cheptel lors de la recrudescence des tiques en déplaçant le bétail dans une zone de moindre risque (en fonction de la proximité des bois, …).
On peut limiter l'accès des bovins aux zones à risque en installant des clôtures à un ou deux mètres des haies et des buissons. [1 ; 3]

V 2 3. Lutte chimique

L'emploi d'acaricides est très répandu et un nombre important de composés chimiques sont disponibles sur le marché. Ceux-ci peuvent être des composés d'origine naturelle, végétale (pyréthrine,…), minérale (crésylol) ou de purs produits de synthèse comme les organophosphorés (malathion,…), organochlorés (DDT, chlordane,…), carbamates (carbaryl).

Ces acaricides sont utilisés pour deux objectifs : la lutte dans les biotopes par épandage sur le terrain et le déparasitage des animaux hôtes.

a) épandage sur le terrain

Cette technique vise les tiques en prairie ou savane où on utilise des poudres à particules moyenne (pour une pénétration profonde). Elle peut être également effectuée au dessus des forêts avec de grosses particules (pour éviter une stagnation dans les feuillages).

Les acaricides sont aussi utilisés dans les habitats clos, par traitements ponctuels appliqués aux endroits gîtes des tiques. [17]

b) déparasitage des hôtes

Cette méthode se révèle contraignante car les produits disponibles sont peu rémanents, il faut traiter les animaux régulièrement pour les protéger efficacement.

Les antiparasitaires externes se déclinent sous différentes formes :

- pour-on : les molécules se lient aux corps gras de la peau et diffusent sur l'ensemble du corps en 12 à 24 heures. Le produit ne se retrouve pas dans les autres tissus ce qui explique qu'il n'y ait pas de délai d'attente (lait, viande et abats). [45]

- aérosols et solutions à pulvériser (grâce à une brosse munie d'un réservoir) permettent un traitement de toutes les parties de l'animal.

- immersion par des bains contenant l'acaricide.

- plaquettes auriculaires imprégnées du produit acaricide.

Les acaricides disponibles actuellement sont les suivants :

A - pyréthrinoïdes :

- deltaméthrine (Butox®)
    - Butox 50®, utilisé en immersion ou aspersion assure une protection de 8 à 10 semaines. Avec un délai d'attente de 3 jours sur les abats et les viandes.
    - Butox 7,5® est efficace en pour-on et protège l'animal de 10 à 12 semaines sans délai d'attente

- fluméthrine (Bayticol®) et fenvalérate (Arkofly® ou Acadrex®), en pulvérisation avec une action de 3 à 4 semaines. Pour ces produits, il n'y a aucun délai d'attente sur la consommation de la viande ou du lait.

B - formanidines :

- amitraz (Taktic®) s'utilise sous forme de pulvérisation. Cette molécule nécessite un délai lait de un jour et un délai viande de quatorze jours.

C - organophosphorés :

- phoxim (Sebacil®), en pulvérisation nécessite un délai d'attente pour la consommation de la viande de 28 jours et interdit la consommation du lait.

- propétamphos (Blotic®), en pulvérisation. Le délai d'attente est de deux jours pour le lait et de quatorze jours pour la viande. [46 ; 47]

Ces différentes molécules sont résumées dans le tableau VII.

LES ANTIPARASITAIRES CONTRE LES PARASITES EXTERNES (AVEC AMM)					
Famille	Matière Active	Indications	Délai d'attente (j)		Mode d'administration
			Lait	Viande	
▸ Organophosphorés	Diazinon	Gales, poux	2	14	Pulvérisation
	Propétamphos	Gales, poux, tiques	2	14	
	Phoxim		interdit	28	
▸ Formanidines	Amitraz	Mouches, tiques	1	14	Pulvérisation
▸ Avermectine	Ivermectine	Gales, poux	Interdit	28	Injection ou pour-on
	Eprinomectine		0		Pour-on
	Doramectine		Interdit	35	Injection
				42	Pour-on
	Abamectine		Interdit	35	Injection ou pour-on
▸ Milbemycine	Moxidectine	Gales, poux	Interdit	65	Injection
				14	Pour-on
▸ Pyréthrines	Cyhalothrine	Mouches, poux,	Pas de délai d'attente		Pour-on ou pulvérisation
	Alfaméthrine				
	Deltaméthrine				
	Cyperméthrine				
	Perméthrine				
	Cyfluthrine				
	Fenvalérate	Mouches, poux, tiques			
	Fluméthrine	Tiques			

Tableau VII : Liste des antiparasitaires contre les parasites externes, avec une AMM d'utilisation chez les bovins. [46].

V 2 4. Vaccination contre les tiques

Devant les problèmes consécutifs à l'utilisation des acaricides tels que les résistances, le coût et la pollution (particulièrement les molécules de synthèse), la recherche des vaccins anti-tiques s'est développée.

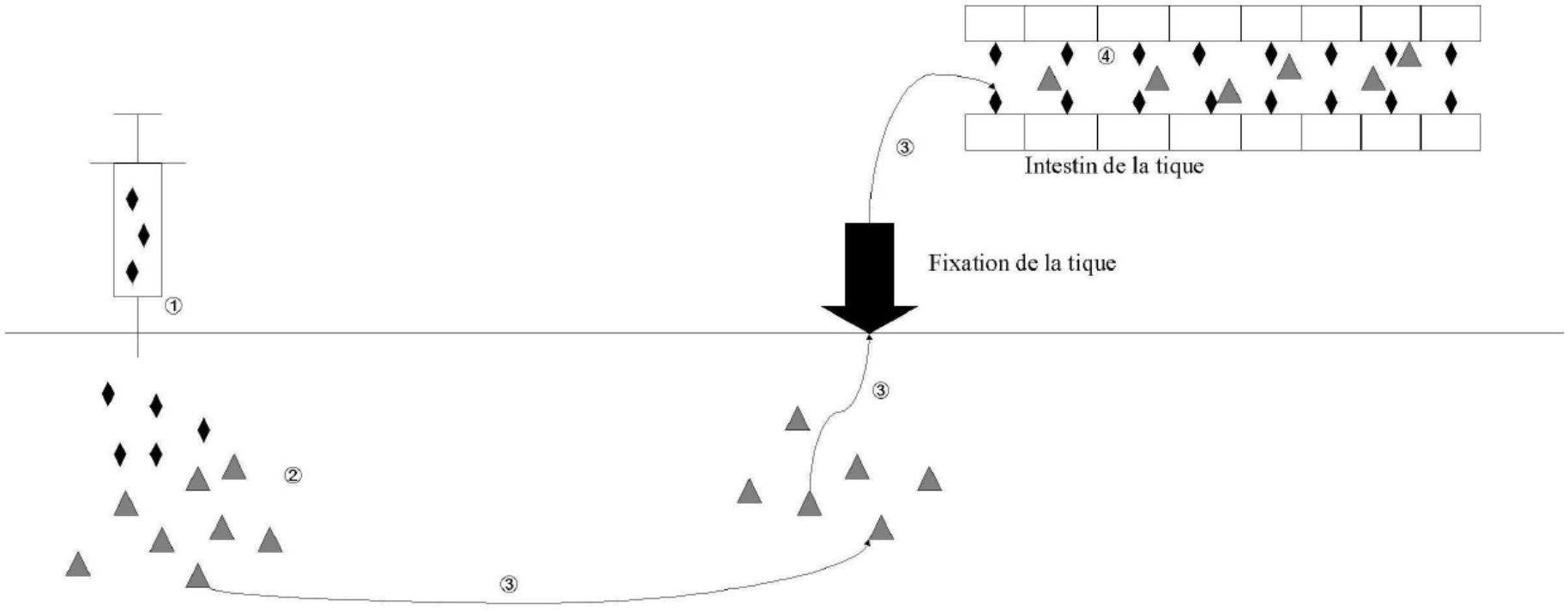
Il existe actuellement un vaccin contre *Boophilus microplus* mais aucun contre *Ixodes ricinus*.

L'activité de celui-ci repose sur une réaction immunitaire induite artificiellement par des antigènes du tube digestif de la tique *Boophilus microplus*, l'antigène Bm 86. [10 ; 18]

Ainsi, lors de son repas sur un hôte vacciné, la tique ingurgite les anticorps anti-Bm86 qui se lie ensuite à la protéine cible sur l'intestin de la tique. Cette réaction conduit à la lyse des cellules intestinales de la tique et à une fuite importante de matériel de l'intestin vers l'hémolymphe.

L'étude histologique des tiques ayant piqué un animal vacciné montre de sérieux dommages dans l'épithélium intestinal de plus de 90% de ces tiques.
On constate également une corrélation entre le taux en anticorps anti-Bm86 et l'action sur la fertilité des tiques.

On obtient une réduction du nombre de tiques d'environ 70% par immunisation du bétail avec des extraits dérivés de femelles de *Boophilus microplus*. Cette immunisation conduit à la mort des tiques adultes, alors qu'une immunisation suite à plusieurs infestations naturelles affecte au mieux les stades larvaires [18]



Légende:

Antigène Bm86

Anticorps anti-Bm86

① Injection de l 'antigène Bm86; ② Production d 'anticorps anti-Bm86 par l 'hôte; ③ Ingestion de sang contenant les anticorps anti-Bm86 par la tique; ④ Fixation des anticorps sur les antigènes cibles et destruction des cellules intestinales de la tique.

Figure 20 : Mode d’action du vaccin anti-tique [18]

Ce vaccin est commercialisé sous le nom de Gavac® et TickGARD®. Il existe une autre formulation du TickGARD® : TickGARD plus® qui contient un autre adjuvant permettant d’obtenir un titre en anticorps suite à la vaccination deux à trois fois supérieur à celle induite par le vaccin TickGard®, l’effet sur les tiques est donc augmenté. [18]

V 2 5. Précautions sanitaires

Il existe un code sanitaire concernant le bétail destiné à l’exportation. Les autorités vétérinaires des pays indemnes doivent exiger la présentation d'un certificat vétérinaire international attestant :

- que les animaux ne présentaient aucun signe clinique de babésiose bovine le jour de leur chargement, et
- qu'ils ont été entretenus, depuis leur naissance, dans une zone réputée indemne de babésiose bovine au cours des 2 dernières années ;

OU

- qu'ils ne présentaient aucun signe clinique de babésiose bovine le jour de leur chargement, et
- qu'ils ont été soumis à une épreuve diagnostique dont le résultat s'est révélé négatif ; cette épreuve visait à déceler la présence de babésiose bovine, et a été réalisée dans les trente jours ayant précédé leur chargement, et
- qu'ils ont été soumis à un traitement efficace, tel qu'une injection unique d'imidocarbe à la dose de 2 mg/kg ou d'amicarbalide à la dose de 10 mg/kg (à l'étude) ;

ET

dans chacun des cas décrits ci-dessus, qu'ils ont été soumis à un traitement

acaricide avant leur chargement, et qu'ils sont totalement exempts de tiques. [5]

Nous venons d'étudier la babésiose bovine, maladie touchant le sang des animaux atteints. Cependant, cette maladie qui est une zoonose peut également toucher un hôte accidentel via la tique : l'Homme.

La troisième partie de notre étude portera sur l'étude épidémiologique et pathologique de la babésiose humaine due à une souche d'origine bovine.

Troisième partie

Etude de la babésiose chez l'homme

La babésiose chez l'homme est superposable à celle observée chez les animaux.

Toute *Babesia* peut être responsable de la pathologie humaine. Cependant, le foyer le plus endémique reste les Etats-Unis exposés à *Babesia microti* alors que dans les autres pays, notamment en Europe, le pathogène responsable est *Babesia divergens*. Cette dernière représente une importance médicale car, bien que peu courante, elle peut s'avérer fatale si le traitement n'est pas mis en place immédiatement. [19]

I. Epidémiologie

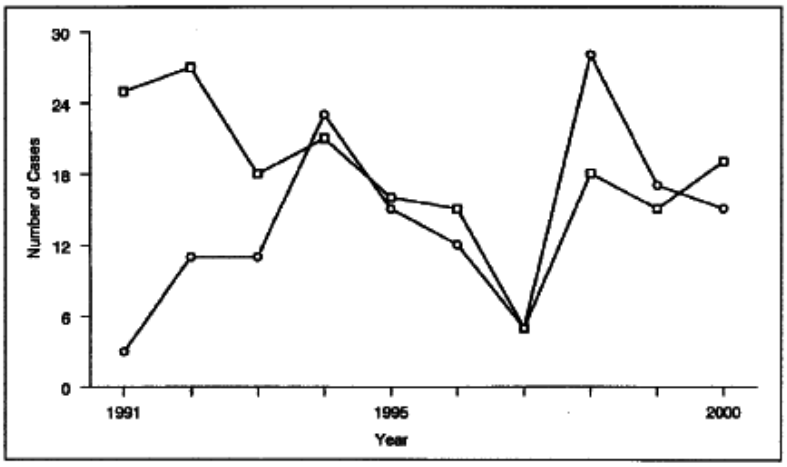
Le premier cas humain mortel de babésiose a été décrit en 1957 en Yougoslavie, chez un fermier d'une trentaine d'année ayant subi une splénectomie onze ans plus tôt. La maladie a été attribuée à *Babesia divergens*. [6]

La plupart des cas de babésiose humaine ont été décrits dans les régions tempérées des Etats-Unis et d'Europe. [14]

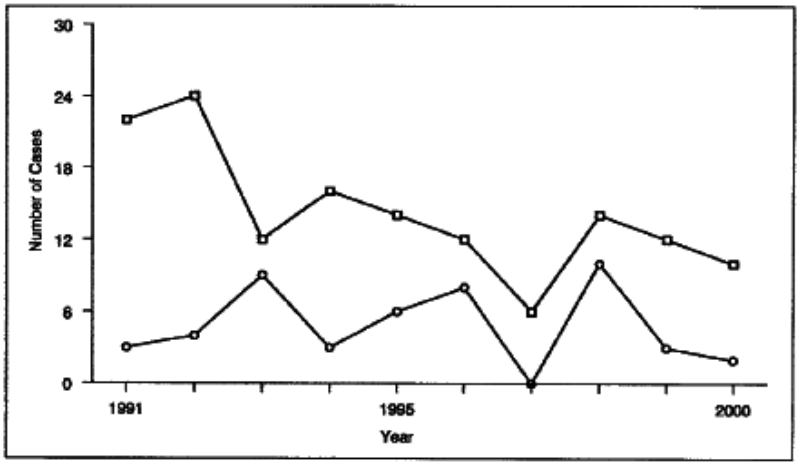
I 1. Hors Europe

Entre 1968 et 1993, plus de quatre cent cinquante cas ont été confirmés aux Etats-Unis. Ces infections ont été rapportées dans de nombreux états mais les zones les plus endémiques sont les îles du Massachussetts (Nantucket avec 160 cas entre 1969 et 1998) et New-York avec 136 cas entre 1970 et 1991 (Rhodes Island, …). [14 ; 20] D'autres foyers d'endémie ont été identifiés dans les Etats du Connecticut, du Wisconsin et du Minnesota. [48]
Dans ces zones, les infections humaines asymptomatiques semblent être courantes.

Aux Etats-Unis, l'agent le plus courant de babésiose humaine est *Babesia microti*, babésia murine. Le premier cas a été décrit sur l'île de Nantucket donnant ainsi son nom à l'infection : « Nantucket Fever ». [21]



A



B

□ Infections à *Borrelia* et maladie de Lyme

○ Infections à *Babesia* et babésioses humaines

Tableau VIII et IX : A = incidence annuelle des infections à *Babesia* et des *Borrelia* et B = incidence annuelle des maladies déclarées de babésioses humaines et de maladie de Lyme chez des résidents de Block Island et Rhode Island. [22]

Sur le graphique A, nous pouvons constater une irrégularité dans l'évolution de l'incidence aux infections à *Babesia* ainsi qu'à *Borrelia*. Cependant, dans les années 2000, l'infection à *Babesia* reste bien présente dans ces régions d'Amérique du Sud.
Après étude du graphique B et en comparant les deux graphes, nous observons que l'incidence des cas cliniques de babésiose humaine reste faible par rapport à l'incidence des infections par *Babesia*.
Cependant, en Amérique du Nord, la babésiose humaine est considérée comme une zoonose émergente avec une mortalité avoisinant les 5%. [19]

Ces dernières années, des cas humains d'infection par des parasites très proches morphologiquement et génétiquement de *Babesia divergens* dits « *Babesia divergens like* » ont été décrits. [48]

Quelques cas ont été également décrits en Chine, Taïwan, Egypte, Afrique du Sud et Mexico.

I 2. Europe

Environ quarante cas de babésioses humaines à *Babesia divergens* ont été décrits en Europe, notamment dans les pays avec une forte activité d'élevage de bovins (France, Irlande, Angleterre). D'autres cas sporadiques ont été rapportés en Espagne, Suisse, Suède, Portugal et Croatie. [21]

Cette pathologie semble être sous-estimée par sa ressemblance avec la Malaria. *Babesia divergens* a été détectée dans 74 % des cas et environ 30 % de ces infections ont été fatales. [19]

A l'inverse des Etats-Unis, les babésioses humaines en Europe sont moins courantes mais bien plus sévères et nécessitent un traitement immédiat. Chacun des cas graves est apparu chez des sujets splénectomisés et il semblerait que des infections chez des sujets non splénectomisés peuvent être asymptomatiques.
[19 ; 21]

Géographiquement, les cas coïncident avec la répartition d'*Ixodes ricinus* et sont survenus entre mai/juin et septembre/octobre, période d'activité des tiques. [19]

<u>Cas de la France :</u>

Depuis la découverte de la babésiose, une dizaine de cas ont été décrits en France avec une mortalité de 42%. Ces infections ont été essentiellement dues à *Babesia divergens* affectant surtout des patients splénectomisés (83% des individus) constituant des urgences médicales. [13]

Comme nous l'avons vu précédemment, l'épidémiologie est liée à la présence de son vecteur (*Ixodes ricinus*) et aux méthodes d'élevage des bovins. [48]

Une étude séro-épidémiologique dans l'ouest de la France montre que pour un échantillon de 408 donneurs de sang, 3% ont effectué une séroconversion asymptomatique à *Babesia divergens*. [13]

Cas de l'Allemagne :

La plupart des études sur *Babesia* a été réalisée en Amérique du Nord. Une étude a donc été mise en place pour évaluer la prévalence de l'infection et sa fréquence dans la population allemande.

Lors de cette étude, 467 sérums ont été collectés entre mai et octobre 1999 :

- 84 patients présentant la maladie de Lyme avec expression de l'érythème migrant.
- 60 sujets avec une sérologie positive à la borréliose
- 81 individus ayant un historique de piqûres de tiques
- 120 volontaires sains
- 122 malades sans rapport avec les maladies transmissibles par les tiques (malaria, toxoplasmose, syphilis…).

Ces sérums ont été individuellement testés pour détecter la présence d'anticorps spécifiques (Ig M et Ig G) dirigés contre les antigènes de *Babesia microti* et *Babesia divergens*. La méthode utilisée est l'immunofluorescence indirecte (expliquée précédemment dans la deuxième partie de notre thèse).

Les immunoglobulines M sont les premières synthétisées lors du contact avec l'antigène. Leur taux diminue rapidement. Les immunoglobulines G apparaissent quant à elles plus tardivement mais persistent longtemps dans l'organisme : c'est l'immunité passive.

Les résultats de cette étude sont résumés dans le tableau X suivant :

Group(s) (*n*)	No. (%) of seropositive samples[a]						
	Borrelia burgdorferi		*B. microti*		*B. divergens*		*B. microti* and *B. divergens*
	IgG assay	IgM assay	Only IgG assay	IgG and IgM assays	Only IgG assay	IgG and IgM assays	
I, patients with EM (84)	22 (26.2)	59 (70.2)	8 (9.5)	3 (3.6)	5 (6.0)	2 (2.4)	2 (2.4)
II, asymptomatic individuals seropositive for Lyme borreliosis (60)	56 (93.3)	17 (28.3)	4 (6.7)	2 (3.3)	1 (1.7)	0 (0)	1 (1.7)
III, patients with history of tick bite (81)	13 (16.0)	16 (19.8)	9 (11.1)	3 (3.7)	5 (6.2)	0 (0)	3 (3.7)
I–III, all patients exposed to ticks (225)	91 (40.4)	92 (40.9)	21 (9.3)	8 (3.6)	11 (4.9)	2 (0.9)	6 (2.7)
IV, healthy blood donors (120)	5 (4.2)	1 (0.8)	2 (1.7)	0 (0)	1 (0.8)	0 (0)	1 (0.8)
I–IV, total (345)	96 (27.8)	93 (27.0)	23 (6.7)	8 (2.3)	12 (3.5)	2 (0.6)	7 (2.0)

[a] Seropositivity was defined using the following cutoff titers: *B. microti* IgG assay, ≥1:64; *B. divergens* IgG assay, ≥1:128; *B. microti* IgM assay, ≥1:20; *B. divergens* IgM assay, ≥1:20.

Tableau X : résultats de l'étude obtenus sur les échantillons de sérums des 225 sujets exposés aux tiques et des 120 donneurs sains. [23]

Cette étude nous permet de constater une prévalence de la babésiose plus importante chez les patients exposés aux piqures de tiques que chez les donneurs sains. De plus, la coïnfection de *Babesia divergens* avec *Borrelia burgdorferi* est rare. Au contraire, les malades atteints de la maladie de Lyme présentent une infection concomitante à *Babesia microti* dans 13 % des cas dans les zones endémiques.

Cette technique non standardisée n'est pas une technique courante de diagnostic et explique le sous-diagnostic de la babésiose chez les sujets immunocompétents (non splénectomisés). [23]

II. Agents étiologiques

Les agents pathogènes responsables des babésioses humaines sont les *Babesia*, protozoaires que nous avons étudiés dans la première partie de notre travail.

II 1. Cycle biologique

Contrairement aux bovins, l'homme représente un hôte accidentel pour ce parasite dont le vecteur est la tique.

Le cycle biologique de *Babesia* chez l'homme (figure 21) est similaire à celui du bovin, étudié précédemment. C'est lors du repas sanguin d'une tique infectée que le parasite est transmis à l'homme. La viande n'est pas une source de contamination.

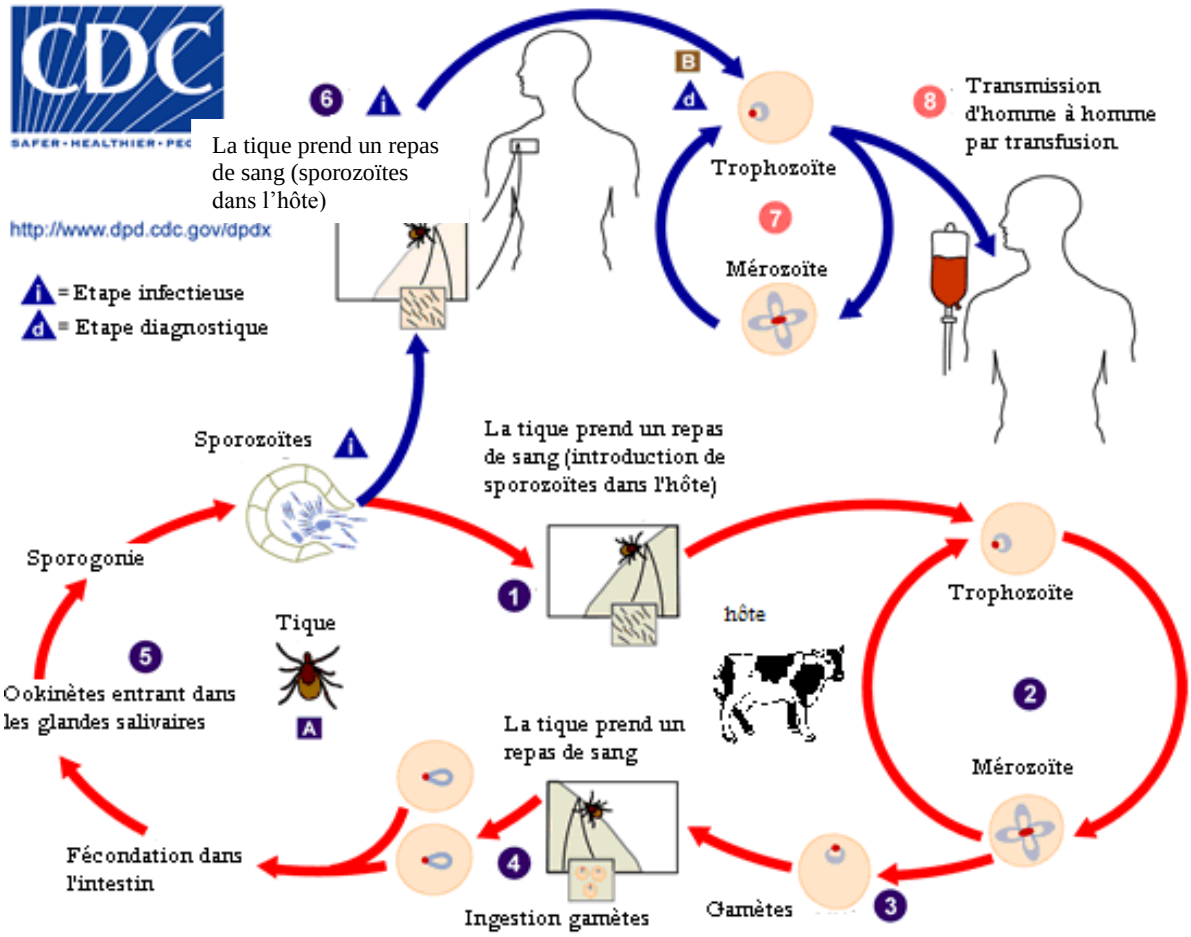


Figure 21 : cycle biologique d'une *Babesia* [49]

Comme nous l'avons vu précédemment, les *Babesia* responsables des babésioses bovines sont *Babesia bovis* et *Babesia divergens*. Cependant, seules des infections par *B. divergens*, transmise par *Ixodes ricinus*, sont constatées chez l'homme.

Cette observation s'explique par le fait que la tique vectrice de *B. bovis*, *Boophilus spp*, ne pique jamais l'homme. Ainsi, elle ne peut être vectrice, même accidentelle, de la babésiose humaine. [48 ; 49]

II 2. Risque transfusionnel

Il existe de rares cas reportés de transmission de *Babesia* suite à une transfusion sanguine. Cependant, ces cas ne concernent que le parasite *B. microti*. Aucun cas n'a été constaté avec *B. divergens*.

III. Pouvoir pathogène

Les manifestations de la babésiose humaine sont dues à l'étape de reproduction asexuée du parasite dans les globules rouges de l'hôte et à la lyse ces cellules hôtes qui en résulte. [14]
La sévérité de la babésiose humaine varie en fonction de l'état immunitaire de l'hôte, de l'espèce de *Babesia* incriminée et des comorbidités.

III 1. Symptômes de la babésiose aiguë

Les babésioses humaines rencontrées en Europe, essentiellement causées par des *Babesia* d'origine bovine comme *Babesia divergens*, sont beaucoup plus sévères que celles dues à *Babesia microti* d'origine murine. [14]

Dans la suite de notre étude, nous allons étudier les symptômes qui apparaissent chez des malades infectés par une *Babesia* d'origine bovine.
Babesia. divergens est responsable de 70% des cas de babésioses humaines et de 84% pour les malades splénectomisés.

L'apparition des symptômes se fait en général entre une et trois semaines après la morsure infectante par la tique. Pendant cette période d'incubation, les malades se plaignent d'une faiblesse et d'un état de malaise général. [14 ; 19]
La babésiose humaine représente une maladie grave car elle se caractérise par une défaillance multi viscérale. [48]

La maladie aiguë apparait brutalement avec une hémoglobinurie avec émission d'urines foncées puis une jaunisse due à une hémolyse sévère. [14 ; 20]
L'anémie qui résulte de cette hémolyse est souvent importante avec une hémoglobine abaissée à 7-8 g/100 ml voire jusqu'à 4g/100 ml dans certains cas les plus graves (les normales sont situées entre 13 et 18g/100ml). [19 ; 48]

Les autres symptômes aigus (tableau XI) peuvent souvent être décrits comme une infection fulminante de malaria :
- très forte fièvre (>40°C) accompagnée de sueurs et de frissons intenses
- myalgies, douleurs lombaires et abdominales
- atteinte du système nerveux central avec maux de tête, photophobie, baisse de la sensibilité, raideur du cou et du dos.

Des vomissements, nausées et diarrhées peuvent également apparaître. De même, le foie peut grossir et devenir douloureux. [14 ; 19 ; 48]
La similitude entre les symptômes du paludisme et de la babésiose humaine explique la confusion de diagnostic dans les zones d'endémie palustre. [7]

Symptômes de la babésiose humaine
- faiblesse générale - fièvre - symptômes gastro-intestinaux (anorexie, nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhées, etc.) - maux de tête - myalgie - perte de poids - arthralgie - symptômes respiratoires (toux, souffle court, etc.) - urines foncées

Tableau XI : signes de présentation et symptômes de babésiose humaine [20]

La maladie peut ensuite se compliquer avec une insuffisance rénale aiguë par toxicité directe sur les tubules rénaux, ainsi qu'un syndrome de détresse respiratoire dû à l'apparition d'un œdème pulmonaire. [20 ; 48]
Par la suite, une insuffisance cardiaque congestive peut se mettre en place.
La liste des éventuelles complications est visible dans le tableau XII.

Complications courantes de la babésiose humaine
- syndrome de détresse respiratoire aigu - anémie nécessitant une transfusion - insuffisance cardiaque congestive - coagulation intra vasculaire disséminée - hypotension - infarctus du myocarde - insuffisance rénale

Tableau XII : complications de la babésiose humaine [20]

Ces manifestations cliniques plus graves sont dues à l'étape de reproduction asexuée de l'organisme dans les globules rouges de l'hôte et donc de la lyse des cellules qui en résulte. C'est pourquoi, le taux de parasitémie dans le sang influe sur l'état clinique de l'hôte. [14]

Ces signes cliniques se manifestent essentiellement dans le cas d'une atteinte par une *Babesia* d'origine bovine, chez des individus splénectomisés. Nous verrons dans la suite de notre étude le rôle joué par la rate dans cette infection.
Le pronostic de cette maladie, fulminante, est sévère. La mort en résulte la plupart du temps suite aux complications. [1]

III 2. Facteurs de risque

Le premier facteur prédisposant à la babésiose humaine est la splénectomie. En effet, comme nous avons pu le constater, la babésiose humaine d'origine bovine ne s'exprime que chez les sujets ayant subi une ablation de la rate. Dans ce cas,

l'infection observée pourra être fulminante comme chez les animaux. [8]
Certaines professions peuvent entrainer un risque accru de contracter cette maladie comme les éleveurs, les fermiers, les cultivateurs, les forestiers,…qui sont particulièrement exposées aux piqûres de tiques

III 3. Diagnostic

Le diagnostic de la babésiose humaine doit être pratiqué très rapidement car elle évolue vite et se révèle être fatale en très peu de temps. Il est effectué selon les mêmes bases que chez les animaux.

La recherche de la cause de la maladie débute par une étude de l'historique du malade : splénectomie antérieure, habitat ou voyage dans des zones d'endémie de piqûres de tiques ou de Malaria (pour le diagnostic différentiel). [14]

Les symptômes et les signes cliniques ne suffisent pas à diagnostiquer la maladie, il est donc nécessaire de faire des tests en laboratoire.

III 3 1. Examen du frottis sanguin

La méthode de choix à effectuer le plus rapidement possible est l'étude du frottis sanguin après coloration au May-Grunwald-Giemsa. Cette technique permet de détecter la présence des parasites dans les érythrocytes sachant que le taux de parasitémie peut aller de 0,1% à 20 % de globules rouges infectés voire de 5 % à 80 % d'érythrocytes infectés chez les aspléniques. [21 ; 48]

L'observation microscopique nous montre des trophozoïtes intra érythrocytaires, uniques ou multiples, arrondis ou piriformes avec présence d'un noyau périphérique foncé, parfois sous forme de tétrade (Croix de Malte).

Cependant, les parasites décrits chez l'homme ne sont pas identiques à ceux des bovins. Leur dimension est supérieure avec une longueur dépassant 2 µm pour les éléments piriformes alors que les souches bovines sont inférieures à 2 µm.

Le diamètre moyen des formes rondes est également plus grand (1,6 µm).
La position du parasite est souvent (sub)centrale dans le globule rouge contrairement chez les bovins où le parasite se retrouve excentré dans l'hématie [24 ; 48]
Cependant, il est rare de trouver les tétrades ou les mérozoïtes au microscope, ainsi la forme la plus observée est la forme annulaire ressemblant au *Plasmodium*.

L'étude du frottis permet également de poser un diagnostic différentiel entre l'infection par une *Babesia* et le *Plasmodium* responsable du paludisme. Il existe trois grandes différences à détecter (photo 11):

- absence du pigment hémozoïne chez les *Babesia*
- les *Babesia* peuvent se trouver sous forme de tétrades (croix de Malte)
- présence de mérozoïtes extracellulaires dans les babésioses. [20]

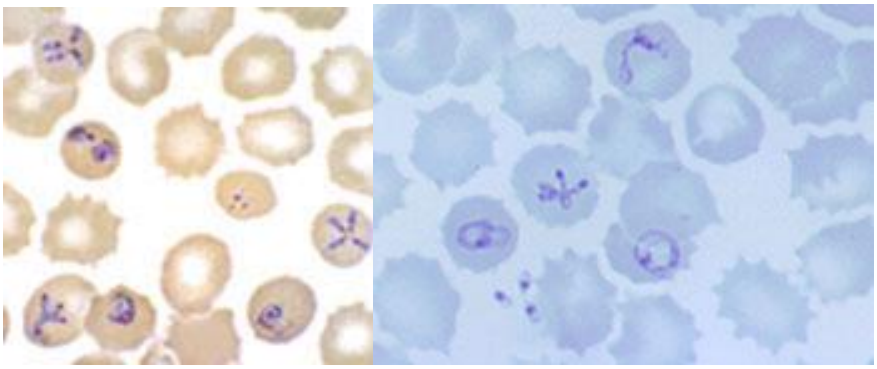


Photo 11 : globules rouges parasités par *Babesia*. [50]

Ces deux photos de frottis sanguins révèlent la présence de *Babesia*.
Sur la photo de gauche, nous pouvons clairement distinguer la « Croix de Malte », tétrade caractéristique des *Babesia*.
Sur le frottis de droite, des mérozoïtes extracellulaires sont visibles, confirmant la présence de *Babesia* dans le sang étudié.

En observant les frottis sanguins de la photo 12, on distingue les anneaux en forme de bague typiques de *Plasmodium falciparum* (jusqu'à deux par cellule sanguine).

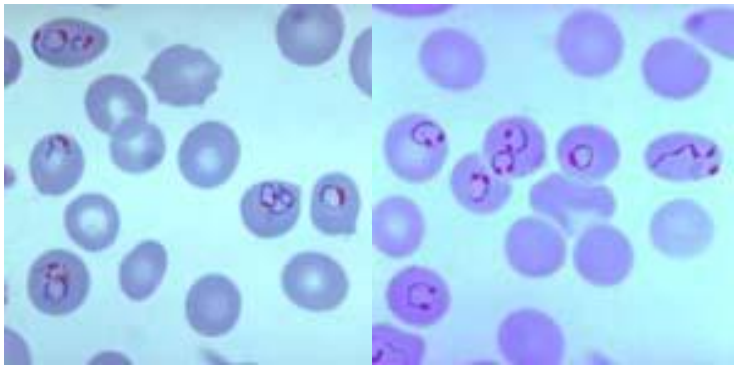


Photo 12 : globules rouges parasités par *Pl. falciparum*. [50]

III 3 2. Étude sérologique

Le diagnostic sérologique par immunofluorescence indirecte n'est pas utilisable dans le diagnostic d'une babésiose à *Babesia divergens*. En effet, les anticorps spécifiques ne sont plus détectables sept à dix jours après le début de l'hémoglobinurie (début de la maladie).
Dans ce cas, cette méthode n'aura qu'un intérêt purement épidémiologique dans la différenciation des pathogènes. [14 ; 19]

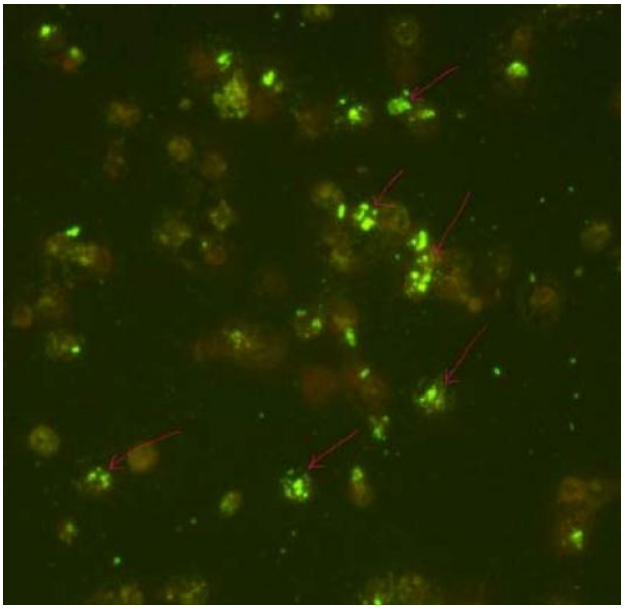


Photo 13 : image d'une recherche de *Babesia* par IFI. [51]

III 3 3. PCR

La PCR a une spécificité et une sensibilité élevée pour détecter l'ADN des *Babesia* dans le sang. Elle ne sera pas utilisée en urgence pour le diagnostic de la maladie mais pour l'identification exacte du parasite [21 ; 48]

III 3 4. Inoculation à des animaux

Cette technique consiste à inoculer le sang d'un malade, suspecté contaminé par une *Babesia*, à un animal :
- à un veau splénectomisé où il sera alors possible d'observé le parasite dans son sang
- à une gerbille dont l'issue sera fatale dans les trois à six jours.

Cependant, cette méthode nécessite des moyens élevés et un temps de réalisation trop important pour être utilisé en routine. [19 ; 48]

Parmi ces différentes techniques citées, seule l'étude microscopique est réellement utilisée pour le diagnostic. Une fois le diagnostic posé, le traitement doit être mis en place le plus tôt possible.

III 4. Traitement

Le taux de mortalité et de morbidité est très élevé dans les babésioses humaines à *Babesia divergens*. La plupart des cas sont considérés comme une urgence médicale. [21]

Un traitement doit être initié le plus rapidement possible, comprenant transfusion et traitement antiparasitaire afin d'enrayer au plus vite l'évolution de la babésiose. En effet, comme nous l'avons vu précédemment, la prolifération des parasites est responsable de l'hémolyse intra-vasculaire qui conduit inévitablement à l'insuffisance rénale aiguë. Le temps de doublement de la parasitémie est inférieur à 8 heures.

Dans les premiers cas, le traitement reconnu était un traitement anti-malarique (comme quinine, chloroquine, méfloquine ou pentamidine) qui s'est révélé inefficace. [19]

A présent, le traitement recommandé consiste en un échange transfusionnel suivi par une chimiothérapie. [19]

III 4 1. Échange transfusionnel

Il se fait par exsanguino-transfusion ou érythrocytaphérèse (de deux à trois masses sanguines) si la parasitémie dépasse 10%. [1 ; 14]
Cette technique ancienne consiste à retirer une grande quantité de sang infecté du malade et à le remplacer par du sang sain d'un donneur compatible.
Les échanges transfusionnels de globules rouges permettent d'éliminer des cellules infectées, des débris cellulaires, des produits inactivés de la coagulation, des cytokines pro-inflammatoires.

III 4 2. Chimiothérapie

a) Etude des différents traitements disponibles

Une étude in vitro a permis de déterminer la sensibilité de *Babesia divergens* à différentes molécules. [25]

Du sang infecté a été prélevé chez des bovins et chez deux malades humains. Ces derniers avaient été admis au CHU de Rouen et du Mans. Les globules rouges infectés ont été injectés à des gerbilles femelles. Une fois un taux d'infection de 50 % atteint, les cellules sanguines sont prélevées par ponction cardiaque puis mélangées à du sang de donneurs sains.

Ces échantillons sont ensuite distribués sur une microplaque (200 µL d'érythrocytes infectés et 50 µL de médicament) pendant 48 heures.

Les molécules étudiées sont :

- méfloquine
- chloroquine
- quinine

} anti-malariques

- clindamycine
- lincomycine
- pentamidine
- imidocarb

} traitement vétérinaire

Une étude pour comparer la sensibilité à différents agents antimicrobiens a été réalisée sur trois isolats de *Babesia divergens* d'origine bovine et deux isolats d'origines humaine.
Les concentrations minimales d'inhibition (CMI_{50}) sont alors calculées.

Cette expérience utilise l'étude in vivo par examen microscopique des frottis et l'étude in vitro à l'aide du microtest isotopique à base d'hypoxanthine tritiée. Cette molécule est ajoutée dans chaque puits contenant les globules rouges parasités et le médicament à tester. Les parasites présents incorporent l'hypoxanthine. La radioactivité ainsi incorporée par les *Babesia* est mesurée par un spectromètre en coup/minute.
L'étude des résultats montre une corrélation positive entre l'activité in vivo et in vitro.

La figure 22 compare les CMI_{50} de deux médicaments tests : l'imidocarb et la clindamycine. La CMI_{50} d'une molécule indique la concentration minimale qui inhibe la croissance de 50 % des cellules d'une souche infectieuse.

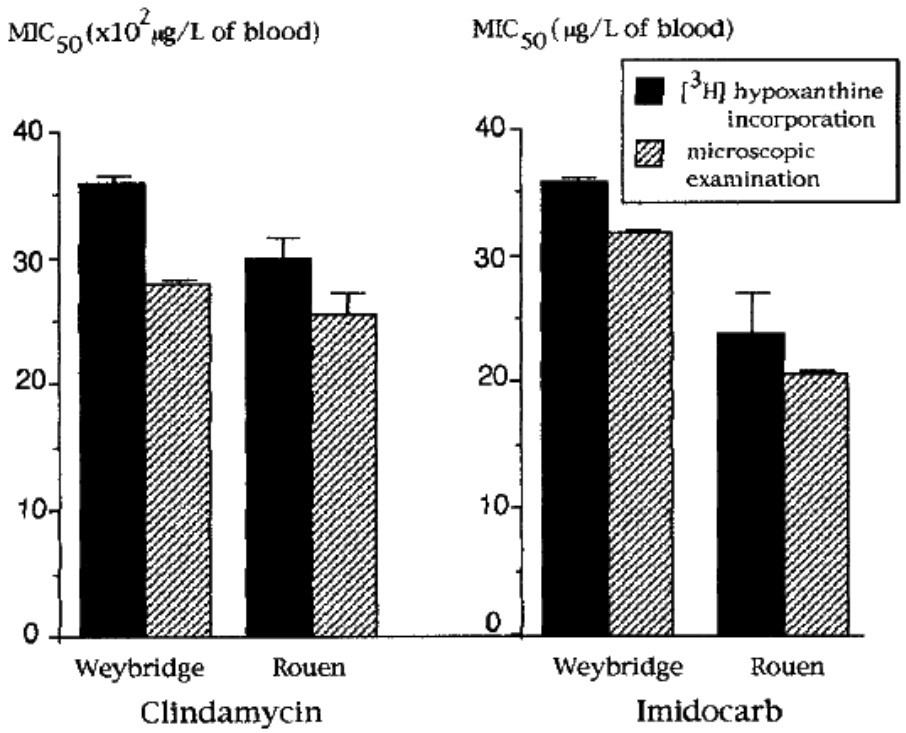


Figure 22 : comparaison des CMI_{50} de clindamycine et d'imidocarb sur un cas bovin (Weydbridge) et sur le cas humain étudié à Rouen. [25]

Les CMI_{50} respectives de clindamycine et de imidocarb calculées sont 2200-3400 µg/L et 27-34 µg/L. Pour les isolats bovins, la CMI_{50} d'imidocarb est significativement inférieure à la concentration C_{max} de 6,6 mg/L de sang.
Imidocarb qui se révèle être efficace chez le bovin et l'homme est exclusivement utilisé chez les animaux.

De plus, cette étude démontre l'inefficacité des traitements anti-malariques. En effet, leurs CMI_{50} calculées, résumées dans le tableau XIII, sont largement supérieures aux seuils limites de sensibilité pour *P. falciparum* cités ci-dessous :

- quinine : 8,6 µg/L de sang
- chloroquine : 2,7 µg/L de sang
- méfloquine : 1 µg/L de sang.

Ce travail a également permis de démontrer que tous les isolats sont sensibles à la pentamidine. Cependant, la CMI_{50} calculée est plus élevée que la C_{max} (0,2 à 0,5 µg/L de sang) résultant de l'injection de la dose maximale autorisée chez l'homme due à sa toxicité rénale. De même, la CMI_{50} de lincomycine est très supérieur à la C_{max} (2-7 µg/L de sang) (tableau XIII).

Isolate source and isolate	MIC (µg/liter of blood)[a]				
	Meflo-quine	Chloro-quine	Quinine	Pent-amidine	Lincomycin
Bovine isolates					
Muenchen	>24	>48	>96	5.1 ± 1	70,000 ± 2,100
Weybridge 8843	ND	ND	>96	ND	ND
Taylor	>24	>48	>96	2.5 ± 0.4	32,000 ± 3,800
Human isolates					
Le Mans	>24	>48	>96	2.2 ± 0.0	37,000 ± 4,700
Rouen	ND	ND	>96	ND	38,000 ± 2,500

[a] Results are for two to six triplicate experiments. ND, not determined.

Tableau XIII : étude in vitro de l'activité de méfloquine, chloroquine, quinine, pentamidine et lincomycine contre la babésiose à *Babesia divergens*. [25]

Une des étapes de l'expérience a permis d'étudier la sensibilité de *B. divergens* à la clindamycine seule et à l'association de clindamycine et de quinine.
Les résultats visibles sur la figure 23 confirment l'efficacité de la clindamycine. A l'inverse, aucune réelle amélioration in vitro de la sensibilité n'est apparente avec l'ajout de quinine.

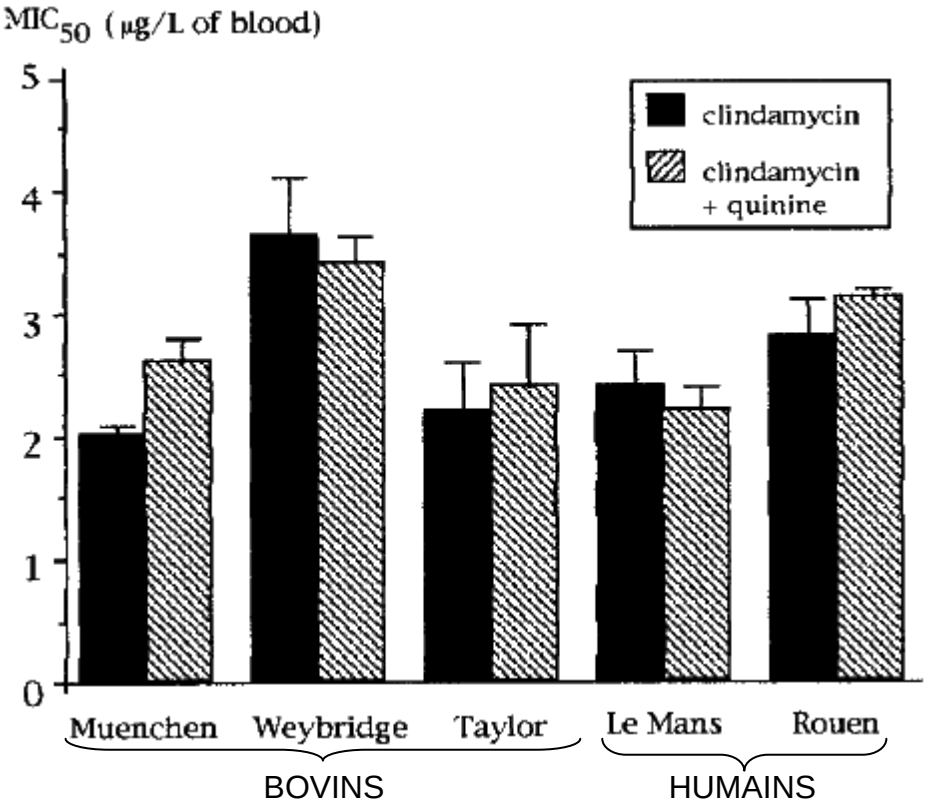


Figure 23 : CMI_{50} de clindamycine et de l'association de clindamycine et de quinine. [25]

b) En pratique

L'imidocarbe n'a pas d'AMM pour le traitement humain et reste donc exclusivement utilisé chez les bovins.

Des études réalisées sur hamsters ont montré que la combinaison de clindamycine (Dalacine®) et de quinine (Surquina®) se révèle efficace sur le traitement de babésiose. [26]

Ce traitement, d'une durée de sept à dix jours, consiste en une administration de quinine par voie orale à la posologie de 650 mg, trois fois par jour et de clindamycine 300 à 600 mg en intraveineuse trois à quatre fois par jour. [21 ; 26 ; 27]
Cependant, des échecs avec réapparition des parasites sanguins ont été observés deux semaines après la fin du traitement, notamment chez des sujets fragilisés (immunodéprimés, splénectomisés). [26]

Il nous semble intéressant de rappeler la conclusion de l'étude citée précédemment sur l'utilisation de la quinine.

Suite à la rechute de l'infection, un deuxième traitement est administré avec quinine à la même posologie et azithromycine par voie orale dosée à 500 mg, deux fois par jour.
Après ce nouveau traitement, la clairance totale est observée. [26]

Ce cas nous montre l'efficacité du macrolide face aux protozoaires, notamment grâce à sa bonne pénétration tissulaire et à sa longue demi-vie.

Face aux échecs du traitement cité ci-dessus, le traitement de choix face à une babésiose humaine due à *Babesia divergens* est une combinaison d'azithromycine (Zithromax®) et d'atovaquone (Wellvone®) par voie orale.

Le protocole d'administration, pour un traitement de sept jours, diffère selon l'âge du malade :

- adulte : atovaquone à 750 mg toutes les douze heures
  + azithromycine à 500 mg le premier jour puis 250 mg les jours suivants.

- enfants : atovaquone à 20 mg/kg (max 750mg/dose) toutes les douze heures
  + azithromycine à 10 mg/kg (max 500mg/dose) le premier jour puis 5 mg/kg (max 250 mg/dose) les jours suivants.

L'azithromycine est ici utilisé hors AMM. [28]

Ce traitement a une efficacité, sur l'éradication du parasite, légèrement supérieure à celle du traitement combinant quinine et clindamycine (figure 24).

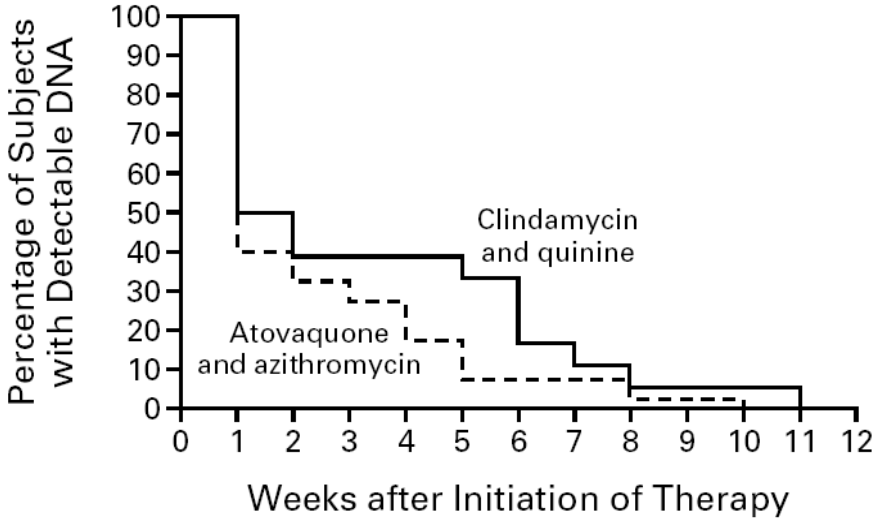


Figure 24 : persistance de l'ADN du parasite *Babesia* détecté par PCR dans le sang de malades traités pendant sept jours par clindamycine + quinine ou par atovaquone + azithromycine. [27]

c) Contre-indications

Avant l'administration du traitement, il est nécessaire de détecter les contre-indications des médicaments utilisés :

<u>- azithromycine</u> : appartenant à la famille des macrolides, il est contre-indiqué de l'associer à un traitement par vasoconstricteurs et agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle pour éviter l'apparition d'un syndrome d'ergotisme, et au cisapride pour prévenir l'apparition de troubles cardiaques graves.

<u>- quinine</u> : cette molécule possède une toxicité cardiaque (bradycardie avec allongement QT) et ne doit donc pas être donné à un malade présentant un trouble de la conduction intra ventriculaire.

d) Effets indésirables

Les différents traitements que nous venons d'étudier possèdent des effets indésirables plus ou moins importants et plus ou moins fréquents.

Le traitement par clindamycine et quinine peut provoquer des troubles digestifs comme diarrhées, gastralgies, vomissements. De plus, la quinine est responsable de l'apparition d'acouphènes, de vertiges, de troubles visuels, d'hypoacousie et dans de rares cas de convulsions. Ces effets indésirables disparaissent trois à quatre jours après le début du traitement. [28]

Le traitement par azithromycine et atovaquone peut engendrer des troubles digestifs (nausées, gastralgies, vomissements, diarrhées, flatulences). De même, des céphalées et insomnies peuvent apparaitre. D'autres effets secondaires sont plus rares comme des vertiges, asthénie ou prurit. [28]
La liste des principaux troubles observés figure dans le tableau XIV.

Symptom	Atovaquone and Azithromycin (N=40)	Clindamycin and Quinine (N=18)
	percent of subjects	
Start of therapy		
Fever	92	94
Fatigue	92	89
Sweats	80	89
Muscle aches	80	83
Headache	78	83
Chills	75	89
Anorexia	75	83
Neck stiffness	52	44
Emotional lability	52	44
Cough	50	50
Nausea	45	61
Joint pain	45	61
Sore throat	38	17
Vomiting	20	22
Conjunctivitis	12	6
Joint swelling	10	11
Splenomegaly	2	6
During therapy†		
Diarrhea	8	33‡
Tinnitus	0	39§
Decreased hearing	0	28§
Rash	8	11
Vertigo	2	17

Tableau XIV : comparaison des symptômes et effets indésirables chez des malades traités par atovaquone + azithromycine et clindamycine + quinine. [27]

En plus du traitement antiparasitaire, il est utile de traiter les symptômes aigus du malade pour réduire la fièvre, les douleurs,… Il peut également être utile de mettre en place une ventilation assistée dans les cas les plus graves.

Nous venons d'étudier les traitements à mettre en place dès le diagnostic de la maladie. Dans la suite de notre travail, nous allons rechercher les différentes méthodes de prévention pour réduire le risque de contamination par *Babesia*.

III 4 3. Prévention

La prévention est un élément primordial à développer et à privilégier pour éviter toute contamination.
Elle se divise en deux parties : la prévention primaire (éviter l'exposition) et la prévention secondaire (dépistage pour révéler l'atteinte le plus rapidement possible)

a) Prévention primaire

Mesure de protection mécanique

C'est une méthode très simple à mettre en place en premier lieu. Elle vise à esquiver les piqûres de tiques.

Pour cela, les zones à tiques et notamment les zones d'endémie de babésiose doivent être évitées (surtout entre mai et octobre).
Une protection vestimentaire doit être mise en place lors de promenades ou de trajets dans les endroits fréquentés par les tiques. Il est donc nécessaire de porter des vêtements couvrants tels que pantalon (à insérer dans les chaussettes), manches longues, gants et éventuellement chapeau.

Utilisation de répulsifs

Les répulsifs sont des substances chimiques destinées à repousser les insectes et arthropodes. Il existe des répulsifs naturels et des répulsifs de synthèse qui étaient initialement conçus pour les moustiques.

- répulsifs naturels, d'origine végétale : ce sont des huiles essentielles qui ont une efficacité répulsive de courte durée. La principale huile essentielle utilisée dans cette indication est la citronnelle.

- répulsifs de synthèse :

- DMP (diméthylphtalate), découvert en 1929.

Son efficacité est limitée car elle n'excède pas une heure et demie. La molécule est peu résistante à la chaleur (son efficacité est divisée par dix entre 23°C et 40°C). Sa concentration optimale est de 40 %. À forte concentration, le produit est irritant et provoque des brûlures oculaires et muqueuses.

- EHD (ethylhexanediol), découvert en 1935.

Comme pour le DMP, la durée de protection est courte (seulement deux heures). Son efficacité est limitée en atmosphère sèche et chaude. Il provoque lui aussi des réactions d'irritation à forte concentration.

Ces deux produits sont peu utilisés et déconseillés par l'AFSSAPS. A l'inverse, les quatre molécules suivantes sont couramment employées.

- DEET (diethyltoluamide), découvert en 1953.

C'est l'insectifuge de référence. Il assure une protection moyenne de quatre heures et reste stable à la chaleur, à la sudation, à l'aspersion et à l'abrasion. Cependant, il existe une toxicité par absorption cutanée (30% du produit) avec des réactions cutanées (urticaire ou dermite de contact) et dans de rares cas des effets indésirables neurologiques (convulsions, ataxie,…).

Le DEET est contre-indiqué chez les enfants de moins de trente mois et chez les sujets ayant des antécédents de convulsion.
Il peut être utilisé sur les vêtements pour une protection de quatre à six semaines.

- IR 35/35 (N-butyl, N-acétyl-3 éthylaminopropionate).

La protection est assurée pendant quatre heures. Il est contre-indiqué avant trente mois mais a l'avantage de pouvoir être utilisé chez les femmes enceintes.

- Perméthrine.

C’est un répulsif de contact qui s’utilise exclusivement sur les vêtements. Son efficacité dure plusieurs semaines et résiste à quelques lavages. Cependant, il ne doit pas être utilisé de manière quotidienne au vue de sa toxicité cutanée et environnementale. [11 ; 29]

- KBR 3023 (picardine).

Son efficacité est similaire à celle du DEET. Cependant, ce produit reste mal connu, notamment au niveau des réactions secondaires à son utilisation. C’est pourquoi l’AFSSAPS ne recommande pas son utilisation.

Dans le bulletin épidémiologique de juin 2006, l’AFSSAPS transmet ses recommandations quant à l’utilisation des répulsifs de synthèse (tableau XV).

Il existe des précautions d’emploi à respecter : éviter le contact avec les yeux et les muqueuses, ne pas faire plus de trois applications par jour, ne pas appliquer sur des lésions cutanées étendues et ne pas utiliser chez les sujets ayant des antécédents d’allergie cutanée ni chez les enfants de moins de trente mois. [30]

Produits répulsifs bénéficiant d'un avis favorable du groupe d'experts de l'Afssaps			
Catégorie d'âge	**Substance active**	**Concentrations**	**Exemple de formulations commerciales**
de 30 mois à 12 ans	Citriodiol[1]	30 à 50 %	*Mosiguard (spray)*
	IR 3535	20 à 35 %	*Akipic (gel)[3], Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion), Cinq sur cinq Tropic lotion[4]*
	DEET[2]	20 à 35 %	*Mouskito Tropic[5] (spray ou roller), Mouskito Travel[5] stick*
>12 ans	Les mêmes substances que pour la catégorie précédente	Aux mêmes concentrations sauf pour le DEET : de 30 à 50 %	Tous ceux cités plus haut + *Insect écran peau adulte (gel ou spray), King, Mouskito Tropical spray[5], Repel insect adultes*
Femmes enceintes	IR 3535	20 à 35 %	*Akipic (gel), Duopic lotion adulte, Mouskito (spray ou roller), Prebutix zones tropicales (gel ou lotion) Cinq sur cinq tropic lotion*

[1]Sauf si antécédents de convulsions.
[2]Sauf si antécédents de convulsions ; éviter les contacts du *diéthyl toluamide (DEET)* avec les plastiques, vernis, verres de montres et lunettes, attention, le DEET diminue l'efficacité des crèmes solaires (environ 1/3).
[3]Le fabricant le recommande à partir de 4 ans.
[4]Le fabricant le recommande à partir de 36 mois.
[5]Le fabricant le recommande à partir de 5 ans.

Tableau XV : produits ayant reçu un avis d'utilisation favorable de la part de l'AFSSAPS. [30]

Vaccination

Il n'existe actuellement aucun vaccin humain dirigé contre les *Babesia*.

b) Prévention secondaire

Cette prévention repose sur la recherche de la tique et son retrait le plus rapidement possible.

Recherche de la tique

Suite à un risque d'exposition, il est recommandé de faire une inspection méticuleuse de la totalité du corps.

La piqûre de tique passe facilement inaperçue car elle est totalement indolore (dû au relargage de substances anesthésiantes et anti-inflammatoires par les glandes salivaires de la tique) et les nymphes, forme la plus fréquente qui se fixe à l'homme, sont de petite taille.

Il faut particulièrement insister sur les zones préférentielles des tiques (les aisselles, l'aine, le nombril, le cuir chevelu, les plis du genou) comme nous le montre la figure 25.

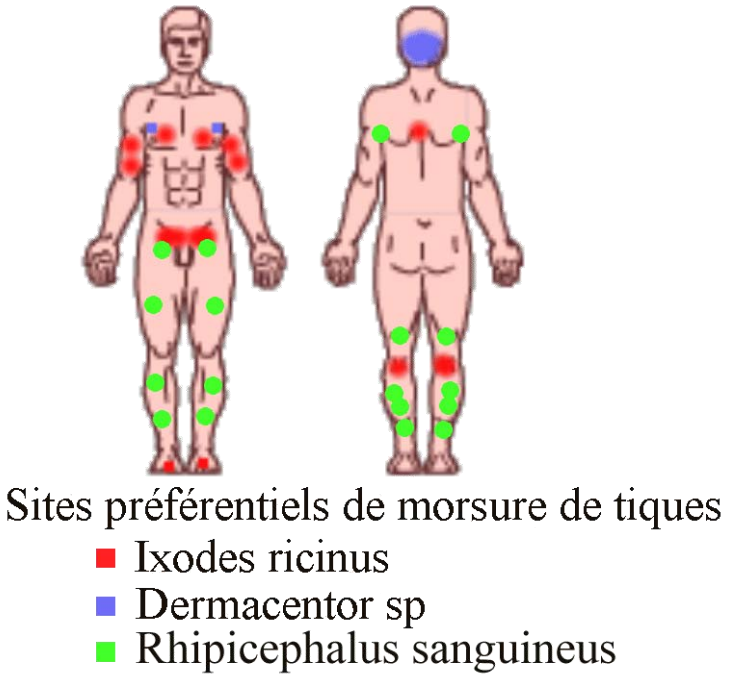


Figure 25 : schématisation des zones corporelles à haut risque de morsure de tiques. [52]

Retrait rapide de la tique

Lorsqu'une tique est détectée sur la peau, il est indispensable de la retirer le plus rapidement possible. En effet, la transmission des éventuels pathogènes par la tique s'effectue après douze heures de fixation ; à partir de soixante-douze heures, le taux de transfert des germes s'approche de cent pour cent. [8]

Lors de l'extraction de la tique, il faut bien veiller à retirer le corps ainsi que les pièces buccales insérées dans la peau. Pour cela, il faut utiliser une pince à épiler désinfectée ou un tire-tique qui est l'outil idéal (photo 12).
L'utilisation de produit chimiques dans le but d'endormir la tique tels que l'éther, l'alcool,… est à proscrire. En effet, ces produits provoque une régurgitation de la tique avec transmission rapide des pathogènes.

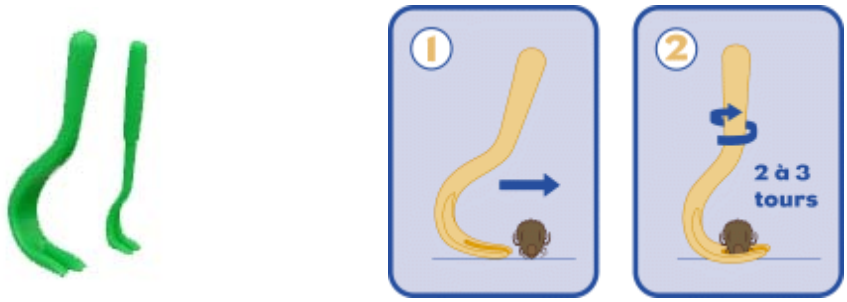


Photo 14 et figure 26 : le tire tique et sa méthode d'utilisation.

Il existe deux tailles de tire-tique, en fonction de la taille de la tique à retirer.
Il doit être engagé entre le corps et le rostre de la tique, de préférence sur le côté de la tique. Puis, il faut effectuer des mouvements de rotation (dans le sens inverse des aiguilles d'une montre) jusqu'au décrochement du parasite. Enfin, par un système de levier, on l'extrait définitivement. [8]

IV. La rate et son rôle dans la résistance aux infections

Une des fonctions principale de la rate est d'éliminer les érythrocytes fragilisés, notamment par l'âge.

IV 1. Physiologie

La rate est un organe allongé, encapsulé pesant environ 150 grammes chez les adultes. Elle se situe dans la partie gauche de la cavité abdominale entre le fundus de l'estomac et le diaphragme (Figure 27)'. Elle reçoit beaucoup de sang par l'artère splénique, branche du tronc cœliaque.

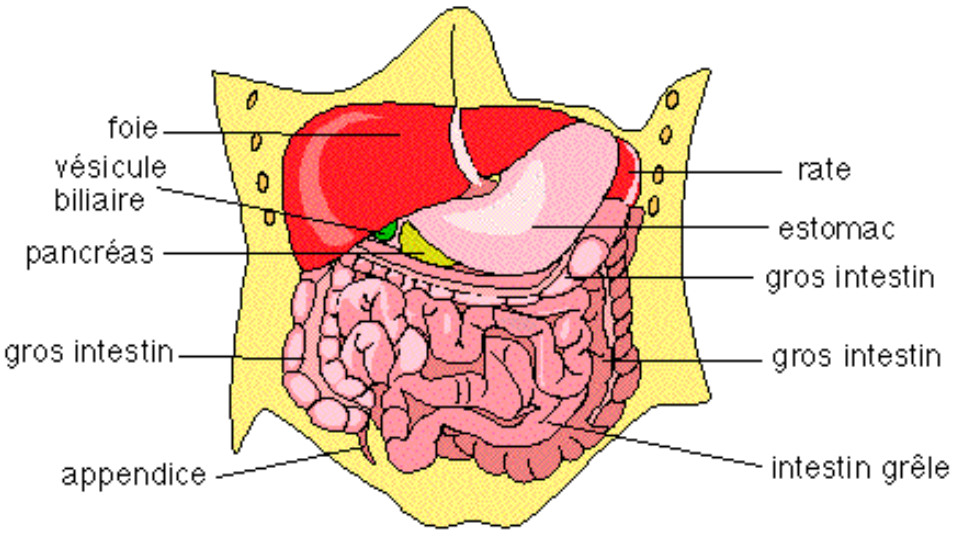


Figure 27 : la cavité abdominale de l'homme [53]

Elle contient une grande quantité de tissu lymphoïde qui participe aux réponses immunitaires. La rate joue également un rôle dans la filtration du sang afin de le nettoyer des globules rouges endommagés ou vieillissants. De plus, la rate permet de stocker environ un tiers des plaquettes de l'organisme pour les garder en réserve. [31 ; 32]

La rate est constituée de deux tissus : la pulpe blanche et la pulpe rouge.

IV 1 1. Pulpe blanche

Plusieurs branches de l'artère splénique pénètrent dans la rate par le hile et se ramifient en artères trabéculaires.
Celles-ci, par leur ramification, forment les artères centrales entourées par une gaine périartérielle de tissu lymphoïde qui constituent la pulpe blanche de la rate. Les artères centrales se divisent finalement en artérioles pénicillées. Nous observons également dans cette pulpe, des nodules lymphoïdes (et leurs centres germinaux) constitués de lymphocytes B.

Les monocytes présents dans ces vaisseaux traversent la gaine et se transforment en macrophages qui se déplacent ensuite vers la pulpe rouge. [31 ; 32]

IV 1 2. Pulpe rouge

Elle entoure la pulpe blanche et forme trois quarts du volume splénique. Celle-ci est formée de nombreux vaisseaux tortueux de gros calibres, appelés sinus spléniques, intercalés avec des cordons spléniques. Dans les interstices, se retrouvent des lymphocytes, des macrophages et les globules rouges ayant subi une extravasation. [31 ; 32]

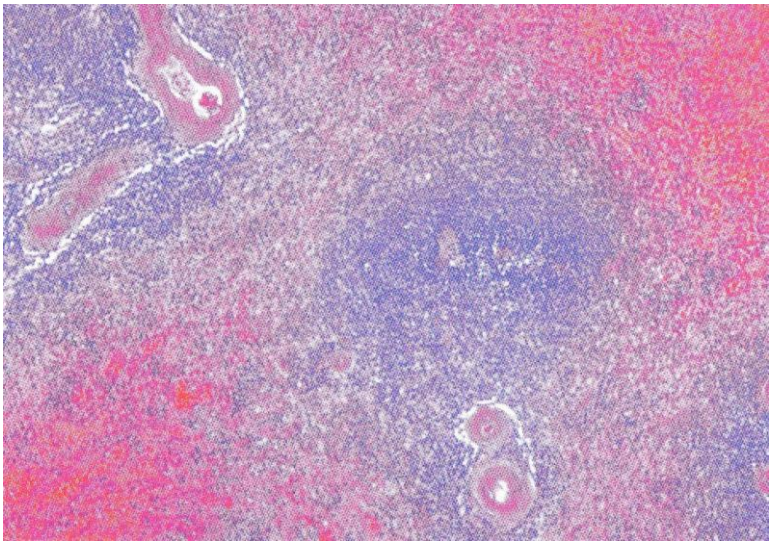


Photo 15 : microphotographie à faible grossissement de la rate montrant des zones de pulpe blanche (colorées en bleu) et des zones de pulpe rouge (colorées en rouge). [31]

VI 2 2. Mécanisme d'action

La fonction de filtration du sang par la rate repose sur la structure de la pulpe rouge et sur la grande population de macrophages qui contrôlent la qualité des cellules sanguines qui la traversent.

Les globules rouges pénètrent dans la rate par l'artère splénique et suivent un trajet le long des différentes ramifications citées ci-dessus. Durant leur parcours, les érythrocytes entrent en contact avec les cellules de défense immunitaire dans les sinus spléniques et sont détruits lorsqu'ils sont anormaux ou endommagés. [31]
Les macrophages de la rate détruisent les globules rouges vieillis ou fragilisés à raison de 2,41 millions par seconde. [32]

Les produits de dégradation (comme la bilirubine formée au cours de la dégradation de l'hémoglobine) sont déchargés dans le sang de la veine splénique et vont directement au foie où ils sont sécrétés dans la bile. [31]

Les cellules normales retournent dans la circulation générale à travers les fentes intercellulaires de la paroi des sinus spléniques. Enfin, le sang est drainé à travers une ramification de veines et finalement retourne dans la circulation générale par la veine splénique. [31 ; 32]

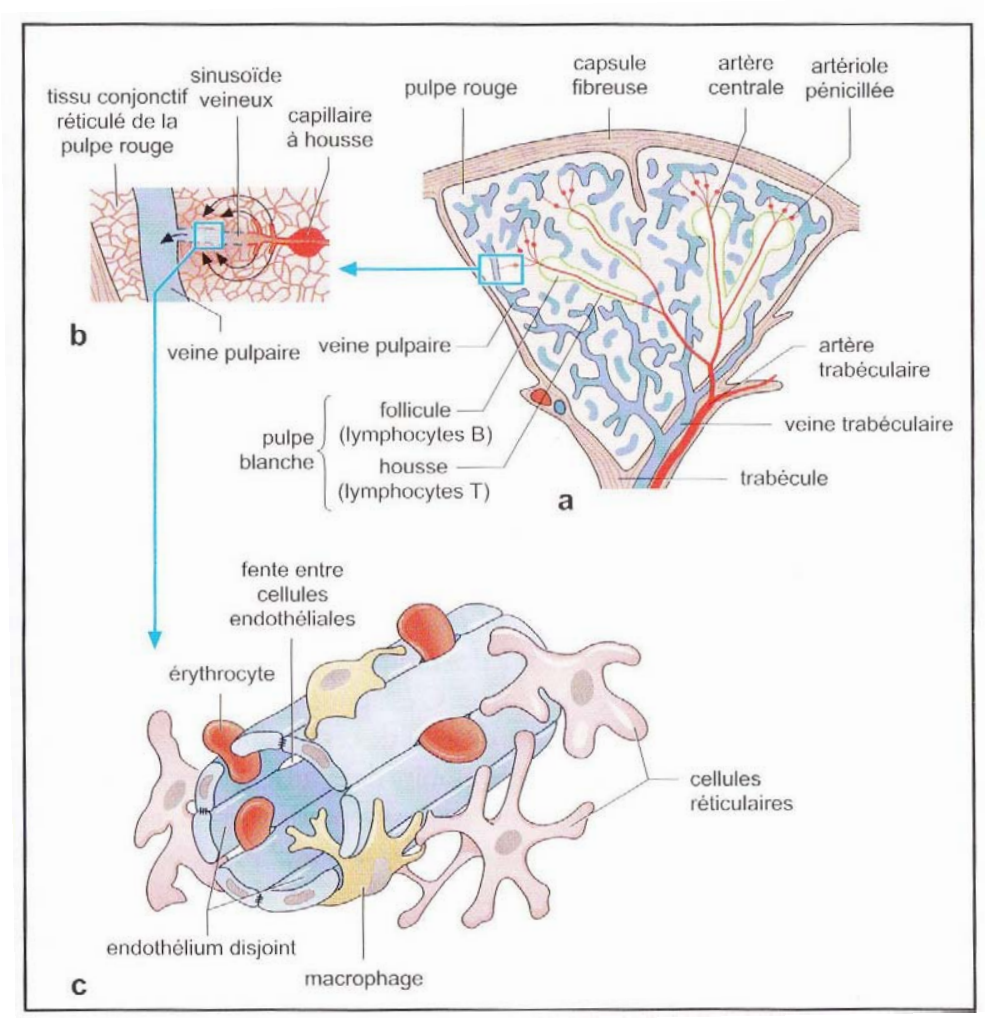


Figure 28 : Schéma à grossissements progressifs de la structure de la rate [32]

a : le faible grossissement permet de repérer la capsule, les trabécules, ainsi que la pulpe blanche et la pulpe rouge avec leur organisation différente par rapport aux vaisseaux.

b : en augmentant le grossissement, on démontre l'organisation vasculaire de la pulpe rouge.
c : ce détail de la pulpe rouge montre le passage des érythrocytes forcés de rejoindre la lumière des capillaires sanguins en s'insinuant à travers les fentes de l'endothélium.

Nous avons observé dans notre étude que la babésiose humaine due à une babésiose bovine touche essentiellement les sujets splénectomisés. Comme nous l'avons décrit précédemment, la rate joue un rôle dans la filtration du sang.

Dans la figure 29, nous pouvons constater le rôle de la rate dans l'élimination ou à l'inverse le maintien du parasite dans l'organisme.

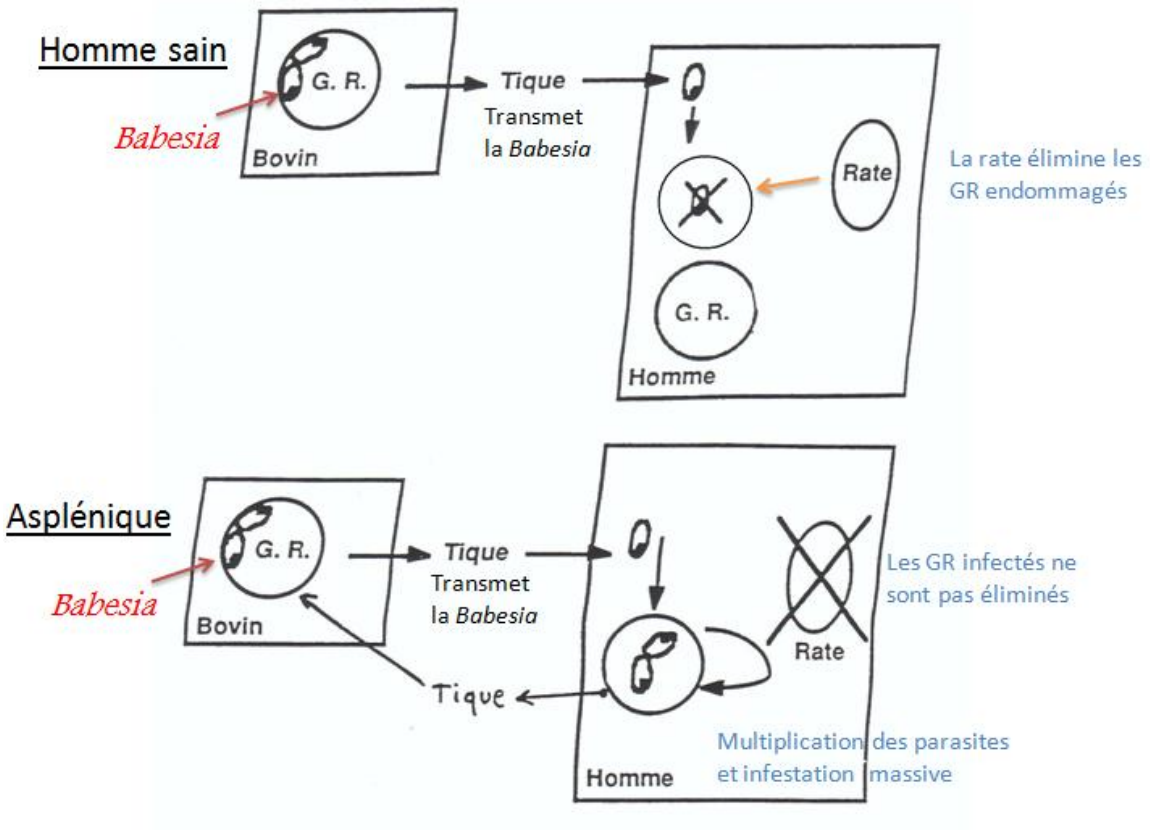


Figure 29 : Infection de l'homme par *Babesia divergens*.

En 2003, 250 000 sujets splénectomisés ont été dénombrés. On compte environ 6000 à 9000 splénectomies par an (dont 50 % d'adultes). L'absence de rate expose les sujets à un risque infectieux élevé. Les décès suite à une infection grave chez les splénectomisés sont d'environ 1,5 %.

La prise en charge de ces patients a été étudiée lors d'une réunion d'expert en 2003. Ainsi, l'information aux patients par le personnel médical est primordiale, notamment dans la description des premiers signes d'une infection et les consignes concernant le traitement précoce des infections. Il est aussi important de leur décrire les situations à risque d'infection comme d'éventuelles morsures, piqûres…
Les vaccinations recommandées doivent être surveillées. [54]

Nous venons d'étudier l'expression de la babésiose chez l'homme ainsi que son traitement. Nous allons maintenant étudier deux cas cliniques qui se sont révélés dans les années soixante dix et dans les années quatre-vingt dix.

V Etude de cas cliniques

1 Cas d'Ecosse [33]

Le cas clinique que nous allons étudier concerne un homme de trente-quatre ans vivant en Ecosse.

Son historique médical révèle qu'en décembre 1974, une maladie de Hodgkin a été diagnostiquée. Il a été traité par irradiation (au télécobalt) et par une splénectomie.
Son état était stabilisé jusqu'en août 1977 où il a subi une rechute, traitée à nouveau par irradiation.

C'est en août 1978 qu'il a été admis à l'hôpital de Raigmore suite à trois jours de fatigue, malaise général, vomissements, diarrhées et diminution de production d'urines (foncées).

A son admission, sa peau était rouge et ses conjonctives ictériques.

L'examen clinique et biologique a révélé :

- une pulsation à 120 bpm
- une pression artérielle à 130/80 mmHg
- une anémie normochromique avec l'hémoglobine à 8,9 g/dL qui a chuté dès le premier jour à 7,3 g/dL (N = 12-15 g/dL)
- les leucocytes à 19 400 / mm^3 (N = 4000-10 000 / mm^3)
- la vitesse de sédimentation a montré une hémolyse importante
- dans le sérum : bilirubine à 95 µmol/L (N < 17 µmol/L)
  potassium à 4,8 mmol/L (N = 3,5-4,5 mmol/L)
  créatinine à 501 µmol/L (N= 60-115 µmol/L)

L'étalement d'une goutte sanguine a mis en évidence une forte infestation des érythrocytes par des parasites intracellulaires.

Le malade a alors été transfusé avec un concentré de globules rouges. Sa fonction rénale devait être attentivement surveillée.
Un traitement intensif par des anti-malariques a été mis en place avec quinine en IV suivi d'injections intraveineuses de chloroquine associées à pyrimethamine par voie orale.
Grâce à ce traitement, son état s'est amélioré avec une baisse de la parasitémie.

Cependant, sa fonction rénale s'est progressivement altérée nécessitant le transfert du patient dans un autre hôpital pour effectuer des hémodialyses. Suite à deux hémodialyses, des problèmes cardiaques se sont développés, notamment un épanchement cardiaque. Malgré l'aspiration de 500 millilitres de liquide, l'état s'est détérioré conduisant au décès du malade.
Cette issue a été attribuée à une tamponnade cardiaque due à l'épanchement péricardique qui a compressé les cavités cardiaques.

A l'autopsie, la cavité péricardique contenait des caillots de sang et du liquide sanguin. De plus, le patient présentait une pneumonie urémique et une pleurésie. Le rein présentait une nécrose tubulaire aiguë.

Pour déterminer la nature du parasite sanguin, quatre millilitres de sang (hépariné sur EDTA) ont été envoyés à l' « Agriculture Research Institute » de Compton.
L'échantillon a été inoculé par voie intraveineuse et sous-cutanée à des bovins splénectomisés. Après sept jours, l'étude du sang a décelé la présence importante de *Babesia divergens*. Des tests sérologiques effectués par la suite ont permis de confirmer le diagnostic d'une babésiose humaine à *Babesia divergens*.

2 Cas fatal au Portugal [34]

Ce cas clinique que nous allons étudier concerne un homme de soixante-six ans admis dans un hôpital de Lisbonne en février 1998 après une semaine de fièvre (entre 39 et 40°C) accompagnée de douleurs abdominales, anorexie et nausées.
Quatre jours avant son admission à l'hôpital, il a reçu un traitement par ciprofloxacine et métronidazole sans amélioration.

Le patient était un ancien officier des forces armées britanniques vivant dans une région rurale du Portugal depuis 1991. Avant sa retraite, il a beaucoup voyagé et vécu plusieurs années en Asie du Sud Est.
Six semaines avant le début de la maladie, il a voyagé en Floride et en Grande Bretagne.

<u>Historique médical</u> : en 1987, il a souffert d'un ulcère associé à un saignement intense nécessitant une gastrectomie et une splénectomie. Il a également eu un infarctus en 1984.

A son admission à l'hôpital, le patient était éveillé sans aucun signe de détresse. Son pouls était à 88 bpm, sa pression artérielle de 120/75 mmHg. D'autres examens cliniques ont révélé un ictère sclérotique.
Les examens de laboratoire ont montré :
- hémoglobine = 14,3 g/dl (N = 12-15 g/dL)
- hématocrite = 42% (N = 37- 47%)
- leucocytes = $9x10^3$ cellules/mm^3 (4000-10 000/mm^3)

Les analyses d'urines ont révélé la présence de protéines et une hématurie.
L'étalement sanguin effectué à l'admission a suggéré une infection par *Plasmodium*. Cependant, face au contexte clinique atypique de la malaria, un second avis a été demandé. La babésiose a alors été diagnostiquée quatre jours après l'admission du malade à l'hôpital. Sur le frottis sanguin, une haute parasitémie (30%) a été découverte (photo 16).

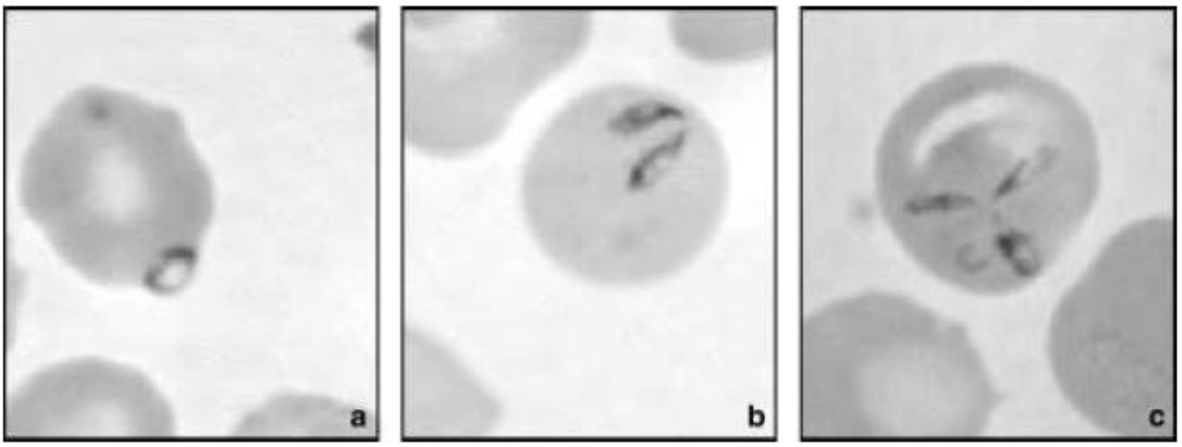


Photo 16 : Frottis sanguin d'érythrocytes parasités (grossissement x2500)
A = forme annulaire
B = double poire
C = croix de « Malte »

Une analyse d'ADN a ensuite été recommandée pour définir quelle *Babesia* était en cause. L'agent ainsi incriminé était *Babesia divergens*.

Un traitement a été immédiatement mis en place :
- quinine par voie orale, 600 mg, trois fois par jour
- clindamycine en IV, toutes les six heures
- et vibramycine, 100 mg, deux fois par jour.

Le jour même, le taux d'hémoglobine a chuté de 14,3 à 10,4 g/dL provoqué par une hémolyse sévère. Par la suite, le malade présenta un saignement gastro-intestinal sévère nécessitant une transfusion sanguine.

Au septième jour de son admission, le malade est devenu de plus en plus dyspnéique avec hypoxie et hypotension requérant une ventilation mécanique et l'utilisation de vasopresseurs. La radiographie pulmonaire a mis en évidence un syndrome de détresse respiratoire.

Après six jours de traitement, la parasitémie était toujours élevée. Ainsi, au dixième jour, une exsanguino transfusion a due être mise en place. Grâce à ce traitement, la parasitémie et la leucocytose ont été diminuées de manière significative, l'oxygénation et la fièvre se sont améliorées.

Cependant, sa fonction rénale s'est progressivement détériorée, le patient a donc été transféré dans un hôpital de Londres pour subir des dialyses. Malgré ce traitement, le patient est décédé quatre semaines plus tard des suites d'une insuffisance rénale et d'une hémolyse intense (complications communes des babésioses humaines dues à *B. divergens*).

Ces deux cas cliniques nous montre qu'une splénectomie est le facteur de risque le plus important face à ces infections. Nous constatons également que l'étude de l'historique du patient, tels que les voyages ou les antécédents de piqûres de tiques, est primordial dans le diagnostic (notamment pour exclure la malaria).

Conclusion

Dans notre étude, nous avons mis en évidence le risque encouru par l'homme face à la babésiose de souche bovine.
Nous avons tout d'abord étudié le parasite et son vecteur. On dénombre soixante-treize *Babesia* dont une dizaine affecte les animaux domestiques. Ce sont des hémoparasites et seuls deux ont révélé une importance dans notre sujet : *Babesia bovis* et *Babesia divergens*. Ces deux protozoaires sont les agents infectants des bovins.

L'étude du vecteur qu'est la tique nous a permis de comprendre la répartition géographique et l'épidémiologie saisonnière de cette maladie touchant les bovins. Les tiques responsables décrites dans les ouvrages sont : *Ixodes ricinus* et *Boophilus spp*. L'étude de leur cycle a révélé des différences expliquant leur rôle distinct dans cette zoonose émergente. En effet, *Boophilus spp* ne peut piquer les humains et de ce fait, ne peut transmettre cette maladie aux hommes.

Notre deuxième partie a traité de l'effet pathogène du parasite chez le bétail. Les symptômes ainsi décrits sont caractéristiques de la maladie et doivent être traités le plus rapidement possible. Les traitements décrits sont exclusivement réservés à un usage vétérinaire et nécessite un délai viande et lait à respecter.
Nous avons mis en évidence l'intérêt de la prophylaxie dans cette maladie. Ainsi, il nous a semblé utile de rappeler les modalités d'utilisation des antiparasitaires externes conseillés chez le bétail.
Cette maladie représente un intérêt économique majeur face à la perte de bovins et à la baisse de production laitière. C'est pourquoi un code sanitaire a été mis en place pour sécuriser l'exportation de bétail.

Enfin, dans la dernière partie, nous avons traité de la babésiose chez l'homme. L'étude épidémiologique a révélé une distribution complexe de cette maladie. Les Etats-Unis sont fortement touchés par la babésiose humaine mais ne concerne que les babésiose d'origine murine. Quant à la babésiose humaine d'origine bovine, elle concerne plusieurs pays tempérés en majorité dans l'Union Européenne. Les différentes études analysées ont révélé quelques deux cents cas.
Cette zoonose s'exprime chez les individus splénectomisés et entraine un risque vital évident pour le malade. Elle entraine des symptômes importants pouvant être

confondus avec le paludisme. Il est donc indispensable de faire une recherche de parasite dans le sang.

Face à la gravité de la maladie, le traitement doit être mis en place rapidement. Malgré les études, aucun protocole définitif n'a pu être déterminé. La prévention reste le meilleur moyen de lutte chez les sujets splénectomisés. Nous avons donc cité les méthodes de prévention notamment les différents répulsifs conseillés par l'AFSSAPS.

Face au risque létal de la babésiose humaine à *B. divergens*, la prise en charge des patients ayant subi une splénectomie doit être complète et suivie par les professionnels de santé.

Il existe actuellement des vaccins à visée vétérinaire contre certaines souches de *Babesia* mais aucun contre *B. divergens*. Aucun vaccin n'a pu être découvert pour les Hommes.

Le rôle du pharmacien dans cette pathologie réside essentiellement dans le conseil au patient et notamment concernant la prise en charge lors d'une piqûre de tique.

Références

Bibliographie

1- FRUSTIN M. Rôles des tiques dans la transmission de la Babésiose chez l'homme et chez le chien. Thèse de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologique de Nancy. Septembre 1994. 88p. 40-44, 62-70.

2- DELAUNAY C. Analyse in vitro des interactions érythrocytes de mouton par *Babesia divergens*. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. Octobre 2005. 99p. 17-38.

3- REBAUD A. Eléments d'épidémiologie de la babésiose bovine à *Babesia divergen*s dans une clientèle des monts du Lyonnais. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon. Janvier 2006. 94p. 13-41.

4- EUZEBY J, BOURDOISEAU G, CHAUVE Cl-M. Dictionnaire de parasitologie médicale et vétérinaire. Ed Tec & Doc, Paris, 2005, 492p. 49-51.

5- OIE. Manuel des tests de diagnostic et des vaccins pour les animaux terrestres. Volume 2. 6ème éd., Paris, OIE, 2008. 564-573.

6- FREDERIC E. Babésiose bovine à *Babesia divergens*, étude d'un cas d'émergence en Corrèze. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes. 2005. 115p. 5-27.

7- ACHA P., SZYFRES B. Zoonoses et maladies transmissibles à l'homme et aux animaux. Volume 3. OIE, 2005. 8-11.

8- WERY M. Protozoologie médicale. Ed De Boeck, 1995. 276p.

9- Institut de l'élevage. Maladies des bovins. 4ème éd., Ed France Agricole, 2009. 797p. 106 ; 152-153

10- PEREZ-EID C, Les tiques : identification, biologie, importance médicale et vétérinaire. Ed Lavoisier Tec & Doc, Paris, 2007. 394p.

11- OGUZ E. Maladie de Lyme : épidémiologie nationale et internationale, prévention actuelle et prospective. Thèse de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologique de Nancy. 2008. 154p. 11-15 ; 136-141

12- PFAFF A. Cours de parasitologie, 2007. 55-62

13-GAUCHARD F., HATTENBERGER A-M. Rapport sur l'évaluation du risque d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique. AFFSA, 2005. 29-32.

14- HOMER M., AGUILAR-DELFIN I., TELFORD S., KRAUSE P, PERSING D. Babesiosis. Clinical microbiologie reviews, Volume 13, Numéro 3, 2000. 451-469.

15- LEFEVRE P-C., BLANCOU J., CHERMETTE R. Principales maladies infectieuses et parasitaires du bétail : Europe et régions chaudes. Volume 2 : Maladies bactériennes, Mycoses, Maladies parasitaires. Ed Tec & Co, Paris, 2003. 1761p. 1569-1581.

16- Anonyme. Carbesia : Le piroplasmicide. Plaquette réalisée par la société Schering-Plough Vétérinaire.

17- RODHAIN F., PEREZ C. Précis d'entomologie médicale et vétérinaire. Ed Maloine, Paris, 1985. 452p. 362-364.

18- FONTUGNE C. Interactions immunitaires hôtes-tiques : des mécanismes aux applications. Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. 2002. 73p. 51-54.

19- ZINTL A., MULCAHY G., SKERRETT H., TAYLOR S., GRAY J. *Babesia divergens*, a Bovine Blood Parasite of Veterinary and Zoonotic Importance. Clinical Microbiology Reviews, Vol. 16, No 4. 2003. 622-636

20- MYLONAKIS E. When to Suspect and How to Monitor Babesiosis. American Family Physician, Vol 63, No 10, 2001. 1969-1973.

21- VANNIER E. , KRAUSE P-J. Update on babesiosis. Interdisciplinary perspectives on Infectious Diseases , 2009. 9p.

22- KRAUSE P., McKAY K., GADBAW J., CHRISTIANSON D., CLOSTER L., LEPORE T., et *al.* Increasing health burden of human babesiosis in endemic sites. The American journal of tropical Medicine and Hygiene , 2003, Vol. 68 No 4. 431-436.

23- HUNFELD K-P., LAMBERT A., KAMPEN H., ALBERT S., EPE C., BRADE V., et *al* . Seroprévalence of *Babesia* infections in Humans exposed to ticks in Midwestern Germany. Journal of Clinical Microbiologie, Vol 40, No 7, 2002. 2431-2436.

24- EUZEBY J. La spécificité parasitaire et ses incidences sur l'étiologie et l'épidémiologie des parasitoses humaines d'origine zoonosique. Ed. Fondations Mérieux, Lyon, 1997. 153p. 97-100.

25- BRASSEUR P., LECOUBLET S., KAPEL N., FAVENNEC L., BALLET JJ. In vitro evaluation of drug susceptibilities of *Babesia divergens* isolates. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Vol. 42 No 4, 1998. 818-820.

26- SHIH CM., WANG CC. Ability of Azithromycin in combination with Quinine for the elimination of Babesial infection in Humans. American journal of tropical Medecine and Hygiene, Vol. 59 No 4, 1998. 509-512.

27- KRAUSE P., LEPORE T., SIKAND V., GADBAW J., BURKE G., TELFORD S., et *al.* Atovaquone and Azithromycine for the treatment of Babesiosis. The New England Journal of Medicine, Vol. 343 No 20, 2000. 1454-1458.

28- DOROSZ P. Guide pratique des médicaments 2006. 26ème éd., Ed Maloine, 2005.
1212-1226.

29- COMBEMALE P. La prescription des répulsifs. Medecine Tropicales Vol 61 No 1. 2001. 99-103.

30- Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire No 23-24 : Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2006. 2006. 159-160.

31- FAWCETT D-W., JENSH R. Histologie, l'essentiel. Ed Maloine, Paris, 1997. 476p. 228-232.

32- FALLER A., SPRUMONT P., SCHUNKE M. Le corps Humain. 5ème éd., Ed De Boeck, 2006.596p. 194-200.

33- ENTRICAN JH., WILLIAMs H., COOK I., LANCASTER W., CLARK JC. Babesiosis in man : a case from Scotland. The British Medical Journal, Vol. 2 No 6188, 1979. p474.

34- CENTENO-LIMA S., DO ROSARIO V., PARREIRA R., MAIA AJ., JONGEJAN F., FREUDENTHAL AM., et *al*. A fatal case of human babésiosis in Portugal : molecular and phylogenetic analysis. Tropical Medicine and International Health, Vol. 8 No 8, 2003. 760-764.

Webographie

35 – Morphologie de *Babesia bovis*
Site : INIA
Disponible en ligne :
http://sian.inia.gob.ve/repositorio/revistas_ci/VeterinariaTropical/vt2602/imagen/guillen_7.gif (consulté le 25 mai 2009)

36- Cellules sanguines infectées par *Babesia bovis*
Site : Queensland primary industries and fisheries within the department of employment, economic devel
Disponible en ligne :
http://www.dpi.qld.gov.au/images/Biosecurity_GeneralAnimalHealthPestsAndDiseases/TickFever-BabesiaBigemina-Organism-250.jpg (consulté le 25 mai 2009)

37 - Erythrocytes parasités par *Babesia divergens*
Site : cdfound
Disponible en ligne : http://www.cdfound.to.it/hTML/camacho4.htm (consulté le 6 juin 2009)

38 - Schéma d'une tique
Site : otom
Disponible en ligne : http://www.otom.com/les_tiques.htm (consulté le 06 juin 2009)

39 - Encrage de la tique sur son hôte
Site : wikipedia
Disponible en ligne :
http://fr.wikipedia.org/wiki/Tique#L.27ancrage_de_la_tique_sur_son_h.C3.B4te (consulté le 7 juin 2009)

40 – Morphologie générale d'une tique
Site : inf'faune
Disponible en ligne : http://www.inf-faune.com/parasitologie/morphologie-acarien.jpg (consulté le 7 juin 2009)

41- photo de *Boophilus*
Site : mon msci
Disponible en ligne : http://www.monmsci.net/~kbaldwin/Acari-Pages/Image6.html (consulté le 15 juin 2009)

42 - Photo de *Boophilus annulatus* adulte
Site : biologie uni-rostock
Disponible en ligne :
http://www.biologie.uni-rostock.de/wranik/socotra/pictures/photos.htm (consulté le 15 juin 2009)

43 - La vie des tiques
Site : Tiques
Disponible en ligne : http://www.tiques.fr/htdocs/vie_tiques.html (consulté le 26 juin 2009)

44- Les effets indésirables de Carbesia
Site : Pharmtox
Disponible en ligne :
http://pharmtox.free.fr/pharmacie/antibacteriens/Piroplasmicides/Cours.pdf (consulté le 11 juillet 2009)

45 – Les antiparasitaires vétérinaires externes
Site : msa-languedoc
Disponible en ligne :
http://www.msalanguedoc.fr/files/msalanguedoc/msalanguedoc_1243589372392_ANTIPARASITAIRES_EXTERNES_V_T_RINAIRES.pdf (consulté le 20 août 2009)

46- Les antiparasitaires externes
Site : Syndicat de l'industrie des médicaments vétérinaires (SIMV)
Disponible en ligne : http://www.simv.org/Publications/Guide-Medicament/P38-39.pdf (consulté le 20 août 2009)

47-Désinsectisation
Site : FRGDS Franche-Comté
Disponible en ligne : http://www.frgds-fc.com/ (consulté le 20 août 2009)

48 - Babésioses humaines
Site : dondesang
Disponible en ligne :
http://www.dondesang.be/IMG/pdf/Les_babesioses_humaines.pdf (consulté le 3 septembre 2009)

49 - Cycle de *Babesia*
Site :dpd-cdc
Disponible en ligne : http://www.dpd.cdc.gov/dpdx/HTML/Babesiosis.htm (consulté le 15 septembre 2009)

50 - Globules rouges parasités par *Babesia* et par *Plasmodium*
Site : Medical Chemical Corporation
Disponible en ligne : http://www.med-chem.com/Para/Prob%20of%20Month/Prob%20of%20Month%2031%20July%2003.htm (consulté le 4 octobre 2009)

51 - Recherche par Immunofluorescence de *Babesia*
Site : labmed
Disponible en ligne :
http://www.labmed.ch/doc/doc_download.cfm?uuid=5E33EF831185B8C4BA92203D8C447A44&&IRACER_AUTOLINK&& (consulté le 4 octobre 2009)

52 - Sites préférentiels de piqûres de tiques
Site : maladie-a-tiques
Disponible en ligne : http://www.maladies-a-tiques.com/Prevention.htm (consulté le 30 octobre 2009)

53 – La cavité abdominale de l'homme
Site : bio-santé
Disponible en ligne : http://www.bio-sante.fr/corps-humain.html (consulté le 8 novembre 2009)

54 - Prévention du risque infectieux chez les patients splénectomisés
Site : internist.org
Disponible en ligne : http://www.internistes.org/IMG/pdf/AL.Splenectomie.Bjn.07.pdf (consulté le 19 novembre 2009)

N° d'identification : 3321

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : Jeudi 10 Juin 2010

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par COLLOT Marie-Elise

Sujet : La babésiose bovine, une zoonose à risque pour l'Homme.

Jury :

Président : Mr GANTZER Christophe, Professeur de microbiologie environnementale à la faculté de Nancy
Directeur : Mr BARADEL Jean-Marie, Docteur ès Sciences Pharmaceutiques

Juges : Mme ULMER Martine, Docteur en pharmacie
Mr BARRAT Jacques, Vétérinaire

Vu,

Nancy, le

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

M. GANTZER — **M. BARADEL**

Vu et approuvé,

Nancy, le 28 MAI 2010

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Le Vice Doyen,

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 7.06.2010

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,
Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

C. CADEVILLE-ATKINSON

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3321

N° d'identification : 3321

TITRE

LA BABESIOSE BOVINE, UNE ZOONOSE A RISQUE POUR L'HOMME.

Thèse soutenue le 10 JUIN 2010

Par Marie-Elise COLLOT

RESUME :

Les *Babesia*, parasites intra érythrocytaires découverts en 1888 par Babes, représentent un risque pour un grand nombre de mammifères. Parmi les soixante-treize espèces dénombrées, notre travail s'est centré sur *B. bovis* et *B. divergens*, parasites des bovins et occasionnellement de l'homme après piqûre de tique.

Chez le bovin, les babésioses sont répandues dans le monde entier. En France, l'incidence de 0,4% par an pose un problème économique par baisse de production laitière et perte de bétail par décès. Depuis le premier cas mortel découvert en 1957 en Yougoslavie, une dizaine de cas de babésioses humaines ont été décrits en France. Cette infection constitue une urgence médicale, surtout chez les sujets splénectomisés, avec apparition d'une défaillance multi viscérale. Elle semble être sous-estimée par sa ressemblance avec la malaria.
Des études ont été réalisées pour trouver un traitement antimicrobien adéquat.
Face à l'épidémiologie de la babésiose humaine, notre travail à souligné le rôle de la rate dans la résistance à la maladie. Avec 250 000 splénectomisés et 6000 à 9000 splénectomies par an, la prise en charge des patients est indispensable.
Les cas cliniques étudiés dans notre travail montrent l'importance du diagnostic et l'urgence dans l'initiation du traitement.

MOTS CLES : Babésiose, bovins, zoonose, splénectomie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mr Jean-Marie BARADEL		**Expérimentale** ☐ **Bibliographique** ☒ **Thème** ☐

Thèmes **1 – Sciences fondamentales** **2 – Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 – Alimentation – Nutrition**
⑤ - Biologie **6 – Pratique professionnelle**

N° d’identification : 3321