

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**
(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
Le 15 juin 2015 à POITIERS
Par Monsieur ELIOT Guillaume
Né le 25 février 1989

**Babésiose canine : état des connaissances
officinales en Poitou-Charentes**

Composition du jury :

Président : Monsieur Bernard FAUCONNEAU, Professeur de toxicologie

Membres : Madame Christine IMBERT, Professeur de parasitologie
Madame Anne-Laure BRETAGNOLLE, Docteur en pharmacie
Monsieur Charles PEROCHON, Docteur vétérinaire

Directeur de thèse : Madame Christine IMBERT



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie
- BON Delphine, Biophysique
- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DEJEAN Catherine, Pharmacologie
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique (HDR)
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie
- GRIGNON Claire, PH
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Chimie Analytique

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier

Maître de Langue - Anglais

- PERKINS Marguerite

Remerciements

A Monsieur Bernard Fauconneau, Professeur de toxicologie, pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et pour tous les enseignements reçus pendant mes études, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Christine Imbert, Professeur de parasitologie, pour avoir initié et guidé avec bienveillance la rédaction de cette thèse, pour m'avoir apporté conseils et soutien, veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance.

A Madame Anne-Laure Bretagnolle, Docteur en pharmacie, avec ma profonde gratitude, pour toutes ces années passées à m'accompagner pendant mes stages, à me faire partager connaissances et expérience. Pour m'avoir réellement donné envie de faire ce métier et pour avoir accepté de juger une dernière fois mon travail.

A Monsieur Charles Pérochon, Docteur vétérinaire, soutien indéfectible, pour avoir encore une fois répondu présent et apporté ses connaissances et son aide à la rédaction de cette thèse, un immense mais bien maigre merci.

A ma famille. Mes parents tout d'abord, pour m'avoir toujours accompagné dans mes choix quels qu'ils fussent et m'avoir soutenu dans les moments les plus difficiles pour me mener jusqu'ici. À mes grands-parents, pour avoir forgé une grande partie, et sans doute la meilleure, de ce que je suis devenu. A mon oncle et parrain, Christophe, qui a toujours été et reste encore mon modèle. A mes sœurs, qui vont râler si je les oublie et parce que je les aime quand même.

A Elodie, avec tout mon amour, car sans toi je n'aurai jamais fait tout ça. Toi qui me soutiens, me donnes force et confiance et qui, tout simplement, me rends heureux.

A mes amis, d'hier et d'aujourd'hui, rencontrés sur les bancs de l'école ou de la faculté, qui ont fait de ces années, et feront des prochaines, les meilleures qui soient.

A toute l'équipe de la pharmacie de Provence. Monsieur Jean Clergeaud, mon maître de stage, pour m'avoir fait confiance et m'avoir mis le pied à l'étrier en m'offrant mon premier emploi en officine, mais aussi pour toutes ses blagues que la bienséance me défend de retranscrire. A Laurence, Anne, Françoise, Bénédicte et Angélique, pour leur bonne humeur qui me fait aller chaque jour au travail avec le sourire et pour le nombre incalculable de bourdes qu'elles auront rattrapé en 6 ans. Promis, demain, j'arrête.

Table des matières

Remerciements	3
Introduction	8
I. Le parasite	9
1. Espèces impliquées	9
2. Caractéristiques morphologiques	11
a. Microscopie optique.....	11
b. Microscopie électronique.....	12
3. Classification phylogénétique.....	13
a. Phylum <i>Apicomplexa</i>	13
b. Sous-classe <i>Hemosporida</i>	13
c. Ordre <i>Piroplasmida</i>	13
d. Famille <i>Babesiidae</i>	13
e. Famille <i>Theileridae</i>	14
f. Arbre phylogénétique.....	14
4. Cycle parasitaire	15
a. Gamogonie.....	15
b. Sporogonie	16
c. Mérogonie	16
II. Épidémiologie	19
1. Répartition géographique	19
a. En Europe.....	19
b. En France	20
2. Population canine à risque	20
3. Saisonnalité.....	21
III. Description des hôtes vecteurs	22
1. Phylogénie des tiques	22
a. Embranchement: <i>Arthropoda</i>	22

b.	Sous-embranchement: <i>Chelicerata</i>	22
c.	Classe: <i>Arachnida</i>	22
d.	Sous-classe: <i>Acari</i>	22
e.	Ordre: <i>Ixodida</i>	22
f.	Genre et famille.....	22
2.	Tiques vectrices de la babésiose en France	23
a.	<i>Dermacentor reticulatus</i>	23
b.	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	25
3.	Cycle de développement des tiques.....	27
4.	Déroulement du repas sanguin de la tique.....	27
a.	Anatomie et physiologie de la tique.....	27
b.	Mode d'infestation du chien	31
IV.	Diagnostic de la pathologie	32
1.	Diagnostic direct : méthodes microscopiques	32
a.	Frottis sanguin sur goutte fine ou goutte épaisse	32
b.	Frottis cérébraux	33
c.	Frottis d'hémolymphe	33
2.	Diagnostic indirect : méthodes immunologiques	34
a.	Immunofluorescence indirecte (IFI)	34
b.	Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA).....	34
c.	Immunochromatographie	34
3.	Méthodes moléculaires	35
a.	Sondes ADN	35
b.	Polymerase Chain Reaction (PCR).....	35
c.	PCR en temps réel (RT-PCR).....	35
d.	Reverse Line Blot hybridization (RLB).....	35
e.	Loop mediated isothermal AMPlification (LAMP).....	36
V.	Clinique	37
1.	Physiopathologie	37

2.	Formes non compliquées	39
3.	Formes compliquées	39
4.	Signes biologiques	40
5.	Tableaux cliniques rencontrés en Europe : détail par espèce	40
	a. <i>Babesia canis</i>	40
	b. <i>Babesia vogeli</i>	40
	c. <i>Babesia gibsoni</i>	40
	d. <i>Theileria annae</i>	41
6.	Principales caractéristiques cliniques retrouvées en France	41
VI.	Traitements et prévention de la babésiose canine	43
	1. Traitement de la babésiose clinique.....	43
	a. Molécules historiques	43
	b. Imidocarbe : Carbesia® (Figure 18)	43
	c. Molécules en développement.....	45
	d. Traitement symptomatique	46
	2. Prévention	47
	a. Vaccin	47
	b. Chimio prophylaxie	48
	c. Antiparasitaires externes	49
	d. Tire-tique.....	50
VII.	Transmission à l'Homme	51
	1. Epidémiologie.....	51
	2. Clinique	51
	3. Diagnostic	52
	4. Traitement.....	52
VIII.	Enquête auprès des officines de Poitou-Charentes.....	54
	1. Matériel et méthode	54
	2. Caractéristiques du panel de répondants	54
	a. Répartition milieu urbain/milieu rural	54

b.	Répartition des professions	54
3.	Etat des connaissances sur la babésiose	56
a.	Existence de la pathologie, confrontation à l'officine	56
b.	Origine de la maladie : parasite impliqué, vecteur	57
c.	Espèces concernées, transmission entre animaux	58
d.	Aspects cliniques	59
e.	Transmission à l'Homme	60
f.	Traitements curatifs et préventifs.....	61
4.	Analyse des résultats	62
a.	Analyse par profession.....	62
b.	Analyse par lieu d'exercice.....	63
c.	Analyse par durée d'exercice.....	64
5.	Discussion des résultats de l'enquête	65
a.	Discussion de la méthode.....	65
b.	Discussion des résultats	65
IX.	Conclusion.....	67
	Annexe : Questionnaire diffusé aux officines	69
X.	Bibliographie	71
	Résumé	76
	Mots-clés	76
	SERMENT DE GALIEN	77

Introduction

Les babésioses sont des maladies cosmopolites émergentes causées par des hémoprotozoaires appartenant au genre *Babesia* transmis par les tiques, groupe d'acariens occupant la deuxième place mondiale en tant qu'arthropodes vecteurs de parasites après les moustiques.

Les premières babésies furent mises en évidence en Roumanie par Victor Babes, en 1888 (Babes, 1888) alors qu'il recherchait l'agent causal d'une maladie endémique chez le bétail et responsable de la mort de milliers de bêtes chaque année. Il observa des inclusions intra-érythrocytaires sur des prélèvements de sang de bétail évoluant dans des zones marécageuses et fit alors le lien avec les symptômes observés : hémoglobinurie, prostration, perte d'appétit, difficultés de mouvement. Il assimila à tort ces inclusions à une bactérie qu'il nomma *Haematococcus bovis*.

Quelques années plus tard, Smith et Kilbourne établirent que *Pyrosoma bigeminum*, renommé par la suite *Babesia bigemina*, était responsable de la « fièvre bovine texane », pendant américain de la pathologie étudiée par Babes en Roumanie (Smith & Kilbourne, 1893). Par la même occasion, grâce à une vaste étude en champs expérimentaux, ils mirent pour la première fois en évidence la transmission d'un pathogène entre mammifères par un l'intermédiaire d'un arthropode (Kjemtrup & Conrad, 2000).

Par la suite, de nombreuses espèces de *Babesia* furent mises en évidence chez d'autres espèces de mammifères : le mouton en Roumanie, le chien et le cheval en Italie et en France (Stef, 2010).

Depuis, de nouvelles espèces de *Babesia*, à fort potentiel zoonotique continuent d'émerger partout dans le monde et l'impact économique non négligeable de la babésiose sur l'élevage et les animaux de compagnie est croissant, particulièrement dans les régions endémiques tropicales et intertropicales (Hunfeld, Hildebrandt, & Gray, 2008 ; Kivaria, Ruheta, Mkonyi, & Malamsha, 2007 ; Collett, 2000).

La babésiose canine est une zoonose endémique en France et en Europe (René-Martellet & al, 2013) et c'est pour cette raison que le pharmacien d'officine, en tant que professionnel de santé de premier recours, est susceptible d'y être confronté dans son exercice professionnel quotidien. En sa qualité de spécialiste du médicament, il est par ailleurs susceptible de délivrer des traitements, curatifs ou préventifs, contre cette pathologie.

I. Le parasite

1. Espèces impliquées

La babésiose canine a longtemps été considérée comme exclusivement causée soit par *Babesia canis*, alors appelée grande babésie en raison de sa dimension, supérieure à celle du diamètre d'un érythrocyte, soit par *Babesia gibsoni*, petite babésie.

Les améliorations récentes en matière de biologie moléculaire employant des méthodes basées sur l'étude de l'ARN de la petite sous-unité ribosomale (18S rRNA), des ITS1 et ITS2 (Internal Transcribed Spacer) ainsi que la région codante 5.8S de l'ARNr (Irwin, 2009), les gènes de HSP 70 (Yamasaki, Inokuma, & al, 2007) et du cytochrome B (Criado-Fornelio & al, 2003) ont permis de différencier plusieurs espèces de parasites et d'en établir une classification précise, donnant ainsi une nouvelle perspective aux données épidémiologiques et cliniques de la maladie. En effet, il s'avère que les tableaux cliniques varient en fonction de l'espèce et que les espèces représentées varient selon les zones géographiques étudiées.

Quatre espèces de *Babesia* connues pour infecter les chiens ont à ce jour été identifiées en Europe : *Babesia canis*, *Babesia vogeli*, *Babesia gibsoni* et *Theileria annae*, anciennement connue sous le nom de *Babesia microti-like* (Matijatko, Torti, & Schetters, 2012).

D'autres espèces de *Babesia* sont retrouvées chez le chien dans d'autres régions du monde mais ne seront pas étudiées ici par exemple *Babesia rossi* (Afrique du sud, Nigeria, Soudan) et *Babesia conradae* (Californie) (Solano-Gallego & Baneth, 2011).

Le tableau 1 répertorie les principales espèces retrouvées dans le monde.

Tableau 1: Répartition géographique des espèces de Babesia, modifié d'après Solano-Gallego & Baneth (2011)

Espèces	Aire de répartition	Vecteur(s)	Taille	Aspect microscopique
<u>Grandes babésies</u>				
<i>Babesia rossi</i>	Afrique du sud Nigeria Soudan	<i>Haemophysalis elliptica</i>	2 x 5 µm	Forme bigéminée
<i>Babesia canis</i>	Europe	<i>Dermacentor spp</i> <i>Rhipicephalus sanguineus</i>	2 x 5 µm	Forme bigéminée
<i>Babesia vogeli</i>	Afrique Asie Europe Amérique Australie	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	2,5 x 4,5 µm	Forme simple ou bigéminée
<u>Petites babésies</u>				
<i>Babesia gibsoni</i>	Asie du sud-est USA Amérique du sud Australie Europe	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Haemophysalis longicornis</i> <i>Haemophysalis bispinosa</i>	1 x 3 µm	Simple
<i>Babesia conradae</i>	Californie	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	0,3 – 3 µm	Annulaire, amiboïde, croix de Malte
<i>Theileria annae</i>	Espagne Croatie Amérique du nord	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Ixodes hexagonus</i>	1 x 2,5 µm	Simple
<i>Theileria spp</i>	Afrique du sud	Inconnu	Non observé	

2. Caractéristiques morphologiques

a. Microscopie optique

Les grandes babésies mesurent entre 3 et 5 microns tandis que la taille des petites babésies est comprise entre 1,5 et 3 microns.

Plusieurs formes, correspondant à plusieurs stades de développement du parasite, peuvent être rencontrées dans le sang du chien hôte.

Elles peuvent présenter un aspect annulaire (forme trophozoïte), proche de l'aspect « bague à chaton » de *Plasmodium falciparum* et capable de mouvements amiboïdes. Après coloration au May-Grünwald-Giemsa (MGG), le cytoplasme périphérique apparaît bleu violacé, renfermant un noyau rouge sombre peu visible et une large vacuole centrale (Figure 1).

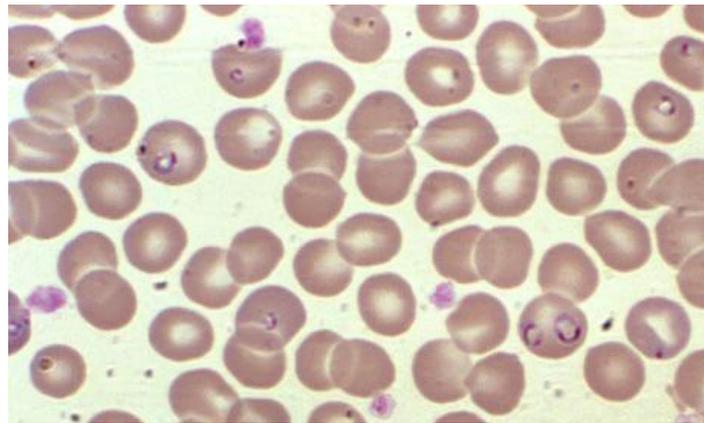


Figure 1: Formes annulaires de *Babesia* spp observées sur frottis sanguin, source PHIL (Public Health Image Library), CDC (Center for Disease Control and prevention)

En outre, le parasite peut présenter un aspect piriforme. Comme nous le verrons en détail dans le cycle évolutif de *Babesia* spp, cette forme est issue de la division binaire longitudinale du trophozoïte. Ces divisions, parfois renouvelées, peuvent laisser penser à une schizogonie (multiplication asexuée par divisions multiples et successives aboutissant à la formation d'un stade polynucléé) d'où la dénomination impropre de schizozoïtes ou mérozoïtes. Ces éléments piriformes sont généralement groupés par 2 et appelés formes bigémminées (Figure 2). En cas de division très rapide, on peut retrouver un nombre plus important d'éléments piriformes dans les érythrocytes. Ce cas de figure est fréquemment retrouvé chez *Babesia canis*.

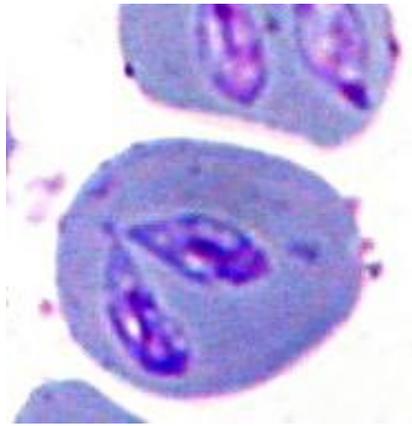


Figure 2: Formes bigéminées de *Babesia canis* dans des globules rouges de chien, source ESCCAP (European Scientific Counsel Companion Animal Parasites)

Les formes bigéminées définissent un angle aigu dans le cas des grandes espèces de *Babesia*, et un angle obtus dans le cas des petites babésies, disposition dictée par leurs dimensions.

b. Microscopie électronique

La microscopie électronique a permis de connaître en détail la structure de *Babesia* spp. (Figure 3) et en particulier celle du complexe apical qui donne son nom au phylum.

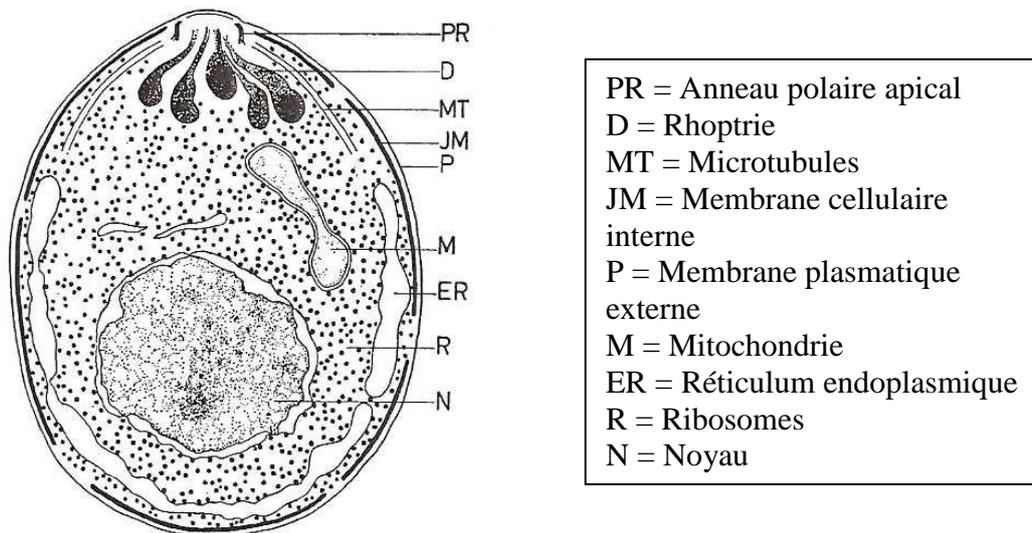


Figure 3: Structure de *Babesia canis*, d'après Büttner (1968)

3. Classification phylogénétique

Les *Babesia* sont un genre d'hétoprotozoaires très représenté chez les mammifères avec plus de 100 espèces connues dont peu sont réellement pathogènes (Maslin & al, 2004).

La figure 4 représente l'arbre phylogénétique de *Babesia spp.*

a. Phylum *Apicomplexa*

Les *Babesia* présentent un complexe apical, spécialisé dans l'invasion des érythrocytes par le parasite et donnant son nom au phylum.

Il est composé des rhoptries (sécrétrices d'enzymes protéolytiques) et des anneaux polaires (Figure 3). Le conoïde est absent chez *Babesia spp.* ce qui les classe parmi les *Aconoidasida*. A ces structures s'ajoutent des micronèmes (éléments sécréteurs de différentes protéines permettant l'adhérence et la pénétration du parasite dans le globule rouge). Les cellules sont uni-nucléées et ne présentent pas d'appareil locomoteur (type cil ou flagelle) à l'exception de certains stades évolutifs.

b. Sous-classe *Hemosporida*

Babesia spp. sont des parasites intracellulaires obligatoires à tous les stades de leur évolution. Ils sont transmis par un arthropode hématophage vecteur et hôte définitif : la tique.

c. Ordre *Piroplasmida*

Au cours du cycle de *Babesia spp.* on retrouve une alternance de phases de reproduction sexuée et asexuée. Par ailleurs les divisions se font par scission binaire. Les stades intra-érythrocytaires ne sont pas séparés du cytoplasme de la cellule hôte par une membrane supplémentaire (de type vacuole parasitophore).

d. Famille *Babesiidae*

On les classe ainsi du fait de leur infection exclusive des érythrocytes, de leur multiplication par division binaire plutôt que par schizogonie et de l'absence d'hémozoïne (Solano-Gallego & Baneth, 2011). Leur transmission est également possible par voie transovarienne.

Les petites formes appartiennent au sous-genre *Babesiella* (Euzéby, 2008).

e. Famille *Theileridae*

Dans le cas de *Theileria annae*, anciennement appelée *Babesia microti-like*, la mérogonie a lieu dans un lymphocyte ou un macrophage ce qui les classe dans une famille différente des autres espèces de *Babesia* observées chez le chien, dont la mérogonie a lieu dans les érythrocytes.

f. Arbre phylogénétique

La figure 4 représente la classification phylogénétique des espèces de *Babesia* (Beck & al, 2009).

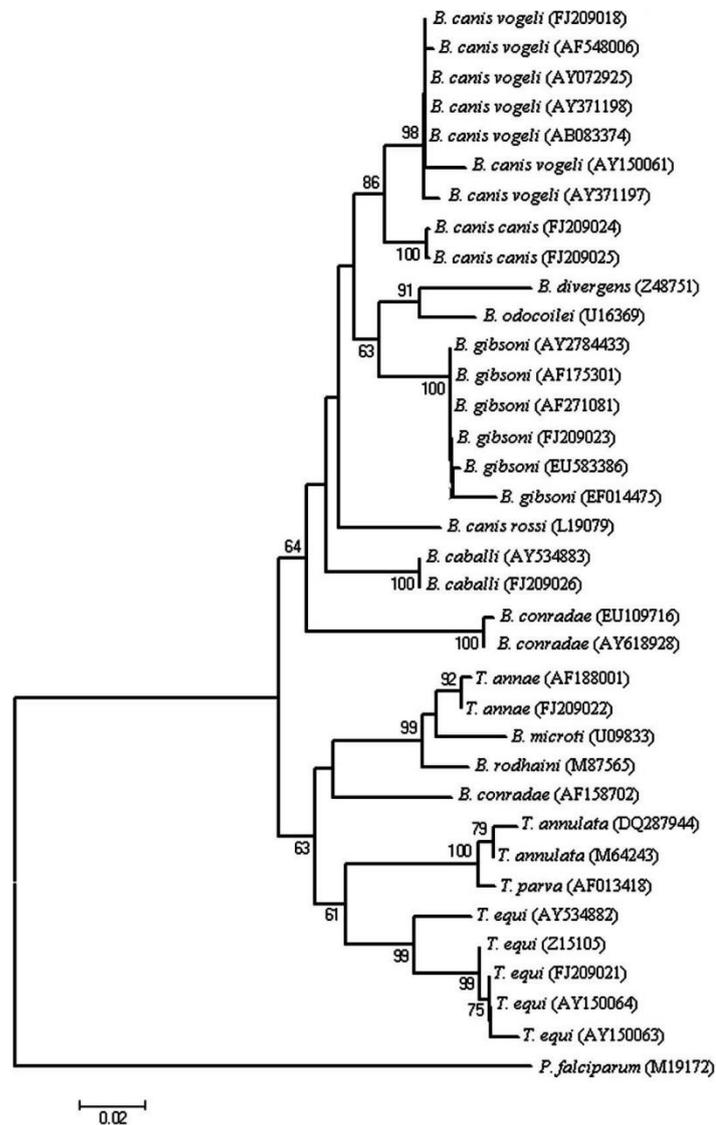


Figure 4: Classification phylogénétique des espèces de *Babesia*, modifié de Beck & al (2009)

4. Cycle parasitaire

Les cycles parasitaires des différentes espèces de *Babesia* sont similaires (Maslin & al, 2004). Ce sont des cycles dixènes, faisant intervenir un hôte définitif, la tique et un hôte intermédiaire, le plus souvent mammifère mais pouvant être également un oiseau (Gray & al, 2010).

Toutes les *Babesia* sont transmises par la morsure d'une tique infectée. La principale différence réside dans la possibilité d'une transmission transovarienne pour certaines espèces, (*Babesia spp stricto sensu*) et son absence chez les *Theileria annae* (ex *Babesia microti-like*).

Notons cependant l'existence d'autres modes de contamination : *Babesia gibsoni* peut être directement transmise entre chiens lors de combats, via la salive et les plaies de morsures ou encore par ingestion de sang. La transfusion sanguine, le matériel contaminé et la voie transplacentaire sont également sources d'infestation (Solano-Gallego & Baneth, 2011).

Le cycle parasitaire des *Babesia* présente trois stades de reproduction répartis entre la tique, hôte définitif, et le mammifère, hôte intermédiaire.

a. Gamogonie

La gamogonie est l'étape de reproduction sexuée qui se déroule dans le tractus intestinal de la tique.

Celle-ci ne peut se faire qu'à partir des gamétocytes ingérés lors du repas sanguin. Les autres stades (sporozoïtes, trophozoïtes) prélevés par la tique ne pourront mener à bien leur développement et seront détruits.

Après ingestion, les gamétocytes sont rapidement libérés par les globules rouges qui les contiennent et demeurent dans la lumière de l'intestin pendant une courte période.

A l'extrémité antérieure des gamétocytes se développe une organelle ayant un aspect en point de flèche transformant ceux-ci en corps étoilés (« ray-bodies ») qui constituent les gamètes. Cette organelle intervient lors de la fusion des gamètes pour former le zygote, stade diploïde, ainsi que dans la mobilité des parasites issus de la division du zygote qui prennent alors le nom d'ookinètes.

72 à 80 heures après le début du repas sanguin, les ookinètes pénètrent les cellules épithéliales de la paroi intestinale. Ils évoluent alors en sporokinètes mobiles et diffusent vers

plusieurs organes dont les glandes salivaires et les ovaires des femelles accouplées via l'hémolymphe.

Lors de cette migration à travers les tissus de la tique infectée, par simple contiguïté du tube digestif et de l'appareil reproducteur, il peut se produire une transmission ovarienne du parasite avec multiplication de celui-ci dans les œufs donnant alors naissance à des larves puis des nymphes directement infectées : ceci correspond à une transmission transstadiale des *Babesia* chez la tique.

Ainsi, la pérennité du parasite est assurée par la tique, dans la mesure où *Babesia* spp. a la capacité de persister de stase en stase et de garder son pouvoir infectant sans que l'intervention d'un hôte intermédiaire ne soit indispensable.

b. Sporogonie

La sporogonie correspond à une phase de reproduction asexuée du parasite et a lieu dans les glandes salivaires de la tique.

Les sporokinètes mobiles se multiplient et se différencient en sporozoïtes dans les glandes salivaires. Cette différenciation est étroitement liée à un nouveau repas sanguin de la tique. En effet, la présence de sang dans l'intestin de la tique et le changement de température engendré par celui-ci agit comme un stimulus pour la maturation des sporozoïtes (Schein & al, 1979). Ceci explique que dans le cas de *Babesia canis*, l'inoculation ne peut avoir lieu que 48 à 72 heures après l'attachement de la tique (Solano-Gallego & Baneth, 2011).

La différenciation se déroule en 3 étapes : la cellule infectée se transforme en sporoblaste multinucléé non différencié. A l'intérieur de ce sporoblaste, les organelles des futurs sporozoïtes (au nombre de plusieurs milliers par sporoblaste) se mettent en place avant la libération de ceux-ci une fois parvenus à maturité.

c. Mérogonie

Vient ensuite la phase de mérogonie.

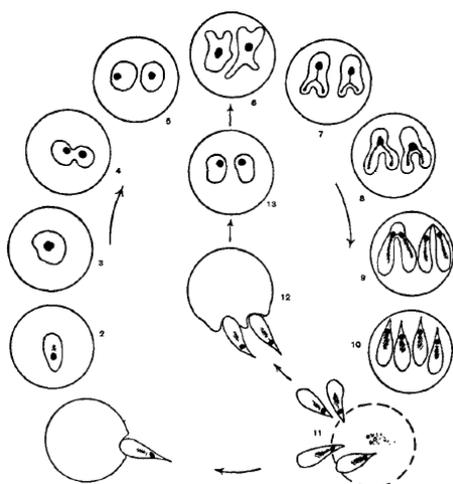
Lors de la morsure de la tique, les sporozoïtes sont injectés en fin de repas sanguin à l'hôte (de sorte qu'il est toujours utile de retirer les tiques en cours de gorgement). L'efficacité de la transmission dépend donc du temps d'attachement de la tique au mammifère. Si le repas n'est pas interrompu avant son terme, le taux d'infection est de 100%. La transmission est

facilitée par les propriétés anti-inflammatoires, anticoagulantes et immunosuppressives de la salive de tique.

Les sporozoïtes injectés infectent immédiatement les globules rouges chez la plupart des espèces de *Babesia*, à l'exception des *Theileria spp* chez lesquelles le sporozoïte infecte d'abord un lymphocyte ou un macrophage dans lequel il se développe en schizonte (Uilenberg, 2006). On parle dans ce cas de mérogonie intralymphocytaire.

La pénétration du parasite dans l'érythrocyte se fait par un processus actif d'invagination, créant ainsi une vacuole parasitophore transitoire qui disparaît par la suite, laissant le parasite en contact direct avec le cytoplasme de la cellule infectée. Lors du contact entre l'érythrocyte et le parasite, le pôle apical de ce dernier s'oriente vers le globule entraînant la fusion des membranes des deux cellules, la décharge des rhoptries (organites favorisant la pénétration dans la cellule hôte par sécrétion d'une enzyme protéolytique) et l'invagination de la membrane de l'érythrocyte.

Les divisions se font par bourgeonnement (mise en place d'extensions cytoplasmiques contenant une quantité égale de matériel génétique) ou bipartition simple (invagination de la membrane cytoplasmique séparant deux lots identiques de cytoplasme et de chromatine) conduisant à la formation de 2 mérozoïtes piriformes liés par un reliquat de cytoplasme qui disparaît rapidement. Certains globules peuvent également contenir quatre parasites disposés en une croix de Malte caractéristique dans le cas des petites espèces, *Babesia gibsoni* et *Theileria annae* (Figure 5).



Les formes en croix de Malte, ou plus généralement à 4 parasites par globule rouge, peuvent être obtenues suite à une double contamination simultanée d'un érythrocyte par 2 sporozoïtes ou par deux divisions successives d'un parasite unique (Figure 5).

Figure 5: Modes d'obtention des formes à quatre parasites, d'après Nuttall & Graham-Smith (1907)

Les mérozoïtes s'extériorisent en détruisant ou non la cellule parasitée et sont alors capables d'infecter d'autres érythrocytes. Cette succession d'infestations d'érythrocytes se poursuit jusqu'à ce que l'hôte meure ou jusqu'à ce que son système immunitaire vienne à bout de l'infection.

Un certain nombre de sporozoïtes ne vont pas se reproduire, leur taille va augmenter et ils deviennent de potentiels gamétocytes qui pourront être absorbés par une autre tique, bouclant ainsi le cycle.

La figure 6 présente le cycle parasitaire de *Babesia spp.*

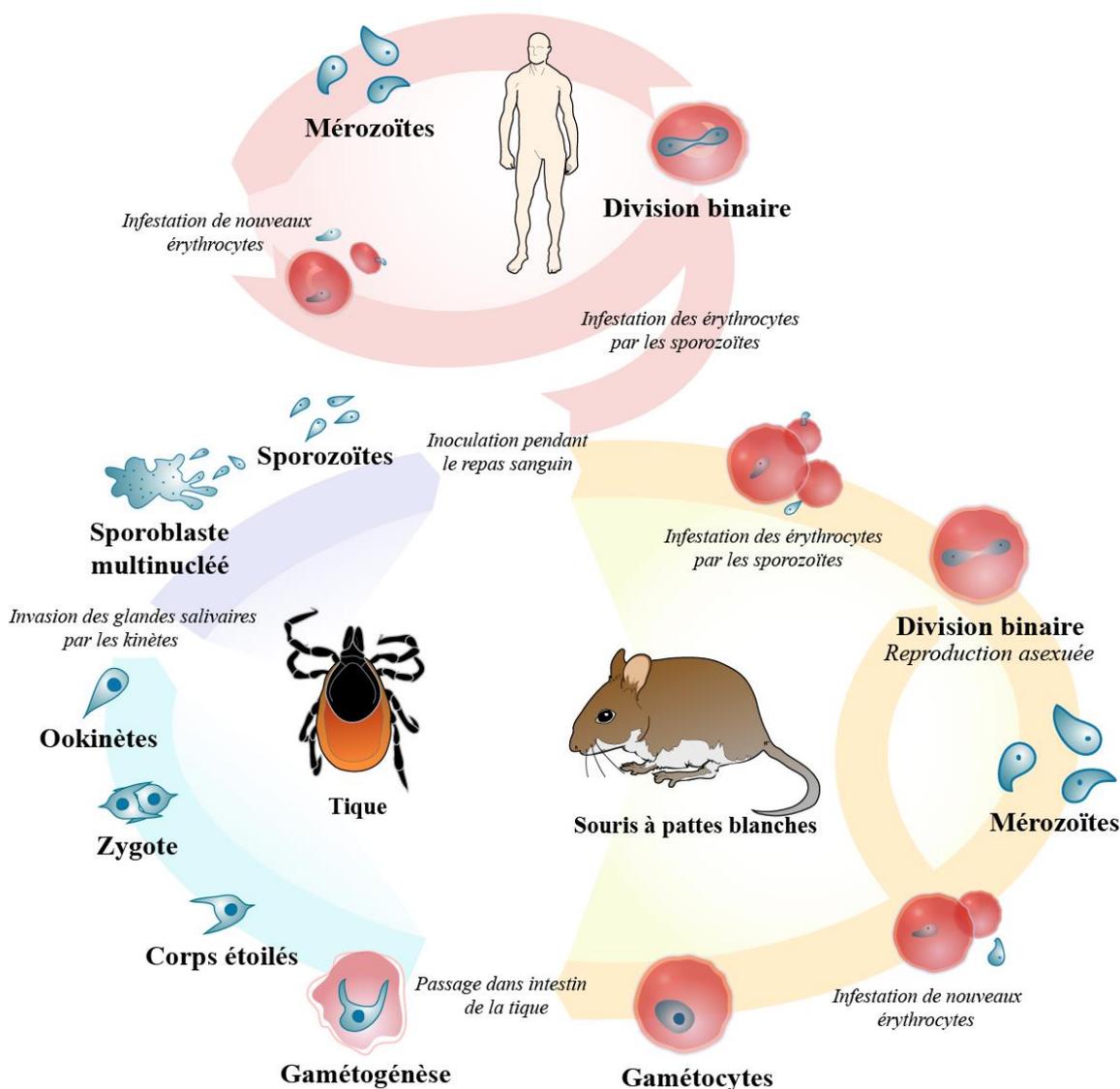


Figure 6: Cycle parasitaire de *Babesia*, modifié d'après Mariana Ruiz, licence Creative Commons

II. Épidémiologie

1. Répartition géographique

a. En Europe

La babésiose canine est une maladie en pleine expansion en Europe (Solano-Gallego & Baneth, 2011).

Des cas ont été rapportés en Autriche, Croatie, France, Allemagne, Hongrie, Italie, Pays-Bas, Pologne, Portugal, Slovaquie, Espagne, Suisse et plus récemment en Norvège (Øinesa, Storli, & Brun-Hansen, 2010). La répartition des différentes espèces observées est représentée sur la figure 7.

La migration des tiques vectrices de la maladie vers des zones encore indemnes pourrait expliquer l'augmentation du nombre de cas observés partout en Europe (Matijatko, Torti, & Schetters, 2012). Outre le déplacement des populations d'animaux domestiques, le transport par les oiseaux migrateurs de tiques infectées peut être mis en cause dans cette propagation (Øinesa, Storli, & Brun-Hansen, 2010).

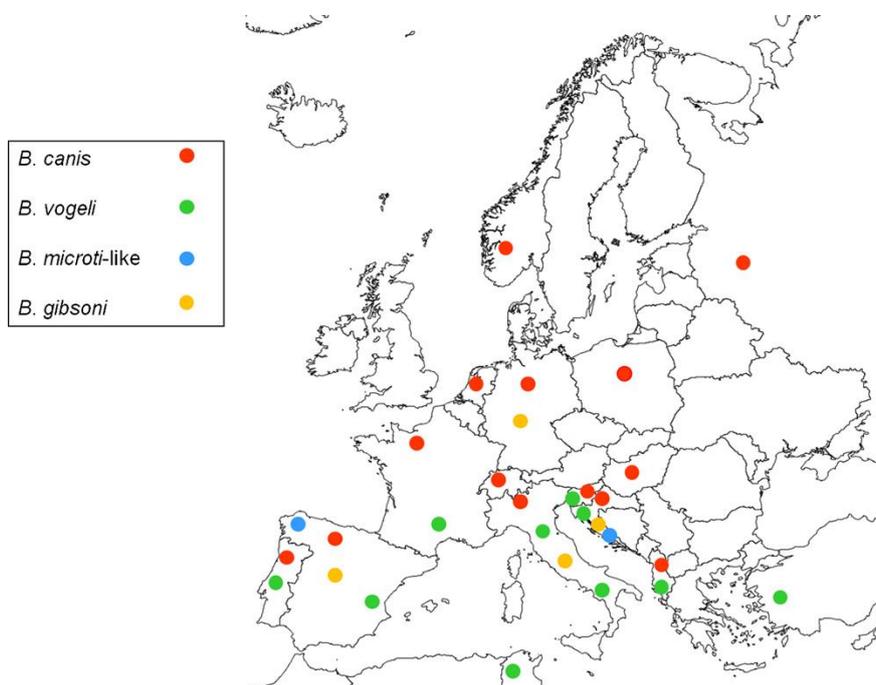


Figure 7: Distribution géographique des différentes espèces de Babesia en Europe, d'après René-Martellet & al (2013)

b. En France

En France, la prévalence de la babésiose canine est importante mais avec une répartition très hétérogène sur le territoire (Bourdoiseau, 2006). En effet, deux grandes régions semblent majoritairement et durablement concernées : une grande zone ouest/sud-ouest, du Languedoc à la Sologne et une autre région centrée sur Lyon, s'étendant jusqu'en Bourgogne et au Massif Central (Figure 8).

Cependant, il est intéressant de noter que toutes les études ont été réalisées en se basant sur le découpage administratif du territoire en départements et non en fonction des différents biotopes qui représentent les réelles aires de répartition des tiques. En outre, les changements rapides en termes d'urbanisation de certaines régions, peuvent en quelques années modifier totalement l'implantation des tiques, et donc la prévalence de la pathologie dans une zone donnée.

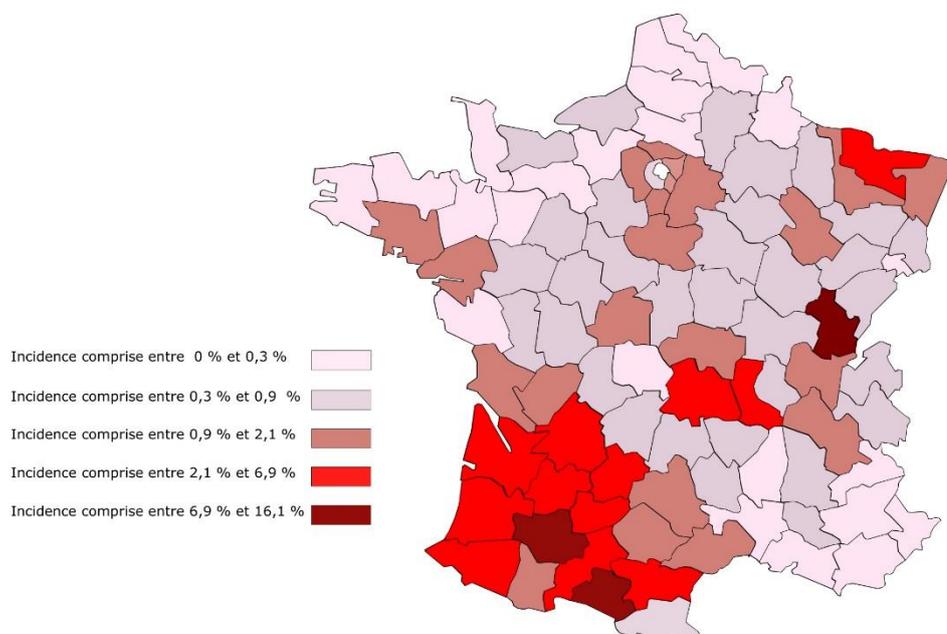


Figure 8: Incidence annuelle de la babésiose canine en France (Chao, 2012)

2. Population canine à risque

La babésiose est une pathologie touchant préférentiellement les chiens plutôt jeunes (moins de 3 ans) en raison d'une immunité partielle se mettant en place progressivement chez des chiens régulièrement exposés.

Ainsi, on peut estimer qu'un chien, même plus âgé, vivant habituellement dans une zone non endémique sera plus sensible à la maladie et susceptible de développer une forme plus grave de celle-ci.

3. Saisonnalité

La babésiose est soumise à une certaine saisonnalité, en rapport avec les périodes d'activité des tiques. Elle est classiquement plus fréquente au printemps et en automne mais un hiver doux ou un été pluvieux pourront également favoriser le développement de la pathologie.

III. Description des hôtes vecteurs

1. Phylogénie des tiques

Environ 900 espèces de tiques sont à ce jour recensées et toutes ou presque sont associées à des pathologies chez l'Homme (Steen, Barker, & Alewood, 2006).

a. Embranchement: *Arthropoda*

Les arthropodes sont des invertébrés au corps divisé en métamères portant chacun des appendices articulés et recouverts d'un exosquelette.

b. Sous-embranchement: *Chelicerata*

Le corps des chélicérates est divisé en 2 parties, prosome et opisthosome. Ils portent six paires d'appendices : chélicères, pédipalpes et 4 paires de pattes.

c. Classe: *Arachnida*

Les arachnides ne possèdent ni ailes, ni antennes.

d. Sous-classe: *Acari*

Les deux parties du corps (prosome et opisthosome) sont fusionnées, prenant alors le nom d'idiosome chez les tiques.

e. Ordre: *Ixodida*

Communément appelées tiques dures, les *Ixodidae* regroupent plus de 700 espèces. Elles présentent toutes un « bouclier », appelé scutum, sur leur cuticule dorsale apportant leur nom au genre. Ce scutum recouvre l'intégralité du dos chez un mâle et seulement la moitié chez une femelle à jeun. Ce sont des acariens de très grande taille par rapport aux autres espèces de l'ordre qui sont pour la plupart microscopiques. Chélicères et pédipalpes sont fusionnés pour former une structure appelée capitulum.

f. Genre et famille

Les tiques vectrices de la babésiose canine en France appartiennent aux genres *Dermacentor* et *Rhipicephalus* (Figure 9).

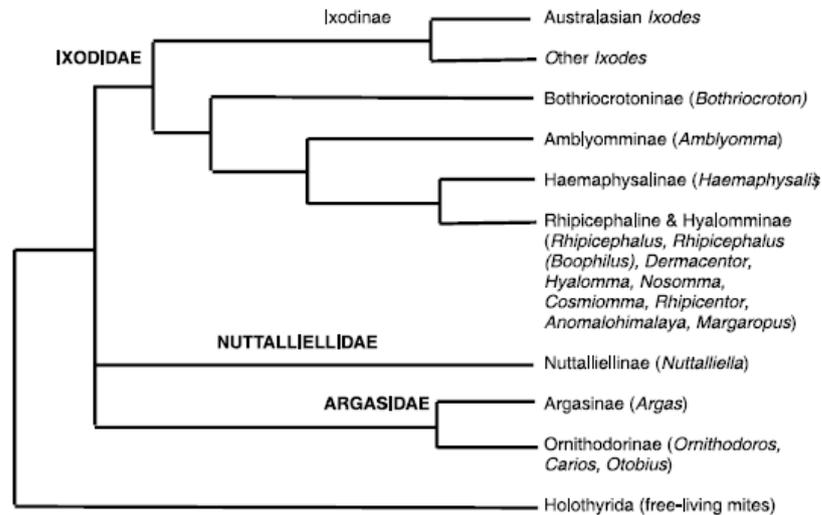


Figure 9: Arbre phylogénétique des tiques, d'après Steen, Barker, & Alewood (2006)

2. Tiques vectrices de la babésiose en France

Deux espèces de tiques sont impliquées dans la transmission de la babésiose canine en France : *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus* (Gilot & Perez-Eid, 1998 ; Perez, 2007).

a. *Dermacentor reticulatus*

Les tiques du genre *Dermacentor* (Figure 10) présentent un cycle triphasique, ditrope. Les stades immatures sont endophiles (les nymphes et les larves parasitent les micromammifères, type rongeurs), alors que le stade adulte est exophile parasitant essentiellement le chien ainsi que les autres carnivores, domestiques et sauvages. Les ongulés peuvent, bien que plus rarement, être parasités.

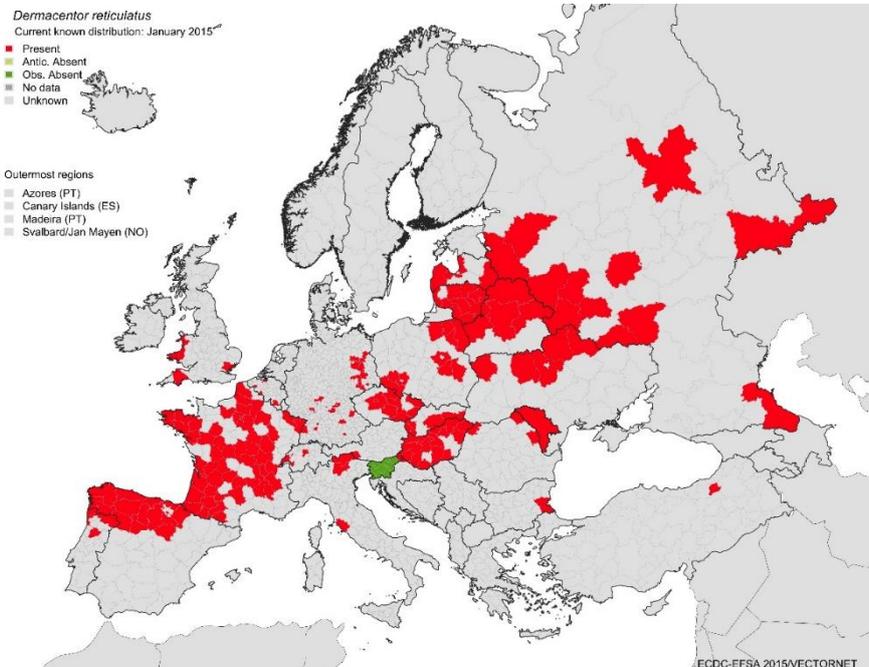
L'adulte pratique l'affût sur la végétation, préférentiellement dans les prairies, bosquets, chemins et clairières. Sa présence est retrouvée aussi en zone péri-urbaine, notamment dans les terrains vagues.

C'est une espèce très largement répandue en Europe de l'ouest, mais qui a également été observée dans le sud du Royaume-Uni et jusqu'en Russie (figure 11).



Figure 10: *Dermacentor reticulatus*, mâle en vue dorsale, d'après Maslin & al (2004)

Dermacentor reticulatus reste actif quasiment toute l'année excepté lorsque les températures sont négatives et en plein été lorsque la sécheresse est trop importante. La période d'activité maximale se situe au printemps et en automne.



- **Present** L'espèce est connue pour avoir été observée dans au moins une commune de l'unité administrative
- **Obs. Absent** Observed absence : l'espèce n'a jamais été observée dans l'unité administrative et il y a eu des enquêtes de terrain ou des études sur les tiques dans les 5 années précédant l'établissement de la carte.
- **Antic. Absent** Anticipated absence : Les espèces n'ont jamais été observées et les experts estiment qu'il y a une forte probabilité d'absence.
- **No Data** Aucune donnée disponible.
- **Unknown** Aucune information n'est disponible sur l'existence d'études de terrain sur les tiques.

Figure 11: aire de répartition de *Dermacentor reticulatus* en Europe, d'après European Center for Disease prevention and Control (ECDC), Janvier 2015

b. *Rhipicephalus sanguineus*

Le genre *Rhipicephalus* comporte environ 65 espèces parasites de mammifères réparties en Europe, Asie et Afrique. Ces tiques se nourrissent essentiellement sur des mammifères.

Pour la quasi-totalité des espèces du genre, dont *Rhipicephalus sanguineus* (Figure 12), le cycle est triphasique. Essentiellement endophile et monotrope en Europe, le chien est son hôte quasi exclusif malgré une fixation possible sur d'autres espèces de petits et grands mammifères tels que le chat ou divers rongeurs. L'Homme reste un hôte exceptionnel pour cette espèce de tique.



Figure 12: *Rhipicephalus sanguineus*, mâle en vue dorsale, d'après Maslin & al (2004)

Rhipicephalus sanguineus est abondante sur le pourtour méditerranéen et dans le sud-ouest de la France (Figure 13). Cependant, ayant pour hôte principal le chien, on ne peut exclure sa propagation à d'autres régions via les transports liés aux activités des maitres. Ainsi, elle pourra être sporadiquement retrouvée en Bretagne ou en région parisienne. Etant naturellement adaptée à un environnement sec, on la retrouvera facilement dans les habitations.

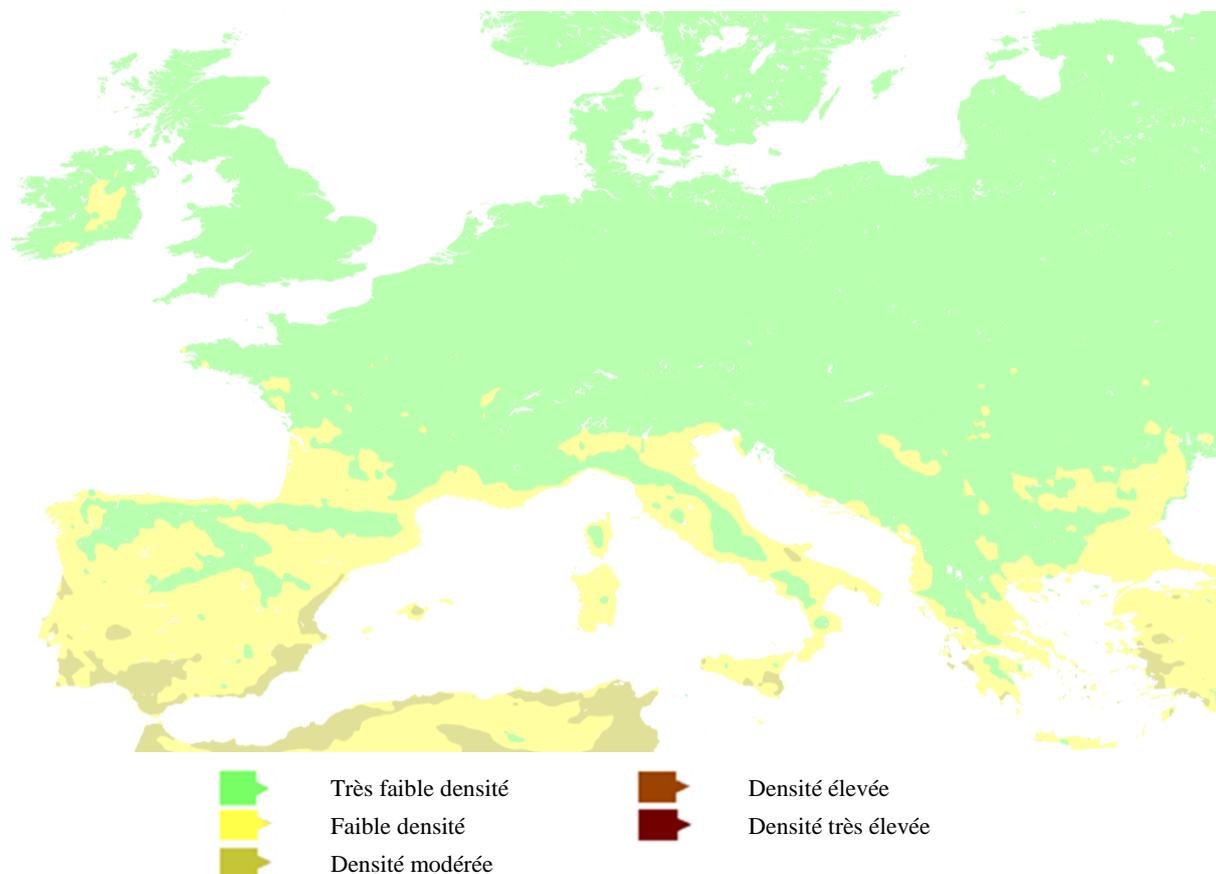


Figure 13: Aire de répartition de *Rhipicephalus sanguineus*, d'après Merial
http://www.fleatickrisk.com/FR/Pages/Maps.aspx?parasite=Rhipicephalus_sanguineus

3. Cycle de développement des tiques

Les tiques présentent quatre stades de développement : l'œuf, la larve, la nymphe et l'adulte (Figure 14). De plus, dans le cas des espèces vectrices de la babésiose canine en France, *Dermacentor reticulatus* et *Rhipicephalus sanguineus*, le cycle est triphasique ce qui implique que chaque stade, excepté l'œuf, parasite un nouvel hôte (Moulin, 2009).

Une fois l'œuf éclos, la larve se fixe sur un hôte et y prend son premier repas. Lorsque celui-ci est achevé, elle tombe au sol pour y subir une première mue, la transformant en nymphe.

Le cycle se reproduit alors pour la nymphe qui, à son tour, colonise un hôte, prend un repas sanguin et retombe au sol pour muer en adulte.

Enfin, l'adulte, après son dernier repas sanguin et l'accouplement, va directement mourir si c'est un mâle ou effectuer sa ponte, comptant plusieurs milliers d'œufs, avant de mourir à son tour si c'est une femelle (Perez, 2007).

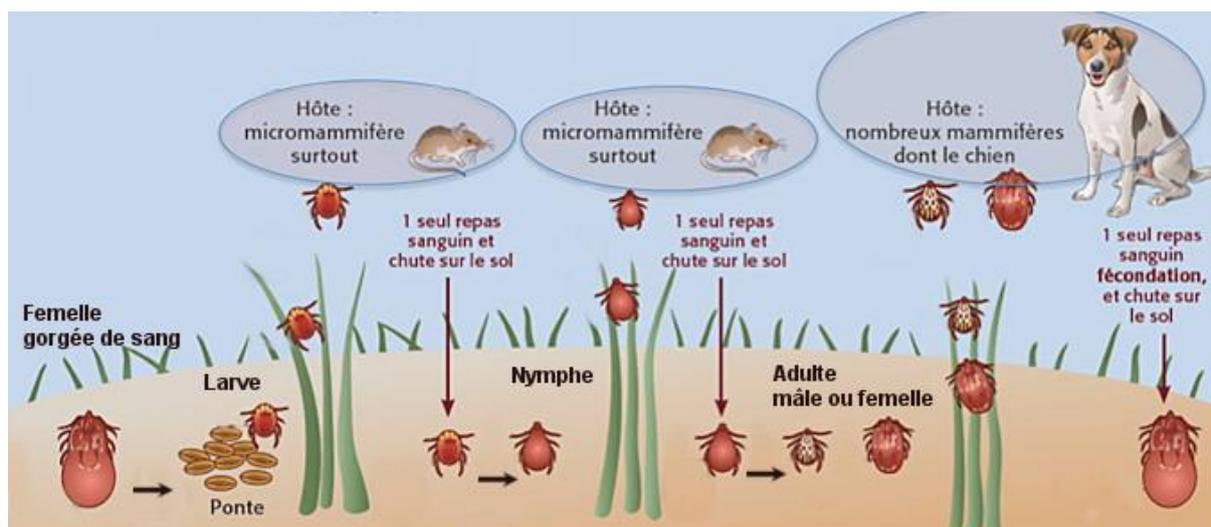


Figure 14: Les étapes de vie d'une tique, illustration ESCCAP (2015)

4. Déroulement du repas sanguin de la tique

a. Anatomie et physiologie de la tique

Les tiques sont connues pour transmettre de nombreux pathogènes : arbovirus (virus de l'encéphalite à tique), protistes (*Babesia*, *Theileria*), bactéries (*Rickettsia*, *Ehrlichia* et la plus connue, *Borrelia burgdorferi*, responsable de la maladie de Lyme). Cette transmission est favorisée par plusieurs paramètres : anatomiques (spécialisation de l'hypostome et des

chélicères au prélèvement sanguin), physiologiques (propriétés anticoagulantes, antiinflammatoires et immunosuppressives de la salive de tique) et comportementaux (temps d'attachement de la tique à son hôte) (Reuben-Kaufman, 2010).

Les *Ixodidae* femelles peuvent ingurgiter jusqu'à l'équivalent de 100 fois leur poids à jeun en quantité de sang au cours de leur séjour sur l'hôte. Cependant, ce chiffre ne représente en réalité que de 30 à 50% du volume réellement prélevé, une grande partie des ions et de l'eau contenus dans le repas sanguin étant rejetés par la tique pendant le processus.

Morsure

La « morsure » correspond à l'insertion d'une partie tubulaire (hypostome), grâce à l'action d'appendices tranchants (chélicères) à travers la peau de l'hôte. La fixation est assurée par la présence de dents sur l'hypostome, pointant dans le sens contraire de l'insertion et empêchant tout arrachement involontaire. Ce dispositif est renforcé par la sécrétion d'un ciment d'ancrage par la tique, dans les 5 à 30 minutes après le début du processus de fixation (figure 15) (Steen, Barker, & Alewood, 2006). Ce ciment, de couleur blanchâtre, est constitué d'un noyau lipoprotéique recouvert de glycoprotéines disposées en couches successives et vient combler l'espace entre les pièces buccales de la tique et la peau de l'hôte (Drevon-Gaillot, 2002).

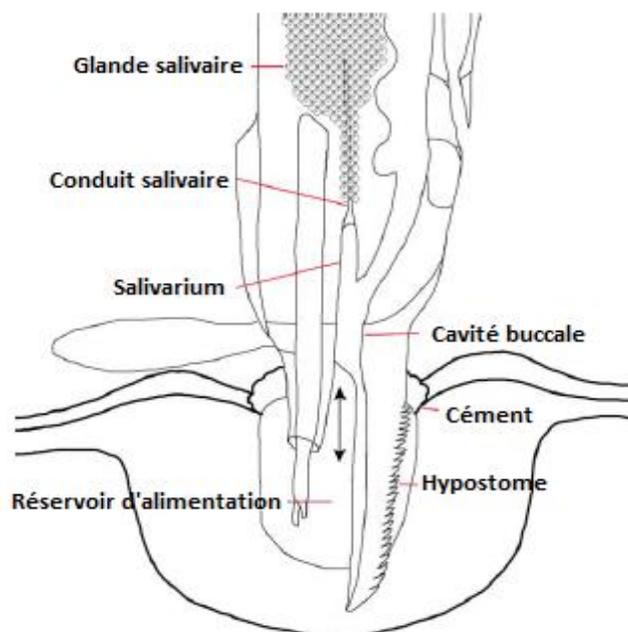


Figure 15: Représentation schématique de l'insertion de l'hypostome dans la peau de l'hôte, modifié d'après Steen, Barker & Alewood (2006)

Rôle de la salive

Après le ciment d'ancrage, la tique produit un second type de sécrétion qui correspond à la salive proprement dite (Steen, Barker, & Alewood, 2006).

L'action des chélicères et l'insertion de l'hypostome par effraction de la barrière cutanée devraient entraîner une réponse de l'hôte, inflammatoire, hémostatique et immunologique résultant en une insuffisance d'apport sanguin pour la tique femelle dont les besoins sont importants pour produire ses œufs (le mâle ne se nourrit que très peu en comparaison) (Reuben-Kaufman, 2010).

Cependant, les tiques ont su s'adapter à ces réponses et ont développé un moyen efficace de lutte par la sécrétion dans leur salive de composés inhibiteurs de ces différents mécanismes de défense. Il semble que cette inhibition ne soit efficace que chez les hôtes naturels de ces tiques (Ribeiro, 1987). En cas de contamination d'un hôte inhabituel, celui-ci pourra développer une immunité acquise efficace, basée sur une réaction d'hypersensibilité médiée par des basophiles et lymphocytes TH1, pour rejeter, voire tuer *in situ* la tique (Ferreira & al, 2003).

La salive, dont l'excrétion est initiée avant la morsure (Stone & al, 1983) est transmise à l'hôte pendant le repas sanguin comme l'a démontré l'expérience à l'eau tritiée de Tatchell en 1967 et peut ainsi exercer son rôle de vecteur pour les *Babesia*. Cette transmission n'est cependant pas continue mais pulsatile : les jets salivaires alternent avec des périodes de succion de sang et de quiescence de la tique.

Composants de la salive (Steen, Barker, & Alewood, 2006)

La salive est un véritable cocktail pharmacologique de composés permettant à la tique de mener son repas à terme. Sa composition est variable selon les espèces de tiques considérées. De nombreuses familles de protéines sont représentées :

Enzymes : l'apyrase (EC 3.6.1.5) qui est également présente chez de nombreux autres organismes hématophages inhibe l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP par hydrolyse de celui-ci relargué par les cellules lysées *in situ*. Diverses kininases sont également présentes et permettent l'hydrolyse des kinines circulantes, telles que la bradykinine, exerçant alors un effet modulateur sur les réactions inflammatoires et sur le système circulatoire de l'hôte. Les peroxydases permettent quant à elles de lutter contre le stress oxydant en éliminant les peroxydes produits par métabolisme et lyse cellulaires.

Inhibiteurs enzymatiques : ce sont des inhibiteurs de sérine-protéases dont fait partie la thrombine, enzyme clé du mécanisme de coagulation qui clive le fibrinogène en fibrine

insoluble, formant le caillot. Des protéines inhibant l'activation de la voie alterne du complément sont également présentes.

Homologues de protéines de l'hôte : plusieurs composés endogènes des hôtes de tiques ont été copiés par celles-ci lors de leur évolution parallèle. Ainsi, on retrouve des substances telles que le MIF (Facteur Inhibiteur des Macrophages) inhibant les défenses immunitaires de l'hôte.

Protéines liant les immunoglobulines : présence de protéines liant et inhibant l'action des immunoglobulines de l'hôte, ingérées pendant le repas sanguin.

Cette liste est non exhaustive et regroupe également : agonistes et antagonistes de récepteurs, composés actifs sur le métabolisme du calcium, cytokines et homologues...

Rôle des glandes salivaires

Les glandes salivaires sont des organes proéminents bilatéraux.

En sus de leur fonction première de production de salive, les glandes salivaires cumulent plusieurs autres fonctions, particulièrement chez les *Ixodidae* qui séjournent pendant 4 à 14 jours sur leur hôte (Reuben-Kaufman, 2010).

Elles permettent la régulation osmotique de la tique, se chargeant de l'excrétion de l'eau et des ions et la concentration du sang prélevé lors du repas divisant par 2 à 3 le volume final. En outre, les tissus de la tique sont hyperosmolaires par rapport au sang prélevé (osmolarité 20% plus élevée). Les glandes salivaires revêtent donc un rôle primordial dans la survie de la tique étant donné le volume de sang ingurgité dont l'osmolarité ne pourrait être équilibrée par un simple processus passif.

Enfin, la régulation du volume de l'hémolymphe est assurée par ces glandes. Il est maintenu à proportion constante, même en cas de repas sanguin, à environ 23% du poids du corps (Kaufman & al, 2001).

Fin du repas sanguin

A la fin de son repas sanguin, la tique rétracte ses chélicères dans leur gaine, se détache et tombe au sol. Le mécanisme du retrait reste quant à lui encore méconnu (Villeneuve, 2012).

b. Mode d'infestation du chien

Les tiques pratiquent l'affût sur la végétation et infestent leur hôte à la faveur du passage de celui-ci à proximité (Figure 16).

Cet affût peut se prolonger pendant plusieurs jours, semaines ou mois, ce qui est permis à la tique par des téguments relativement imperméables à l'eau évitant l'évaporation et un mécanisme ingénieux d'absorption de l'humidité ambiante (assurée par les glandes salivaires) déclenché dans des conditions particulières, c'est-à-dire en dessous d'un seuil de dessiccation de la tique et si le taux d'humidité relative de l'atmosphère est suffisamment élevé (Needham & Teel, 1986).



Figure 16: Tique du genre Ixodes à l'affût du passage d'un hôte sur une herbe (Maslin & al, 2004)

IV. Diagnostic de la pathologie

De nombreuses méthodes sont applicables au diagnostic de la babésiose : observation microscopique directe, méthodes immunologiques et méthodes moléculaires (Böse & al, 1995 ; Mosqueda & al, 2012).

1. Diagnostic direct : méthodes microscopiques

Ces méthodes sont uniquement applicables en phase aiguë en raison du nombre important de parasites dans l'échantillon nécessaire à leur détection. Ce sont des méthodes de choix en pratique vétérinaire courante.

a. Frottis sanguin sur goutte fine ou goutte épaisse

L'observation directe de frottis, en goutte fine ou goutte épaisse, est une méthode diagnostique simple à mettre en œuvre et très efficace si l'observateur est entraîné. En effet, la confusion est facile avec *Plasmodium falciparum* en raison de la similitude d'apparence de certaines formes de parasites et des tableaux cliniques. C'est grâce à une telle méthode que Viktor Babes put mettre le parasite en évidence pour la première fois (Babes, 1888).

Frottis mince

Le sang prélevé sur anticoagulant est étalé sur une lame de verre, séché, fixé au méthanol puis coloré au MGG. Après coloration, l'échantillon est soigneusement lavé et séché. L'observation se fait à l'objectif x100, à immersion. La sensibilité est d'1 cellule contaminée sur 10000 érythrocytes observés (soit une parasitémie de 1/10000).

Le type de prélèvement sanguin a une grande importance en fonction de l'espèce recherchée. Pour *Babesia gibsoni*, le prélèvement sera effectué au niveau périphérique (veine jugulaire ou caudale) car cette espèce n'adhère pas à l'endothélium vasculaire. Dans le cas de *Babesia canis*, l'adhérence aux cellules endothéliales entraîne mécaniquement une concentration au niveau des capillaires de faible diamètre. En conséquence, on prélèvera le sang capillaire au niveau de l'oreille ou de la peau de la queue.

L'intérêt de cette méthode réside dans le coût peu élevé et la mise en œuvre facile. Cependant, l'expérience de l'observateur est indispensable. Les formes bigéminées sont caractéristiques et permettent un diagnostic plus aisé, mais les trophozoïtes plus difficiles à identifier peuvent retarder l'identification.

Goutte épaisse

La goutte épaisse est utilisée en cas de faible parasitémie.

Une petite goutte de sang est placée sur une lame de verre, fixée par la chaleur (100°C pendant 15 minutes) sans être étalée, colorée au MGG, lavée précautionneusement afin de retirer l'excès de colorant et de ne pas altérer les tissus. L'observation est réalisée à l'objectif x100 à immersion.

Cette méthode permet l'analyse d'un très grand nombre d'érythrocytes sur une petite surface de lame, offrant une sensibilité 10 fois supérieure à celle de la goutte fine (1/1000). On l'utilise en cas de suspicion de babésiose ou d'expression subclinique de la pathologie.

En revanche, l'observateur doit être très expérimenté en raison de la concentration très élevée de globules rouges sur la lame, compliquant la visualisation des parasites.

b. Frottis cérébraux

Les frottis cérébraux ne sont réalisés que post-mortem pour confirmer un diagnostic suite à l'apparition de signes neurologiques.

Un petit échantillon de cortex est dans ce cas placé sur une lame de verre, étalé, fixé et coloré comme précédemment. Le diagnostic se fait par observation de l'accumulation de globules rouges infectés (à presque 100%) dans les capillaires cérébraux.

Les frottis de rein ou de foie peuvent également être réalisés.

c. Frottis d'hémolymphe

Le test sur l'hémolymphe permet de rechercher les kinètes chez la tique.

On coupe une patte de tique pour obtenir une goutte d'hémolymphe, placée sur une lame. Celle-ci est en général trop petite pour en faire un frottis : on réalise un séchage direct, une fixation et une coloration comme le frottis mince.

L'observation des kinètes est extrêmement difficile en raison de leur faible concentration dans l'hémolymphe. Ceux-ci apparaissent 72 heures après le début du repas sanguin avec un maximum à 5 ou 6 jours.

Certaines espèces de tiques ont su s'adapter à la diffusion des parasites par l'hémolymphe. *Rhipicephalus* commence sa ponte 72 heures après le début du repas infectant

mais les premiers œufs infectés (donnant naissance à des larves infectées) n'apparaîtront qu'au bout de 92 heures. La ponte débutant avant l'atteinte des ovaires par les kinètes, ceci garantit à *Rhipicephalus* de donner naissance à une partie de descendance exempte de parasite.

2. Diagnostic indirect : méthodes immunologiques

Ces méthodes sont employées lorsque la parasitémie est trop faible pour permettre l'observation directe au microscope optique. Ce sont en général des méthodes peu utilisées en routine et réservées à des structures importantes ou à des fins épidémiologiques et de recherche.

a. Immunofluorescence indirecte (IFI)

L'IFI consiste en la recherche d'anticorps sériques dirigés contre des antigènes parasitaires (issus de mérozoïtes intra-érythrocytaires cultivés ou obtenus à partir de sang infecté).

Les anticorps liés sont ensuite détectés par un anticorps anti-immunoglobulines marqué par un fluorochrome.

Cette méthode permet de mettre en évidence les individus porteurs de la maladie ou précédemment exposés. Elle est simple à mettre en œuvre et permet une bonne différenciation des espèces en fonction de l'antigène utilisé au départ, malgré quelques réactions croisées. En revanche, elle ne permet d'étudier qu'un faible nombre d'échantillons, l'analyse individuelle étant très chronophage. Les résultats sont par ailleurs influencés par le jugement de l'opérateur, forcément subjectif, rendant la standardisation impossible.

b. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)

La méthode ELISA permet l'analyse de plusieurs échantillons simultanément. On obtient une plus grande spécificité qu'avec l'IFI et une diminution des réactions croisées par utilisation d'anticorps monoclonaux et d'antigènes recombinants. D'autre part, la lecture des résultats est objective puisque soumise à l'analyse informatique (El-Ghaysh & al, 1996).

c. Immunochromatographie

L'immunochromatographie permet, comme dans le cas de l'IFI ou de l'ELISA de détecter des anticorps dirigés contre des antigènes spécifiques. Cependant, la mise en œuvre de cette technique est beaucoup plus simple, rapide (10 à 15 minutes), ne nécessite pas de matériel complexe et est donc peu coûteuse.

3. Méthodes moléculaires

Ces méthodes visent à détecter directement les acides nucléiques du parasite lorsque les méthodes immunologiques sont inefficaces. Leur sensibilité et spécificité sont très élevées mais elles restent peu utilisées en routine en raison de leur coût élevé et de leur technicité.

a. Sondes ADN

On utilise des sondes d'ADN simple brin marqué pour l'hybrider à l'ADN recherché dans un échantillon. D'abord radioactifs, ces marqueurs ont évolué pour être aujourd'hui chémoluminescents ou colorimétriques. La spécificité obtenue est très élevée en raison de la complémentarité stricte requise pour l'hybridation des brins d'ADN mais la sensibilité de la méthode reste limitée par la quantité d'ADN cible présent dans l'échantillon.

Cette technique est longue à mettre en œuvre (plusieurs jours), nécessite une main d'œuvre qualifiée et impose des contraintes techniques importantes.

b. Polymerase Chain Reaction (PCR)

La PCR, simple ou nichée, utilise des amorces spécifiques pour amplifier une région d'ADN cible. La sensibilité est très élevée ($1/10^6$ à $1/10^9$ en fonction des méthodes utilisées), ce qui en fait une méthode de choix lorsque la parasitémie est faible, mais c'est un processus coûteux, technique et chronophage.

c. PCR en temps réel (RT-PCR)

Elle permet l'amplification et la quantification directe d'un fragment d'ADN spécifique. La quantification se fait en temps réel par détection d'un signal fluorescent émis pendant la réaction de polymérisation. Cette méthode ne nécessite pas de traitement ni d'analyse post réaction mais implique un équipement encore plus coûteux (Wang & al, 2015).

d. Reverse Line Blot hybridization (RLB)

Cette méthode est utilisée en cas de recherché concomitante de plusieurs pathogènes (genres, espèces, souches différents).

Des oligonucléotides sont fixés sur une membrane et exposés à différents produits de PCR marqués à la biotine pour réaliser une hybridation. Après une série de lavages, la membrane est incubée avec une enzyme après quoi la révélation est réalisée par addition de substrat chémoluminescent.

e. Loop mediated isothermal AMPLification (LAMP)

La méthode LAMP permet comme dans le cas de la PCR une amplification d'un ADN cible mais dans des conditions isothermiques, sans avoir recours à un thermocycler (Guan & al, 2008).

On utilise 4 amorces différentes permettant d'amplifier 6 séquences distinctes du même ADN cible grâce à une ADN polymérase isothermique et ainsi d'augmenter la spécificité de l'amplification.

De par la grande quantité d'ADN produite, on peut avoir recours à des méthodes d'observation directe grâce à un fluorochrome intercalant (type SYBR green), à une mesure de turbidité ou encore à une méthode colorimétrique au HNB (HydroxyNaphtholBlue).

V. Clinique

Les tableaux cliniques associés à la babésiose canine sont variables et s'étendent de la simple anorexie transitoire à un syndrome beaucoup plus complexe dans lequel on peut retrouver des défaillances multi-viscérales et un état de choc septique pouvant mener à la mort de l'animal.

L'incubation est d'environ 1 semaine dans la majorité des cas ; elle peut toutefois être plus courte (de 2 à 3 jours) ou plus longue (de 10 à 15 jours), en relation avec le statut immunitaire du sujet (Maslin & al, 2004).

La sévérité de la maladie dépend de différents facteurs comme l'âge ou le statut immunitaire de l'hôte, l'espèce de *Babesia* impliquée, le nombre de tiques parasitées ainsi que la présence de coinfections ou autres maladies sous-jacentes (Irwin, 2009).

On peut ainsi déterminer deux classes de babésioses : les formes non compliquées et les compliquées. Cependant, d'après plusieurs études, le mécanisme physiopathologique de ces 2 formes reste le même basé sur la réponse inflammatoire de l'hôte (Schetters & al, 2009 ; Matijatko & al, 2007). L'expression préférentielle d'une forme simple ou d'une forme compliquée est conditionnée par l'intensité de la réponse de l'hôte : lorsque les réactions de défense sont disproportionnées, elles deviennent délétères pour l'organisme et c'est alors une forme compliquée qui est observée.

L'infection par le parasite induit traditionnellement un syndrome caractérisé par une fièvre accompagnée de léthargie, anorexie, anémie et thrombocytopenie, ce qui peut s'avérer fatal en cas de complications. L'association des syndromes fébriles et hémolytiques peut mener à une insuffisance rénale aiguë sévère voire à un choc fatal pour l'animal (Bourdoiseau, 2006).

1. Physiopathologie

L'anémie est consécutive à un processus complexe comprenant la diminution du nombre d'érythrocytes, l'hémodilution, la séquestration splénique, l'hémolyse auto-immune, la phagocytose des érythrocytes et une altération de l'érythropoïèse (Jacobson, 2006). L'anémie conduit naturellement à une anoxie tissulaire.

L'hémolyse est à la fois intra et extravasculaire et résulte de causes mécaniques et immunologiques : liaison d'anticorps aux érythrocytes parasités et activation du complément (Carli & al, 2009), stress oxydatif, production de facteurs hémolytiques sériques, augmentation

de la phagocytose des globules rouges (Murase & al, 1996), apparition de sphérocytes et diminution de la résistance osmotique des érythrocytes.

Le stress oxydatif induit par l'infection et la peroxydation lipidique jouent un rôle prédominant dans la mise en place de l'anémie. La peroxydation des lipides membranaires entraîne une instabilité et une baisse de fluidité membranaire au niveau des érythrocytes, une diminution du potentiel de membrane et une augmentation de la perméabilité aux ions. En conséquence, la membrane se rompt, détruisant la cellule (Rezaei & Dalir-Naghadeh, 2006).

Cependant, plusieurs études ont montré que les protozoaires parasites sont également sensibles aux stress oxydatifs et aux espèces produites : ROS (Reactive Oxygen Species) et RNS (Reactive Nitrogen Species) qui sont de puissants agents oxydants et nitrants capables d'inactiver les enzymes et d'initier peroxydation et nitration lipidiques. Les réactions radicalaires en chaîne résultantes endommagent les membranes, les acides nucléiques et les protéines et conduisent à la mort du parasite. En guise de défense, le parasite produit des antioxydants neutralisant les ROS et RNS (Matijatko, Torti, & Schetters, 2012).

Ainsi, le stress oxydatif contribue aux défenses immunitaires mais peut également se révéler délétère pour les organes et les tissus de l'hôte si la balance entre mécanismes oxydants et antioxydants n'est pas respectée.

L'anémie observée dans la babésiose clinique n'est pas proportionnelle à la parasitémie. Le nombre de globules rouges détruits est bien supérieur à la parasitémie ce qui indique une destruction concomitante de globules parasités et sains. Une faible parasitémie n'implique pas un bon pronostic mais la réciproque est vraie : plus un animal est parasité, plus le pronostic est mauvais. Cette destruction massive implique un mécanisme immunologique. Lors de la pénétration du parasite dans un globule rouge, il y a relargage d'antigènes parasitaires pouvant aller se fixer sur d'autres érythrocytes, les transformant alors en cibles pour le système immunitaire (Murase & Maede, 1990).

Une thrombocytopénie isolée peut également être observée et est due à la séquestration splénique immune, la consommation des plaquettes par la coagulation intravasculaire disséminée ou la réparation de lésions vasculaires.

L'hypoxie tissulaire est favorisée par la plupart des symptômes observés dans la babésiose clinique: anémie, choc hypotensif, stase sanguine avec engorgement des capillaires par les globules rouges, production endogène excessive de monoxyde de carbone et diminution de la capacité de l'hémoglobine à relarguer l'oxygène dans les tissus. Cette hypoxie touche

principalement le système nerveux central, les muscles et est responsable de dommages importants au niveau rénal. La conséquence de l'hypoxie rénale est la nécrose observée essentiellement au niveau du tube contourné proximal (Mathé & al, 2007).

2. Formes non compliquées

La forme non compliquée constitue le décours naturel de l'infection et de l'hémolyse induite par le parasite ainsi que de l'anémie qui en découle. Ainsi, les signes cliniques de cette forme sont fièvre, anorexie, asthénie, splénomégalie et hypotension (Bourdoiseau, 2006).

3. Formes compliquées

Les formes compliquées de babésiose sont la traduction clinique du développement d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS : Systemic Inflammatory Response Syndrome) et de défaillance multi-viscérale (MODS : Multiple Organ Dysfunction Syndrome) tous deux médiés par des cytokines.

Ces deux syndromes peuvent avoir pour manifestations : babésiose cérébrale avec signes neurologiques associés, état de choc, rhabdomyolyse, insuffisance rénale aiguë, détresse respiratoire aiguë, insuffisance hépatique aiguë, pancréatite aiguë, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et anémie hémolytique auto-immune (AHAI).

La fréquence d'apparition de ces formes compliquées est liée à l'espèce de *Babesia* incriminée. En effet, ces formes compliquées sont plus fréquentes avec les petites babésies (*Babesia gibsoni* et *Theileria annae*), observées dans le nord de l'Espagne, en Italie et dans le sud de la France, menant à un taux de mortalité de 22% avec comme principale cause l'insuffisance rénale aiguë contre seulement 1,5% pour *Babesia canis*.

Enfin, il est important de noter qu'au sein d'une même espèce de *Babesia*, on retrouve une grande variabilité de pathogénicité en fonction des régions. Pour *Babesia canis*, les formes observées dans certains pays d'Europe de l'Est (Croatie, Hongrie) sont souvent plus sévères que celles observées en France. Cette variabilité pourrait s'expliquer par la diversité antigénique des différentes souches de parasites.

En raison des migrations de plus en plus fréquentes des populations et de leurs animaux, ces formes ne sont pas à exclure dans notre pays.

4. Signes biologiques

Sur le plan biologique, on retrouve une anémie importante avec hémoglobinémie, hémoglobinurie, hyperbilirubinémie et hyperbilirubinurie.

5. Tableaux cliniques rencontrés en Europe : détail par espèce

Les tableaux cliniques rencontrés lors d'infections par les petites espèces de *Babesia* sont en général plus sévères qu'avec les grandes espèces (Solano-Gallego & Baneth, 2011).

a. *Babesia canis*

Babesia canis provoque un tableau modéré à sévère avec une faible parasitémie qui n'est pas forcément corrélée à la sévérité des signes cliniques.

Les principaux symptômes cliniques sont la fièvre, l'anorexie, la léthargie et la déshydratation.

Au niveau biologique, on retrouve une formule sanguine modifiée avec une thrombocytopénie pouvant être sévère, une anémie normochrome, normocytaire non régénérative et une neutropénie. Il y a également une hyperbilirubinémie à l'origine d'un ictère.

b. *Babesia vogeli*

Babesia vogeli provoque généralement une babésiose modérée voire subclinique et se révèle souvent opportuniste par rapport à des co-infections ou à un terrain fragilisé (splénectomie, immunodépression, jeune chiot).

Au niveau clinique, fièvre, léthargie, ictère et anorexie sont de nouveau retrouvés sous forme souvent atténuée.

Au niveau biologique, le bilan est marqué par une hyperbilirubinémie, anémie hémolytique régénérative, une anomalie inconstante de la lignée granuleuse pouvant consister en une leucocytose ou une leucopénie et une thrombocytopénie.

c. *Babesia gibsoni*

L'infection par *Babesia gibsoni* est couramment chronique et marquée par un tableau modéré classique alliant fièvre, léthargie, pâleur des muqueuses, anorexie et splénomégalie.

Au niveau biologique, on retrouve l'anémie hémolytique régénérative, parfois auto-immune, la thrombocytopénie, la bilirubinurie et l'hyperbilirubinémie.

d. *Theileria annae*

L'infection par *Theileria annae* est généralement assortie d'un pronostic réservé. En effet le tableau clinique associe des signes classiques tels qu'asthénie, fièvre, urines foncées mais également une tachycardie et tachypnée plus marquées qu'avec les autres espèces.

Au niveau biologique, l'anémie régénérative peut être sévère, associée à une thrombopénie. On notera surtout l'élévation de la protéinurie et de l'azotémie, signe d'une atteinte rénale grave, combinée à la présence fréquente de calculs urinaires.

6. Principales caractéristiques cliniques retrouvées en France

Une étude réalisée entre octobre 2006 et décembre 2007 auprès de 41 cliniques vétérinaires françaises, réparties dans 41 départements (Figure 17) a permis de recenser les différents signes cliniques observés chez les chiens atteints de babésiose (René-Martellet & al, 2013).

Les symptômes observés et leurs fréquences associées sont répertoriés dans le tableau 2.

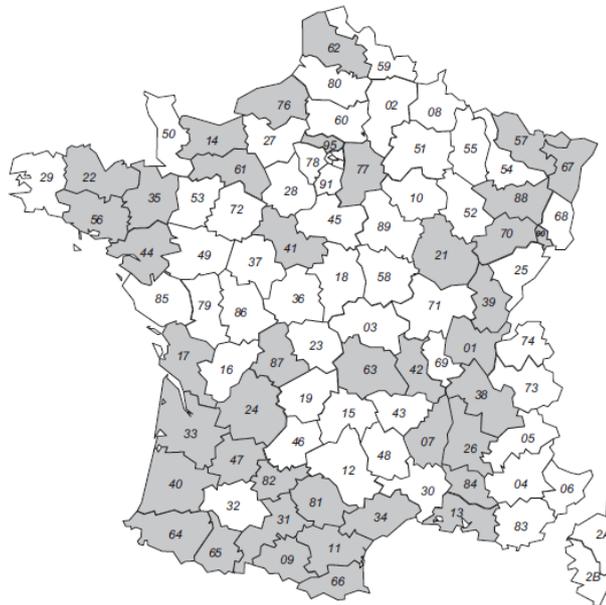


Figure 17: Répartition géographique des départements retenus pour l'étude, d'après René-Martellet & al (2013)

Tableau 2: modifié de René-Martellet & al (2013)

Paramètre étudié	Observation	Proportion
Comportement	Léthargie	98%
	Normal	2%
Appétit	Anorexie	98%
	Normal	2%
Température rectale	> 39°C	80%
	< 39°C	20%
Couleur des muqueuses	Pale	54%
	Normal	37%
	Ictérique	6%
Aspect des urines	Normal	55%
	Anormal	45%
Biologie des urines	Hémoglobinurie	66%
	Protéinurie	63%
	Bilirubinurie	78%
Palpation de la rate	Normale	66%
	Splénomégalie	34%
Digestif	Normal	78%
	Vomissements	12%
	Selles modifiées	9%
	Autre	0,2%
Cutané	Normal	98%
	Œdèmes	1%
	Autres	0,6%
	Extrémités modifiées	0,1%
Cardiopulmonaire	Normal	88%
	Polypnée	7%
	Toux	3%
	Dyspnée	1%
	Troubles du rythme	0,7%
	Autres	0,4%
Musculo-squelettique	Normal	84%
	Articulations douloureuses	15%
	Autre	1%
Nerveux	Normal	94%
	Perte d'équilibre	4%
	Coma	0,7%
	Autre	0,7%

VI. Traitements et prévention de la babésiose canine

1. Traitement de la babésiose clinique

a. Molécules historiques

La première molécule spécifiquement utilisée dans le traitement de la babésiose fut le bleu de Trypan, colorant azoïque, très efficace contre *Babesia bigemina* mais pas contre *Babesia bovis*, parasites des bovins. Cependant il avait pour principal effet indésirable de décolorer les chairs des animaux traités. Les grandes formes uniquement sont sensibles au bleu de Trypan. Une exception existe avec *Babesia divergens* qui y est également sensible bien qu'étant une petite babésiose mais cette espèce n'est pas retrouvée chez le chien.

D'autres agents babésicides ont par ailleurs été utilisés pendant de nombreuses années avant d'être retirés du marché : le sulfate de quinuronium et l'amicarbalide ont été retirés en raison des dangers liés à leur production tandis que l'acéturate de diaminazène est quant à lui toujours largement utilisé en région tropicale pour ses propriétés trypanocide. En revanche, il a été retiré en Europe et au Japon et il n'est pas approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) aux USA.

Aujourd'hui, les recherches s'orientent vers des molécules ciblant le métabolisme et la structure cellulaire du parasite, garantissant une plus grande spécificité d'action et une toxicité diminuée pour le sujet traité.

b. Imidocarbe : Carbesia® (Figure 18)

Le traitement de la babésiose clinique chez le chien est basé sur l'administration d'imidocarbe, dérivé carbanilide, dont la seule spécialité commercialisée en France est le Carbesia®. Cette spécialité se présente sous la forme d'une solution injectable à reconstituer de dipropionate d'imidocarbe à la concentration de 85 mg.mL⁻¹ (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2014).

Le Carbesia® est disponible uniquement sur ordonnance, conservée pendant au moins 10 ans (Décret n° 2007-596 du 24 avril 2007).

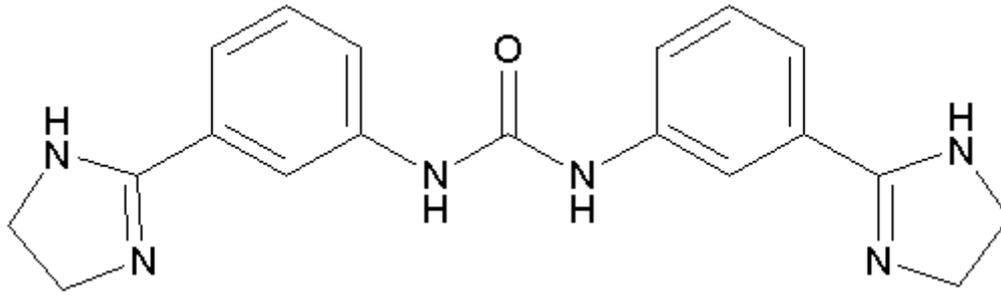


Figure 18: structure de l'imidocarbe

Mode d'action

L'imidocarbe est un puissant inhibiteur de la cholinestérase présentant des propriétés babésicide et anaplasmicide et est également utilisé pour traiter l'anaplasmosse bovine ou fièvre des pâturages, d'origine bactérienne.

Son mécanisme d'action est encore mal connu. Plusieurs hypothèses sont néanmoins avancées.

Il pénétrerait activement dans le parasite via des transporteurs protéiques de base puriques puis se comporterait comme un inhibiteur des topo-isomérases de type II bloquant ainsi la réplication de l'ADN. Il perturberait également la structure ribosomale et inhiberait la thymidilate synthase, essentielle à la production de thymidine, constituant de l'ADN.

Il pourrait également interférer avec la synthèse et l'utilisation des polyamines par le parasite (Bachi & al, 1981). Les polyamines sont des composés ubiquitaires dans le vivant qui influencent de nombreuses réactions métaboliques et ont notamment la fonction de facteur de croissance. De par leur faible poids moléculaire et leur forte charge positive, elles peuvent se lier facilement aux nombreux sites anioniques de l'ADN pour exercer leurs fonctions.

Enfin le blocage de l'entrée de l'inositol dans le globule rouge infesté entrainerait la mort du parasite par manque de nutriments (McHardy & al, 1986).

Posologie

Il est classiquement administré en traitement minute, en une injection intramusculaire ou sous-cutanée unique pouvant néanmoins être renouvelée 48 heures plus tard si nécessaire.

La posologie est toujours adaptée au poids de l'animal, à raison de 0,25 mL pour 10 kg soit 2,125 mg.kg⁻¹ d'imidocarbe.

Il procure par ailleurs une chimioprotection efficace pendant 4 à 6 semaines.

Précautions d'emploi et effets indésirables

L'imidocarbe ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison de sa toxicité, pouvant causer la mort de l'animal en quelques minutes. L'administration sous-cutanée ou intramusculaire de quantités supérieures à celles préconisées peut engendrer une douleur chez le chien et entraîner des réactions de défense de la part de celui-ci.

Les principaux effets indésirables, du fait de l'activité anticholinergique, sont des troubles digestifs, caractérisés par des vomissements, des coliques et une hypersalivation. Certains chiens pourront manifester un œdème périorbitaire, des troubles neuromusculaires (tremblements, convulsions) ainsi que des troubles généraux (hyperthermie, sudation, prostration). Ces troubles ne nécessitent pas de prise en charge particulière et sont spontanément résolutifs en quelques heures. Des cas exceptionnels de nécrose tubulaire rénale fatale ont été rapportés, celle-ci survenant plusieurs jours après injection intraveineuse (Kock & Kelly, 1991).

c. Molécules en développement

De nombreuses molécules sont actuellement à l'étude chez le bovin pour le traitement de la babésiose, en raison de son impact économique sur les élevages (Mosqueda & al, 2012).

Triclosan

C'est un composé aromatique chloré qui présente un spectre antimicrobien large (levures, dermatophytes, bactéries Gram + et Gram – de la flore résidente cutanée). Il est fréquemment utilisé dans les savons, déodorants, préparations topiques dermatologiques, bains de bouche ou dentifrices.

Il inhibe la synthèse des membranes cellulaires indispensables à la multiplication du parasite et perturbe également leurs propriétés physicochimiques.

Son efficacité a été démontrée sur de nombreux *Apicomplexa* dont *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Toxoplasma gondii*...

Nerolidol (Péruviol)

C'est un sesquiterpène retrouvé dans les huiles essentielles de plusieurs plantes (niaouli, jasmin, lavande, tea-tree...). Son mécanisme d'action est mal connu chez *Babesia spp.* mais il est sans doute semblable à celui retrouvé chez *Plasmodium falciparum* à savoir l'inhibition de la biosynthèse des isoprénoïdes (dont la voie du mévalonate qui conduit à la synthèse du cholestérol).

Artesunate et dérivés hémisynthétiques

C'est un dérivé de l'artémisinine, traitement anti-malarique largement utilisé, extrait d'*Artemisia annua*, armoise annuelle. C'est une lactone sesquiterpénique renfermant un pont peroxyde à l'origine de son action. L'artesunate agirait par inhibition d'une ATPase (SarcoEndoplasmic Reticulum CA^{2+} ATPase ou SERCA), transporteur calcique ayant pour rôle l'excrétion du calcium intracellulaire.

Epoxomicin

C'est un inhibiteur du protéasome, complexe clé dans le turnover protéique cellulaire. Par l'inhibition de 3 activités protéolytiques spécifiques, ce composé conduit à l'accumulation intracellulaire de protéines ubiquitinilées et à la mort cellulaire. Son action est potentialisée par le diaminazène.

Par ailleurs, il présenterait une action antiinflammatoire bénéfique dans le traitement des babésioses en luttant contre le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).

Gossypol

C'est un pigment polyphénolique jaune retrouvé chez le genre *Gossypium*, genre des cotonniers. C'est une toxine naturelle protégeant la plante des insectes et agissant par inhibition de la lactate déshydrogénase parasitaire, enzyme clé du métabolisme glucidique.

Atovaquone

L'atovaquone, traitement prophylactique du paludisme, a un large spectre d'action sur les *Apicomplexa* : *Plasmodium spp*, *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Babesia spp*... C'est un inhibiteur du complexe III de la chaîne de transport des électrons entraînant une inhibition de la synthèse des acides nucléiques et de l'ATP (Dictionnaire Vidal, 2013).

d. Traitement symptomatique

Il repose sur l'administration d'antiinflammatoires non stéroïdiens en cas de fièvre élevée (Acide tolfénamique : Tolfédine® ou Méloxicam : Métacam®).

Afin d'éviter les défaillances d'organes, la fonction rénale est supportée par perfusion de chlorure de sodium et la fonction hépatique par l'administration de méthionine (acide aminé sulfuré protecteur des hépatocytes) et de vitamine B12 (intervenant dans le métabolisme des glucides, lipides et dans l'hématopoïèse).

Dans les cas les plus graves, l'animal est réalimenté par une sonde et transfusé.

2. Prévention

a. Vaccin

Spécialités disponibles

Un seul vaccin est actuellement commercialisé en France : il s'agit du Pirodog[®], vaccin inactivé adjuvé de la piroplasmose canine. Il permet au chien vacciné de développer une immunité active contre la babésiose. Ce vaccin est disponible uniquement sur prescription vétérinaire (Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires, 2014).

Pirodog[®] se présente sous forme d'une suspension injectable à reconstituer à partir d'un lyophilisat d'antigènes solubles concentrés de *Babesia canis* et d'une solution aqueuse de saponine.

Les saponines sont un groupe hétérogène de molécules extraites de nombreuses plantes et ayant pour propriété de stimuler la réponse immunitaire des mammifères, d'où son utilisation comme adjuvant du vaccin. Cependant leur utilisation doit rester limitée en raison de leur toxicité potentielle, pouvant entraîner hémolyse et réactions au site d'injection (Skene & Sutton, 2006).

Calendrier vaccinal

La primovaccination nécessite 2 injections : la première est réalisée dès l'âge de 5 mois et la seconde 3 à 4 semaines plus tard.

Les rappels sont annuels ou semestriels en fonction des risques épidémiologiques et sont d'autant plus efficaces qu'ils sont pratiqués en dehors des périodes de pics épidémiologiques. On préférera les réaliser au cœur de l'été (juillet - août) ou de l'hiver (décembre – janvier), périodes moins propices à la prolifération des tiques vectrices du parasite.

Pirodog[®] ne doit pas être administré en même temps que d'autres valences, à l'exception des valences rabique et leptosirique et à condition que les sites d'injection soient distincts. Les autres valences pourront être injectées après avoir respecté un délai de 2 à 3 semaines.

Précautions d'emploi

Seuls les animaux en parfaite santé et correctement vermifugés au moins 10 jours avant l'injection pourront être vaccinés. En effet, une baisse de l'immunité due à une infection par un ver ou par une toute autre pathologie en cours pourrait entraîner une réaction exagérée du vaccin.

Les effets indésirables sont classiques pour un vaccin : hyperthermie réactive et réaction locale transitoire au site d'injection. Dans de rares cas, une réaction d'hypersensibilité pourra se produire : le traitement sera alors symptomatique.

La vaccination par Pirodog[®] est contre-indiquée chez les femelles gestantes.

Lorsque la vaccination est réalisée au décours d'une babésiose clinique, il convient d'attendre au moins 8 semaines avant de réaliser l'injection de Pirodog[®]. En effet, la babésiose entraîne une immunodépression caractéristique de la maladie et durant environ 6 semaines. Par ailleurs, la vaccination ne devra pas être précédée de l'injection de piroplasmicides, en raison de l'immunotoxicité de ces produits.

Certaines situations particulières doivent alerter le praticien et faire craindre une baisse de l'efficacité du vaccin : portage chronique du parasite même asymptomatique, staphylococcie cutanée, dermatoses chroniques qui doivent faire suspecter un état d'immunodépression.

b. Chimio prophylaxie

L'imidocarbe peut également être utilisé pour réaliser une chimio prophylaxie de la babésiose.

L'efficacité de cette chimio prophylaxie ne dépassera pas 4 à 6 semaines.

Celle-ci peut être réalisée en raison des propriétés pharmacocinétiques particulières de l'imidocarbe. En effet les études réalisées chez le mouton (Alliu & al, 1977) montrent que le pic plasmatique après injection intramusculaire est atteint en environ 4 heures. On observe ensuite une décroissance rapide sur les 2 heures suivantes, puis une diminution très lente des concentrations plasmatiques et intraérythrocytaires (qui sont équivalentes). On retrouve ainsi des traces du produit dans le sang des sujets traités 4 semaines après administration (période pendant laquelle la prophylaxie est efficace). Les concentrations les plus importantes sont retrouvées dans le foie, les reins et le cerveau. L'élimination de l'imidocarbe est mixte, à la fois rénale (11 à 17% de la dose administrée retrouvés dans les urines des 24 premières heures, résidus retrouvés jusqu'à 4 semaines) avec un net phénomène de réabsorption active, et hépatique (concentration élevée retrouvée dans la bile). Enfin, il est également éliminé dans le lait, mais n'est pas retrouvé dans le sang des chiots allaités.

Cette persistance dans l'organisme est due à une très forte liaison de l'imidocarbe aux structures nucléaires, entraînant d'importants dépôts cellulaires, notamment dans les

hépatocytes (Moore & al, 1996). Ces dépôts expliquent la toxicité hépatique de ce produit, démontrée par la nécrose induite à forte dose.

c. Antiparasitaires externes

L'objectif des antiparasitaires externes est double : éliminer les parasites présents sur l'animal et éviter la réinfestation.

Avant toute délivrance, le pharmacien d'officine doit poser plusieurs questions à son client afin de proposer une solution adaptée à l'animal et d'éviter tout effet toxique pour celui-ci. Il est nécessaire de connaître la race de l'animal, son âge (certains traitements étant contre-indiqués en dessous d'un certain âge), la fréquence et les lieux de promenade de l'animal (un chien sortant souvent en forêt est naturellement plus exposé à l'infestation par les tiques) et la présence ou non au domicile d'autres animaux (notamment chats et poissons pour lesquels certains produits pour chien à base de pyréthrinés peuvent se révéler mortels).

De nombreux produits sont aujourd'hui disponibles sur le marché, en différentes présentations : shampoings, spots-on, sprays, colliers.

Les shampoings antiparasitaires (Pulvex[®]) seront surtout utilisés pour des infestations modérées, une fois par semaine.

Les spots-on (Frontline combo[®], Pulvex spot[®], Duowin[®], Advantix[®]) sont utilisés en prévention et en traitement de l'infestation. L'application est réalisée sur la peau de la nuque de l'animal, pour éviter tout léchage, après avoir soigneusement écarté les poils. Ces produits lipophiles diffusent dans le film hydrolipidique cutané et c'est pourquoi il ne faut en aucun cas réaliser de shampoing dans les 48h précédant ou suivant l'application. Celui-ci entraîne la dégradation du film et empêche la diffusion correcte du produit sur tout le corps. Ils sont appliqués avec un intervalle minimum d'un mois entre chaque pipette.

Les sprays (Frontline spray[®], Duowin spray[®], Defendog spray[®]) sont utilisés en prévention et en traitement de l'infestation. Ils sont appliqués par pulvérisation directe sur le pelage de l'animal. L'intervalle minimum entre deux applications successives est encore une fois d'un mois.

Les colliers sont efficaces pendant une période de plusieurs mois (variable selon les fabricants), pendant lesquels ils relarguent progressivement leur principe actif qui se répartit naturellement sur l'ensemble du pelage via le film hydrolipidique.

d. Tire-tique

Ce dispositif permet uniquement le traitement de l'infestation par retrait des tiques une à une par traction perpendiculaire à la peau associée à une rotation du dispositif dans le sens antihoraire (SPILF, 2006).

VII. Transmission à l'Homme

1. Epidémiologie

Bien qu'une centaine d'espèces aient été décrites, chez une très large variété de mammifères, sept seulement se sont révélées pathogènes pour l'Homme (Hunfeld, Hildebrandt, & Gray, 2008).

La spécificité des *Babesia* pour leur hôte peut être rompue en cas de sensibilité particulière du sujet parasité rendant possible la contamination de l'Homme (Bourdoiseau, 2006). Les populations à risques sont les patients splénectomisés, immunodéprimés, porteurs du virus du SIDA ou encore les patients d'âge avancé qui entraîne la diminution naturelle de l'immunité cellulaire.

Le pic de contamination est observé entre mai et septembre. Parmi les modes de contamination, on retrouve la morsure de tique mais également la transfusion de sang contaminé (capacité de survie du parasite dans les produits sanguins labiles stockés au froid) et de manière anecdotique la transmission transplacentaire.

Les cas de babésiose humaine en France sont majoritairement rapportés dans les zones rurales d'élevage bovin (Bretagne, sud de la Normandie, Landes, Limousin et Charolais), la principale espèce de *Babesia* en cause étant *Babesia divergens*. Il est très difficile d'évaluer l'incidence exacte de la maladie en raison de son expression souvent subclinique ce qui conduit de nombreux auteurs à penser qu'elle est largement sous-estimée. Entre 1957 (premier cas rapporté en Yougoslavie chez un fermier par Skrabalo) et 2006, 35 cas ont été décrits en Europe dont 43% en France. Les cas européens sont donc rares mais le taux de mortalité qui leur est associé est élevé : il atteint 40% (Maslin & al, 2004).

2. Clinique

Le tableau clinique de la babésiose s'étend de l'infection asymptomatique à la mise en jeu du pronostic vital. Cette variabilité s'explique tant par les sensibilités propres à chaque individu que par les différentes pathogénicités des souches impliquées dans la babésiose humaine.

Chez les patients immunocompétents, la parasitémie est difficilement détectée et le tableau clinique est non spécifique : syndrome pseudo-grippal incluant fièvre, maux de tête, frissons, sueurs et myalgies. Le diagnostic clinique est d'autant plus difficile et retardé que ces symptômes peuvent également orienter vers d'autres maladies transmises par les tiques, dont la

borréliose de Lyme, beaucoup plus connue des praticiens. Les symptômes disparaissent spontanément en quelques semaines.

Chez les patients à risque (splénectomisés, HIV...), les symptômes sont beaucoup plus marqués : fièvre élevée (jusqu'à 40°C), diaphorèse (hypersudation), anémie sévère, hyperventilation, asthénie. Ce tableau clinique peut s'aggraver par la suite avec apparition d'ictère, urines foncées, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance rénale aigüe, CIVD et syndrome de détresse respiratoire pouvant être fatals. La difficulté du diagnostic clinique engendre un retard dans la prise en charge spécifique des patients et la mise en place d'un traitement adapté favorisant l'évolution vers ces formes graves.

3. Diagnostic

Comme dans le cas de la babésiose canine, le diagnostic est effectué en laboratoire par observation directe des parasites sur frottis sanguin ou par détection indirecte par PCR ou immunofluorescence.

4. Traitement

La mise en place d'un traitement est indispensable même en cas de babésiose asymptomatique ou d'expression modérée car la persistance de parasites dans l'organisme peut induire une résurgence de la maladie à l'occasion d'une immunodépression même transitoire.

Bien que la babésiose soit une maladie commune parmi les animaux de compagnie et le bétail, aucun traitement ou protocole n'a été spécifiquement développé et validé en médecine humaine.

Malgré sa proche parenté avec *Plasmodium*, les antipaludéens (Chloroquine, Méfloquine, Halofantrine) sont en général inactifs contre *Babesia spp* (Weiss, 2002).

L'imidocarbe, traitement de référence chez l'animal, a été utilisé avec succès pour traiter deux patients irlandais atteints de babésiose à *Babesia divergens* (Mylonakis, 2001). Cependant, ce protocole n'a pas été approuvé pour un usage systématique en médecine humaine et aucune spécialité n'est à ce jour commercialisée pour un usage humain.

Le traitement de la babésiose chez l'Homme repose sur l'administration *per os* de quinine (650mg 3 fois par jour) en association à la clindamycine *per os* ou IV (600mg 4 fois par jour) (Bourée & al, 2008). La clindamycine peut également être utilisée seule (Corpelet & al, 2005). En cas d'intolérance à ces traitements, on pourra également utiliser l'association azithromycine (500mg en une prise le premier jour puis 250mg en une prise les jours suivants)

et atovaquone (750mg 2 fois par jour). La durée du traitement est de 10 à 12 jours. En cas de babésiose résistante au traitement ou récidivante, les différents traitements pourront être utilisés successivement.

Dans les cas les plus graves, lorsque la parasitémie est élevée (jusqu'à 80%), l'exsanguinotransfusion peut également être pratiquée en association au traitement antibiotique.

VIII. Enquête auprès des officines de Poitou-Charentes

1. Matériel et méthode

L'enquête menée auprès des officines de la région a été réalisée grâce à la diffusion d'un questionnaire (Annexe) par mail ou par remise en main propre pour les officines situées dans l'agglomération de Poitiers. L'Ordre Régional des Pharmaciens a par ailleurs été contacté pour une diffusion par mail auprès de l'ensemble des officines de la région, sans succès.

Le nombre total de réponses obtenues est de 71, réparties sur 18 officines. Parmi ces 18 officines, 13 sont situées dans la Vienne, 3 en Charente-Maritime, 1 en Charente et 1 en Deux-Sèvres.

2. Caractéristiques du panel de répondants

a. Répartition milieu urbain/milieu rural

Les réponses ont été majoritairement obtenues de la part d'officines implantées en milieu urbain (59%), en raison du grand nombre de réponses obtenues de la part des officines situées dans l'agglomération poitevine et sollicitées en personne (Figure 19).

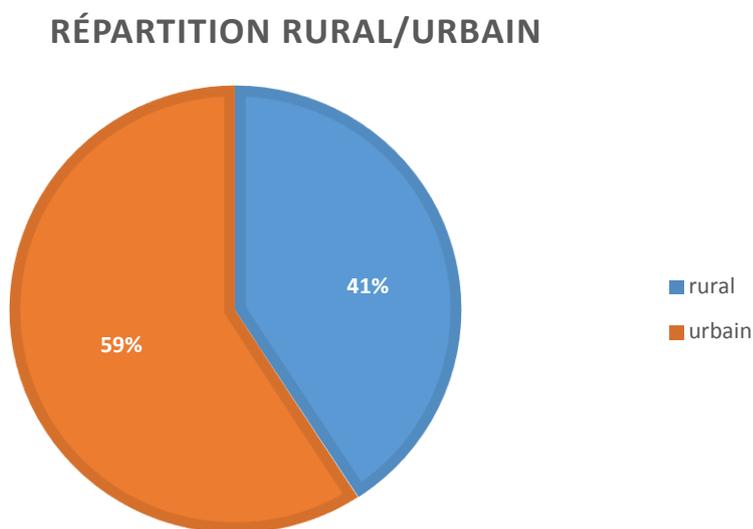


Figure 19: Répartition des répondants entre milieux d'exercice rural et urbain

b. Répartition des professions

La profession la plus représentée parmi les personnes ayant répondu est le préparateur en pharmacie (34%), suivie par le pharmacien titulaire (28%) et le pharmacien assistant (18%) (Figure 20).

Ces chiffres sont cohérents avec la répartition des diplômes observée en officine. Selon une étude publiée en 2012 par l'OMPL (Observatoire des Métiers dans les Professions Libérales), les officines de pharmacie comptent 47% de préparateurs, 19% d'assistants et 18% de titulaires (OMPL, 2012).

Parmi l'ensemble des personnes ayant répondu, deux seulement, soit 3% des répondants, sont titulaires d'un DU de pharmacie vétérinaire et toutes deux exercent la profession de pharmacien assistant (Figure 21).

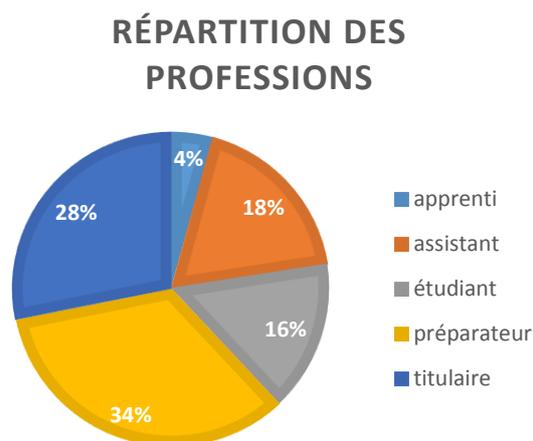


Figure 20: Répartition des répondants par profession

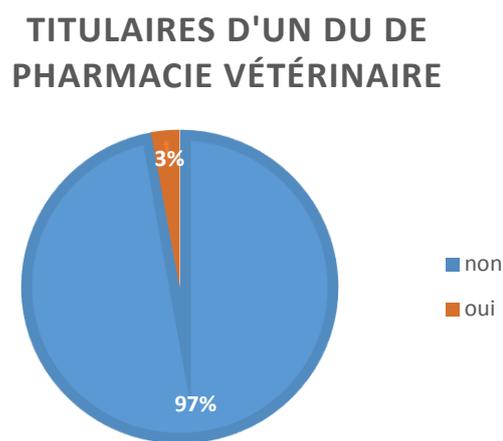


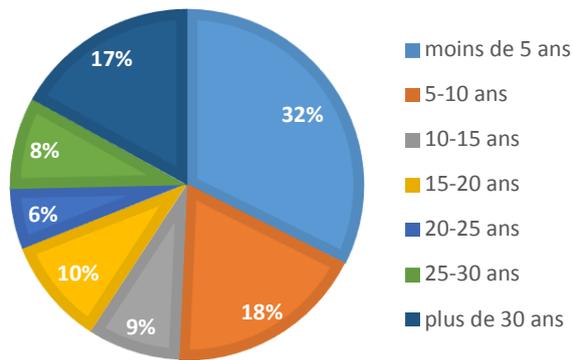
Figure 21: Proportion de répondants titulaires d'un DU de pharmacie vétérinaire

En outre, on retrouve une répartition satisfaisante des durées d'exercice : toutes les tranches proposées sont représentées (Figure 22).

La tranche « moins de 5 ans » est significativement plus importante (32%) en raison de la part non négligeable des répondants (20%) représentée par les étudiants en pharmacie et apprentis préparateurs. On retrouve également une part importante de réponses dans la tranche « 5-10 ans » (18%), ce qui porte à 50% la part des réponses formulées par les personnes diplômées depuis moins de 10 ans.

Concernant les lieux de formation, 87% des répondants ont suivi leur formation à Poitiers : faculté de médecine-pharmacie pour les étudiants en pharmacie et les pharmaciens, Centre de Formation des Apprentis (CFA) pour les préparateurs (Figure 23).

DURÉES D'EXERCICE



LIEUX DE FORMATION

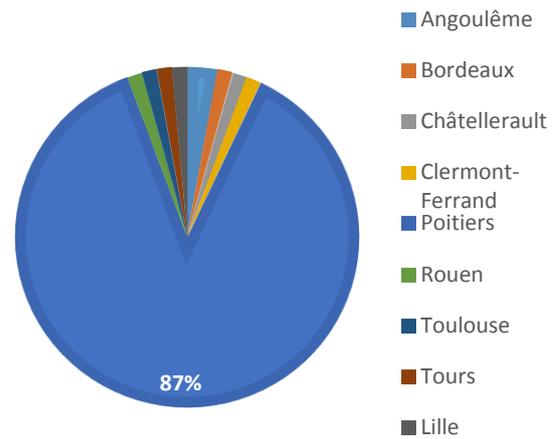


Figure 22: Répartition des répondants par durée d'exercice Figure 23: Répartition des répondants par lieu de formation

3. Etat des connaissances sur la babésiose

a. Existence de la pathologie, confrontation à l'officine

Dans la grande majorité des cas (87%), les répondants à l'enquête affirment avoir déjà entendu parler de la babésiose (Figure 24).

CONNAISSANCE DE LA PATHOLOGIE

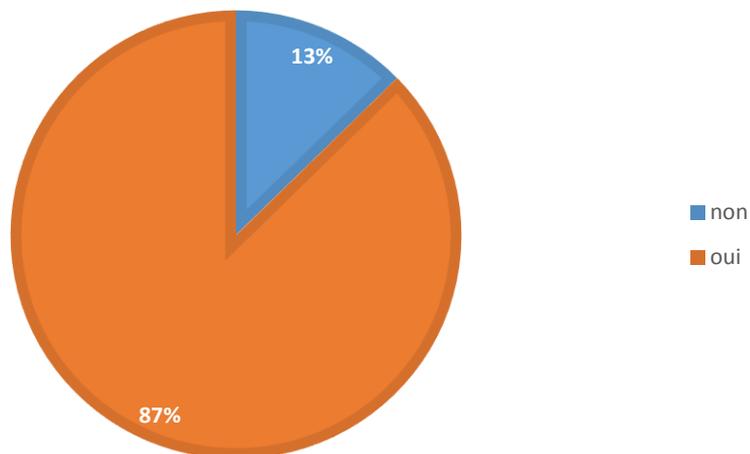


Figure 24: Proportion de répondants ayant entendu parler de la babésiose

Cependant, seulement 30% disent y avoir déjà été confronté à l'officine (Figure 25) et dans 55% des cas (Figure 26), il ne s'agit que d'un cas par an ou moins.

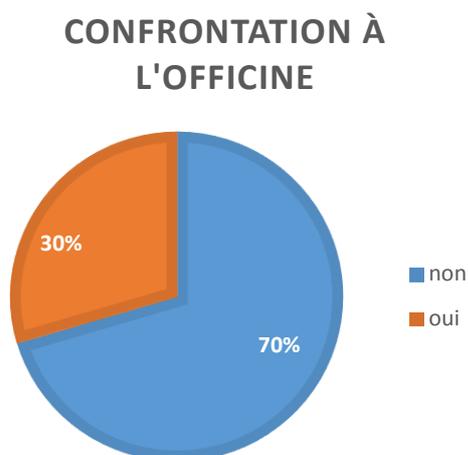


Figure 25: Proportion de répondants ayant été confronté à la babésiose à l'officine

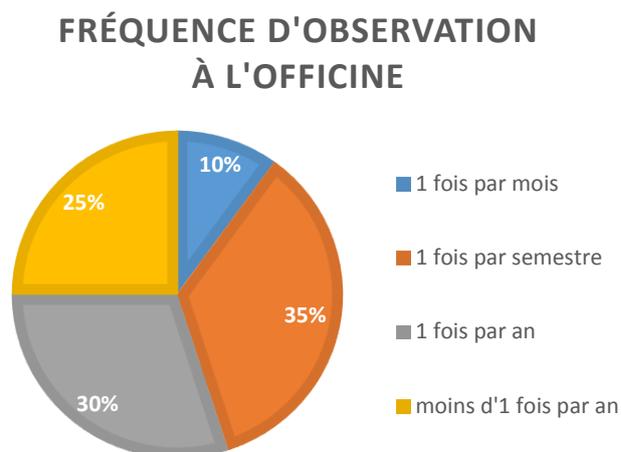


Figure 26: Fréquence d'observation de la babésiose à l'officine

Pour la suite de cette étude, seules les réponses apportées par les personnes ayant déjà entendu parler de la babésiose ont été exploitées, les autres réponses obtenues pouvant être considérées comme de simples réponses « au hasard ». Cette condition porte à 62 le nombre de réponses exploitées.

b. Origine de la maladie : parasite impliqué, vecteur

Dans 55% des cas, le type de parasite identifié comme étant responsable de la babésiose est l'ectoparasite (Figure 27). Ceci est à mettre en relation avec les 92% de réponses donnant la morsure de tique comme mode d'infestation par le parasite (Figure 28).

Il y a ici une incohérence. En effet, une morsure de tique ne peut inoculer un ectoparasite qui, par définition est externe à l'organisme. On peut donc suspecter une confusion entre le vecteur de la maladie, la tique, qui est effectivement un ectoparasite et le parasite responsable de la babésiose qui est un protozoaire endoparasite.

TYPE DE PARASITE

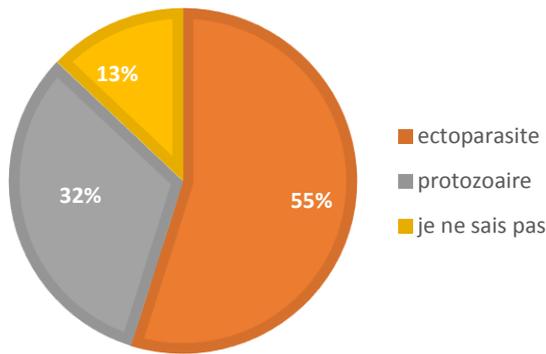


Figure 27: Répartition des réponses en fonction du type de parasite responsable de la babésiose

MODE D'INFESTATION

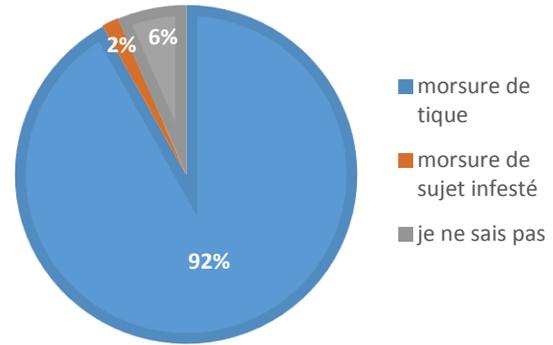


Figure 28: Répartition des réponses en fonction du mode d'infestation

c. Espèces concernées, transmission entre animaux

Les espèces les plus fréquemment citées sont les espèces d'animaux domestiques. Le chien est cité dans 90% des cas, seul ou en association avec d'autres espèces, suivi du chat (40%) et du cheval (34%).

Lorsque le chien n'est pas cité, c'est le chat qui est nommé à sa place dans 100% des cas.

Les animaux de rente viennent en dernier avec respectivement 19,4% et 12,9% de citations pour la vache et le mouton (Figure 29).

Nombre de réponses par espèce et fréquences correspondantes

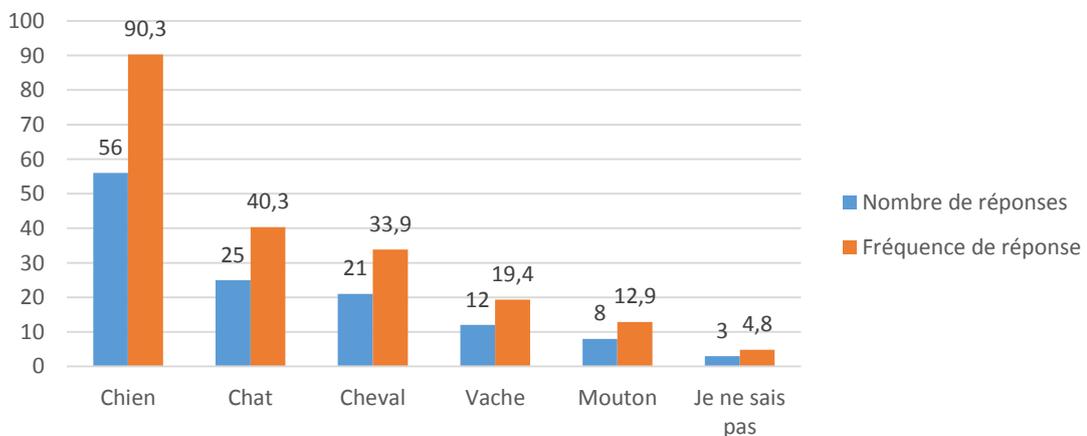


Figure 29: Répartition des réponses en fonction des espèces animales citées

Concernant la transmission directe entre animaux, seuls 8% des personnes affirment à juste titre que celle-ci est possible (Figure 30). Il est cependant important de rappeler que la transmission directe, bien qu'effectivement possible, ne représente qu'une très faible part des contaminations ce qui peut expliquer le faible taux de bonnes réponses à cet item.

Concernant la transmission entre espèces, la majorité (53%) a justement répondu que celle-ci est impossible (Figure 31).

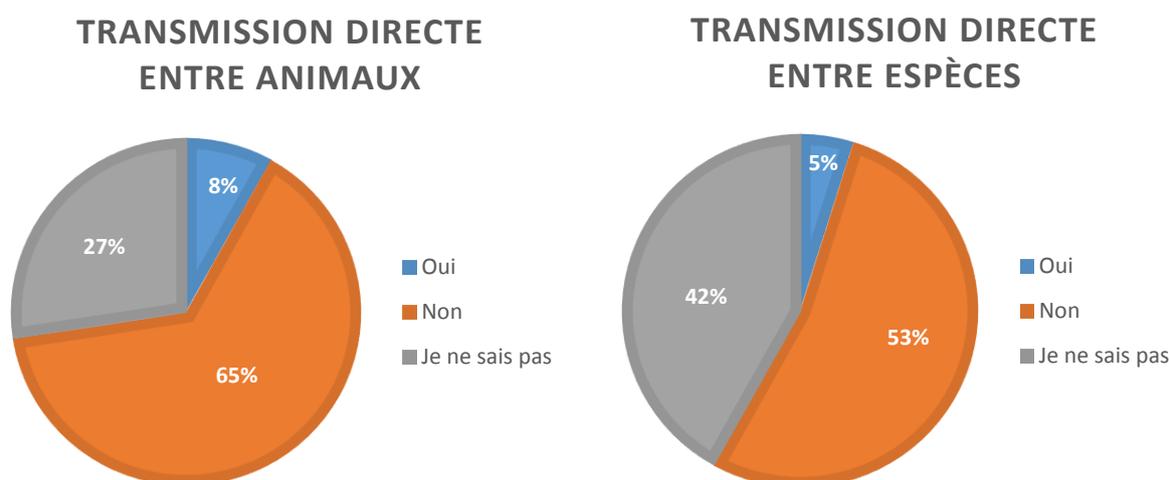


Figure 30: Répartition des réponses concernant la transmission directe entre animaux

Figure 31: Répartition des réponses concernant la transmission directe entre espèces

d. Aspects cliniques

Concernant les symptômes de la maladie, 5 personnes (8% des répondants ayant entendu parler de la pathologie) ont indiqué ne pas les connaître.

Parmi les autres réponses, le symptôme le plus souvent cité est l'asthénie (86%), suivi des urines foncées (68%) et de la fièvre (65%). On retrouve également 9% de réponses partiellement erronées ou incohérentes (Figure 32).

Aucune réponse complète, donnant l'ensemble des réponses attendues à cet item, n'a été fournie.

Nombre de réponses par symptôme et fréquences correspondantes

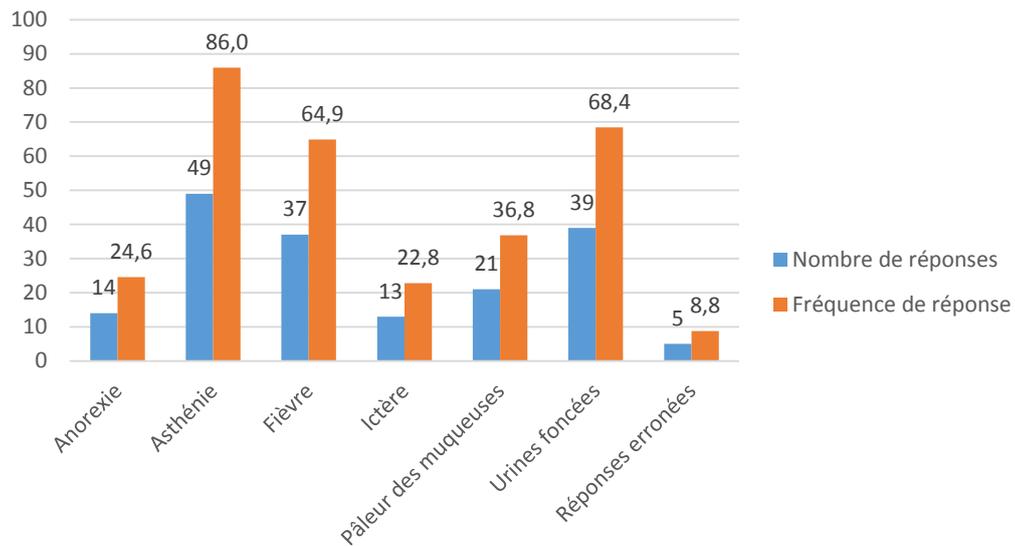


Figure 32: Répartition des réponses concernant les symptômes de la babésiose

e. Transmission à l'Homme

Concernant la transmission à l'Homme, les avis sont très partagés puisque l'on retrouve les 3 propositions (« oui », « non » et « je ne sais pas ») dans des proportions proches. Selon une faible majorité (40%), l'Homme ne peut pas être atteint de babésiose (Figure 33).

Il est intéressant de noter la confusion qu'il existe entre babésiose et borréliose de Lyme. En effet, plusieurs annotations en ce sens ont été rédigées en marge du questionnaire.

TRANSMISSION À L'HOMME

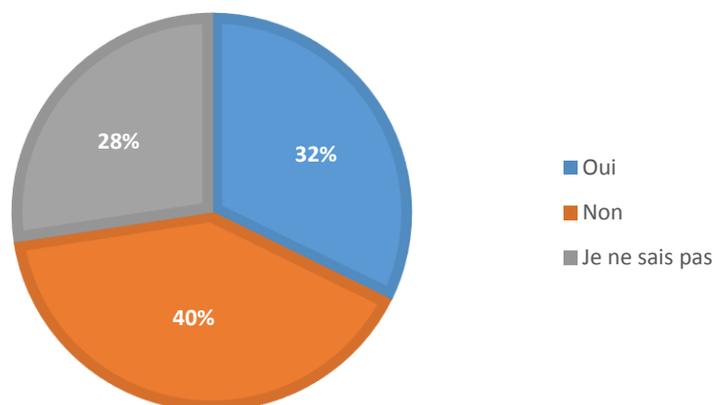


Figure 33: Répartition des réponses concernant la transmission à l'Homme

f. Traitements curatifs et préventifs

La plupart des répondants (40%) ne connaissent pas le traitement de la babésiose chez l'animal.

35% répondent à juste titre que le traitement repose sur l'administration de piroplasmicide mais seulement 16% savent que c'est un traitement minute (Figure 34).

Le nombre de réponses complètes est encore plus réduit puisque seules 5 personnes sur 62, soit 8%, ont coché à la fois traitement minute et administration de piroplasmicide.

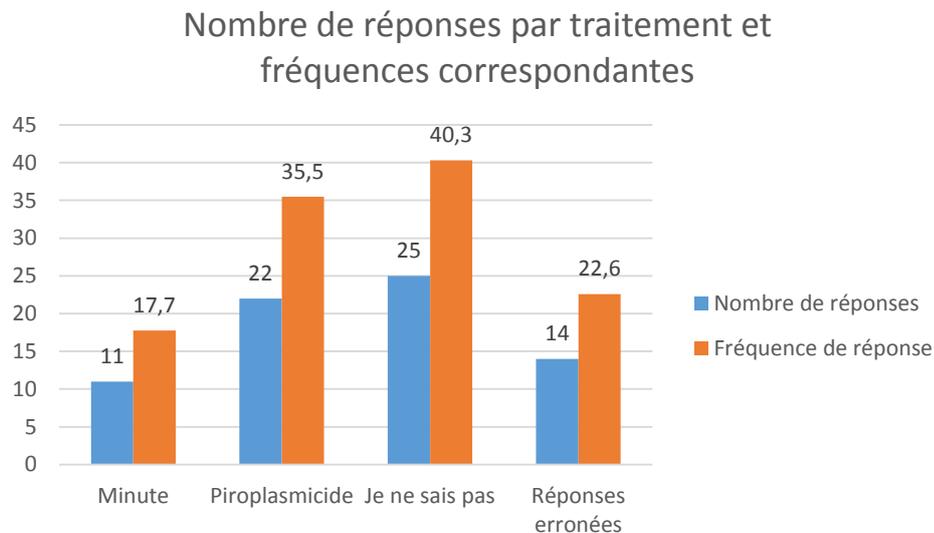


Figure 34: Répartition des réponses concernant le traitement de la babésiose

Concernant les traitements prophylactiques, l'utilisation des antiparasitaires externes (APE) est citée par la grande majorité (79%) des répondants, ce qui concorde avec la forte proportion de réponses en faveur de la tique en tant que vecteur. Le vaccin est également évoqué dans 55% des cas.

Les autres réponses sont en proportions anecdotiques. On note 5% de réponses fausses et 3% d'absence de réponse à cet item (Figure 35).

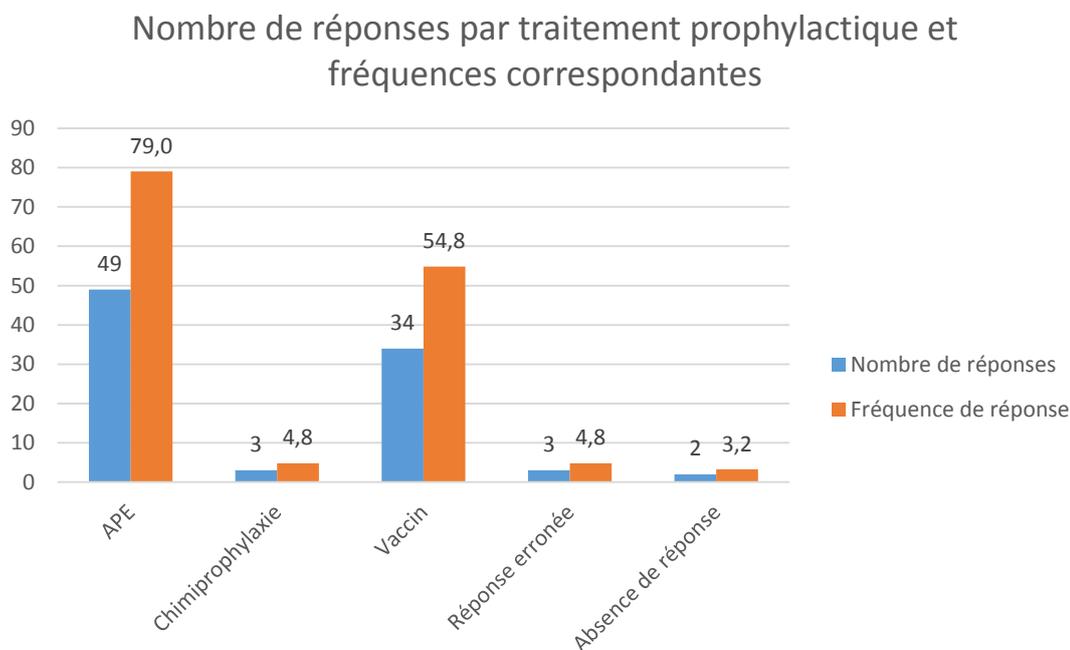


Figure 35: Répartition des réponses concernant la prophylaxie de la babésiose

4. Analyse des résultats

Sur l'ensemble du questionnaire, 22 bonnes réponses étaient attendues pour obtenir 100% de réponses justes.

a. Analyse par profession

Le taux moyen global (toutes professions, lieux d'exercice et expériences confondus) de bonnes réponses apportées au questionnaire est de 39,7% (Figure 36).

Les pharmaciens (titulaires et assistants) se situent légèrement au-dessus de la moyenne, avec 41,7% de bonnes réponses tandis que les préparateurs se situent en dessous avec 36,4% de réponses correctes. Les étudiants sont proches de la moyenne avec 39,4%. Ces valeurs doivent toutefois être considérées comme des « tendances » : une étude statistique solide aurait en effet nécessité de disposer d'échantillons plus importants pour chacun des trois groupes distingués ici.

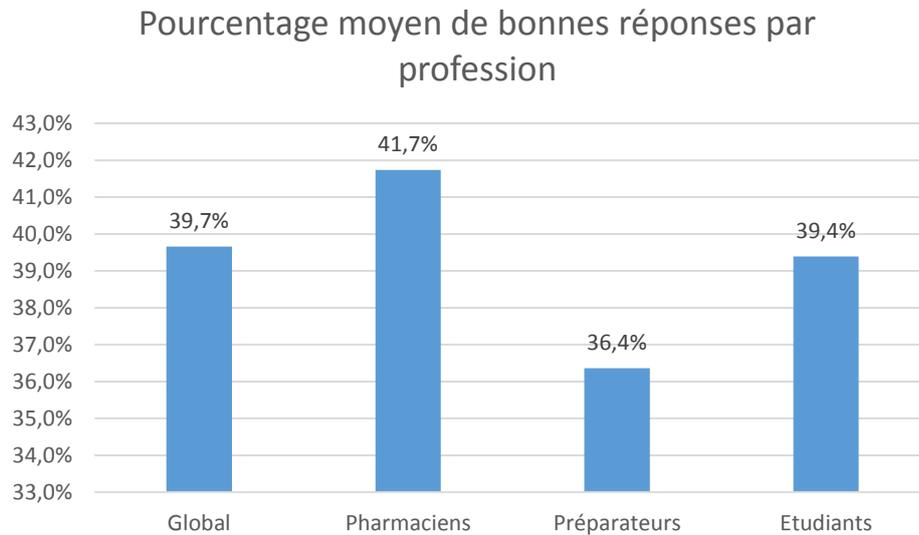


Figure 36: Pourcentage moyen de bonnes réponses en fonction des professions

D'autre part, il apparaît que les titulaires d'un DU de pharmacie vétérinaire obtiennent des résultats bien supérieurs à la moyenne. Ils totalisent 63,8% de bonnes réponses contre 38,9% pour les autres répondants (Figure 37).

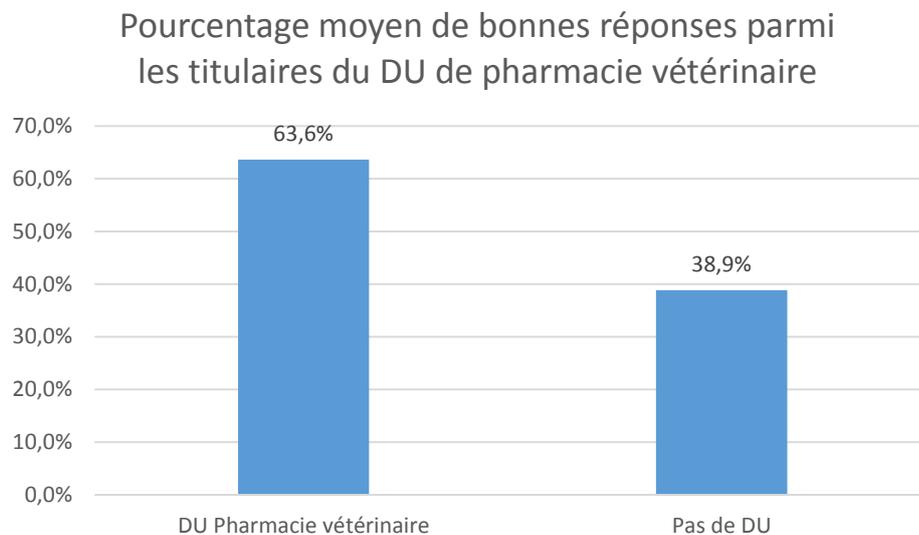


Figure 37: Pourcentage moyen de bonnes réponses parmi les titulaires du DU de pharmacie vétérinaire

b. Analyse par lieu d'exercice

Le taux de bonnes réponses a également été retraité par lieu d'exercice (Figure 38).

Les personnes travaillant en zone rurale totalisent en moyenne 40,4% de bonnes réponses quand les personnes travaillant en zone urbaine en totalisent 39,0% ; ces pourcentages sont comparables.

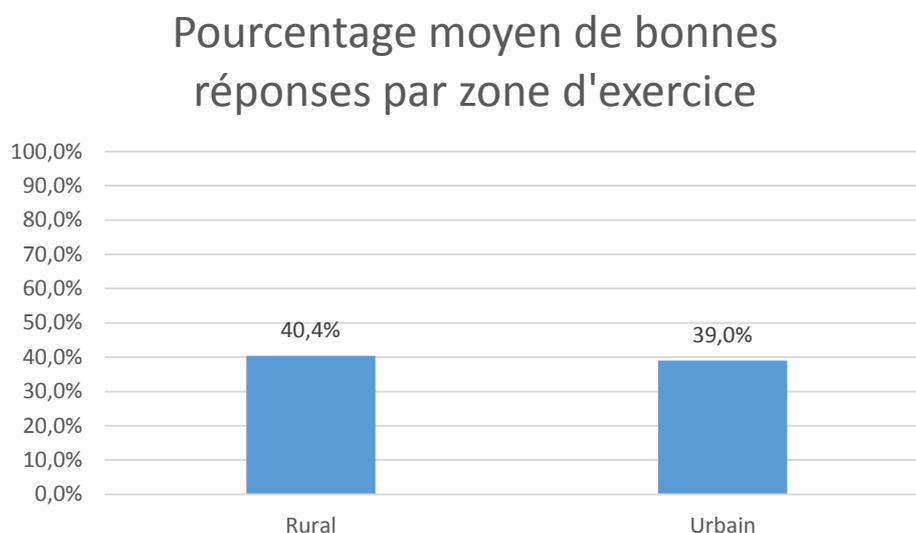


Figure 38: Proportion moyenne de bonnes réponses en fonction du lieu d'exercice

c. Analyse par durée d'exercice

Le dernier facteur pris en considération pour l'analyse de ces résultats est l'expérience des répondants.

La catégorie obtenant le meilleur résultat est la tranche 10-15 ans avec 48,2% de bonnes réponses alors que celle obtenant le moins bon résultat est la tranche 15-20 ans avec 28,8%.

Toutefois, au vu de ces résultats, on ne peut pas mettre en évidence de lien entre le nombre d'années d'expérience et le taux de bonnes réponses, celui-ci restant très fluctuant en fonction des différentes tranches étudiées.

Pourcentage moyen de bonnes réponses par durée d'exercice

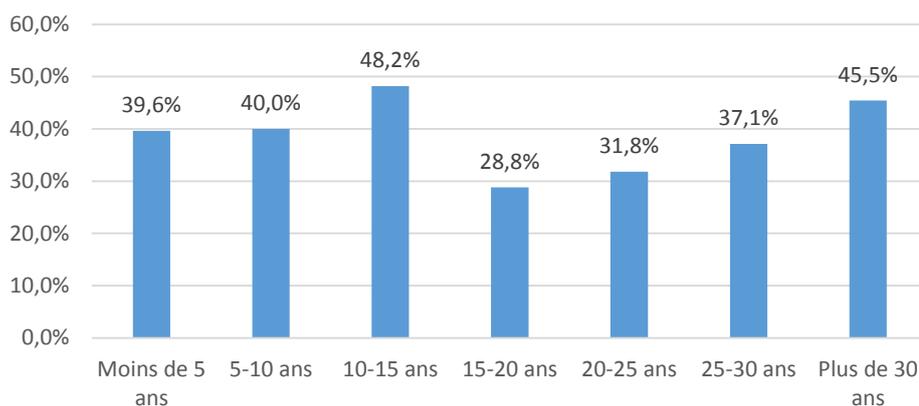


Figure 39: Proportion moyenne de bonnes réponses en fonction de la durée d'exercice

5. Discussion des résultats de l'enquête

a. Discussion de la méthode

Cette enquête, destinée à être menée auprès des officines de toute la région Poitou-Charentes, regroupe des résultats majoritairement récoltés dans la Vienne et préférentiellement dans l'agglomération de Poitiers. Avec seulement 5 officines ayant répondu dans les trois autres départements de la région, on peut noter un défaut de représentativité.

Ce déséquilibre provient du mode de distribution du questionnaire. En effet, en démarchant directement les officines, il apparaît que le taux de réponses est très supérieur à celui obtenu par simple distribution par voie électronique. Afin d'éviter ce biais, il conviendrait de n'utiliser qu'un unique canal de diffusion : « mailing list » des officines de la région, distribution via les grossistes répartiteurs, intégration dans le fil d'actualité des logiciels officinaux ou remise en main propre (ce dernier mode paraît difficilement réalisable en raison du nombre d'officines à couvrir).

En outre, le nombre de résultats obtenus (71 réponses, réduites à 62 dans la deuxième partie de l'analyse) est faible et rend difficile l'extrapolation des conclusions de l'enquête à l'ensemble de la profession.

b. Discussion des résultats

D'une manière générale, il apparaît que la babésiose est une pathologie connue des équipes officinales puisque 87% des répondants ont déjà entendu parler de la maladie.

Cependant, les connaissances sur cette pathologie restent fragmentaires. Le taux moyen de bonnes réponses est faible et stagne à 39,7%.

Il est intéressant de noter qu'aucune des catégories successivement définies pour l'analyse des résultats, que l'on traite les données par profession, expérience, lieu d'activité, ne donne de résultats supérieurs à la moyenne. Les pharmaciens, qu'ils soient titulaires ou adjoints obtiennent des résultats proches de ceux des préparateurs et des étudiants. De même, une personne avec une grande expérience n'obtiendra pas de résultats significativement différents de ceux d'un jeune diplômé. Cela met donc en évidence une certaine homogénéité et un défaut de connaissance global sur la babésiose.

La seule catégorie de répondants dont les résultats se montrent réellement supérieurs est celle regroupant les titulaires d'un diplôme universitaire de pharmacie vétérinaire. Ils totalisent en moyenne 63,6% de bonnes réponses contre 38,9% pour les autres.

Cette différence met en évidence la nécessité de formation des équipes officinales aux pathologies et soins vétérinaires pour lesquels le pharmacien d'officine, en tant que spécialiste du médicament, est susceptible de délivrer produits et conseils associés.

Notons cependant que les taux de bonnes réponses obtenus dans les domaines concernant directement la pharmacie d'officine et son exercice quotidien sont satisfaisants. Ainsi, le vecteur de la babésiose et le mode de contamination sont correctement identifiés dans 92% des cas tandis que les antiparasitaires externes sont préconisés pour la prophylaxie dans 79% des cas. Les symptômes les plus caractéristiques de la pathologie sont également connus : 86% des répondants citent l'asthénie, 68% les urines foncées et 65% la fièvre.

IX. Conclusion

La babésiose canine, bien qu'endémique dans notre région, reste aujourd'hui peu maîtrisée par les équipes officinales.

Les connaissances se révèlent insuffisantes, car trop parcellaires mais certains résultats sont encourageants et doivent pousser les officinaux à toujours plus de perfectionnement et d'actualisation de leurs connaissances.

Le défaut de formation initiale en matière de pharmacie vétérinaire, mis en évidence par cette enquête, doit être corrigé par l'intégration dans le cursus d'une plus grande part d'enseignements consacrés à cette discipline. Une étude similaire réalisée dans d'autres régions permettrait de déterminer s'il s'agit d'un défaut inhérent à la faculté de Poitiers ou au contraire d'une situation générale.

Le développement professionnel continu (DPC) permet également aux officinaux de compléter leur formation, impliquant pour cela une démarche volontaire, d'autant plus difficile à réaliser que la pharmacie vétérinaire est une activité marginale dans de nombreuses pharmacies.

Le public doit pouvoir trouver dans les officines délivrant des médicaments vétérinaires, le même niveau et la même qualité de conseil que ceux qu'il est en droit d'attendre du pharmacien, dans la limite de ses compétences, en matière de médecine humaine.

Formation continue et expertise sont les conditions *sine qua non* de la légitimité et de la pérennité du monopole pharmaceutique, aujourd'hui tant remis en cause. La santé, humaine ou animale, ne peut tolérer l'approximation.

ANNEXE

Babésiose: enquête auprès des officines

L'officine dans laquelle vous exercez est située en milieu:

- rural
- urbain

Vous êtes:

- pharmacien titulaire
- pharmacien assistant
- étudiant(e) en pharmacie
- préparateur(trice) en pharmacie
- apprenti(e) préparateur en pharmacie

Avez-vous un DU de pharmacie vétérinaire?

- non
- oui
Si oui, préciser la date approximative d'obtention: _____

Où avez-vous fait vos études? _____

Depuis quand exercez-vous? _____

Avez-vous déjà entendu parler de la babésiose encore appelée piroplasmose?

- oui
- non

Si oui, y avez-vous déjà été confronté(e) à l'officine?

- oui
- non

A quelle fréquence?

- plus d'une fois par mois
- une fois par mois
- une fois par semestre
- une fois par an
- moins d'une fois par an

Quel type de parasite est responsable de cette pathologie?

- un nématode
- un champignon
- un protozoaire
- un ectoparasite
- je ne sais pas

Quel est le mode d'infestation par ce parasite?

- une morsure de tique
- un contact rapproché type "nez à nez" avec un sujet déjà infesté
- une piqûre de moustique
- une morsure d'un sujet déjà infesté
- un contact sexuel avec un sujet déjà infesté

- je ne sais pas

Quels animaux peuvent être concernés par cette pathologie?

- le chien
 le chat
 le cheval
 la vache
 le mouton
 je ne sais pas

Existe-t-il une transmission directe entre animaux?

- oui
 non
 je ne sais pas

Entre espèces?

- oui
 non
 je ne sais pas

Quels sont les signes cliniques typiques de cette pathologie? (cocher les réponses justes)

- asthénie
 fièvre
 anorexie
 hypothermie
 urines foncées
 ictère
 pâleur des muqueuses
 agressivité
 je ne sais pas
 Autre : _____

L'Homme peut-il être atteint de babésiose?

- oui
 non
 je ne sais pas

Concernant le traitement de la babésiose chez l'animal:

- il n'existe aucun traitement
 le traitement est basé sur l'administration de piroplasmicide
 c'est un traitement minute
 c'est un traitement au long cours
 je ne sais pas

Concernant la prophylaxie de la babésiose chez l'animal:

- un vaccin existe contre la babésiose
 on peut réaliser une chimioprophylaxie contre la babésiose
 la vermifugation régulière est indispensable contre la babésiose
 l'utilisation d'antiparasitaires externes est utile contre la babésiose

X. Bibliographie

- Adachi, & al. (1995). Immunologic characteristics of anti-erythrocyte membrane antibody produced in dogs during *Babesia gibsoni* infection. *The Journal of Veterinary Medical Science*, pp. 121-123.
- Alliu, & al. (1977). Absorption, distribution, and excretion of imidocarb dipropionate in sheep. *American Journal of Veterinary Research*, pp. 2001-2007.
- Babes. (1888). Sur l'hémogloninurie bactérienne du boeuf. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences, Série III, Sciences de la Vie*, 692-694.
- Bachi, & al. (1981). Prevention by polyamines of the curative effect of amicarbalide and imidocarb for *Trypanosoma brucei* infections in mice. *Biochemical Pharmacology*, pp. 883-886.
- Beck, & al. (2009). Diversity of *Babesia* and *Theileria* species in symptomatic and asymptomatic dogs in Croatia. *International Journal of Parasitology*, pp. 843-848.
- Böse, & al. (1995). Current state and future trends in the diagnosis of babesiosis. *Veterinary Parasitology*, pp. 61-74.
- Bourdoiseau. (2006). Canine babesiosis in France. *Veterinary Parasitology*, 118-125.
- Bourée, & al. (2008). Une protozoose mal connue : la babésiose. *Antibiotiques*, pp. 61-68.
- Carli, & al. (2009). Detection of erythrocyte binding IgM and IgG by flow cytometry in sick dogs with *Babesia canis canis* or *Babesia canis vogeli* infection. *Veterinary Parasitology*, pp. 51-57.
- Chao. (2012). La prévalence de la babésiose canine en France, résultats d'une enquête auprès des vétérinaires praticiens. Alfort, France.
- Collett. (2000). Survey of canine babesiosis in South Africa. *Journal of South African Veterinary Association*, pp. 180-186.
- Corpelet, & al. (2005). Role of quinine in lifethreatening *Babesia divergens* infection successfully treated with clindamycin. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, pp. 74-75.

- Criado-Fornelio, & al. (2003). Molecular studies on Babesia, Theileria and Hepatozoon in Southern Europe. *Veterinary Parasitology*, pp. 173-194.
- Dictionnaire des Médicaments Vétérinaires*. (2014). Editions du Point Vétérinaire.
- Dictionnaire Vidal*. (2013). Vidal.
- Drevon-Gaillot. (2002). Les tiques des carnivores domestiques en France et étude comparée des différentes méthodes de retrait manuel. Lyon, France.
- El-Ghaysh, & al. (1996). Observations on the use of ELISA for detection of Babesia bigemina specific antibodies. *Veterinary Parasitology*, pp. 51-61.
- ESCCAP. (2015). *Les tiques du Chien et du chat*. Retrieved from <http://www.esccap.fr/arthropodes/tiques-risques-maladie-chien-chat.html>
- Euzéby. (2008). *Grand dictionnaire illustré de parasitologie médicale et vétérinaire*. Lavoisier.
- Ferreira, & al. (2003). Antigens from Rhipicephalus sanguineus ticks elicit potent cell-mediated immune responses in resistant but not in susceptible animals. *Veterinary Parasitology*, pp. 35-48.
- Gilot, & Perez-Eid. (1998). Bioécologie des tiques induisant les pathologies les plus importantes en France. *Médecine et maladies infectieuses*, pp. 325-344.
- Gray, & al. (2010). Zoonotic babesiosis: Overview of the disease and novel aspects of pathogen identity. *Ticks and Tick-borne Diseases*, pp. 3-10.
- Guan, & al. (2008). The development and evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method for detection of Babesia spp. infective to sheep and goats in China. *Experimental Parasitology*, pp. 39-44.
- Hunfeld, Hildebrandt, & Gray. (2008). Babesiosis: Recent insights into an ancient disease. *International Journal for Parasitology*, pp. 1219-1337.
- Irwin. (2009). Canine babesiosis: from molecular taxonomy to control. *Parasites & Vectors*.
- Jacobson. (2006). The South-African form of severe and complicated canine babesiosis: clinical advances. *Veterinary Parasitology*.

- Jacobson. (2006). The South-African form of severe and complicated canine babesiosis: clinical advances . *Veterinary Parasitology*, pp. 126-139.
- Kaufman, & al. (2001). Salivary fluid secretion in the ixodid tick *Rhipicephalus appendiculatus* is inhibited by Thogoto virus infection. *Experimental and Applied Acarology*, pp. 661-674.
- Kivaria, Ruheta, Mkonyi, & Malamsha. (2007). Epidemiological aspects and economic impact of bovine theileriosis (East Coast fever) and its control: A preliminary assessment with special reference to Kibaha district, Tanzania. *The Veterinary Journal*, pp. 384-390.
- Kjemtrup, & Conrad. (2000). Human babesiosis: an emerging tick-borne disease. *International Journal for Parasitology*, pp. 1323-1337.
- Kock, & Kelly. (1991). Massive Hepatic Necrosis Associated with Accidental Imidocarb Dipropionate Toxicosis in a Dog. *Journal of Comparative Pathology*, pp. 113-116.
- Maslin, & al. (2004). Babésioses. *EMC - Maladies infectieuses*, pp. 281-292.
- Mathé, & al. (2007). Histological and ultrastructural studies of renal lesions in *Babesia canis* infected dogs treated with imidocarb. *Acta Veterinaria Hungarica*, pp. 511-523.
- Matijatko, & al. (2007). Evidence of an acute phase response in dogs naturally infected with *Babesia canis*. *Veterinary Parasitology*, pp. 242-250.
- Matijatko, Torti, & Schetters. (2012). Canine babesiosis in Europe: How many diseases? *Trends in Parasitology*, 99-105.
- McHardy, & al. (1986). Efficacy, toxicity and metabolism of imidocarb dipropionate in the treatment of *Babesia ovis* infection in sheep. *Research in Veterinary Science*, pp. 14-20.
- Moore, & al. (1996). A cellular mechanism for imidocarb retention in edible bovine tissues. *Toxicology Letters*, pp. 61-68.
- Mosqueda, & al. (2012). Current Advances in Detection and Treatment of Babesiosis. *Current Medicinal Chemistry*, pp. 1504-1518.
- Moulin. (2009). Tiques potentiellement vectrices de l'anaplasmose granulocytaire équine en Camargue. Lyon, France.

- Murase, & al. (1996). Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with *Babesia gibsoni*. *The Journal of Veterinary Medical Science*, pp. 259-261.
- Murase, & Maede. (1990). Increased erythrophagocytic activity of macrophages in dogs with *Babesia gibsoni* infection. *The Japanese Journal of Veterinary Science*, pp. 321-327.
- Mylonakis. (2001). How to suspect and how to monitor babesiosis? *American Family Physician*, pp. 1969-1974.
- Needham, & Teel. (1986). Water balance by ticks between blood meals. In Sauer, & Hair, *Morphology, Physiology and Behavioral Biology of Ticks*. Ellis Horwood.
- Nuttall, & Graham-Smith. (1907). Canine piroplasmosis. *Journal of Comparative Pathology and Therapeutics*, pp. 165-170.
- Øinesa, Storli, & Brun-Hansen. (2010). First case of babesiosis caused by *Babesia canis canis* in a dog from Norway. *Veterinary Parasitology*, 350-353.
- OMPL, O. d. (2012). *Pharmacies d'officine: portrait de branche*.
- Perez. (2007). *Les tiques, identification, biologie, importance médicale et vétérinaire*. Paris: Lavoisier.
- René-Martellet, & al. (2013). Clinical signs, seasonal occurrence and causative agents of canine babesiosis in France: Results of a multiregional study. *Veterinary Parasitology*, 50-58.
- Reuben-Kaufman. (2010). Ticks: Physiological aspects with implications for pathogen transmission. *Ticks and Tick-borne Diseases*, pp. 11-22.
- Rezaei, & Dalir-Naghadeh. (2006). Evaluation of antioxidant status and oxidative stress in cattle naturally infected with *Theileria annulata*. *Veterinary Parasitology*, pp. 179-186.
- Ribeiro. (1987). Role of saliva in blood-feeding by arthropods. *Annual review of entomology*, pp. 463-478.
- Schein, & al. (1979). Electron microscopical studies on the development of *Babesia canis* (Sporozoa) in the salivary glands of the vector tick *Dermacentor reticulatus*. *Acta Tropica*, pp. 229-241.

- Schetters, & al. (2009). Systemic inflammatory responses in dogs experimentally infected with *Babesia canis*; a haematological study. *Veterinary Parasitology*, pp. 7-15.
- Skene, & Sutton. (2006). Saponin-adjuvanted particulate vaccines for clinical use. *Methods*, pp. 53-59.
- Smith, & Kilbourne. (1893). Investigation into the nature, causation, and prevention of southern cattle fever. *US Department of Agriculture, Bureau of Animal Industry*.
- Solano-Gallego, & Baneth. (2011). Babesiosis in dogs and cats—Expanding parasitological and clinical spectra. *Veterinary Parasitology*, 48-60.
- SFILF. (2006). Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives. *16ème conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse*. Paris.
- Steen, Barker, & Alewood. (2006). Proteins in the saliva of the Ixodida (ticks): Pharmacological features and biological significance. *Toxicon*, pp. 1-20.
- Stef. (2010). La piroplasmose canine: ce que doit savoir le pharmacien d'officine. Nancy, France.
- Stone, & al. (1983). Artificial feeding of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* and collection of paralyzing toxin. *International Journal for Parasitology*, pp. 447-454.
- Uilenberg. (2006). Babesia — A historical overview. *Veterinary Parasitology*, pp. 3-10.
- Villeneuve. (2012). Les tiques, mieux les connaître, mieux s'en protéger. Montréal, Québec, Canada.
- Wang, & al. (2015). Utilization of a real-time PCR assay for diagnosis of *Babesia microti* infection in clinical practice. *Ticks and Tick-borne Diseases*, pp. 376-382.
- Weiss. (2002). Babesiosis in humans: a treatment review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, pp. 1109-1115.
- Yamasaki, Inokuma, & al. (2007). Comparison and phylogenetic analysis of the heat shock protein 70 gene of *Babesia* parasites from dogs. *Veterinary Parasitology*, pp. 217-227.

Résumé

La babésiose canine, encore appelée piroplasmose, est une maladie endémique en France, touchant préférentiellement certaines régions dont le Poitou-Charentes fait partie.

Cette pathologie est causée par un hémoprotozoaire, du genre *Babesia* ou *Theileria*, transmis par les tiques, parasite des érythrocytes et responsable de tableaux cliniques s'étendant de la simple fièvre léthargique à des formes beaucoup plus complexes entraînant des défaillances multiviscérales et la mort de l'animal. La babésiose concerne également l'Homme puisqu'il peut être hôte de *Babesia spp.* et développer la maladie. Celle-ci reste fortement sous diagnostiquée en médecine humaine malgré la nécessité d'une prise en charge rapide et spécifique des patients.

La forte prévalence de la babésiose en Poitou-Charentes implique que les officinaux y soient régulièrement confrontés dans leur exercice professionnel. Grâce à une enquête réalisée auprès des officines de la région, ce travail dresse un état des lieux des connaissances officinales sur la pathologie afin de mettre en lumière les améliorations à apporter à la formation des pharmaciens et de leurs équipes en matière de pharmacie vétérinaire.

Mots-clés

Babésiose, Piroplasmose, Hémoprotozoaire, *Babesia*, *Theileria*, France, Poitou-Charentes, Chien, Imidocarbe, Tiques, Pharmacie vétérinaire, Officine

SERMENT DE GALIEN

~~~~

En présence de mes maîtres et de mes condisciples, **je jure** :

**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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**En** aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs 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 je manque à mes engagements.