

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 138/1

DEUX PREMIERS CAS DE BABESIOSE HUMAINE EN LIMOUSIN :

BABESIA DIVERGENS ET BABESIA DIVERGENS-LIKE

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2006 à 19 h 00

Par

Marie VIDAL MELER

née le 16 Novembre 1979 à Clermont Ferrand

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 142384 6

JURY :

Me le Professeur Dardé

Me le Professeur Bordessoule

M le Professeur Weinbreck

M le Docteur Bouteille

M le Docteur Abraham

Président du jury

Juge

Juge

Juge

Directeur de Thèse

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
AUBARD Yves (C.S)
BEDANE Christophe (C.S)
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie
BORDESSOULE Dominique (C.S)
CHAPOT René
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre (C.S)
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)
COGNE Michel (C.S)
COLOMBEAU Pierre
CORNU Elisabeth
COURATIER Philippe
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)
DANTOINE Thierry
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe (C.S)
DUMONT Daniel (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
FEUILLARD Jean (C.S)
GAINANT Alain (C.S)
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile
LABROUSSE François (C.S)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (C.S)
LE MEUR Yannick
LIENHARDT-ROUSSIE Anne
MABIT Christian
MARQUET Pierre

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
DERMATOLOGIE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
RADIOTHERAPIE
PSYCHIATRIE ADULTES
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEUROLOGIE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
CHIRURGIE DIGESTIVE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
NEPHROLOGIE
PEDIATRIE
ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE
CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
 Médecine physique et réadaptation
 Epidémiologie, économie de la santé et prévention
 Anatomie – Chirurgie Digestive
 Biologie Cellulaire
 Hématologie
 Biochimie et Biologie Moléculaire
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Biophysique et Médecine Nucléaire
 Laboratoire Cytologie et Histologie
 Biologie Cellulaire
 Thérapeutique
 Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

Remerciements

A notre président de thèse Madame le Professeur M.L Dardé, service de Parasitologie du CHU de Limoges, professeur des universités de Limoges, praticien hospitalier, chef de service,

Nous vous remercions d'avoir accepté la présidence de ce jury,
Votre disponibilité et votre expérience ont été pour nous un atout majeur dans la réalisation de ce travail.

Veillez trouver le témoignage de mon plus profond respect.

A notre directeur de thèse Monsieur le Docteur B Abraham, service de Médecine interne, unité de Maladies infectieuses du CH de Brive, médecin des hôpitaux,

Nous vous remercions pour vos conseils et votre intérêt envers notre travail, les quelques mois passés au sein de votre service ont été pour nous riches en enseignement.

Que cette thèse soit pour vous l'expression de ma gratitude et de mon plus grand respect.

Aux membres du jury,

A Madame le Professeur D Bordessoule, service d'Hématologie et transfusion du CHU de Limoges, professeur des universités de Limoges, médecin des hôpitaux, chef de service,

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail,
Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur P Weinbreck, service des Maladies infectieuses du CHU de Limoges, professeur des universités de Limoges, médecin des hôpitaux, chef de service,

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail,
Nous vous exprimons notre plus sincère respect.

A Monsieur le Docteur B Bouteille, service de parasitologie du CHU de Limoges, médecin des hôpitaux,

Nous vous sommes reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de notre jury,
Nous vous exprimons notre gratitude.

A Jean, avec tout mon amour, en espérant que la vie nous réserve de belles aventures...

A mes parents, qui ont toujours su être là quand il le fallait, qui m'ont inculqué des valeurs si précieuses à mes yeux.

Que ce travail soit pour vous l'expression de ma gratitude et de toute ma tendresse.

A Fanny, Jérôme et Valentin.

Recevez ici le témoignage de toute mon affection.

A toute ma famille, à ma grand-mère, et ceux qui sont partis...

A ma belle-famille,

A mes amis, Nadège, Hector, Gilles, et tout le clan toulousain,

A Bruno, Céline, le clan désormais limousin,

A Karine,

Merci pour tous ces moments précieux et votre soutien.

Veillez trouver ici l'expression de mon amitié.

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire	6
Introduction.....	9
Première partie La babésiose humaine en France et en Europe. Revue de la littérature.	10
1) Epidémiologie ^{4,5}	10
1.1) Généralités.....	10
1.2) Historique ^{2,6}	11
1.3) Epidémiologie en France et en Europe.....	12
2) Le vecteur principal en Europe : <i>Ixodes ricinus</i>	19
2.1) Généralités ^{20,21}	19
2.2) Classification.....	20
2.3) Morphologie ²¹	21
2.4) Cycle.....	26
2.5) Spectre d'hôtes d' <i>Ixodes ricinus</i>	29
2.6) Rôle pathogène.....	29
2.7) Biotopes colonisés ^{22,24} Phénologie	30
3) Le parasite: <i>Babesia spp.</i>	32
3.1) Classification. Taxonomie ^{4,26}	32
3.2) Principales espèces et souches décrites.....	34
3.3) Critères morphologiques	35
3.4) Cycle de vie	37

4)	Physiopathologie - Facteurs de risque ^{26, 29}	39
4.1)	Physiopathologie.....	39
4.2)	Facteurs de risque	43
5)	Clinique ^{3, 4, 33}	46
5.1)	Babésiose à <i>Babesia microti</i>	46
5.2)	Babésiose européenne, typiquement à <i>Babesia divergens</i>	47
6)	Signes biologiques ^{4, 5}	48
6.1)	Numération formule sanguine	48
6.2)	Biochimie	48
6.3)	Biologie urinaire	48
7)	Méthodes diagnostiques	49
7.1)	Diagnostic du genre <i>Babesia</i> : le frottis sanguin.....	49
7.2)	Diagnostic d'espèce	50
8)	Traitement.....	53
8.1)	Les premiers essais	53
8.2)	Traitement de la babésiose à <i>Babesia microti</i>	53
8.3)	Babésiose à <i>Babesia divergens</i>	55
9)	Prévention.....	59
9.1)	Mesures de prévention individuelles disponibles ⁴	59
9.2)	Mesures de protection collectives.....	63
Deuxième partie Description des deux cas limousins		64
1)	Limoges, 1997.....	64
1.1)	Histoire de la maladie.....	64
1.2)	Antécédents, Traitement habituel, Mode de vie.....	65
1.3)	Prise en charge à l'entrée.....	65
1.4)	Méthodes diagnostiques	66
1.5)	Traitement.....	69
1.6)	Evolution	69

2)	Brive, 2005.....	73
2.1)	Histoire de la maladie.....	73
2.2)	Antécédents, Traitement habituel, Mode de vie.....	73
2.3)	Prise en charge à l'entrée.....	74
2.4)	Méthodes diagnostiques	75
2.5)	Traitement.....	78
2.6)	Evolution	78
Troisième partie Discussion.....		82
1)	La babésiose humaine en Europe : maladie émergente ?.....	82
1.1)	Qu'est-ce qu'une pathologie émergente ?.....	82
1.2)	Qu'en est-il de la babésiose humaine ?.....	88
1.3)	Qu'en est-il de la babésiose humaine en Limousin ?.....	100
2)	Mise au point sur le traitement actuel de la babésiose humaine en Europe	105
2.1)	A propos du rôle controversé de la quinine	105
2.2)	A propos de la clindamycine.....	107
2.3)	Quel traitement recommander ?.....	108
2.4)	Conclusion et perspectives.....	109
Conclusion.....		110
Annexes		112
Tableau des figures.....		115
Bibliographie.....		118

Introduction

La babésiose est une pathologie infectieuse bien connue du monde vétérinaire, sous le nom de piroplasmose. Anthroponose transmise par morsure de tiques du genre *Ixodes*, cette pathologie est due à la présence et à la multiplication de protozoaires intra érythrocytaires du genre *Babesia* ¹.

Depuis le premier cas décrit chez l'homme en 1957 ², on dénombre une quarantaine de cas européens, majoritairement dus à *Babesia divergens*.

Pathologie encore méconnue, elle se révèle par un syndrome hémolytique fébrile dont l'expression clinique peut être confondue avec un accès palustre.

Elle peut, dans certains cas, se caractériser par un tableau fulminant, nécessitant une prise en charge efficace immédiate ^{3,4}

Nous aborderons en première partie un état des lieux des connaissances actuelles sur la babésiose humaine en France et en Europe.

Puis, en nous basant sur les deux récits cliniques survenus en Limousin (1997 et 2005), nous nous interrogerons sur l'émergence de cette pathologie.

Nous étudierons également les raisons de la description de plus en plus fréquente de nouvelles espèces de *Babesia*.

Enfin, nous établirons une mise au point sur les références thérapeutiques actuelles en insistant sur le rôle controversé de la quinine dans le traitement de la babésiose à *Babesia divergens*.

Première partie

La babésiose humaine en France et en Europe.

Revue de la littérature.

1) Epidémiologie ^{4,5}

1.1) Généralités

La babésiose est une infection parasitaire causée par un hémoprotazoaire (*Babesia*) transmis par morsure de tique.

Aux Etats-Unis en et Amérique du Nord, on dénombre environ 450 cas humains, en grande partie provoqués par *Babesia microti*, se caractérisant par des tableaux cliniques variés, parfois pauci ou asymptomatiques, parfois chroniques. La mortalité est d'environ 5 %.

En Europe, les formes cliniques sont plus graves, de moins bon pronostic (40 % de mortalité), et touchent en priorité des sujets splénectomisés. Elles sont dues dans la majorité des cas à *Babesia divergens*.

1.2) Historique ^{2,6}

Le premier cas de babésiose bovine a été décrit par Victor Babes, microbiologiste hongrois en 1888, après avoir examiné le sang d'un troupeau souffrant de fièvre et d'hémoglobinurie (découverte d'inclusions au sein des hématies).

En 1893, Smith et Kilborne trouvèrent les mêmes éléments au sein des hématies d'un troupeau de bovins du Texas. Ils établirent également le rôle vecteur de la morsure de tique dans cette pathologie et la nature parasitaire de ces inclusions.

L'éventualité d'une transmission à l'homme ⁷ de *Babesia* a été évoquée en 1904, toujours aux USA, par Wilson et Chowning, qui virent ces mêmes inclusions, piriformes, dans le sang de patients atteints par la fièvre pourpre des montagnes rocheuses dans l'Ouest américain. Ils les nommeront: *Pyroplasma hominis*.

Le premier cas définitif décrit de babésiose humaine a été documenté par Skrabalo et Daenovic sur un fermier yougoslave de 33 ans en 1957, splénectomisé après une contusion abdominale. ²

Il consulta après huit jours d'une forte fièvre, associée à une asthénie intense, une altération franche de l'état général et une hémoglobinurie («urinant du sang pur»). Des éléments intracellulaires piriformes furent mis en évidence (« en forme de massue »), dans le sang, les cellules de la moelle osseuse, et les cellules rénales. Les espèces parasitaires étaient alors fort difficiles à déterminer. En raison de cas de piroplasmose bovine (dans une exploitation agricole voisine), ce cas fût rapporté à une infection à *Babesia bigemina* apparenté à *divergens*.

Ce patient, traité alors par une association comportant pénicilline, streptomycine, cortisone et réhydratation, décèdera deux jours plus tard dans un tableau d'anurie et défaillance multi viscérale.

Depuis lors, environ 450 cas de babésiose humaine (majoritairement à *Babesia microti*, parasite des rongeurs) ont été décrits aux Etats-Unis. Quelques cas sporadiques l'ont été en Chine, à Taiwan, en Afrique du sud ou en Tunisie...

En France, le premier cas date de 1976. Il est une description de Gorenflot et Piette. L'espèce reconnue responsable était *Babesia divergens*.⁸

1.3) Epidémiologie en France et en Europe

En Europe, 41 cas ont été, à notre connaissance, décrits depuis 1957, touchant en grande majorité des splénectomisés.

L'Europe de l'Ouest, pour des facteurs climatiques, et bioécologiques (plus grande présence du vecteur *Ixodes ricinus*) paraît la plus largement concernée.

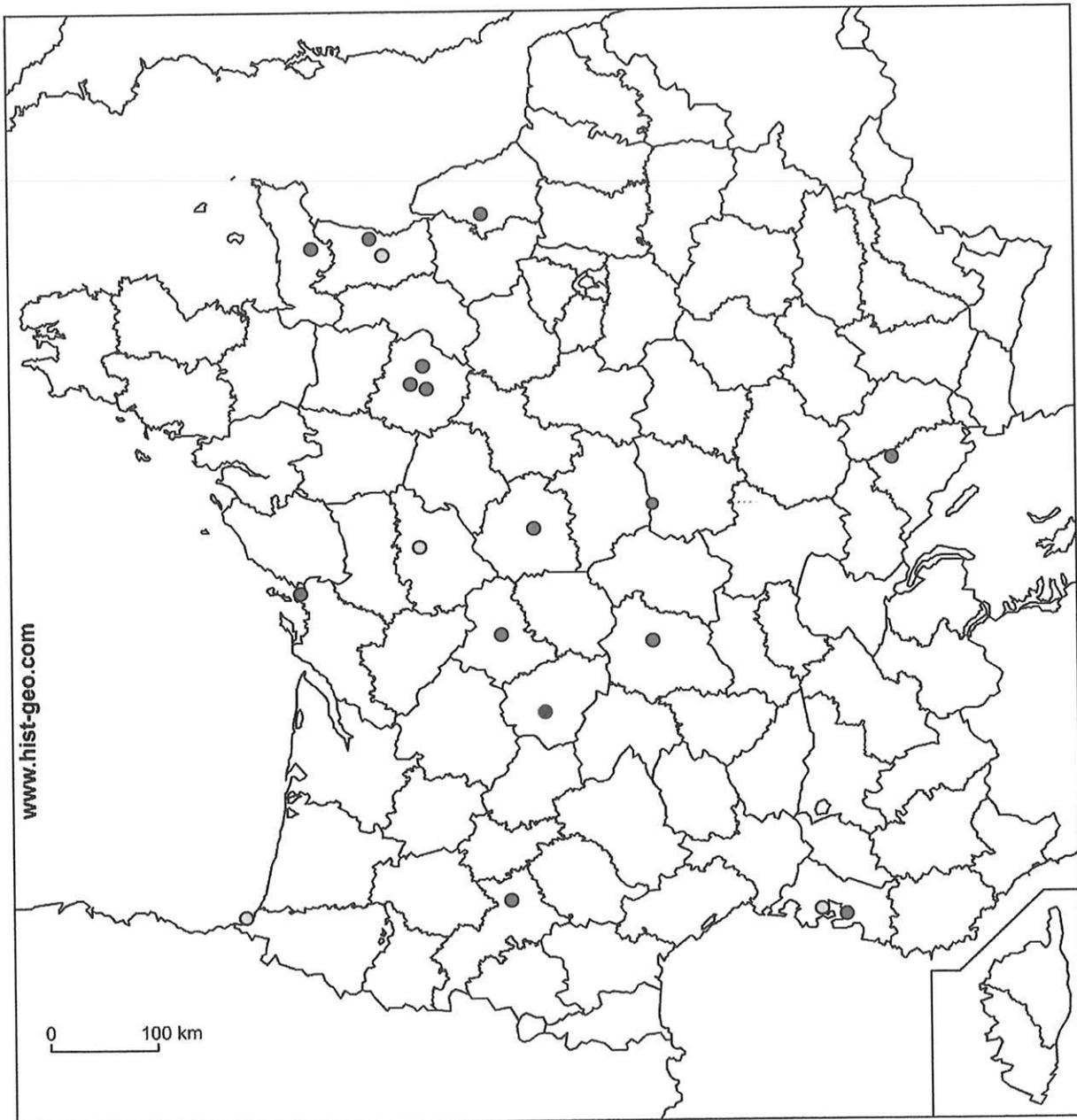
Nous avons, en rassemblant des données bibliographiques, effectué un tableau récapitulatif de l'épidémiologie de cette pathologie.³⁻¹⁹

Figure n°1 : tableau épidémiologique des cas de babésiose humaine en Europe

Année	Pays	Ville	Sexe	Age	Splénectomie	Terrain	Mode de vie	Espèce de Babesia	Traitement	Evolution	Réf. Biblio.
1	Yougoslavie	Zagreb	M	33	oui			<i>B bovis</i>	Pénicilline, Streptomycine, Cortisone	Décès	2
2	Irlande du nord		M	48	oui			<i>B divergens</i>	Pénicilline, Cortisone, Dialyse péritonéale	Décès	5
3	Yougoslavie	Zagreb	M	27	oui			<i>B divergens</i>	Bérénil, Transfusion	Décès	5
4	France	Le Mans	M	53	oui	Accident de la voie publique	Eleveur de bovins	<i>B divergens</i>	Chloroquine, Transfusion, Dialyse	Favorable	8
5	France	Caen	F	61	oui	Néphrectomie pour polykystose	Camping	<i>B divergens</i>	Chloroquine, Quinine, Transfusion	Favorable	8
6	URSS		F	49	oui			<i>B divergens</i>	Chloroquine	Décès	5/13
7	France	Marseille	M	53	oui		Vagabond	<i>B divergens</i>	Bactrim, Quinine	Décès	5
8	France	Poitiers	M	64	oui	Leucémie à tricholeucocytes	Promeneur		Chloroquine	Favorable	5
9	France	Besançon	M	49	non			<i>B canis</i>	Chloroquine, Transfusion, Dialyse	Favorable	5
10	Ecosse		M	34	oui		Milieu rural	<i>B divergens</i>	Chloroquine, Quinine, Transfusion, Bérénil	Décès	5
11	Belgique		M	40	non				Quinine	Décès	5
12	France	Saint Lô	F	72	oui	Hémorragie		<i>B divergens</i>	Pentamidine, Chloroquine	Décès	5
13	Espagne		M	40	non				Pentamidine, Chloroquine	Décès	5/13
14	Espagne		M	26	non					Favorable	5
15	France	Le Mans	M	70	oui	Abcès splénique		<i>B divergens</i>	Chloroquine, Hémodialyse	Décès	5
16	France	Marseille	M	39	oui	Traumatique		<i>B divergens</i>	Pentamidine, Cotrimoxazole	Favorable	5
17	France	Rouen	M	29	oui	Purpura thrombopénique idiopathique		<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, Exsanguinotransfusion (EST)	Favorable	14
18	Irlande		M		oui				Pentamidine, Chloroquine	Décès	5
19	France	Le Mans	M	58	oui			<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine	Favorable	5
20	Irlande		M	58	oui				Clindamycine, Quinine, EST	Décès	5
21	Suède		M	34	oui			<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, EST, Dialyse	Favorable	5

Année	Pays	Ville	Sexe	Age	Splénectomie	Terrain	Mode de vie	Espèce de Babesia	Traitement	Evolution	Réf. Biblio.
22	Espagne		M	68	non				Clindamycine, Quinine	Favorable	10
23	France	Caen	M	32	oui	Accident de la voie publique		Non déterminée	Clindamycine, Chloroquine, EST	Favorable	5
24	Suisse		M	72	oui	Maladie de Hodgkin		<i>B divergens</i>	Quinine, Doxycycline, Méfloquine, EST	Favorable	5
25	France	Châteauroux	M	73	oui	Adénocarcinome Oesophagien	Agriculteur	<i>B canis</i>	Clindamycine, Quinine, Dialyse	Favorable	5/16
26	Espagne		F	65	oui			<i>B divergens</i>	Quinine, Chloroquine, Transfusion, Dialyse	Décès	14
27	Espagne		M	34	oui				Clindamycine, Quinine	Favorable	14
28	Iles Canaries		M	34	oui		Milieu rural	<i>B canary 001</i> proche de <i>divergens</i>	Clindamycine, Quinine	Favorable	18
29	Pologne							<i>B Microti</i>			14
30	France	Limoges	M	44	oui	Sphérocytose	Promenade à cheval	<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine puis Clindamycine seule	Favorable	Perso /12
31	France	Clermont Ferrand	F	55	oui	Traumatique		<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, Dialyse, Transfusion	Favorable	14
32	Italie		M	55	oui	Maladie de Hodgkin	Milieu rural	<i>B EU1</i>	Clindamycine, Quinine	Favorable	15/19
33	Suisse		M	40	non			<i>Microti</i>	Méfloquine, Doxycycline, Azythromycine	Favorable	17
34	Autriche		M	56	oui	Maladie de Hodgkin	Promeneur	<i>B EU1</i>	Clindamycine	Favorable	15
35	France	Toulouse	M	34	oui	Maladie de Hodgkin		<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, Dialyse	Favorable	9
36	Portugal		M	66	oui		Voyageur	<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, Dialyse, Transfusion	Décès	10
37	République Tchèque		M				Patient venant des Etats-Unis	<i>B Microti</i>			14
38	France	La Rochelle	F	73	oui	Anévrisme de l'artère splénique	Agricultrice	Proche de <i>B Ovis</i>	Clindamycine, Quinine, EST, Hémofiltration	Décès	6
39	France	Bayonne	M	52	oui	Maladie de Hodgkin	Chasseur	Non déterminée	Clindamycine, Quinine	Favorable	14
40	France	Nevers	M	51	oui		Boucher en contact avec une carcasse de cerf	<i>B divergens</i>	Clindamycine, Quinine, Hémofiltration	Favorable	11
41	France	Brive	M	58	oui	Lymphome marginal de la rate	Promeneur	<i>B Divergens-Like</i> proche de <i>EU1</i>	Clindamycine, Quinine	Favorable	perso

Figure n°2 : répartition géographique des cas décrits en France de babésiose humaine



- espèce inconnue ou n'a pas pu être déterminée
- espèce proche de *Babesia ovis*
- *Babesia divergens*-like proche de EU1
- *Babesia canis*
- *Babesia divergens*

On peut, à partir de cette étude, tirer quelques conclusions générales sur les facteurs prédisposant à cette affection, le rôle déterminant de la splénectomie, l'évolution du pronostic et du traitement au décours des années, ainsi que les espèces représentées en Europe.

Ces éléments seront par la suite, exploités et commentés dans la discussion.

Figure n°3 : évolution du nombre de cas décrits en fonction du temps

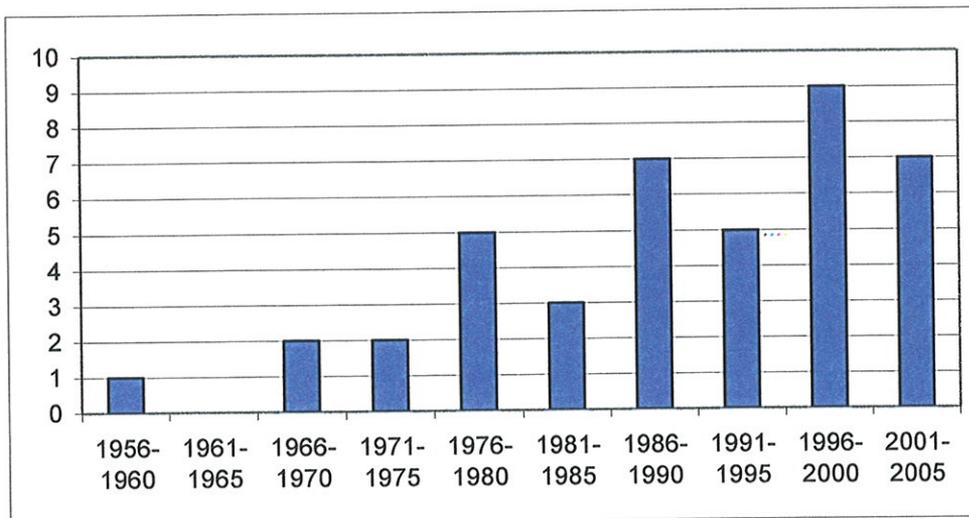


Figure n°4 : répartition des cas en fonction de l'âge des patients

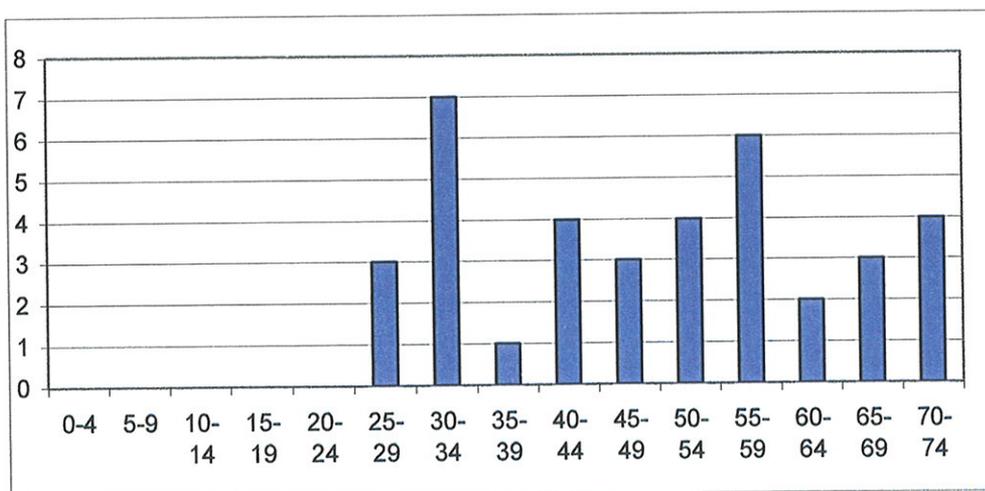


Figure n°5 : répartition des souches des 41 cas européens décrits

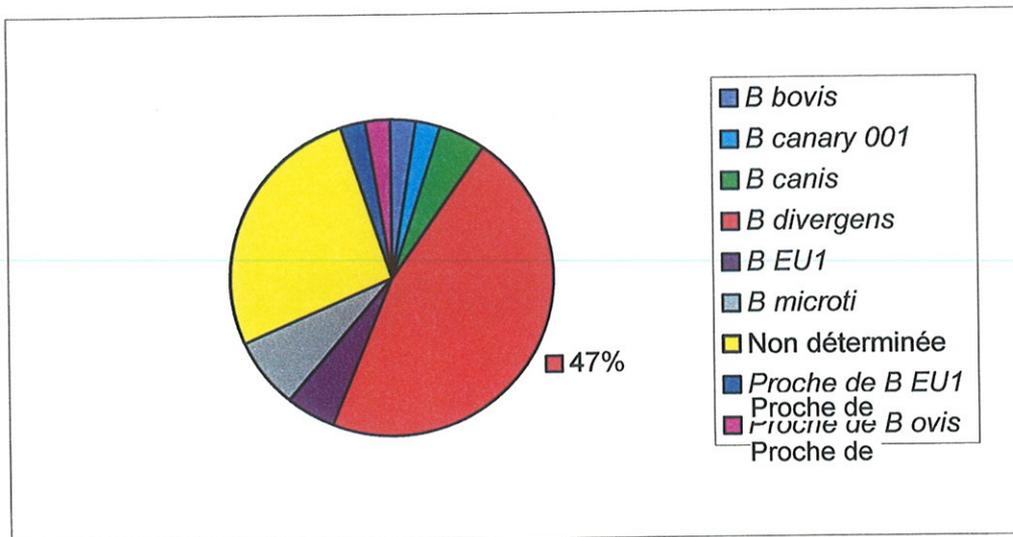


Figure n°6 : répartition des cas selon les pays européens (n=41)

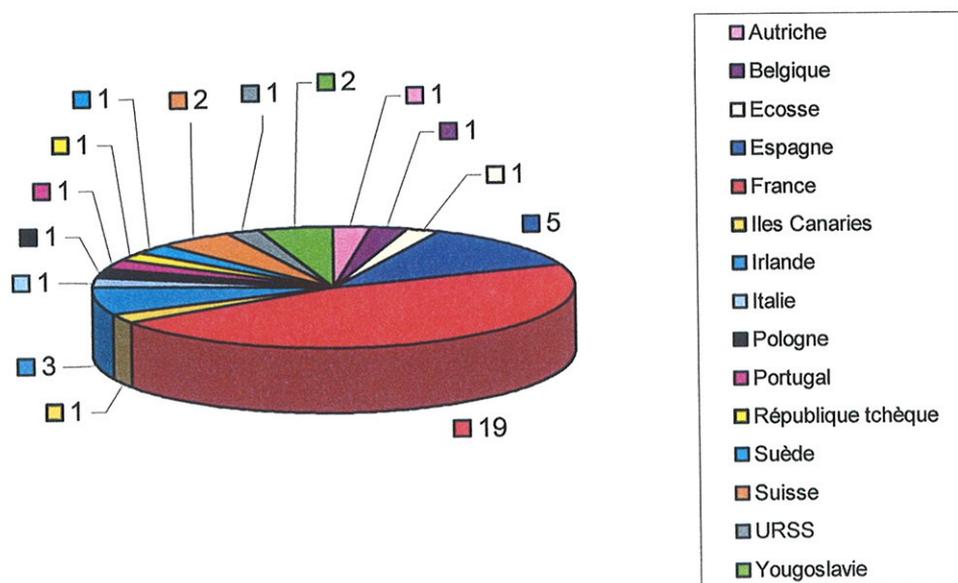


Figure n°7 : antécédent de splénectomie (n=41)

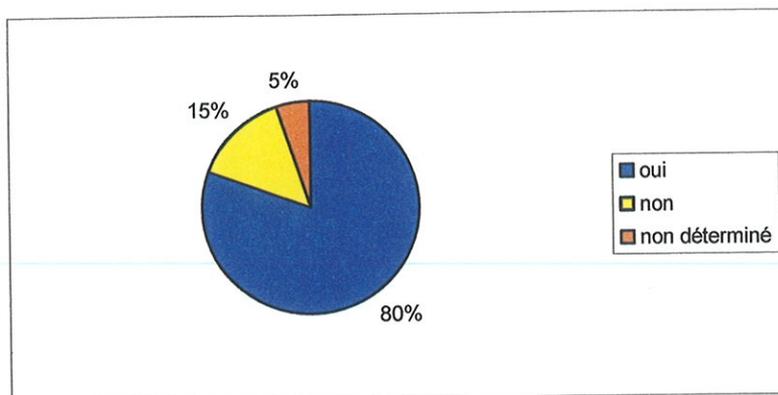


Figure n°8 : répartition des cas selon le sexe (n=41)

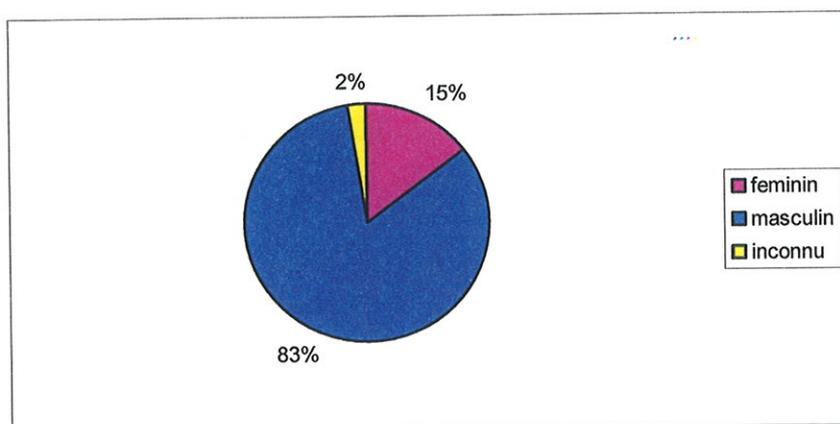
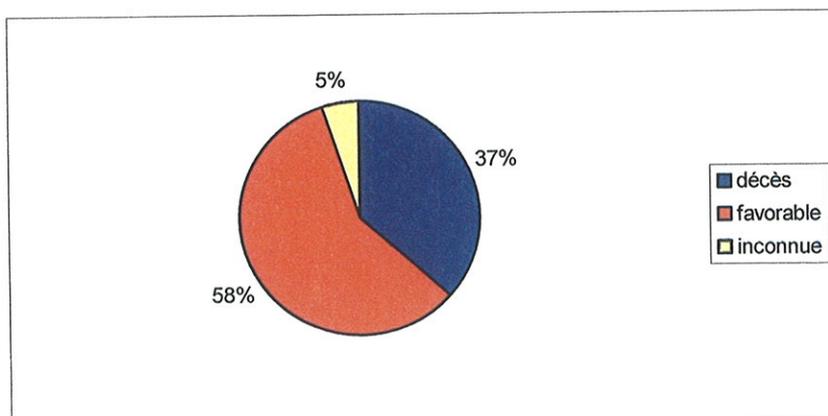


Figure n°9 : évolution et pronostic (n=41)



2) Le vecteur principal en Europe : *Ixodes ricinus*

2.1) Généralités ^{20, 21}

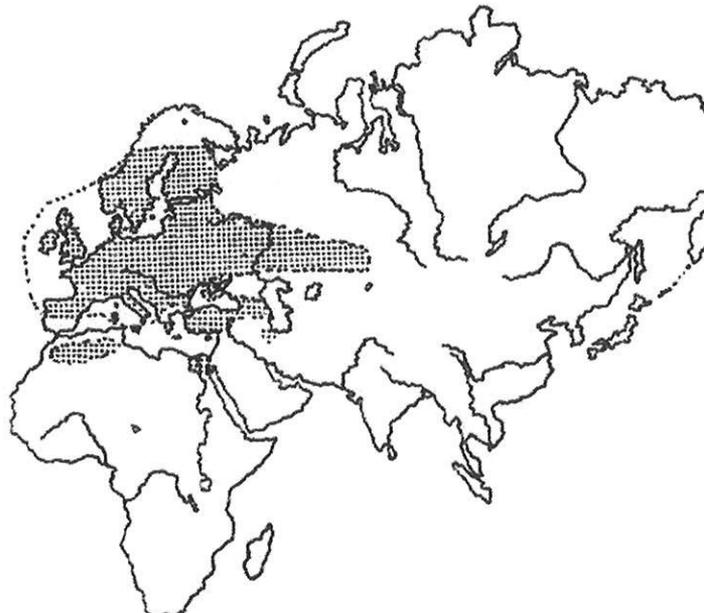
Les tiques sont connues comme parasites hématophages vivant aux dépens des animaux, depuis des siècles, puisque Aristote et Homère les évoquent déjà. Leur rôle vecteur de germes pathogènes a été mis en évidence au début du XX^{ème} siècle seulement.

On sait aujourd'hui qu'elles peuvent transmettre aussi à l'homme de nombreuses pathologies, tant bactériennes, virales que parasitaires. On peut citer de façon non exhaustive les arboviroses, rickettsioses, l'encéphalite à tiques, la borréliose de Lyme, la fièvre hémorragique... mais aussi les babésioses.

Leur distribution est très vaste, s'étend des zones gelées aux régions désertiques, des régions de basses plaines aux régions situées plus en altitude, ce qui induit une forte influence dans le développement actuel de certaines maladies.

Pour ce qui concerne la babésiose en Europe, le vecteur incriminé est une tique nommée *Ixodes ricinus*, l'espèce d'ailleurs la plus représentée dans nos contrées.

Figure n°10 : répartition géographique d'Ixodes ricinus en Europe d'après Perez et Rodhain, 1977



2.2) Classification

Les tiques sont des ectoparasites hématophages que l'on peut diviser en deux classes principales :

- les *Argasides* ou tiques molles
- les *Ixodides* ou tiques dures.

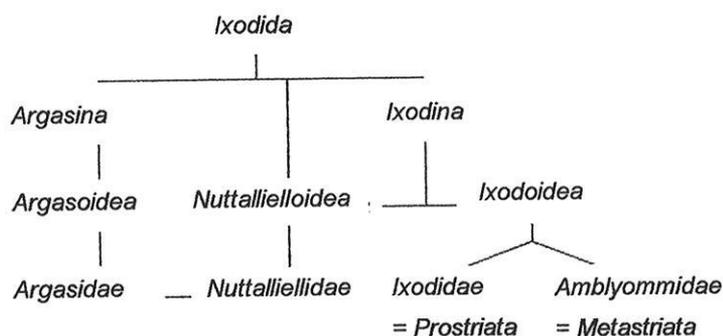
Contrairement à la majorité des insectes hématophages, les tiques peuvent être pathogènes à tous les stades de leur développement à savoir larve, nymphe ou adulte.

Nous limiterons désormais notre étude à la classe des *Ixodides*, à laquelle appartient *Ixodes ricinus*.

Cette famille comporte, à notre connaissance, plus de 600 espèces, se caractérisant par des critères morphologiques communs tels qu'un capitulum très antérieur et des zones sclérifiées dures. Elles prennent des repas volumineux, pouvant rester fixées sur leurs hôtes plusieurs jours, un par stade.

Selon les écoles, la classification varie. Celles présentées sont celles de l'Ecole Française.

Figure n°11: classification des tiques en familles et super-familles (d'après Perez-Eid, 1998)



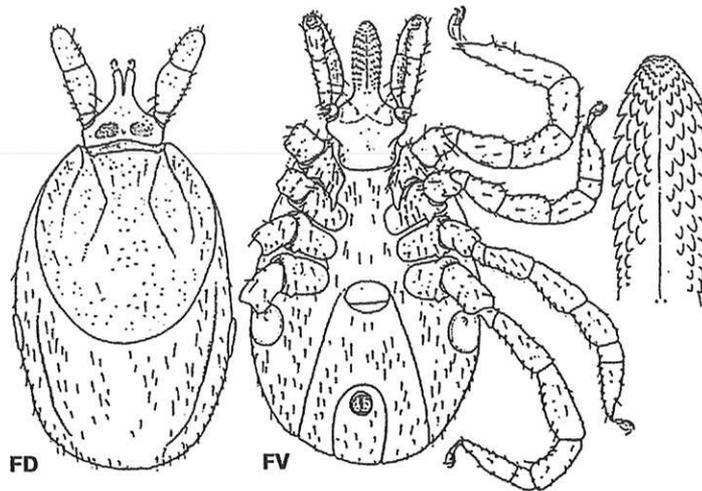
Leur taille adulte varie de 1,5 à 15 mm.

On peut distinguer quelques critères morphologiques :

- un corps globuleux avec un capitulum antérieur,
- six paires d'appendices, quatre paires de pattes, une paire de chélicères, une paire de pédipalpes,
- la présence de terminaisons sensorielles (organes de Haller), sensibles au degré d'hygrométrie, aux phéromones, au gaz carbonique exhalé par ses futurs hôtes, et aussi à l'acide lactique,
- la présence d'un rostre, appareil piqueur. Il est constitué :
 - de chélicères, entourés d'une gaine sur leur face dorsale, paire d'organes dilacérateurs servant à pratiquer la lésion cutanée et permettre la pénétration de l'hypostome,
 - d'un hypostome, extension ventrale à la base du capitulum, creusé d'une gouttière servant à l'écoulement de la salive,
 - de pédipalpes, pourvues de nombreux récepteurs sensoriels, utilisés pour la reconnaissance de l'hôte et le repérage du capillaire sanguin.
- la cavité buccale est située au centre de ces formations, limitée par la paire de chélicères, la base du capitulum, et l'hypostome.

Les pattes sont articulées sur la face ventrale. Les nymphes et les adultes, en ont, comme nous l'avons dit, quatre paires, les larves n'en sont pourvues que de trois.

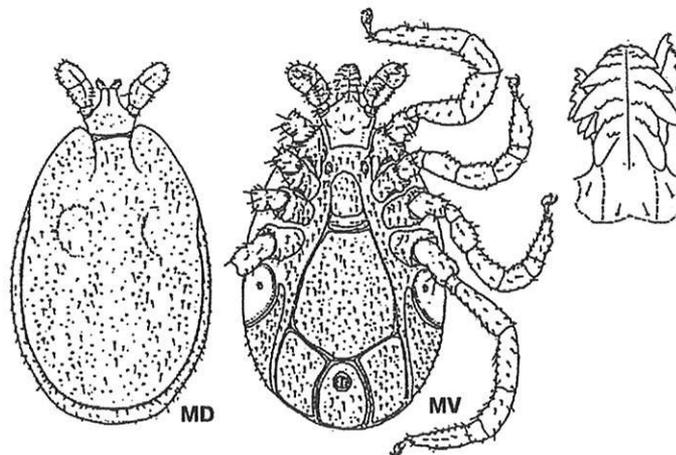
Figure n°13: schéma simplifié d'une femelle adulte d'*Ixodes ricinus* d'après Morel, 1992



Ixodes ricinus femelle en vue dorsale et ventrale (d'après Morel, 1992)

Abréviations : FD = Femelle Dorsale, FV = Femelle Ventrale

Figure n°14: schéma simplifié d'un mâle d'*Ixodes ricinus* d'après Morel, 1992



Ixodes ricinus mâle en vue dorsale et ventrale (d'après Morel, 1992)

Abréviations : MD = Mâle Dorsale, MV = Mâle Ventrale

Figure n°15: rostre légendé d'une larve d'*Amblyomma variegatum* (autre espèce de tique, à titre documentaire) d'après <http://lesnymphéas.org/>

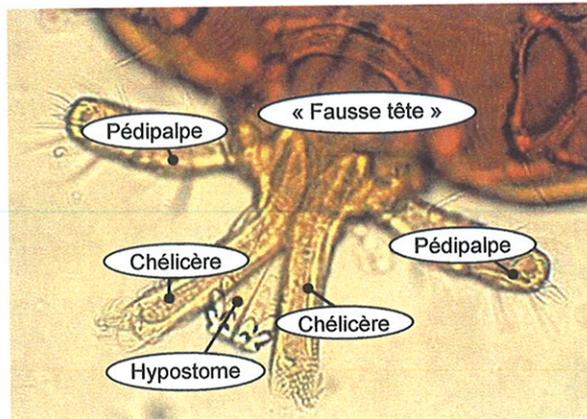


Figure n°16: larves d'*Ixodes ricinus* en microscopie optique d'après <http://lesnymphéas.org/>

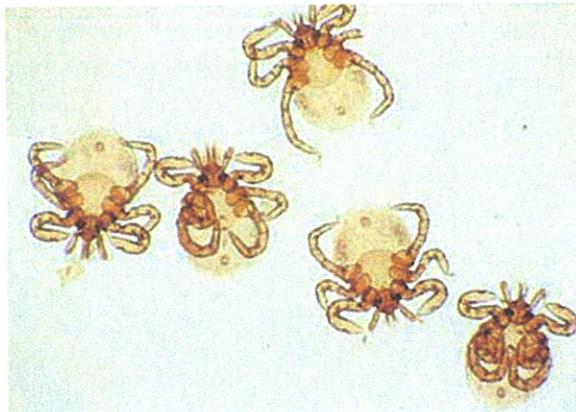


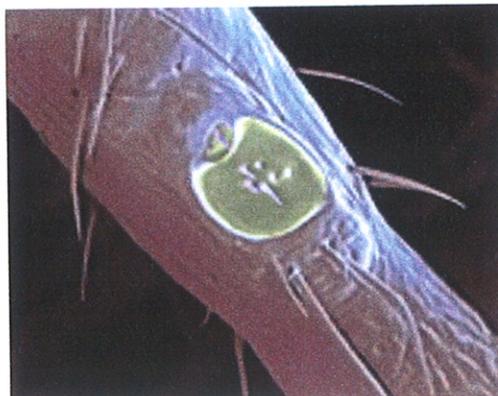
Figure n°17: nymphe d'*Ixodes ricinus* d'après <http://lesnymphéas.org/>



Figure n°18: capitulum de tique vu en microscopie électronique, visible sur <http://maladies-a-tiques.ifrance.com/>



Figure n°19: organe de Haller en microscopie électronique, visible sur <http://maladies-a-tiques.ifrance.com/>



2.4) Cycle

Les tiques ont un cycle de base simple avec trois stases, (chacune séparée par une mue ou métamorphose):

- larvaire
- nymphale
- adulte mâle et femelle

Figure n°20 : cycle biologique des Ixodides
d'après Hardy 2001, visible sur
<http://maladies-a-tiques.ifrance.com/>

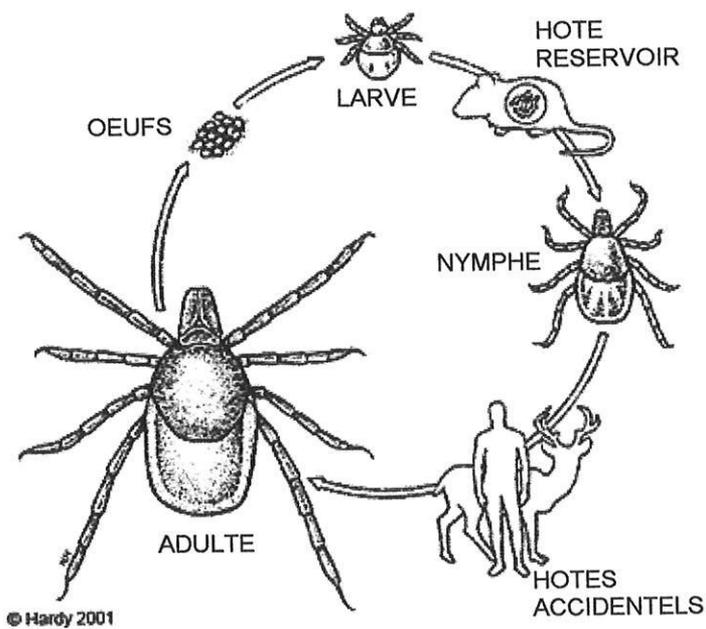
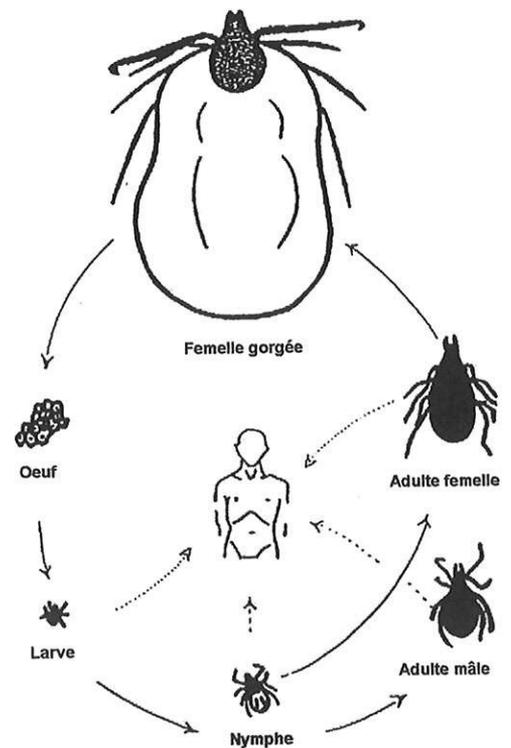


Figure n°21 : morphologie et développement des Ixodides



Morphologie et développement des Ixodides

Chez les *Ixodides*, les repas et donc les mues, sont réduits à une étape de développement, contrairement aux *Argasidés*, pour lesquelles on dénombre plusieurs stades à l'intérieur de chaque stase.

Le cycle d'*Ixodes ricinus* possède trois caractéristiques^{22 ; 23}:

- il est triphasique. La recherche d'un hôte intervient trois fois. Chaque phase parasitaire est séparée par une phase à terre, où se déroule la mue.
- il s'agit d'un cycle exophile car les *Ixodes ricinus* n'ont pas d'habitat spécialisé. Ils se mettent à l'affût sur la végétation en attendant le passage de l'hôte. Les argasidés au contraire sont endophiles, ont l'habitude de coloniser des habitats de rongeurs par exemple et d'y rester, les hôtes venant à eux, et non l'inverse.
- il est télotrope. *Ixodes ricinus* peut se nourrir d'hôtes d'espèces différentes.

On peut préciser les différentes étapes du cycle d'*Ixodes ricinus*.

L'éclosion / La larve

Après l'embryogénèse (20 à 50 jours), la larve mesure environ 1 mm. Elle est claire, molle, gorgée d'eau et possède trois paires de pattes. En quelques jours, elle s'aplatit, s'assombrit et se met en quête d'un premier hôte afin d'effectuer son premier repas.

Elle s'alimente pendant 3 à 12 jours, se détache, tombe à terre pour y préparer sa mue, qui peut durer 2 à 8 semaines.

La nymphe (2 à 4 mm)

Elle a quatre paires de pattes, son comportement est semblable à celui de la larve quant à la recherche de l'hôte, le déroulement du repas sanguin, le détachement, et la métamorphose (qui peut par contre durer 20 à 25 semaines selon les conditions climatiques).

L'adulte

L'adulte femelle se met ensuite à l'affût, effectue son repas, plus long et plus volumineux.

Rem : le mâle ne s'alimente pas chez les *Ixodidae*.

Figure n°22: tique adulte du genre *Ixodes ricinus* à l'affût sur un brin d'herbe, visible sur <http://maladies-atiques.ifrance.com/>



L'accouplement

Il peut avoir lieu sur l'hôte ou au sol. Le mâle meurt après la fécondation. La femelle ne termine idéalement son repas qu'après cette dernière.

La ponte

Elle varie de 1000 à 15000 œufs. La femelle, par la suite, meurt.



Figure n°23: femelle *Ixodes ricinus* en train de pondre, visible sur <http://maladies-atiques.ifrance.com/>

La durée du cycle peut s'étaler de 2 à 4 années selon les conditions climatiques, la lenteur du métabolisme, la présence plus ou moins dense des hôtes disponibles, la durée des repas et de l'embryogénèse.

2.5) Spectre d'hôtes d'*Ixodes ricinus*

Il existe une grande diversité dans ce domaine :

- 80 à 90 % des larves se gorgent sur des micromammifères rongeurs (mulots), et insectivores (musaraignes, hérissons).
- les nymphes peuvent parasiter de nombreux vertébrés, rongeurs, oiseaux, ruminants, canidés...
- les adultes ont une sélectivité d'hôtes plus restreinte, parasitant les grands mammifères sauvages ou domestiques (cervidés, bovidés +++), et bien sûr l'homme.

2.6) Rôle pathogène

La morsure des *Ixodides* est en général indolore, seuls les chélicères et l'hypostome pénètrent les tissus. La pénétration des pièces buccales est à la fois mécanique, grâce à l'action des chélicères et chimique, grâce à celle de la salive qui digère les tissus au point de lésion.

Dans un second temps, la tique s'ancre par l'action de l'hypostome, munis de dents rétrogrades. Le ciment est ensuite produit, substance servant à consolider l'adhésion.

Sans parler du rôle anémiant et toxique, le rôle vecteur de la morsure de tique est essentiel.

La transmission vectorielle peut se réaliser de façon :

- Horizontale, de la tique à l'hôte : les tiques transmettent le vecteur par régurgitation, déjection de salive ou par régurgitation.
- Verticale : les tiques sont capables de transmettre d'une stase à l'autre (transmission trans-stasiale) ou d'une génération à l'autre (transmission trans-ovarienne). Nous développerons cet aspect dans l'étude du cycle de *Babesia*.

2.7) Biotopes colonisés^{22, 24} Phénologie

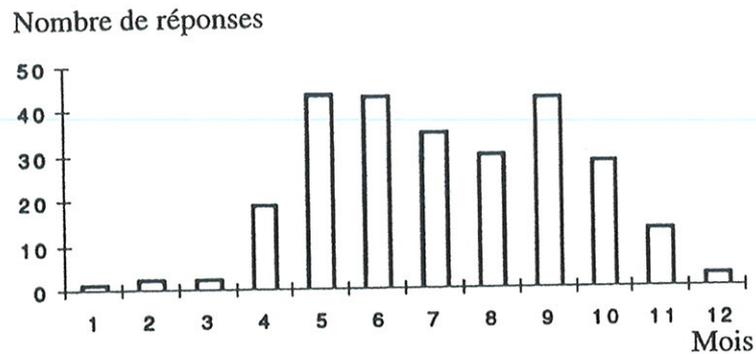
L'espèce d'*Ixodes ricinus* est très largement distribuée en France et en Europe. Elle apparaît néanmoins absente de toute la zone soumise au climat méditerranéen.

54 zones phyto-écologiques ont pu être identifiées en France à partir d'échantillonnage de la population des tiques par la technique du drapeau, au printemps et en été.

Les principaux éléments qui ressortent de cette étude sont les suivants :

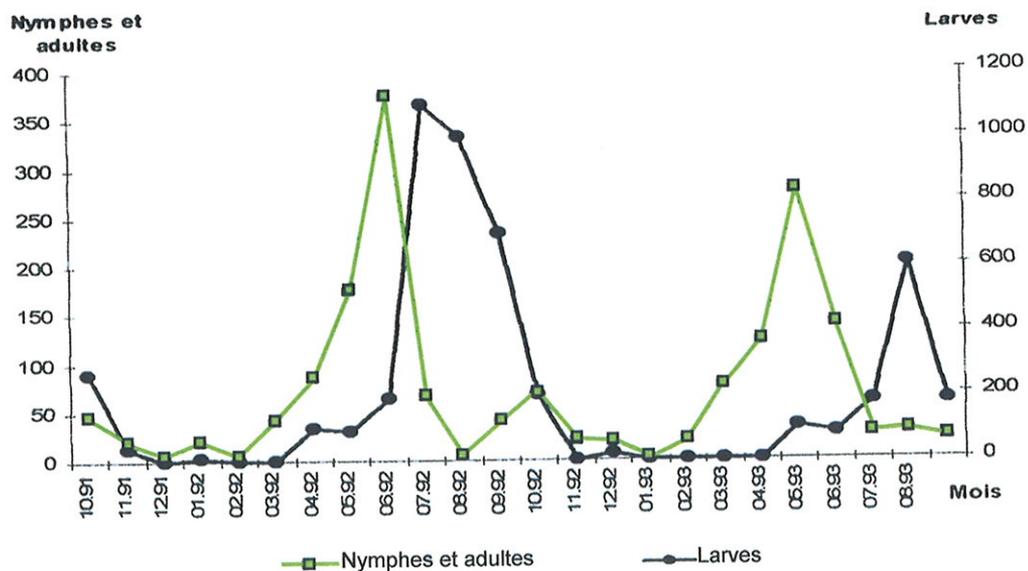
- C'est une espèce mésohygrophile, qui a une prédilection pour les climats humides (Bretagne, Normandie, Limousin).
- Le milieu forestier est un biotope favorable car il offre des conditions hygrométriques idéales.
- *Ixodes ricinus* s'acclimate aussi de certains types de pâturages dont ceux proches des bois, présentant des haies ou des broussailles. Il est par contre constamment absent des milieux inondés ou trop fortement peuplés.
- En altitude, l'espèce se raréfie et disparaît (1200m dans les Alpes, 1600m dans les Pyrénées).
- La présence des hôtes est aussi un facteur déterminant, en particulier les grands mammifères (cervidés, sangliers, bovins). A ce propos, il existe selon les études une forte adéquation entre la prévalence des babésioses bovines en France et l'activité saisonnière d'*Ixodes ricinus* (selon L'Hostis, 1998).

Figure n°24 : répartition schématique des cas de babésioses bovines en France selon les mois de l'année selon L'Hostis, 1998



A noter la concordance de ces variations avec l'activité annuelle des nymphes d'*Ixodes ricinus*²⁵.

Figure n°25 : variations mensuelles du nombre d'*Ixodes ricinus* selon une étude de L'Hostis²³



Variations mensuelles du nombre d'*Ixodes ricinus* récoltés par la méthode du drapeau dans quatre élevages de la Sarthe pendant deux ans, d'après L'Hostis et al. (1995)

Ces derniers aspects seront détaillés dans la discussion, en ce qui concerne les facteurs d'émergence de la babésiose humaine en Limousin, région hautement favorable à la présence du vecteur, en raison de critères bioclimatiques, et économiques (élevage bovin).

3) Le parasite: *Babesia* spp

3.1) Classification. Taxonomie ^{4,26}

Les *Babesia* sont des hémoprotozoaires se multipliant par scission binaire. Selon la classification de Lévine, ils appartiennent :

- Au phylum *Apicomplexa* (aussi nommé *Sporozoa*),
- A la classe *Aconoidasida* (*Piroplasma*),
- A l'ordre *Piroplasmida*,
- A la famille *Babesidae*.

Il existe à notre connaissance plus d'une centaine d'espèces décrites infectant diverses familles de vertébrés.

Figure n°26: tableau récapitulatif des principales espèces de *Babesia* selon Gorenflot et Brasseur ³

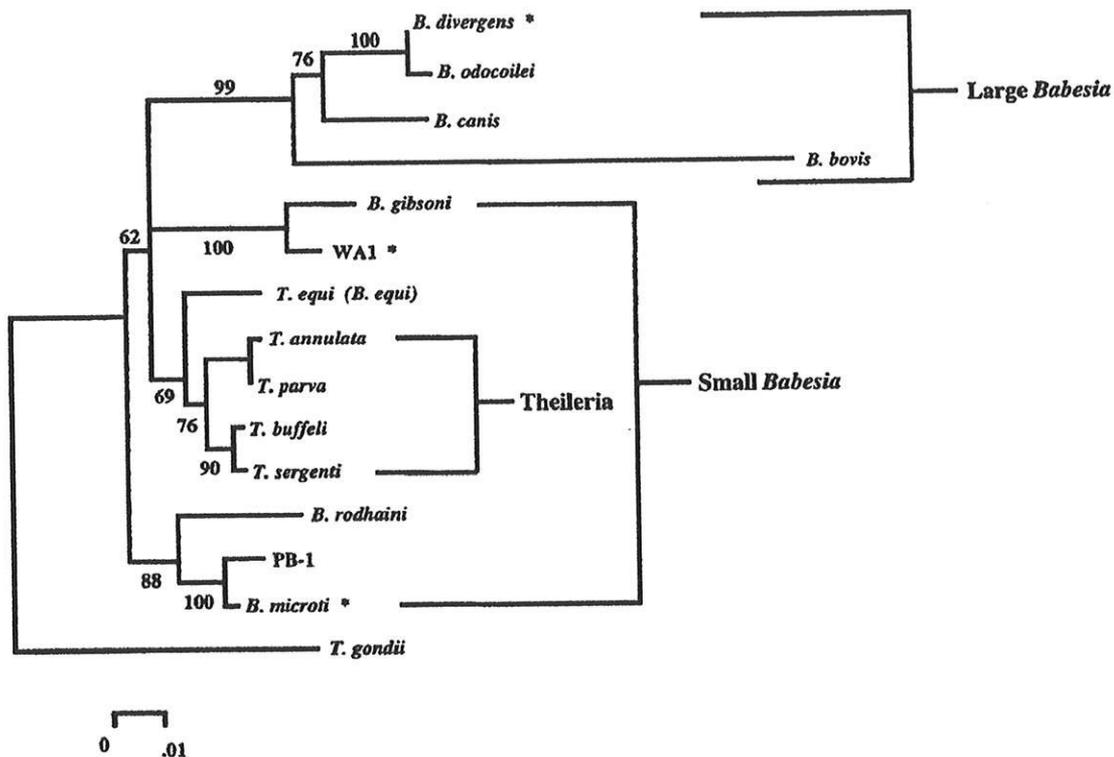
Principales espèces de Babésia parasitant les animaux domestiques et l'homme (classement selon la taille des parasites piriformes)

Hôte	<i>Babesia</i> sp.	Tique vectrice	Répartition géographique
Grandes formes $\geq 2.5 \mu\text{m} - 5 \mu\text{m}$			
Boeuf	<i>B. bigemina</i>	<i>Boophilus</i> sp. <i>Rhipicephalus</i> sp. <i>Hæmaphysalis punctata</i>	Afrique, Amérique centrale et du Sud, Asie, Australie, Europe méridionale, URSS
Cheval, âne, mulet	<i>B. major</i> <i>B. caballi</i>	<i>Dermacentor</i> sp. <i>Hyalomma</i> sp.	Afrique du Nord, Europe, URSS
Chien	<i>B. canis</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Dermacentor</i> sp. <i>Hæmaphysalis leachi</i>	Afrique, Amérique du Nord, Asie, Europe, URSS
Mouton, chèvre	<i>B. motasi</i>	<i>Rhipicephalus bursa</i> <i>Hæmaphysalis</i> sp.	Afrique, Asie, Europe, URSS
Petites formes $< 2.5 \mu\text{m}$			
Boeuf	<i>B. bovis</i> : <i>B. argentina</i>	<i>Boophilus</i> sp.	Afrique, Amérique centrale et du Sud, Asie, Australie, Europe méridionale, URSS
Cheval, âne, mulet	<i>B. divergens</i> <i>B. equi</i>	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Dermacentor</i> sp. <i>Hyalomma</i> sp. <i>Rhipicephalus</i> sp.	Europe, URSS
Chien	<i>B. gibsoni</i>	<i>Rhipicephalus sanguineus</i> <i>Hæmaphysalis bispinosa</i>	Amérique centrale et du Sud, Asie, Etats-Unis (Floride), Europe méridionale, URSS
Mouton, chèvre	<i>B. ovis</i>	<i>Rhipicephalus bursa</i>	Afrique, Asie, extension récente en Europe et aux USA
Homme	<i>B. divergens</i> <i>B. microti</i> (hôtes habituels : rongeurs)	<i>Ixodes ricinus</i> <i>Ixodes dammini</i>	Afrique, Asie, Europe méridionale, URSS
			Europe, URSS Etats-Unis

Nous pouvons, de façon sommaire, classer les *Babesia* en deux groupes :

- Les *Babesia* de petite taille (de 1 à 2.5 µm) incluant *Babesia gibsoni*, *microti* et *rodhaini*,
- Les *Babesia* de grande taille (de 2.5 à 5 µm) incluant *Babesia bovis*, *caballi* et *canis*.

Figure n°27 : arbre phylogénétique des principales espèces de *Babesia* d'après Homer et al ²⁶



Cette classification est essentiellement basée sur des critères morphologiques. Elle est toutefois cohérente avec celle basée sur l'analyse des séquences de la petite sub-unité ribosomale (18 ss-rDNA), qui distingue les grandes et petites *Babesia*. Ces dernières semblent ainsi reliées de façon générale au groupe des *Theileria*.

Une exception à cette règle, *Babesia divergens*, qui apparaît petite sur les images de frottis sanguin (de 0.4 à 1.5 µm) mais qui, génétiquement est relié aux *Babesia* de grandes tailles.

En ce qui concerne la différence entre les *Babesidae* et les *Theileriidae*, on distingue plusieurs points :

- Absence de stade pré érythrocytaire dans le cycle de vie des *Babesia* (phase intra lymphocytaire pour les *Theileria*),
- Absence de transmission trans-ovarienne pour les *Theileria*.

On doit, à ce propos, parler de l'incertitude qui demeurerait sur la classification de *Babesia microti* et *Babesia equi*. En effet, certaines séquences de *Babesia microti* sont fortement similaires à celles de *Theileria annulata* (91%), un pathogène des bovins. C'est la raison pour laquelle aujourd'hui, les dernières publications ne classent plus *Babesia microti* dans les *Babesidae* mais dans les *Theileriidae*²⁶.

3.2) Principales espèces et souches décrites

Les deux premières espèces décrites comme infectant l'homme sont *Babesia divergens* et *Babesia microti*.

En Europe, *Babesia divergens* reste l'espèce la plus représentée. Toutefois, des études récentes prouvent la présence en Europe de *Babesia microti*^{13, 27}.

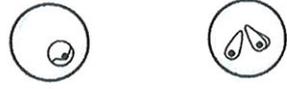
Depuis quelques années, et surtout depuis l'avènement des techniques de PCR, de nombreuses espèces ont été mises en évidence : WA1, CA1, MO1, TW1, EU1, *Babesia divergens-like*.

Cette dernière nous intéressera plus particulièrement car il s'agit de celle ayant infecté un de nos deux cas limousins.

Une réflexion à propos de l'émergence et la multiplication de ces nouvelles espèces sera approfondie en troisième partie dans la discussion.

3.3) Critères morphologiques

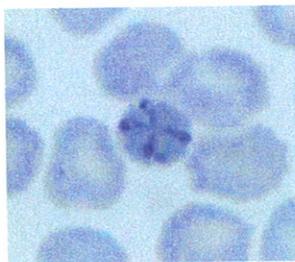
Figure n°28 : aspect cytologique de Babesia au frottis sanguin, selon Maslin et al, 2004 ⁴.

Principales espèces infectant l'homme	Aspect schématique sur frottis sanguin
<i>B. divergens</i> , MO-1	
<i>B. microti</i> , WA-1	
Exemple d'espèce infectant l'animal	Aspect schématique sur frottis sanguin
<i>B. bovis</i> (bœuf)	

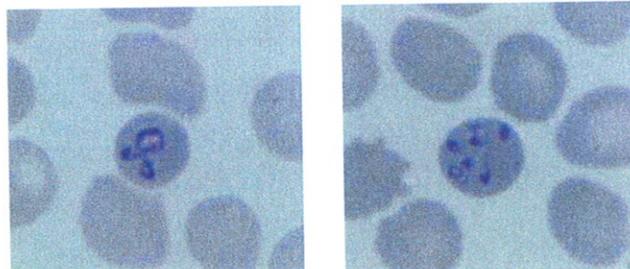
EMC

Aspect cytologique schématique des *Babesia*.

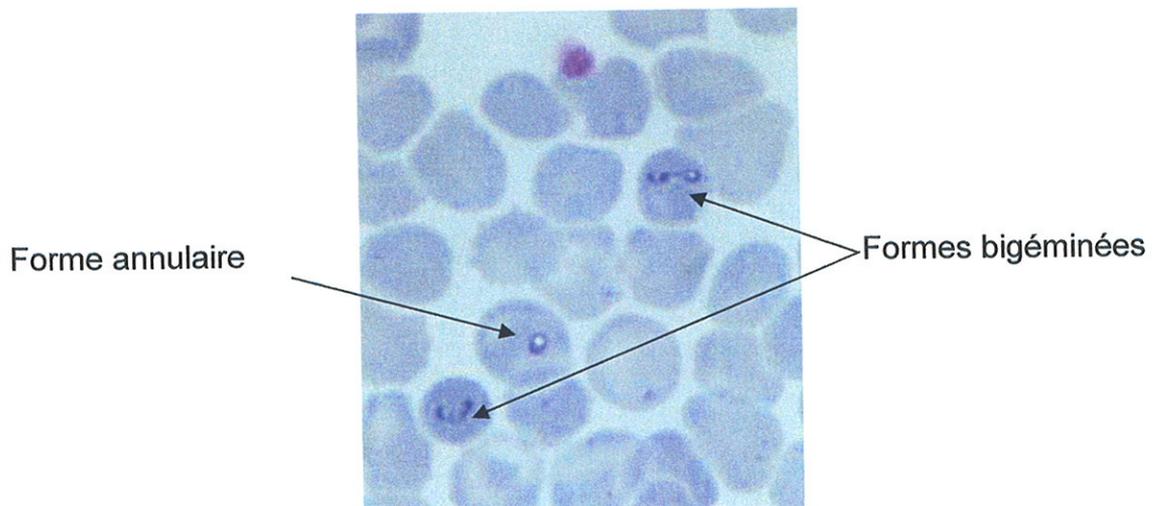
Figure n°29 : frottis sanguin au May Grunwald Giemsa (x400) aspect en microscopie optique.



Croix de Malte



Polyparasitisme



Le frottis sanguin représente la technique de visualisation de choix.

On distingue deux formes principales :

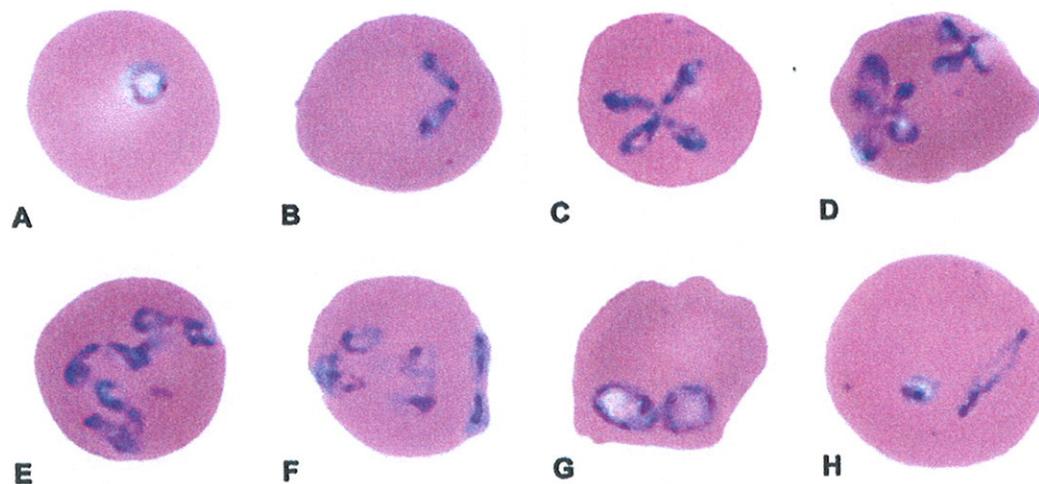
- La forme annulaire dont l'aspect ressemble à celui de *Plasmodium falciparum* (bague à chaton),
- La forme en poire ou en massue (description de Gorenflot et Piette 1981) ⁸

Le parasite est d'une longueur de 1,5 à 5 µm en moyenne. Les formes parasitaires peuvent s'associer de façon bigémisée, ou en tétrade (pathognomonique croix de Malte). Il peut exister également un polyparasitisme moins organisé, de façon linéaire ou plus ou moins circulaire.

Souvent, les mérozoïtes se disposent autour de corps de Howell-Jolly, présents en cas de splénectomie (80% des cas en Europe).

Le diagnostic d'espèce peut parfois être réalisé sur le seul aspect microscopique.

Figure n°30 : aspects en microscopie optique de Babesia EU1 selon Herwaldt et al, 2004 ²⁸



- | | |
|--------------------|---|
| A) Forme annulaire | E) Polyparasitisme |
| B) Forme bigémisée | F) Forme accolée à la membrane cellulaire |
| C) Croix de Malte | G) Forme annulaire dégénérative |
| D) Polyparasitisme | H) Autre forme dégénérative |

Néanmoins, des confusions sont possibles. Par exemple, *Babesia divergens* possède des aspects morphologiques quasi-identiques à *Babesia EU1*.

Seules les techniques de PCR permettent de nos jours un réel diagnostic de certitude quant à l'espèce ou la souche de *Babesia*.

3.4) Cycle de vie

Le cycle de *Babesia* est un cycle dixène, c'est-à-dire qu'il nécessite l'intervention des tiques, hôtes définitifs et d'un mammifère, hôte intermédiaire.

Figure n°31 : cycle des Babesia simplifié selon Maslin et al, 2004⁴

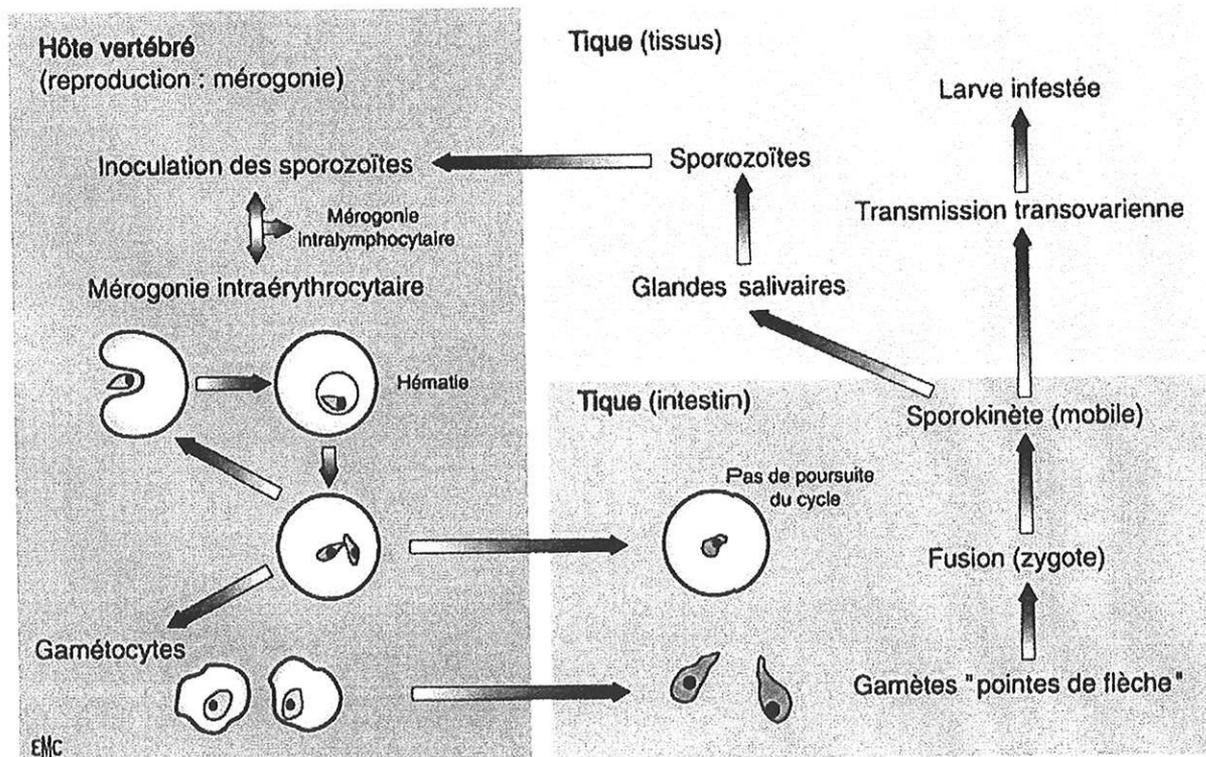


Schéma simplifié du cycle évolutif parasitaire des *Babesia*.

On distingue trois étapes essentielles chez la tique et l'hôte vertébré :

- la gamogonie : reproduction sexuée se déroulant dans le tractus digestif de la tique.

La tique femelle s'infecte lors du repas sanguin. Elle ingère des gamétocytes qui, par la suite, poursuivent le cycle. A leur extrémité se développe une organelle (Strahlenkörper ou ray bodies), jouant un rôle essentiel dans leur fusion puis dans la pénétration des ookinètes puis sporokinètes dans les cellules de l'épithélium intestinal.

Après ce passage, les sporokinètes, mobiles, se dirigent vers les glandes salivaires de la tique, via l'hémolymphe.

- la sporogonie : reproduction asexuée dans les glandes salivaires

Les sporokinètes se multiplient, se différencient en sporozoïtes. En fait, la cellule infectée se transforme en sporoblaste multinuclée. Ce dernier donnera ensuite plusieurs milliers de sporozoïtes.

Ceux-ci sont injectés à l'hôte vertébré à la fin du prochain repas sanguin, la salive facilitant la transmission par des propriétés anti-inflammatoires et immunitaires.

Remarque : Une transmission par contiguïté peut alors se réaliser entre le tube digestif et l'appareil génital de la tique, donnant naissance par la suite à des larves puis des nymphes infectées, c'est la transmission trans-ovarienne.

De plus, les *Babesia* ont la capacité de persister de stase en stase, tout en gardant le pouvoir infectant : c'est la transmission trans-stadiale.

- la mérogonie : reproduction asexuée chez l'hôte vertébré.

A la fin du repas sanguin, les sporozoïtes sont donc inoculés à l'hôte vertébré. Si le repas n'est pas interrompu et conduit jusqu'à son terme, le taux d'infection est proche de 100%. La pénétration intra érythrocytaire se fait ensuite par invagination, directement pour *Babesia divergens*, et après une phase de mérogonie intra lymphocytaire chez *Babesia microti*.

La multiplication (mérogonie) s'effectue ensuite par scission binaire. Un sporozoïte forme ainsi deux mérozoïtes donnant une forme bigéminée, puis quatre (croix de Malte).

Certains sporozoïtes ne vont pas à ce stade se reproduire, mais augmenter de taille, se transformer en gamétocytes allant infecter une autre tique lors d'un futur repas sanguin.

4) Physiopathologie - Facteurs de risque ^{26, 29}

4.1) Physiopathologie

4.1.1) Généralités

La majeure partie des symptômes repose sur le mécanisme d'anémie hémolytique. Cette dernière a deux origines principales :

- extravasculaire, splénique, due au phénomène d'erythrophagocytose par les macrophages,
- intravasculaire, responsable de l'hémoglobinémie, puis de l'hémoglobinurie et de la bilirubinémie, due à la multiplication intra érythrocytaire de piroplasmies, par le biais de complexes immuns (réaction cytotoxique)

En plus de ces phénomènes directement liés au parasite, l'hôte, associant des mécanismes d'hypersensibilité et d'auto-immunité, participe aussi à l'expression clinique de la maladie.

4.1.2) Mécanismes d'invasion et de multiplication intra érythrocytaire ^{30, 31}

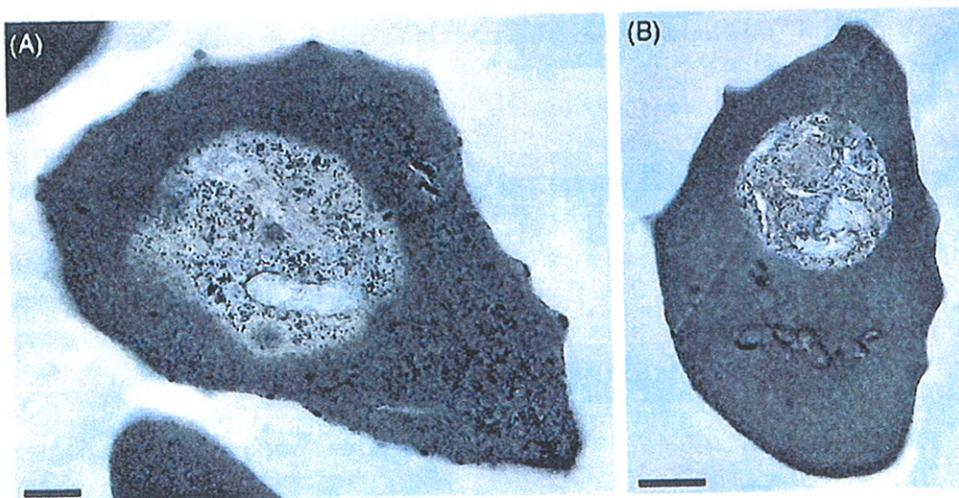
Ils sont encore de nos jours, qu'incomplètement connus. De récentes études sur l'adhésion cellulaire et la multiplication intra érythrocytaire ont été publiées et permettent d'avoir un regard plus clair sur la pathogénicité.

Un article de 2005 compare celle-ci lors des deux infections parasitaires relativement similaires : le paludisme et la babésiose.

Un changement de morphologie cellulaire est nécessaire à l'adhésion des parasites. A l'approche des *Plasmodium*, les hématies prennent une forme sphérique avec des élévations nommées « knobs » ou boutons. Sites de cytoadhésion, ils sont localisés au niveau des complexes de jonction de la membrane cellulaire (taille de 70 à 150 nm). Ils deviennent de plus en plus nombreux, lorsque les parasites avancent dans le cycle de maturation.

Ces « knobs » n'existent pas à la surface des hématies infectées par *Babesia* mais on retrouve des structures similaires, stellaires dont on rapproche le rôle à celui des « knobs ». Ils sont plus larges (160 à 320 nm), et ne présentent pas de densité particulière en microscopie électronique.

Figure n°32: image d'hématies parasitées, à gauche par *Plasmodium falciparum*, à droite par *Babesia bovis* (remarquer la forme stellaire de la membrane cellulaire) d'après Cooke et al, 2005 ³¹



Le processus d'invasion a ainsi été bien étudié pour les *Plasmodium*, on distingue plusieurs phases :

- reconnaissance
- adhésion cellulaire
- déformation membranaire
- formation d'une « tight junction »
- entrée du parasite

Pour ce faire, le mérozoïte doit décharger un ensemble de protéines incluant des protéases, phospholipases... Pour les *Babesia*, le mécanisme est globalement identique. De nombreuses protéines sont impliquées : RAP1 (rhoptry associated protein 1), MSA 1 et 2 (mérozoïtes surface antigens 1 et 2), AMA 1 (apical membran antigen 1), EMA 1 et 2 (erythrocyte membran antigens).

La cellule hôte doit aussi exprimer à sa surface des protéines dont des glycophorines.

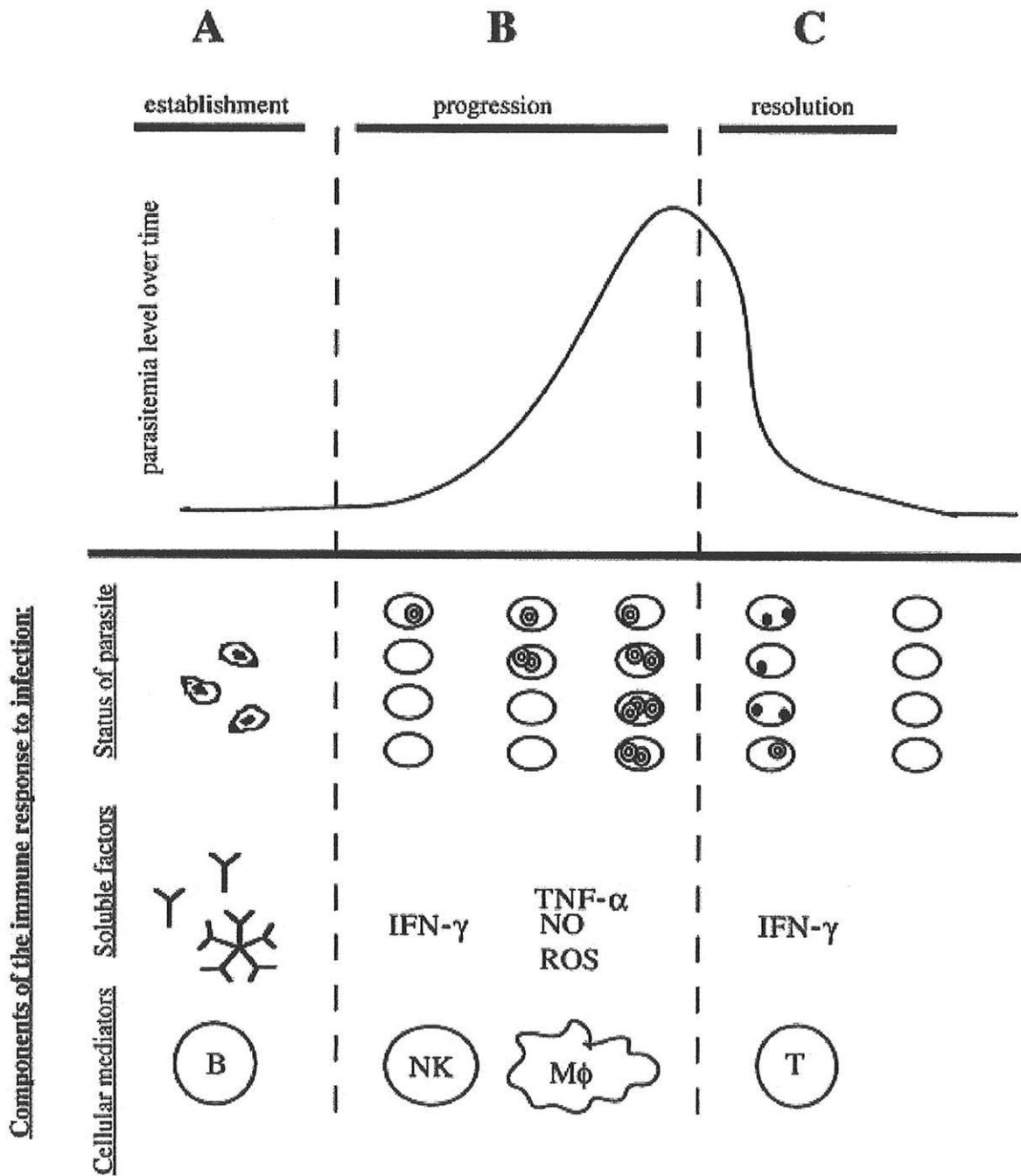
Au forum mondial sur la babésiose de 2004, Ikuo Igarashi a décrit différents composants cellulaires nécessaires à l'adhésion du parasite (acide sialique, GAG sulfatées, protéases...).³²

Une fois l'adhésion réalisée, le parasite pénètre par invagination à l'origine de la formation d'une vacuole parasitophore. Celle-ci disparaît ensuite et le parasite entouré d'une simple membrane est en contact direct avec le cytoplasme de la cellule infectée. Les divisions se font par bourgeonnement et scission binaire à l'origine de l'apparition des mérozoïtes. Les mérozoïtes détruisent la cellule parasitée et sont alors capables d'infecter d'autres érythrocytes. Là aussi, des études sont en cours pour comprendre les mécanismes intimes de ces processus ainsi que le rôle probablement fondamental de la protéine de transport cellulaire Ran binding protein 1 (Rbp 1).

Ces connaissances permettent d'imaginer à plus ou moins long terme de nouvelles perspectives thérapeutiques.

4.1.3) Réponse immunitaire à l'infection

Figure n°33 : représentation schématique de la réponse immunitaire selon Homer, 2000²⁶



Cette réponse, à la fois cellulaire et humorale, se divise en trois phases :

- Phase A : Lors du passage des sporozoïtes dans le sang, les premiers anticorps apparaissent de type IgG. Ceux-ci ont un rôle dans la phase extracellulaire du parasite car ils retardent son adhésion et sa pénétration.
- Phase B : Lorsque la pénétration est réalisée, la réponse immunitaire dépend alors des macrophages et des cellules NK, qui produisent des facteurs solubles (INF γ , TNF α , NO...).
- Phase C : Lors de la résolution de l'infection, on note une dégénérescence naturelle des mérozoïtes. De plus, les lymphocytes T CD4+, par la production d'IFN γ , participent à leur destruction.

Ces différents facteurs immunitaires induisent chez l'hôte une réponse inflammatoire puissante et donc participent au rôle pathogène en provoquant fièvre, dysérythropoïèse, nécrose vasculaire (poumon, cerveau).

Selon certaines études, dans le cadre de co-infections (*Ehrlichia*, *Borrelia*), les réponses immunitaires peuvent être synergiques ou antagonistes et faire varier l'expression de la maladie. Une de ces études tendrait même à prouver que *Borrelia burgdorferi* favorise l'infection à *Babesia microti*.⁴

4.2) Facteurs de risque

Si l'on en croit les différents relevés épidémiologiques réalisés en Europe pour la babésiose humaine, des facteurs prédisposant peuvent être mis en évidence :

4.2.1) Le sexe, l'âge

Les hommes sont majoritairement touchés dans cette pathologie et, bien que l'âge supérieur à 50 ans ne soit pas un critère majeur d'augmentation d'incidence de la maladie, il semble être un facteur de sévérité (voir tableau épidémiologie 1.3).

A noter l'absence totale d'infection des moins de 25 ans en Europe, dont les causes doivent être multiples (défenses immunitaires, splénectomie plus rare chez l'enfant, éléments environnementaux...).

4.2.2) Le milieu rural

La majorité des sujets infectés sont éleveurs, exploitants forestiers, fermiers. Pendant les vacances, il s'agit plutôt de campeurs, de randonneurs...¹

Selon des données géographiques, les régions les plus touchées sont des régions d'élevage (Ouest et Centre de la France), milieux hautement favorables au développement du vecteur *Ixodes ricinus*.

4.2.3) La splénectomie³³

Quelle que soit l'étiologie de la splénectomie et l'ancienneté par rapport à l'infection, celle-ci paraît déterminante (>80% en Europe).

Chez les sujets non splénectomisés, la babésiose est souvent moins grave voire asymptomatique.

La rate est un organe lymphoïde, peuplée de cellules lymphocytaires T, B, NK et de macrophages. Elle joue ainsi un rôle pendant toutes les phases de la réponse immunitaire. La splénectomie prive donc les patients de production d'anticorps, et altère le système de mémoire immunitaire et d'activité phagocytaire.³⁴

Selon Benoist³⁵, la splénectomie était une des interventions les plus réalisées en chirurgie abdominale il y a encore 20 ans. Il rapporte que 50% à 70% des infections post-splénectomie surviennent dans les deux années qui suivent.

Le nombre de splénectomisés en France est estimé de 5000 à 9000 par an soit une population globale de 250000 patients. Bien que les principaux facteurs d'infection soient bactériens (entérobactérie, streptocoque, pasteurellose), il ne faut pas occulter les infections parasitaires (paludisme, babésiose).

Le patient asplénique devrait ainsi bénéficier d'une éducation spécifique avec des notions de prophylaxie rigoureuse (vaccination antipneumococcique déjà en vigueur mais également prévention contre les piqûres d'insectes et les morsures de tiques).

4.2.4) Immunodéficience et co-morbidités

Les sujets immunodéprimés semblent touchés dans une moindre mesure.

Aux Etats-Unis, de nombreux cas de babésiose ont été décrits chez des patients infectés par le VIH suggérant que l'immunodépression due au VIH pouvait être un facteur de risque indépendant. Cependant, aucun cas de co-infection VIH / *Babesia* n'a été décrit en Europe.

Dans une revue de 34 cas de babésiose sévère aux Etats-Unis, 90% présentaient une co-morbidité (atteinte coronaire, insuffisance respiratoire, alcoolisme, diabète).⁴

4.2.5) La transfusion sanguine

Babesia divergens peut persister jusqu'à 5 semaines après recueil de sang conservé à 4°C.¹

Environ 40 cas ont été décrits, majoritairement aux Etats-Unis d'infection post-transfusionnelle à *Babesia*, liée à la capacité du parasite à survivre dans des produits sanguins labiles, même conservés au froid. En Europe aucun cas n'a été décrit.

La maladie fait partie des critères d'exclusion des donneurs de sang total et de composants sanguins.³⁶ (Annexe n°1)

4.2.6) Transmission trans-placentaire

Cette transmission est anecdotique et n'a été décrite qu'une seule fois aux Etats-Unis (Esernio jenssen et al, J pediat, 1987.110, 570-2)⁴

Un enfant de 5 semaines a présenté une babésiose avec une parasitémie de 4,4%.

La mère avait été mordue par une tique peu avant l'accouchement.

Le taux d'IgG chez cette dernière était positif deux mois après la naissance, alors que le bébé présentait la phase aiguë de la maladie.

En Europe, cette transmission n'a encore jamais été mise en évidence.

4.2.7) Les co-infections

Si l'on en croit les modèles immunitaires précédemment décrits, une infection à *Borrelia burgdorferi* pourrait favoriser le développement de la babésiose.

Une étude de 2002 aux Etats-Unis confirme l'importance épidémiologique de cette co-infection : sur 310 résidents de Block Island ³⁷, suspects d'avoir été mordus par des tiques, 192 ont confirmé une infection par sérologie (Lyme, babésiose ou ehrlichiose). Parmi ces derniers, 39% présentaient une co-infection Lyme-babésiose.

4.2.8) La répartition saisonnière

Si l'on se base sur la répartition d'activité du vecteur (figure n° 25), on peut suspecter la corrélation avec les cas de babésiose humaine décrits jusque là.

Malheureusement, les données que nous possédons sont insuffisantes pour en déduire cet élément de façon certaine. Nous pouvons simplement affirmer que les deux cas limousins que nous développerons en seconde partie se sont déroulés en Juin 1997 et Juillet 2005, période d'activité principale d'*Ixodes ricinus*.

5) Clinique ^{3, 4, 33}

5.1) Babésiose à *Babesia microti*

Il a été décrit aux Etats-Unis de nombreuses formes cliniques de babésiose humaine, pauci voire asymptomatique mais aussi parfois chronique. La maladie est souvent d'apparition progressive, caractérisée par une fièvre récurrente accompagnée d'une anémie sans hémoglobinémie ni hémoglobinurie car il n'y a pas en général d'hémolyse intra vasculaire mais une érythrophagocytose (sujets non splénectomisés).⁵

Les symptômes généraux associent asthénie, myalgies, sueurs, douleurs abdominales, nausées avec, à l'examen une hépatosplénomégalie. Notons que l'intensité des symptômes est indépendante de la parasitémie.

5.2) Babésiose européenne, typiquement à *Babesia divergens*

Nous nous intéresserons plus à décrire la forme européenne de la maladie, souvent d'apparition brutale.

L'incubation de la babésiose à *Babesia divergens* est de 1 à 3 semaines, période pendant laquelle les patients rapportent une asthénie.

Puis, l'hémolyse intra vasculaire se révèle par la survenue d'une hémoglobinurie.

Les principaux symptômes sont :

- une hyperthermie constante, élevée (40 à 41°C) sans périodicité, associée à un syndrome fébrile comprenant sueurs, céphalées, myalgies, asthénie profonde, arthralgies,
- ictère franc orangé avec des urines foncées,
- symptômes digestifs, nausées, vomissements, diarrhées, plus ou moins hépatosplénomégalie douloureuse à la palpation,
- signes pulmonaires avec risque d'œdème lésionnel évoluant vers une insuffisance respiratoire aiguë (la physiopathologie est encore méconnue),
- apparition d'une insuffisance rénale aiguë due à l'hémoglobinurie avec oligurie par dépôts d'hémoglobine au niveau des glomérules,
- parfois signes neurologiques avec troubles de l'humeur, voire troubles de la vigilance.

La maladie sans traitement, évolue vers une défaillance multi viscérale mortelle en 4 à 7 jours.

La mortalité en Europe est d'environ 40 %.

6) Signes biologiques^{4,5}

6.1) Numération formule sanguine

Les examens objectivent :

- une anémie, plus ou moins profonde, avec parfois un taux d'hémoglobine inférieur à 4 g/dl, malgré les transfusions sanguines,
- une hyperleucocytose avec polynucléose et monocytose,
- une thrombopénie,
- une hausse des réticulocytes (anémie régénérative),
- en général une anisopoïkylocytose, associée à une polychromatophilie,
- la présence de corps de Howell Jolly si il existe une splénectomie antérieure.

6.2) Biochimie

L'examen biochimique montre aussi des signes d'hémolyse et d'insuffisance rénale aigue avec :

- augmentation de la bilirubine totale et libre,
- cytolyse hépatique avec augmentation préférentielle des ASAT,
- augmentation des LDH parfois importante >1000-1500 UI/l,
- effondrement de l'haptoglobine,
- augmentation de l'urée et de la créatinine, les taux pouvant être très élevés (créatinine > à 1000 $\mu\text{mol/l}$).

6.3) Biologie urinaire

On retrouve uniquement la présence d'hémoglobine urinaire.

L'examen cyto bactériologique des urines est stérile et sans présence de cristaux.

7) Méthodes diagnostiques

La principale difficulté du diagnostic repose sur le risque de ne pas l'évoquer !

Le diagnostic de babésiose doit être évoqué après une recherche d'arguments épidémiologiques (vie en milieu rural, existence de piroplasmose animale, promenade en forêt, notion de morsure de tiques) et une analyse des antécédents (splénectomie).

La présentation clinique (fièvre, ictère, pâleur conjonctivale), et biologique (anémie hémolytique, thrombopénie, hyper bilirubinémie) imposera alors la réalisation d'un frottis sanguin.

7.1) Diagnostic du genre *Babesia* : le frottis sanguin

Le frottis en couche mince coloré au May Grunwald Giemsa suffit au diagnostic de babésiose et permet d'établir une démarche thérapeutique rapide et adaptée. (Le temps de doublement de la parasitémie est d'environ huit heures).

Nous avons déjà décrit les différents aspects morphologiques des *Babesia* dans le chapitre 3. Nous allons néanmoins en rappeler les critères essentiels.

- l'absence de pigments (hémozoïne) intra érythrocytaire permet de faire le diagnostic différentiel avec une infection à *Plasmodium falciparum*,
- les formes en «poire» sont pathognomoniques avec des associations bigémminées ou en tétrade. Il existe également des formes annulaires (voir figures 28,29 et 30)

Seules les méthodes suivantes permettent de façon plus certaine d'établir le diagnostic d'espèce.

7.2) Diagnostic d'espèce

7.2.1) Immunofluorescence indirecte ⁴

Cette technique sérologique permet de détecter les IgG et IgM spécifiques d'une espèce, environ une semaine après l'apparition de l'hémoglobinurie.

A la phase aiguë, les titres dépassent souvent 1/1024.

Ils diminuent à 1/64 en 10 mois environ.

Dans tous les cas, pour affirmer le diagnostic, il faut des taux supérieurs à 1/64 pour *Babesia microti* et 1/256 pour *Babesia divergens*.

A noter d'importantes réactions croisées avec *Plasmodium* mais aussi entre différentes espèces de *Babesia* (en général à des taux faibles). ⁶

Nous développerons l'importance de ces réactions dans la description de nos deux cas cliniques.

7.2.2) Inoculation à l'animal

L'inoculation du sang total EDTA du patient est réalisée par voie intra péritonéale à un animal sensible comme la gerbille. Elle entraîne la mort de l'animal en 3 à 5 jours avec une parasitémie élevée.

Cette technique ne permet pas toutefois de façon systématique de faire le diagnostic d'espèce, les résultats sont malheureusement souvent négatifs.

Elle perd peu à peu son intérêt depuis l'apparition des techniques d'amplification du génome.

7.2.3) La PCR ^{4,7}

L'amplification génique par PCR a été, lors de son avènement, décrite comme étant la technique la plus sensible pour détecter des séquences de *Babesia*, et pour déterminer les différentes souches infectantes.

Cette technique reste l'apanage des centres spécialisés en France (Rouen, Montpellier).

Elle utilise des amorces, encadrant le fragment de gène codant la petite sous unité ribosomale 18 ss r-DNA, région hautement conservée du génome des *Babesia*.

Les produits de PCR sont en moyenne de 240 paires de bases.

Cette méthode est capable à l'heure actuelle d'identifier le génome de 3 mérozoïtes de *Babesia microti* d'un échantillon de sang de 100µl et donne des résultats chez 95% des patients.

Grâce à cette technique, de nombreuses souches jusque là non décrites sont apparues ces dernières années comme c'est le cas de *Babesia divergens-like*, proche de *Babesia divergens* et de *Babesia odocoilei*. (*Babesia EU1* et *odocoilei* diffèrent par exemple de 29 bases).

Nous détaillerons ces aspects dans la discussion.

Figure n°34 :

Arbre phylogénétique montrant les similitudes géniques de *Babesia divergens*, *Babesia odocoilei* et EU1 ³⁴

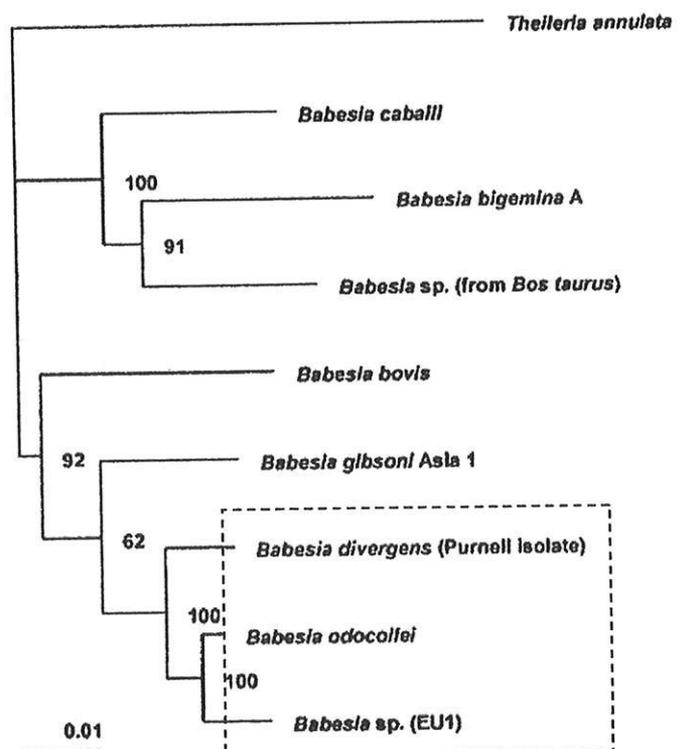
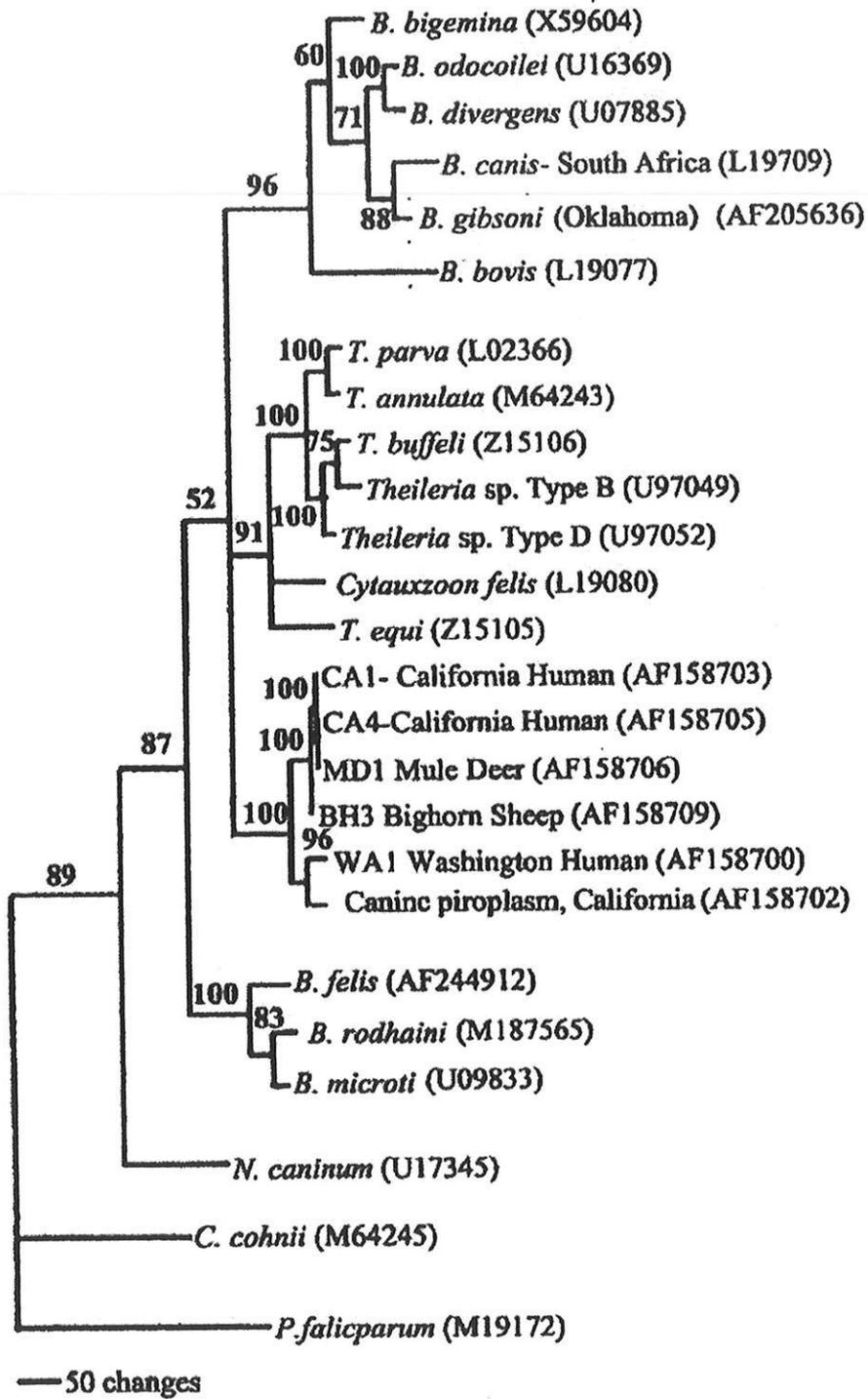


Figure n°35: arbre phylogénétique montrant les dernières espèces décrites⁷



8) Traitement

8.1) Les premiers essais

Les premiers essais de traitement de la babésiose ont souvent été fortuits ou basés sur le traitement d'un accès palustre, comme dans les années 50 et 60.

En plus du traitement symptomatique (réanimation médicale), il importe de mettre en place de façon urgente une thérapeutique antiparasitaire afin de réduire la parasitémie et l'hémolyse qui en découle.

Les premières molécules testées ont été la chloroquine, la pentamidine ou la quinine, utilisées seules ou en association.

La chloroquine n'a jamais fait preuve d'une efficacité suffisante. Utilisée à sept reprises avant la fin des années 80, elle a été capable de faire baisser la parasitémie, mais trois malades sont morts, et chez les autres a été notée une parasitémie résiduelle, parfois plusieurs mois.³

La pentamidine et le dimidazène, bien qu'efficaces pour les babésioses animales, n'ont pas fait preuve d'efficacité dans les formes graves de babésiose humaine à *Babesia divergens*.³

De plus, on a noté de nombreux effets secondaires de la pentamidine en particulier rénaux et neurologiques.

8.2) Traitement de la babésiose à *Babesia microti*

8.2.1) Traitement de référence

En ce qui concerne *Babesia microti*, la thérapeutique de choix repose sur l'association pendant huit à dix jours :

- clindamycine (DALACINE®) 600mg toutes les 6h en IV,
- quinine 600 mg/8h en IV puis *per os*.

Celle-ci fait en effet rapidement baisser la parasitémie. Parfois, le traitement doit être poursuivi plusieurs mois, comme en cas d'infection par le VIH par exemple.

Les principaux effets secondaires de cette association sont les suivants ³⁸ :

- **pour la quinine :**

- cinchonisme (en cas de taux plasmatiques > 10 mg/l) associant acouphènes, vertiges, vomissements, diarrhées, troubles visuels, convulsions et hypoglycémie,
- rares réactions immuno-allergiques,
- hypotension souvent dose-dépendante,
- en cas de surdosage massif, possible amaurose, voire risque de cécité, troubles de la conduction intra ventriculaire et auriculo-ventriculaire.

La quinine n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte.

La posologie chez l'enfant est de 25 mg/kg/j à répartir en trois prises.

- **pour la clindamycine :**

- diarrhées avec possible colite pseudomembraneuse, pouvant survenir pendant ou après le traitement. De telles diarrhées imposent l'arrêt immédiat du traitement et la mise en place d'un traitement antibiotique adapté,
- effets hématologiques avec neutropénie, leucopénie, agranulocytose,
- effets cutanés avec réactions d'hyper sensibilité, rares cas d'érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell,
- dysfonctionnement hépatique.

La posologie chez l'enfant est de 20 mg/kg/j en trois injections.

La mise en place de ce traitement impose une structure hospitalière.

8.2.2) Autres stratégies thérapeutiques

Des alternatives au traitement de référence ont été décrites :

- azithromycine-quinine, association utilisée chez un patient atteint de babésiose à *Babesia microti* à Taiwan en 1997, ³⁹
- atovaquone-azithromycine .⁴⁰

Une étude prospective de 58 sujets atteints de babésiose à *Babesia microti* dans le Massachusetts en 2000 a comparé l'efficacité de l'association atovaquone(750mgx2/j)-azithromycine(500mg J1 puis 250mg/j) versus l'association de référence quinine (650mg x3/j) – clindamycine (600mg x 4/j).

Les effets secondaires ont été recensés chez 15% des patients dans le groupe 1 contre 72% pour le groupe 2, les principaux associant diarrhées, acouphènes et troubles de l'audition.

En ce qui concerne l'efficacité, elle fut semblable dans les deux groupes, avec l'absence de récurrence à 3 puis 6 mois d'évolution.

- pyriméthamine, tétracycline, doxycycline furent aussi testés, mais ne sont pas actuellement recommandées. ^{26, 41}

8.3) Babésiose à *Babesia divergens*

Pour ce qui concerne le traitement de la forme européenne de la maladie, les recommandations divergent ces dernières années et restent encore discutées. Nous développerons ces éléments dans la discussion mais nous allons ici dresser un état des lieux des pratiques actuelles.

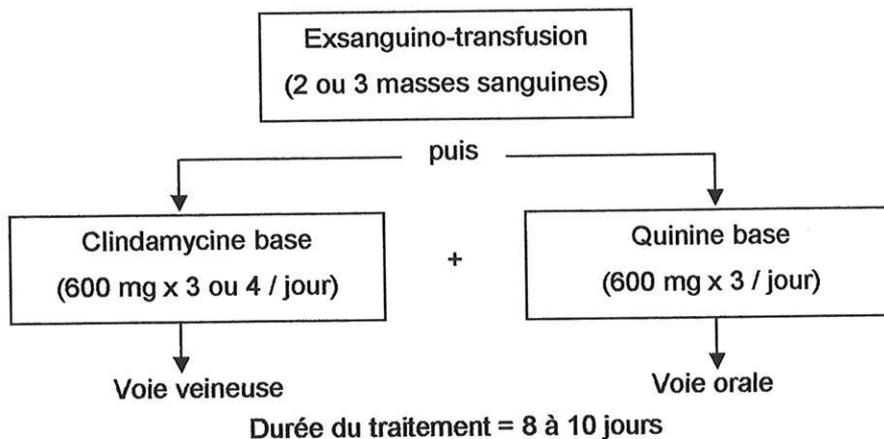
Le traitement de la babésiose à *Babesia divergens* est dans tous les cas une urgence, contrairement à la forme américaine.

8.3.1) Traitement de référence en 1987

Après de nombreuses alternatives infructueuses, l'équipe du P^r Gorenflot a proposé en 1987 un traitement de référence des formes graves de babésiose à *Babesia divergens* associant :

- exsanguino-transfusion de 2 à 3 masses sanguines,
- clindamycine à 600 mg/6h pendant huit jours en IV,
- quinine à 600 mg/8h IV puis *per os* pendant huit jours.

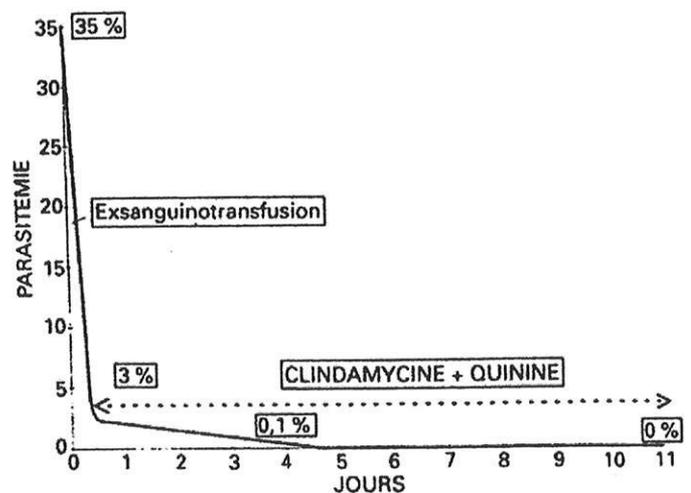
Figure n°36 : schéma simplifié du traitement de la babésiose humaine selon Gorenflot et al, 1987



Traitement des formes grave de babésiose humaine à *Babesia divergens*. La quinine donnée seule n'a aucune action anti-*Babésia*, mais administrée par voie orale, elle potentialiserait l'action de la clindamycine donnée par voie veineuse.

Ce traitement était alors le premier à faire baisser rapidement la parasitémie, comme en témoigne ce tableau :

Figure n°37: évolution de la parasitémie sous traitement selon Gorenflot et Brasseur, 1987³



Évolution de la parasitémie sous traitement (Rouen 1987).

Nous verrons dans la discussion que ce traitement a réellement changé le pronostic de cette maladie.

8.3.2) L'exsanguino-transfusion(EST)

L'EST a été utilisée pour la première fois dans cette indication d'hémolyse intra vasculaire dans le traitement d'un accès palustre pernecieux en 1974 ⁴².

Pour la babésiose, les formes à parasitémie faible ou présentant une hémolyse modérée ne relèvent pas de ce traitement.

Elle n'est indiquée que pour des parasitémies > à 5% ⁴ ou développant un syndrome hémolytique sévère.

Un article publié en 1998 ⁴³ confirme la nécessité d'échange de masses sanguines et de plasmaphérèse dans ces cas de babésiose sévère (deux cas décrits).

Les avantages de cette technique sont les suivants :

- réduction rapide de la parasitémie,
- diminution du taux circulant de toxiques,
- amélioration des qualités rhéologiques du sang,
- augmentation de capacité de transport d'oxygène des hématies transfusées.

Néanmoins, les effets délétères du traitement existent: troubles de la coagulation, embolie gazeuse, surcharge hydrique, risques viraux, et immuno-allergiques.

Le débat sur la pertinence de cette thérapeutique reste ouvert. ⁴²

Pour la babésiose sévère à *Babesia divergens*, elle demeure en première ligne des recommandations, sous certaines conditions, avant tout traitement médicamenteux.

8.3.3) Les alternatives historiques

D'autres molécules ont été testées dans cette pathologie. Elles ne sont pas actuellement recommandées dans la littérature.

La pentamidine seule fut utilisée en 1981 (Francioli), réduisant la parasitémie, sans éradiquer les *Babesia*.

Une infection de sévérité modérée fut contrôlée avec l'association pentamidine-cotrimoxazole (Raoult et al 1987).

L'imidocarb, indiqué en médecine vétérinaire (pour le traitement de la piroplasmose), a été utilisé à deux reprises chez l'homme en Irlande avec succès.^{7, 13}

Pour terminer, l'atovaquone seule n'est pas recommandée en raison de la recrudescence de parasites. Par contre, l'azithromycine associée à l'atovaquone ou à la quinine a été efficace en expérimentation chez l'animal et chez l'homme⁴⁷ (Pudney 1997).

8.3.4) Le rôle controversé de la quinine

Des études ont été réalisées à propos du rôle de cette molécule dans le traitement de la babésiose à *Babesia divergens*.^{44, 45}

La quinine est longtemps restée un élément essentiel de ce schéma thérapeutique. Cependant, récemment, son rôle et son activité ont été remis en cause permettant à certains auteurs de proposer des traitements sans quinine.⁴¹

8.3.5) Le rôle essentiel de la clindamycine

Comme nous le verrons, seule la clindamycine reste unanimement recommandée dans le traitement des babésioses humaines, quelle que soit l'espèce en cause (plus ou moins associée à l'EST).

C'est à l'heure actuelle la molécule la plus efficace.^{4, 41, 46}

9) Prévention

La prévention de la babésiose humaine repose sur les mesures de protection à l'encontre des tiques.

9.1) Mesures de prévention individuelles disponibles ⁴

Celles-ci concernent tous les individus mais surtout les immunodéprimés et les splénectomisés (plus de 250000 en France).

9.1.1) Moyens physiques

Afin d'éviter toute morsure de tique et/ou toute inoculation de microorganismes, il faut:

- éviter les lieux infestés par les tiques, surtout en période maximale d'activité à savoir de Mai à Septembre,
- porter des vêtements longs, de couleur claire (pantalons, chaussettes, manches, tee-shirt si possible rentré dans le pantalon),
- réaliser un examen cutané rigoureux après les balades en forêt, en insistant sous les aisselles, derrière les oreilles, dans les plis et dans le dos.

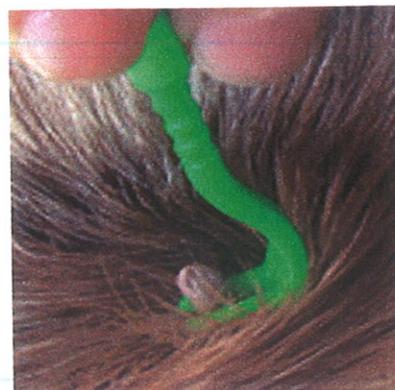
9.1.2) Retrait d'une tique ²¹

Les tiques retrouvées doivent être retirées avec précaution.

Il ne faut pas essayer de l'anesthésier (avec de l'éther par exemple), car il existe un risque de régurgitation de salive et donc de transmission à l'homme de tout agent pathogène.

Le meilleur moyen est d'utiliser un tire-tique (TIRE TIC®), en vente libre dans les officines. Il combine une préhension sans compression du corps de la tique et un retrait par rotation (dans le sens anti-horaire de préférence).

Figure n°38 : mode d'utilisation d'un tire tique



9.1.3) Moyens chimiques

De nombreux répulsifs sont utilisables chez l'homme.

On peut, en pratique imprégner ses vêtements de perméthrine (insecticide), ou utiliser des sprays pour les parties découvertes à base de N diéthyl-méthyl-toluamide (DEET), molécule ayant une activité répulsive pour les tiques mais essentiellement utilisée pour les moustiques ⁴⁸.

La perméthrine, insecticide peu toxique, est efficace contre les poux, puces et tiques. Utilisée en imprégnation de vêtements, elle procure une protection efficace et plus prolongée. En effet, ces produits peuvent conserver une efficacité pendant un mois, en résistant au port, au lavage et aux conditions extérieures.

Une étude comparative réalisée dans la région Poitou Charentes en 1999 a prouvé que le nombre de tiques retrouvées sur trois groupes de militaires portant des tenues plus ou moins imprégnées de perméthrine, était significativement différent avec près de 60 % de tiques en moins, chez les porteurs de tenues pré-imprégnées. ⁵²

Le DEET est l'insectifuge le mieux étudié (commercialisé en 1956). Des milliers de soldats américains l'ont testé au Vietnam.⁴⁹

De nombreuses spécialités sont sur le marché : Insect Ecran®, Repel Insect®...

Sa durée d'action est de l'ordre de 5 à 6 heures.

Ses principales caractéristiques sont :

- protection assurée de 4 heures,
- résistance à la chaleur, l'eau le frottement et la sueur,
- pas d'effet tératogène ou mutagène connu,
- accidents rares chez l'enfant à des doses élevées (encéphalopathie).

Les insectifuges disponibles à base de DEET offrent différentes concentrations en produit. Il existe des risques de toxicité et le DEET ne doit être, préférentiellement, utilisé qu'à des concentrations inférieures à 35% pour les adultes et 10-15% pour les enfants. Le produit ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte. On doit également éviter les zones sensibles comme les muqueuses, les yeux et la bouche.

Il faut scrupuleusement respecter les précautions d'emploi.²¹

Des conseils de sécurité sont même édités et distribués comme au Canada en 2004⁵⁰. Le centre de contrôle épidémiologique (Center for disease control of British Columbia) édite également ce type de bulletins de prévention⁵¹.

Figure n°39 : précautions d'emploi des produits à base de DEET

Enfants de moins de 6 mois	Enfants de 6 mois à 2 ans	Enfants de 2 à 12 ans	Adultes et enfants > à 12 ans
Ne pas employer d'insectifuges personnels contenant du DEET sur les nourrissons	Lors de situation où il existe un fort risque de complications à la suite de piqûre d'insecte, l'utilisation du DEET peut être considéré pour ce groupe d'âge	Le produit le moins concentré peut être utilisé (10% ou moins)	Les produits contenant du DEET à des concentrations > à 30% ne sont plus homologués
	Le produit le moins concentré devrait être utilisé (10% ou moins)	Ne pas appliquer plus de 3 fois par jour	Les produits contenant une faible concentration de DEET sont aussi efficaces que ceux contenant une forte concentration mais sur une durée plus courte.
	Le produit devrait être appliqué de façon restreinte et pas sur le visage et les mains	L'emploi prolongé est à éviter	Les produits ne contenant pas plus de 30% de DEET assurent une protection suffisante pour les adultes
	L'emploi prolongé est à éviter		L'utilisation de ces produits est à éviter chez la femme enceinte ou qui allaite

Mode d'utilisation des produits contenant du DEET
(d'après le site de www.phac-aspc.gc.ca/)

D'autres molécules de synthèse sont disponibles :

- le Diméthyl phtalate (DMP), premier produit synthétisé en 1929 mais moins efficace contre les tiques, souvent utilisé en association (Mousticreme®),
- l'Ethyl hexanediol (EHD) [Insect Ecran enfant®] possède une efficacité sur les anophèles. Celle-ci est moins certaine pour les tiques,
- le 35/35 (N butyl, N acétyl-3 ethylaminopropionate) présents dans les spécialités Cinq sur Cinq®, Moustifluid®, possède un indice de protection de 80 à 85% pendant 2 à 3 heures contre les anophèles. Son efficacité contre les arthropodes hématophages reste plus controversée.

Il est aussi possible d'utiliser des essences végétales (citronnelle, lavande). Certains extraits de plantes sont réputés insectifuges depuis 1901⁵³, la citronnelle étant la plus efficace, bien que 10 fois moins puissante que le DEET.

9.2) Mesures de protection collectives

9.2.1) Ecologie

Des mesures écologiques sont aussi efficaces pour la lutte contre les tiques⁴⁷:

- construction de clôtures afin d'éviter l'introduction d'animaux sauvages,
- défrichage des pâturages, entretien des bordures,
- sélection des végétaux et entretien des points d'eau autour des parcelles.

Selon l'étude de E Frédéric²⁴, l'incidence de la piroplasmose bovine serait fortement corrélée à ces considérations phytoécologiques et nous savons qu'une forte incidence de piroplasmose est un facteur de transmission de babésiose humaine.

9.2.2) Immunologie

Il n'existe pas à l'heure actuelle de vaccination à visée humaine contre la babésiose.

« L'acquisition d'informations moléculaires aura probablement un impact rapide sur l'identification d'antigènes pour de meilleurs vaccins et la caractérisation de nouvelles cibles pour l'action des acaricides. » Dr Willadsen, Australie³²

Deuxième partie

Description des deux cas limousins

1) Limoges, 1997

1.1) Histoire de la maladie

Mr P René, 44 ans, est hospitalisé au CHU de Limoges le 14/06/1997 pour prise en charge d'un syndrome hyperthermique mal toléré.

Le 19 Mai, il avait effectué une balade à cheval en Haute Vienne, sur un cheval infesté de tiques. La notion de morsure de tique n'est pas clairement définie.

Depuis le 12/06, il se plaint d'une asthénie intense, associée à une hyperthermie et des céphalées. Son médecin traitant engage un traitement antibiotique par amoxicilline, associé à un antipyrétique.

Le 14/06, devant la persistance de la symptomatologie, malgré le traitement, il prescrit la réalisation d'un bilan sanguin.

C'est au frottis sanguin que sont repérées des inclusions intra érythrocytaires, compatibles avec un diagnostic de babésiose.

Le patient est ensuite transféré au CHU pour prise en charge spécifique.

1.2) Antécédents, Traitement habituel, Mode de vie

On note pour antécédents principaux :

- une splénectomie à l'âge de 5 ans pour sphérocytose (maladie de Minkowski-Chauffard),
- une appendicectomie.

Il ne prend pas de traitement au long cours.

Il n'y a pas d'allergie médicamenteuse connue.

En ce qui concerne son mode de vie, le patient est marié, vit à Limoges où il exerce la profession d'architecte.

Il effectue de nombreuses balades en forêt le week-end, n'a pas d'animaux et n'a pas récemment voyagé en zone impaludée.

1.3) Prise en charge à l'entrée

1.3.1) Clinique

On peut noter à l'examen :

- une fièvre à 40 °C, associée à des frissons, des sueurs,
- des urines sombres,
- une altération hémodynamique avec TA 10/6, marbrures,
- pas d'autres anomalies spécifiques à l'examen.

1.3.2) Biologie

Au niveau de la numération formule sanguine :

- l'hémoglobine (Hb) est égale à 16,1 g/dl,
- les plaquettes sont égales à 189000/ mm³,
- Il existe une légère hyperleucocytose avec des globules blancs (GB) à 11000/mm³. La formule est modifiée (91% de polynucléaires neutrophiles, 4,8% de lymphocytes, 2,5% de monocytes),
- à noter la présence de corps de Howell-Jolly en raison de l'antécédent de splénectomie.

Sur la plan biochimique :

- il n'y a pas de troubles ioniques (natrémie à 136 mmol/l, kaliémie à 3,5 mmol/l),
- on observe un syndrome hémolytique avec une haptoglobine effondrée, et une hyperbilirubinémie à 43 mg/l,
- un syndrome inflammatoire avec une C Reactive Protein (CRP) à 128 mg/l,
- une insuffisance rénale modérée avec une créatininémie égale à 123 µmol/l,
- des LDH à 1670 UI/l.

Sur le plan urinaire, on retrouve la présence de sang sur la bandelette sans stigmates d'infection urinaire.

1.4) Méthodes diagnostiques

1.4.1) Frottis sanguin

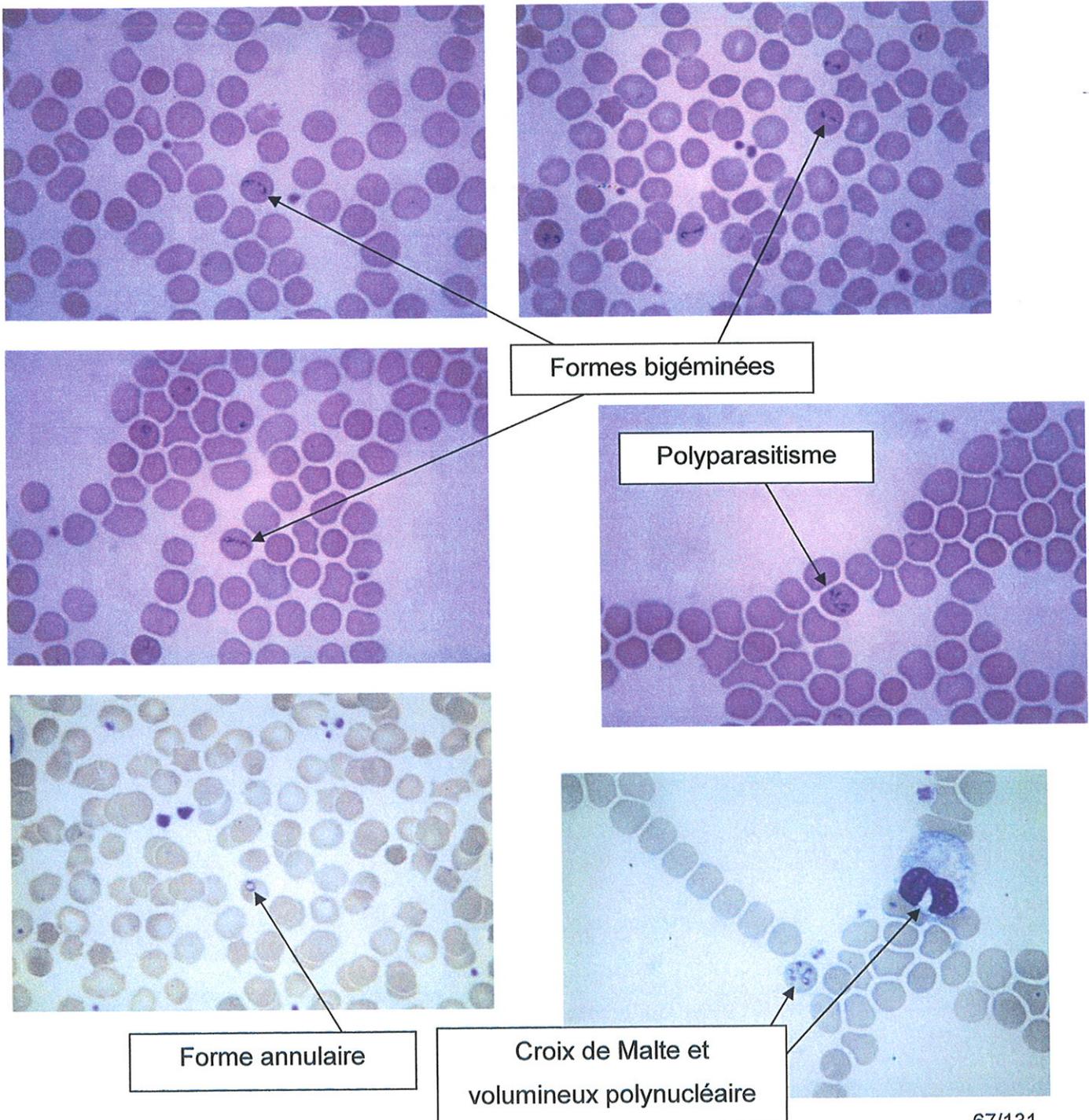
Le frottis ayant permis le diagnostic de la babésiose est donc réalisé en ville dans ce premier cas clinique.

La parasitémie est estimée à **0,7%**.

On note sur le plan morphologique:

- quelques formes annulaires de petite taille avec un ou deux noyaux,
- une prédominance de formes en poire caractéristiques, bigémées ou en tétrade,
- de rares formes libres.

Figure n°40: quelques exemples de microscopie optique de frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa concernant le dossier de Limoges.



1.4.2) Sérologies

La sérologie en immunofluorescence indirecte, réalisée par les laboratoires des Pr Gorenflot et Brasseur, est rapidement positive à *Babesia divergens* (J6: 1/256).

On note à ce stade une réaction croisée avec *Babesia canis*. (J6: 1/256 également).

L'aspect cytologique de *Babesia canis* étant très différent de celui observé, ce diagnostic est rapidement écarté.

Remarque : Les sérologies de *Babesia equi* et *caballi* en raison du contexte ont également été réalisées mais sont revenues négatives. Il n'y a pas d'ailleurs à notre connaissance de cas de babésiose humaine décrits dus à ces souches équinnes.

Le suivi sérologique a été réalisé à deux reprises à J12 et J30 et confirme à nouveau le phénomène de réactions croisées, (mais n'infirmant en rien le diagnostic de babésiose à *Babesia divergens*):

J12 :

- *Babesia divergens* 1/2048
- *Babesia canis* 1/4096

J30 :

- *Babesia divergens* 1/4096
- *Babesia canis* 1/8192

1.4.3) Inoculation à la gerbille

Dans ce cas, le sang est parvenu trop tardivement (4 jours après).

L'inoculation à des gerbilles, même cortisonées n'a pas permis d'isoler le parasite.

1.5) Traitement

Le traitement initial a comporté:

- un traitement symptomatique
 - antipyrétique
 - antalgique
 - anti émétique
 - traitement anxiolytique
 - diurèse forcée pour conserver la fonction rénale

- un traitement spécifique

Il n'y a pas eu nécessité d'engager une exsanguino-transfusion (parasitémie faible).

De J1 à J4 une thérapeutique anti-parasitaire a été mise en place associant de la clindamycine (DALACINE®) à 600 mg x 4/j en intra veineux et de la quinine (QUINIMAX® 600mg x 3 / jour *per os*).

A J4 l'équipe a procédé à l'arrêt de la quinine, la clindamycine étant seule poursuivie.

A J6 est poursuivie la clindamycine mais *per os* à raison de 600mg x 4/ jour.

Le traitement au total a duré 10 jours.

1.6) Evolution

1.6.1) Clinique

L'évolution sous traitement a été favorable avec un retour à l'apyrexie en 3 jours sans l'apparition de complications rénale ou pulmonaire.

Mr P a bénéficié d'une consultation de suivi à 8 jours de sa sortie où il décrivait une asthénie persistante sans autres anomalies notables et notamment des urines claires. Il a ensuite été suivi pendant environ six mois sans aucun signe de rechute.

1.6.2) Biologique

La parasitémie est passée de 0,7% à J0 à 0,2% à J2, 0,01% à J3 pour devenir indétectable à partir de J4.

Le taux d'hémoglobine a toujours conservé des valeurs normales (13,9 g/dl à J4).

A noter une thrombopénie modérée (80000/mm³) à J2, suivie d'une hyperplaquettose à partir de J7, (traduisant une hyperstimulation médullaire en réponse à l'hémolyse).

Il n'y a pas eu d'altération majeure de la fonction rénale.

Les LDH se sont normalisées progressivement (1670 UI/l à J0 et 389 UI/l à J13).

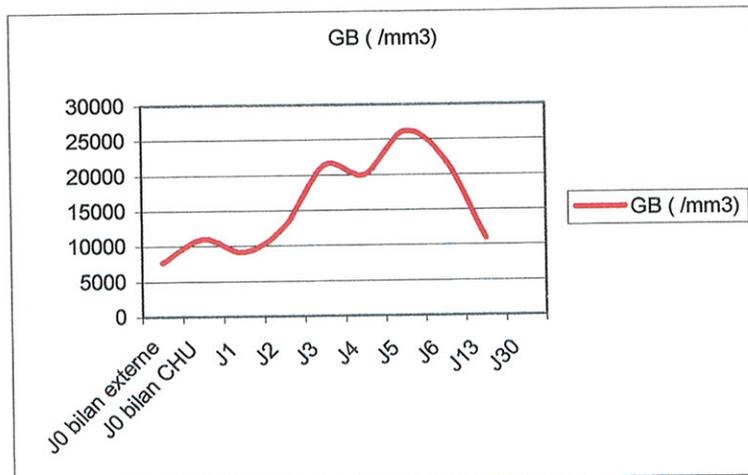
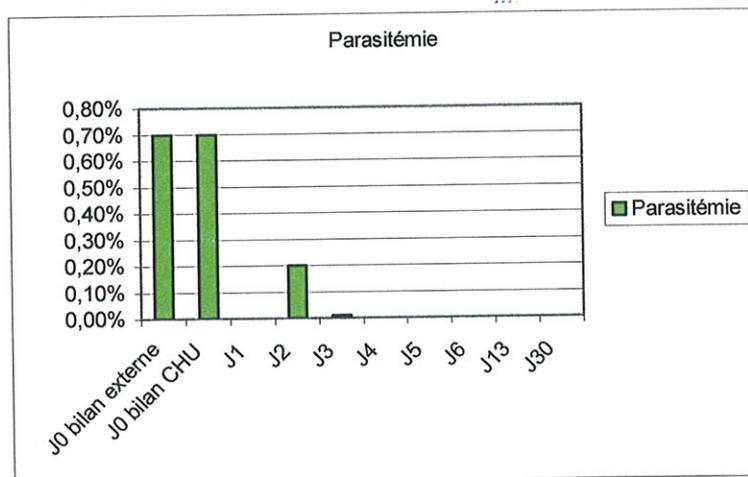
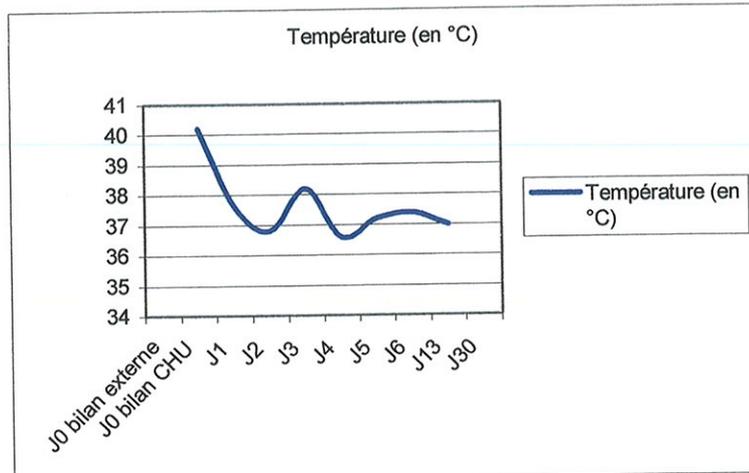
Seule l'haptoglobine est restée effondrée au bilan de contrôle, tout en sachant que la sphérocytose du patient à elle seule peut suffire à expliquer ce paramètre.

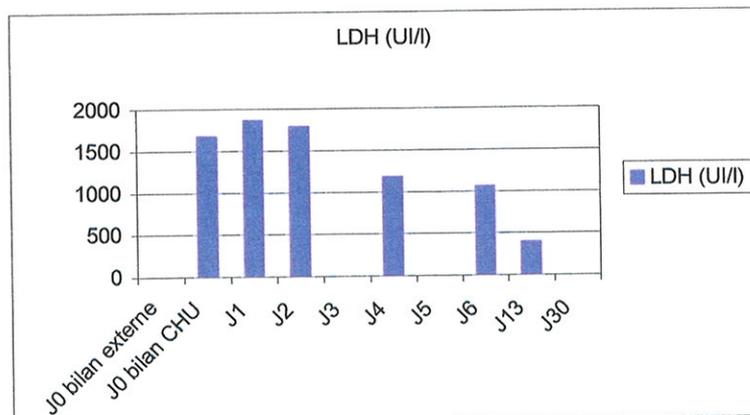
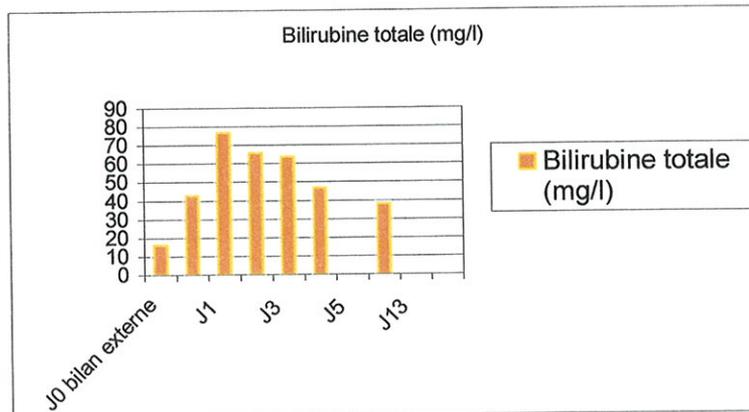
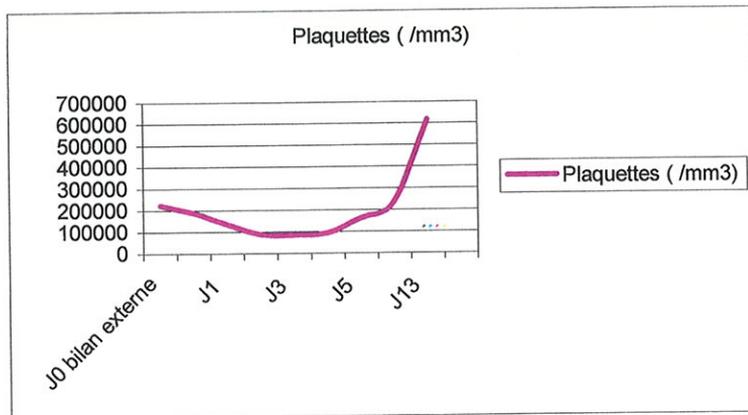
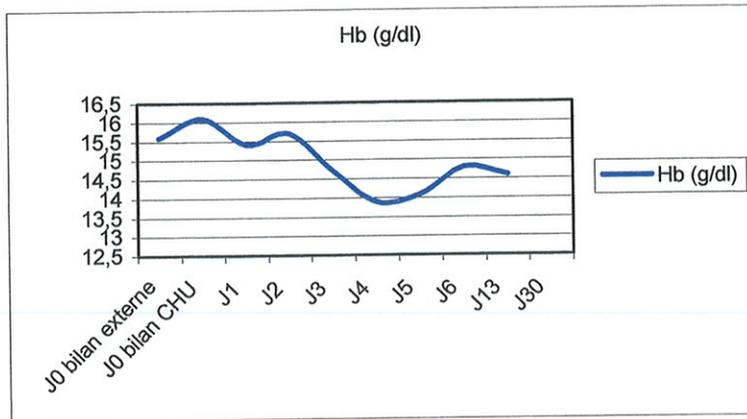
Voici un diagramme d'évolution des principaux paramètres biologiques de surveillance pour ce premier patient :

Figure n°41 : tableau récapitulatif d'évolution clinique et biologique du premier patient

	J0 bilan externe	J0 bilan CHU	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J13	J30
Température (en °C)		40,2	37,6	36,8	38,2	36,6	37,2	37,4	37	
Parasitémie	0,70%	0,70%		0,20%	0,01%	0,00%			0,00%	0,00%
GB (/mm ³)	7660	11000	9100	12700	21400	20100	26200	22100	10930	
Hb (g/dl)	15,6	16,1	15,4	15,7	14,7	13,9	14,1	14,8	14,6	
Plaquettes (/mm ³)	224000	189000	135000	87000	84000	93000	161000	235000	618000	
CRP (mg/l)	114	133				137		57		
Natrémie (mmol/l)	138	136	136	134	133	136	138	139		
Kaliémie (mmol/l)	4,1	3,5	3,7	4,3	3,8	4,3	4,1	4		
Bilirubine totale (mg/l)	16	43	77	66	64	47		38		
LDH (UI/l)		1670	1862	1788		1177		1059	389	
Créatininémie (µmol/l)		123	128	111		91	102	108	115	
Haptoglobine (g/l)	inf 0,26	inf 0,26	inf 0,26	inf 0,26		inf 0,26		inf 0,26	inf 0,26	

Figure n°42: courbes d'évolution des principaux paramètres biologiques et cliniques de J0 à J30





2) Brive, 2005

2.1) Histoire de la maladie

Le 16/08/2005, Mr D, 58 ans, consulte aux urgences du centre hospitalier de Brive pour bilan étiologique d'une hyperthermie, évoluant depuis environ 7 jours, associé à une sensation de malaise et d'asthénie.

Une semaine auparavant, il avait consulté un médecin de ville qui lui avait prescrit de l'amoxicilline-acide clavulanique (AUGMENTIN®) à raison de 2 grammes par jour.

Devant la poursuite des symptômes, 48 heures après le début du traitement, il est adressé aux urgences.

En précisant l'interrogatoire, on retrouve chez ce patient une asthénie depuis 2 à 3 semaines, une perte de poids d'environ 5 kg, une sensation d'inconfort digestif, des diarrhées depuis quelques jours et l'apparition récente d'urines foncées.

Au mois de Juillet, il évoque une piqûre d'insecte dans le cou, sans que sa nature n'ait été confirmée. Il n'y a pas de notion de voyage récent.

2.2) Antécédents, Traitement habituel, Mode de vie

En ce qui concerne son mode de vie, Mr D possède un animal de compagnie, vit en milieu rural, exerce le métier d'agent communal à Sarlat (Dordogne).

Il est adepte de la chasse et des promenades en forêt.

On note dans ses antécédents :

- une splénectomie en février 2002 pour lymphome marginal de la rate, en rémission totale lors de l'admission,
- une glomérulonéphrite membrano-proliférative d'origine dysimmunitaire, stable au moment de la prise en charge,
- un infarctus du myocarde en 2003 avec pose d'un stent sur la coronaire droite,
- une cataracte de l'œil gauche,
- l'absence d'allergie médicamenteuse connue,
- syndrome dépressif.

Le traitement habituel comporte :

- VASTEN® 40 mg 1/j
- TENORMINE® 50 mg ½ j
- PLAVIX® 1/j
- LEXOMIL® ¼ ¼ ½
- NORSET® 2/j

2.3) Prise en charge à l'entrée

2.3.1) Clinique

Le patient est fébrile à 39,2°C, présente des céphalées intenses, des myalgies et des arthralgies. Son état général est globalement altéré.

Il n'y a pas de syndrome méningé, ni de déficit sensitivomoteur mais un léger ralentissement idéo moteur associé à une confusion.

Sur le plan cardio-pulmonaire, l'examen est sans particularités.

On retrouve la notion de douleurs abdominales et de diarrhées hydriques avec un abdomen souple à la palpation sans hépatomégalie.

Les urines sont sombres et la bandelette urinaire objective l'hémoglobinurie.

2.3.2) Biologie

Au niveau de la numération formule sanguine, on retrouve :

- l'absence d'anémie (Hémoglobine égale à 15,6 g/dl),
- des leucocytes à 8050 /mm³ avec une formule normale (45% polynucléaires neutrophiles, 35% lymphocytes, 15% monocytes)
- une thrombopénie profonde avec des plaquettes égales à 38000/mm³.

Afin d'éliminer des amas plaquettaires responsables d'une fausse thrombopénie, le biologiste réalise un frottis au May Grunwald Giemsa et objective de nombreux corps de Jolly ainsi que des parasites intraérythrocytaires piriformes, engageant une forte suspicion de babésiose.

La parasitémie est estimée à 4%.

Au niveau biochimique :

- le ionogramme sanguin est normal,
- on observe un syndrome inflammatoire avec une CRP à 169 mg/l,
- la bilirubine totale est légèrement augmentée à 18 mg/l,
- les LDH sont fortement augmentées à 1120 UI/l,
- la fonction rénale est correcte avec une créatininémie à 94 μ mol/l.

Dans le cadre du bilan étiologique, nous avons réalisé d'autres examens :

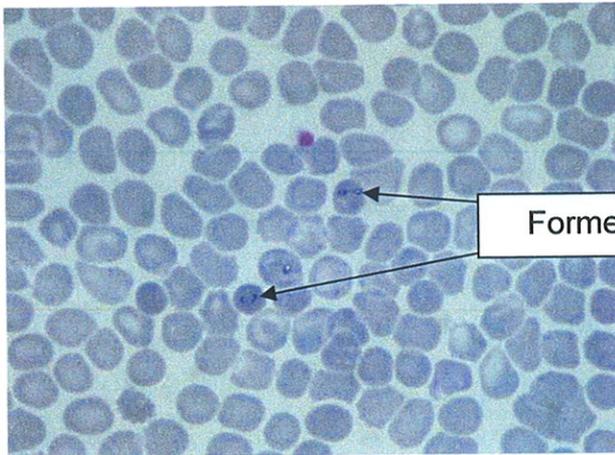
- l'examen cyto bactériologique des urines est stérile,
- l'échographie abdominale est normale,
- le scanner cérébral non injecté est sans particularités,
- la coproculture est négative.

2.4) Méthodes diagnostiques

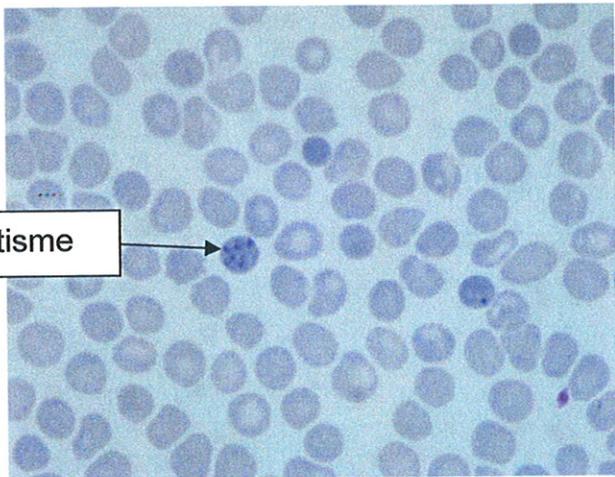
2.4.1) Frottis sanguin

Les aspects morphologiques sont identiques à ceux décrits précédemment. En voici quelques clichés :

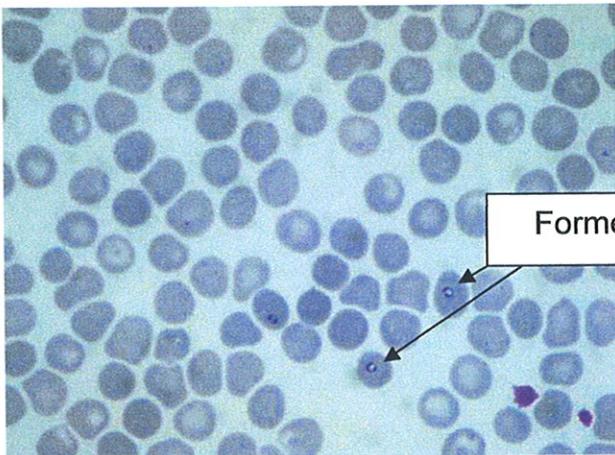
Figure n°43 : microscopie optique de frottis sanguin au May Grunwald Giemsa concernant le second patient



Formes bigéminées

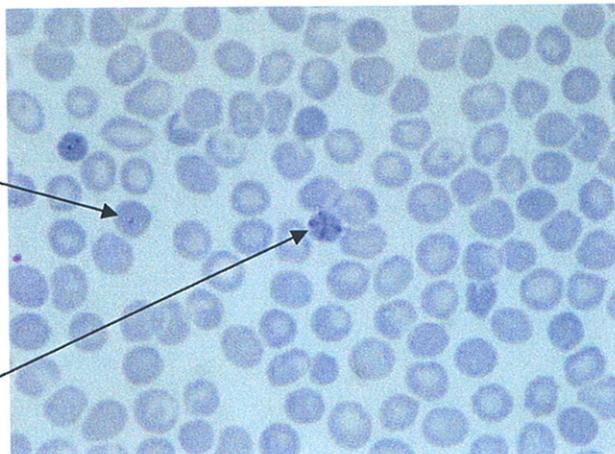


Polyparasitisme



Formes annulaires

Corps de Jolly



Croix de Malte

2.4.2) Sérologies

Deux contrôles sérologiques en immunofluorescence indirecte ont été effectués, confirmant le diagnostic de babésiose mais ne permettant pas de distinguer l'espèce responsable de l'infection.

En effet, l'existence de réactions croisées a empêché là aussi toute interprétation spécifique.

Le 08/09/2005, on objective :

- *Babesia divergens* 1/256
- *Babesia canis* 1/512
- *Babesia microti* 1/256

Le 10/11/2005 :

- *Babesia divergens* 1/128
- *Babesia canis* 1/64
- *Babesia microti* 1/512

2.4.3) Inoculation à l'animal

L'injection intrapéritonéale du sang total EDTA (prélevé avant traitement) sur 3 gerbilles et 2 souris n'a pas permis d'identifier le parasite, comme dans le dossier précédent.

2.4.4) PCR

La réalisation d'une amplification génique du sang total du malade (fragment 18srRNA) puis le séquençage des produits d'amplification ont permis de mettre en évidence une nouvelle espèce de *Babesia*, proche mais différente de *Babesia divergens* ayant une forte homologie avec *Babesia* EU1 (deux cas européens décrits en 2003) et *Babesia odocoilei*, parasite des cervidés.

On parlera de ***Babesia divergens-like*** (cf. annexe n°2).

2.5) Traitement

Le traitement a été instauré en urgence et a comporté :

- un traitement symptomatique avec :
 - réhydratation,
 - antipyrétique,
 - antalgique,

- un traitement spécifique associant :
 - Clindamycine (DALACINE®) 600 mg x 4/jour en intra veineux pendant 10 jours,
 - Quinine (QUINIMAX®) 625 mg x 3/j *per os* pendant 10 jours.
 - Il n'y a pas eu besoin de recourir à l'exsanguinotransfusion en raison de l'absence d'anémie profonde et d'une parasitémie modérée (< à 5%).

2.6) Evolution

2.6.1) Clinique

L'évolution a été favorable. L'amélioration clinique a été rapide avec un retour à l'apyrexie en 24 heures, l'amendement des céphalées et des douleurs abdominales.

Il est rentré au domicile après 9 jours d'hospitalisation.

Ce patient a été ré hospitalisé 6 jours plus tard pour une crise de goutte fébrile, une rechute de babésiose ayant été éliminée.

Le suivi à deux mois en consultation confirmait la guérison de la babésiose.

2.6.2) Biologique

La parasitémie est passée de 4% à J0 à 1% à J1 puis 0% aux contrôles suivants.

La thrombopénie s'est corrigée de façon progressive, et l'hémoglobine s'est maintenue à des taux tout à fait normaux (hémolyse modérée).

Sur le plan biochimique, le syndrome inflammatoire s'est lentement corrigé (CRP à 10 mg/l à J9).

On a noté par contre une augmentation de la créatininémie (de 100 à 150 $\mu\text{mol/l}$) au cours de l'hospitalisation, malgré une bonne hydratation.

L'hémoglobinurie et l'antécédent de glomérulopathie en sont probablement les responsables. La surveillance de la fonction rénale a ensuite confirmé la normalisation de ces chiffres.

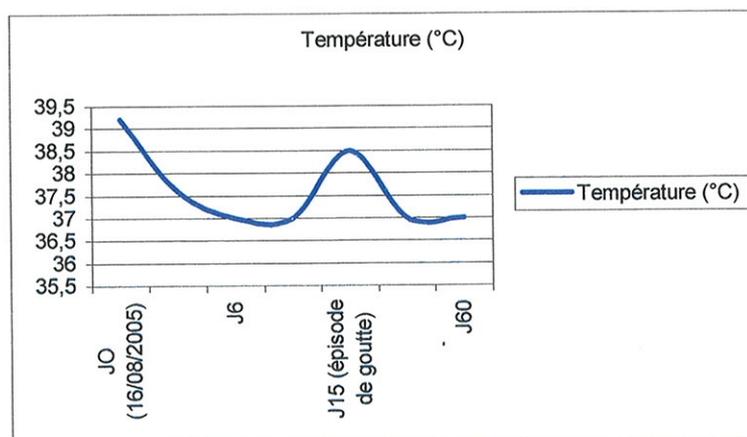
Nous remarquerons également les faibles taux de bilirubine totale (≤ 18 mg/l), confirmant l'hémolyse mineure dans ce dossier.

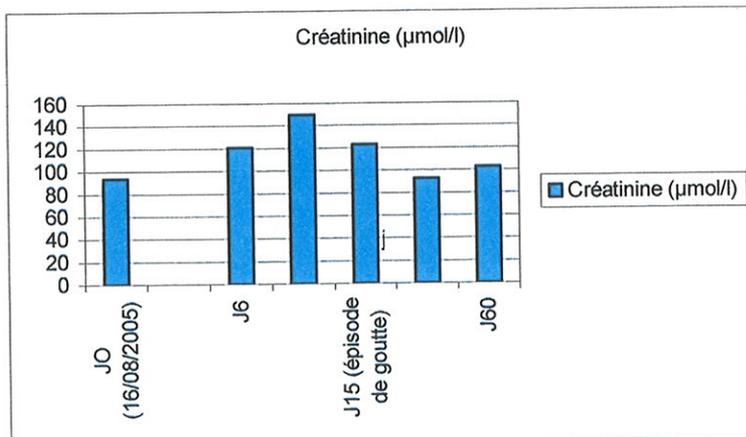
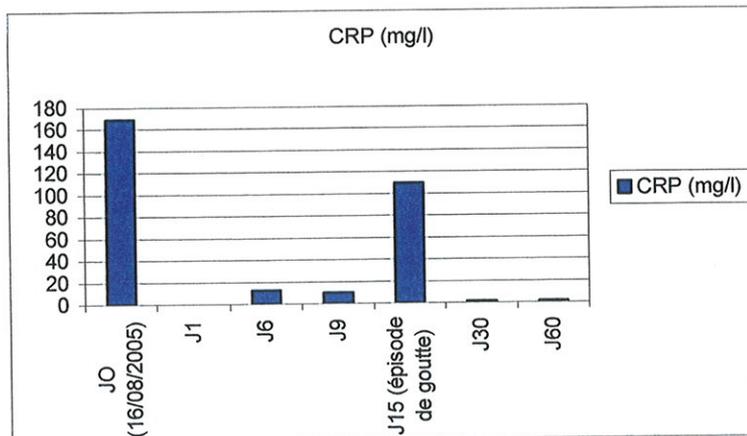
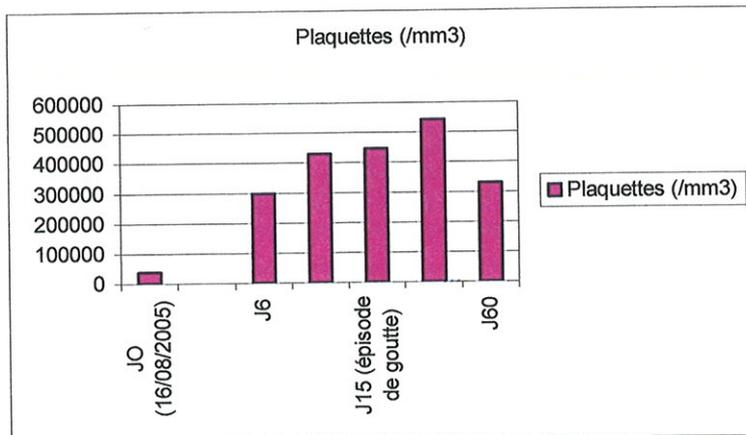
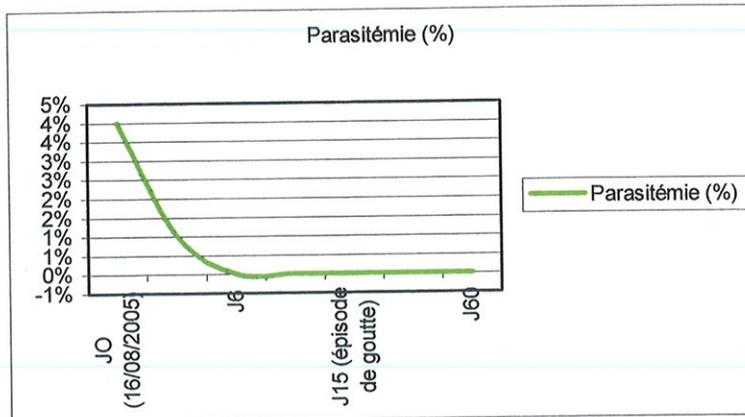
Voici un aperçu de l'évolution des principaux paramètres biologiques de ce dossier :

Figure n°44 : tableau d'évolution clinique et biologique du patient de Brive

	JO (16/08/2005)	J1	J6	J9	J15 (épisode de goutte)	J30	J60
Température (°C)	39,2	37,6	37	37	38,5	37	37
Parasitémie (%)	4%	1%	0%	0%	0%	0%	0%
GB (/mm3)	8050		9470		16540	9310	7290
Hb (g/dl)	15,8		13		13,4	12,6	14,7
Plaquettes (/mm3)	38000		298000	431000	448000	542000	330000
CRP (mg/l)	169		12	10	110	1	1
Bilirubine totale (mg/l)	18		8				
Créatinine (µmol/l)	94		121	150	123	93	103
LDH (U/l)	1120						
Natrémie (mmol/l)	140		141		140	145	
Kaliémie (mmol/l)	4,6		4,4		4,42	3,74	

Figure n°45 : courbes d'évolution biologique et clinique des principaux paramètres du second patient de JO à J60





Troisième partie

Discussion

1) La babésiose humaine en Europe : maladie émergente ?

1.1) Qu'est-ce qu'une pathologie émergente ?

1.1.1) Définitions Généralités

Le concept de maladie émergente est déjà ancien puisque Charles Nicolle dès 1930, l'évoque dans son ouvrage : « Naissance, vie et mort des maladies infectieuses » sans pourtant en utiliser le terme.⁵⁴

Plus récemment, Morse et Murphy introduisent le concept au cours des années 90, en étudiant l'apparition de la maladie de Lyme et de la légionellose (Chastel, Emergences virales chez l'homme et réussite émergentielle, 2000 ; vol 4, 273-279).

Ils définissent alors les maladies émergentes comme des infections récemment apparues dans une population ou qui ont existé mais dont l'incidence ou la zone géographique augmente rapidement.

Elles peuvent ainsi concerner :

- des maladies dues à des agents d'apparition nouvelle,
- des maladies dont la gamme d'hôtes réceptifs s'est étendue,
- des maladies dont l'agent responsable est nouvellement identifié alors qu'elles étaient déjà largement répandues.

La revue Emerging Infectious Diseases (dans laquelle d'ailleurs de nombreux articles sont parus sur la babésiose ^{15,55}), propose la définition suivante, plus restrictive :

« Les maladies infectieuses émergentes sont des maladies dont l'incidence chez l'homme a augmenté au cours des deux dernières décennies ou qui menace d'augmenter dans un avenir proche. »

Toutes ces définitions méritent des commentaires :

- La restriction du concept d'émergence aux seules maladies transmissibles est discutable quand on considère à notre époque l'explosion des maladies telles que l'obésité, le diabète...
- La limitation à la pathologie humaine est également discutable. Nous verrons ci-après l'existence de l'émergence de la babésiose bovine en France par exemple.
- Il ne faut pas faire l'amalgame entre maladie émergente et maladie « à risque » d'émergence. Une pathologie ne devrait être qualifiée d'émergente qu'à partir du moment où son incidence réelle a augmenté de manière significative, supérieure à ses fluctuations habituelles.
- Enfin, pour ce qui concerne l'incidence, on ne doit considérer que l'incidence réelle, en excluant tous les biais envisageables comme les outils d'identification des maladies, le niveau d'épidémiologie-surveillance ou le niveau de médiatisation.

Pour exemple, citons le cas de la listériose, qui est apparue récemment comme faussement émergente. La médiatisation des quelques cas de cette pathologie a donné à croire à cette émergence alors que l'analyse des statistiques indique au contraire une décroissance depuis plusieurs années en France.⁵⁴

Après ces différents points d'analyse, B Toma et E Thiry proposent dans leur article une définition plus stricte à laquelle nous nous réfèrerons :

Une maladie émergente est une maladie dont l'incidence réelle augmente de manière significative dans une population donnée, d'une région donnée et pendant une période donnée par rapport à la situation épidémiologique habituelle de cette maladie. ⁵⁴

1.1.2) Facteurs associés à l'émergence des maladies à transmission vectorielle ⁵⁶

Les facteurs favorisant le processus d'émergence sont très nombreux et souvent interdépendants. Ils nécessitent la présence simultanée d'un agent infectieux, d'un vecteur et d'une population d'hôtes.

En nous basant sur les travaux de François Rodhain en 2003⁵⁶, nous allons ici établir un catalogue des principaux facteurs d'émergence de ce type de maladies, dont fait partie la babésiose.

1.1.2.1) Facteurs relatifs à l'agent infectieux

Introduction d'un agent infectieux nouveau pour la région

L'introduction d'un agent infectieux d'une maladie à transmission vectorielle dans une région peut être liée à l'activité humaine (épidémie de Chikungunya), ou à la présence d'animaux domestiques ou d'élevage.

L'augmentation générale de la mobilité ces dernières années a probablement été responsable de la transmission de nombreuses pathologies.

Apparition d'un agent infectieux réellement nouveau

Celle-ci peut survenir après un remaniement génétique par exemple. En pratique, cette situation est rare mais l'agent réellement nouveau n'est dans ce cas confronté à aucune barrière immunitaire et peut aussi se diffuser rapidement.

Pour ce qui concerne les maladies à transmission vectorielle, on peut trouver des exemples parmi les arbovirus, mais ils sont très rares et difficiles à prouver.

Apparition d'un nouveau variant d'un agent infectieux connu

Celle-ci peut se produire après une mutation génétique, un réassortiment de fragments de génome...

Un germe peut aussi acquérir des facteurs de résistance. On peut à ce propos donner pour exemple l'apparition de souches de *Plasmodium falciparum* plus résistantes à certains traitements.

En ce qui concerne les maladies à transmission vectorielle, l'aptitude pour des microorganismes à s'adapter à des vecteurs multiples, d'écologies différentes peut être un facteur favorisant.

1.1.2.2) Facteurs relatifs au vecteur

L'introduction et l'installation d'un vecteur nouveau pour la région sont des facteurs essentiels dans l'émergence de ces pathologies.

Elles sont favorisées par différents mécanismes :

- naturels :
 - déplacements d'hôtes (tiques+++)
 - dispersion passive par le vent
 - changements écologiques et climatiques



- anthropiques :
 - déplacements de population
 - mondialisation des échanges
 - avancées économiques et technologiques

Le vecteur est indispensable mais la compétence de la population locale d'hôtes l'est tout autant, nous en reparlerons dans le paragraphe suivant.

1.1.2.3) Facteurs relatifs aux hôtes vertébrés

L'installation et la multiplication d'hôtes semblent également être des éléments essentiels.

Une modification d'ordre écologique peut suffire au développement d'une population d'hôtes comme cela a été le cas avec la population de daims (*Odocoileus virginianus*) dans les zones reboisées de l'Est des Etats-Unis dans les années 30. Cet élément a fortement contribué à l'émergence de la borréliose de Lyme dans la région.

L'introduction volontaire, dans un écosystème, d'animaux sauvages, à des fins de protection et de repeuplement, peut aussi contribuer à la transmission d'éléments pathogènes. C'est le cas particulièrement des maladies transmises par les tiques.

1.1.2.4) Facteurs bioclimatiques et socioéconomiques

Ces facteurs sont souvent impliqués dans la réussite des émergences, en influant sur la dynamique de transmission.

Le climat

L'hydrologie et la hausse des températures peuvent avoir des conséquences sur la physiologie, la distribution et l'écologie des trois éléments du système vectoriel.

L'AFFSSA a récemment publié (2005) un rapport sur l'évolution des risques d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique⁵⁷. Cette évaluation a concerné de nombreuses pathologies à transmission vectorielle telles que le paludisme ou la babésiose humaine.

Facteurs anthropiques

Les écosystèmes où vivent les hommes, les animaux et les microorganismes sont modifiés par l'activité humaine.

On peut objectiver de nombreuses évolutions :

- les déforestations,
- la fragmentation des habitats naturels,
- le changement de répartition des animaux sauvages,
- les créations d'agrosystèmes,
- la gestion de l'eau,
- les nouvelles modalités d'élevage,
- l'urbanisation.

Les impacts de ces pratiques se font sentir sur les vecteurs de maladies et les microorganismes. Pour exemple, on peut noter une incidence croissante des maladies à transmission vectorielle chez les sujets en contact régulier avec des vecteurs dans des écosystèmes donnés, à des saisons données (maladie de Lyme, babésiose).

Evolution des comportements

De nombreux facteurs socioéconomiques entrent aussi en jeu comme la fréquence croissante de déplacement, les nouvelles habitudes alimentaires, les changements de mode de vie (l'engouement pour la campagne, la marche à pied, le tourisme vert...).

Ils favorisent de nouveaux contacts entre les populations humaines et des hôtes réservoirs ou des vecteurs de pathologies.

Par conséquent, les facteurs susceptibles d'intervenir dans l'émergence de ces maladies sont non seulement très nombreux mais aussi étroitement intriqués.

Les émergences sont toujours multifactorielles, elles réfèrent aux domaines médical et microbiologique mais également aux facteurs sociaux, climatiques ou économiques.

1.2) Qu'en est-il de la babésiose humaine ?

1.2.1) Peut-on parler de maladie émergente ?

« La babésiose humaine est une importante maladie émergente transmise par les tiques ». Voici comment débute l'article de Kjemtrump et Conrad en 2000 ⁷.

De nombreuses publications évoquent ainsi l'émergence de cette maladie, pourtant encore largement méconnue. ^{4, 58, 59}

Sur le plan épidémiologique, peu de cas ont été, comme nous l'avons vu, recensés.

Toutefois, parmi les 450 cas américains, plus de 200 ont été décrits depuis 1985.

En Europe, sur les 41 cas décrits, on retrouve une augmentation progressive du nombre de patients atteints ces dernières années (cf figure n°3 p 17).

De part le monde, quelques cas sporadiques ont été décrits au Mexique, en Afrique (Egypte) ou en Asie (Taiwan) sans que l'on puisse montrer de multiplication ces dernières années.

L'augmentation la plus massive semble donc concerner les deux régions les plus touchées, à savoir le Nord-est de Etats-Unis et l'Europe à laquelle nous nous intéressons dans cet exposé.

Bien que le nombre de cas documentés reste faible en Europe, de nombreux auteurs considèrent réellement la babésiose comme une maladie émergente.^{4, 58, 59}

Quels sont les facteurs permettant d'évoquer l'émergence de cette maladie en Europe ?

1.2.2) Facteurs d'émergence de la babésiose

Comme toutes les maladies à transmission vectorielle, de nombreux facteurs sont impliqués, qu'ils concernent l'agent pathogène, le vecteur ou les hôtes.

Nous allons ainsi suivre le schéma d'organisation de F. Rodhain⁵⁶ afin de mieux en comprendre les mécanismes.

1.2.2.1) Facteurs relatifs à *Babesia spp*

1.2.2.1.1) *Babesia divergens*

Babesia divergens est le premier agent pathogène responsable de babésiose humaine en Europe avec 47% des cas et plus de 55% en France.

Il était déjà incriminé en 1957 lors du premier cas décrit, ce qui implique l'ancienneté de ce parasite. Il est aussi à l'origine de la majorité de cas de babésiose bovine et représente un risque sanitaire important.

Babesia divergens a donc des conséquences économiques non négligeables sur la mortalité et la productivité des élevages bovins. ⁶⁰

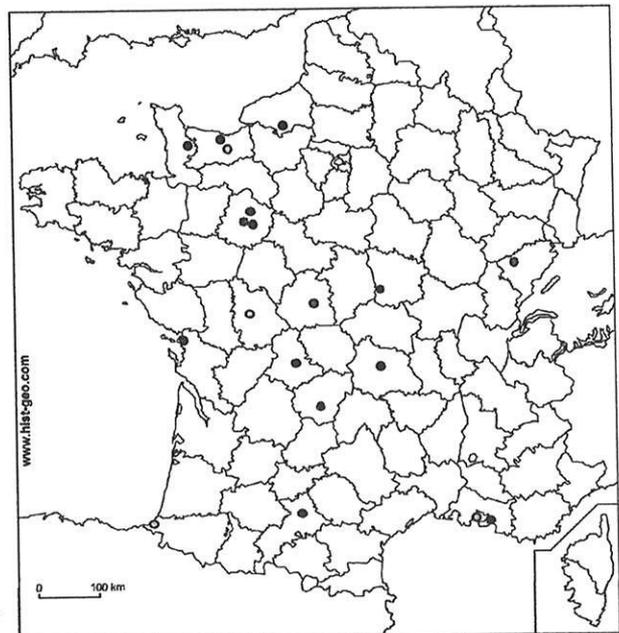
En effet, outre la répartition des cas qui est corrélée aux régions d'élevage, des études ont prouvé une prévalence sérologique élevée, comprise entre 20% et 80% selon les exploitations.

Pour exemple, une étude de 2004 a analysé la séroprévalence de *Babesia divergens* dans des troupeaux des monts du Lyonnais. Sur 254 bovins prélevés, 7% présentaient une immunofluorescence indirecte positive et plus de 20% une PCR positive. ⁶¹



Figure n°2: répartition géographique des cas décrits en France de babésiose humaine

Figure n°46: répartition géographique des cas de babésiose bovine en France selon L'Hostis, 1998 ⁶⁰



En comparant ces deux figures, on peut observer une corrélation géographique entre les cas de babésiose bovine et ceux de babésiose humaine. La piroplasmose bovine semble être un autre facteur d'émergence de la maladie chez l'Homme.

Babesia divergens est l'agent pathogène prédominant de la babésiose humaine en Europe. De nombreux facteurs de développement existent, mais concernent principalement les bovins.

Bien que présent depuis des décennies, des études évaluent actuellement l'existence de modifications génétiques du parasite afin de mieux connaître et de mieux diagnostiquer celui-ci. Des perspectives de traitement et de prévention en seront certainement déduites.⁶²

1.2.2.1.2) *Babesia microti*

Bien que le nombre de cas décrits en Europe soit très faible, *Babesia microti* est une espèce bien présente. De multiples études ont prouvé son existence :

- En Suisse, *Babesia microti* a été détecté au sein d'*Ixodes ricinus* dans l'Est du pays. De plus, 1,5% de 396 volontaires sains prélevés, résidant dans la région, possédaient des anticorps anti-*Babesia microti* (2004).⁵⁹
- En Pologne, une étude sur 533 tiques, basée sur l'amplification de la sub-unité ribosomale 18ss rDNA a également prouvé la présence de cette espèce au sein d'*Ixodes ricinus*.²⁷
- Une autre étude séroépidémiologique réalisée en 2001 par Duh et Petrovec⁶³ a aussi prouvé par PCR, le portage de nombreuses espèces de *Babesia* par des tiques prélevées en Slovénie. Sur 150 tiques prélevées, 7,4% étaient porteurs de *Babesia microti*, taux comparable au portage d'*Ixodes scapularis* aux Etats-Unis.

Ces études confirment ainsi la présence de cette espèce en Europe.

Pourquoi n'y a-t-il eu que 3 cas décrits de babésiose humaine à *Babesia microti* ?

Des éléments de réponse peuvent être proposés :

- Des cas de babésiose humaine pauci ou asymptomatique ont pu passer inaperçus chez une population immunocompétente, ce qui est souvent le cas aux Etats-Unis.
- Certains cas ont pu être faussement attribués à *Babesia divergens* par insuffisance de techniques diagnostiques. En effet la PCR n'a été réellement mise en place qu'à partir de 1998. On a pu ainsi se rendre compte de la difficulté de différenciation des espèces sur le seul frottis sanguin et de l'existence de réactions sérologiques croisées rendant difficile toute interprétation.

La babésiose humaine à *Babesia microti* en Europe est donc certainement sous diagnostiquée.⁶⁴

1.2.2.1.3) *Babesia EU1*

Deux cas de babésiose humaine ont été incriminés à *Babesia EU1*, apparentée à *Babesia divergens* et *Babesia odocoilei*, un parasite des cervidés. ^{15, 65}

L'émergence de la faune sauvage peut être un des éléments favorisant de la découverte de cette nouvelle espèce. En effet, les tableaux de chasse de l'Organisme National des Forêts ont prouvé ces dernières années un accroissement significatif des populations de cervidés et de sangliers en France, notamment dans le Nord-est et le Sud-ouest. ⁶⁶

Comme l'évoquait F. Rodhain dans son article ⁵⁶, il n'est pas impossible qu'un remaniement génétique se soit produit dans ce cas là, bien qu'il soit à l'heure actuelle difficile à démontrer.

Des études ont déjà été publiées sur cette nouvelle espèce :

- En 2005, Duh et al ont identifié en Slovénie le portage de *Babesia EU1* par *Ixodes ricinus*. ⁶⁷
- En étudiant deux populations de cervidés en Slovénie, ils ont également montré la présence de *Babesia divergens* chez 54,6% des animaux et de *Babesia EU1* chez 21,6% d'entre eux. ⁵⁵

Les analyses génétiques effectuées ont décelé l'homologie entre *Babesia divergens* et *Babesia odocoilei* avec 32 paires de bases différentes sur les 1700 que compte le fragment 18ssrDNA amplifié et analysé par PCR. ⁶⁸

Dans la même optique, *Babesia EU1* et *Babesia odocoilei* diffèrent, selon Herwaldt et al (2003) ¹⁵ de 29 paires de bases sur un fragment amplifié de 1727 paires.

Ainsi, même si cette espèce est encore mal connue, les données biologiques de distribution géographique, d'écologie, mais aussi concernant les hôtes réservoir et les tiques vectrices permettront certainement de mieux identifier *Babesia EU1* qui semble pouvoir émerger en Europe.

1.2.2.1.4) *Babesia divergens-like*

Nous avons présenté en deuxième partie le premier cas français décrit à *Babesia divergens-like*.

Cette espèce est génétiquement proche de *Babesia EU1* et *Babesia odocoilei*, selon l'analyse par PCR, réalisée par le laboratoire de biologie cellulaire et moléculaire de Montpellier (voir annexe n°2).

La PCR est le meilleur moyen d'effectuer un diagnostic d'espèce. Dans ce cas précis, sans cette technique, le diagnostic aurait été difficile, en effet :

- les critères morphologiques sont identiques à ceux de *Babesia divergens*,
- l'existence de réactions sérologiques croisées et la négativité des résultats de l'inoculation à la gerbille n'auraient pas permis de suspecter une infection due à cette nouvelle espèce de *Babesia spp.*

La nécessité du recours à la PCR pour le diagnostic de cette espèce et sa forte homologie avec *Babesia divergens* laissent à penser l'existence potentielle de cas antérieurs de babésiose à *Babesia divergens-like* .

Est-ce réellement le premier cas de babésiose à *Babesia divergens-like* ?

D'où provient cette espèce ?

Est-ce une évolution génétique au sein de *Babesia divergens* et *Babesia odocoilei* (présence de bovins et de cervidés importante dans la région) ?

Peut-on parler de l'adaptation génétique de *Babesia spp* à un nouvel hôte ?

Ces questions invitent ainsi à des perspectives de recherche.

1.2.2.2) Facteurs concernant le vecteur *Ixodes ricinus*

Comme nous l'avons déjà évoqué, la babésiose humaine est majoritairement transmise par *Ixodes ricinus* en Europe et la répartition géographique des cas est en grande partie corrélée à celle de son vecteur.

« *Ixodes ricinus* est une tique exophile des bois et des forêts, zoophile et anthropophile, vivant en zone tempérée humide. »⁵⁷

De nombreux facteurs de développement de ces tiques existent dans nos contrées. Nous allons en exposer les principaux, en nous basant sur une étude de George et Chastel datant de 2002 sur les conséquences des modifications de l'écosystème en Lorraine sur les populations de tiques et les maladies vectorielles qui en découlent. ⁶⁹

1.2.2.2.1) Facteurs anthropiques

L'agriculture :

La babésiose bovine mais aussi humaine en France touche en majorité des régions de l'Ouest (Normandie, Pays de Loire) mais aussi le Centre et le Centre Ouest, région où l'élevage bovin est fortement développé. ⁶⁰

L'évolution de la structure des élevages, notamment la constitution de petits troupeaux sur de larges surfaces, de même que la présence de friches est susceptible de provoquer une recrudescence des maladies vectorielles par le biais des populations de tiques. ⁷⁰

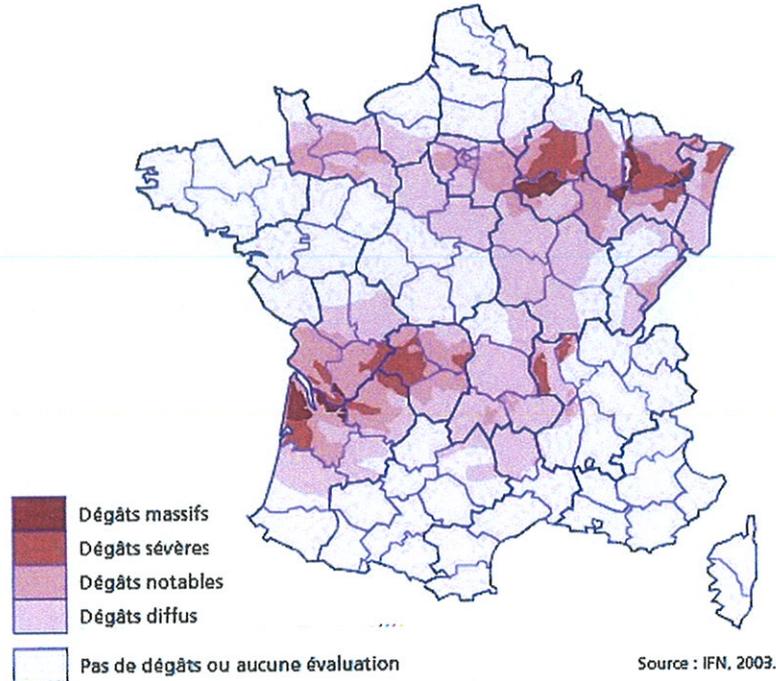
Une thèse vétérinaire, en 2004, présente une étude sur l'émergence des tiques en Corrèze. ²³ Dans ce travail, sont mis en évidence de nombreux facteurs dus aux modifications d'élevage comme le manque d'entretien des bordures (surtout en cas de bordures boisées), la densité de végétation... mais aussi la nature des végétaux (peupliers, euphorbes, charmes sont les plus favorables).

Les forêts :

L'habitat idéal des tiques est constitué par les régions de bocage à climat doux et humide, mais aussi les bois et les sous-bois. ⁶⁰ Depuis deux siècles, la forêt française ne cesse de s'agrandir. De plus, la tempête de 1999 a provoqué de gros dégâts, notamment dans le Nord-Est et le Centre-Ouest. ⁷¹ Les lacis de branchages laissés au sol, le terrain est devenu très favorable au développement des tiques, friandes de milieux dégradés.

Voici une figure présentant les régions les plus touchées par la tempête de décembre 1999.

Figure n°47 : répartition des dégâts suite à la tempête de décembre 1999



L'urbanisation :

La construction de routes, les mouvements de population peuvent aussi avoir un rôle important dans la modification des écosystèmes et donc sur les populations de tiques.

1.2.2.2) Facteurs bioclimatiques

Le climat :

Le réchauffement climatique provoque ces dernières années l'extension des aires de répartition de certains organismes comme les rongeurs et les arthropodes, qui peuvent favoriser l'émergence de maladies vectorielles. De plus, l'élargissement de la période d'activité des tiques peut avoir des conséquences sur la période d'infectivité de certaines maladies.⁷²

Toutefois, le réchauffement climatique garde à l'heure actuelle un rôle direct considéré comme peu important sur la babésiose (rapport de l'AFFSSA, 2004)⁵⁷.

L'hygrométrie :

Les milieux humides sont les milieux les plus favorables aux tiques.⁶⁹ Dans la thèse de Chauvet²³, le nombre de tiques collectées dans les parcelles dépourvues d'eau est 20% à 30% moins important qu'en présence d'eau.

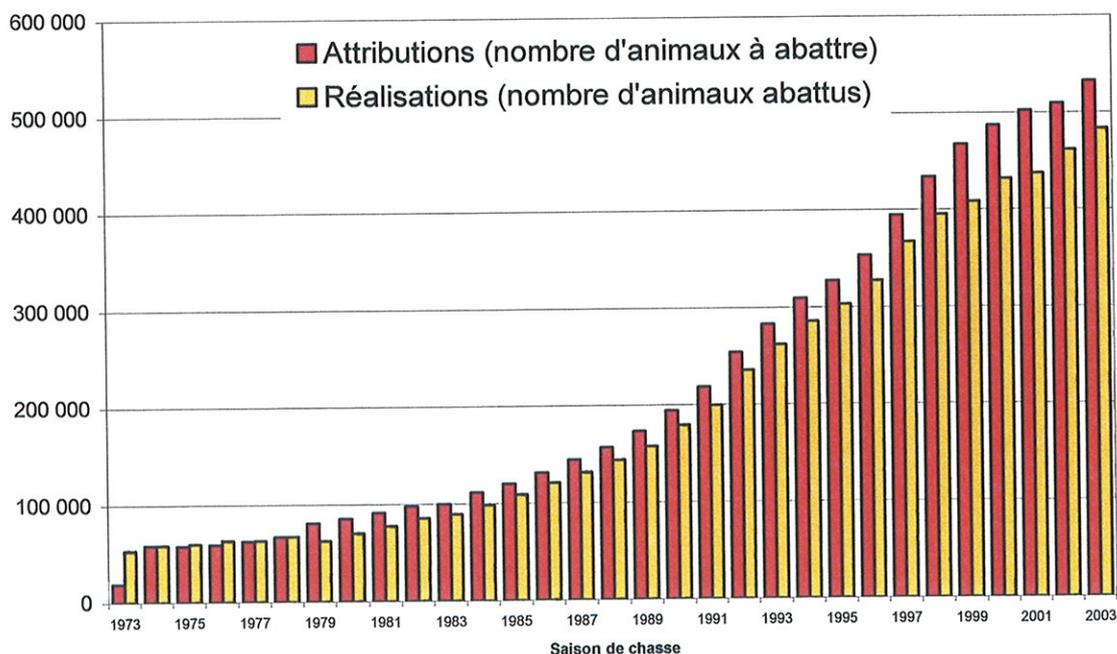
1.2.2.2.3) Mouvements des hôtes

Mouvement démographique des hôtes sauvages :

L'augmentation des populations de cervidés et de sangliers est un facteur non négligeable de développement des tiques. Sachant que « l'évolution positive de la population de cervidés en France est corrélée au tableau de chasse national », nous pouvons voir sur la figure suivante l'explosion démographique de ces populations. A noter qu'il existe le même phénomène pour le cerf et le sanglier.

Figure n°48 : évolution nationale du tableau de chasse du chevreuil, 2003

Tableau de chasse national pour le chevreuil



Source : ONCFS -FDC - réseau de correspondants "cervidés-sanglier".

Mouvement géographique

Dans certaines situations, la migration de certaines populations d'hôtes s'est révélée comme vectrice de pathologies, comme pour la maladie de Lyme aux Etats-Unis.

Pour la babésiose par exemple, le déplacement vers le Nord de populations de cervidés à la suite de la construction de l'A 89 s'est vu corrélé à l'émergence de cas de piroplasmose bovine dans le bas pays de Brive.

Les animaux de compagnie :

Le contact avec un animal de compagnie augmente de façon non négligeable le risque de morsures de tiques, les ectoparasites non fixés pouvant facilement passer sur l'Homme.

45% des foyers français hébergent au moins un chat ou un chien et ce chiffre est en augmentation. Des études ont prouvé qu'environ 50% de nos compagnons étaient porteurs d'au moins une tique.⁷³

1.2.2.3) Facteurs concernant l'Homme et son mode de vie

Le mode de vie :

Les modifications de nos habitudes de vie favorisent le temps libre et les loisirs à la campagne. De nombreuses personnes se rendent en forêt, mal informées du risque de morsure de tique. Comme nous l'avons vu, des mesures de prévention existent mais sont encore peu utilisées.

Les personnes à risque :

Le nombre d'exploitants agricoles et de professions à risque n'a pas augmenté ces dernières années.

Par contre, on peut se poser la question du nombre de splénectomisés et de sujets immunodéficients.

En ce qui concerne les splénectomisés, on dénombre en France de 5000 à 9000 nouveaux cas par an, soit une incidence de 10 à 15 cas/an/100000 habitants, pour une population globale d'aspléniques d'environ 250 000 patients. ³⁴ Ils constituent **la population à risque principale de babésiose.**

Dans une moindre mesure, l'immuno dépression et en particulier l'infection par le VIH constituent de probables facteurs favorisant de babésiose.⁴

Ces personnes « à risque » pourraient ainsi bénéficier d'une information sur les mesures de prévention à prendre en cas d'activité rurale ou de balades en forêt.

1.3) Qu'en est-il de la babésiose humaine en Limousin ?

Sur les 41 cas européens décrits, 2 l'ont été en Limousin.

Bien que le nombre de cas soit très faible, nous sommes en droit de nous poser la question des raisons de son émergence.

Quels sont les éléments favorisant de cette maladie dans la région ?

Peut-on craindre d'autres cas à l'avenir ?

Comment les prévenir ?

1.3.1) Facteurs bioclimatiques

Le climat :

Le Limousin possède un climat tempéré et humide propice au développement des tiques. Les températures moyennes restent relativement douces, en particulier en automne. Les hivers n'enregistrent pas, contrairement aux idées reçues, de baisse brutale de température. La pluviométrie moyenne mensuelle reste sous la barre des 100mm. Le pays de Brive se distingue avec des précipitations plus faibles l'hiver. (Données de Météofrance disponibles sur le site <http://www.meteofrance.com/FR/actus/dossier/archives/limousin>)

Les forêts :

La région possède un écosystème prairial et une importante surface de forêts, biotope favorable aux tiques. La forêt couvre en Limousin 563 000 hectares soit plus du tiers du territoire. La production de bois a doublé en 20 ans. Cette augmentation a été accélérée par les dégâts importants de la tempête de 1999 (supérieur à 10% de la superficie de la région).

Outre la forêt, une grande superficie est occupée par des prairies, des landes, des pâturages présentant des haies et des broussailles dans lesquelles les tiques se développent volontiers.²⁴

1.3.2) Facteurs anthropiques

Le poids de l'agriculture dans l'emploi régional est deux fois plus élevé que la moyenne nationale. Le Limousin compte plus de 800 000 hectares de surface agricole. La taille des exploitations a augmenté ces dernières années pour atteindre une moyenne de 46 hectares. L'élevage de la race bovine est la principale production avec 85% des exploitations.

La thèse de E. Frédéric ²⁴ a prouvé un cas d'émergence de babésiose bovine à *Babesia divergens* en Corrèze (2005). En effet, dans le bas pays de Brive, les vétérinaires déclarent n'avoir jamais connu de babésiose bovine avant l'an 2000. L'incidence a ensuite rapidement augmenté jusqu'en 2003 (40 cas décrits) et semble se stabiliser.

Ce travail a aussi démontré une augmentation des tiques du genre *Ixodes ricinus* dans cette région. De nombreux facteurs sont évoqués :

- L'augmentation de la taille du cheptel,
- L'augmentation de la taille des pâturages,
- La proximité des bois et de la végétation en bordure d'îlots (fougères, chèvrefeuille, jonc, saule,...),
- La présence d'eau,
- L'augmentation de la faune sauvage et déplacement des populations de cervidés (chevreuils), notamment à cause des travaux de l'autoroute A89, qui ont provoqués une migration vers le Nord de ces hôtes sauvages.

« Pourquoi ne pas imaginer un scénario proche de celui ayant occasionné l'émergence de la maladie de Lyme au Nord Est des Etats-Unis en 1977 : l'augmentation des populations de chevreuils pourraient être à l'origine de l'explosion des populations de tiques et d'une émergence de babésiose bovine en Limousin et surtout en Corrèze ? » ²⁴

1.3.3) Mode de vie en Limousin

La région Limousin est rurale, possède une population âgée et un nombre important de personnels agricoles en contact potentiel avec des vecteurs de pathologie.

De plus, comme partout en France, il existe un engouement pour le tourisme vert, les balades en forêts, les sports extérieurs et en particulier l'équitation.

Quant à la population « à risque », on peut s'interroger sur le nombre de splénectomisés dans notre région, et de patients immunodéficients (VIH par exemple).

Le nombre de splénectomisés en Limousin est difficile à apprécier, par manque de données.

Pour ce qui est du VIH, 504 patients en sont porteurs dans la région avec environ 20 à 25 cas nouveaux tous les ans.

1.3.4) Un exemple de maladie à transmission vectorielle en Limousin : la maladie de Lyme

1.3.4.1) Données générales

La borréliose de Lyme est la plus fréquente des maladies vectorielles des régions tempérées de l'Hémisphère nord.

Infection due à un spirochète (*Borrelia burgdorferi*), elle est transmise en Europe par une tique du genre *Ixodes ricinus*.

Cette maladie a été mise en évidence en 1975, suite à une épidémie d'arthrite dans une petite ville du Connecticut.⁷⁴ Toutefois, différentes manifestations de cette maladie avaient déjà été reconnues en Europe dès la fin du XIX^{ème} siècle.

Sur le plan épidémiologique, sa répartition géographique est irrégulière avec des zones endémiques focalisées. Il a été démontré également une fréquence plus élevée de cette maladie chez des populations vivant proche de milieux forestiers ou exerçant des professions en rapport avec la forêt.⁷⁴

En France, l'incidence de cette maladie a été étudiée ces dernières années par deux réseaux sentinelles. En 1988, l'incidence nationale était estimée à 16,5 cas /100000 habitants. Cette dernière a diminué lors du dernier réseau en 1998 à 9,4 cas/100000 habitants. Cependant, de fortes disparités ont été mises en évidence en fonction des régions. Le Limousin est donc la deuxième région la plus touchée avec 42 cas/100000 habitants, derrière l'Alsace, qui prédomine avec près de 86 cas /100000 habitants.⁷⁵

1.3.4.2) Données en Limousin

De 2001 à 2003, une étude a été menée dans le cadre d'une thèse, auprès de médecins généralistes du Cantal et de Haute Corrèze. L'incidence de maladie de Lyme s'était alors révélée très importante, notamment auprès des médecins de Corrèze avec un chiffre de 120 cas / 100000 habitants.⁷⁶

Fin 2003, devant l'ampleur de l'incidence dans la région, L'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie a mis en place une campagne d'information sur cette maladie.

En 2004, cette campagne s'est vue renforcée par la création d'un réseau de surveillance, mené par l'Institut de Veille Sanitaire et la cellule interrégionale d'épidémiologie du Centre Ouest. L'objectif de ce réseau était d'estimer de façon plus précise l'incidence de cette maladie dans notre région, de déterminer les zones géographiques les plus touchées et d'améliorer les mesures de prévention.

180 généralistes et 59 spécialistes ont donc participé d'Avril 2004 à mars 2006, en signalant chaque cas d'érythème migrant ou de manifestations secondaire ou tertiaire de la maladie, associées à une sérologie positive.⁷⁷

217 cas ont pu être diagnostiqués à l'issue de la première année de surveillance. Un pic estival a été mis en évidence, comme pour la babésiose, correspondant à la période maximale d'activité des tiques. De plus, les populations les plus touchées se sont révélées proches des milieux forestiers, tant sur le plan géographique que professionnel.⁷⁷

Par conséquent, la maladie de Lyme est une pathologie bien implantée dans notre région. Elle comporte de nombreux éléments communs de développement avec la babésiose humaine, le facteur d'émergence prédominant étant représenté par le biotope régional, très favorable aux populations de tiques.

Cet exemple d'implantation nous paraît représenter un argument supplémentaire expliquant l'émergence de la babésiose humaine en Limousin.

2) Mise au point sur le traitement actuel de la babésiose humaine en Europe

Comme nous l'avons déjà évoqué en première partie, le traitement de référence établi en 1987 (voir figure n°36 page 52), est actuellement controversé quant à l'efficacité de la quinine.

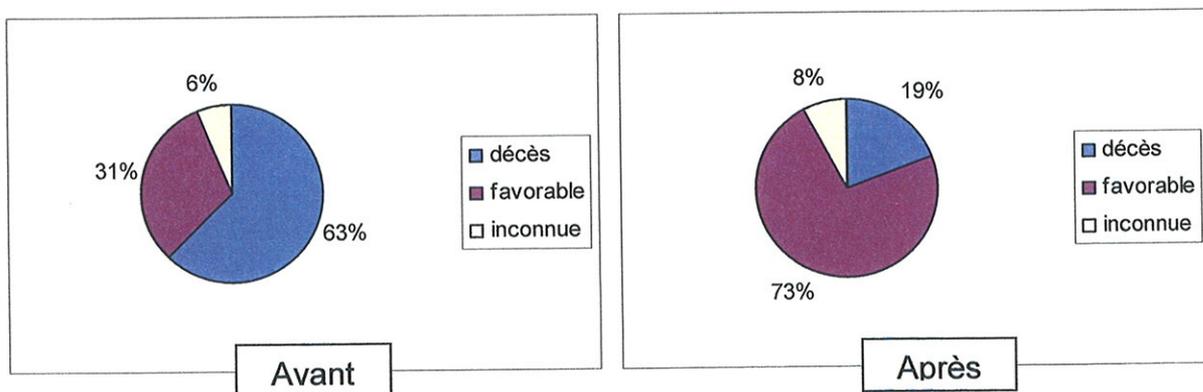
Nous allons ici développer les références disponibles à propos de l'action de la quinine et résumer les dernières recommandations en vigueur.

2.1) A propos du rôle controversé de la quinine

2.1.1) Intérêt du traitement de référence

Le traitement associant exsanguino-transfusion, quinine et clindamycine ³, a fortement amélioré le pronostic de l'accès sévère de babésiose humaine en Europe à la fin des années 1980 comme l'illustre la figure ci-dessous.

Figure n°49 : comparaison de la mortalité des cas de babésiose humaine en Europe avant 1987 (15 cas) et après 1987 (26 cas)



A la suite de l'avènement de ce traitement, nous constatons une diminution de plus de 40% des cas mortels.

Malgré ce bénéfice, certains auteurs ont par la suite remis en question le rôle de la quinine.

2.1.2) Remise en question de l'efficacité de la quinine

Dès la fin des années 1990, l'équipe du Professeur Brasseur du CHU de Rouen a émis des doutes sur l'action de cette molécule.

2.1.2.1) Arguments *in vitro*

Une étude *in vitro* a été menée par cette équipe en 1996. L'efficacité de plusieurs molécules a été testée sur 3 souches de *Babesia* d'origine bovine et 2 souches de *Babesia divergens* issues des cas de babésiose humaine de Rouen et du Mans.⁴⁵ Cette étude n'a pas montré de différence significative entre la concentration minimale inhibitrice (CMI) obtenue avec la clindamycine seule et celle obtenue avec l'association quinine / clindamycine.

De plus, la CMI de la quinine (> 9,6 µg/ml) est une valeur 32 fois supérieure à celle de la quinine sur des souches de *Plasmodium falciparum*.

Cet article conclue donc sur la très faible efficacité *in vitro* de la quinine sur *Babesia spp.* Même associée à la clindamycine, elle n'en potentialise pas l'effet.

2.1.2.2) Arguments *in vivo*

In vivo, sur 6 patients traités par quinine seule, 2 sont décédés et 4 ont présentés une guérison en plusieurs semaines, ce qui permet de conclure en une efficacité partielle de cette molécule.⁴⁴

En 1997, l'équipe du CHU de Limoges, a publié un article exposant la prise en charge du premier patient décrit dans ce travail.¹² Après 4 jours d'association clindamycine (600mg x 4 par jour)/ quinine (600 mg x 3 par jour), l'administration de la quinine a été stoppée, devant les résultats déjà parus.

L'évolution, favorable dès 48 heures, s'est poursuivie avec la baisse rapide de la parasitémie et passage à la voie orale à J6. Il n'y a pas eu de récurrence par la suite.

2.2) A propos de la clindamycine

Les connaissances concernant le traitement de la babésiose humaine par clindamycine seule sont encore de nos jours parcellaires. Deux observations seulement, montrent des sujets quasi-uniquement traités par clindamycine.

En 2000, un patient autrichien, atteint de babésiose à *Babesia EU1*, a été traité uniquement par de la clindamycine (600 mg x 4 par jour pendant 8 jours).¹⁵

Il présentait une parasitémie à 1,3% et n'avait pas de signes d'hémolyse profonde. L'évolution a été favorable, avec une PCR négative à 3 mois et l'absence de récurrence.

En 2004, un patient de 51 ans splénectomisé, a été pris en charge à Nevers puis Clermont-Ferrand pour une babésiose à *Babesia divergens* sévère associant une anémie à 9,8 g/dl, une insuffisance rénale et une parasitémie très élevée à 60%.¹¹

Le traitement a comporté une transfusion de 10 culots globulaires, une hémofiltration (6 l/h) et une association clindamycine (600 mg x 4 par jour) / quinine (25 mg/kg/j).

15 heures après l'initiation thérapeutique, le patient a présenté une bradycardie avec allongement du QT avec une concentration plasmatique de quinine 5 fois inférieure à la norme.

Devant l'apparition de troubles du rythme, la quinine a été arrêtée 28 heures après le début du traitement. Seule la clindamycine a été poursuivie pendant 8 jours à la même dose.

Malgré de sévères complications (colite ischémique,...), le patient est sorti de l'hôpital 4 mois plus tard, sans aucune séquelle.

2.3) Quel traitement recommander ?

2.3.1) *Babesia microti*

Les derniers articles parus^{3, 41, 46} sont unanimes quant au protocole de traitement et proposent deux alternatives principales :

- L'association classique quinine / clindamycine,
- L'association atovaquone / azithromycine, qui a prouvé son efficacité, comme nous l'avons déjà évoqué.

Aucune étude à ce jour n'a remis en question le rôle de la quinine sur *Babesia microti*.

Le pronostic de cette forme de babésiose humaine reste bon et le traitement choisi dépendra dans la plupart des cas de la tolérance du patient et de la survenue d'éventuels effets secondaires.

2.3.2) *Babesia divergens*

En 2002, L. Weiss dans Expert Opinion⁴⁶ évoque la « problématique » du traitement de la babésiose à *Babesia divergens*, en remettant en cause l'activité de la quinine sans toutefois la retirer du protocole.

En 2004, Maslin et Davoust⁴ évoquent encore le protocole de référence de 1987 clindamycine / quinine associé à une exsanguino-transfusion initiale en cas de parasitémie > 5% ou d'hémolyse profonde.

En Janvier 2006, Vial et Gorenflot⁴¹ proposent un traitement reposant sur une exsanguino-transfusion (si parasitémie > 5%), suivie d'une administration intraveineuse de clindamycine à la dose de 600 mg x 4 par jour pendant 8 jours.

En Mai 2006, au contraire, P Bourée⁷⁸ dans la revue du Praticien continue à recommander l'association clindamycine / quinine plus ou moins précédée d'une exsanguino-transfusion.

2.4) Conclusion et perspectives

La question du traitement ne nous paraît pas encore de nos jours totalement résolue.

Bien que les recommandations peu à peu se précisent, le faible nombre de cas documentés ralentit les perspectives de recherche et d'essais thérapeutiques.

Si l'on estime que la majorité des cas en Europe est due à *Babesia divergens*, nous pourrions considérer l'emploi de la clindamycine comme essentiel par rapport à celui de la quinine.

Toutefois, les données sur la sensibilité de la quinine in vitro et in vivo manquent pour les nouvelles espèces récemment diagnostiquées (*Babesia EU1* , *Babesia divergens-like...*).

Ainsi, compte tenu de la divergence des dernières recommandations, et de l'apparition de nouvelles espèces de *Babesia*, il nous paraît préférable à l'heure actuelle de maintenir la quinine en association avec la clindamycine dans le traitement de première intention de la babésiose européenne.

Conclusion

La babésiose humaine est une pathologie rare et méconnue. Parasitose transmise par morsure de tiques du genre *Ixodes ricinus*, cette maladie se manifeste en Europe par un syndrome hémolytique fébrile, souvent mal toléré chez des sujets splénectomisés, qui représentent plus de 80% des patients atteints.

Bien que *Babesia divergens* reste l'espèce prépondérante en Europe, de nouvelles espèces ont été mises en évidence ces dernières années comme *Babesia EU1* et plus récemment *Babesia divergens-like*.

La description dans ce travail des deux premiers cas de babésiose humaine en Limousin montre l'émergence de cette pathologie dans une région française jusque là épargnée. Ils ont concerné deux patients splénectomisés. Les espèces mises en évidence ont été *Babesia divergens* et *Babesia divergens-like* (premier cas décrit en France). L'évolution sous clindamycine / quinine a été dans les deux cas favorable. Pour l'un d'entre eux, la quinine a été précocement arrêtée après quatre jours de traitement sans conséquence délétère.

Les recherches se poursuivent afin d'établir une prise en charge claire de cette maladie en fonction notamment du diagnostic d'espèce.

En effet, bien que l'association quinine / clindamycine soit unanimement recommandée pour le traitement de la babésiose à *Babesia microti*, certains auteurs ont émis des réserves quant à l'efficacité de la quinine sur *Babesia divergens*.

Cependant, le manque d'arguments *in vivo* pour le traitement de cette maladie ne nous permet pas à l'heure actuelle d'éliminer définitivement la quinine du protocole de soins en Europe.

La clindamycine reste la molécule la plus efficace, précédée d'une exsanguino-transfusion en cas de forme sévère.

Actuellement, les mesures préventives sont limitées. Il nous paraîtrait intéressant de proposer une information claire aux sujets splénectomisés, afin que soit réduit leur risque de morsures de tiques.

Enfin, en ce qui concerne l'émergence de cette maladie, de nombreux facteurs favorisants peuvent être évoqués. On peut, de façon non exhaustive citer le développement d'*Ixodes ricinus*, l'explosion démographique des hôtes sauvages, la corrélation géographique avec les cas de piroplasmose bovine mais aussi les facteurs bioclimatiques ou les modifications du mode de vie.

Même si le nombre de cas de babésiose humaine reste faible, tous ces éléments nous laissent présumer une augmentation de ce nombre dans les années à venir.

La présence des facteurs indispensables au développement de cette pathologie doivent nous inciter à maintenir une surveillance épidémiologique rapprochée de la babésiose en Limousin.

Annexes

Annexe n°1 : Critères d'exclusion à la transfusion tirés du J.O. de l'Union Européenne, 2004.

Critères d'exclusion permanente pour les candidats à des dons homologues

<i>Maladies cardio-vasculaires</i>	Candidats au don ayant une maladie cardio-vasculaire grave ou présentant des antécédents à cet égard, sauf les cas d'anomalies congénitales avec guérison complète
<i>Maladies du système nerveux central</i>	Antécédents d'une maladie grave du système nerveux central
<i>Tendance anormale aux hémorragies</i>	Candidats au don présentant des antécédents d'une coagulopathie
<i>Épisodes répétés de syncope, ou antécédents de convulsions</i>	Autres que les convulsions infantiles ou après que trois ans au minimum sans convulsions se sont écoulés depuis la date de la dernière prise de médicaments antiépileptiques
<i>Maladies des systèmes gastro-intestinal, génito-urinaire, hématologique, immunologique, métabolique, rénal ou respiratoire</i>	Candidats au don présentant une maladie grave active, chronique ou à rechute
<i>Diabète</i>	Si le sujet est traité à l'insuline
<i>Maladies infectieuses</i>	Hépatite B, à l'exception des personnes AgHBs négatives dont l'immunité est démontrée
	Hépatite C
	VIH 1/2
	HTLV I/II
	Babésiose
	Kala-azar (leishmaniose viscérale)
	Trypanosomiase américaine (maladie de Chagas)
<i>Maladies malignes</i>	À l'exception d'un cancer <i>in situ</i> avec guérison complète
<i>Encéphalopathies spongiformes transmissibles (EST), par exemple maladie de Creutzfeldt-Jakob, variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob</i>	Sujets ayant des antécédents familiaux qui les exposent au risque de développer une EST, ou sujets qui ont reçu des greffons de dure-mère ou de cornée ou qui ont été traités par le passé avec des extraits de glandes hypophysaires d'origine humaine. En ce qui concerne la variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, des mesures de précaution supplémentaires peuvent être recommandées
<i>Consommation de drogue par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM)</i>	Tout antécédent de consommation de drogue par voie IV ou IM sans prescription, y compris des hormones ou des stéroïdes anabolisants
<i>Receveurs d'une xélogreffe</i>	
<i>Comportement sexuel</i>	Sujets dont le comportement sexuel les expose au risque de contracter des maladies infectieuses graves transmissibles par le sang

Annexe n°2 : Mise en évidence de l'espèce *Babesia divergens*-like concernant le patient de Brive.

UNIVERSITE MONTPELLIENNE I

UFR SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES



LABORATOIRE DE BIOLOGIE
CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Dir. : Pr. André Gorenflot

15, avenue Charles Flahault
B.P. 14 491
F- 34093 Montpellier Cedex 5
Tel.: (33) 04 67 66 81 20
Fax: (33) 04 67 66 81 29

Dr Bruno ABRAHAM

Montpellier, 13/01/2006

Malade : D [REDACTED]

22.08.2005

- PCR sur sang du malade (tube avant traitement) et séquençage

Résultats : Il s'agit d'une espèce proche mais différente de *Babesia divergens*. On peut parler de *Babesia divergens* like (Homologie ++++ avec *Babesia* EU1 et *Babesia odocoilei*)

- Injection (tube avant traitement) à l'animal en intrapéritonéale sur 3 gerbilles et 2 souris Swiss

Résultats : Négatif

08.09.2005

Sérologies

- *Babesia divergens* : 1/256°
- *Babesia canis* : 1/512°
- *Babesia microti* : 1/256°

10.11.2005

Sérologies

- *Babesia divergens* : 1/128°
- *Babesia canis* : 1/64°
- *Babesia microti* : 1/512°

Conclusion des sérologies : Il s'agit bien d'une *babesia* mais l'existence de réactions croisées empêche toute interprétation.

Conclusion l'espèce de *Babesia* en cause doit-être considérée comme *Babesia divergens* like.

Bruno Abraham


A. Gorenflot

Tableau des figures

Figure n°1 : tableau épidémiologique des cas de babésiose humaine en Europe	13
Figure n°2 : répartition géographique des cas décrits en France de babésiose humaine	15
Figure n°3 : évolution du nombre de cas décrits en fonction du temps	16
Figure n°4 : répartition des cas en fonction de l'âge des patients	16
Figure n°5 : répartition des souches des 41 cas européens décrits	17
Figure n°6 : répartition des cas selon les pays européens (n=41).....	17
Figure n°7 : antécédent de splénectomie (n=41).....	18
Figure n°8 : répartition des cas selon le sexe (n=41)	18
Figure n°9 : évolution et pronostic (n=41).....	18
Figure n°10 : répartition géographique d' <i>Ixodes ricinus</i> en Europe d'après Perez et Rodhain, 1977	19
Figure n°11 : classification des tiques en familles et super-familles (d'après Perez-Eid, 1998).....	20
Figure n°12 : classification des tiques <i>Ixodoidea</i> , selon Camicas et coll., 1998	21
Figure n°13 : schéma simplifié d'une femelle adulte d' <i>Ixodes ricinus</i> d'après Morel, 1992	23
Figure n°14 : schéma simplifié d'un mâle d' <i>Ixodes ricinus</i> d'après Morel, 1992.....	23
Figure n°15 : rostre légendé d'une larve d' <i>Amblyomma variegatum</i> (autre espèce de tique, à titre documentaire) d'après http://lesnymphéas.org/	24
Figure n°16 : larves d' <i>Ixodes ricinus</i> en microscopie optique d'après http://lesnymphéas.org/	24
Figure n°17 : nymphe d' <i>Ixodes ricinus</i> d'après http://lesnymphéas.org/	24
Figure n°18 : capitulum de tique vu en microscopie électronique, visible sur http://maladies-a-tiques.ifrance.com/	25

Figure n°19 : organe de Haller en microscopie électronique, visible sur http://maladies-a-tiques.ifrance.com/	25
Figure n°20 : cycle biologique des <i>Ixodides</i> d'après Hardy 2001, visible sur http://maladies-a-tiques.ifrance.com/	26
Figure n°21 : morphologie et développement des <i>Ixodides</i>	26
Figure n°22 : tique adulte du genre <i>Ixodes ricinus</i> à l'affût sur un brin d'herbe, visible sur http://maladies-a-tiques.ifrance.com/	28
Figure n°23 : femelle <i>Ixodes ricinus</i> en train de pondre, visible sur http://maladies-a-tiques.ifrance.com/	28
Figure n°24 : répartition schématique des cas de babésioses bovines en France selon les mois de l'année selon L'Hostis, 1998.....	31
Figure n°25 : variations mensuelles du nombre d' <i>Ixodes ricinus</i> selon une étude de L'Hostis ²³	31
Figure n°26 : tableau récapitulatif des principales espèces de <i>Babesia</i> selon Gorenflot et Brasseur ³	32
Figure n°27 : arbre phylogénétique des principales espèces de <i>Babesia</i> d'après Homer et al ²⁶	33
Figure n°28 : aspect cytologique de <i>Babesia</i> au frottis sanguin, selon Maslin et al, 2004 ⁴	35
Figure n°29 : frottis sanguin au May Grunwald Giemsa (x400) aspect en microscopie optique.	35
Figure n°30 : aspects en microscopie optique de <i>Babesia EU1</i> selon Herwaldt et al, 2004 ²⁸	36
Figure n°31 : cycle des <i>Babesia</i> simplifié selon Maslin et al, 2004 ⁴	37
Figure n°32 : image d'hématies parasitées, à gauche par <i>Plasmodium falciparum</i> , à droite par <i>Babesia bovis</i> (remarquer la forme stellaire de la membrane cellulaire) d'après Cooke et al, 2005 ³¹	40
Figure n°33 : représentation schématique de la réponse immunitaire selon Homer, 2000 ²⁶	42
Figure n°34 : Arbre phylogénétique montrant les similitudes géniques de <i>Babesia divergens</i> , <i>Babesia odocoilei</i> et <i>EU1</i> ³⁴	51

Figure n°35 : arbre phylogénétique montrant les dernières espèces décrites ⁷	52
Figure n°36 : schéma simplifié du traitement de la babésiose humaine selon Gorenflot et al, 1987	56
Figure n°37: évolution de la parasitémie sous traitement selon Gorenflot et Brasseur, 1987 ³	56
Figure n°38 : mode d'utilisation d'un tire tique.....	60
Figure n°39 : précautions d'emploi des produits à base de DEET	62
Figure n°40 : quelques exemples de microscopie optique de frottis sanguin coloré au May Grunwald Giemsa concernant le dossier de Limoges.....	67
Figure n°41 : tableau récapitulatif d'évolution clinique et biologique du premier patient	70
Figure n°42 : courbes d'évolution des principaux paramètres biologiques et cliniques de J0 à J30.....	71
Figure n°43 : microscopie optique de frottis sanguin au May Grunwald Giemsa concernant le second patient.....	76
Figure n°44 : tableau d'évolution clinique et biologique du patient de Brive.....	80
Figure n°45 : courbes d'évolution biologique et clinique des principaux paramètres du second patient de J0 à J60	80
Figure n°46 : répartition géographique des cas de babésiose bovine en France selon L'Hostis, 1998 ⁶⁰	90
Figure n°2 : répartition géographique des cas décrits en France de babésiose humaine	90
Figure n°47 : répartition des dégâts suite à la tempête de décembre 1999.....	96
Figure n°48 : évolution nationale du tableau de chasse du chevreuil, 2003.....	97
Figure n°49 : comparaison de la mortalité des cas de babésiose humaine en Europe avant 1987 (15 cas) et après 1987 (26 cas).....	105
Annexe n°1 : Critères d'exclusion à la transfusion tirés du J.O. de l'Union Européenne, 2004.....	113
Annexe n°2 : Mise en évidence de l'espèce <i>Babesia divergens-like</i> concernant le patient de Brive.	114

Bibliographie

1. MARSAUDON E, BARRAULT M.F, TESTOU D, 1997
Un pseudo-paludisme autochtone: la babésiose
Med mal infect ; vol 27, 84-87

2. SKRABALO Z, DEANOVIC Z, 1957
Piroplasmosis in man, report on a case
Doc med geog trop ; vol 9, 11-16

3. GORENFLOT A, BRASSEUR PH, 1991
Babésioses
Editions techniques, EMC, mal infec, 8p

4. MASLIN J, DAVOUST B, KLOTZ F, 2004
Babésioses
EMC mal infec ; vol 1, 281-292

5. UGUEN C, GIRARD L, BRASSEUR PH, LEBLAY R, 1997
La babésiose humaine en 1997
Rev med int ; vol 18, 945-951

6. POINSTEAU V, 2005
La babésiose humaine. A propos d'un nouveau cas .Revue de la littérature
Thèse d'exercice, Faculté de médecine, Poitiers

7. KJEMTRUP A.M, CONRAD P.A, 2000
Human babesiosis: an emerging tick-borne disease
Int J Paras ; 1323-1337

8. GORENFLOT A, PIETTE M, 1981
Aspects microscopiques observés au cours des deux premiers cas français de
babésiose humaine
Med mal inf ; vol 6, 334-338

9. BERRY A, MORASSIN B, KAMAR N, MAGNAVAL J-F, 2001
Clinical picture: human babesiosis
The lancet ; vol 357, p 341

10. CENTENO-LIMA S, DO ROSARIO V ET AL, 2003
A fatal case of human babesiosis in Portugal: molecular and phylogenetic analysis
Trop med int health ; vol 8, p 760-764

11. CORPELET C, VACHER P, ET AL, 2005
Role of quinine in life-threatening *Babesia divergens* infection successfully treated
with clindamycine
Eur j clin microbial infect dis ; vol 24, 74-75

12. DENES E, ROGEZ J-P, DARDE M-L, WEINBRECK P, 1999
Management of *Babesia divergens* babesiosis without a complete course of quinine
treatment

Eur j clin microbial inf dis ; vol 18, 672-673

13. GORENFLOT A, MOUBRI K, PRECIGOUT E, 1998
Human babesiosis

Ann trop med parasitol ; vol 92, 489-501

14. HAPETTE M, 2005
A propos d'un cas de babésiose

Thèse d'exercice, Faculté de médecine, Bordeaux

15. HERWALDT B, CACCIO S, ET AL, 08/2003
Molecular characterization of a non - *Babesia divergens* organism causing zoonotic
babesiosis in Europe

Emerg infect dis ; vol 9,942-948

16. MARSAUDON E, CAMENEN J, TESTOU D, 1995
Une babésiose humaine à *Babesia canis* , responsable d'une anurie de 40 jours

Ann med int ; vol 146, 451-452

17. MEER-SCHERRER L, ADELSON M, ET AL, 2004
Babesia microti infection in Europe

Curr microbiol ; vol 48, 435-437

18. OLMEDA A, ARMSTRONG P-M, ROSENTHAL B-M, ET AL, 1997
A subtropical case of human babesiosis

Acta trop ; vol 67, 229-234

19. PICCAGULA P, POLETTI G, MARTINELLI G, GHERLINZONI F, 2004
Babesia infection in Italy

The Lancet infect dis ; vol 4, p 212

20. PEREZ-EID C, GILOT B, 1998
Les tiques: cycles, habitats, hôtes, rôle pathogène, lutte
Med mal inf ; vol28, 335-343

21. TEREYGEOL D, 2005
Rôles vecteurs principaux des *Ixodidae* en France. Conduite à tenir après une morsure de tique
Thèse d'exercice, Faculté de pharmacie, Limoges

22. GILOT B, PEREZ-EID C, 1998
Bio-écologie des tiques induisant les pathologies les plus importantes en France
Med mal inf ; vol 28, 325-334

23. CHAUVET S, 2004
Etude dynamique des populations de tiques dans des élevages bovins en Corrèze
Thèse d'exercice, Ecole vétérinaire de Nantes

24. FREDERIC E, 2005
Babésiose bovine à *Babesia divergens*, étude d'un cas d'émergence en Corrèze
Thèse d'exercice Ecole vétérinaire de Nantes

25. VASSALLO M, PAUL R, PEREZ-EID C, 2001
Distribution temporelle du stock annuel de nymphes d'*Ixodes ricinus*
Med mal inf ; vol 31, 305

26. HOMER M, AGUILAR-DELFIN I, 06/2000
Babesiosis,
Clin microbiol rev ; vol 13, 451-469
27. SKOTARCZAK B, CICHOCKA A, 2001
Isolation and amplification by polymerase chain reaction DNA of *Babesia microti* and *Babesia divergens* in ticks in poland
Ann agric env med ; vol8, 187-189
28. HERWALDT B, DE BRUYN G, ET AL, 04/2004
Babesia divergens-like infection, Washington state
Emerg inf dis ; vol 10, 622-629
29. FRIEDMAN A, DHAWAN, 2004
Babesiosis,
<http://www.emedicine.com/ped/topic193.htm>
30. DELBECQ S, PRECIGOUT E, SCHETTERS T, GORENFLOT A, 2003
Babesia divergens: cloning of a ran binding protein 1 homologue
Vet parasitol ; vol 115, 205-211
31. COOKE B, MOHANDAS N, COWMAN A, COPPEL R, 2005
Cellular adhesive phenomena in apicomplexan parasites of red blood cells
Vet parasitol ; vol 132, 273-295
32. FORUM INTERNATIONAL DE LA BABESIOSE, 4-6 NOVEMBRE 2004
Abstracts disponibles sur
<http://www.scalibor.co.uk/babesiosis-forum-2004.pdf>

33. GORENFLOT A, CARCY B, MOUBRI K, PRECIGOUT E, SCHETTERS I, 1998
Les babésioses humaines
Med mal inf ; vol 28, 363-366
34. CHANET V, LESENS O, LAURICHESSE H, BEYTOUT J, 2004
Infections chez l'adulte asplénique et prévention
Med mal inf ; vol 34, 493-498
35. BENOIST S, 2000
Les complications à moyen et long terme de la splénectomie
Ann chir ; vol 125, 317-324
36. JO DE L'UNION EUROPÉENNE, 2004
Directive 2004/33 de la commission du 22 mars 2004 portant application de la directive 2002/98 du Parlement Européen concernant certaines exigences techniques relatives au sang et aux composants sanguins
37. KRAUSE P, MC KAY C, ET AL, 2002
Disease-specific diagnosis of coinfecting tickborne zoonoses: babesiosis, human granulocytic Ehrlichiosis and Lyme disease
Clin inf dis ; vol 34, 1184-1191
38. DICTIONNAIRE VIDAL 2006
Le dictionnaire, 82^{ème} édition Paris
39. SHAIQ M-F, YANG K-D, 1997
Response of babesiosis to a combined regimen of quinine and azithromycin
Trans R Soc Trop Med Hyg ; vol 91, 214-215

40. KRAUSE P, LEPORE T, ET AL, 16/11/2000
Atovaquone and azithromycin for the treatment of babesiosis
The new eng j of med, 1454-1458

41. VIAL H, GORENFLOT A, 2006
Chemotherapy against babesiosis
Vet parasitol, 14 p, article sous presse

42. MATHON L, ALLARD RECOQUE C, ET AL, 1999
Accès pernicieux palustre traité par exsanguino-transfusion
Ann fr anesth reanim ; vol 18, 538-541

43. EVENSON D, PERRY E, ET AL, 1998
Therapeutic apherisis for babesiosis
J clin apher ; vol 13, 32-36

44. BRASSEUR P, LECOUBLET S, KAPEL N, FAVENNEC L, BALLETT J-J, 1996
Quinine in the treatment of *Babesia divergens* infections in humans
Eur j clin microbial inf dis ; vol 15, 840-841

45. BRASSEUR P, LECOUBLET S, KAPEL N, FAVENNEC L, BALLETT J-J, 1998
In vitro evaluation of drug susceptibilities of *Babesia divergens* isolates
Anti microbiol Ag chem.; vol 42, 818-820

46. WEISS, 2002
Babesiosis in humans: a treatment review
Expert opin pharm ; vol 3, 1109-1115

47. PUDNEY M, GRAY J, 1997
Therapeutic efficacy of atovaquone against the bovine intraerythrocytic parasite,
Babesia divergens
J parasitol ; vol 83, 307-310

48. MALADIES-A-TIQUES.COM, 2004
Site disponible sur
<http://maladies-a-tiques.ifrance.com/>

49. PETER O, BROSSARD M, 1998
Lutte contre les tiques
Med mal inf ; vol 28, 383-386

50. AGENCE DE REGLEMENTATION DE LA LUTTE ANTIPARASITAIRE,
ONTARIO, 09/2004
Conseils de sécurité concernant l'utilisation d'insectifuges personnels
<http://www.pmra-arla.gc.ca>

51. BRITISH COLUMBIA CENTRE FOR DISEASE CONTROL, 06/2005
Les insectifuges et le DEET
BCHealthFiles ; 2 p

52. HO-PUN-CHEUNG T, LAMARQUE D ET AL, 1999
Effet protecteur de vêtements imprégnés de perméthrine vis-à-vis de *D reticularis* et
D marginatus dans un biotope ouvert du Centre Ouest de la France
Entomologie médicale, 4 p

53. REY J-L, 1998

Moyens actuels de protection contre les maladies transmises par les tiques
(protection contre les morsures de tiques)

Med mal inf ; vol 28, 393-395

54. TOMA B, THIRY E, 2003

Qu'est-ce qu'une maladie émergente ?

Epidemiol sante anim ; vol 44, 1-11

55. DUH D, PETROVEC M, BIDOVEC A, AVSIC-ZUPANC T, 06/2005

Cervids as babesiae hosts, Slovenia

Emerg inf dis ; vol 11,1121-1123

56. RODHAIN F, 2003

Emergences de maladies à transmission vectorielle

Epidemiol sante anim ; vol 43, 33-49

57. AFSSA(AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS),2005

Rapport d'évaluation des risques d'apparition et de développement de maladies animales compte tenu d'un éventuel réchauffement climatique

78 p

58. SHERR V, 2004

Human babesiosis: an unrecorded reality; absence of formal registry undermines its detection, diagnosis and treatment, suggesting need for immediate mandatory reporting

Med hyp ; vol 63, 609-615

59. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004

The vector borne human infections of Europe, their distribution and burden on public health.

Texte disponible sur: <http://euro.who.int/document/E82481.pdf>, 154 p

60. L'HOSTIS M, 1998

Aspects vétérinaires des maladies transmises par les tiques : exemple de la babésiose bovine à *Babesia divergens*

Med mal inf ; vol 28, 359-362

61. DEVOS J, GEYSEN D, 2004

Epidemiological study of the prevalence of *Babesia divergens* in a veterinary practice in the mid-east of France

Vet parasitol ; vol125, 237-249

62. AGUERO-ROSENFELD M, 2003

Laboratory aspects of tick-borne diseases: Lyme, human granulocytic ehrlichiosis and babesiosis

Mount Sin J med ; vol 70, 197-206

63. DUH D, PETROVEC M, AVSIC-ZUPANC T, 09/2001

Diversity of babesia infecting european sheep ticks (*Ixodes ricinus*)

J clin microbiol ; vol 39, 3395-3397

64. HUNFELD K, BRADE V, 2004

Zoonotic babesia: possibly emerging pathogens to be considered for tick-infested humans in central Europe

Int j med microbial ; suppl 37, 93-103

65. BOULOUIS H-J, VAYSSIER-TAUSSAT M, 09/2004

La faune sauvage et domestique réservoir d'agents pathogènes transmis par les tiques

Tables rondes : entretiens de Bichat

Disponible sur : <http://www.zoopole.com/ispaia/urgtv2003/doc/bichat.pdf>

66. OFFICE NATIONAL DE LA CHASSE ET DE LA FAUNE SAUVAGE, 2004

Tableaux de chasse cerf, chevreuil, sanglier 2003-2004

Disponible sur :

http://www.oncfs.gouv.fr/events/point_faune/mammifere/2005/Fiche_TCGG_2003_2004.pdf, 4 p

67. DUH D, PETROVEC M, AVSIC-ZUPANC T, 2005

Molecular characterization of human pathogen *Babesia* EU1 in *Ixodes ricinus* ticks from Slovenia

J parasitol ; vol 91, 465-467

68. HOLMAN P, MADELEY J, ET AL, 2000

Antigenic, phenotypic and molecular characterization confirms *Babesia odocoilei*

Isolated from three cervids

J wildlife dis ; vol 36, 518-530

69. CHASTEL C, GEORGE J-C, 2002

Maladies vectorielles à tiques et modifications de l'écosystème en Lorraine
Bull soc pathol exot ; vol 95, 95-100

70. L'HOSTIS M, SEEGER H, 2002

Tick-borne parasitic diseases in cattle: current knowledge and prospective risk analysis relates to the ongoing evolution in french cattle farming systems
Vet res (INRA) ; vol 33, 599-611

71. LES TEMPÊTES DE 1999 :

Bilan national et enseignement

Inventaire forestier national, 8 p, texte disponible sur :

http://www.ifn.fr/spip/IMG/pdf/if_2_tempetes.pdf

72. PEREZ-EID C, 2001

Déterminisme de distribution géographique des maladies transmises par les tiques
Med mal inf ; vol 31, supp 2, 184-187

73. ZENNER L, DREVON E, 2003

Etude épidémiologique des populations de tiques rencontrées dans 12 clientèles de l'Ain et de la Haute Savoie
Rev med vet ; vol 154, 225-230

74. ROUGEAUX O, BOURREL M, 1997

Maladie de Lyme

EMC Maladies Infectieuses ; vol 8-037-E-10, 8 p

75. RAGON B, HANSLIK T ET AL, 02/11/2000

Maladie de Lyme en France : 5 500 nouveaux cas par an diagnostiqués en médecine générale

Quot Med ; n° 6792, 1 p

76. BEYTOUT J, DABERTRAND C, ET AL, 2004

Corrèze et cantal : Haut lieu de la maladie de Lyme

Med mal inf ; vol 34

77. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE, 2006

Surveillance de la maladie de Lyme Réseau Limousin

Bulletin d'information n°2, texte disponible sur :

http://www.invs.sante.fr/surveillance/lyme/reseau_lyme_limousin.htm

78. BOUREE, RESENDE, 2006

Babésiose, une maladie grave transmise par les tiques.

La revue du prat ; vol n°734/735, 646-649

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



BON A IMPRIMER N° 138

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Marie VIDAL MELER (2006)

Deux premiers cas de babésiose humaine en Limousin :

Babesia divergens et *Babesia divergens-like*

RESUME

Depuis 1957, 41 cas de babésiose humaine ont été recensés à notre connaissance en Europe. Syndrome hémolytique fébrile, la babésiose est une maladie due au développement d'un hémoprotazoaire du genre *Babesia*. Plus de 80% des patients atteints sont aspléniques. La transmission s'effectue par morsure de tique, le genre *Ixodes ricinus* étant le plus représenté en Europe. Le diagnostic repose sur le frottis sanguin, la sérologie et la PCR pour la détermination de l'espèce. Bien que *Babesia divergens* soit l'espèce observée prédominante, de nouvelles espèces ont été récemment décrites comme *Babesia EU1* et *Babesia divergens-like*.

Nous avons décrit dans ce travail les deux premiers cas de babésiose humaine en Limousin. Ils ont concerné deux patients splénectomisés. Les espèces isolées ont été d'une part *Babesia divergens* et d'autre part *Babesia divergens-like* (premier cas décrit en France). Dans ces deux dossiers, l'évolution sous clindamycine et quinine a été favorable, sans nécessiter de recours à l'exsanguino-transfusion. Dans un cas, la quinine a pu être arrêtée précocement au quatrième jour de traitement sans conséquence délétère particulière.

Le caractère émergent de la babésiose en France et en Europe a été discuté. Il est lié à la présence et à l'extension de facteurs favorisants (présence du vecteur, développement des populations d'hôtes réservoirs : cervidés et bovins, modifications des modes de vie...).

Le traitement curatif repose sur l'association clindamycine / quinine précédée d'une exsanguino-transfusion en cas de formes sévères.

En l'absence de traitement préventif spécifique, nous pourrions proposer aux sujets splénectomisés une information simple sur le mode de transmission de la maladie, afin de réduire chez eux le risque de morsure de tique.

MOTS CLES

Babésiose humaine

Ixodes ricinus

Europe

Emergence

Babesia divergens

Traitement

Babesia divergens-like

DISCIPLINE

Médecine

ADRESSE DE L'UFR

2, rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES Cedex