

Les babésioses humaines.

1. Résumé.

Les babésioses sont des maladies infectieuses parasitaires dues à un hémoprotozoaire du genre *Babesia*. Le vecteur est une tique, l'homme en étant le plus souvent un hôte accidentel. La maladie, peu fréquente chez l'homme, est l'une des parasitoses les plus importantes dans le monde après les infections à *Trypanosoma*. Parmi \pm 100 espèces de *Babesia* décrites, seules quelques-unes sont reconnues comme pathogènes pour l'homme. Elles donnent des tableaux cliniques variables : des formes asymptomatiques à des formes avec défaillance multiviscérale. Le contraste qui existe entre les infections impliquant l'espèce *Babesia microti* prédominant aux USA et celles secondaires à *Babesia divergens* en Europe est important. Les premières sont responsables de cas relativement bénins avec cependant une létalité d'environ 5%. Les formes européennes, bien plus rares, surviennent surtout chez des patients splénectomisés sous la forme de tableaux mimant un paludisme grave. Leur taux de létalité de l'ordre de 40%. Cette infection peut être transmise par transfusion sanguine.

2. Historique.

Les *Babesia* sont les premiers parasites d'arthropodes reconnus comme pathogènes envers les vertébrés. En 1883, Smith et Kilbourne identifient des inclusions intraérythrocytaires piriformes au cours des épidémies saisonnières bovines de perte urinaire de sang (en fait, il s'agit d'hémoglobinurie). Les parasites prennent une forme particulière dans les globules rouges. Elle est à l'origine du terme de piroplasmose utilisé pour dénommer la parasitose chez les mammifères, qu'ils soient bovins, équins ou canins.

L'histoire de la babésiose humaine est plus récente, 1957 pour le premier cas décrit en Europe. Les autres observations datent de 1968 en Californie et plus récemment en Afrique et en Asie sous forme de cas isolés.

3. Epidémiologie.



- Aux USA, plus de 300 cas d'infections humaines ont été rapportées depuis 1968, date d'un premier cas survenu en Californie. Dans les années suivantes, deux principaux foyers endémiques ont été identifiés : Les îles de Rhodes Island dans l'état de New-York et celle de Nantucket dans l'Etat du Massachussets, zone historique de la *Nantucket fever*.

Actuellement, ils constituent encore des foyers endémiques les plus actifs du continent américain.

D'autres foyers d'endémie ont été identifiés dans les Etats du Connecticut, du Wisconsin et du Minnesota.

L'espèce *Babesia microti* est la plus souvent incriminée, de nouvelles espèces ont été décrites. Dès 1991, 6 cas de babésiose ont été recensés en Californie et dans l'Etat de Washington, la plupart avec une clinique grave.

En biologie moléculaire, les caractéristiques du parasite ont permis de rapprocher cette espèce (WA-1) de la forme canine californienne de la babésiose, proche de *B.microti* et dont l'hôte et le vecteur sont encore inconnus à ce jour.

Ces dernières années, des cas humains de parasites très proches morphologiquement et génétiquement de *B.divergens* dits « *B.divergens like* » ont été décrits.

MO-1 en est une espèce isolée en 1992 chez un patient originaire du Missouri.

Les cas décrits dans le Kentucky (similaire à *B.divergens* à 99,8%) en 2001 et dans l'Etat de Washington (similaire à *B.divergens* à 99,5%) en 2004 avaient une clinique particulièrement sévère.

- **En Europe**, le 1^{er} cas rapporté en 1957 est attribué à *B.bovis* (Doc Med Geogr Trop. 1957 Mar;9(1):11-6.).

Les cas (35) sont sporadiques : France (15), Irlande (4), Suède, Espagne, Portugal.

B.divergens est impliquée dans $\geq 70\%$ des cas, elle est ubiquitaire en Europe.

B.microti est aussi ubiquitaire en Europe dans les tiques. 1 seul cas d'infection à *B.microti* est rapporté en Europe, en coïnfection avec une borreliose.

EU-1, proche de *B.odocoilei*, parasite des cervidés, a été impliqué dans 2 cas d'infection humaine en Autriche et en Italie.

Selon K. Hunfeld, dans le sud-ouest de l'Allemagne :

En 1998, la séroprévalence humaine de la babésiose murine est de :

- $\pm 8\%$ dans la population générale
- 13 à 18% dans les populations à risque.

En 1999, pour l'ensemble de la population de la même région, la séroprévalence moyenne est de :

- 5,4% *B. microti*
- 3,6 %, *B. divergens*.

La séroprévalence envers *B.microti* dans une population vivant en zone d'endémie du parasite et du vecteur est de 1,5%, sans manifestation clinique, ni parasitémie détectable (Suisse 2002).

La séroprévalence envers *B.divergens* et *B.microti* dans 2 populations de 345 patients a été étudiée (Allemagne, 2002).

Population 1 : patients atteints de maladie de Lyme clinique ou sérologique et des patients mordus par une tique ;

Population 2 : donneurs de sang sains de la même région.

Résultats :

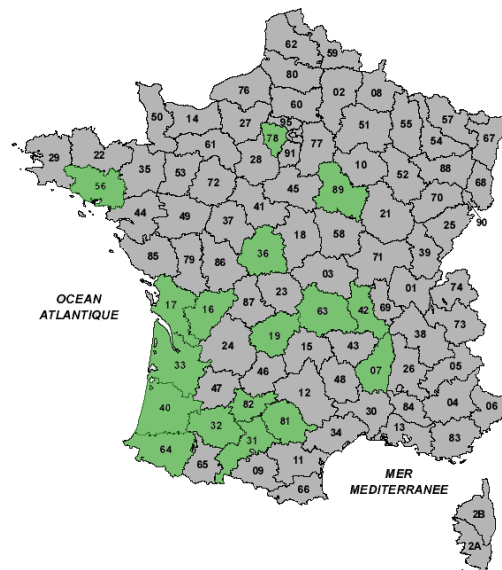
Séroprévalence <i>B.divergens</i> , <i>B.microti</i> .		Manifestation clinique
<i>Population 1</i>	<i>Population 2</i>	
11,5%	1,7%	Aucune
		Aucune

La Babésiose est-elle à nos portes ? Ou elle s'arrête à la frontière belge ?



- **En France.**

L'épidémiologie est liée à la présence de son vecteur (*Ixodes ricinus*) et aux méthodes d'élevage des bovins.



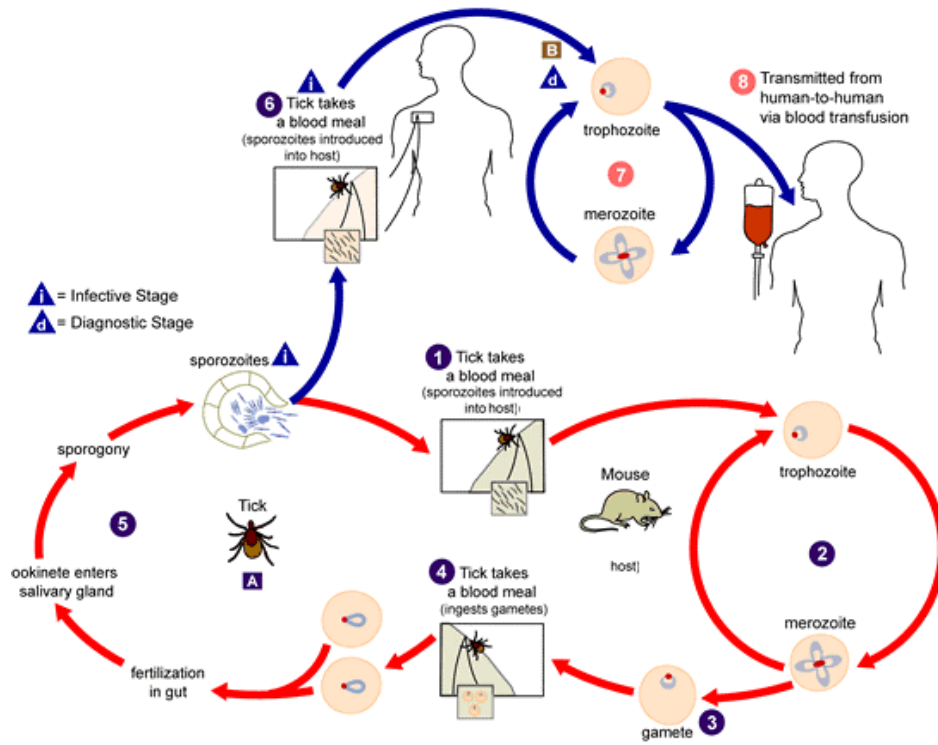
L'incidence de la babésiose bovine est faible ($\pm 0,4\%$), mais la séroprévalence asymptomatique est de 25 à 80% dans les zones d'endémie en début d'automne. Les cas humains surviennent pendant la période d'activité des tiques, de mai à octobre.

- **Reste du monde :**

Les cas de babésiose humaine rapportés sont sporadiques, alors que *Babesia spp.* est ubiquitaire sur tous les continents.

En région tropicale et subtropicale, *B.bovis* et *B.bigemina* représentent un obstacle économique majeur au développement de l'élevage bovin.

4. Cycle du parasite, caractérisation des espèces.



La caractérisation a longtemps été faite sur l'aspect morphologique des trophozoïtes intraérythrocytaires (une centaine d'espèces ont ainsi été décrites).

Actuellement, l'analyse moléculaire de l'ARN ribosomal 18s dont la séquence est particulièrement conservée au sein d'une espèce est devenue la méthode d'identification de référence.

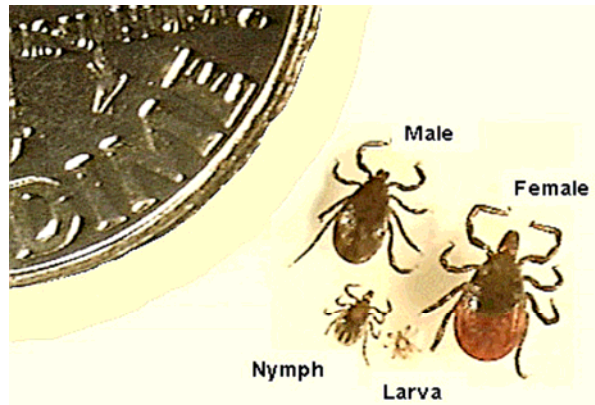
Il est probable que ces espèces jusque-là considérées comme différentes correspondent à une seule et même espèce, présentant des caractéristiques morphologiques différentes selon l'hôte.

Classiquement, la famille des Babesia est divisée en 2 sous-groupes :

	Taille du trophozoïte	Sous groupe
Petites Babesia	1 μ à 2,5 μ	<i>B.gibsoni</i> , <i>B.microti</i>
Grandes Babesia	2,5 μ à 5 μ	<i>B.divergens</i> , <i>B.bovis</i> , <i>B.canis</i>

5. Vecteurs.

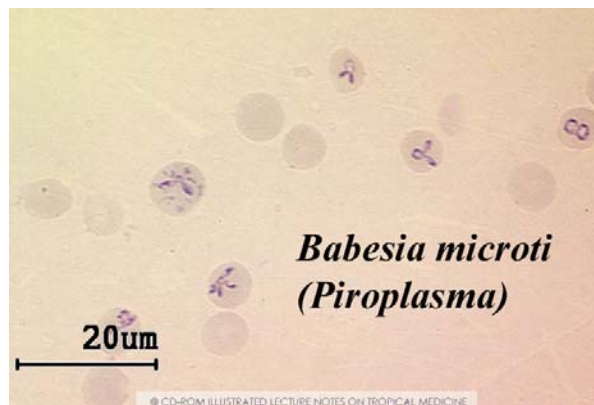
Les tiques appartiennent à la famille des Ixodidae (tiques dures) sont les seuls vecteurs connus des différentes espèces de Babesia.



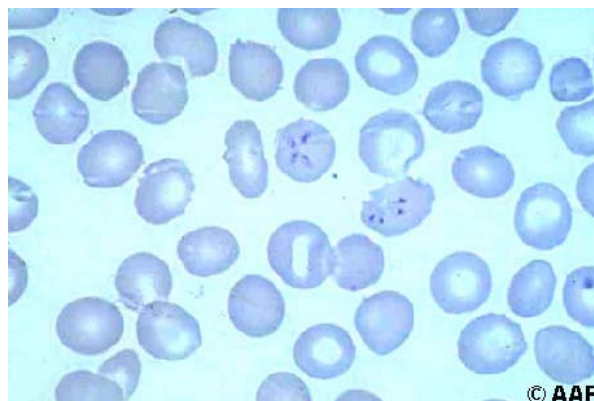
- Tiques vectrices de la babésiose humaine :
 1. *Ixodes ricinus* ⇨ *B.divergens* ⇨ bovins ⇨ Europe ⇨ Humain.
(*Ixodes ricinus* est aussi responsable de la maladie de Lyme et encéphalites à tiques)
 2. *Ixodes scapularis* ⇨ *B.microti* ⇨ rongeurs ⇨ USA ⇨ Humain.
- Vertébrés « réservoirs » :
 1. *B.microti* ⇨ rongeurs
 2. *B.divergens* ⇨ bovins.

6. Diagnostic.

- **Méthode de choix** : ♂ (**urgent !**) étude du frottis ♀ après coloration au May-Grunwald-Giemsa



⇨ Trophozoïtes intraérythrocytaires : uniques ou multiples, arrondis ou piriformes avec présence d'un noyau foncé périphérique, parfois formes en tétrade (Croix de



Malte)

⇒ Position (sub)centrale dans l'hématie

⇒ 1 à 4 μ Ø

⇒ Parasitémie :

0,1 ⇒ 20 % d'hématies infectées.

Splénectomisés : *B.microti* ⇒ 80 % d'hématies infectées.

B.divergens ⇒ 50 % d'hématies infectées.

👉 Ne pas confondre avec Plasmodium 👉

- **Inoculations parasitaires à des animaux** : elles sont très sensibles mais trop longues pour un diagnostic urgent.

👉 ⇒ 6 semaines ! 👉

- **Sérologie** : l'utilité est discutable, la sensibilité et la spécificité sont élevées, mais la séroconversion survient de 7 à 10 jours après le début de l'hémolyse ⇒ inadéquat pour un traitement en urgence d'un syndrome hémolytique! 👉
- **PCR** : elle convient pour l'identification exacte du parasite, mais quelle est son utilité en urgence ? Epidémiologie uniquement ! 👉

7. Clinique.

- Très variable selon : l'espèce de Babesia incriminée, le statut immunitaire, les comorbidités.

- Europe :

B.divergens : est responsable de 70% des cas et chez les splénectomisés dans 84% des cas !

L'infection est grave avec défaillance multiviscérale.

Aucun cas post-transfusionnel ou chez des patients HIV + n'a été décrit.

Début des symptômes = 1 – 3 semaines après la morsure de la tique.

1. Hémolyse intra vasculaire, urines rouges voire noires,
2. Fièvre importante > 40°C, frissons, sueurs profuses, lombalgies, céphalées, myalgies, douleurs abdominales, ictère orangé.
3. Hémoglobinémie < hémolyse ⇒ IRA (toxicité directe sur les tubules rénaux.)
Surcharge hydro-sodée ⇒ OPA.

Biologie : ↓ Hb à 7-8 g/100 ml, voire 4g/100mL, hémoglobine plasmatique > 50 g/L ; hémoglobinurie importante.

Mortalité : importante → 42% chez les patients splénectomisés.

- USA :

L'intensité clinique de la babésiose à *B.microti* est plus variable et moins sévère que les formes européennes.

Formes cliniques frustrées ⇒ inaperçues ⇒ sous-diagnostic de l'infection.

Incubation 1 à 6 semaines, syndrome grippal intermittent.

Examen clinique :

Pauvre, hépato-splénomégalie inconstante.

Manifestations cutanées : absentes sauf escarre d'inoculation.

- Formes graves en cas de :

⇒ Parasitémie $\geq 10\%$

⇒ Patients splénectomisés, immunodéprimés ou âgés

⇒ Coinfection avec Borrelia.

Une publication récente (2008) de babésiose chez des patients immunodéficients aux USA.

Krause PJ :

Persistent and relapsing babesiosis in immunocompromised patients.

Clin Infect Dis. 2008 Feb 1;46(3):370-6

Division of Infectious Diseases, Connecticut Children's Medical Center, and Department of Pediatrics, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut 06106, USA.

BACKGROUND: Human babesiosis is a tickborne malaria-like illness that generally resolves without complication after administration of atovaquone and azithromycin or clindamycin and quinine. Although patients experiencing babesiosis unresponsive to standard antimicrobial therapy have been described, the pathogenesis, clinical course, and optimal treatment regimen of such cases remain uncertain.

METHODS: Comparison of the immunologic status, clinical course, and treatment of 14 case patients who experienced morbidity or death after persistence of *Babesia microti* infection, despite repeated courses of antibabesial treatment, versus those of 46 control subjects whose infection resolved after a single course of standard therapy.

This retrospective case-control study was performed in southern New England, New York, and Wisconsin.

RESULTS: 100% case patients were immunosuppressed at the time of acute babesiosis, compared with <10% of the control subjects.

Most case patients experienced B cell lymphoma and were asplenic or had received rituximab before babesial illness.

The case patients were more likely than control subjects to experience complications, and 3 died.

*Resolution of persistent infection occurred in 11 patients after 2-10 courses of therapy, including administration of a final antimicrobial regimen for at least 2 weeks after *Babesia* were no longer seen on blood smear.*

CONCLUSIONS:

*Immunocompromised people who are infected by *B. microti* are at risk of persistent relapsing illness.*

Such patients generally require antibabesial treatment for ≥ 6 weeks to achieve cure, including 2 weeks after parasites are no longer detected on blood smear.

Et le risque transfusionnel dans tout cela ?



Il existe quelques rares « case reports »...aux USA.

⇒ A Cluster of Transfusion Associated Babesiosis Cases Traced to a Single Asymptomatic Donor (1999)

“6 individuals (1 adult, 1 child, and 4 neonates) were exposed to products from a single blood donation by an asymptomatic *Babesia*-infected donor. 3 of the 6 exposed patients became parasitemic. PCR testing, animal inoculation studies, and indirect immunofluorescent antibody testing were used to confirm the presence of *Babesia microti* in the donor's blood and to establish the presence of infection in 3 of the 6 recipients. The 3 infected recipients and 1 additional recipient were treated without incident.”

⇒ Babesiosis a rare and potentially fatal risk of blood transfusion Rajesh V. Babu, MD* and Gulshan Sharma, MBBS, MPH University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

“Of the 3 donors from whom the patient had received blood products on prior admission, 1 had positive serology for *B. microti*.” (⇒⇒ **Information post-don**
⇒⇒ **hemovigilance**)

“More judicious use of transfusion is advisable in order to limit the possibility of infections.

Better preventive strategies need to be implemented to protect both our blood supply and high-risk transfusion recipients.” (⇒⇒ **Questionnaire médical +++**)

⇒ Le parasite reste infectieux après 3 à 5 semaines de stockage à + 4°C

⇒ Le temps de doublement de la parasitémie est inférieur à 8 heures

8. Traitement.

Organisme	Adultes	Enfants
<i>Babesia microti</i>	Atovaquone 750 mg 2 fois/jour per os Azithromycine 600 mg/jour per os Pendant 7 à 10 jours	Atovaquone 40 mg/kg/jour per os Azithromycine 12 mg/kg/jour per os Pendant 7 à 10 jours
	<u>Ou</u> Quinine 8 mg/kg 3 fois/jour I.V. Clindamycine 600 mg 3 à 4 fois/jour per os ou IV Pendant 3 jours (en cas de formes plus graves à parasitémie ≥ 5%, ou vomissements)	<u>Ou</u> Quinine 25 mg/kg 3 fois/jour Clindamycine 20 à 40 mg/kg 3 fois/jour Pendant 3 jours (en cas de formes plus graves à parasitémie ≥ 5%, ou vomissements)
	* Echanges transfusionnels par exsanguino-transfusion ou érythrocytaphérèse (2 masses globulaires) si parasitémie ≥ 10%,	
<i>Babesia divergens</i> <i>MO-1, WA-1</i>	* Echanges transfusionnels par exsanguino-transfusion ou érythrocytaphérèse (2 masses globulaires) si parasitémie ≥ 10%,	
	Clindamycine 600 mg 4 fois/jour per os ou I.V. ± Atovaquone 750 mg 2 fois/jour per os	Clindamycine 20 à 40 mg/kg 3 fois/jour ± Atovaquone 40 mg/kg/jour per os

* Les échanges transfusionnels de globules rouges permettent l'élimination des débris cellulaires, des produits activés de la coagulation, des cytokines pro-inflammatoires TNF, IL3.

Remarques :

Babesia microti

L'Atovaquone est très efficace pour faire chuter la parasitémie, mais il faut faire attention à l'émergence de parasites résistants lorsqu'elle est utilisée en monothérapie.

Les indications de traitement ne sont pas toujours systématiques (formes spontanément résolutive, à discuter en fonction des symptômes)

Le coût du traitement Atovaquone + Azithromycine est élevé!

Babesia divergens

L'infection survient sur un terrain d'immunosuppression, avec un caractère suraigu de l'infection + un retard diagnostique (confusion possible avec le paludisme).

L'utilité de la quinine est contestée :

Absence de synergie avec la Clindamycine dans les modèles animaux.

Toxicité cardiaque (bradycardie avec allongement QT)

9. Conclusions.

Les Babesia sont transmises lors d'une morsure de tique.

Le caractère ubiquitaire des parasites et de ses vecteurs, la séroprévalence élevées dans le réservoir bovin font que les contacts entre B.divergens et l'homme sont très sous-estimés.

L'infection à B.divergens passe le plus souvent inaperçue chez le sujet immunocompétent car elle est peu symptomatique et les signes cliniques (grippe) sont peu spécifiques.

Il faut penser à cette infection chez les sujets splénectomisés, févreux, avec un ictère hémolytique : le traitement doit être instauré d'urgence.

Des mesures spécifiques existent : tenue vestimentaire protectrice, répulsifs, examen des vêtements et du corps après randonnée, extraction des tiques repérées dans les 24 heures. Elles sont destinées au grand public, et surtout aux splénectomisés. Elles doivent être observées lors d'activité dans des zones d'endémie et en période d'activité des tiques.

La babésiose est occasionnellement une maladie transmissible par transfusion sanguine.

⇒⇒ Le questionnaire médical avant le don de sang est primordial.

⇒⇒ L'information post-don fait partie de l'hémovigilance.

⇒⇒ Le médecin qui surveille la transfusion doit :

- Rappporter tout incident transfusionnel indésirable ou grave au responsable de la Banque de Sang Hospitalière (BSH).
- Effectuer les prélèvements nécessaires pour documenter la réaction transfusionnelle.

⇒⇒ Le responsable de la Banque de Sang Hospitalière (BSH) doit avertir le Centre de Transfusion Sanguine (CTS) ou l'Etablissement de Transfusion Sanguine (ETS) dans le cas où une poche de produit sanguin labile est incriminée dans la réaction transfusionnelle.

Source : Docteur Alain Alewaeters, Transfusion, mise à jour 03 mai 2008.