

## **CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 128

# **BABÉSIOSE CANINE EN FRANCE, ÉTUDE CLINIQUE ET EFFICACITÉ DE LA VACCINATION**

## **THÈSE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DE GEVIGNEY Léopold



**CAMPUS VÉTÉRINAIRE DE LYON**

Année 2023 - Thèse n° 128

**BABÉSIOSE CANINE EN FRANCE, ÉTUDE CLINIQUE  
ET EFFICACITÉ DE LA VACCINATION**

**THÈSE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
(Médecine – Pharmacie)

Et soutenue publiquement le 1er décembre 2023  
Pour obtenir le titre de Docteur Vétérinaire

Par

DE GEVIGNEY Léopold



## Liste des enseignants du Campus Vétérinaire de Lyon (20-03-2023)

Pr	ABITBOL	Marie	Professeur
Dr	ALVES-DE-OLIVEIRA	Laurent	Maître de conférences
Pr	ARCANGIOLI	Marie-Anne	Professeur
Dr	AYRAL	Florence	Maître de conférences
Pr	BECKER	Claire	Professeur
Dr	BELLUCO	Sara	Maître de conférences
Dr	BENAMOU-SMITH	Agnès	Maître de conférences
Pr	BENOIT	Etienne	Professeur
Pr	BERNY	Philippe	Professeur
Pr	BONNET-GARIN	Jeanne-Marie	Professeur
Dr	BOURGOIN	Gilles	Maître de conférences
Dr	BRUTO	Maxime	Maître de conférences
Dr	BRUYERE	Pierre	Maître de conférences
Pr	BUFF	Samuel	Professeur
Pr	BURONFOSSE	Thierry	Professeur
Dr	CACHON	Thibaut	Maître de conférences
Pr	CADORÉ	Jean-Luc	Professeur
Pr	CALLAIT-CARDINAL	Marie-Pierre	Professeur
Pr	CHABANNE	Luc	Professeur
Pr	CHALVET-MONFRAY	Karine	Professeur
Dr	CHANOIT	Gillaume	Professeur
Dr	CHETOT	Thomas	Maître de conférences
Pr	DE BOYER DES ROCHES	Alice	Professeur
Pr	DELIGNETTE-MULLER	Marie-Laure	Professeur
Pr	DJELOUADJI	Zorée	Professeur
Dr	ESCRIOU	Catherine	Maître de conférences
Dr	FRIKHA	Mohamed-Ridha	Maître de conférences
Dr	GALIA	Wessam	Maître de conférences
Pr	GILOT-FROMONT	Emmanuelle	Professeur
Dr	GONTHIER	Alain	Maître de conférences
Dr	GREZEL	Delphine	Maître de conférences
Dr	HUGONNARD	Marine	Maître de conférences
Dr	JOSSON-SCHRAMME	Anne	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	JUNOT	Stéphane	Professeur
Pr	KODJO	Angeli	Professeur
Dr	KRAFFT	Emilie	Maître de conférences
Dr	LAABERKI	Maria-Halima	Maître de conférences
Dr	LAMBERT	Véronique	Maître de conférences
Pr	LE GRAND	Dominique	Professeur
Pr	LEBLOND	Agnès	Professeur
Dr	LEDOUX	Dorothee	Maître de conférences
Dr	LEFEBVRE	Sébastien	Maître de conférences
Dr	LEFRANC-POHL	Anne-Cécile	Maître de conférences
Dr	LEGROS	Vincent	Maître de conférences
Pr	LEPAGE	Olivier	Professeur
Pr	LOUZIER	Vanessa	Professeur
Dr	LURIER	Thibaut	Maître de conférences
Dr	MAGNIN	Mathieu	Maître de conférences
Pr	MARCHAL	Thierry	Professeur
Dr	MOSCA	Marion	Maître de conférences
Pr	MOUNIER	Luc	Professeur
Dr	PEROZ	Carole	Maître de conférences
Pr	PIN	Didier	Professeur
Pr	PONCE	Frédérique	Professeur
Pr	PORTIER	Karine	Professeur
Pr	POUZOT-NEVORET	Céline	Professeur
Pr	PROUILLAC	Caroline	Professeur
Pr	REMY	Denise	Professeur
Dr	RENE MARTELLET	Magalie	Maître de conférences
Pr	ROGER	Thierry	Professeur
Dr	SAWAYA	Serge	Maître de conférences
Pr	SCHRAMME	Michael	Professeur
Pr	SERGENTET	Delphine	Professeur
Dr	TORTEREAU	Antonin	Maître de conférences
Dr	VICTONI	Tatiana	Maître de conférences
Dr	VIRIEUX-WATRELOT	Dorothee	Chargé d'enseignement contractuel
Pr	ZENNER	Lionel	Professeur



# Remerciements

**À monsieur le Professeur François Cotton,**

*De l'UFR médecine Lyon Est Claude Bernard,*

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse, mes hommages respectueux.

**À monsieur le Professeur Lionel Zenner,**

*De VetagroSup, campus vétérinaire de Lyon,*

Pour votre confiance et pour l'encadrement tout le long de ce travail. Pour votre implication auprès des autres écoles afin de faire reconnaître notre thèse et son intérêt, mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance.

**À madame la Professeure Florence Ayrat,**

*De VetagroSup, campus vétérinaire de Lyon,*

Pour votre aide précieuse lors de l'élaboration du protocole de notre étude et pour me faire l'honneur de prendre part au jury de notre thèse, mes sincères remerciements.





# Table des matières

Liste des annexes .....	11
Liste des figures .....	13
Liste des tableaux .....	15
Liste des abréviations .....	17
Introduction .....	19
Première partie : synthèse bibliographique .....	21
I La babésiose canine .....	23
A. Les protozoaires du genre <i>Babesia</i> .....	23
1) Découverte .....	23
2) Classification .....	23
3) Morphologies.....	24
4) Cycles évolutifs.....	25
B. Epidémiologie .....	27
1) Modes de transmissions .....	27
2) Distribution spatio-temporelle en France.....	32
3) Evolution.....	34
4) Profils de chiens à risque .....	34
C. Pathogénie.....	34
1) Babésiose non compliquée .....	35
2) Babésiose compliquée.....	36
D. Etude clinique .....	37
1) Signes cliniques .....	38
2) Anomalies de laboratoire .....	39
E. Pronostic .....	40
1) Facteurs cliniques.....	40
2) Marqueurs biochimiques.....	40
F. Diagnostic spécifique.....	41
1) Frottis sanguin .....	41
2) Sérologie.....	41
3) PCR.....	42
G. Lutte .....	42
1) Traitements étiologiques .....	42
2) Prophylaxie.....	43
II Vaccination contre la babésiose canine et efficacité.....	47
A. Notion d'efficacité d'un vaccin .....	47
1) Définition de l'efficacité vaccinale .....	47
2) Etudes employées pour les calculs d'efficacité .....	47
3) Notion de « burden of illness ».....	49
B. Vaccination antiparasitaire .....	50
1) Immunité antiparasitaire .....	50
2) Technologies utilisées .....	51
3) Difficultés de développement.....	52

C.	Vaccination contre la babésiose canine .....	53
1)	Généralités sur les données actuelles .....	53
2)	Pouvoir immunogène des antigènes parasitaires solubles .....	55
3)	Essais cliniques de vaccinations .....	56
Seconde partie : étude clinique de la babésiose canine et efficacité de la vaccination ..		61
I	Introduction .....	63
II	Matériels et méthodes .....	63
A.	Choix du type d'étude .....	63
B.	Populations cibles et sources .....	63
C.	Protocole.....	64
1)	Recrutement des cas.....	64
2)	Critères d'inclusions.....	64
3)	Critères d'exclusions .....	64
4)	Ethique .....	66
D.	Observations .....	67
1)	Données anamnestiques.....	67
2)	Données cliniques .....	67
E.	Analyse des résultats .....	68
III	Résultats.....	69
A.	Etude clinique .....	69
1)	Description de la population .....	69
2)	Symptômes.....	74
3)	Paramètres hématologiques .....	76
4)	Evolution.....	77
B.	Efficacité de la vaccination.....	78
1)	Description des groupes.....	78
2)	Effet de la vaccination sur les paramètres hématologiques à l'admission .....	78
3)	Effet de la vaccination sur le score clinique à l'admission .....	80
4)	Effet de la vaccination sur l'évolution de la maladie .....	80
IV	Discussion.....	81
A.	Recherche de biais.....	81
1)	Biais de sélection.....	81
2)	Biais de mesures.....	82
B.	Apports de l'étude clinique.....	83
1)	Saisonnalité.....	83
2)	Profils des chiens atteints.....	83
3)	Symptômes.....	84
4)	Hémogrammes .....	84
5)	Evolution.....	84
C.	Intérêts de la vaccination .....	85
Conclusion générale .....		87
Bibliographie .....		89
Annexes .....		97





## Liste des annexes

- Annexe 1 : exemple de compte rendu médical au CHUV VetagroSup..... 97
- Annexe 2 : tableau de répartition des races selon le format.....99



## Liste des figures

Figure 1: microphotographie d'une grande Babesia sur un frottis sanguin de chien .....	25
Figure 2: cycle évolutif des protozoaires du genre Babesia.....	27
Figure 3: trois genres différents de tiques en vue dorsale.....	29
Figure 4: cycle évolutif triphasique (type D.reticulatus).....	30
Figure 5: Tique femelle adulte du genre Ixodes à l'affût .....	31
Figure 6: Taux d'incidence annuel de la babésiose canine en France en 2010 .....	33
Figure 7: cinétique de l'hématocrite lors d'une infection à B.canis.....	35
Figure 8: corrélation entre la charge sanguine en APS et la diminution de l'hématocrite .....	57
Figure 9 : corrélation entre le score clinique moyen et la baisse d'hématocrite .....	58
Figure 10 : schéma de l'étude .....	66
Figure 11: carte de la distribution géographique des 142 cas de babésioses.....	70
Figure 12 : distribution annuelle des cas.....	71
Figure 13 : répartition des cas selon les mois de l'année.....	72
Figure 14 : histogramme de répartition de l'âge des animaux.....	73
Figure 15 : symptômes rapportés et leur fréquences associées .....	75
Figure 16 : diagramme en boîte à moustache des températures rectales à l'admission	75
Figure 17 : diagrammes en boîtes à moustaches des paramètres hématologiques des cas étudiés .....	76
Figure 18 : diagrammes en boîtes à moustaches des distributions des paramètres hématologiques dans chaque groupe.....	79
Figure 19 : diagramme en boîtes à moustaches des scores cliniques à l'admission selon le groupe.....	80
Figure 20 : lien entre l'hématocrite et le score clinique à l'admission .....	85



## Liste des tableaux

Tableau I: espèces de Babesia du chien .....	24
Tableau II : principaux signes cliniques de la babésiose aigue à B.canis .....	38
Tableau III: probabilité de survie selon les valeurs de créatininémie et phosphatémie. .	41
Tableau IV: deux protocoles de traitements des petites Babesia.....	43
Tableau V: vaccins vétérinaires contre des parasites disponibles en France en 2023...	53
Tableau VI : grille de notation pour le calcul du score clinique.....	68
Tableau VII : principales races de chiens rencontrées et répartition dans chaque catégorie de formats.....	73
Tableau VIII : description des groupes témoin et vacciné .....	78
Tableau IX : nombres et taux d'hospitalisations, de transfusions, de complications et de mortalité dans chaque groupe.....	81



## Liste des abréviations

- ADN : acide désoxyribonucléique
- AMM : autorisation de mise sur le marché
- APS : antigènes parasitaires solubles
- BID : bis in die = deux fois par jour
- BOI : burden of illness
- CIVD : coagulation intravasculaire disséminée
- ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay
- EV : efficacité vaccinale
- *G.espèce* : *Genre.espèce*
- IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%
- IFAT : indirect fluorescence antibody technique
- IgM : immunoglobuline M
- IM : intramusculaire
- IRA : insuffisance rénale aigue
- IV : intraveineuse
- NFS : numération et formule sanguine
- OR : odds ratio
- PCR : polymerase chain reaction
- PO : per os = voie orale
- RCP : résumé des caractéristiques du produit
- SC : sous cutanée
- SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue
- Se : sensibilité
- SID : semel in die = une fois par jour
- SIRS : syndrome inflammatoire à réponse systémique
- SNC : système nerveux central
- Sp : spécificité
- TID : ter in die = trois fois par jour



## Introduction

La babésiose est une hémoparasitose causée par des protozoaires du genre *Babesia* essentiellement transmis par les morsures de tiques. Le chien est une espèce sensible à cet agent pathogène. Plusieurs espèces de *Babesia* sont présentes à travers le monde avec chacune leur degré de virulence. En France, *Babesia canis* est prépondérante et responsable notamment de formes aiguës caractérisée par une anémie hémolytique avec parfois des complications pouvant entraîner la mort de l'animal. La lutte contre cette maladie se fait principalement par des traitements acaricides préventifs, permettant de tuer les tiques vectrices avant qu'elles ne transmettent le protozoaires. Pour améliorer la protection contre *Babesia canis*, des vaccins sous unités ont été développés utilisant des antigènes parasitaires solubles. Ces vaccins et leur efficacité sont controversés dans la médecine vétérinaire, leur efficacité étant régulièrement remise en question.

Notre travail propose un état des lieux bibliographiques sur la babésiose canine puis sur la vaccination contre les maladies parasitaires dont la babésiose. Dans un second temps, grâce à une étude rétrospective de cas de babésioses canines, nous décrirons les aspects cliniques de cette maladie. Nous évaluerons ensuite l'efficacité de la vaccination en utilisant des critères cliniques.



## **Première partie : synthèse bibliographique**



# I La babésiose canine

---

## A. Les protozoaires du genre *Babesia*

### 1) Découverte

La première description des *Babesia* remonte à 1888 et est attribuée au médecin et microbiologiste roumain Victor Babes (1). Il observe au microscope des microorganismes à l'intérieur de globules rouges de bovins présentant de la fièvre et une hémoglobinurie. En 1893 aux Etats Unis, Smith et Kilborne nomment un parasite similaire *Pyrosoma bigeminum* et démontrent que sa transmission aux troupeaux se fait par l'intermédiaire des tiques. La même année, Starcovici propose des nomenclatures pour trois espèces identifiées : *Babesia bovis*, *Babesia ovis* et *Babesia bigemina*.

La première observation d'une *Babesia spp.* chez le chien est faite en 1895 par les vétérinaires italiens Piana et Galli-Valerio sur un chien de chasse (2).

### 2) Classification

#### a) Genre

Les protozoaires du genre *Babesia* sont souvent regroupés avec ceux du genre *Theileria*, sous le terme générique de piroplasmies (3). Ces derniers diffèrent des *Babesia* par leur mode d'infection. Les *Babesia* infectent uniquement les globules rouges chez leurs hôtes intermédiaires tandis que les *Theileria* ont une première phase d'infection non érythrocytaire (1). Il ne sera question dans ce travail que des babésioses vraies, autrement dit, que des infections à *Babesia spp.*

La place des *Babesia* dans la classification du vivant est donnée comme suit (4) :

- Domaine : Eucaryotes
- Embranchement : Apicomplexa
- Ordre : Piroplasmida
- Famille : Babesiidae
- Genre : *Babesia*

Il est intéressant de noter la proximité dans la classification, du genre *Babesia* avec le genre *Plasmodium* de l'ordre des Haemosporidae. Certains protozoaires du genre *Plasmodium*, vectorisés par les femelles anophèles, sont des agents responsables du paludisme (ou malaria) qui est une maladie d'intérêt majeur en médecine humaine.

#### b) Espèces

Au sein du genre *Babesia*, une vingtaine d'espèces est principalement décrite à travers le monde (5, 6). Ces espèces sont généralement spécifiques d'un hôte et d'un vecteur

particulier (3). Cependant cette spécificité n'est pas absolue. Par exemple, des cas humains d'infections à *Babesia microti* sont décrits bien que l'hôte principal soit le rongeur (5).

Chez le chien, sept espèces sont décrites, dont quatre présentes en Europe (7). Elles sont précisées dans le tableau I. *Babesia canis*, *Babesia vogeli* et *Babesia rossi* étaient autrefois considérées comme trois sous espèces de *Babesia canis* (8) mais depuis 1999, elles sont considérées comme trois espèces distinctes (9). Cependant, les deux nomenclatures sont toujours retrouvées dans la littérature actuelle.

Tableau I: espèces de *Babesia* du chien

Espèce	Taille	Vecteur	Répartition géographique
<i>Babesia canis</i>	3-5,5 µm	<i>Dermacentor reticulatus</i>	Europe
<i>Babesia vogeli</i>	3-5,5 µm	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	Mondiale
<i>Babesia rossi</i>	3-5,5 µm	<i>Haemaphysalis elliptica</i>	Afrique du Sud
<i>Babesia sp.</i> (ou <i>coco</i> )	3-5,5 µm	inconnu	États-Unis
<i>Babesia gibsoni</i>	<3 µm	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	Asie ++, États-Unis, Europe
<i>Babesia vulpes</i>	<3 µm	<i>Ixodes hexagonus</i>	Europe
<i>Babesia conradae</i>	<3 µm	<i>Dermacentor variabilis</i>	États-Unis

### 3) Morphologies

#### a) Tailles

Les *Babesia* sont classées en deux catégories, relativement à la taille des hématies sur un frottis sanguin (3) :

- Grandes *Babesia* : d'une longueur comprise entre 3 et 5,5 µm. Le protozoaire est plus grand que le rayon de l'hématie qui la contient. *B.canis*, *B.vogeli*, *B.rossi* et *B.sp.* sont des grandes *Babesia*.
- Petites *Babesia* : d'une longueur inférieur à 3 µm. Le protozoaire est plus petit que le rayon de l'hématie qui la contient. *B.gibsoni*, *B.vulpes* et *B.conradae* sont des petites *Babesia*.

#### b) Formes

Plusieurs formes peuvent être observées dans les globules rouges d'un frottis sanguin coloré. La forme observée dépend de la phase de multiplication dans laquelle la *Babesia* se trouve :

- La forme la plus connue et la plus répandue et celle dite « en poire ». Cette forme avec une extrémité ronde et l'autre pointue est à l'origine du terme piroplasma (forme en poire = piriforme).
- La forme bigémisée rassemble deux *Babesia* par leur extrémité pointue.

- La forme plurigémminée est la somme de plusieurs formes bigémminées au sein d'une même hématie.
- Enfin, il existe tout un spectre d'autres formes plus ou moins rondes ou allongées, ce qui rend parfois le diagnostic difficile.

Cependant, toutes les formes possèdent une vacuole centrale et une périphérie dense composée de chromatine. Leur centre apparaît donc optiquement vide et leurs bords colorés. Une microphotographie d'une grande *Babesia* est présentée en figure 1.

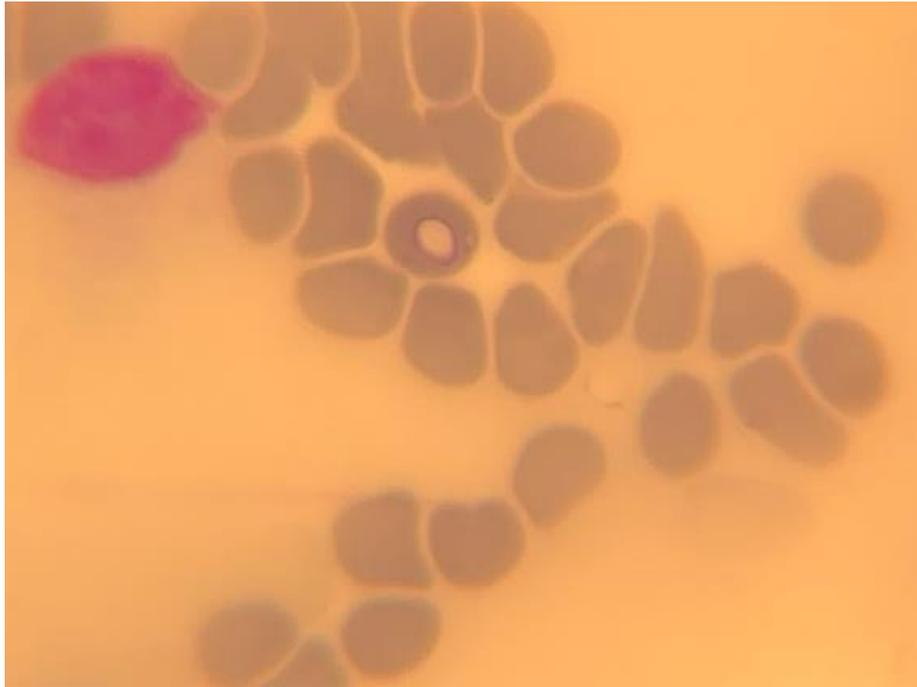


Figure 1: microphotographie d'une grande *Babesia* sur un frottis sanguin de chien coloré au Diff Quick®  
[source : Léopold DE GEVIGNEY]

#### 4) Cycles évolutifs

Le cycle de reproduction des *Babesia* nécessite deux hôtes obligatoires, c'est un cycle dixène. Ces deux hôtes sont la tique et le chien. La tique est l'hôte définitif car c'est dans celle-ci qu'a lieu la reproduction sexuée des protozoaires. Le chien lui est l'hôte intermédiaire (1, 3).

##### a) Chez le chien

Le chien est contaminé au cours du repas sanguin d'une tique infectée fixée sur celui-ci. Les sporozoïtes infectieux libérés par les glandes salivaires de la tique intègrent la microcirculation et pénètrent dans les érythrocytes grâce à leurs complexes apicaux. A l'intérieur des érythrocytes, les sporozoïtes évoluent en mérozoïtes puis en trophozoïtes avant de se reproduire par multiplication asexuée. C'est au cours de ces divisions binaires qu'il est possible d'observer des formes bi ou plurigémminées sur un frottis sanguin. Vient

ensuite l'hémolyse qui entraîne la libération des trophozoïtes dans le courant circulatoire. Ces derniers vont rapidement parasiter d'autres érythrocytes. La dernière forme d'évolution du parasite dans le chien est le gamonte, c'est la forme qui permet de poursuivre le cycle une fois ingérée par la tique. Cette forme se retrouve dans le sang après une période prépatente de sept à quatorze jours (3).

#### b) Chez la tique

Lorsqu'une tique se fixe sur un chien parasité, elle ingère les formes gamontes et également les trophozoïtes. Les trophozoïtes meurent rapidement et seuls les gamontes peuvent poursuivre le cycle dans le tube digestif de la tique, siège de la reproduction sexuée des *Babesia*. Les gamontes s'appairent par paires et fusionnent, formant des zygotes. Ces zygotes se divisent et forment des sporokinètes mobiles qui vont migrer dans différents organes de la tique, dont les glandes salivaires. Dans les glandes salivaires, les sporokinètes évoluent enfin en sporozoïtes infectieux. La tique peut donc, au cours d'un nouveau repas sanguin sur un autre chien, infecter celui-ci et être à l'origine d'un nouveau cycle. De plus, la transmission des *Babesia* chez la tique est dite transstadiale et transovarienne. Lorsqu'une tique infectée mue, son nouveau stade est lui aussi infecté et lorsqu'une tique femelle infectée pond, les larves issues de ses œufs le sont aussi. Ce mode de transmission permet une multiplication exponentielle des tiques infectées.

La contamination des tiques naïves par certains agents pathogènes pourrait également se produire sans que ceux-ci soient sous formes circulantes dans le sang de l'hôte. Ce phénomène appelé « co-feeding » peut survenir lorsqu'une tique non contaminée prend un repas sanguin simultanément et à faible distance d'une tique infectée (10). La transmission d'un agent pathogène peut alors être possible localement par la microcirculation sans que l'animal hôte ne soit encore infecté. Ce mécanisme a été démontré pour certains agents pathogènes vectorisés par les tiques comme la maladie de Lyme mais pas encore dans le cas de la babésiose (11).

Le schéma du cycle évolutif des *Babesia* est présenté en figure 2 (3).

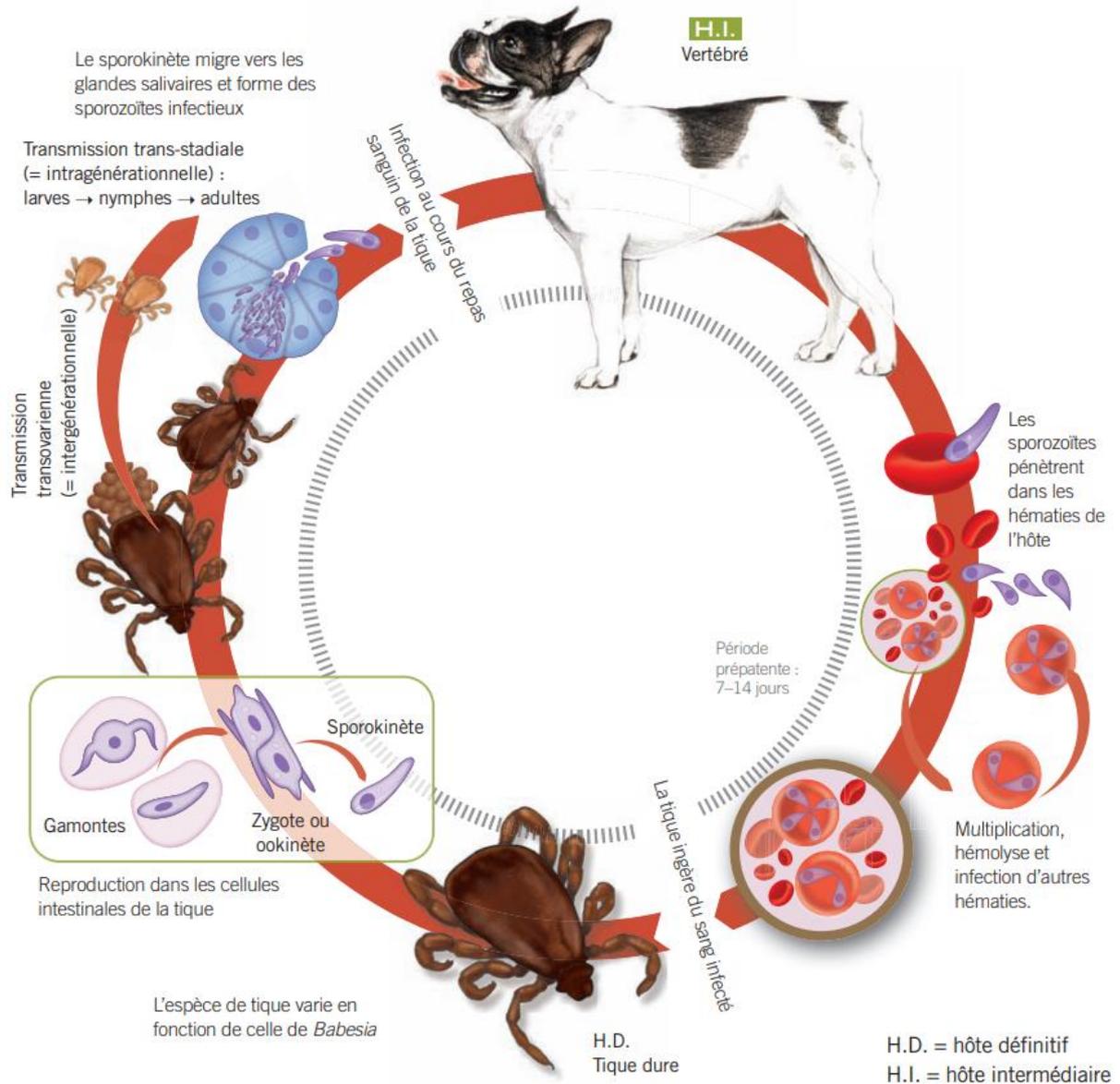


Figure 2: cycle évolutif des protozoaires du genre *Babesia* [source : (3)]

## B. Epidémiologie

### 1) Modes de transmissions

#### a) Les tiques

Les tiques représentent le principal mode de transmission de la babésiose et également les seuls vecteurs des protozoaires du genre *Babesia* (12). L'épidémiologie de la babésiose est donc étroitement liée à celle des tiques.

### (i) Classification

Les tiques vectrices de *Babesia* sont des acariens appartenant tous à la famille des Ixodidés (4). Elles sont appelées couramment « tiques dures », par opposition aux « tiques molles » appartenant elles à la famille des Argasidés. La place des Ixodidés dans la classification du vivant est donnée comme suit :

- Domaine : Eucaryotes
- Royaume : métazoaires
- Sous-classe : Acariens
- Ordre : Ixodida
- Famille : Ixodidés

Les principaux genres de la famille des Ixodidés sont *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Ixodes*, *Haemaphysalis*, *Amblyomma* et *Hyalomma*. Les tiques sont présentes partout dans le monde. En France, l'espèce la plus répandue est *Ixodes ricinus* (13). Chaque espèce de *Babesia* n'est portée que par une seule espèce de tique et réciproquement. Le tableau I présente le lien entre les espèces de *Babesia* et leur vecteur respectif.

### (ii) Caractéristiques morphologiques

Les tiques sont des acariens, leur corps est composé de deux extrémités (3). L'extrémité antérieure ou gnathosoma, est assimilable à la tête de la tique. L'extrémité postérieure, plus grande, est l'idiosoma et correspond à un thoracoabdomen. La face ventrale de celui-ci porte les orifices génitaux, anaux et respiratoires de la tique. La face dorsale présente un bouclier cuticulaire protecteur ou scutum. Ce scutum est le principal élément de dimorphisme sexuel chez les tiques dures. Chez le mâle celui-ci recouvre l'ensemble de la face dorsale de l'idiosoma tandis qu'il ne le recouvre que partiellement chez la femelle.

L'idiosoma est aussi le lieu d'insertion des quatre paires de pattes de la tique (3 paires chez la larve). Chaque patte est composée de six segments appelés articles. L'article distal de chaque patte ou tarse, porte une paire de griffes et un organe adhésif permettant à la tique de grimper sur son hôte. Les deux tarses de la première paire de patte possèdent en plus un organe sensoriel, appelé organe de Haller, sensible aux CO<sub>2</sub> et aux vibrations. Cet organe permet aux tiques à l'affût de détecter leur hôtes.

Les tiques mesurent, selon les stades, de 0,5 à 1 mm pour les larves, et de 5 à 10 mm pour les adultes. La femelle gorgée après un repas sanguin peut atteindre 30 mm. Des photographies de tiques adultes sont présentées en figure 3 (13).



Figure 3: trois genres différents de tiques en vue dorsale. De gauche à droite *Ixodes*, *Dermacentor* et *Ripicephalus*. [source : (13)]

### (iii) Biologie

Les tiques sont des ectoparasites temporaires qui se nourrissent du sang de leurs hôtes par telmophagie. Chaque espèce de tiques et chaque stade évolutif possède ses propres compatibilités d'environnement et d'hôtes (14). Par exemple, les tiques du genre *Dermacentor* et *Ixodes* sont hygrophiles et exophiles tandis que le genre *Ripicephalus* est xérophile et endophile (3). La densité des tiques par surface, la disponibilité d'hôtes et la capacité de survie des œufs sont autant de facteurs qui conditionnent leur cycle évolutif. La longévité des tiques dans le milieu extérieur est variable mais elle peut être de plusieurs années (15). Certaines espèces de tiques se nourrissent sur un petit spectre d'hôte, comme *R.sanguineus* qui a un tropisme sélectif pour le chien. D'autres comme *I.ricinus* sont ubiquistes et peuvent parasiter plusieurs espèces différentes.

L'activité des tiques est saisonnière dans les régions continentales avec une diapause en hiver de durée variable selon les conditions climatiques (13). Leur période d'activité la plus importante est biphasique et s'étend de mars à octobre avec un épisode moins intense en été. Cependant, en France, des tiques peuvent être retrouvées toute l'année, surtout en cas d'hiver doux. Les tiques alternent des phases de vies libres et des phases parasitaires. Chaque phase est séparée de la précédente par un repas sanguin. Toutes les tiques évoluent donc selon le même schéma : larve → nymphe → adulte. Le passage d'un stade à un autre peut se faire sur l'hôte ou au sol. Par exemple, le cycle de *D.reticulatus* est triphasique car chaque phase parasitaire est séparée par une phase de vie libre au sol. Au contraire, le cycle de *R.microplus* est monophasique car toutes les mues se déroulent sur le même hôte. Un exemple de cycle triphasique est présenté en figure 4. L'accouplement des tiques a lieu en général sur l'hôte. La femelle fécondée doit ensuite

prendre un repas sanguin pour permettre le développement des œufs. Le nombre d'œufs pondus est de l'ordre du millier (15).

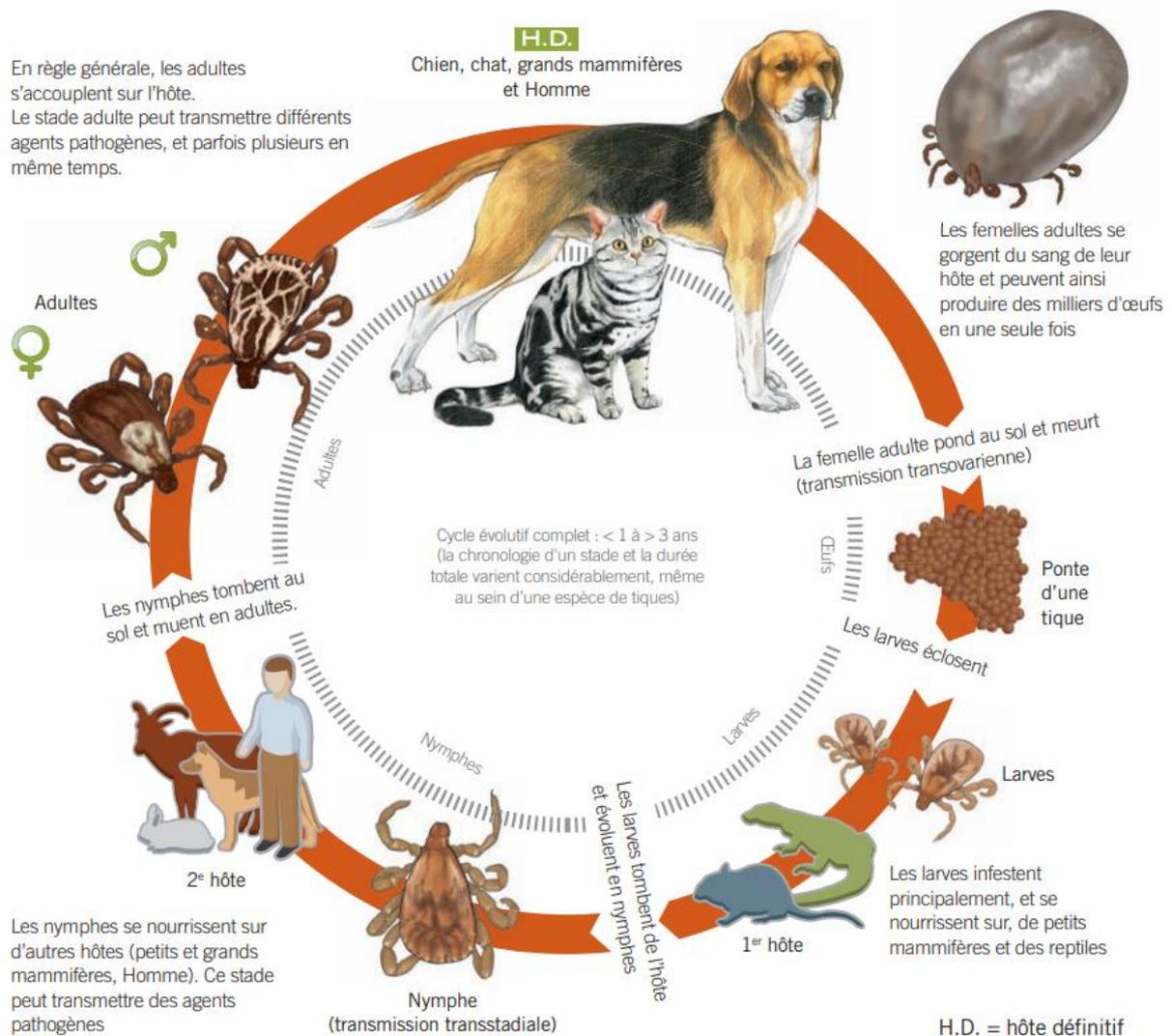


Figure 4: cycle évolutif triphasique (type *D.reticulatus*) [source : (3)]

#### (iv) Transmission de *Babesia* lors d'un repas sanguin

Les tiques représentent les plus importants vecteurs de maladies en terme de santé humaine et animale confondues dans les pays tempérés (13). Elles peuvent transmettre de nombreux virus, bactéries ou parasites dont les *Babesia*. C'est au cours d'un repas sanguin que la transmission des *Babesia* peut survenir. Après avoir grimpé sur un chien (figure 5), la tique peut passer quelques heures à chercher une zone de peau fine où se fixer. Elle utilise ensuite une de ses pièces buccales, l'hypostome pour percer l'épiderme et ainsi se fixer sur son hôte. S'en suit la sécrétion d'un cément par les glandes salivaires qui participe à la fixation. Le repas sanguin vient ensuite et est divisé en une phase sécrétoire de préparation d'environ trois jours puis d'une phase d'ingestion rapide où le poids de la tique augmente considérablement. La durée moyenne du repas est comprise entre trois et sept jours et elle est plus longue pour les femelles adultes que pour les

nymphes et les larves. La transmission de sporozoïtes infectieux de *Babesia* peut survenir après leur activation dans les glandes salivaires après le début du repas sanguin, soit en moyenne 48 à 96 heures après la fixation sur le chien. Ce délai de transmission est relativement long par rapport à d'autres agents pathogènes transmis par les tiques comme certains virus qui peuvent être inoculés après seulement 15 minutes de fixation (3).



Figure 5: Tique femelle adulte du genre *Ixodes* à l'affût [source : (3)]

#### b) Autres modes de transmission

Les morsures de tiques ne sont pas le seul moyen pour un chien de contracter une babésiose. Des modes d'infection horizontaux et verticaux sont également possibles même s'ils sont rares.

##### (i) Transmission par la morsure de chien

Une forte prévalence de *B.gibsoni* a été mise en évidence aux Etats-Unis chez des chiens de race American pitt bull terrier ayant récemment été mordus par un autre chien (16). Le même constat a été fait au Japon chez des chiens de race tosa inu (17). Il semblerait donc que *B.gibsoni* puisse se transmettre horizontalement par morsure.

### (ii) Transmission verticale

Le mode de transmission verticale, de la mère aux chiots a été étudié expérimentalement pour la première fois en 2005 (18). Une chienne gestante avait été infectée par une souche de *B.gibsoni* qui avait été identifiée chez les chiots après la mise bas. La démonstration avait également mis en évidence que la transmission était faite de manière transplacentaire et non transmammaire. Depuis, des cas de transmission verticale de *B.vulpes* et *B.canis* ont également été publiés (19).

### (iii) Transmission lors de transfusion

Un chien recevant du sang de la part d'un donneur atteint d'une babésiose peut lui aussi développer la maladie. Ce cas de figure est assez rare et peu documenté pour toutes les espèces de *Babesia* mais néanmoins possible. En 2003 aux Etats-Unis, un cas a été rapporté, décrivant une transmission de *B.gibsoni* entre deux chiens par le biais d'une transfusion sanguine (20). La correspondance entre la souche du receveur et du donneur avait été établie par analyse PCR (polymerase chain reaction). Le donneur était porteur asymptomatique du parasite. Ce mode de contamination témoigne de l'importance de rechercher systématiquement les maladies vectorielles chez les animaux donneurs.

## 2) Distribution spatio-temporelle en France

### a) Répartition géographique

En France métropolitaine, *B.canis* et *B.vogeli* sont les deux principales espèces présentes (7). La babésiose canine est donc étroitement liée à l'épidémiologie de *D.reticulatus* et *R.sanguineus*. La maladie est rencontrée sur l'ensemble du territoire mais certaines régions sont plus touchées. En 2010, le taux d'incidence annuel a été estimé à 1,07 % toutes espèces confondues, avec des variations allant de 0.01 % à 16.05 % (21). Les régions du sud-ouest, le centre, l'est et la région parisienne semblent être particulièrement atteintes. Une carte présentant les taux d'incidence en 2010 par département est présentée en figure 6.

*B.canis* est la principale espèce présente en France et elle est rencontrée sur presque tout le territoire sauf en région méditerranéenne. A l'inverse, *B.vogeli* est rencontrée exclusivement dans le bassin méditerranéen, zone d'enzootie de *R.sanguineus* à cause de son climat (7). Ces données de distribution sont cependant très imprécises à petite échelle. En effet, la répartition et l'activité des tiques sont multifactorielles et biotope dépendantes (22). Il est donc très difficile d'estimer localement le risque parasitaire lié à la babésiose. Enfin, en ce qui concerne *B.vulpes* et *B.gibsoni*, aucune publication à ce jour ne communique d'informations précises sur leur répartition et prévalence en France. Des cas sont décrits mais en trop faible nombre pour que des statistiques puissent être avancées (7,21,22). Leur importance relative est donc très faible après *B.canis* et *B.vogeli*.

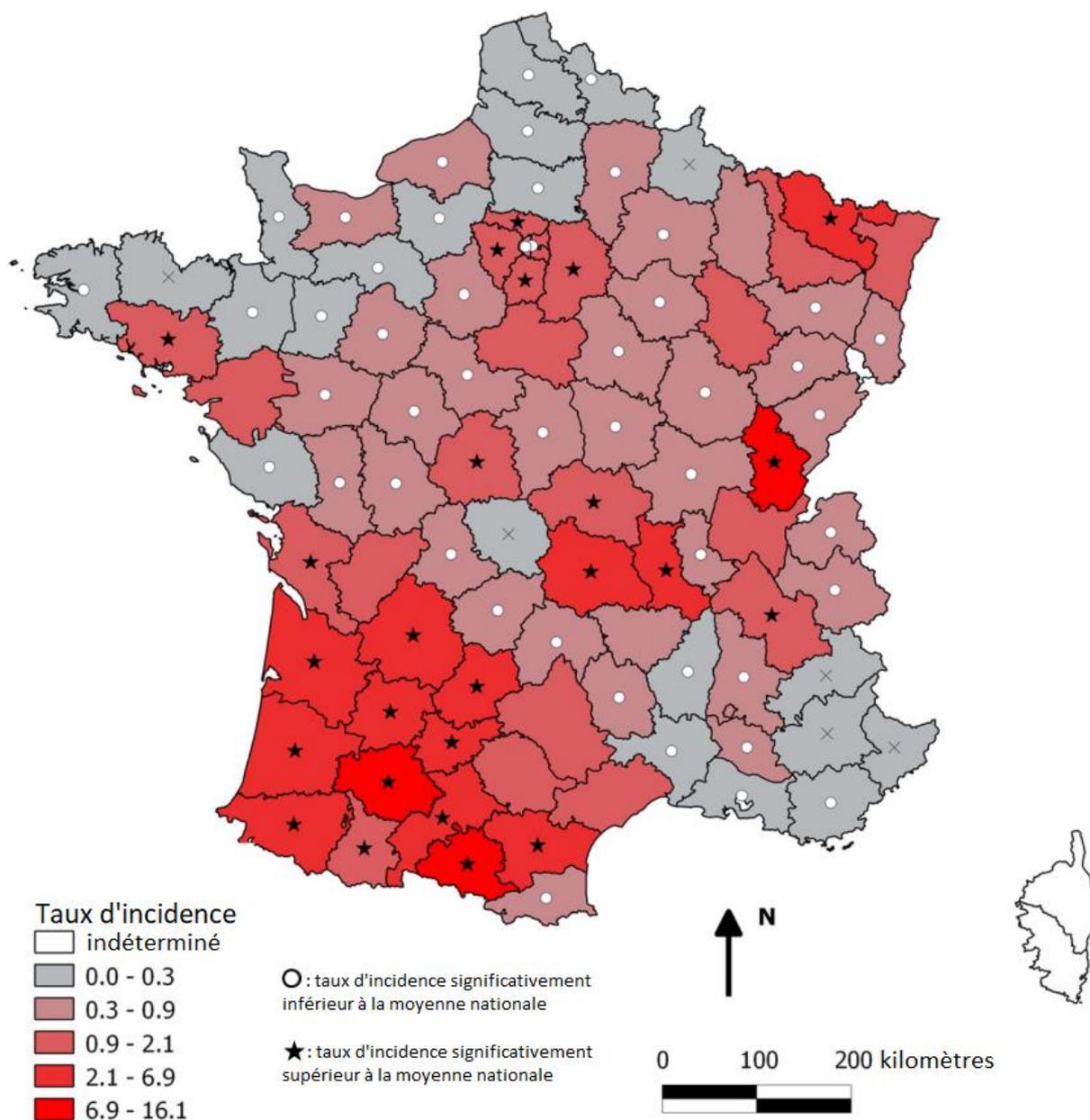


Figure 6: Taux d'incidence annuel de la babésiose canine en France en 2010 [source : (21)]

### b) Saisonnalité

En France, des cas de babésiose peuvent être diagnostiqués durant toute l'année du fait de la présence des tiques. Cependant, une répartition saisonnière des cas est constatée, avec deux pics épidémiologiques au printemps et à l'automne (5). Cette répartition est à mettre en lien avec la saisonnalité des tiques dont l'activité est maximale au printemps et en automne.

### 3) Evolution

La babésiose est une maladie reconnue depuis longtemps comme affectant le bétail et plus récemment chez le chien en tant que maladie en expansion (25). Elle est présente depuis longtemps en France mais sa répartition et sa prévalence évoluent. De même à travers l'Europe comme par exemple au Royaume-Uni où la maladie était quasi-inexistante jusqu'en 2016 (26). Plusieurs facteurs peuvent influencer ces changements. Ils se classent en deux catégories avec d'une part les facteurs agissant sur le mode de vie des tiques, et les facteurs agissant sur la disponibilité des hôtes d'autre part.

#### a) Facteurs agissant sur le mode de vie des tiques.

Le réchauffement climatique permet d'allonger les périodes favorables aux conditions de développement et de survie des tiques (27). Ainsi, les saisons à risque de tiques sont plus longues. Dans les zones rurales, la déforestation permet la création de nouvelles niches écologiques pour les tiques exophiles comme *D.reticulatus*.

#### b) Facteurs agissant sur la disponibilité des hôtes

La création d'espaces verts en milieu urbain contribue à l'exposition des chiens de villes aux tiques et donc à la babésiose (12). L'augmentation des flux routiers et des autres moyens de transport permettent une dispersion des maladies vectorielles de manière générale. Ainsi des régions peu atteintes comme le nord de la France peuvent être exposées à des introductions de tiques ou de chiens infectés en provenance de régions fortement atteintes. Également, la création de zones de protection de la nature permet le maintien de populations d'espèces réservoirs de tiques.

### 4) Profils de chiens à risque

Tous les chiens sont sensibles à la babésiose, cependant certains facteurs de risques peuvent prédisposer des profils de chiens. D'après une étude épidémiologique réalisée en France sur 836 chiens atteints de babésiose, les chiens de moins de 5 ans sont significativement plus atteints que ceux de plus de 5 ans (28). Les mâles sont aussi plus représentés avec un sex-ratio d'environ 1,6. Le mode de vie est également un facteur important, 85 % des chiens atteints vivent dans un milieu rural. Le facteur race n'a pas été étudié en France mais des publications sud-africaines montrent que certaines sont sur-représentées comme les rottweilers, les bergers allemands, les staffordshire bull terrier et les border collies. A l'inverse, les races toys sont moins représentées (29, 30)

## C. Pathogénie

La pathogénie varie selon l'espèce infectante et aussi selon les souches au sein d'une même espèce de *Babesia*, certaines étant beaucoup plus virulentes que d'autres (31). Ainsi, les babésioses à *B.vogeli* sont en général moins sévères que celles à *B.canis* ou *B.gibsoni*, qui sont elles-mêmes moins sévères que celles à *B.rossi*. La réponse de l'hôte est aussi dépendante de son statut immunitaire ainsi que de la présence ou non de maladies concomitantes. L'anémie hémolytique est la composante primaire de la

pathogénie de la babésiose classique ou non compliquée (6, 25). Secondairement, de multiples disfonctionnements d'organes peuvent survenir, il s'agit alors d'une babésiose compliquée.

### 1) Babésiose non compliquée

#### a) Anémie hémolytique

La pénétration des mérozoïtes dans les hématies et leur multiplication entraînent une fragilisation des membranes plasmiques et une augmentation de la pression intra-érythrocytaire (6, 32). Ces altérations sont en partie responsables de l'hémolyse intravasculaire. Cependant il a été montré que l'intensité de cette hémolyse n'est pas proportionnelle au degré de parasitémie, ce qui suggère que d'autres mécanismes entrent en jeu. Des antigènes parasites solubles (APS) se lient aux membranes des érythrocytes (infectés et non infectés) et des thrombocytes, ayant pour conséquence leur opsonisation par des anticorps et une activation du système du complément menant à une hémolyse à médiation immune secondaire. Cette hémolyse a lieu dans les vaisseaux et dans la rate (25). Il y a donc à la fois une hémolyse intra et extravasculaire qui entraîne une anémie plus ou moins sévère. L'anémie peut être objectivée notamment par le suivi de l'hématocrite qui suit classiquement une cinétique décroissante avant de réaugmenter après en moyenne sept jours ce qui se traduit cliniquement par une amélioration des symptômes dans le cas où l'animal guérit. La figure 7 montre les cinétiques de l'hématocrite lors d'infections à *B.canis* sans intervention médicale (33).

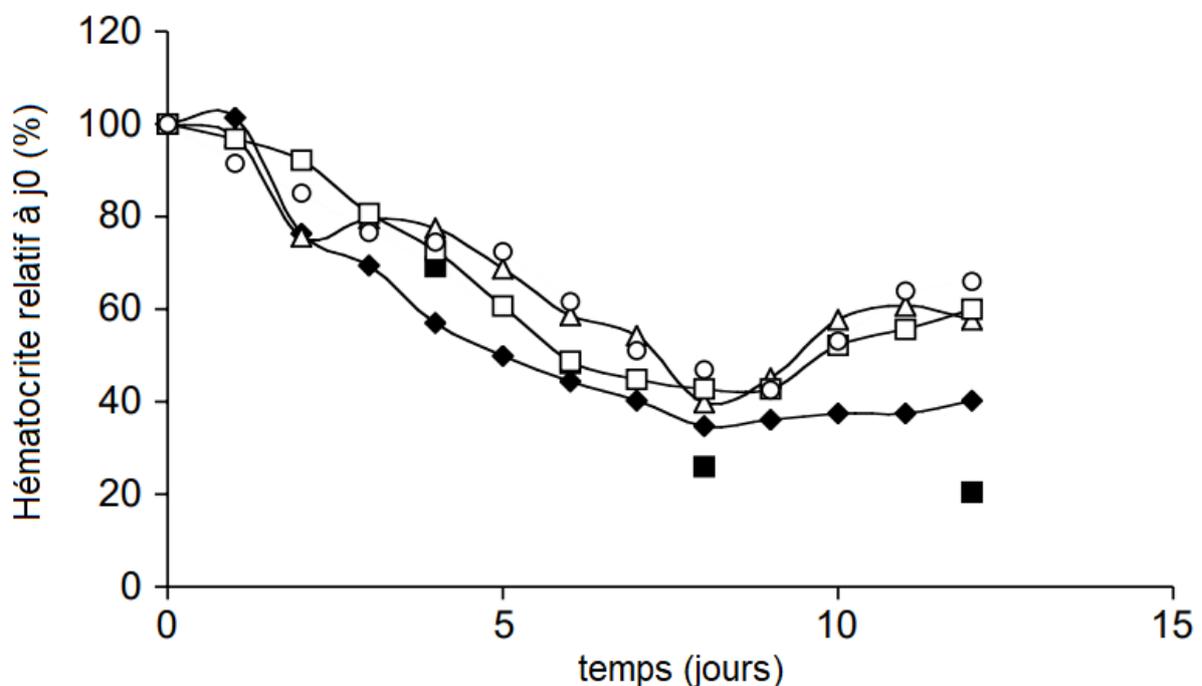


Figure 7: cinétique de l'hématocrite (PCV : packed cell volume) lors d'une infection à *B.canis* (synthèse de plusieurs publications, un tracé par publication) [source : (33)]

## b) Hypoxie tissulaire

L'hypoxie contribue à de nombreux signes cliniques de la babésiose (32). Cette hypoxie semble être plus sévère dans les cas d'infections à *B.rossi*. Plusieurs mécanismes peuvent entraîner cette hypoxie. L'anémie consécutive à l'hémolyse et les altérations de l'hémoglobine diminuent l'apport de dioxygène aux différents tissus. De plus, l'infection parasitaire entraîne une réaction inflammatoire qui peut conduire à une hypotension et donc diminuer la pression de perfusion des organes. Enfin, les APS activent le système des kinines qui induit la formation d'une protéine fibrinogène-like qui rend les hématies adhérentes aux endothéliums des capillaires sanguins et favorise la formation de microthrombi (6, 34, 35). La circulation sanguine est donc compromise dans les vaisseaux de faible diamètre. Les organes les plus atteints semblent être les reins, les muscles et le système nerveux central (SNC).

## 2) Babésiose compliquée

### a) Sepsis à protozoaire

Un sepsis est une défaillance d'organe(s) grave secondaire à une réponse inappropriée de l'organisme face à une infection. Le sepsis peut également être défini comme un SIRS (syndrome inflammatoire à réponse systémique) associé à une infection (bactérienne, virale, fongique ou à protozoaire) (25, 36). La pathogénie du sepsis à *Babesia* est peu décrite mais semble liée à la réaction inflammatoire classique décrite lors de babésioses non compliquées. Chez certains chiens, cette réaction est exacerbée et affecte un ou plusieurs organes, initialement non impliqués dans l'infection. Le degré de parasitémie n'a pas d'incidence sur le risque de déclarer un sepsis. Les chiens mâles semblent plus à risque que les femelles. Les animaux avec un sepsis présentent également des leucopénies significativement plus importantes que ceux avec des babésioses non compliquées. Dans certains cas, le sepsis peut évoluer en un choc septique, qui est de sombre pronostic (36).

### b) Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une complication fréquente des babésioses, souvent caractérisée par une anurie ou une oligurie, causées par une diminution du débit de filtration glomérulaire (34, 37). La prévalence des IRA varie entre 2,2 et 36%. Elle est le plus souvent rencontrée lors d'infections par *B.vulpes*, dans lesquelles 40% des chiens infectés par cette espèce déclarent une IRA (6). Plusieurs mécanismes ont été proposés afin d'expliquer la pathogénie. Pour beaucoup de cliniciens, l'hémoglobinémie provoquée par l'hémolyse serait responsable des lésions rénales conduisant à l'IRA. Une étude a cependant montré que l'administration intraveineuse (IV) d'hémoglobine n'était pas responsable de néphropathie (38). L'hypoxie rénale causée par l'anémie et l'hypotension systémique semblent être les principales causes de dommages rénaux à l'origine de l'IRA (37). À l'examen histopathologique, les lésions sont des nécroses des cellules des tubules rénaux. Une babésiose compliquée d'une IRA est de mauvais pronostic.

### c) Hépatopathie

Une atteinte hépatique est une complication caractérisée par un ictère et une augmentation des paramètres biochimiques hépatiques, notamment la bilirubinémie (35). Néanmoins il est difficile d'apprécier la part d'un ictère associée à une atteinte hépatique lors d'une babésiose car un ictère pré-hépatique est présent du fait de l'hémolyse (34). Les lésions histopathologiques les plus documentées sont des hépatites centro-lobulaires résultant d'une hypoxie du parenchyme hépatique consécutive à un phénomène inflammatoire (35). Quand une affection hépatique n'est pas associée à une autre complication, un temps de guérison plus important peut être observé mais le pronostic de l'animal n'est généralement pas affecté (34).

### d) Coagulation intravasculaire disséminée

Les signes cliniques liés à des troubles de la coagulation sont rarement rapportés lors de babésiose, bien que la quasi-totalité des chiens infectés présentent des thrombopénies (6). Toutefois des cas de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ont été décrits lors d'infection à *B.canis*. La prévalence de cette complication a été estimée entre 20 et 24% dans deux études réalisées respectivement en Espagne et en Hongrie (39, 40). La pathogénie n'a pas encore été entièrement identifiée mais implique une destruction des thrombocytes immunomédiée et un phénomène de surconsommation plaquettaire (6).

### e) Babésiose cérébrale

L'atteinte du SNC est une complication rare mais associée à une mortalité élevée (35). L'adhérence des hématies à l'endothélium des capillaires sanguins et la stase sanguine entraînent dans le SNC une nécrose vasculaire et des microhémorragies pouvant être à l'origine de symptômes neurologiques. Cette complication peut arriver en phase aiguë d'infection et aussi lors de babésioses chroniques (35).

### f) Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est définie par une pression partielle artérielle en dioxygène inférieure à 60 mmHg dans l'air ambiant (avec une fraction inspirée en O<sub>2</sub> à 21%) et une dyspnée (34). La production de cytokines inflammatoires dans le contexte d'un SIRS joue un rôle important dans la pathogénie du SDRA. Une inflammation des artères pulmonaires et un dépôt d'immunoglobulines M (IgM) a été décrit lors d'infections à *B.gibsoni* (35). Ainsi, les échanges de gaz ne se font pas correctement et le sang s'appauvrit en O<sub>2</sub>. La présence d'un SDRA est associée à une forte mortalité.

## D. Etude clinique

La babésiose canine est une maladie protéiforme. Dans sa forme classique, un syndrome fébrile est observé (3). Cependant l'étude de la pathogénie de la maladie a montré que de nombreux organes pouvaient subir des lésions, bien que les protozoaires ne soient présents que dans les érythrocytes. Ainsi, de nombreuses formes ont été décrites, allant

de la forme aiguë à la forme subclinique inapparente. La symptomatologie est variable selon l'espèce de *Babesia* impliquée, l'immunité du chien infecté, et la présence de maladies intercurrentes. La valeur de la parasitémie n'est pas corrélée à l'intensité des symptômes (35).

## 1) Signes cliniques

### a) Forme aiguë

La babésiose aiguë est considérée comme la forme classique. Elle est rencontrée dans plus de 50% des cas (3). La période d'incubation est variable mais généralement comprise entre 2 et 15 jours. Plusieurs anomalies à l'examen clinique peuvent être observées. Le tableau II présente les différents signes cliniques observés lors de babésiose à *B.canis* et leur fréquences associées (28, 39, 40). Un syndrome fébrile est une anomalie fréquente. Lorsqu'il est associé à une anémie et/ou une modification de la couleur des urines, une babésiose doit être suspectée. L'abattement et l'anorexie sont fréquents et parfois les seuls symptômes observés, ce qui peut rendre le diagnostic complexe.

Tableau II : principaux signes cliniques de la babésiose aiguë à *B.canis*

Signes cliniques	Fréquences observées
Abattement	78 – 98%
Anorexie	56 – 98%
Hyperthermie (T > 39,2°C)	60 – 84%
Présence de tiques	75%
Muqueuses pâles	31 – 60%
Ictère	6 – 28%
Pigmenturie	33 – 63%
Splénomégalie	33 – 38%
Vomissements	12 – 25%

Un état d'immunodépression peut entraîner un risque plus important de contracter une babésiose, ou d'en déclencher les symptômes si l'animal était jusqu'à la porteur chronique. La sévérité de l'infection peut également être plus importante. Ainsi, les chiens ayant subi une splénectomie ou les chiens malades d'un cancer et sous chimiothérapie sont plus à risque de déclarer des formes graves (41)

### b) Forme chronique

Les babésioses chroniques sont souvent asymptomatiques (42). Le chien présente alors une parasitémie très faible qui nécessite le plus souvent une analyse PCR pour être mise en évidence. Des cas sont décrits avec des infections à *B.gibsoni*. En Malaisie, une prévalence de 18% a été estimée pour *B.gibsoni*, chez des chiens ne manifestant pas de symptômes (31). Des cas de portage asymptomatique sont également possibles chez des

chiens ayant déclaré une forme aiguë et dont le traitement piroplasmicide n' a pas permis d'éliminer entièrement tous les parasites (22). L'animal présente donc une guérison clinique temporaire mais une récurrence peut survenir. Des chiens porteurs asymptomatiques peuvent aussi devenir clinique à la faveur d'une diminution de l'immunité, d'un traitement immunosuppresseur ou d'un état de stress (31)..

### c) Formes atypiques

Peu d'études ont recensé les formes atypiques de babésioses mais des cas cliniques sont régulièrement publiés. Des lésions de vascularites peuvent être observées avec un érythème et la présence d'un œdème. Des atteintes pancréatiques, cardiaques, locomotrices et oculaires sont également rapportées (22, 43)

## 2) Anomalies de laboratoire

### a) Numération et formule sanguine

La sévérité de l'anémie induite par l'hémolyse est variable selon la virulence du parasite et l'immunité de l'hôte, mais les plus sévères sont principalement causées par *B.rossi*(39). En général, une anémie modérée, normocytaire et normochrome est observée en phase aiguë de l'infection. L'anémie peut devenir ensuite macrocytaire, hypochrome et régénérative en l'absence de traitements (6).

Les anomalies leucocytaires ne sont pas systématiquement observées mais peuvent inclure des leucocytoses, leucopénies, neutrophilies, neutropénies, lymphocytoses et des éosinophilies (6).

La thrombopénie est l'anomalie hématologique la plus fréquemment observée lors de babésioses (6). Dans une étude Sud-Africaine sur 1162 chiens atteints (grandes *Babesia* sans distinction d'espèce), 99% d'entre eux présentent une thrombopénie et 66% avec un comptage plaquettaire inférieur à  $25.10^9/L$  (44). Dans une étude réalisée en Espagne sur 45 chiens infectés par *B.canis*, 100% des chiens présentent une thrombopénie avec un comptage moyen de  $78,7.10^9/L$  et 0% avec un comptage supérieur à  $100.10^9/L$  (39). La présence d'une thrombopénie est donc un test très sensible dans le diagnostic d'une babésiose (mais peu spécifique). Par conséquent, en l'absence de thrombopénie, une babésiose est très peu probable.

### b) Biochimie

Il n'existe pas de profil biochimique spécifique de la babésiose. Les anomalies pouvant être rencontrées sont une augmentation des paramètres hépatiques ALAT (alanine aminotransférase) et ASAT (aspartate aminotransférase) ainsi qu'une hypoalbuminémie et une hyperbilirubinémie (45). Les cas de babésioses sévères sont également associés à une hyperlactatémie, une hypoglycémie et une augmentation de la protéine C-réactive (45, 46).

Dans le cas d'une complication avec atteinte rénale, une azotémie peut être observée. Cependant, il a été montré que dans le cas de la babésiose, des causes pré-rénales peuvent influencer sur la concentration sérique en urée et créatinine. Ainsi, ces paramètres

ne sont pas facilement interprétables dans des cas d'azotémies sévères et ne sont pas idéaux pour le suivi de la fonction rénale lors de babésioses compliquées (47)

### c) Analyse d'urine

Une pigmenturie peut être observée macroscopiquement. Une hémoglobinurie, une bilirubinurie et une protéinurie peuvent être observées à la bandelette urinaire (6). A l'examen au microscope du sédiment après centrifugation des urines, des hématies, des leucocytes et des cellules épithéliales des tubules rénaux sont rapportés (40).

## E. Pronostic

Le pronostic de la babésiose canine est variable selon l'espèce et la souche infectante car il dépend de la pathogénie de la maladie. En Europe, la mortalité est estimée entre 1,5 et 20% en fonction des variations géographiques (48). Les plus forts taux de mortalité sont enregistrés dans le nord-est de l'Europe (entre 12 et 20%). Dans le sud-ouest de l'Europe (dont la France), la mortalité est inférieure à 5%. Des facteurs pronostics ont été étudiés en se basant sur des critères cliniques et des marqueurs biochimiques.

### 1) Facteurs cliniques

Une hypothermie à l'admission est associée à une mortalité plus élevée qu'une hyperthermie. Dans une étude rétrospective sur 240 chiens infectés par *B.canis* en Europe centrale, une mortalité de 50% à 95% est observée chez les chiens présentant une température rectale inférieure à 37°C (48). Également, la probabilité de survie est décroissante avec l'âge des chiens atteints.

La présence de complications lors d'une babésiose est un facteur pronostic négatif. Dans l'étude citée précédemment, une mortalité de 20,7% est associée aux chiens présentant au moins une complication tandis que 100% des chiens avec une babésiose non compliquée ont survécus. Les complications de plus sombres pronostics sont les pancréatites et les insuffisances rénales aiguës.

### 2) Marqueurs biochimiques

L'étude des analyses sanguines des chiens infectés a permis d'associer certaines anomalies biochimiques à une forte mortalité. Concernant les analyses hématologiques, aucune association significative n'a été établie entre les atteintes des lignées rouges ou blanches avec le pronostic de la babésiose (48).

En revanche, une hypercréatininémie, une hyperlactatémie, une hyperphosphatémie et une hypoalbuminémie semblent être des marqueurs associés à un mauvais pronostic (45, 46, 48). Une lactatémie supérieure à 3,95 mmol/L est associée à une mortalité augmentée. Pour les paramètres créatinine et phosphates, le tableau III présente une estimation de la probabilité de survie en fonctions de leur concentration sérique.

Tableau III: probabilité de survie selon les valeurs de créatininémie et phosphatémie.

Paramètre	Probabilité de survie					
	95%	90%	75%	50%	25%	5%
Créatinine (mg/dL)	1,7	2,5	3,6	4,8	6	7,9
Phosphates (mmol/L)	1,8	2,2	2,72	3,25	3,8	4,7

## F. Diagnostic spécifique

Dans de nombreux cas, les commémoratifs de l'animal, son examen clinique et quelques examens complémentaires de routine (numération formule sanguine, analyse d'urine) suffisent pour suspecter une babésiose et mettre en place un traitement spécifique (5). La réponse favorable au traitement permet dans ce cas de confirmer le diagnostic. Cependant, face à un cas peu évocateur, plusieurs examens complémentaires spécifiques peuvent être réalisés afin d'établir le diagnostic avec certitude.

### 1) Frottis sanguin

L'observation au microscope optique d'un frottis sanguin coloré est la méthode la plus couramment utilisée pour le diagnostic des babésioses (49). C'est un examen rapide, peu onéreux et accessible à tous les vétérinaires. Il permet de distinguer les petites formes de *Babesia* des grandes mais pas de déterminer l'espèce en cause. La spécificité (Sp) du frottis est haute (Sp = 100 %), en revanche sa sensibilité (Se) est faible car directement dépendante de la parasitémie et de l'expérience de l'opérateur. En effet, une parasitémie inférieure à 0,05 % est difficile à mettre en évidence (50). La sensibilité du frottis sur sang veineux est mesurée entre 76 et 88 % (49). L'utilisation de sang capillaire est alors préconisée car les globules rouges infectés ont tendance à s'agglutiner dans les capillaires sanguins, ainsi la parasitémie y est significativement plus élevée et la sensibilité du test est meilleure (50). Une technique utilisant la centrifugation du sang dans un gradient discontinu de densité a été mise au point en 1999 afin d'augmenter encore la sensibilité du frottis. Les hématies parasitées ont un diamètre plus grand que les hématies saines, elles ont donc en moyenne une densité plus faible. Cette technique permet de multiplier par 30 à 130 le nombre d'hématies parasitées sur un frottis, augmentant la sensibilité du test à 94 % (49).

### 2) Sérologie

Des tests sérologiques pour plusieurs espèces de *Babesia* sont disponibles en laboratoire. Un résultat sérologique est cependant toujours à analyser avec précaution car c'est un test indirect par définition, qui ne prouve pas la présence active d'un antigène mais qui révèle une réponse immunitaire face à celui-ci. Deux techniques sont principalement employées, l'IFAT (indirect fluorescence antibody technique) et ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) (24). Ces techniques sont intéressantes car elles sont quantitatives et permettent de mesurer un titre en anticorps. En règle général, un titre supérieur à 1 :64 est considéré comme en faveur d'une exposition (6). La sérologie est un test peu

sensible en cas d'infections aiguës, notamment à *B.canis*, car la production d'anticorps n'aura pas encore eu lieu en quantité détectable au moment du prélèvement. De plus, la sérologie n'est pas absolument discriminante entre les différentes espèces de *Babesia*. En effet certains anticorps peuvent avoir des réactions croisées entre différentes espèces de *Babesia* et même avec d'autres protozoaires (5), ce qui rend l'interprétation délicate.

### 3) PCR

La PCR est une méthode d'amplification de l'ADN (acide désoxyribonucléique) très utile dans le diagnostic des babésioses (6). Plusieurs gènes cibles peuvent être utilisés comme l'ADN ribosomal 18S (51). La PCR est une méthode très sensible et a une limite de détection environ 1300 fois plus basse que celle du frottis sanguin (soit une parasitémie de 50 parasites par millilitre de sang) (6). C'est également le seul test permettant de déterminer précisément l'espèce de *Babesia* en cause. Selon les techniques utilisées et les laboratoires, les amorces d'ADN peuvent être différentes. Certains tests ne sont spécifiques que d'une seule espèce de *Babesia* tandis que d'autres dits « broad-range » permettent de détecter de nombreuses espèces en même temps (52). Ces derniers sont utiles pour confirmer un diagnostic de babésiose car ils testent plusieurs espèces simultanément.

## G. Lutte

### 1) Traitements étiologiques

Différents traitements spécifiques existent et sont à adapter selon l'espèce de *Babesia* en cause (3, 6). Dans de nombreux cas, des traitements symptomatiques sont nécessaires pour soutenir certains organes lors de complications (transfusion sanguine, traitement immunosuppresseur, hémodialyse ...).

#### a) Traitements des infections par des grandes *Babesia*

Les recommandations actuelles préconisent l'utilisation des diamidines aromatiques ou des dérivés carbanilides dans le traitement des babésioses de grande taille (3, 53). Deux molécules sont couramment utilisées dans le monde vétérinaire, le dipropionate d'imidocarbe et l'acéturate de diminazène. Leur mécanisme d'action ne sont pas encore clairement élucidés mais ces molécules inhibent la réplication de l'ADN des *Babesia* et ont une action piroplasmicide. En France, un seul médicament est disponible sur le marché, il contient de l'imidocarbe, un dérivé carbanilide, et est commercialisé sous le nom de Carbesia®. Les posologies recommandées varient en 5 et 7,5 mg/kg par voie intramusculaire (IM) ou sous cutanée (SC) selon les publications. La posologie de 6,6 mg/kg est la plus fréquemment rencontrée. La voie intraveineuse est proscrite. Une seconde injection 14 jours plus tard peut être réalisée selon la réponse clinique au traitement (53, 54). Ces doses sont supérieures à celle des recommandations du RCP (résumé des caractéristiques du produit) qui indique une dose de 2,125 mg/kg. Cependant l'équivalent américain du Carbesia®, l'Imizol® recommande également une posologie de 6,6 mg/kg d'imidocarbe dans son RCP. Une amélioration significative de l'état générale est attendue dans les 36 heures suivant la première injection. Cependant,

des échappements aux traitements ainsi que des rechutes sont fréquemment observées (3). Des effets secondaires liés à l'action cholinergique de l'imidocarbe sont fréquemment rapportés tel que du ptyalisme et des vomissements. En conséquence, de l'atropine peut être utilisée en prémédication à la dose de 0,05 mg/kg par voie sous cutanée pour limiter ces effets secondaires (54).

#### b) Traitements des infections par des petites *Babesia*

Le traitement des babésioses de petite taille est généralement plus complexe que les grandes tailles car les molécules piroplasmicides usuelles semblent moins efficaces contre celles-ci (3). Leur traitement repose sur des associations de différentes molécules. Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur le traitement des petites tailles de *Babesia* mais trois protocoles sont rencontrés dans les publications. Le premier est une bithérapie associant l'atovaquone (antipaludique utilisé chez l'homme) à l'azithromycine. Les deux autres sont des trithérapies associant des antibiotiques avec ou non des piroplasmicides (3, 35, 53). Les protocoles de chaque thérapie sont précisés dans le tableau IV.

Tableau IV: trois protocoles de traitements des petites *Babesia*.

	Principe actif	Dose et voie d'administration	Fréquence et durée de traitement
Protocole 1	Atovaquone	13,3 mg/kg PO (per os)	TID pendant 10 jours
	Azithromycine	10 mg/kg PO	SID pendant 10 jours
Protocole 2	Diminazène	3,5 mg/kg IM	Unique injection à t <sub>0</sub>
	Imidocarbe	6 mg/kg IM ou SC	Unique injection à t <sub>0</sub> +24h
	Clindamycine	30 mg/kg PO	BID pendant 40 à 60 jours
Protocole 3	Clindamycine	25 mg/kg PO	BID pendant 7 à 10 jours
	Métronidazole	5 mg/kg PO	BID pendant 7 à 10 jours
	Doxycycline	30 mg/kg PO	BID pendant 40 à 60 jours

## 2) Prophylaxie

La prévention est un des piliers de la lutte contre la babésiose canine et les mesures préventives les plus efficaces sont celles agissant en amont directement sur les tiques qui transmettent la maladie (24).

#### a) Mesures d'hygiène

Les mesures d'hygiène sont les premières à mettre en place et peuvent être très efficaces si elles sont bien conduites. L'inspection du chien par le propriétaire doit être systématique après chaque promenade dans une zone à risque et le retrait des tiques doit être le plus précoce possible (3, 24). Les tiques doivent idéalement être éliminées avant leur fixation pour éviter tout risque infectieux mais leur retrait avant 48 heures de fixation est en général suffisant pour éviter la transmission des *Babesia* car l'activation

des sporozoïtes dans les glandes salivaires de la tique n'aura pas encore eu lieu. L'usage d'instrument spécifique au retrait des tiques est recommandé (ex : tick twister®) et l'application préalable d'alcool ou d'éther sur la tique est proscrite (24). Il est également recommandé de limiter les promenades dans les biotopes à tiques au moment des pics épidémiologiques. L'hygiène dans les chenils est également un point important, en particulier dans le sud de la France à cause de la présence de *R.sanguineus*.

#### b) Dépistage

La transfusion sanguine est aujourd'hui une pratique répandue et indiquée pour le traitement des anémies sévères (55). Cependant cet acte représente un risque pour le receveur dans le cas où le donneur serait infecté par un agent pathogène en étant asymptomatique. Pour cela, il est important de dépister en amont les maladies vectorielles chez les animaux donneurs afin de constituer une banque de sang saine. Une méthode de dépistage fréquemment utilisée pour les maladies transmises par les tiques est le test Snap 4Dx plus®. Il permet un dépistage au chevet du patient de quatre agents pathogènes (*Anaplasma phagocyctum*, *Borrelia burgdorferi*, *Ehrlichia canis* et *ewingii* et *Dirofilaria immitis*). Cependant il n'existe pas encore de test rapide pour détecter la présence des *Babesia*. Le frottis sanguin serait peu sensible sur des animaux infectés et asymptomatique et donc non recommandé. Une analyse PCR pourrait être intéressante pour le dépistage mais non réalisée en pratique car elle nécessite un délai important et donc incompatible avec une situation d'urgence (55).

#### c) Protections acaricides

L'administration d'antiparasitaires externes ayant une action acaricide inférieure à 48 heures est un autre point clé de la lutte contre la babésiose (3, 24). Plusieurs formes galéniques sont disponibles avec les colliers longue action, les pipettes spot-on et les formes orales. Certaines présentations ont démontré l'efficacité de leur action acaricide et également de prévention de la transmission des *Babesia* de manière indirecte (24) (Nexgard®, Frontline Tri-Act®, Bravecto®, Seresto®, Advantix®).

#### d) Chimioprophylaxie

Certaines études ont cherché à exploiter la rémanence de l'imidocarbe dans l'organisme des chiens dans le but d'obtenir une protection contre la babésiose (3). Aucune efficacité n'a été clairement démontrée mais une étude annonce une protection pendant 2 semaines après une injection sous cutanée de 6 mg/kg d'imidocarbe (24). D'après une enquête réalisée en France en 2020, environ 12% des vétérinaires proposent la chimioprévention à l'imidocarbe au sein de leur clientèle (56).

#### e) Vaccination

Au cours des dernières décennies, deux vaccins annonçant une immunisation contre les grandes *Babesia* ont été développés et mis sur le marché. Leur principe sont identiques, ils contiennent des antigènes parasitaires solubles (APS) de *B.canis* ou *B.rossi* qui confèrent aux chiens vaccinés une protection partielle contre la babésiose (5, 24). La vaccination ne prévient pas de l'infection mais permet de réduire les signes cliniques

associés à celle-ci. L'étude de ces vaccins est développée dans la seconde partie de cette étude bibliographique.

## Bilan

- La babésiose canine est une maladie causée par des protozoaires du genre *Babesia*.
- Ces parasites sont essentiellement transmis par les tiques au cours de leur repas sanguin sur un chien hôte. En France, l'espèce la plus fréquemment rencontrée est *Babesia canis*, vectorisée par la tique *Dermacentor reticulatus*.
- Des cas sont observés partout en France mais il existe de fortes variations géographiques avec notamment le sud-ouest qui est une zone de forte enzootie. Le printemps et l'automne regroupent la majorité des cas de babésioses mais il est courant d'observer des cas en dehors des pics épidémiologiques.
- Une fois dans le sang de l'hôte, les *Babesia* se multiplient au sein des globules rouges et sont responsables de symptômes divers. Les formes classiques sont des conséquences directes de l'anémie hémolytique mais secondairement, des formes compliquées peuvent survenir, impliquant différents organes et assombrissant le pronostic.
- Plusieurs méthodes diagnostiques peuvent être employées. Le frottis sanguin périphérique est le plus couramment utilisé car il est le plus simple à mettre en œuvre et le plus rapide. Cependant, l'analyse PCR reste le test le plus sensible et le plus spécifique pour établir le diagnostic et le seul à pouvoir déterminer l'espèce infectante.
- Plusieurs traitements sont disponibles et sont idéalement à adapter à l'espèce de *Babesia* impliquée. L'imidocarbe est efficace contre les grandes tailles en utilisant une dose supérieure à celle indiquée dans le RCP. Les petites tailles sont souvent plus réfractaires aux traitements spécifiques et nécessitent l'administration de polythérapies. Malgré le traitement, des rechutes sont fréquemment observées.
- La prophylaxie est essentielle pour la lutte contre la babésiose et se fait principalement par la protection des chiens contre les tiques. La vaccination est disponible avec un vaccin sous unité commercialisé en France permettant une immunisation partielle contre *Babesia canis*.

## II Vaccination contre la babésiose canine et efficacité

---

### A. Notion d'efficacité d'un vaccin

#### 1) Définition de l'efficacité vaccinale

##### a) Efficacité individuelle

Il n'existe pas de définition universelle de l'efficacité d'un vaccin, celle-ci dépend du résultat attendu de la vaccination dans une population donnée (57). Il convient également de différencier l'efficacité d'un vaccin dans des conditions expérimentales et contrôlées par les développeurs d'un vaccin (vaccine efficacy) de l'efficacité sur le terrain, une fois le vaccin utilisé dans une grande population et dans des conditions réelles (vaccine effectiveness). Au niveau individuel, l'efficacité d'un vaccin peut se définir comme l'action de protéger un individu contre l'infection par un agent pathogène, ou bien de diminuer les signes cliniques de la maladie provoquée par cette infection (58). En médecine vétérinaire et particulièrement pour les animaux de rentes, les attentes des vaccins sont souvent orientées à des fins économiques, par exemple, une des indication du vaccin contre le CPV2 (circovirus porcin de type 2) dans la filière porcine et de diminuer la perte de poids secondaire à l'infection (57). Les attentes d'efficacité sont également plus strictes envers les maladies zoonotiques comme la rage où l'objectif est d'obtenir une efficacité absolue de la vaccination pour des raisons de santé publique.

##### b) Efficacité collective

Une deuxième composante de l'efficacité d'un vaccin est celle d'obtenir une protection de groupe à partir du moment où la couverture vaccinale est suffisamment importante (59). Ce point s'applique particulièrement aux maladies contagieuses car au sein d'une population, la fraction non vaccinée se trouve indirectement protégée des individus malades par la fraction vaccinée de la population. L'immunité de groupe est considérée atteinte quand une certaine fraction de la population est vaccinée. Cette fraction dépend du taux de reproduction de base appelé  $R_0$  et s'obtient par le calcul suivant :

$$\text{fraction minimale à vacciner} = 1 - \frac{1}{R_0}$$

Cette notion est moins intéressante dans le cas des maladies vectorisées comme la babésiose qui n'est donc pas une maladie contagieuse. Sauf pour le cas des vaccins visant les vecteurs car pour ceux-ci l'intérêt de la vaccination repose sur l'immunité de groupe.

#### 2) Etudes employées pour les calculs d'efficacité

##### a) Essai clinique randomisé

L'essai clinique randomisé en double aveugle est considéré comme la méthode de référence pour évaluer l'efficacité d'un vaccin (60). C'est ce type d'étude qui est utilisé dans un parcours pour l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Avec l'essai clinique randomisé, de nombreux paramètres sont contrôlés et les individus de chaque

groupe sont répartis aléatoirement ce qui garantit un risque de biais minimal (61). Cependant, dans le cas de maladies relativement rares, il peut être compliqué d'obtenir des groupes avec des effectifs suffisants pour obtenir des résultats significatifs. Les essais cliniques peuvent également poser des problèmes éthiques dans le cas où une maladie est provoquée chez des animaux pour tester un vaccin. Dans un essai clinique, les animaux sont répartis en deux groupes d'individus, un groupe témoin dans lequel les individus reçoivent un placebo ou un autre vaccin de référence dont l'efficacité est connue, et un groupe d'intérêt dans lequel les individus reçoivent le vaccin étudié. Les taux d'incidences de la maladie dans chacun des deux groupes sont mesurés après un certain temps ou après une épreuve d'infection (62). Deux taux d'incidences sont obtenus,  $I_v$  pour le groupe vacciné et  $I_c$  pour le groupe contrôle. L'efficacité vaccinale (EV) s'obtient ensuite comme suit (57) :

$$EV = 1 - \frac{I_v}{I_c}$$

C'est donc une valeur comprise entre zéro et un, et plus EV est proche de un, plus le vaccin est efficace.

## b) Etudes observationnelles

### (i) Etudes de cohortes

Les études de cohortes sont des études observationnelles pouvant être conduites prospectivement ou rétrospectivement pour évaluer l'efficacité d'un vaccin (61). L'objectif est de suivre deux groupes, un groupe exposé au vaccin et un groupe contrôle (placebo ou autre vaccin). Ainsi, dans une étude de cohorte, l'exposition au vaccin est contrôlée dans les deux groupes et on étudie l'apparition de la maladie. La différence avec l'essai clinique se trouve dans la répartition des individus au sein de chaque groupe. Dans l'étude de cohorte, la répartition n'est pas contrôlée ce qui peut être source de biais (62). L'incidence de la maladie est ensuite étudiée dans chaque groupe et permet le calcul du risque associé,  $R_v$  pour le groupe vacciné et  $R_c$  pour le groupe contrôle. Le rapport des deux permet d'obtenir le risque relatif RR. Si le risque relatif est significativement inférieur à 1, cela signifie que l'exposition au vaccin est associée à un risque plus faible de contracter la maladie et donc à une protection (62). Le calcul de l'efficacité vaccinale s'obtient ensuite comme suit :

$$EV = 1 - \frac{R_v}{R_c} = 1 - RR$$

### (ii) Etudes cas-témoins

Les études cas-témoins sont très fréquemment utilisées pour étudier les vaccins après leur mise sur le marché (61). Comme les études de cohortes, ce sont des études observationnelles mais qui sont la plupart du temps conduites rétrospectivement. Dans ce type d'étude, deux groupes d'individus sont constitués, un groupe ayant déclaré la maladie et un groupe sain et l'objectif est de déterminer ensuite pour chaque groupe si les individus étaient ou non exposés au vaccin (62). Ainsi, dans ce type d'étude, c'est l'absence ou la présence de la maladie qui est contrôlée, puis, dans chaque groupe

l'exposition au vaccin est évaluée. De la même manière que pour les études de cohortes, la répartition des individus dans chaque groupe n'est pas aléatoire et le risque de biais est plus important que pour les essais cliniques contrôlés. Pour chaque groupe, malade et sain, le calcul des odds d'exposition au vaccin puis le calcul de leur rapport permet d'obtenir l'odds ratio (OR). Comme pour le cas de l'estimateur RR dans les études de cohortes, plus OR est faible et significativement inférieur à 1, plus l'effet protecteur du vaccin est important. L'efficacité vaccinale s'obtient ensuite avec la formule suivante (59):

$$EV = 1 - OR$$

Il est important de prendre en compte que les études observationnelles ne permettent pas de connaître la part d'échec de vaccination due à des problèmes secondaires non en lien direct avec la réaction immunitaire, comme les mauvaises conditions de conservations des vaccins et leurs mauvaises conditions d'utilisations.

### 3) Notion de « burden of illness »

#### a) Contexte

Dans de nombreuses études s'intéressant à l'efficacité d'un vaccin, la seule variable analysée est le statut sain ou malade des individus après exposition à l'agent pathogène (59). L'analyse de cette variable permet comme dans les exemples vu précédemment de définir une efficacité vaccinale basée sur les taux d'incidences de la maladie dans le groupe contrôle et le groupe vacciné. Cependant cette méthode peut s'avérer incomplète car elle ne tient pas compte de la variation de sévérité des symptômes chez les individus malades. Or, certains vaccins ne protègent pas seulement contre l'infection par un agent pathogène, mais préviennent aussi des formes graves de ces maladies. Avec les calculs classiques d'incidence, ces variations ne sont pas intégrées (63). En 1994, des statisticiens chercheurs ont proposé une nouvelle méthode d'évaluation de l'efficacité des mesures prophylactiques dans les essais cliniques en se basant à la fois sur l'incidence mais aussi sur la sévérité des signes cliniques (64).

#### b) Méthode de calcul

A la place d'attribuer à chaque individu la valeur zéro ou un selon son statut malade ou sain, une nouvelle variable BOI (burden of illness) lui est attribué. Cette variable prend la valeur zéro si l'individu est sain. Si l'individu est malade, la variable prend une valeur positive proportionnelle à la sévérité de ses signes cliniques. Il faut déterminer pour cela, un score clinique, dépendant de plusieurs paramètres pertinents avec la maladie étudiée (63, 64). Cette nouvelle variable BOI, tient maintenant compte à la fois du statut malade ou sain de l'individu, mais également de l'intensité de ses symptômes. La comparaison des moyennes des BOI dans chaque groupe, vacciné et contrôle permet d'évaluer l'efficacité globale de la vaccination. Il en résulte que l'efficacité vaccinale ne prend plus

une valeur entre zéro et un, mais une valeur qui dépend de la méthode qui a été choisie pour déterminer le score clinique.

### c) Application

Dans la publication introduisant le BOI, une application de la méthode est employée pour mesurer l'efficacité de deux vaccins contre le rotavirus responsable de diarrhées chez l'enfant (64). Pour l'un des deux vaccins, la comparaison simple des taux d'incidence dans les groupes contrôle et vacciné ne permet pas de mettre en évidence une efficacité du vaccin mais une fois couplé avec le calcul du BOI, une différence significative a pu être mise en évidence, prouvant ainsi l'efficacité du vaccin. Cette méthode est donc intéressante pour étudier tous les aspects de l'efficacité d'un vaccin, cependant elle nécessite d'obtenir de nombreuses informations notamment sur les dossiers médicaux pour que le BOI puisse être calculé (63). Depuis, de nombreuses autres méthodes de calculs plus ou moins complexes ont été développées pour affiner les calculs d'efficacité des vaccins. Il existe, par exemple, le Chop-Lump test qui reprend le modèle du BOI mais qui est plus adapté à l'évaluation des vaccins contre les maladies rares et ceux visant à empêcher les formes graves plutôt que de prévenir l'infection (65).

## B. Vaccination antiparasitaire

### 1) Immunité antiparasitaire

Comprendre les réponses immunitaires intervenants au cours d'une infection par un parasite est essentiel pour l'élaboration d'un vaccin. Les parasites étant des organismes complexes, il n'existe pas de mécanisme général de réponse immunitaire pour l'ensemble des infections parasitaires et pas de schéma type (66). Il est possible de distinguer principalement deux mécanismes de réponses lors d'une infection et chacun de ces mécanismes est plus ou moins prépondérant selon le parasite en question. La réponse immunitaire à médiation cellulaire met en jeu des lymphocytes T, des macrophages et des cytokines Th1. La réponse immunitaire à médiation humorale met principalement en jeu des anticorps sécrétés par des lymphocytes B, et des cytokines Th2 (66, 67).

Chez le chien, il existe actuellement deux maladies parasitaires contre lesquelles des vaccins sont commercialisés en France, la babésiose et la leishmaniose (68). Un vaccin vivant contre la giardiose a été commercialisé mais n'est plus disponible aujourd'hui. Dans le cas de la leishmaniose, la réponse immunitaire à médiation cellulaire est prépondérante alors que à l'inverse, c'est le versant humoral qui semble prédominant dans le cas de la babésiose (66). Chaque technologie de vaccination est donc adaptée à chaque agent infectieux dans le but d'obtenir la réponse immunitaire la plus efficace possible.

## 2) Technologies utilisées

### a) Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués sont des vaccins conventionnels composés d'agents rendus non pathogènes suite à divers traitements. L'utilisation de formes atténuées des parasites a été l'une des premières façons d'imaginer et de développer des vaccins (69). L'irradiation a été souvent utilisée pour affaiblir des nématodes ou des protozoaires, les rendant ainsi non virulents mais permettant de conserver leur pouvoir immunogène. Avec l'arrivée des techniques de biologies moléculaires, des modifications du génome des parasites ont pu être obtenues. En 2005, des chercheurs ont délété un gène présent dans le génome de *Plasmodium falciparum* (agent responsable du paludisme) qui est essentiel pour le développement intra-hépatique du parasite. Privé de ce gène, le protozoaire perd son pouvoir de multiplication dans l'hôte mais permet quand même de produire une réponse immunitaire et ainsi d'offrir une protection contre une infection naturelle (69). Ces technologies sont cependant relativement peu utilisées car leur innocuité n'est pas toujours parfaitement maîtrisée. Ces vaccins sont également relativement instables et ont des durées de vies courtes.

### b) Vaccins sous unités

Les vaccins sous unités sont d'autres vaccins conventionnels composés d'une fraction protéique de l'agent pathogène visé. Des antigènes présents à la surface du parasite ou des molécules excrétées par celui-ci sont purifiés afin de servir de base à la préparation des vaccins (70). Il est admis que les vaccins sous unités sont par définition plus sécuritaires que les vaccins vivants atténués, en revanche ils offrent une réponse immunitaire moins importante. En conséquence, ces vaccins contiennent souvent un adjuvant qui permet de potentialiser le pouvoir immunogène du vaccin (70). Il est également possible de combiner plusieurs protéines parasitaires différentes pour augmenter l'immunogénicité du vaccin. Les vaccins développés contre la babésiose canine font partie de cette catégorie de vaccin. Des souches de *Babesia* sont cultivées et des méthodes d'extraction et de purification permettent de récolter les antigènes parasitaires solubles présents à la surface des protozoaires (66). Ces APS servent ensuite à la conception des vaccins en étant adjuvés à de la saponine.

### c) Vaccins sous unités recombinants

Les vaccins sous unités recombinants sont similaires aux vaccins recombinants classiques car ils contiennent des fractions protéiques de parasites. Seulement la protéine d'intérêt n'est pas obtenue directement à partir du parasite mais via un vecteur d'expression (en général une bactérie), dont le génome a été modifié pour produire cette protéine (69). Cette technologie très efficace est utilisée dans un des vaccins commercialisés contre la leishmaniose chez le chien (Letifend®). Pour fabriquer ce vaccin, cinq gènes codant pour des protéines différentes de *Leishmania infantum* sont incorporés dans le génome d'un

vecteur d'expression permettant de produire la protéine Q qui confère une immunisation contre l'infection et les signes cliniques de la leishmaniose (71).

#### d) Vaccins agissant sur les vecteurs

Les vaccins bloquant la transmission des agents pathogènes ont un principe d'action fondamentalement différent des vaccins classiques. Leur développement est surtout lié à la médecine humaine avec la lutte contre le paludisme. L'objectif de ces vaccins est de stopper le cycle parasitaire au sein du système digestif du vecteur du parasite (72). Lorsqu'un arthropode prend un repas sanguin sur un individu vacciné, il ingère en même temps des anticorps dirigés contre des antigènes du parasite ou de son propre tube digestif, interférant ainsi avec l'éventuelle poursuite d'un cycle parasitaire si l'arthropode était contaminé. Ces vaccins ne confèrent donc aucune protection à l'individu vacciné, ils permettent en revanche d'obtenir une très bonne immunité de groupe. Il faut pour cela qu'une grande partie de la population soit vaccinée.

Dans le cas des agents pathogènes transmis par les tiques, une étude récente conduite sur des souris a utilisé un vaccin expérimental permettant de modifier le microbiote intestinal de tiques *Ixodes ricinus* (73). Ces modifications ont eu pour conséquences une incapacité pour la bactérie *Borrelia afzelii* (responsable de la maladie de Lyme en Europe) à se développer dans le tube digestif des tiques après que celles-ci aient mordues des souris vaccinées. D'autres études sont attendus dans ce domaine pour étendre l'application à d'autres agents pathogènes.

### 3) Difficultés de développement

#### a) Culture *in vitro* de parasites

La conception de vaccins vivants atténués ou sous unités nécessite obligatoirement de pouvoir cultiver *in vitro* les parasites en quantité importante (69). Les procédés de cultures sont complexes et par conséquent onéreux, le prix de ces vaccins antiparasitaires est donc souvent élevé. De plus, il est difficile de conserver une parfaite stabilité au sein des différentes cultures ce qui ajoute des incertitudes concernant la reproductibilité et l'homogénéité des vaccins entre différents lots (69, 70). Le développement des vaccins de nouvelle génération notamment des vaccins recombinants pourrait être une alternative intéressante pour s'affranchir la nécessité de cultiver les parasites.

#### b) Variabilité antigénique

Les parasites sont capables de reproduction sexuée ce qui peut être un frein important à l'efficacité des vaccins (70). En effet lors de la méiose, les brassages chromosomiques peuvent conduire à de nouveaux génotypes et donc à des populations hétérogènes. Ces mécanismes entraînent des phénomènes d'échappement des parasites à l'immunité acquise des individus vaccinés. Par exemple, en France, la fraction de la population de

*Babesia canis* ayant une identité antigénique correspondant à la souche utilisée dans la conception du vaccin Pirodog® est estimée à seulement 20% (74).

### c) Bilan : vaccins disponibles

Finalement, peu de vaccins contre les parasites sont disponibles sur le marché vétérinaire (67). La grande majorité des vaccins est destinée à protéger contre les maladies virales et bactériennes. Le tableau V regroupe l'ensemble des vaccins antiparasitaires disponibles en France en 2023 ainsi que leurs caractéristiques (68).

Tableau V: vaccins vétérinaires contre des parasites disponibles en France en 2023

Nom	Immunisation contre	Espèce cible	Type	adjuvant
Bovigen T®, Tricholor®	<i>Trichophyton verrucosum</i>	bovins	vivants atténués	non
Bovilis Cryptium® (AMM en cours)	<i>Cryptosporidium parvum</i>	bovins	sous unité	?
Ovilis toxovax®	<i>Toxoplasma gondii</i>	ovins	vivant atténué	non
Huveguard NB®, Huveguard MMAT®, Paracox-5®, Paracox-8®	<i>Eimeria spp.</i> (2 à 8 espèces)	poules	vivants atténués	non
Pirodog®	<i>Babesia canis</i>	chiens	sous unité	saponine
Letifend®	<i>Leishmania infantum</i>	chiens	sous unité recombinant	non

En médecine humaine, le constat sur la vaccination antiparasitaire est équivalent ce qui témoigne de la difficulté liée au développement de ces vaccins (67). Un seul vaccin dispose à ce jour d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Il s'agit du vaccin Mosquirix®, vaccin sous unité recombinant offrant une double protection à la fois contre l'hépatite B et les formes de paludisme causées par *Plasmodium falciparum* (75). Ce vaccin représente néanmoins une avancée majeure dans l'histoire de la vaccination et dans la lutte contre le paludisme. Il est recommandé par l'organisation mondiale de la santé depuis 2021.

## C. Vaccination contre la babésiose canine

### 1) Généralités sur les données actuelles

#### a) Vaccin disponible

En France en 2023, il n'existe qu'un seul vaccin disponible contre la babésiose canine, le vaccin Pirodog® qui contient des APS de *Babesia canis* (68). Il a obtenu son AMM en 1985. Un second vaccin a été commercialisé entre 2004 et 2012 mais n'est aujourd'hui

plus disponible, le Nobivac Piro® qui contenait à la fois des APS de *B.canis* et de *B.rossi* (76).

#### b) Couverture vaccinale

La WSAVA (world small animal veterinary association) a établie deux catégories de vaccination. Les vaccins dits essentiels concernent les vaccins qui protègent contre la triade CHP (C : maladie de Carré, H : hépatite de Rubarth, P : parvovirose canine) contre laquelle tout chien devrait idéalement être vacciné (77). Les autres vaccins, dont le vaccin contre la babésiose sont dits circonstanciels et leur utilisation doit être discutée selon chaque profil de chien et l'analyse de la balance bénéfices/risques liée à la vaccination. Le vaccin Pirodog® est également un vaccin relativement cher et dont les conditions d'utilisations sont contraignantes. Il en résulte un taux de vaccination relativement faible comparé aux vaccins essentiels. En France, en 2022, sur une population canine d'environ 7 300 000 chiens, environ 214 000 sont vaccinés contre la babésiose, soit une couverture vaccinale de 2,93 % (78). Pour comparaison, la couverture vaccinale pour la maladie de Carré est de 56,8%.

#### c) Protocole de vaccination

Le RCP du vaccin Pirodog® donne les informations suivantes concernant le protocole de vaccination (68):

- Primovaccination : deux injections sous cutanées à trois/quatre semaines d'intervalle à partir de 5 mois d'âge.
- Rappels : annuels ou semestriels selon les risques épidémiologiques estimés.

Les femelles gestantes ne doivent pas être vaccinées. Le vaccin ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres produits médicamenteux. Le RCP ne donne aucune indication sur la possibilité de l'associer à d'autres vaccins, cependant certaines publications recommandent de différer les autres vaccinations, excepté pour les valences rage et leptospirose qui peuvent être faite simultanément à des points d'injections différents (22). Il est recommandé de réaliser la vaccination en dehors des pics épidémiologiques de la babésiose pour éviter le risque d'immunisation naturelle concomitante, donc plutôt en hiver et en été (68). Enfin, le RCP recommande d'attendre une période minimale de 8 semaines entre la vaccination et un épisode de babésiose clinique. Cependant, un fort taux d'échecs vaccinaux est constaté chez les chiens ayant des antécédents de babésiose (79). Certaines publications recommandent donc de ne pas vacciner les chiens ayant déjà contracté la maladie (22).

#### d) Observations sur le terrain de la vaccination

Il existe peu d'études s'intéressant à l'efficacité de la vaccination contre la babésiose en conditions réelles. Quelques travaux ont été réalisés à la fin des années 1980, peu après la commercialisation du vaccin Pirodog®. Dans un essai clinique suivant une population de 45 chiens policiers équitablement exposés en zone d'endémie sur une période de 6 mois, une efficacité du vaccin a pu être estimée à 88% (79). La vaccination a également permis de réduire l'incidence des babésioses cliniques de 15-20% à 0% dans un groupe

de chiens de chasse en Charente-Maritime. Cependant, l'absence de groupe contrôle lors de cet essai ne permet pas de tirer de conclusions significatives (33, 79). Enfin, une autre étude épidémiologique dans le cadre d'une thèse vétérinaire en 1988 annonce une efficacité vaccinale d'environ 25% (22). Ces estimations d'efficacité vaccinale ne prennent cependant en compte que l'incidence des infections et non l'effet de la vaccination sur le plan clinique. Plus récemment, en 2020, une enquête épidémiologique auprès des cliniques vétérinaires françaises a révélé que 82,5% des cliniques proposaient la vaccination contre la babésiose. Également, 37,8% des cliniques sondées affirmaient avoir constaté des échecs vaccinaux (56). Une étude épidémiologique de 2013 réalisée en France sur 836 chiens atteints de babésiose, compte parmi les cas 4% de chiens vaccinés (28).

## 2) Pouvoir immunogène des antigènes parasitaires solubles

### a) Découverte

Au début du XXe siècle, peu après la découverte des *Babesia* chez le chien, des chercheurs constatent que des chiens ayant développé une forme clinique de babésiose deviennent résistant à un second challenge infectieux pendant 2 à 6 mois suivant le premier épisode (33). Les chiens sont donc capables de développer une immunité temporaire contre les infections par des *Babesia*. Plus tard en 1965, des chercheurs découvrent dans le sérum des chiens infectés des antigènes parasitaires qui sont à l'origine d'une réponse immunitaire chez le chien (80).

### b) Propriétés des APS

L'étude du sérum de chiens atteints de babésioses cliniques permet d'isoler et de partiellement purifier des antigènes parasitaires. Ces antigènes sont un assemblage complexe de protéines, lipides et polysaccharides (81). Ces antigènes peuvent également être séparés en deux fractions A et B qui dans le sérum des chiens infectés, sont liés chacun à des immunoglobulines différentes. Des réactions d'agglutinations sont observées lorsque les antigènes sont mis en contact avec du sérum de chiens guéris d'une infection par une souche homologue. En revanche, aucune réaction croisée n'est observée lorsque du sérum de chien guéris d'une infection par une souche hétérologue est utilisé (81). Les antigènes inoculés à des chiens déclenchent environ deux jours plus tard une diminution de l'hématocrite. Une réponse immunitaire humorale avec production d'anticorps est également observée dix jours après l'inoculation et persistante pendant 14 mois (80). La fraction antigénique B semble plus efficace pour induire une immunisation.

### c) Production standardisée d'APS *in vitro*

Les premiers travaux réalisés sur les APS utilisaient les antigènes collectés directement sur des animaux en phase aiguë de babésiose. Cette méthode n'étant pas viable pour une production standardisée et en grande quantité d'APS, il était nécessaire de pouvoir cultiver *in vitro* le parasite (33). Des méthodes inspirées de celles ayant permis de cultiver le protozoaire *Plasmodium falciparum* ont permis de cultiver *in vitro* *Babesia bovis* puis *Babesia canis*, ce qui a permis d'ouvrir la voie au développement commercial d'un vaccin.

Pour cultiver les *Babesia*, le sang d'un animal parasité est lavé puis incubé dans un milieu spécifique à 37°C et dans une atmosphère pauvre en dioxygène et riche en dioxyde de carbone et diazote (33, 82). Des échantillons peuvent être congelés à -70°C pour être utilisés plus tard. L'extraction du surnageant du milieu de culture permet la collecte des APS qui peuvent ensuite être purifiés et concentrés. Dans une des premières publications pratiquant cette méthode, la formulation vaccinale de 1ml contient la production d'APS de  $2 \times 10^8$  parasites (82). Cette formulation adjuvée à de la saponine permet l'obtention du vaccin.

Plus récemment, en 2018, le séquençage d'une gène codant pour un antigène excrété de *Babesia canis* a été développé (83). Le séquençage de ce gène a permis ensuite son clonage et son expression via un vecteur (*Escherichia coli*) afin d'obtenir une protéine recombinante pouvant par la suite être utilisée dans un vaccin. Le développement de cette technique permettrait la production de vaccins à grande échelle en s'affranchissant des contraintes liées à la culture *in vitro* des parasites.

### 3) Essais cliniques de vaccinations

La majeure partie des résultats des essais cliniques de vaccination est issue des travaux du professeur T. Shetters et de ses équipes qui ont entre autres participées à l'élaboration du vaccin Nobivac Piro® (84). Les vaccins utilisés ne sont pas des préparations commerciales mais des préparations semblables à celles présentes sur le marché, contenant des APS d'une souche de *Babesia canis* définie. Les épreuves infectieuses sont réalisées sauf mention contraire avec cette même souche.

#### a) Efficacité

##### (i) Parasitémie

La vaccination a peu d'effet sur la charge parasitaire des chiens infectés. Dans une publication, le pic de parasitémie est significativement plus faible chez les animaux vaccinés que dans le groupe contrôle (82). Cependant, dans d'autres études similaires, cette différence n'est pas mise en évidence. De plus, aucune corrélation n'a pu être établie entre le degré de parasitémie et la sévérité de l'anémie lors des babésioses à *Babesia canis* (85).

##### (ii) Réponse humorale

La vaccination permet lors d'un challenge infectieux, d'obtenir rapidement un pool d'anticorps important dirigé contre les APS (33). Le taux d'anticorps augmente en moyenne à partir du cinquième jour suivant l'inoculation des parasites et cette augmentation est corrélée à l'amélioration de l'anémie et de l'état clinique (33, 86). L'efficacité de la vaccination dépend donc de la production d'anticorps neutralisant les APS et limitant ainsi leur action pathogène.

##### (iii) Hématocrite

L'anémie hémolytique est un des principaux mécanismes de la pathogénie de la babésiose. Elle peut se traduire par une diminution de l'hématocrite. Celui-ci suit classiquement une cinétique décroissante avec un minimum atteint en moyenne sept à huit jours après l'inoculation. Les cinétiques de baisse de l'hématocrite observées dans

plusieurs publications sont représentées en figure 7 (33). Dans les essais cliniques de vaccination, la diminution de l'hématocrite est significativement plus faible chez les individus vaccinés que chez les non vaccinés (85). En effet, la vaccination permet lors de l'épreuve infectieuse la production rapide et en quantité d'anticorps dirigés contre les APS, or la concentration d'APS dans le sang est proportionnelle à la baisse d'hématocrite (figure 8) (85). En permettant la synthèse, d'anticorps, la vaccination permet la diminution de la quantité d'APS circulante et donc de réduire l'anémie.

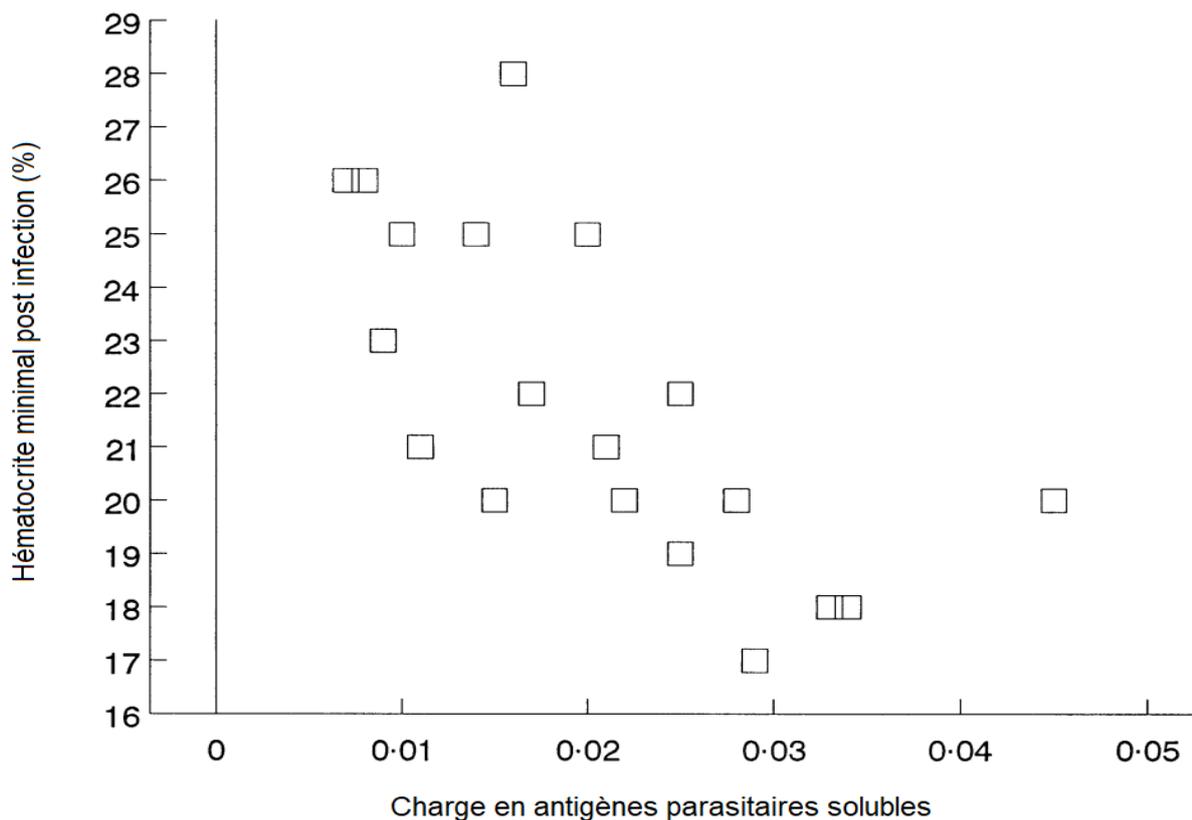


Figure 8: corrélation entre la charge sanguine en APS et la diminution de l'hématocrite [source : (85)]

#### (iv) Score clinique

Afin d'étudier l'effet de la vaccination sur signes cliniques de la babésiose, une grille d'évaluation a été établie, regroupant plusieurs critères cliniques (état général, température, couleur des muqueuses, temps de recoloration capillaire, taille de la rate et des nœuds lymphatiques) (86). La somme de tous ces critères permet l'obtention d'un score clinique (croissant avec la sévérité des symptômes) qui permet objectivement de comparer les animaux témoins et vaccinés. Les animaux vaccinés présentent des scores cliniques significativement plus faibles que les animaux témoins. En particulier, les scores cliniques maximaux au cours des expérimentations sont en moyenne 63% plus faibles dans le groupe vacciné (86). Les essais plus récents avec le vaccin contenant une protéine recombinante de *B.canis* sont également satisfaisant avec une diminution moyenne du score clinique maximal de 52% par rapport au groupe contrôle (83). De plus, les animaux des groupes contrôles ont eu recours à un traitement spécifique à base d'imidocarbe

alors que les animaux vaccinés ont guéris seuls (86). Le score clinique moyen est corrélé à la sévérité de l'anémie et donc à la baisse d'hématocrite (voir figure 9) (87).

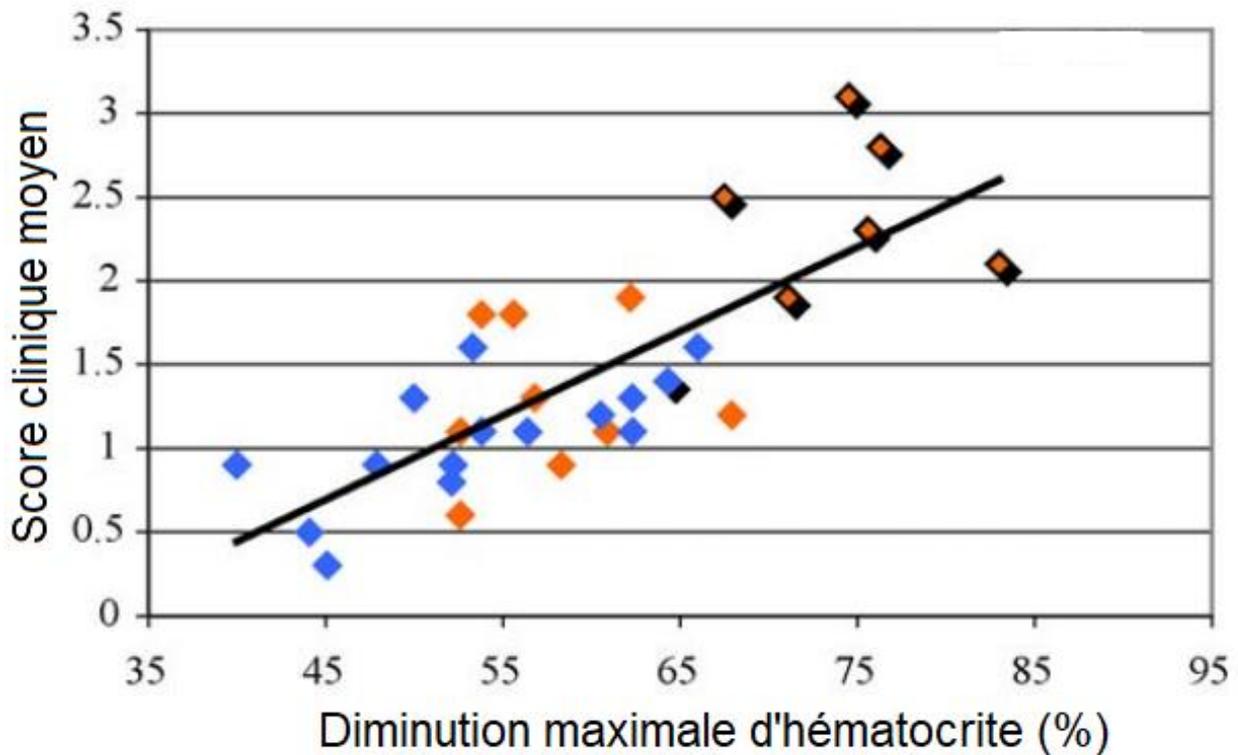


Figure 9 : corrélation entre le score clinique moyen et la baisse d'hématocrite (♦ : animaux vaccinés, ◆ : animaux non vaccinés, points ombrés : animaux ayant nécessité un traitement d'imidocarbe.) [source : (87)]

## b) Limites

### (i) Variations de souches

Les résultats des essais cliniques de vaccinations présentés ci-dessus sont réalisés avec une épreuve infectieuse utilisant la même souche de *B.canis* que celle utilisée pour la conception du vaccin. Il s'agit dans ce cas d'infections homologues. Cependant il existe plusieurs souches différentes de *B.canis*. La souche utilisée dans le vaccin Pirodog® est nommée souche Villeurbanne et une étude antigénique a révélé une correspondance de seulement 20% des *Babesia* présentes en France avec cette souche vaccinale (74). Les essais de vaccinations comparant des infections homologues et hétérologues révèlent que la protection n'est efficace qu'en cas d'infection homologue (88). Lorsque la souche d'épreuve est différente de la souche vaccinale, la production d'anticorps est maintenue mais la diminution de l'hématocrite et la diminution du score clinique est significativement moins importante que lorsque les deux souches sont identiques.

Pour contrer cet effet de perte d'efficacité liée aux variations de souches, des essais avec des vaccins bivalents ont été réalisés (84). En effet, il a été observé que des chiens ayant contractés une babésiose à *B.rossi* développaient ensuite une immunité vis-à-vis de *B.canis* (33). Il a ensuite été montré que des vaccins contenant à la fois des APS d'une

souche de *B.canis* et d'une souche de *B.rossi* permettait de protéger les chiens des infections hétérologues à *B.canis* plus efficacement que les vaccins contenant seulement des APS de *B.canis*. C'est ce principe qui a été utilisé dans la conception du vaccin Nobivac Piro®, commercialisé en 2004 mais qui n'est plus disponible aujourd'hui (89).

#### (ii) Installation et durée de l'immunité

L'immunité obtenue lors de la vaccination est de courte durée et nécessite des rappels fréquents. Dans le cas du vaccin Nobivac Piro®, l'installation de l'immunité est obtenue trois semaines après la seconde injection de primovaccination et les rappels sont à prévoir tous les six mois afin de conserver la protection (87). Ceci pose des contraintes compte tenu du risque d'effets secondaires et également de l'impossibilité de réaliser ce vaccin en même temps que d'autres valences. Pour le cas du vaccin Pirodog®, le RCP ne fournit aucune indication concernant le délai d'installation de l'immunité (68). De plus, le RCP reste vague à propos de la durée de l'immunité et laisse au vétérinaire praticien la décision de réaliser l'injection de rappel de tous les ans ou tous les six mois.

#### (iii) Innocuité

Une étude analysant les déclarations de pharmacovigilance a mis en évidence une incidence significativement supérieure des événements indésirables lors de l'administration du vaccin Nobivac Piro® par rapport aux autres vaccins, avec une incidence d'évènements indésirables graves d'approximativement 1,5 cas/10 000 doses (76). En comparaison, le vaccin Pirodog® est peu cité. Afin d'évaluer objectivement l'innocuité de ces deux vaccins et de les comparer entre elles, une étude randomisée en double aveugle a été réalisée en 2011 (90). Les conclusions de cette étude sont que les deux vaccins présentent une différence d'innocuité et que le vaccin Nobivac Piro® induit des modifications biologiques et locales plus importantes que le vaccin Pirodog®. Cette incidence élevée d'évènements indésirables suite à la vaccination avec le Nobivac Piro® est peut-être une raison pour laquelle il a été retiré du marché.

## Bilan

- Définir l'efficacité d'un vaccin est complexe et nécessite de prendre en compte plusieurs paramètres qui sont liés à la maladie que l'on cherche à prévenir.
- Les essais cliniques randomisés en double aveugle représentent la méthode de référence pour étudier l'efficacité des vaccins. Cependant, des études observationnelles se révèlent très efficaces pour étudier l'effet de la vaccination en conditions réelles lorsque qu'un vaccin est utilisé à grande échelle dans une population.
- Des méthodes de calculs ont été développés pour l'étude de l'efficacité des vaccins afin d'intégrer les effets de la vaccination sur la réduction de la durée et de la sévérité des symptômes.
- Les travaux sur la vaccination antiparasitaire rencontre de nombreuses difficultés, liés notamment aux mécanismes immunitaires complexes mis en jeu lors des infections parasitaires.
- La majorité des vaccins disponibles en médecine vétérinaire sont des vaccins d'anciennes générations mais des avancées majeures ont été effectuées comme celles ayant permis l'élaboration du vaccin recombinant contre la leishmaniose canine.
- La vaccination contre les vecteurs permettant de bloquer la transmission des agents pathogènes est également un domaine en fort développement et prometteur pour la lutte contre les maladies vectorielles à la fois en médecine vétérinaire et humaine.
- La vaccination contre la babésiose canine est étudiée depuis longtemps et la technologie la plus efficace mise en évidence jusqu'à aujourd'hui est l'utilisation d'antigènes parasitaires solubles adjuvés à la saponine.
- La vaccination permet une production d'anticorps visant ces APS, ce qui permet lors d'une épreuve infectieuse de réduire la baisse d'hématocrite et de réduire les signes cliniques.
- Cependant, des résultats satisfaisants n'ont été obtenues que lors d'infections homologues. La variabilité antigénique liée aux nombreuses souches de *Babesia canis* est un frein à une efficacité complète de la vaccination et les études sur le terrain démontrent qu'il existe des échecs vaccinaux.
- L'utilisation de vaccins contenant des antigènes de plusieurs espèces de *Babesia* a permis de contrer en partie cet effet de variation de souches mais le vaccin commercialisé avec ce principe n'a pas obtenu des résultats d'innocuité satisfaisants.
- En France, deux vaccins ont été utilisés dont un seul encore disponible aujourd'hui avec lequel environ 3% des chiens sont protégés. Un chiffre relativement faible car la vaccination est contraignante et près de 18% des vétérinaires ne la pratiquent pas.

**Seconde partie : étude clinique de la babésiose  
canine et efficacité de la vaccination**



# I Introduction

---

L'étude de la littérature actuelle sur la babésiose canine révèle que la vaccination soulève certaines questions chez les vétérinaires, principalement à cause de son intérêt. De nombreux essais cliniques dans des conditions expérimentales ont permis de montrer une efficacité des antigènes parasitaires solubles pour diminuer les signes cliniques de la maladie. Cependant, peu d'études ont été réalisées en conditions réelles pour évaluer sur le terrain l'efficacité de la vaccination. De plus, ces études se sont essentiellement intéressées à la diminution de l'incidence de la babésiose dans les populations mais pas de la diminution de la sévérité des symptômes, ce qui est pourtant l'objectif des vaccins mis sur le marché.

Notre étude vise donc, à analyser des cas de babésioses chez des chiens vaccinés ou non et de le comparer sur des critères cliniques afin d'évaluer l'effet de la vaccination. L'objectif secondaire de ce travail est de réaliser une étude clinique à partir des cas analysés.

## II Matériels et méthodes

---

### A. Choix du type d'étude

Afin d'étudier l'efficacité de la vaccination sur des critères cliniques, une étude rétrospective de type cas-témoins appareillée a été choisie. Ce type d'étude permet de récolter un grand nombre de données et peuvent être conduites plus rapidement que les essais cliniques ou les études de cohortes. L'objectif est de comparer les effets d'une maladie sur une population vaccinée et une population contrôle non vaccinée. L'appareillement consiste à recruter des cas et des témoins similaires selon certains critères définis afin de constituer deux groupes homogènes et de limiter les effets de biais. Le recrutement de cas ayant tous contractés une babésiose permet de s'affranchir de la notion d'exposition à l'agent pathogène qu'il est très difficile de mesurer dans le cas la babésiose. Ainsi, par principe du protocole d'étude, il ne sera pas possible de d'évaluer la protection conférée par la vaccination pour diminuer le taux d'infection. L'étude visera essentiellement à comparer les effets de la maladie sur les individus vaccinés ou non.

L'étude clinique est plus simple à réaliser et est une étude descriptive

### B. Populations cibles et sources

La population cible est l'ensemble des sujets auxquels les résultats de l'études doivent être applicables. Il s'agit de de la population canine française ayant développé une babésiose à *Babesia canis*. La population source choisie est l'ensemble des chiens ayant été présentés en consultation au centre hospitalier universitaire de VetagroSup pour lesquels un diagnostic de babésiose a été établi entre 2002 et 2023.

## C. Protocole

### 1) Recrutement des cas

Le recrutement des cas a été effectué via le logiciel Clovis, qui est le logiciel de gestion des dossiers médicaux communs aux quatre écoles vétérinaires françaises. Les comptes rendus médicaux sont des documents rédigés par les étudiants et corrigés puis validés par des vétérinaires seniors responsables des cas. Ces comptes rendus sont exhaustifs et remplis systématiquement selon une démarche rigoureuse. Un exemple de compte rendu médical est présenté en annexe 1. Le logiciel Clovis dispose d'une fonction de recherche qui permet d'appliquer certains filtres afin de rechercher des comptes rendus spécifiques. Une recherche a été lancée avec les critères suivants :

- Espèce : chien
- Mot clé dans la partie conclusion du compte rendu médical : @piroplasmose@ et @babésiose@. (encadrer un terme avec le symbole « @ » permet d'afficher tous les comptes rendus contenant le terme en question et permet une recherche plus complète que via la recherche par mots-clés).

La recherche pour le centre hospitalier universitaire de VetagroSup de Lyon a permis de récolter 444 comptes rendus médicaux. Ceux-ci ont ensuite été triés manuellement afin de ne conserver que les comptes rendus pertinents pour notre étude.

### 2) Critères d'inclusions

Les cas inclus dans l'étude sont les chiens pour lesquels un diagnostic de babésiose a été établi avec certitude par visualisation de piroplasmose au frottis sanguin ou par PCR positive. L'application de ces critères a permis l'inclusion de 142 chiens (dont 13 chiens vaccinés) venus en consultation entre janvier 2002 et juin 2023. La grande majorité des cas sont des chiens ayant été présentés au service d'urgences et de soins intensifs de VetagroSup. Ces 142 chiens ont été inclus dans l'étude clinique et 100 chiens dans l'étude de la vaccination qui possède des critères restrictifs.

### 3) Critères d'exclusions

Afin d'éviter un maximum de biais, certains critères d'exclusions ont été appliqués sur les 142 cas retenus pour l'étude d'efficacité du vaccin :

- Compte rendu incomplet ne permettant le recueil des données nécessaires
- Chien âgé de moins de 6 mois ou de plus de 12 ans

- Etat d'immunosuppression (gestation, splénectomie, tumeur, chimiothérapie, traitement immunomodulateur en cours)
- Maladie intercurrente
- Traitement à base imidocarbe reçu avant admission

Les chiens non exclus sont ensuite répartis en deux groupes, le groupe contrôle contenant les chiens non vaccinés contre la babésiose et le groupe vacciné contenant les chiens vaccinés contre la babésiose. La section anamnèse des comptes rendus médicaux fait mention du statut vaccinal des animaux. Cependant, seules les valences vaccinales sont indiquées et les noms commerciaux des vaccins ne figurent pas systématiquement. Ainsi, pour les comptes rendus rédigés entre 2004 et 2012, il n'est pas toujours possible de déterminer si la vaccination est effectuée avec Pirodog® ou avec Nobivac Piro®. L'étude permettra donc d'évaluer l'efficacité globale de la vaccination contre la babésiose canine mais pas l'effet d'un des deux vaccins en particulier. Au total, 91 chiens sont retenus dans le groupe contrôle et 9 chiens dans le groupe vacciné. Afin d'obtenir les deux groupes les plus homogènes possibles chaque cas est appareillé avec plusieurs témoins similaires d'après 3 critères distincts, l'âge, le sexe et le format. Il a été décidé d'attribuer pour chaque cas 5 témoins afin d'augmenter la puissance statistiques de l'étude et car au-delà de 5 il n'aurait pas été possible de réaliser des appareillements homogènes. Au final, le groupe cas vaccinés est constitué de 9 individus et le groupe témoin de 45 individus. Le schéma de l'étude est présenté en figure 10.

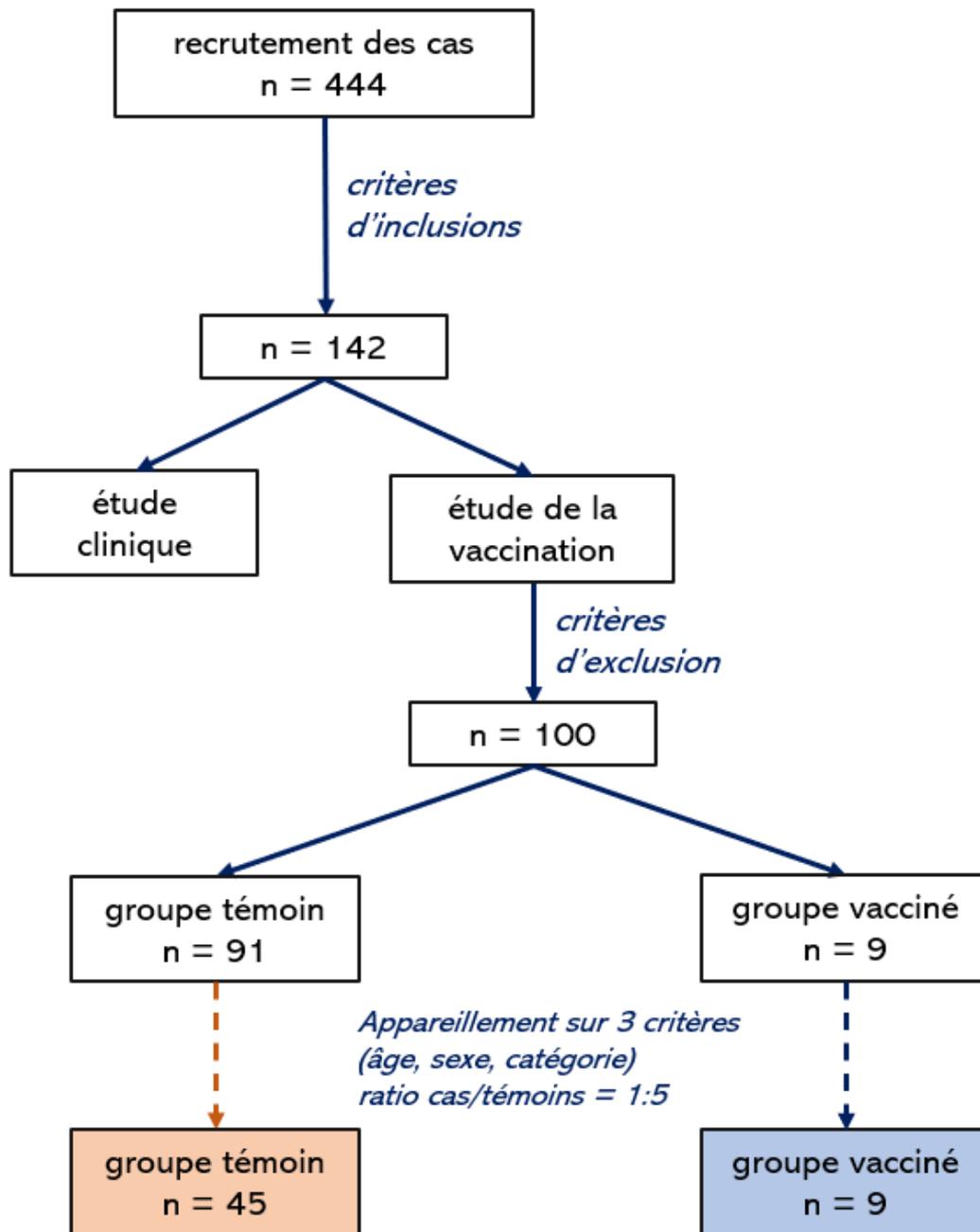


Figure 10 : schéma de l'étude

#### 4) Ethique

En tant que thèse non purement bibliographique avec une étude observationnelle, l'approbation par un comité d'éthique était nécessaire. L'étude a reçu un avis favorable par le comité d'éthique de VetagroSup (registre n°2357).

## D. Observations

### 1) Données anamnestiques

La lecture de l'anamnèse des comptes rendus médicaux permet de récolter de nombreuses données, en particulier ont été retenues :

- l'âge.
- le sexe.
- la race et la catégorie de taille (petite race, moyenne race et grande race. Voir détails en annexe 2).
- le département du lieu de vie de l'animal.
- la date de la consultation.
- les symptômes rapportés par les propriétaires (abattement, anorexie, troubles digestifs, modifications des urines).
- le délai entre les premiers symptômes observés et le diagnostic.

### 2) Données cliniques

Les données cliniques sont récoltées via l'analyse de l'examen clinique d'admission, le résultat des examens complémentaires et la conclusion du compte rendu :

- score clinique à l'admission. Ce score est défini par la somme de plusieurs critères d'une grille de notation adaptée des travaux de Shetters et *al.*, 1994 (86). La grille de notation est détaillée dans le tableau VI. Le score clinique est compris entre zéro et neuf et est croissant avec la sévérité des signes cliniques rencontrés.
- analyses hématologiques : valeur de l'hémoglobine, de l'hématocrite, des leucocytes et des plaquettes.
- nécessité d'une transfusion sanguine ou non.
- babésiose simple ou compliquée.
- hospitalisation ou non. Si oui, durée de l'hospitalisation.
- survie ou décès de l'animal (mort naturelle ou décision d'euthanasie en raison de la dégradation de l'état clinique).

Tableau VI : grille de notation pour le calcul du score clinique (adapté de Shetters et *al.*, 1994).

paramètres	description	valeur
comportement	normal	0
	abattement modéré	1
	abattement sévère / décubitus latéral	2
température rectale	< 39°C	0
	39 – 39,5°C	0,25
	39,6 – 40°C	0,5
	40,1 – 40,5°C	0,75
	>40,5°C	1
muqueuses	roses (normales)	0
	pâles (anémiques)	1
	jaunes (ictériques)	2
	pâles + ictériques	3
temps de recoloration capillaire	<2 secondes	0
	>2 secondes	1
taille des nœuds lymphatiques	normale	0
	augmentée	1
palpation abdominale	non douloureuse	0
	douloureuse	1

### E. Analyse des résultats

Les résultats obtenus à partir de la lecture des comptes rendus médicaux sont consignés dans un fichier Excel®. Les analyses statistiques sont effectuées avec le logiciel Rstudio® (91). Le seuil de significativité de la p-value pour les tests statistiques est fixée à 5% pour l'ensemble de l'étude. Les variables quantitatives sont comparées avec des tests adaptés selon les distributions normales ou non des variables (tests paramétriques ou non paramétriques). Pour les variables qualitatives de l'étude cas-témoins, l'estimateur d'association l'odds-ratio (62) et le test de significativité utilisé est le test exact de Fisher. Le calcul de l'odds-ratio après établissement de la table de contingence associée est détaillé dans le calcul suivant :

		exposition	
		+	-
observation	+	a	b
	-	c	d

$$\text{odds.ratio} = OR = \frac{a/b}{c/d}$$

La valeur de l'OR s'interprète ensuite selon son intervalle de confiance à 95%. Si l'intervalle contient la valeur 1, alors il n'est pas possible de conclure. Par exemple, si la variable observée est la mort ou la survie des individus vis-à-vis de l'exposition ou non à la vaccination, alors si  $OR < 1$  et que l'intervalle de confiance de l'OR ne contient pas 1, on peut conclure à une exposition à la vaccination associée à une protection contre la mortalité.

### III Résultats

---

#### A. Etude clinique

##### 1) Description de la population

##### a) Distribution géographique

Parmi les 142 cas de babésioses diagnostiqués, 80% sont issus de chiens vivant dans le département du Rhône, département du centre hospitalier vétérinaire universitaire de VetagroSup, proche de Lyon. D'autres départements adjacents sont également représentés et six cas proviennent de départements plus éloignés. Ces cas éloignés sont des cas référés par des cliniques en vu d'une hémodyalise. Un seul cas provient d'un pays étranger (Suisse). La distribution géographique des cas est représentée sur la figure 11.

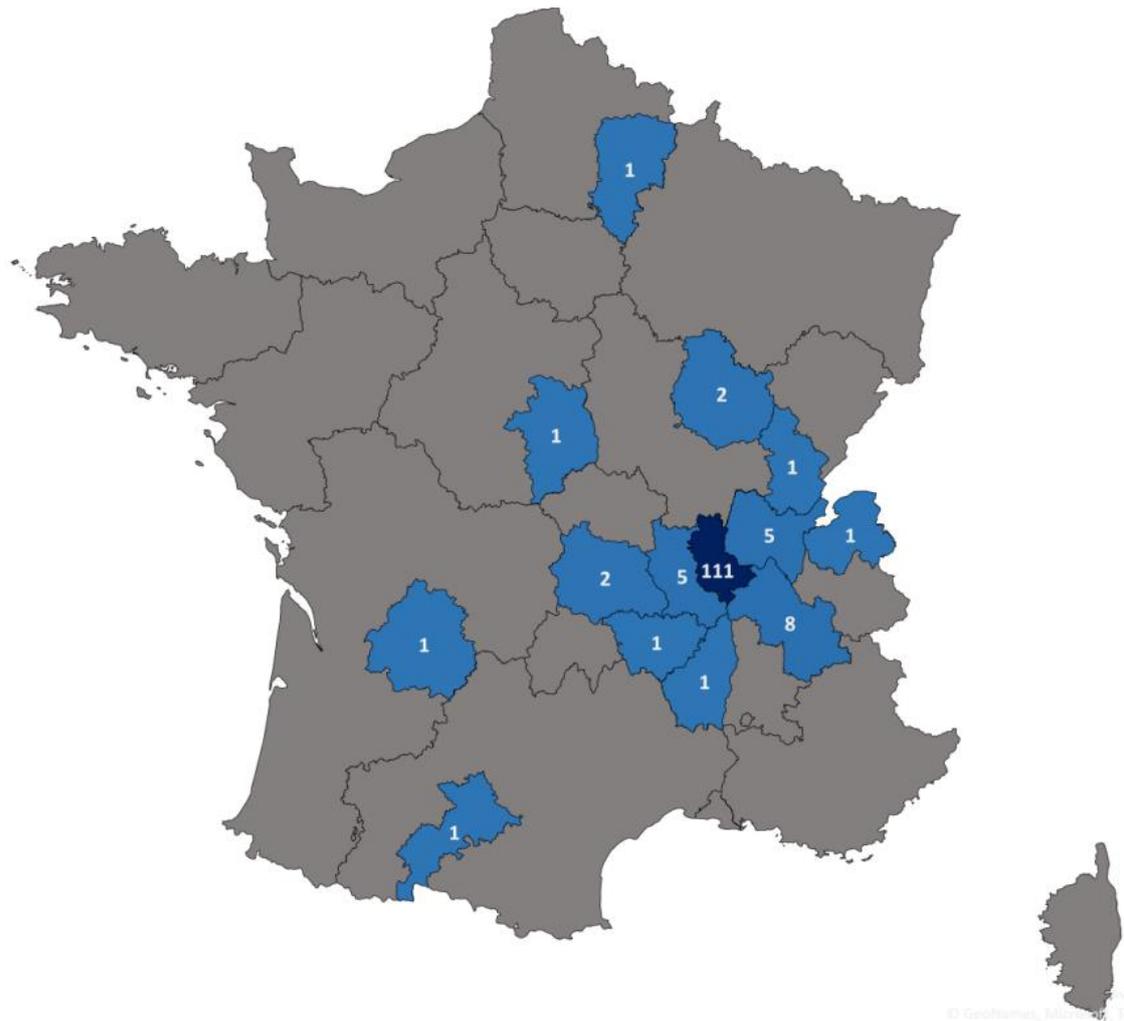


Figure 11: carte de la distribution géographique des 142 cas de babésioses.

## b) Distribution temporelle

### (i) Par an

L'ensemble des cas se répartit entre 2002 et 2023. Le nombre moyen annuel de cas de babésioses est de 6,5 cas par an avec un maximum de 11 cas par an en 2006 et 2008. Le nombre de cas par an est globalement stable sur la période 2002-2023. Le graphique de répartition annuelle des cas est présenté en figure 12.

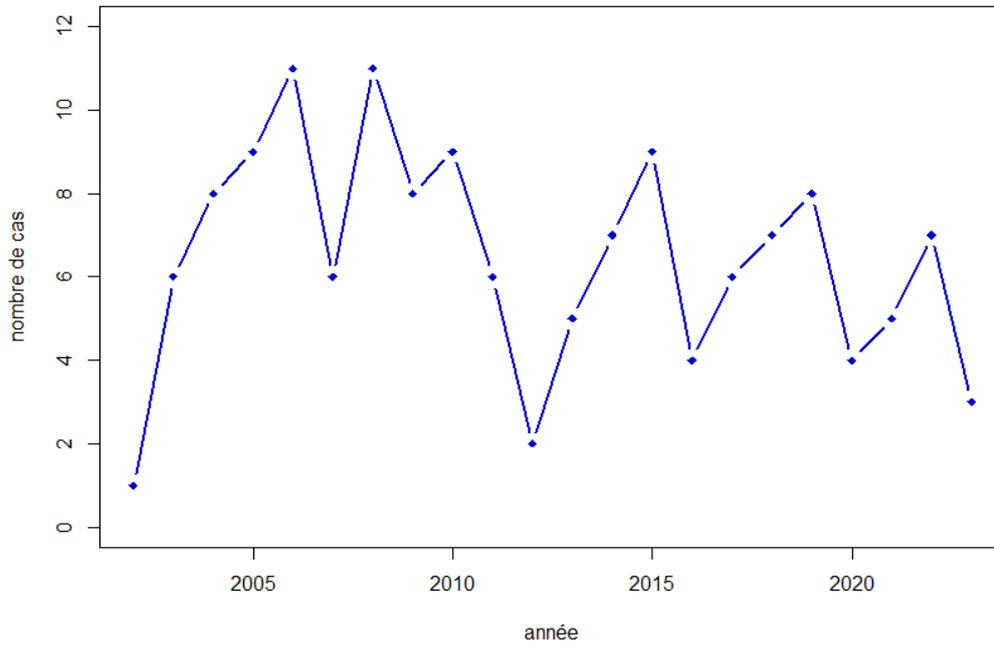


Figure 12 : distribution annuelle des cas.

(ii) Par mois

Des cas sont enregistrés sur toute l'année, excepté le mois d'août pendant lequel le centre hospitalier est fermé. La distribution au cours de l'année suit la courbe classique de répartition avec deux pics, un pic important au printemps et un deuxième légèrement moins intense en automne. La somme des cas comptabilisés pour les mois d'avril, mai et octobre réunis représente à elle seule 50% du nombre de cas total. La répartition est représentée sur la figure 13.

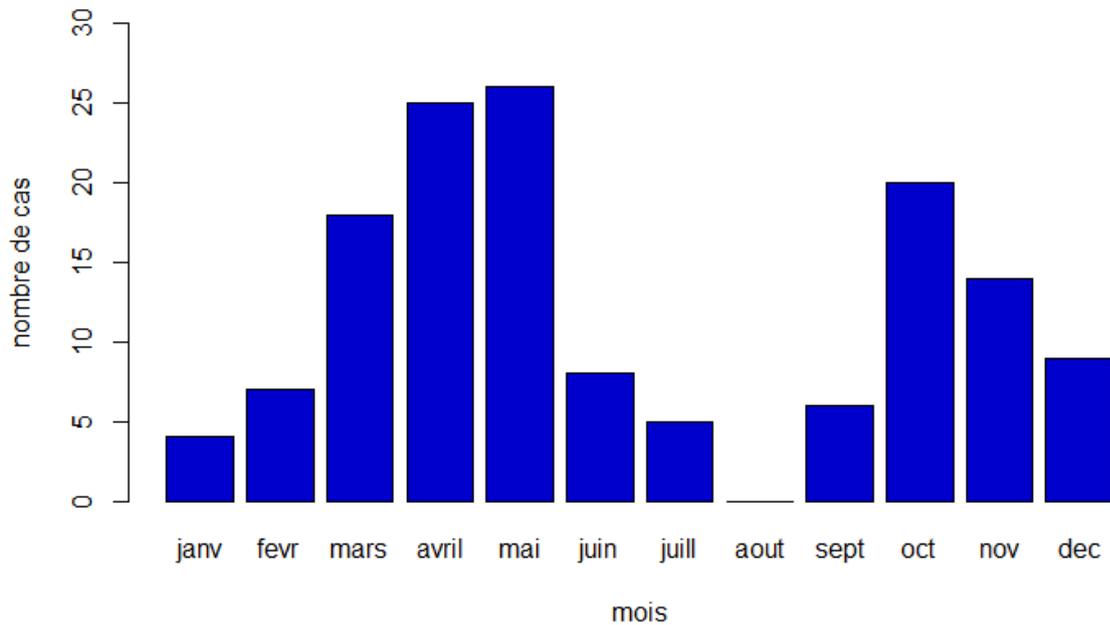


Figure 13 : répartition des cas selon les mois de l'année.

### c) Profils des chiens

#### (i) Age

L'âge des chiens est réparti entre 4 mois et 15 ans avec une moyenne à 5,5 ans. 82 % des animaux ont moins de 10 ans. L'histogramme de répartition des âges est présenté en figure 14.

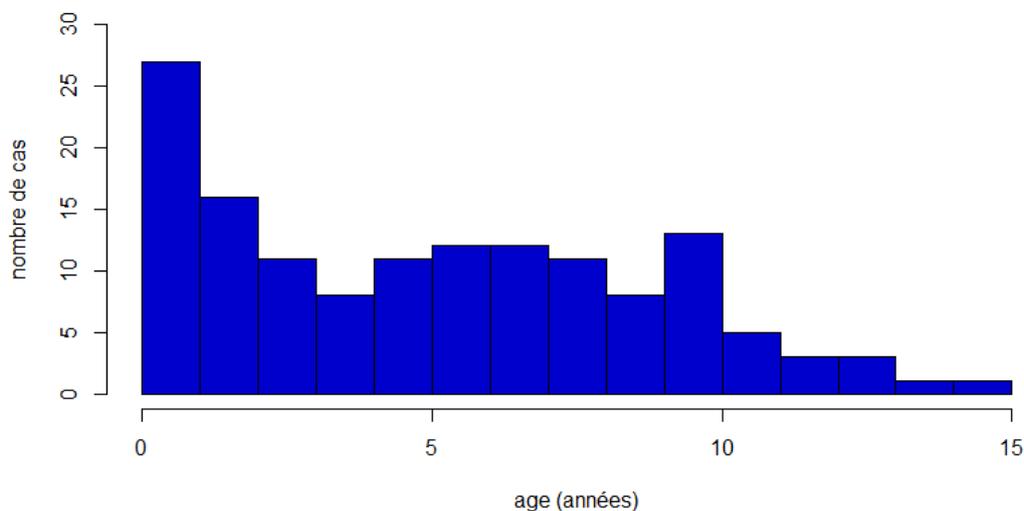


Figure 14 : histogramme de répartition de l'âge des animaux.

### (ii) Sexe

La population étudiée est composée de 62% de chiens mâles et 38% de femelles. Le sex-ratio mâle/femelle est donc de 1,63. La proportion de mâles atteints de babésiose dans la population est significativement supérieure à la proportion de femelles (test binomial exact,  $p = 5,4 \times 10^{-3}$ ).

### (iii) Race et format

Au total, 51 races de chiens sont représentées. 25 chiens sont de races croisées. Certaines races sont plus fréquentes, nous pouvons notamment citer les chiens type berger. Toutes les catégories de chiens sont représentées mais c'est le format moyen qui prédomine avec 51,4% des chiens. Le tableau VII regroupe les principales races rencontrées ainsi que la distribution dans chaque catégorie de format.

Tableau VII : principales races de chiens rencontrées et répartition dans chaque catégorie de formats.

Race	Nombre de chiens (% des cas)
Croisés	25 (17,6%)
Border collie	10 (7%)
Berger allemand	7 (5%)
Berger australien	7 (5%)
Épagneul breton	6 (4,2%)
Labrador	6 (4,2%)
<b>Format</b>	
Petit	33 (23%)
Moyen	73 (51,4%)
Grand	36 (25%)

#### (iv) Vaccination

Sur les 142 chiens, 13 sont vaccinés contre la babésiose, ce qui correspond à un taux de vaccination de 9,2% (intervalle de confiance à 95% =  $IC_{95\%}$ : [5-15,1]). Ce taux est significativement supérieur aux taux de vaccination national qui est de 2,93% (78) (test binomial exact,  $p = 3 \times 10^{-4}$ ). Parmi les 13 chiens vaccinés, 7 sont vaccinés avec le Pirodog®. Pour les 6 autres chiens, le nom commercial du vaccin utilisé n'est pas connu.

#### 2) Symptômes

Plusieurs signes cliniques sont fréquemment rapportés par les propriétaires et font souvent l'objet des motifs de consultations. L'abattement et l'anorexie sont les symptômes les plus fréquemment rapportés, viennent ensuite la modification de l'aspect des urines qui apparaissent foncées (« marc de café ») puis les troubles digestifs. Les fréquences des différents signes cliniques sont rapportées dans la figure 15. A l'admission, de nombreux chiens sont en hyperthermie, 66% des animaux ont une température rectale supérieure à 39°C. La distribution des températures à l'admission est présentée en figure 16. En moyenne, le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est de 2,1 jours ( $IC_{95\%}$ : [1.7- 2.5]) et il est de moins de 4 jours pour 84,5% des cas.

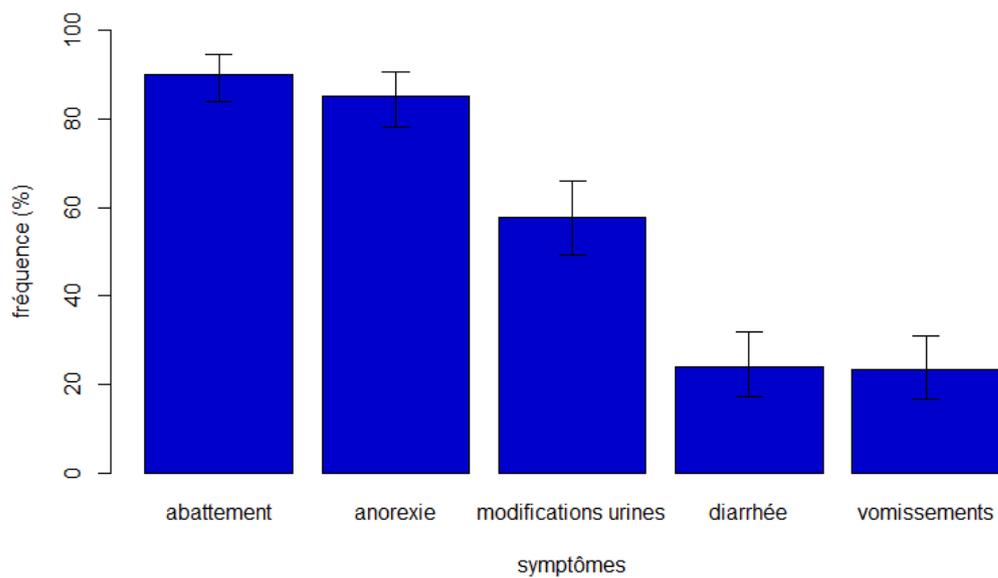


Figure 15 : symptômes rapportés et leur fréquences associées (+ IC<sub>95%</sub>).

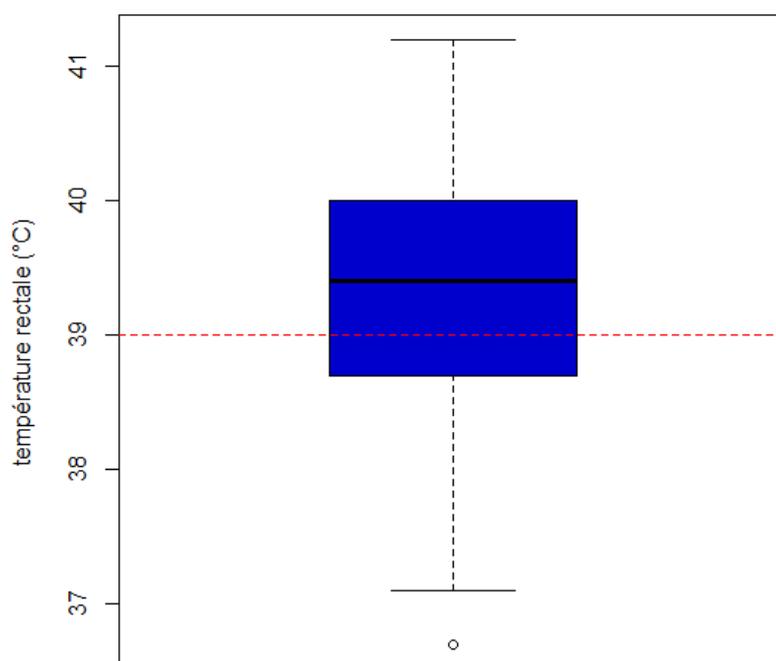


Figure 16 : diagramme en boîte à moustache des températures rectales à l'admission (ligne horizontale pour T = 39°C)

### 3) Paramètres hématologiques

L'anémie n'est pas systématique sur les cas de babésioses étudiés. Nous notons que 61,8% des chiens ont un taux d'hémoglobine inférieur aux valeurs usuelles (< 12,4 g/dL d'après les références de l'automate utilisé) et 56,8 % des chiens ont un hémocrite inférieur à 35%. Pour la lignée des leucocytes, l'anomalie la plus fréquente est la leucopénie avec 42,2% des chiens ayant un comptage de globules blancs inférieur à  $5,6 \times 10^3/\text{mm}^3$ . Seulement 8,6% des chiens présentent une leucocytose. L'anomalie hématologique la plus fréquemment observée est la thrombopénie. En effet, 87,9% des chiens présentent une thrombopénie. Celles-ci sont souvent sévères, 57,8% des chiens présentent un comptage plaquettaire inférieur à  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ . La distribution des différents paramètres hématologiques est présentée dans la figure 17.

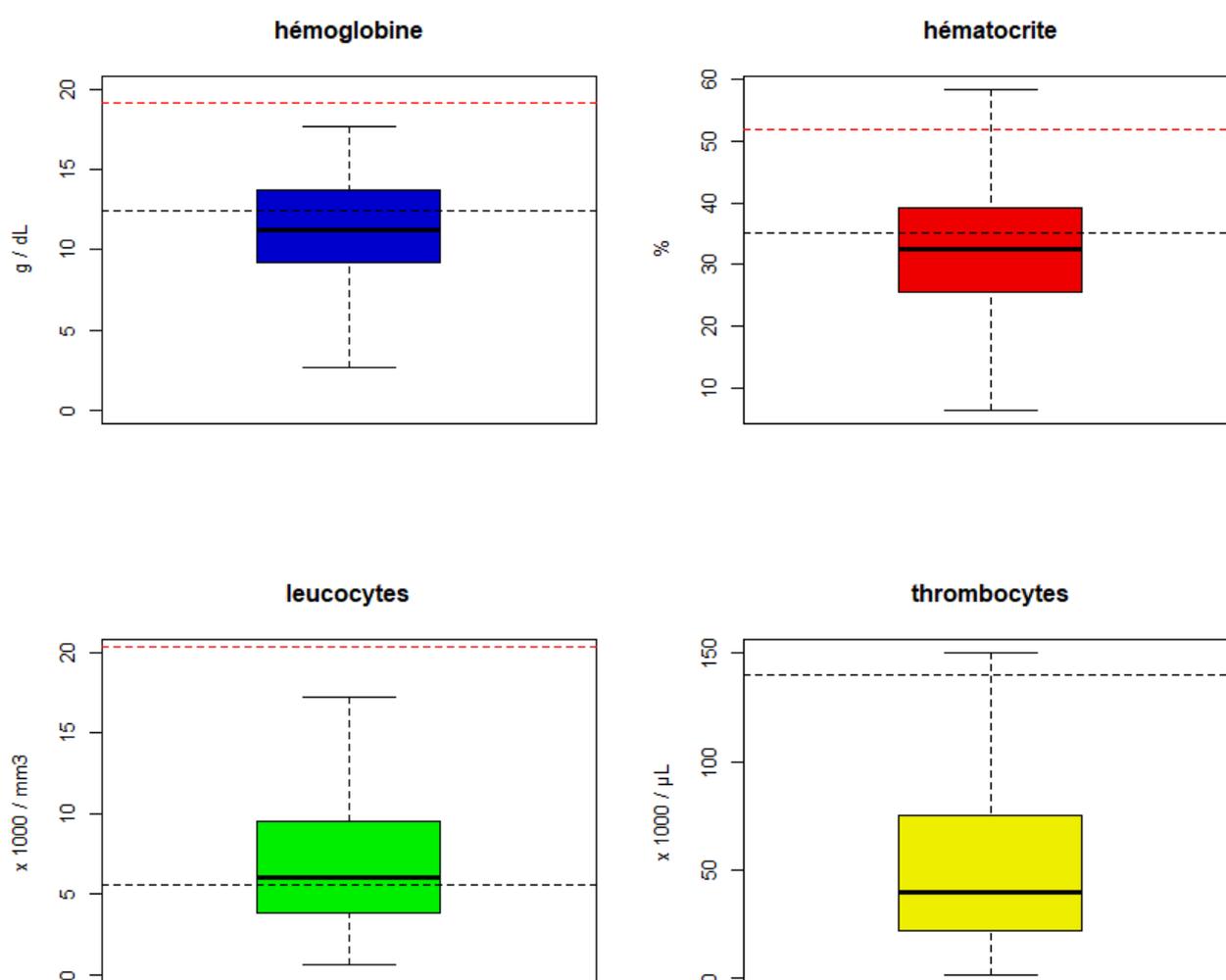


Figure 17 : diagrammes en boîtes à moustaches des paramètres hématologiques des cas étudiés (valeurs extrêmes retirées). ----- : références basses, - - - - - : références hautes.

#### 4) Evolution

##### a) Hospitalisation

En moyenne, 64,1% des animaux reçus en consultation ont été hospitalisés par la suite. La durée d'hospitalisation est variable (entre 2 et 12 jours) avec une moyenne de 3,8 jours d'hospitalisations. L'âge et le sexe des animaux n'ont pas d'incidences sur le taux d'hospitalisation. En revanche, les animaux de grand format sont significativement moins hospitalisés que les animaux de format moyen et petit (test du  $\chi^2$  d'indépendance,  $p = 1,7 \times 10^{-2}$ ).

##### b) Complications

Au total, 14 chiens ont présenté une babésiose compliquée, soit 9,9% des cas. La complication la plus fréquente était l'insuffisance rénale aigue avec 13 cas diagnostiqués. Un chien a présenté un choc septique à protozoaires. Aucune association significative n'a pu être établie entre le sexe, l'âge et le format avec le risque de déclarer une babésiose compliquée.

##### c) Transfusions

Au total, 17 chiens ont bénéficié d'une ou plusieurs transfusions au cours de leur hospitalisation soit 12% des cas. De même, aucune association significative n'a été établie entre le sexe, l'âge, le format et le taux de transfusion sanguine.

##### d) Mortalité

Sur les 142 chiens présents dans l'étude, 9 sont décédés au cours de leur hospitalisation, soit lors d'un arrêt cardio-respiratoire, soit après une décision d'euthanasie suite à une dégradation de l'état clinique de l'animal. Le taux de mortalité est donc de 6,3% (IC<sub>95%</sub> : [2,9-11,7]). Le nombre de femelles décédées (7 sur les 9 chiens au total) est significativement plus élevé que le nombre de mâles (test de Fisher,  $p = 2,7 \times 10^{-2}$ ). L'odds-ratio associé pour les femelles est de 6,02 (IC<sub>95%</sub> : [1,35-45,9]). Les animaux décédés ont en moyenne 9,2 ans et les animaux de moins de 7 ans ont une mortalité significativement moins élevée que ceux de plus de 7 ans (test de Fisher,  $p = 3 \times 10^{-2}$ ). Aucune différence significative n'a été obtenue entre la mortalité et les différents formats de chiens. Enfin, une mortalité importante de 57% est observée chez les chiens ayant présentés une babésiose compliquée. La mortalité chez les animaux ayant présentée une complication est significativement supérieure à celle chez les animaux avec une forme simple (test de Fisher,  $p = 7,7 \times 10^{-9}$ ). L'odds-ratio associé aux babésiologies compliquées est de 135,2 (IC<sub>95%</sub> : [20,1-3747,2]).

## B. Efficacité de la vaccination

### 1) Description des groupes

Un groupe témoin (n=45) et un groupe vacciné (n=9) ont été constitués de manière à être les plus homogènes possibles même si, en raison du nombre limité de cas il n' a pas été possible de constituer deux groupes exactement identiques. Les caractéristiques de chaque groupe sont présentées dans le tableau VIII .

Tableau VIII : description des groupes témoin et vacciné

critères		groupe témoin	groupe vacciné
sexe	% mâles	31,1	22,2
	% femelles	68,9	77,8
âge (années)	médiane	5	6
	moyenne	5,6	6,1
	% < 7 ans	57,8	55,6
format	% petit	22,2	33,3
	% moyen	42,2	33,3
	% grand	35,6	33,3

### 2) Effet de la vaccination sur les paramètres hématologiques à l'admission

#### a) Hémoglobine et hématoците

Les individus du groupe vacciné présentent une hémoglobinémie et un hématoците significativement plus élevés que ceux du groupe témoin (test de Student avec variances inégales,  $p_{\text{hgb}} = 1,4 \times 10^{-2}$ ,  $p_{\text{ht}} = 2,1 \times 10^{-2}$ ). Les chiens vaccinés ont en moyenne 2,6 g/dL d'hémoglobine de plus que les non vaccinés (IC<sub>95%</sub>: [0,62-4,6]). Ils ont également en moyenne 9,3 % d'hématoците en plus (IC<sub>95%</sub>: [1,7-16,9]).

#### b) Leucocytes et thrombocytes

Le groupe vacciné et témoin ne présentent pas des comptages leucocytaires et plaquettaires significativement différents (test de Student avec variances inégales après normalisation des distribution par passage au logarithme,  $p_{\text{gb}} = 0,85$  et  $p_{\text{plt}} = 0,14$ ). Les diagrammes de distribution des paramètres hématologiques selon le groupe sont présentés en figure 18.

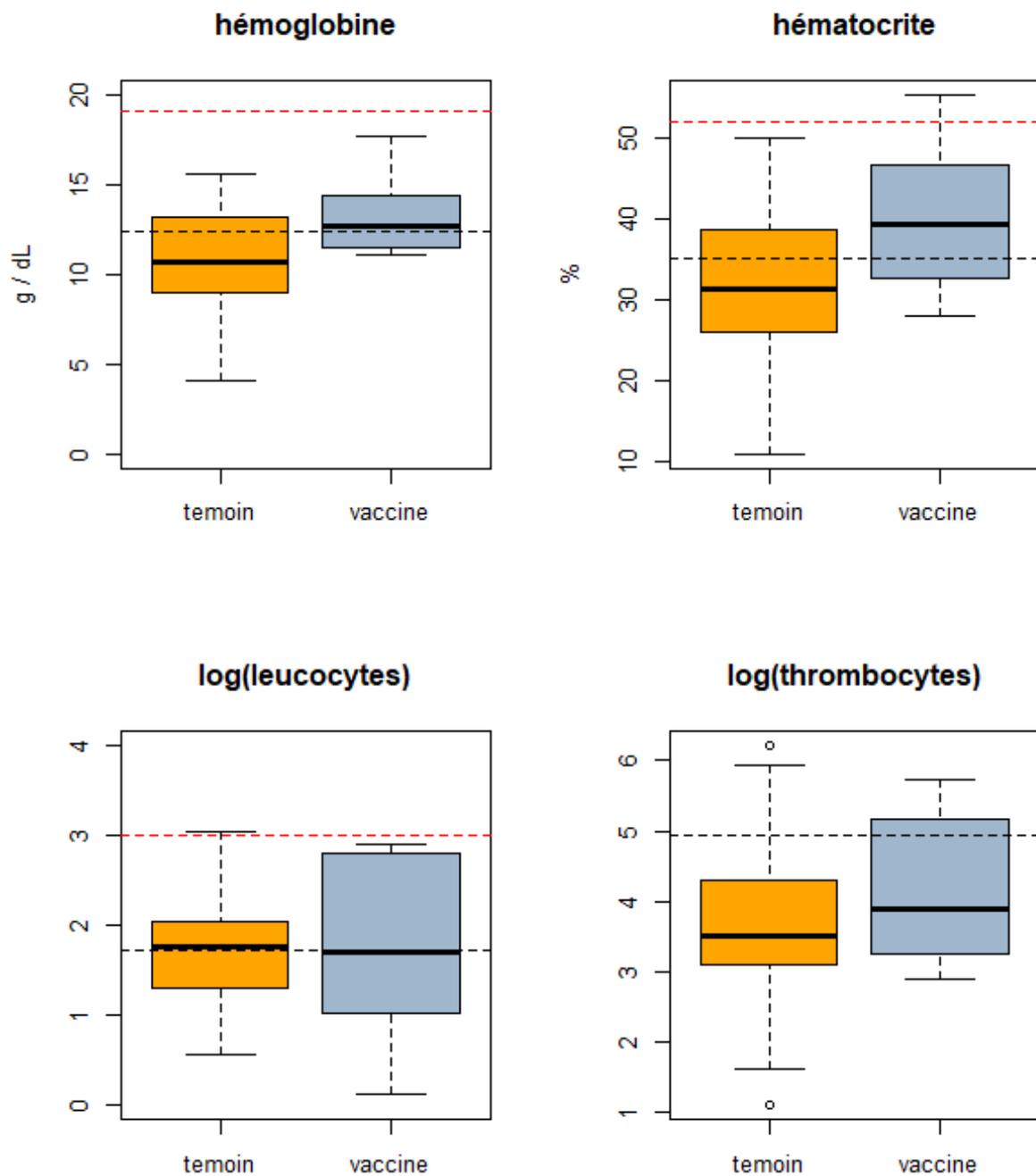


Figure 18 : diagrammes en boîtes à moustaches des distributions des paramètres hématologiques dans chaque groupe (normalisation par passage au logarithme pour les leucocytes et thrombocytes).  
 ----- : références basses, - - - - - : références hautes.

### 3) Effet de la vaccination sur le score clinique à l'admission

La moyenne des scores cliniques dans le groupe vacciné est de 2 et est significativement plus faible que dans le groupe témoin qui est de 3 (test de Student avec variances inégales,  $p = 1 \times 10^{-2}$ ). La diminution du score du groupe vacciné est en moyenne de 33% (IC<sub>95%</sub>: [9-59%]). De plus, aucun chien du groupe vacciné ne présente un score clinique supérieur à 3,5 tandis que 40% des chiens du groupe témoin ont un score supérieur à 3,5. La distribution des scores cliniques selon le groupe est présentée en figure 19.

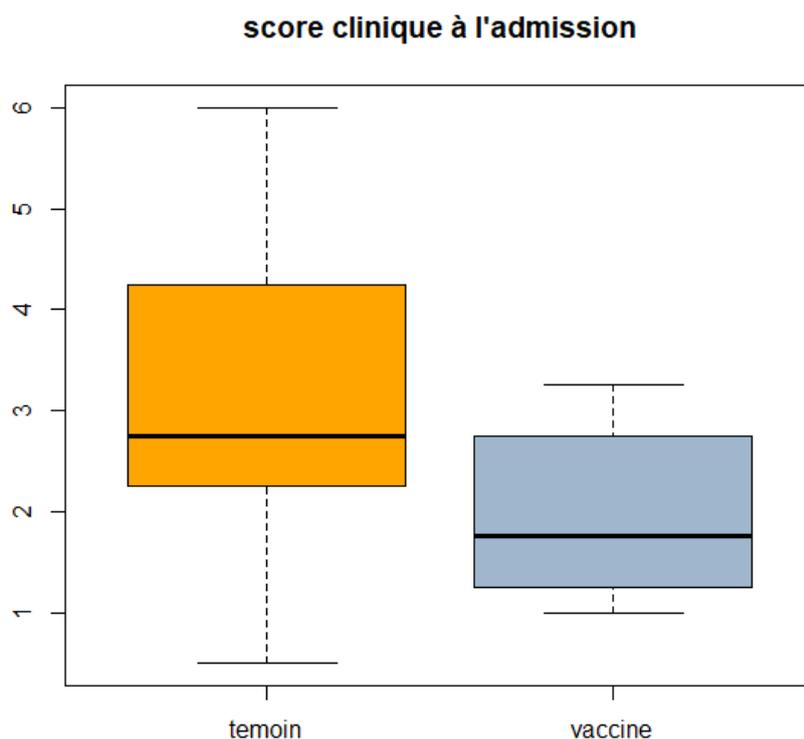


Figure 19 : diagramme en boîtes à moustaches des scores cliniques à l'admission selon le groupe.

### 4) Effet de la vaccination sur l'évolution de la maladie

Le taux d'hospitalisation des animaux n'est pas significativement différent entre les deux groupes (test de Fisher,  $p > 0,05$ ). Pour les animaux hospitalisés, la moyenne des durées d'hospitalisations est de 3 jours pour le groupe vacciné contre 3,2 jours dans le groupe témoin. Cependant cette différence n'est pas significative (test de Mann-Whitney-Wilcoxon,  $p = 0,84$ ).

De plus, dans le groupe vacciné, aucun chien n'a eu besoin d'une transfusion, n'a présenté de babésiose compliquée et n'est décédé. Dans le groupe témoin, 3 chiens ont été transfusés, 5 chiens ont présentés une complication et 5 chiens sont décédés. Cependant, ces différences ne sont pas statistiquement significatives (test de Fisher,  $p > 0,05$ ). Les intervalles de confiance des odds-ratio contiennent 1, il n'est donc pas possible dans

cette étude d'associer la vaccination avec une protection contre ces quatre critères. Les résultats sont présentés dans le tableau IX.

Tableau IX : nombres et taux d'hospitalisations, de transfusions, de complications et de mortalité dans chaque groupe.

critères	groupe témoin (%)	groupe vacciné (%)	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
hospitalisation	32 (71,1%)	5 (55,6%)	0,44	0,51	[0,1-3,02]
transfusion	3 (6,7%)	0 (0%)	1	0	[0-12,78]
complication	5 (11,1%)	0 (0%)	0,58	0	[0-5,76]
mort	5 (11,1%)	0 (0%)	0,58	0	[0-5,76]

## IV Discussion

---

### A. Recherche de biais

#### 1) Biais de sélection

##### a) Recrutement des cas

De par la méthodologie de recrutement des cas de babésioses, des biais sont possibles. En effet, l'échantillon étudié est constitué pour la plupart de chiens ayant consulté le service d'urgences de VetagroSup pour une babésiose clinique. Cet échantillon peut être différent de la population cible qui était l'ensemble des chiens infectés par *Babesia canis*. Cependant il est impossible de constituer un tel échantillon dans une population réelle car pour qu'il y ait diagnostic il faut nécessairement que les propriétaires fassent la démarche de venir en consultation. Il est donc légitime de penser que l'échantillon source de notre étude comporte statistiquement plus de chiens présentant une forme aiguë de babésiose. Les formes chroniques et peu symptomatiques sont peu présentes car plus difficile à diagnostiquer. De plus, le service des urgences de VetagroSup est un service de taille importante recevant régulièrement des cas référés par d'autres vétérinaires. Ainsi, la proportion de cas sévères et de formes compliquées est probablement plus élevée dans notre échantillon que dans la population cible.

##### b) Variations d'espèces et de souches

La quasi-totalité des cas inclus dans l'étude ont été diagnostiqués sur la base d'un frottis sanguin positif. Ainsi, l'espèce impliquée n'est pas connue bien que les études épidémiologiques indiquent que *Babesia canis* est l'espèce fortement majoritaire en

France (7). Aucun des cas n'est issu de chiens provenant du pourtour méditerranéen, ainsi la présence d'une infection par *Babesia vogeli* dans notre étude est peu probable. Il existe donc un biais de sélection impactant l'étude de la vaccination car l'espèce de *Babesia* n'est pas connue alors que les vaccins contre la babésiose confèrent une immunité active uniquement contre *Babesia canis*. Cependant, ce biais est limité compte tenu de l'épidémiologie de la babésiose canine en France.

De plus, la variation de souches n'est pas prise en compte dans notre étude mais négligeable car les vaccins disponibles annoncent dans leur RCP une protection globale contre *Babesia canis* sans distinction de souches, bien que des publications aient montrées une diminution de l'efficacité vaccinale en cas d'infections hétérologues (88).

### c) Imprécisions sur la vaccination

Les données présentes dans la partie anamnèse et commémoratifs des comptes rendus médicaux ne permettent pas de connaître précisément le protocole de vaccination des chiens vaccinés contre la babésiose. Ceci représente un biais de sélection puisque la spécialité vaccinale n'est pas connue pour tous les chiens. De plus, les dates de rappels ne sont pas renseignées, il n'est donc pas possible de savoir si les chiens suivent un protocole avec rappel annuel ou semestriel de vaccination, ce qui peut avoir une incidence sur l'efficacité de la vaccination.

## 2) Biais de mesures

### a) Données manquantes

Malheureusement certains comptes rendus n'étaient pas complets pour toutes les observations étudiées. Il s'agit essentiellement des résultats d'analyses hématologiques qui n'ont pas toujours été effectuées lors des consultations. Les comptes rendus pour lesquels ils manquent des données sont principalement ceux datant d'avant 2010 et ceux des chiens présentant un bon état clinique général et n'ayant pas nécessité d'hospitalisation. Il existe donc un biais dû aux données manquantes car les analyses hématologiques des animaux avec une babésiose de faible intensité sont moins représentées que celles des animaux avec des formes sévères pour lesquels de nombreux examens complémentaires sont réalisés.

### b) Observations subjectives

Certaines observations étudiées peuvent être sujettes à discussion car soumises à la subjectivité de l'observateur. Il s'agit en particulier de la description des symptômes par les propriétaires qui ont pu ne pas observer certains signes cliniques comme la modifications de la couleur des urines. Les fréquences d'observations des symptômes nécessitant une observation fine peuvent ainsi s'en trouver sous estimées. De plus, dans l'établissement du score clinique à l'admission, tous les critères sauf la température rectale sont dépendants des observations du clinicien qui à réaliser l'examen clinique et qui est toujours une personne différente. Cependant la plupart des critères sont simples à mettre en évidence et sont binaires ce qui laisse peu de place à la subjectivité. Une

discussion est possible vis-à-vis de la couleur des muqueuses qui peut être délicate et très observateur dépendante.

### c) Evolution des animaux

Enfin, il existe un biais sur la façon dont les animaux sont pris en charge. En effet la contrainte financière liée au cout des soins est non négligeable et tous les cas de l'étude ne sont pas égaux vis-à-vis de cette contrainte. Les paramètres étudiés comme la durée d'hospitalisation et la réalisation de transfusions sanguines dépendent en premier lieu de l'état clinique de l'animal mais également de l'accord préalable des propriétaires de réaliser ces soins. Cette variable est évidemment impossible à appréhender dans le cas de notre étude.

## B. Apports de l'étude clinique

### 1) Saisonnalité

La distribution temporelle des cas de babésiose recensés dans notre étude conforte la notion de pics épidémiologiques décrite dans la littérature (5, 7). Une forte prévalence a été observée durant le printemps et l'automne. Cependant, nous observons de nombreux cas durant les mois d'hiver. Le changement climatique a sans doute une incidence sur la biologie des tiques et donc sur cette tendance au débordement des pics épidémiologiques sur des saisons considérées autrefois comme à faible risque de babésiose (92).

### 2) Profils des chiens atteints

La moyenne d'âge des chiens de notre étude de 5,5 ans est proche de celle donnée dans une autre étude recensant 836 cas de babésiose en France et qui était de 4,9 ans (28). Dans cette même étude, le ratio mâles/femelles était de 1,6 ce qui est comparable à celui obtenu dans notre étude. La babésiose est donc une affection qui atteint particulièrement le chien mâle, sous réserve que le sex-ratio globale de la population canine française soit bien de 1. Le facteur race a peu été étudié en France mais nos résultats montrent des similitudes avec ceux d'études Sud-Africaines. En effet, parmi les races de chiens fréquemment rencontrées, les bergers allemands, les labradors retriever et les border collies apparaissent en commun (29). Enfin, notre étude contient un fort taux de chiens vaccinés contre la babésiose, 9% contre 2,93% de taux de couverture national. Ce taux est supérieur à celui d'une autre étude qui comptabilisait 4% de chiens vaccinés parmi les chiens atteints en France entre 2006 et 2007 (28). Cependant le taux de couverture vaccinal à ce moment n'est pas connu. Ce taux élevé dans notre étude peut être expliqué par la stratégie de lutte contre la babésiose. En effet le vaccin est globalement peu utilisé et l'est surtout pour les chiens dont le risque de babésiose est évalué comme important par le vétérinaire. Ainsi, il est logique de retrouver un taux de vaccination important parmi les chiens atteints de babésiose car ils ont pu être jugé plus exposés à l'agent pathogène que les chiens non vaccinés.

### 3) Symptômes

Dans notre étude, la grande majorité des cas de babésiose sont issus du service des urgences. La forme de babésiose rencontrée est donc essentiellement la forme aiguë classique (3). Les principaux symptômes rencontrés sont identiques à ceux décrits dans la littérature avec en majorité des signes cliniques peu spécifiques tels que l'abattement et l'anorexie (28). La fièvre est un symptôme souvent associé à la babésiose cependant une température rectale inférieure à 39°C est observé dans un tiers de cas. Ainsi, l'importance de l'hyperthermie dans la symptomatologie de la babésiose est à relativiser et une hypothèse de babésiose ne doit en aucun cas être exclue sur l'argument d'une absence de fièvre.

### 4) Hémogrammes

Bien que l'anémie hémolytique soit la composant primaire de la pathogénie de la babésiose, 38,2% des chiens atteints dans notre étude présentent une hémoglobinémie dans les normes. Ces résultats concordent avec ceux de deux études cliniques sur des cas de babésioses canines en Espagne et en Hongrie(39, 40). Les anomalies leucocytaires ne sont pas toujours présentes et se traduisent par des leucopénies dans 42,2% des cas contre 60% dans une autre étude (40). L'anomalie prépondérante est la thrombopénie. Cependant, dans les deux études citées précédemment, 100% des chiens présentaient une thrombopénie tandis que dans notre étude, seulement 87,9% des chiens présentaient une thrombopénie. La sensibilité de la thrombopénie comme test diagnostique ne paraît donc pas aussi bonne que dans d'autres études.

### 5) Evolution

La fréquence de formes compliquées de babésiose est d'environ 10% dans notre étude ce qui est une valeur remarquable compte tenu du taux de mortalité associé aux babésioses compliquées par rapport aux formes simples. La complication la plus couramment rencontrée est l'insuffisance rénale aiguë. Cette fréquence est toutefois à nuancer compte tenu du risque de biais de sélection du fait que le centre hospitalier vétérinaire de Lyon soit une clinique recevant des cas référés par d'autres vétérinaires. Le taux de complications observées est donc possiblement plus élevé que dans la population réelle. Il est également possible que d'autres complications n'aient pas été prises en compte car plus difficiles à diagnostiquer comme les babésioses cérébrales et les atteintes du myocarde. Le taux d'insuffisances rénales aiguës est toutefois compris dans les fréquences observées dans la littérature, entre 2,2 et 36% (37). La mortalité de la babésiose canine dans notre étude est de 6,3% ce qui est supérieur aux valeurs rapportées pour cette affection dans l'Europe de l'Ouest qui indiquent une mortalité inférieure à 5% (48). La différence est sans appel entre la mortalité des formes simples (0,8%) et celle des formes compliquées (57%). La présence d'une forme compliquée et en particulier d'une insuffisance rénale aiguë dans notre étude est donc un facteur pronostic négatif très important, ce qui rejoint les données de la littérature (48).

### C. Intérêts de la vaccination

Dans notre étude, la vaccination a montré un effet protecteur significatif avec des scores cliniques significativement plus faibles pour les animaux vaccinés que les non vaccinés, en moyenne de 33%. La protection n'est cependant que partielle, car probablement, pour de nombreux chiens, la souche infectante est différente de la souche vaccinale. Ce résultat est proche de celui rencontré dans une publication qui comparait les scores cliniques de chiens non vaccinés avec des chiens vaccinés avec Pirodog suite à une épreuve infectieuse avec une souche hétérologue de la souche vaccinale (88). Dans cette étude les scores cliniques des chiens vaccinés étaient en moyenne 38% inférieurs à ceux des non vaccinés. Cependant, le faible effectif des échantillons ne permettait pas de classer ce résultat comme significatifs. La diminution des scores cliniques s'explique en partie par l'anémie qui est moins sévère chez les chiens vaccinés. Or, le score clinique est corrélé négativement avec la diminution de l'hématocrite (test de corrélation de Pearson,  $p = 1,9 \times 10^{-4}$ ). Le graphe montrant la corrélation entre ces deux paramètres est présenté en figure 20.

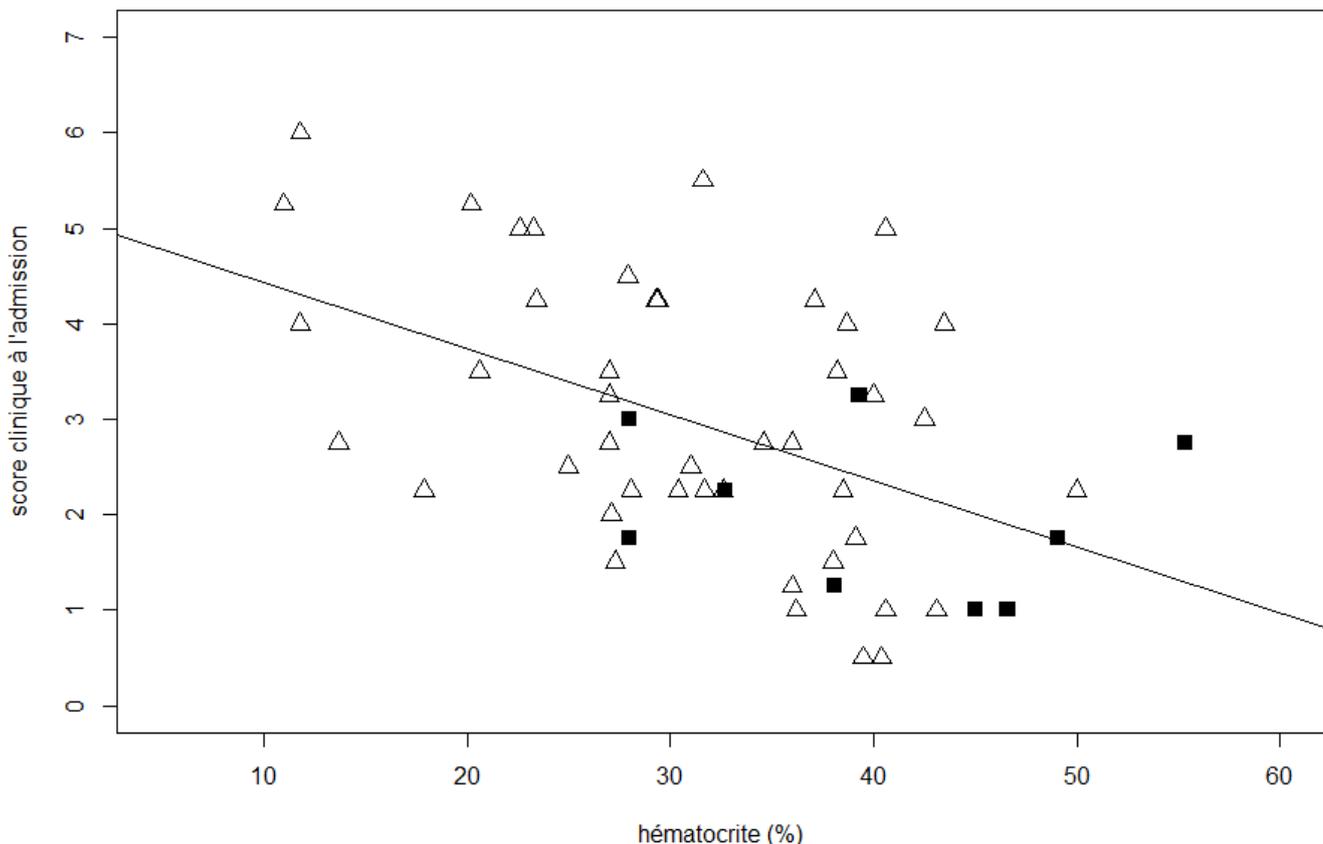


Figure 20 : lien entre l'hématocrite et le score clinique à l'admission (■ : groupe vacciné, Δ : groupe témoin).

En ce qui concerne la protection conférée par la vaccination contre les formes compliquées et la mortalité, notre étude n'a pas permis d'apporter des résultats significativement en faveur de la vaccination. Malgré qu'aucun des chiens du groupe vacciné ne soient décédés ni n'aient des déclenchés de formes compliquées, les résultats des test statistiques ne sont pas significatifs. A ce jour, aucune étude, n'apporte de réponses sur la protection des vaccins contre les formes graves et compliquées de la babésiose canine. La réalisation d'une étude prospective et à plus grande échelle serait intéressante pour apporter de nouvelles réponses aux questions soulevées dans notre travail.

## Conclusion générale

La babésiose est une maladie d'incidence mondiale et qualifiée d'émergente. Le chien est une espèce sensible à cette hémoparasitose, pouvant être infecté principalement par les morsures de tiques porteuses de *Babesia*. En France, *Babesia canis* est l'espèce la plus répandue et également celle qui cause les formes cliniques les plus sévères. L'anémie hémolytique est la composante primaire de la pathogénie, mais de nombreux dysfonctionnements d'organes peuvent survenir secondairement, ce qui peut conduire à des symptômes très variés. Dans la plupart des cas et notamment lors de prises en charge rapides, le pronostic est bon. Toutefois, le développement d'une forme compliquée est associé à une forte mortalité d'où l'importance de rechercher une protection contre ces formes. Depuis les années 1980, de nombreux travaux sont réalisés afin de développer des vaccins contre la babésiose canine. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'utilisation d'antigènes parasitaires solubles de *Babesia canis* adjuvés à de la saponine afin de réaliser des vaccins dits sous unités. Sur ce modèle, deux vaccins ont été développés et ont obtenu une autorisation de mise sur le marché. Seulement un est encore disponible en 2023. La vaccination des chiens contre la babésiose occupe une place controversée dans la médecine vétérinaire en France du fait d'une remise en question de son efficacité. Des essais cliniques ont pu prouver que la vaccination ne protège pas contre l'infection mais permet de réduire les signes cliniques et donc les formes graves de la babésiose canine. Cependant, des essais utilisant des souches de *Babesia canis* différentes des souches vaccinales ont montrées une efficacité moindre du vaccin lors d'infections hétérologues.

Afin d'étudier cette maladie en France et d'évaluer l'efficacité de la vaccination, nous avons conduit une étude rétrospective sur des cas de babésioses canines diagnostiqués et pris en charge au centre hospitalier universitaire vétérinaire VetagroSup de Lyon . 142 cas ont ainsi pu être analysés sous la forme d'une étude clinique. Dans un second temps, l'efficacité vaccinale a été évaluée sous forme d'une étude cas-témoin, comparant un groupe vacciné et un groupe contrôle sur des critères cliniques. Notre étude a permis de montrer en particulier que les pics épidémiologiques saisonniers sont moins distincts que ceux décrits dans la littérature avec 14% des cas pendant les mois d'hiver. La babésiose possède une symptomatologie souvent frustrante, composée de signes cliniques peu spécifiques. Dans la plupart des cas, l'affection est prise en charge rapidement et le pronostic est bon. Toutefois, le développement d'une forme compliquée est associé à une mortalité de 57%. La vaccination, dans notre étude, est associée à une diminution des scores cliniques d'admissions de 33%, en partie car l'anémie est plus modérée chez les chiens vaccinés. Une tendance à la protection contre les formes compliquées et la mortalité est aussi observée, mais la taille de l'échantillon étudié ne permet pas de conclure de manière certaine.

La perspective de la réalisation d'une future étude de taille plus importante permettrait d'apporter de nouvelles réponses aux questions soulevées dans notre travail. Une étude prospective serait à privilégier afin de pouvoir mieux contrôler les échantillons et limiter les biais. De plus, les cas de babésioses chez les chiens vaccinés étant relativement rares du fait de la faible couverture vaccinale, une étude multicentrique semble essentielle pour former des échantillons de tailles suffisantes. Ainsi, une étude de cohorte de large envergure serait intéressante à réaliser dans le futur pour compléter nos travaux et obtenir de nouvelles données sur l'intérêt de l'utilisation des vaccins pour la protection des chiens contre la babésiose.

## Bibliographie

1. UILENBERG, Gerrit. Babesia—A historical overview. *Veterinary Parasitology*. 2006. Vol. 138, n° 1, pp. 3-10. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.01.035.
2. RONCALLI AMICI, Raffaele. The history of Italian parasitology. *Veterinary Parasitology*. 2007. Vol. 98, n° 1, pp. 3-30. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00420-4.
3. BEUGNET, Frederic, HALOS, Lénaïg et GUILLOT, Jacques. *Textbook of clinical parasitology in dogs and cats*. . 2018. ISBN 978-2-9550805-2-8.
4. DE VIENNE, Damien M. Lifemap: Exploring the Entire Tree of Life. *PLOS Biology*. 2016.
5. BEUGNET, F. et MOREAU, Y. Babesiosis. *Revue Scientifique Et Technique (International Office of Epizootics)*. 2015. Vol. 34, n° 2, pp. 627-639. DOI 10.20506/rst.34.2.2385.
6. SYKES, Jane E. *Greene's infectious diseases of the dog and cat*. . Fifth. Elsevier, Inc, 2022. ISBN 978-0-323-50934-3.
7. RENÉ-MARTELLET, Magalie, MORO, Claire Valiente, CHÊNE, Jeanne, BOURDOISEAU, Gilles, CHABANNE, Luc et MAVINGUI, Patrick. Update on epidemiology of canine babesiosis in Southern France. *BMC Veterinary Research*. 2015. Vol. 11, pp. 223. DOI 10.1186/s12917-015-0525-3.
8. UILENBERG, G., FRANSSEN, F. F. J., PERIÉ, N. M. et SPANJER, A. A. M. Three groups of *Babesia canis* distinguished and a proposal for nomenclature. *Veterinary Quarterly*. 1989. Vol. 11, n° 1, pp. 33-40. DOI 10.1080/01652176.1989.9694194.
9. CARRET, Céline, WALAS, Fabien, CARCY, Bernard, GRANDE, Nathalie, PRÉCIGOUT, Éric, MOUBRI, Karina, SCHETTERS, Theo P. et GORENFLOT, André. *Babesia Canis Canis, Babesia Canis Vogeli, Babesia Canis Rossi: Differentiation of the Three Subspecies By A Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis On Amplified Small Subunit Ribosomal Rna Genes*. *Journal of Eukaryotic Microbiology*. 1999. Vol. 46, n° 3, pp. 298-301. DOI 10.1111/j.1550-7408.1999.tb05128.x.
10. DAY, Michael J. The immunopathology of canine vector-borne diseases. *Parasites & Vectors*. 2011. Vol. 4, pp. 48. DOI 10.1186/1756-3305-4-48.
11. VOORDOUW, MAARTEN J. Co-feeding transmission in Lyme disease pathogens. *Parasitology*. 2015. Vol. 142, n° 2, pp. 290-302. DOI 10.1017/S0031182014001486.
12. BEUGNET, Frederic et MARIÉ, Jean-Lou. Emerging arthropod-borne diseases of companion animals in Europe. *Veterinary Parasitology*. 2009. Vol. 163, n° 4, pp. 298-305. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.03.028.

13. BOULANGER, N., BOYER, P., TALAGRAND-REBOUL, E. et HANSMANN, Y. Ticks and tick-borne diseases. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019. Vol. 49, n° 2, pp. 87-97. DOI 10.1016/j.medmal.2019.01.007.
14. ESTRADA-PEÑA, Agustín. Climate, niche, ticks, and models: what they are and how we should interpret them. *Parasitology Research*. 2008. Vol. 103, n° 1, pp. 87-95. DOI 10.1007/s00436-008-1056-7.
15. EUZEBY, Jacques. *Protozoologie médicale comparée. Vol III: Apicomplexa, 2: Hémosporidioses. Fascicule 1: Plasmodiidés, Haemoprotéidés, « Piroplasmes » (caractères généraux)*. 1988. Collection fondation Marcel Merieux.
16. BIRKENHEUER, Adam J., CORREA, Maria T., LEVY, Michael G. et BREITSCHWERDT, Edward B. Geographic distribution of babesiosis among dogs in the United States and association with dog bites: 150 cases (2000–2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2005. Vol. 227, n° 6, pp. 942-947. DOI 10.2460/javma.2005.227.942.
17. MATSUU, Aya, KAWABE, Akemi, KOSHIDA, Yushi, IKADAI, Hiromi, OKANO, Shozo et HIGUCHI, Seiichi. Incidence of Canine *Babesia gibsoni* Infection and Subclinical Infection among Tosa dogs in Aomori Prefecture, Japan. *Journal of Veterinary Medical Science*. 2004. Vol. 66, n° 8, pp. 893-897. DOI 10.1292/jvms.66.893.
18. FUKUMOTO, Shinya, SUZUKI, Hiroshi, IGARASHI, Ikuo et XUAN, Xuenan. Fatal experimental transplacental *Babesia gibsoni* infections in dogs. *International Journal for Parasitology*. 2005. Vol. 35, n° 9, pp. 1031-1035. DOI 10.1016/j.ijpara.2005.03.018.
19. MIERZEJEWSKA, Ewa J., WELC-FALĘCIAK, Renata, BEDNARSKA, Małgorzata, RODO, Anna et BAJER, Anna. The first evidence for vertical transmission of *Babesia canis* in a litter of Central Asian Shepherd dogs. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2014. Vol. 21, n° 3, pp. 500-503. DOI 10.5604/12321966.1120590.
20. STEGEMAN, Julie R., BIRKENHEUER, Adam J., KRUGER, John M. et BREITSCHWERDT, Edward B. Transfusion-associated *Babesia gibsoni* infection in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 2003. Vol. 222, n° 7, pp. 959-963. DOI 10.2460/javma.2003.222.959.
21. HALOS, Lénaïg, LEBERT, Isabelle, CHAO, Isabelle, VOURC'H, Gwenaël, DUCROT, Christian, ABRIAL, David, RAVIER, Jean-François et GUILLOT, Jacques. Questionnaire-based survey on distribution and clinical incidence of canine babesiosis in France. *BMC veterinary research*. 2013. Vol. 9, pp. 41. DOI 10.1186/1746-6148-9-41.
22. BOURDOISEAU, Gilles. Canine babesiosis in France. *Veterinary Parasitology*. 2006. Vol. 138, n° 1, pp. 118-125. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.01.046.
23. FRITZ, Denis. A PCR study of piroplasms in 166 dogs and 111 horses in France (March 2006 to March 2008). *Parasitology Research*. 2010. Vol. 106, n° 6, pp. 1339-1342. DOI 10.1007/s00436-010-1804-3.
24. SOLANO-GALLEGO, Laia, SAINZ, Ángel, ROURA, Xavier, ESTRADA-PEÑA, Agustín et MIRÓ, Guadalupe. A review of canine babesiosis: the European perspective. *Parasites & Vectors*. 2016. Vol. 9, n° 1, pp. 336. DOI 10.1186/s13071-016-1596-0.

25. MATIJATKO, Vesna, TORTI, Marin et SCHETTERS, Theo P. Canine babesiosis in Europe: how many diseases? *Trends in Parasitology*. 2012. Vol. 28, n° 3, pp. 99-105. DOI 10.1016/j.pt.2011.11.003.
26. JOHNSON, Nicholas. Tracing disease emergence: canine babesiosis in the UK. *Veterinary Record*. 2016. Vol. 179, n° 14, pp. 356-357. DOI 10.1136/vr.i5372.
27. HARRUS, S. et BANETH, G. Drivers for the emergence and re-emergence of vector-borne protozoal and bacterial diseases. *International Journal for Parasitology*. 2005. Vol. 35, n° 11, pp. 1309-1318. DOI 10.1016/j.ijpara.2005.06.005.
28. RENÉ-MARTELLET, M., CHÊNE, J., CHABANNE, L., CHALVET-MONFRAY, K. et BOURDOISEAU, G. Clinical signs, seasonal occurrence and causative agents of canine babesiosis in France: Results of a multiregional study. *Veterinary Parasitology*. 2013. Vol. 197, n° 1, pp. 50-58. DOI 10.1016/j.vetpar.2013.04.034.
29. MELLANBY, R.j., HANDEL, I.g., CLEMENTS, D.n., DE C. BRONSVOORT, B.m., LENGELING, A. et SCHOEMAN, J.p. Breed and Sex Risk Factors for Canine Babesiosis in South Africa. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2011. Vol. 25, n° 5, pp. 1186-1189. DOI 10.1111/j.1939-1676.2011.00779.x.
30. COLLETT, M. G. Survey of canine babesiosis in South Africa. *Journal of the South African Veterinary Association*. 2000. Vol. 71, n° 3, pp. 180-186. DOI 10.10520/EJC99354.
31. BOOZER, A. Lindsay et MACINTIRE, Douglass K. Canine babesiosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2003. Vol. 33, n° 4, pp. 885-904. DOI 10.1016/S0195-5616(03)00039-1.
32. SOLANO-GALLEGO, Laia et BANETH, Gad. Babesiosis in dogs and cats—Expanding parasitological and clinical spectra. *Veterinary Parasitology*. 2011. Vol. 181, n° 1, pp. 48-60. DOI 10.1016/j.vetpar.2011.04.023.
33. SCHETTERS, Theo. Vaccination against canine babesiosis. *Trends in Parasitology*. 2005. Vol. 21, n° 4, pp. 179-184. DOI 10.1016/j.pt.2005.02.006.
34. KÖSTER, Liza S, LOBETTI, Remo G et KELLY, Patrick. Canine babesiosis: a perspective on clinical complications, biomarkers, and treatment. *Veterinary Medicine: Research and Reports*. 2015. Vol. 6, pp. 119-128. DOI 10.2147/VMRR.S60431.
35. AYOOB, Ashley L., HACKNER, Susan G. et PRITTIE, Jennifer. Clinical management of canine babesiosis. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2010. Vol. 20, n° 1, pp. 77-89. DOI 10.1111/j.1476-4431.2009.00489.x.
36. MATIJATKO, Vesna, KIŠ, Ivana, TORTI, Marin, BRKLJAČIĆ, Mirna, KUČER, Nada, RAFAJ, Renata Barić, GRDEN, Darko, ŽIVIČNJAK, Tanja et MRLJAK, Vladimir. Septic shock in canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*. 2009. Vol. 162, n° 3, pp. 263-270. DOI 10.1016/j.vetpar.2009.03.011.
37. KULEŠ, Josipa, BILIĆ, Petra, BEER LJUBIĆ, Blanka, GOTIĆ, Jelena, CRNOGAJ, Martina, BRKLJAČIĆ, Mirna et MRLJAK, Vladimir. Glomerular and tubular kidney damage markers

in canine babesiosis caused by *Babesia canis*. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2018. Vol. 9, n° 6, pp. 1508-1517. DOI 10.1016/j.ttbdis.2018.07.012.

38. LOBETTI, R.G.\*, Reyers, F.\*\* & Nesbit J.W.\*\*\*. The comparative role of haemoglobinaemia and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy. *Journal of the South African Veterinary Association*. 1996. Vol. 67, n° 4, pp. 188-198. DOI 10.10520/AJA00382809\_1681.

39. RUIZ DE GOPEGUI, Rafael, PEÑALBA, Begoña, GOICOA, Ana, ESPADA, Yvonne, FIDALGO, Luis E. et ESPINO, Luciano. Clinico-pathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. *The Veterinary Journal*. 2007. Vol. 174, n° 1, pp. 129-132. DOI 10.1016/j.tvjl.2006.05.017.

40. MÁTHÉ, Á, VÖRÖS, K., PAPP, L. et REICZIGEL, J. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*. 2006. Vol. 54, n° 3, pp. 367-385. DOI 10.1556/avet.54.2006.3.7.

41. SIKORSKI, L.e., BIRKENHEUER, A.j., HOLOWAYCHUK, M.k., MCCLEARY-WHEELER, A.I., DAVIS, J.m. et LITTMAN, M.p. Babesiosis Caused by a Large *Babesia* Species in 7 Immunocompromised Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2010. Vol. 24, n° 1, pp. 127-131. DOI 10.1111/j.1939-1676.2009.0440.x.

42. IRWIN, Peter J. Canine Babesiosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2010. Vol. 40, n° 6, pp. 1141-1156. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.08.001.

43. ROBIN, Elisabeth. La piroplasmose dans tous ses états: tableaux cliniques atypiques. . Webconférence. CHV frégis. 2023.

44. KETTNER, F., REYERS, F. et MILLER, D. Thrombocytopaenia in canine babesiosis and its clinical usefulness. *Journal of the South African Veterinary Association*. 2003. Vol. 74, n° 3, pp. 63-68. DOI 10.10520/EJC99533.

45. EICHENBERGER, R.m., RIOND, B., WILLI, B., HOFMANN-LEHMANN, R. et DEPLAZES, P. Prognostic Markers in Acute *Babesia canis* Infections. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2016. Vol. 30, n° 1, pp. 174-182. DOI 10.1111/jvim.13822.

46. NEL, Mirinda, LOBETTI, Remo G., KELLER, Ninette et THOMPSON, Peter N. Prognostic Value of Blood Lactate, Blood Glucose, and Hematocrit in Canine Babesiosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2004. Vol. 18, n° 4, pp. 471-476. DOI 10.1111/j.1939-1676.2004.tb02569.x.

47. DE, Scally M. P., LOBETTI, R. G., REYERS, F. et HUMPHRIS, D. Are urea and creatinine values reliable indicators of azotaemia in canine babesiosis? *Journal of the South African Veterinary Association*. 2004. Vol. 75, n° 3, pp. 121-124. DOI 10.10520/EJC99576.

48. STROBL, Anja, KÜNZEL, Frank, TICHY, Alexander et LESCHNIK, Michael. Complications and risk factors regarding the outcomes of canine babesiosis in Central Europe – A retrospective analysis of 240 cases. *Acta Veterinaria Hungarica*. 2020. Vol. 68, n° 2, pp. 160-168. DOI 10.1556/004.2020.00031.

49. COMAZZI, Stefano, PALTRINIERI, Saverio, MANFREDI, Maria Teresa et AGNES, Francesco. Diagnosis of Canine Babesiosis by Percoll Gradient Separation of Parasitized Erythrocytes. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 1999. Vol. 11, n° 1, pp. 102-104. DOI 10.1177/104063879901100119.
50. BÖHM, Marlies, LEISEWITZ, Andrew L., THOMPSON, Peter N. et SCHOEMAN, Johannes P. Capillary and venous Babesia canis rossi parasitaemias and their association with outcome of infection and circulatory compromise. *Veterinary Parasitology*. 2006. Vol. 141, n° 1, pp. 18-29. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.05.002.
51. REMESAR, S., MÉNDEZ, A., BENITO, A., PRIETO, A., GARCÍA-DIOS, D., LÓPEZ, C. M., PANADERO, R., DÍEZ-BAÑOS, P., MORRONGO, P. et DÍAZ, P. A novel time-saving multiplex PCR assay for detecting and discriminating the most common canine Babesia species in Europe. *Research in Veterinary Science*. 2023. Vol. 158, pp. 235-239. DOI 10.1016/j.rvsc.2023.04.001.
52. QUROLLO, Barbara A., ARCHER, Nikole R., SCHREEG, Megan E., MARR, Henry S., BIRKENHEUER, Adam J., HANEY, Kaitlin N., THOMAS, Brittany S. et BREITSCHWERDT, Edward B. Improved molecular detection of Babesia infections in animals using a novel quantitative real-time PCR diagnostic assay targeting mitochondrial DNA. *Parasites & Vectors*. 2017. Vol. 10, n° 1, pp. 128. DOI 10.1186/s13071-017-2064-1.
53. BANETH, Gad. Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. *Veterinary Parasitology*. 2018. Vol. 254, pp. 58-63. DOI 10.1016/j.vetpar.2018.03.001.
54. PLUMB, D.C. *Plumb's veterinary drug handbook, 8th edition*. . Wiley Blackwell. 2015. 8.
55. NURY, Charlotte, BLAIS, Marie-Claude et ARSENAULT, Julie. Risk of transmittable blood-borne pathogens in blood units from blood donor dogs in Canada. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2021. Vol. 35, n° 3, pp. 1316-1324. DOI 10.1111/jvim.16139.
56. DOUINE, C. *Enquête nationale sur la Babésiose, l'Ehrlichiose et autres maladies vectorielles à tiques chez le chien en France*. . Thèse vétérinaire. 2020.
57. KNIGHT-JONES, T. J. D., EDMOND, K., GUBBINS, S. et PATON, D. J. Veterinary and human vaccine evaluation methods. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2014. Vol. 281, n° 1784, pp. 20132839. DOI 10.1098/rspb.2013.2839.
58. MCVEY, Scott et SHI, Jishu. Vaccines in Veterinary Medicine: A Brief Review of History and Technology. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 2010. Vol. 40, n° 3, pp. 381-392. DOI 10.1016/j.cvsm.2010.02.001.
59. ENDALE, Habtamu, ALIYE, Saliman et MATHEWOS, Mesfin. Vaccine epidemiology, evaluation, and constraints of vaccine effectiveness -A review. *Veterinary Vaccine*. 2022. Vol. 1, n° 1, pp. 100004. DOI 10.1016/j.vetvac.2022.100004.
60. MILLS, Orlando F. et RHOADS, George G. The contribution of the case-control approach to vaccine evaluation: Pneumococcal and Haemophilus influenzae type b PRP vaccines. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1996. Vol. 49, n° 6, pp. 631-636. DOI 10.1016/0895-4356(96)00012-1.

61. RODRIGUES, L. C. et SMITH, P. G. Use of the Case-Control Approach in Vaccine Evaluation: Efficacy and Adverse Effects. *Epidemiologic Reviews*. 1999. Vol. 21, n° 1, pp. 56-72. DOI 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017988.
62. THRUSFIELD, Michael. *Veterinary epidemiology*. . 4th ed. Wiley Blackwell, 2018. ISBN 978-1-118-28026-3.
63. CALLEGARO, Andrea, CURRAN, Desmond et MATTHEWS, Sean. Burden-of-illness vaccine efficacy. *Pharmaceutical Statistics*. 2020. Vol. 19, n° 5, pp. 636-645. DOI 10.1002/pst.2020.
64. CHANG, M. N., GUESS, H. A. et HEYSE, J. F. Reduction in burden of illness: A new efficacy measure for prevention trials. *Statistics in Medicine*. 1994. Vol. 13, n° 18, pp. 1807-1814. DOI 10.1002/sim.4780131803.
65. FOLLMANN, Dean, FAY, Michael P. et PROSCHAN, Michael. Chop-Lump Tests for Vaccine Trials. *Biometrics*. 2009. Vol. 65, n° 3, pp. 885-893. DOI 10.1111/j.1541-0420.2008.01131.x.
66. FREYBURGER, L. Vaccination anti-parasitaire contre la babésiose et la leishmaniose chez le chien. *Le point vétérinaire*. 2012. N° 325.
67. BOURDOISEAU, Gilles. Particularités et limites des vaccins en parasitologie vétérinaire. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2017. Vol. 170, n° 1, pp. 37-42. DOI 10.4267/2042/62244.
68. Index des RCP. [en ligne]. Disponible à l'adresse: <https://www.ircp.anmv.anses.fr/index.aspx?letter=C>
69. KNOX, D. P. et REDMOND, D. L. Parasite vaccines – recent progress and problems associated with their development. *Parasitology*. 2006. Vol. 133, n° S2, pp. S1-S8. DOI 10.1017/S0031182006001776.
70. CORNELISSEN, A.W.C.A. et SCHETTERS, Th.P.M. Vaccines against protozoal diseases of veterinary importance. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. 1996. Vol. 15, n° 2-3, pp. 61-72. DOI 10.1111/j.1574-695X.1996.tb00055.x.
71. FERNÁNDEZ COTRINA, Javier, INIESTA, Virginia, MONROY, Isabel, BAZ, Victoria, HUGNET, Christophe, MARAÑÓN, Francisco, FABRA, Mercedes, GÓMEZ-NIETO, Luis Carlos et ALONSO, Carlos. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*. 2018. Vol. 36, n° 15, pp. 1972-1982. DOI 10.1016/j.vaccine.2018.02.111.
72. COUTINHO-ABREU, Iliano V. et RAMALHO-ORTIGAO, Marcelo. Transmission blocking vaccines to control insect-borne diseases: a review. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2010. Vol. 105, pp. 1-12. DOI 10.1590/S0074-02762010000100001.
73. WU-CHUANG, Alejandra, MATEOS-HERNANDEZ, Lourdes, MAITRE, Apolline, REGO, Ryan O. M., ŠÍMA, Radek, PORCELLI, Stefania, RAKOTOBÉ, Sabine, FOUCAULT-SIMONIN, Angélique, MOUTAILLER, Sara, PALINAUSKAS, Vaidas, AŽELYTĖ, Justė, ŠÍMO, Ladislav, OBREGON, Dasiel et CABEZAS-CRUZ, Alejandro. Microbiota perturbation by anti-

microbiota vaccine reduces the colonization of *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus*. *Microbiome*. 2023. Vol. 11, pp. 151. DOI 10.1186/s40168-023-01599-7.

74. CARCY, Bernard, PRÉCIGOUT, Eric, SCHETTERS, Theo et GORENFLOT, André. Genetic basis for GPI-anchor merozoite surface antigen polymorphism of *Babesia* and resulting antigenic diversity. *Veterinary Parasitology*. 2006. Vol. 138, n° 1, pp. 33-49. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.01.038.

75. NADEEM, Aroosa Younis, SHEHZAD, Adeeb, ISLAM, Salman UI, AL-SUHAIMI, Ebtesam A. et LEE, Young Sup. Mosquirix™ RTS, S/AS01 Vaccine Development, Immunogenicity, and Efficacy. *Vaccines*. 2022. Vol. 10, n° 5, pp. 713. DOI 10.3390/vaccines10050713.

76. LOHEZIC, Justine. *Étude rétrospective des déclarations d'évènements indésirables graves suite à l'utilisation de vaccin chez le chien*. . Thèse vétérinaire. 2018.

77. DAY, M. J., HORZINEK, M. C., SCHULTZ, R. D. et SQUIRES, R. A. WSAVA Guidelines for the vaccination of dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*. 2016. Vol. 57, n° 1, pp. E1-E45. DOI 10.1111/jsap.2\_12431.

78. DELEU, Arnaud. Présentation du SIMV dans le cadre du module clientèle A6 VetagroSup. . Conférence. Lyon. 29 août 2022.

79. MOREAU, Y., VIDOR, E., BISSUEL, G. et DUBREUIL, N. Vaccination against canine babesiosis: an overview of field observations. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 1989. Vol. 83, pp. 95-96. DOI 10.1016/0035-9203(89)90611-1.

80. SIBINOVIC, Kyle H., SIBINOVIC, Stevan, RISTIC, Miodrag et COX, Herbert W. Immunogenic Properties of Babesial Serum Antigens. *The Journal of Parasitology*. 1967. Vol. 53, n° 6, pp. 1121-1129. DOI 10.2307/3276666.

81. SIBINOVIC, Kyle H., MACLEOD, Roderick, RISTIC, Miodrag, SIBINOVIC, Stevan et COX, Herbert W. A Study of Some of the Physical, Chemical, and Serologic Properties of Antigens from Sera of Horses, Dogs, and Rats with Acute Babesiosis. *The Journal of Parasitology*. 1967. Vol. 53, n° 5, pp. 919-923. DOI 10.2307/3276807.

82. SCHETTERS, Th. P. M., KLEUSKENS, J., SCHOLTES, N. et BOS, H. J. Vaccination of dogs against *Babesia canis* infection using parasite antigens from in vitro culture. *Parasite Immunology*. 1992. Vol. 14, n° 3, pp. 295-305. DOI 10.1111/j.1365-3024.1992.tb00469.x.

83. MOUBRI, K., KLEUSKENS, J., VAN DE CROMMERT, J., SCHOLTES, N., VAN KASTEREN, T., DELBECQ, S., CARCY, B., PRÉCIGOUT, E., GORENFLOT, A. et SCHETTERS, Th. Discovery of a recombinant *Babesia canis* supernatant antigen that protects dogs against virulent challenge infection. *Veterinary Parasitology*. 2018. Vol. 249, pp. 21-29. DOI 10.1016/j.vetpar.2017.11.002.

84. SCHETTERS, Th. P. M, KLEUSKENS, J. A. G. M, SCHOLTES, N. C, GORENFLOT, A, MOUBRI, K et VERMEULEN, A. N. Vaccination of dogs against heterologous *Babesia canis* infection using antigens from culture supernatants. *Veterinary Parasitology*. 2001. Vol. 100, n° 1, pp. 75-86. DOI 10.1016/S0304-4017(01)00485-X.

85. SCHETTERS, Th.P.M., SCHOLTES, N.c., KLEUSKENS, J.a.g.m. et BOS, H.j. Not peripheral parasitaemia but the level of soluble parasite antigen in plasma correlates with vaccine efficacy against *Babesia canis*. *Parasite Immunology*. 1996. Vol. 18, n° 1, pp. 1-6. DOI 10.1046/j.1365-3024.1996.d01-1.x.
86. SCHETTERS, Th. P. M., KLEUSKENS, J. A. G. M., SCHOLTES, N. C., PASMAN, J. W. et BOS, H. J. Vaccination of dogs against *Babesia canis* infection using antigens from culture supernatants with emphasis on clinical babesiosis. *Veterinary Parasitology*. 1994. Vol. 52, n° 3, pp. 219-233. DOI 10.1016/0304-4017(94)90114-7.
87. SCHETTERS, T. P. M., KLEUSKENS, J. A. G. M., SCHOLTES, N. C., VAN DE CROMMERT, J., KRIJNEN, E., MOUBRI, K., GORENFLOT, A. et VERMEULEN, A. N. Onset and duration of immunity against *Babesia canis* infection in dogs vaccinated with antigens from culture supernatants. *Veterinary Parasitology*. 2006. Vol. 138, n° 1, pp. 140-146. DOI 10.1016/j.vetpar.2006.01.049.
88. SCHETTERS, Th., KLEUSKENS, J., SCHOLTES, N. et BOS, H. J. Strain variation limits protective activity of vaccines based on soluble *Babesia canis* antigens. *Parasite Immunology*. 1995. Vol. 17, n° 4, pp. 215-218. DOI 10.1111/j.1365-3024.1995.tb00891.x.
89. VANDAELE, E. La babésie africaine élargit la protection contre la piroplasmose. *Le point vétérinaire*. 2007. N° 273, pp. 16-17.
90. FREYBURGER, L., LEMAITRE, L., MÉDAILLE, C., OBERLI, F., FANCHON, L. et BERGAMO, P. Étude comparative de l'innocuité de deux vaccins commerciaux contre la babésiose canine provoquée par *Babesia canis*. *Parasite*. 2011. Vol. 18, n° 4, pp. 311-318. DOI 10.1051/parasite/2011184311.
91. R CORE TEAM. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. [en ligne]. 2021. R Foundation for Statistical Computing. Disponible à l'adresse: <https://www.R-project.org/>
92. CUNZE, Sarah, GLOCK, Gustav, KOCHMANN, Judith et KLIMPEL, Sven. Ticks on the move—climate change-induced range shifts of three tick species in Europe: current and future habitat suitability for *Ixodes ricinus* in comparison with *Dermacentor reticulatus* and *Dermacentor marginatus*. *Parasitology Research*. 2022. Vol. 121, n° 8, pp. 2241-2252. DOI 10.1007/s00436-022-07556-x.

# Annexes

## - Annexe 1 : exemple de compte rendu médical au CHUV VetagroSup

	N° de dossier : L11-12775	Consultation	LC14-6656
69340 FRANCHEVILLE	MARIETTE, Chien braque allemand croisé boxer née le 01/01/2005		
Consultants : Cadoré Jean-Luc-Médecine interne / Lecoindre Alexis-Médecine interne / Sayag David-Cancérologie / JOUANNET Yoann-Médecine interne / MERLIN Tristan-Médecine interne / MALLET Maxime-Médecine interne			
<b><u>Compte Rendu</u></b>			
<u>Date :</u>	24/03/14		
<u>Anamnèse :</u>	Mariette est une chienne braque allemand croisé boxer non stérilisée de 9 ans, présentée en consultation de médecine pour abattement et anorexie depuis 3 jours.  Elle vit en maison sans accès à l'extérieur. Elle est correctement vaccinée CHPPiLR mais n'est pas régulièrement vermifugée (dernière vermifugation: 07/13). Chaque été, son propriétaire la traite contre les ectoparasites à raison d'une pipette par jour avant chaque sortie. Elle est nourrie avec une ration ménagère à base de féculents (riz, pâtes) et de protéines (viande, poissons) deux fois par jour. Ses antécédents pathologiques sont inconnus (origine SPA).  Vendredi dernier, suite à une promenade, Mariette était très abattue et présentait une boiterie du postérieur gauche et de l'antérieur droit. Depuis le retour de cette promenade, elle présente un abattement, une anorexie et refuse de boire. Un épisode de vomissements très liquides a été observé dans la nuit de vendredi à samedi. Deux tiques ont été retirées le samedi.		
<u>Compte-rendu :</u>	I/ EXAMEN CLINIQUE D'ADMISSION  Mariette est très abattue mais est alerte. Sa température rectale est de 39°C et elle est correctement hydratée. Son score corporel est évalué à 3/5, elle pèse 21,2kg. - Nœuds lymphatiques périphériques : Une hypertrophie du nœud lymphatique poplité droit est constatée. - Appareil cardiovasculaire : Les muqueuses sont pâles à sub-ictériques et le temps de remplissage capillaire inférieur à 2 secondes. La fréquence cardiaque est de 88 battements par minute avec un rythme régulier. L'auscultation ne révèle pas d'anomalie et le pouls fémoral est frappé et concordant avec le choc précordial. Le choc précordial est augmenté. - Appareil respiratoire : La courbe respiratoire est normale. L'auscultation des champs pulmonaires est claire dans les deux hémithorax. La fréquence respiratoire est de 28 mouvements par minute. - Appareil digestif : L'examen de la cavité buccale ne révèle pas d'anomalie. La paroi abdominale est souple, la palpation n'est pas douloureuse et ne révèle aucune anomalie. Les marges anales sont propres. - Peau et phanères : Présence d'un nodule mammaire de consistance ferme de 1*1 cm et de nodules cutanés fermes de taille inférieure à 1 cm sur les membres postérieurs gauche et droit et antérieur gauche. Le reste de l'examen clinique ne montre pas d'anomalies.  II/ ELEMENTS SYMPTOMATIQUES MAJEURS - Chienne Braque Allemand croisée Boxer de 9 ans - Abattement - Anorexie totale depuis 3 jours - Muqueuses pâles à sub-ictériques - tiques retirées - Température à 39°C.  III/ HYPOTHESES DIAGNOSTIQUES  *Ictère pré-hépatique : - Anémie hémolytique d'origine infectieuse : Piroplasmose le plus probablement, Anaplasmose, Ehrlichiose, Leptospirose		

Compte-rendu : - Anémie hémolytique d'origine immunitaire

\*Ictère hépatique :  
- Insuffisance hépatique  
- Hépatite chronique inflammatoire  
- Processus néoplasique : lymphome, carcinome, sarcome  
- Hépatite toxique

\*Ictère post-hépatique :  
- Obstructif intra-luminal  
- Obstructif extra-luminal  
- Obstructif intra-pariétal

IV/ EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Cystocentèse : Urines foncées marron même après centrifugation compatible avec une hémolyse intra-vasculaire.

- Biochimie sanguine : Glycémie = 5,1 mmol/L, Urée = 18,3 mmol/L, Créatinine = 146 µmol/L, PAL = 51 U/L, ALAT = 48 U/L, Protéines totales = 55 g/L, Albumine = 21 g/L, Globulines = 34 g/L,

- Numération-Formule sanguine : Hématies = 3,54 M/mm<sup>3</sup>, Hématocrite = 23,3%, Hémoglobine = 8 g/dL, VGM = 66 à 3, CGMH = 34,5 g/dL, TGMH = 22,7 pg, Leucocytes = 3,5 K/µL, Plaquettes = 22 K/µL  
=> Anémie modérée normocytaire normochrome compatible avec l'ictère

- Frottis sanguin : présence de piroplasmes intra-érythrocytaires

V/ PRISE EN CHARGE IMMEDIATE

- fluidothérapie Ringer Lactate 3ml/kg/h  
- Carbesia 2,1 mg/kg

VI/ EVOLUTION AU COURS DE L'HOSPITALISATION

Mariette est très abattue le 24 mars et un peu plus vive le 25 mars. Elle est en hyperthermie avec une température rectale qui varie entre 39,5 et 40,1°C le 24 mars puis sa température se normalise à 38,6°C le 25 mars. Les muqueuses sont pâles et subictériques tout au long de l'hospitalisation. Mariette présente un épisode de pyalisme le 24 mars dans l'après midi à la suite de l'injection de Carbesia. Le reste de l'examen clinique ne présente pas d'anomalie. Mariette refuse de manger durant son hospitalisation, elle émet des urines de couleur foncée lors de ses sorties. Au vu de l'amélioration de son état général et de la normalisation de sa température rectale, Mariette est rendue à son propriétaire le 25 mars à 14h.

Plan thérapeutique :  
- Fluidothérapie Ringer Lactate 3 mL/kg/h du 24 au 25 mars

Conclusion : Piroplasmose, traitée par une injection de Carbesia.

Traitement proposé : - Advantix chien moyen 1 pipette par mois  
- Surveiller la reprise d'appétit de Mariette et consulter un vétérinaire en l'absence d'amélioration

---

**Marcy L'Etoile, le 30/06/2023**

Rédacteur : E MENZER/YJ

Validé par :

- Annexe 2 : tableau de répartition des races de chiens dans chaque catégorie de format

<b>Format</b>		
<b>Petit</b>	<b>Moyen</b>	<b>Grand</b>
Cairn terrier	Akita inu	Beauceron
Caniche	American Bully	Berger allemand
Cavalier King Charles	American Staffordshire terrier	Berger blanc suisse
Chihuahua	Basset hound	Bouvier bernois
Cocker	Berger australien	Dogue allemand
Epagneul du tibet	Berger des Pyrénées	Irish wolfhound
Fox terrier	Border collie	Leonberg
Jack Russel terrier	Boxer	Montagne des Pyrénées
Lhasa apso	Braque allemand	Rottweiler
Pinscher	Braque de Weimar	Saint-bernard
Scottish terrier	Colley	Schnauzer géant
Shih Tzu	Dalmatien	Terre neuve
Teckel	Drahthaar	
West highland white terrier	Epagneul breton	
Yorkshire terrier	Epagneul français	
	Golden retriever	
	Husky	
	Korthal	
	Labrador	
	Malinois	
	Pointer	
	Sharpei	
	Springer spaniel	





# Babésiose canine en France, étude clinique et efficacité de la vaccination

---

Auteur

---

DE GEVIGNEY Léopold

Résumé

---

La babésiose canine est une maladie parasitaire d'intérêt majeur en médecine vétérinaire. Elle est causée par les protozoaires du genre *Babesia*, transmis par les tiques. Ces protozoaires infectent les hématies du chien et sont à l'origine d'un syndrome fébrile et d'une anémie, pouvant dans certains cas se compliquer d'une ou plusieurs défaillances d'organes. Des traitements spécifiques existent mais le pilier de la lutte contre la babésiose est la prévention avec notamment l'utilisation de molécules acaricides permettant de tuer les tiques avant qu'elles n'aient eu le temps d'infecter le chien. Pour élargir la protection, des vaccins ont été développés. Il s'agit de vaccins sous unités adjuvés qui confèrent aux chiens une immunité active contre les infections par *Babesia canis*. L'infection reste possible mais la sévérité des signes cliniques est diminuée grâce à la vaccination. Cependant l'efficacité de ces vaccins est régulièrement remise en question et peu d'études ont été réalisées sur le sujet.

Une étude a été réalisée sur 142 chiens avec un diagnostic confirmé de babésiose. Après avoir analysés les cas sur des données épidémiologiques et cliniques, l'efficacité de la vaccination est étudiée sous forme d'une étude cas-témoins appariée contenant 9 cas vaccinés et 45 témoins. Cette étude révèle une capacité de la vaccination à réduire de 33% la sévérité des signes cliniques, notamment en réduisant l'anémie. Une tendance à la protection contre les formes graves et les formes compliquées est également observée mais des effectifs plus grands seraient nécessaires pour obtenir des résultats significatifs.

Mots-clés

---

babésiose, chien, clinique, vaccination, efficacité.

Jury

---

<b>Président du jury</b> :	<b>Pr</b>	<b>COTTON François</b>
----------------------------	-----------	------------------------

Directeur de thèse :	<b>Pr</b>	<b>ZENNER Lionel</b>
----------------------	-----------	----------------------

Assesseur :	<b>Pr</b>	<b>AYRAL Florence</b>
-------------	-----------	-----------------------