
Complications cliniques et altérations clinico-pathologiques de la babésiose canine

Auteur : Uet, Alexiane

Promoteur(s) : Desmecht, Daniel

Faculté : Faculté de Médecine Vétérinaire

Diplôme : Master en médecine vétérinaire

Année académique : 2019-2020

URI/URL : <http://hdl.handle.net/2268.2/9481>

Avertissement à l'attention des usagers :

Tous les documents placés en accès ouvert sur le site le site MatheO sont protégés par le droit d'auteur. Conformément aux principes énoncés par la "Budapest Open Access Initiative"(BOAI, 2002), l'utilisateur du site peut lire, télécharger, copier, transmettre, imprimer, chercher ou faire un lien vers le texte intégral de ces documents, les disséquer pour les indexer, s'en servir de données pour un logiciel, ou s'en servir à toute autre fin légale (ou prévue par la réglementation relative au droit d'auteur). Toute utilisation du document à des fins commerciales est strictement interdite.

Par ailleurs, l'utilisateur s'engage à respecter les droits moraux de l'auteur, principalement le droit à l'intégrité de l'oeuvre et le droit de paternité et ce dans toute utilisation que l'utilisateur entreprend. Ainsi, à titre d'exemple, lorsqu'il reproduira un document par extrait ou dans son intégralité, l'utilisateur citera de manière complète les sources telles que mentionnées ci-dessus. Toute utilisation non explicitement autorisée ci-avant (telle que par exemple, la modification du document ou son résumé) nécessite l'autorisation préalable et expresse des auteurs ou de leurs ayants droit.

Complications cliniques et altérations clinico-pathologiques de la babésiose canine

Clinical complications and clinicopathological alterations in canine babesiosis

Alexiane UET

Travail de fin d'études

présenté en vue de l'obtention du
grade de Médecin Vétérinaire

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019/2020

Complications cliniques et altérations clinico-pathologiques de la babésiose canine

Clinical complications and clinicopathological alterations in canine babesiosis

Alexiane UET

Supervisor : Pr Daniel DESMECHT, DMV,
professor at ULiège, Morphology and Pathology Department

Master Thesis

Presented to obtain the grade
of Veterinarian Doctor

ANNÉE ACADÉMIQUE 2019/2020

The content of this document only reflects the view of the autor

COMPLICATIONS CLINIQUES ET ALTÉRATIONS CLINICO-PATHOLOGIQUES DE LA BABÉSIOSE CANINE

OBJECTIF DU TRAVAIL

Le but de ce travail est de décrire les complications cliniques de la babésiose canine et les altérations clinico-pathologiques qui leur sont associées afin de les diagnostiquer précocement et d'améliorer le pronostic des chiens qui en sont atteints. Pour atteindre cet objectif, il faudra allier une connaissance générale de la babésiose canine, une description des signes cliniques associés à ces complications afin d'attirer l'attention du clinicien, l'étude de la pathogénie afin de comprendre quelles altérations clinico-pathologiques rechercher, et enfin la sensibilité et la spécificité des différents paramètres et marqueurs.

RÉSUMÉ

La babésiose canine est une maladie à tiques répandue mondialement, s'étendant rapidement suite à l'expansion de l'habitat des tiques due au réchauffement climatique et à la mobilité des animaux. Les manifestations cliniques et anomalies clinico-pathologiques sont très variables. Les signes cliniques les plus couramment rencontrés sont un syndrome pyrétique, une pâleur des muqueuses et de l'hématurie. Ceux-ci sont généralement attribués à l'hémolyse causée par les parasites intra-érythrocytaires, mais une composante immune intervient parfois dans l'anémie. Dans certains cas, une réaction inflammatoire généralisée a lieu et une défaillance multi-viscérale peut en résulter. Cette forme compliquée de la babésiose est associée à une morbidité et une mortalité élevées. Une grande variété de marqueurs cliniques a été investiguée afin de permettre aux cliniciens d'établir des diagnostics plus précoces, d'adapter leur traitement et de fournir des pronostics plus exacts. En effet, une hyperbilirubinémie ainsi qu'une augmentation de l'alanine et de l'aspartate aminotransférases semblent indicatrices d'une hépatopathie. L'amylase et la lipase sériques sont utilisées pour étayer le diagnostic de pancréatite aiguë, mais elles manquent de sensibilité. La partie N-terminale du peptique natriurétique et la troponine cardiaque I permettent d'évaluer l'étendue des lésions cardiaques. En ce qui concerne la rhabdomyolyse, l'aspartate aminotransférase et la créatinine kinase semblent être de bons marqueurs. Les concentrations urinaires en immunoglobuline G, protéine C réactive et retinol binding protein se sont révélées plus utiles que l'urée et la créatinine pour mettre en évidence une dysfonction rénale. Le rapport kidney injury molecule-1/créatinine semble également prometteur puisque très précoce dans la détection des lésions rénales. Dans le but de monitorer la coagulation intravasculaire disséminée, de nombreux paramètres sont utilisés dont les plus importants sont la numération plaquettaire, les temps de coagulation, l'antithrombine III, la fibrinogénémie et les D-dimères. Pour mesurer les risques de défaillance multiviscérale et la réponse au traitement, la concentration en protéine C-réactive et en serum amyloid A ainsi que le compte plaquettaire semblent être les paramètres les plus pertinents pour l'infection par *Babesia canis*, alors que l' α 1-glycoprotéine et la monocyte chemoattractant protein-1 semblent plus adaptés pour monitorer l'infection à *Babesia rossi*. Enfin, la gazométrie sanguine, la lactatémie, la cortisolémie et la thyroxinémie, ainsi que l'ionogramme sont des données utiles à l'établissement du pronostic du patient.

CLINICAL COMPLICATIONS AND CLINICOPATHOLOGICAL ALTERATIONS IN CANINE BABESIOSIS

AIM OF THE WORK

The aim of this work is to describe the clinical complications of canine babesiosis and the clinicopathological alterations associated with them in order to diagnose them early and to improve the prognosis of dogs who are affected. To achieve this goal, it will be necessary to combine a general knowledge of canine babesiosis, a description of the clinical signs associated with these complications in order to arouse the suspicions of the clinician, the study of pathogenesis to understand which clinicopathological alterations to search for, and finally the sensitivity and specificity of the different parameters and markers.

SUMMARY

Canine babesiosis is a widespread tick-borne disease, rapidly expanding due to the expansion of tick habitat due to global warming and animal mobility. Clinical manifestations and clinicopathological abnormalities are highly variable. The most commonly encountered clinical signs are pyretic syndrome, paleness of mucous membranes and hematuria. These are usually attributed to hemolysis caused by intraerythrocytic parasites, but an immune component sometimes intervenes in anemia. In some cases, a generalized inflammatory reaction occurs and a multiple organ dysfunction syndrome may result. This complicated form of babesiosis is associated with high morbidity and mortality. A wide variety of clinical markers have been investigated to enable clinicians to make earlier diagnoses, adapt their treatments and provide a more accurate prognosis. Indeed, hyperbilirubinemia as well as an increase of alanine and aspartate aminotransferases seem to indicate hepatopathy. Serum amylase and lipase are used to support the diagnosis of acute pancreatitis, but lack sensitivity. The N-terminal portion of the natriuretic peptic and cardiac troponin I are used to assess the extent of cardiac lesions. For rhabdomyolysis, aspartate aminotransferase and creatinine kinase appear to be good markers. Urinary levels of immunoglobulin G, C-reactive protein and retinol binding protein were found to be more useful than urea and creatinine in identifying kidney dysfunction. The ratio kidney injury molecule-1/creatinine also seems promising since very early in the detection of renal lesions. In order to monitor disseminated intravascular coagulation, many parameters are used, the most important of which are platelet count, coagulation times, antithrombin III, fibrinogenemia and D-dimers. To measure the risk of multiple organ dysfunction syndrome and treatment response, C-reactive protein and serum amyloid A concentrations and platelet count appear to be the most relevant parameters for *Babesia canis* infection, whereas the α 1-glycoprotein and the monocyte chemoattractant protein-1 seem more suitable for monitoring *Babesia rossi* infection. Finally, blood gas, lactatemia, cortisol and thyroxin blood concentrations, as well as the ionogram, are useful data for determining the patient's prognosis.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	5
INTRODUCTION	7
1 LA BABESIOSE CANINE : PRESENTATION GENERALE	8
1.1 PRESENTATION DE LA MALADIE	8
1.1.1 <i>Étiologie et épidémiologie</i>	8
1.1.2 <i>Cycle de vie et transmission</i>	8
1.1.3 <i>Signes cliniques et pathogénie</i>	9
1.1.4 <i>Diagnostic</i>	10
1.1.5 <i>Traitement</i>	10
1.1.6 <i>Prophylaxie</i>	11
1.2 BABESIOSE COMPLIQUEE OU NON COMPLIQUEE ?	11
1.2.1 <i>Babésiose non compliquée</i>	12
1.2.2 <i>Babésiose compliquée</i>	12
2 LES COMPLICATIONS DE LA BABESIOSE CANINE : PATHOGENIE ET SIGNES CLINIQUES	13
2.1 HEPATOPATHIE ET ICTERE	13
2.2 IMPLICATION RENALE ET INSUFFISANCE RENALE AIGUË	14
2.3 PANCREATITE AIGUË.....	15
2.4 ANEMIE HEMOLYTIQUE A MEDIATION IMMUNE	17
2.5 SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU	18
2.6 COAGULATION INTRAVASCULAIRE DISSEMINEE	19
2.7 DEFAILLANCE CARDIAQUE	20
2.8 HEMOCONCENTRATION RELATIVE	21
2.9 RHABDOMYOLYSE	21
2.10 BABESIOSE CEREBRALE	22
2.11 SYNDROME DE REPOSE INFLAMMATOIRE SYSTEMIQUE, SEPSIS, CHOC SEPTIQUE ET DEFAILLANCE MULTI-VISCERALE	23
2.11.1 <i>Syndrome de réponse inflammatoire systémique</i>	23
2.11.2 <i>Physiopathologie du sepsis et de la défaillance multi-viscérale</i>	24
2.11.3 <i>Syndrome de défaillance multi-viscérale</i>	26
2.11.4 <i>Choc septique</i>	27
3 LES ALTERATIONS CLINICO-PATHOLOGIQUES ASSOCIEES A LA BABESIOSE CANINE	28
3.1 PARASITEMIE	28
3.2 NUMERATION-FORMULE SANGUINE	29
3.2.1 <i>Érythrocytes</i>	29
3.2.2 <i>Leucocytes</i>	29
3.3 PARAMETRES HEPATIQUES.....	30
3.4 PARAMETRES RENAUX ET URINAIRES.....	30
3.5 PARAMETRES PANCREATIQUES	32

3.6	PARAMETRES DE LA COAGULATION.....	33
3.6.1	<i>Critères de la coagulopathie de consommation.....</i>	33
3.6.2	<i>Hémostase primaire.....</i>	33
3.6.3	<i>Temps de coagulation.....</i>	35
3.6.4	<i>Activité des facteurs de la coagulation.....</i>	35
3.6.5	<i>Activité anti-thrombotique.....</i>	35
3.6.6	<i>Activité fibrinolytique.....</i>	36
3.6.7	<i>Inflammation et coagulation.....</i>	37
3.7	PARAMETRES CARDIOVASCULAIRES.....	37
3.8	PARAMETRES MUSCULAIRES.....	39
3.9	CYTOKINES ET PROTEINES DE L'INFLAMMATION.....	39
3.10	PARAMETRES ENDOCRINIENS.....	40
3.11	IONOGRAMME, GAZOMETRIE SANGUINE ET LACTATEMIE.....	41
3.12	GLYCEMIE.....	43
	CONCLUSION.....	45
	BIBLIOGRAPHIE.....	46

Introduction

La babésiose canine est une maladie vectorielle médiée par les tiques et causée par des parasites sanguins de différentes espèces de *Babesia*. La babésiose est une des maladies à tique la plus étendue dans le monde et qui progresse le plus rapidement, à cause de l'expansion de l'habitat des tiques suite au réchauffement climatique et à la mobilité des animaux. Les manifestations cliniques et anomalies clinico-pathologiques sont très variables (1).

Canine babesiosis is a common tick transmitted disease of dogs worldwide. A number of *Babesia* sp. can infect dogs and the spectrum is increasing as molecular methods are developed to differentiate organisms. Clinical signs are generally attributed to hemolysis caused by the organisms in the erythrocytes but in some animals with some *Babesia* spp. there can be an immune mediated component to the anemia and/or a severe inflammatory reaction associated. This complicated form of canine babesiosis is associated with high morbidity and mortality. A variety of clinical markers has been investigated to enable clinicians to provide more accurate prognoses and adapt their treatments which vary according to the infecting species. In this review, we discuss the taxonomy, clinical signs, diagnostic imaging, clinical biomarkers, treatment, and prophylaxis of one of the most common and important diseases of dogs worldwide (2).

A intégrer dans l'intro ? : Pendant longtemps, la babésiose causée par *B. rossi* était considérée comme étant différente de celle causée par *B. canis*. Les infections à *B. rossi* sont associées à de hauts taux de complications et le taux de mortalité peut dépasser 45% (1,3). En comparaison, les infections à *B. canis* sont considérées comme des maladies peu sévères avec des taux de maladie clinique bas et des taux de séroprévalence hauts dans les zones endémiques (9). En Europe, les taux de mortalités sont très variables, allant de 1,5% en France, à environ 12% en Croatie et 20% en Hongrie. Les manifestations cliniques, taux de complication et de mortalité des infections à *B. canis* en Croatie et en Hongrie sont plus proches de ceux des infections à *B. rossi* en Afrique du Sud que de ceux des infections à *B. canis* dans les autres pays européens. En tout cas, il semblerait que la babésiose canine causée par *B. canis* en Europe ne soit pas une seule maladie mais ait au moins deux présentations cliniques différentes, une légère, dans laquelle la défaillance polyviscérale est absente, et une sévère, compliquée par un choc hypotensif et un syndrome de défaillance polyviscérale. Ces différences résultent de l'interaction entre l'hôte et le parasite. Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) qui se développe pendant la phase aiguë de l'infection doit être modéré et contre-balancé par le syndrome systémique anti-inflammatoire compensatoire (CARS). Si le système pro-inflammatoire n'est pas contrôlé à temps, cela résulte en un syndrome de défaillance multi-organique (MODS). (9).

1 La babésiose canine : présentation générale

1.1 Présentation de la maladie

1.1.1 Étiologie et épidémiologie

Les espèces du genre *Babesia* appartiennent à l'ordre des Piroplasmidés dans le phylum des Apicomplexés. Les espèces de *Babesia* ont été subdivisées en grandes formes (2,5-5 µm) et petites formes (1,0-2,5 µm). Sur base de la distribution géographique, de l'espèce de tique assurant la transmission, des propriétés antigéniques et de la pathogénicité, les grandes *Babesia* ont été subdivisées en trois espèces : *B. canis*, transmise par *Dermacentor reticulatus*, *B. vogeli*, transmise par *Rhipicephalus sanguineus* et *B. rossi*, transmise par *Haemophysalis elliptica* (1,2). De même, les petites *Babesia* sont divisées en trois espèces *B. gibsoni*, *B. conradae* and *B. microti-like (Theileria annae)* (1,2).

L'occurrence de la babésiose canine varie avec les saisons. Elle augmente lorsque la météorologie est tempérée et humide en automne et au printemps, car ces saisons sont idéales pour le développement des tiques. Il n'y a quasiment jamais de cas de babésiose recensés lors des étés secs, cependant cela peut arriver si les étés sont humides ou les hivers doux (1,2).

La distribution géographique des différentes espèces de *Babesia* spp. est reportée dans le Tableau 22.

TABLEAU 22/1

La séroprévalence dépend du mode de vie des chiens, elle est significativement plus haute chez les chiens de chasse et les chiens de berger en comparaison aux animaux de compagnie, notamment ceux vivant à l'intérieur. Elle ne semblerait pas associée ni à la race ni au sexe du chien. En revanche, elle semblerait augmenter avec l'âge, ce qui est sûrement dû à l'exposition cumulative aux vecteurs.

B. canis est la cause la plus importante de babésiose canine en Europe et de manière sporadique dans le monde. La séroprévalence pour cette espèce est d'environ 20% dans certains pays d'Europe du Sud et de l'Est comme la Croatie, la France ou encore la Roumanie. Il est possible que ces séroprévalences soient surestimées, et les études moléculaires, qui semblent plus fiables, ont démontré des prévalences plus basses, avec 3,42% en Croatie par exemple (1).

B. vogeli a une distribution globale à travers le monde. Sa prévalence est plus élevée chez les chiens asymptomatiques que chez les chiens symptomatiques (respectivement 7% et 1,3%).

B. rossi est l'espèce la plus pathogénique. Elle est endémique en Afrique du Sud, mais peut également être rencontrée en Afrique de l'Est (1).

Dans ce travail, nous nous intéresserons majoritairement aux deux espèces de *Babesia* larges les plus pathogéniques, *B. canis* et *B. rossi*.

1.1.2 Cycle de vie et transmission

Image <http://www.abcdcatsvets.org/babesiosis/> 3/11/2015 consulté 20/04/2020 titre babesiosis

FIGURE 14/1

Le cycle de vie de *Babesia* spp. est illustré sur la Figure 14/1.

Les *Babesia* spp. sont transmises via la salive de la tique lors de son repas de sang sur le chien. Les sporozoïtes sont injectés dans le sang et envahissent les érythrocytes où ils se différencient en trophozoïtes. Ces derniers se multiplient par fission binaire en deux ou quatre mérozoïtes (mérogonie), qui quittent l'érythrocyte en le lisant. Le cycle de multiplication des mérozoïtes se poursuit par une invasion de nouveaux érythrocytes jusqu'à la mort de l'hôte, ou jusqu'à ce que le traitement ou la réponse immunitaire de l'hôte n'empêche la réplication du parasite (1).

Certains des mérozoïtes se transforment dans les érythrocytes en pré-gamétocytes (ou gamontes), qui sont ingérés par la tique se nourrissant sur un hôte infecté. Dans l'intestin de la tique, les pré-gamétocytes se différencient en gamètes mâles et femelles, qui fusionnent ensuite pour donner un zygote diploïde (gamogonie). Les zygotes subissent la méiose pour créer des ookinètes haploïdes qui se multiplient, pénètrent dans l'hémolymphe puis dans différents organes de la tique dont les ovaires et les glandes salivaires. Dans les glandes salivaires, une multiplication finale et une différenciation des ookinètes en trophozoïtes a lieu. Ces derniers se transmettent de manière transtadiale et transovarienne (1).

Lorsque la tique s'attache à un nouveau chien, les sporozoïtes mûrent dans les glandes salivaires de la tique pendant 2 à 3 jours avant de devenir infectants puis sont transmis (1).

Dans de rares cas, *Babesia* peut être transmise sans vecteur, par transfusion sanguine ou combat entre chiens (transmission verticale) (1).

1.1.3 Signes cliniques et pathogénie

Les signes cliniques de la babésiose canine et leur pathogénie seront abordés en détail dans la deuxième partie de ce travail. Ils dépendent de l'espèce infectante, du signalement et de l'immunité de l'hôte, du fait qu'il soit splénectomisé ou non ainsi que de la présence de maladies concomitantes. La période d'incubation dure de 4 à 21 jours (Bilic et al., 2018).

La présentation de la babésiose peut être suraiguë, aiguë ou chronique en fonction de l'espèce de *Babesia* infectante (Bilic et al., 2018). Les manifestations communes aux différentes espèces sont l'hyperthermie, l'apathie, la faiblesse, l'anorexie, la splénomégalie, les muqueuses pâles (anémie), la thrombocytopénie, l'ictère et l'hémoglobinurie, et plus rarement des tremblements et une lymphadénomégalie (1,2,4). Cela est en accord avec les résultats obtenus par Máthé et collaborateurs (2006) (Tableau 4/2). Il a notamment été mis en évidence que l'hémoglobinurie était présente chez la majorité des chiens et souvent associée à la fièvre (Máthé et al, 2006).

TABLEAU 4/2

Les infections à *B. vogeli* sont généralement subcliniques ou modérément pathogènes, c'est pourquoi elles ne seront pas étudiées dans ce travail. Elles peuvent cependant donner des signes cliniques chez les chiots sévèrement anémiés. Les infections à *B. canis* provoquent une maladie modérée à sévère, dépendant des complications qui surviennent. *B. rossi* est l'espèce la plus pathogène, elle donne lieu à une maladie modérée à sévère, et les complications sont plus fréquentes (1,2).

1.1.4 Diagnostic

Pour réaliser un diagnostic certain de babésiose canine, il est recommandé de se baser sur la présentation clinique, l'examen d'un frottis sanguin par microscopie et/ou un test sérologie, et une confirmation de l'espèce infectante par des méthodes moléculaires (1).

L'examen microscopique d'un frottis sanguin est le test diagnostique le plus simple et le plus accessible pour réaliser le diagnostic de babésiose canine. Il est recommandé d'effectuer un frottis sur sang frais, de préférence sur du sang provenant de capillaires périphériques ou sur un frottis provenant du buffy coat. Le frottis sanguin montre alors des parasites intra-érythrocytaires de grande taille en forme de poire, souvent en doublet ou quadruplet, comme illustrés sur les Figures 15/2. Cette méthode est cependant peu sensible et ne permet pas d'identifier l'espèce de *Babesia* responsable de l'infection (1).

FIGURE 15/2

Les tests sérologiques sont employés à des fins de dépistage pour l'épidémiosurveillance et la recherche, étant donné qu'ils sont surtout utiles pour mettre en évidence les expositions passées (fenêtre diagnostique large, de plusieurs mois voire années). La faible spécificité due aux réactions croisées entre les espèces de *Babesia* et avec les autres apicomplexés, l'impossibilité de différencier les infections aiguës et chroniques, ainsi que l'interprétation compliquée des titres positifs constituent de sérieuses limitations pour les cliniciens travaillant en zone endémique. De plus, des faux positifs sont possibles pendant les phases aiguë et suraiguë de l'infection (8-10 premiers jours) (1).

Les techniques moléculaires sont hautement sensibles et spécifiques, et permettent une identification précise de l'espèce responsable de l'infection. La polymérase chain reaction (PCR) est fréquemment employée, elle est sensible, spécifique, et très utile pour établir le diagnostic chez les chiens présentant une faible parasitémie. Des faux négatifs peuvent être retrouvés lors d'infections chroniques, ce qui est important à prendre en compte lorsqu'on réalise un test de dépistage chez un porteur potentiel ou un chien asymptomatique dans le cadre d'un don de sang par exemple (1).

Des techniques de spectrométrie de masse telle que la PCR-electrospray ionization mass spectrometry (PCR-ESI/MS), la matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight (MALDI-TOF) MS, l'électrophorèse bidimensionnelle, ou encore la chromatographie liquide couplée à une spectrométrie de masse (LC-MS/MS) sont utilisées dans la recherche pour établir le diagnostic (1).

1.1.5 Traitement

Le traitement repose sur l'administration de drogues anti-babésiennes et de traitements de support.

La drogue anti-babésienne la plus utilisée en Europe est l'imidocarb dipropionate. La posologie recommandée est une dose unique de 6,6 mg/kg (1) ou 7,5 mg/kg (2) selon les auteurs par voie intramusculaire ou sous-cutanée (1). Certains auteurs recommandent une dose de 7 mg/kg deux fois à deux semaines d'intervalle (2). Les effets secondaires (signes cholinergiques) peuvent être limités par une pré-médication à l'aide d'atropine ou de glycopyrrolate (1).

L'acéturate de diminazène peut également être utilisé à une dose unique de 3,5 mg/kg par voie intramusculaire ou sous-cutanée (1,2). Cependant, cette drogue possède une haute toxicité et son utilisation devrait se limiter aux cas réfractaires aux autres traitements (1).

L'iséthionate de pentamidine est utilisée contre les formes larges de *Babesia* aux Etats-Unis, à une dose de 15-20 mg/kg par voie sous-cutanée toutes les 12 heures pendant deux jours consécutifs.

Les antibiotiques ne sont pas un traitement de choix pour la babésiose canine, cependant ils peuvent être administrés pour maîtriser les co-infections notamment à *Ehrlichia canis* (1).

Les cas de babésiose compliquée peuvent nécessiter un traitement de support important comportant de la fluidothérapie, une correction des désordres acido-basiques, une transfusion sanguine, des traitements immunosuppresseurs en cas d'anémie hémolytique ou de thrombocytopénie à médiation immune, ainsi qu'une héparinothérapie pour contrôler la coagulation intravasculaire disséminée. De nombreux autres traitements peuvent être nécessaires en fonction des manifestations cliniques et des résultats des examens complémentaires (1).

D'après les observations cliniques faites par Máthé et collaborateurs en 2006, le traitement précoce de la babésiose préviendrait une hémolyse intravasculaire massive et les complications potentielles. Il serait donc adéquat d'initier un traitement à l'imidocarb avant la confirmation du diagnostic de laboratoire si celui-ci ne peut pas être posé dans les quelques heures qui suivent l'admission du patient (6).

1.1.6 Prophylaxie

Plusieurs stratégies de prévention peuvent être employées. Il est possible d'utiliser des drogues acaricides contre les tiques, par exemple des médicaments per os contenant des isoxazolines telles que l'afoxolaner, ou bien des colliers ou des spot-on. La chimioprophylaxie contre *B. canis* repose sur l'utilisation d'imidocarb ou de doxycycline et est rarement employée étant donné les effets secondaires possibles. Elle est réservée aux animaux immunodéprimés ou splénectomisés vivant en zone endémique. Un vaccin contre *B. canis* est disponible sur le marché européen (Pirodog ND, Merial, France). Il ne protège pas contre l'infection mais permet de limiter l'intensité des signes cliniques. Un vaccin bivalent contre *B. canis* et *B. rossi* (Novibac Piro ND) a été approuvé sur le marché européen il y a quelques années mais est à présent indisponible. Un vaccin prometteur basé sur un antigène protecteur appelé canine babesia antigen (CBA) est à l'étude.

La prévention comportementale en évitant les zones où les tiques sont très actives est également utile. Il est important d'extraire les tiques le plus tôt possible pour éviter la maturation salivaire des parasites et donc leur transmission. Idéalement, il faudrait également tester les donneurs de sang par les techniques moléculaires ou la sérologie (1,2).

1.2 Babésiose compliquée ou non compliquée ?

La babésiose canine est fréquemment classée en compliquée et non compliquée sur base de critères cliniques. La babésiose non compliquée serait une conséquence de l'anémie hémolytique, alors que la babésiose compliquée serait caractérisée par des changements pathologiques dans plusieurs organes (syndrome de défaillance multi-organique). Cependant, récemment certains chercheurs ont proposé qu'un

seul et même mécanisme, le syndrome de réponse inflammatoire systémique (Systemic Inflammatory, Response Syndrom, SIRS), serait derrière toutes les différentes formes de babésiose (3).

1.2.1 Babésiose non compliquée

La babésiose non compliquée est une conséquence de l'anémie hémolytique. Le tableau clinique comprend des muqueuses pâles, de la fièvre, de l'anorexie, de la déshydratation, de la dépression, une splénomégalie, un pouls bondissant, une hématurie et la présence de tiques. La léthargie et la fièvre peuvent être les premières manifestations (6).

L'intensité de l'anémie hémolytique varie de faible (Hématocrite (Ht) < 0,15-0,30 L/L) à sévère (Ht < 0,15 L/L). Le taux de mortalité associé à une anémie sévère serait de 8% environ (2).

Elle est causée par une hémolyse intravasculaire et extravasculaire qui reposent sur les lésions directes de la membrane des érythrocytes par le parasite, l'agrégation dans les capillaires périphériques et la destruction splénique et hépatique des érythrocytes altérés ou parasités (1,2). Cependant, l'anémie est bien plus élevée que le degré de parasitémie, ce qui suggère que des érythrocytes non parasités sont également hémolysés, et que l'activation de la cascade du complément et la médiation par des immunoglobulines auraient une part importante de responsabilité dans ce phénomène, on parle alors d'anémie hémolytique à médiation immune (1,2,3). L'état inflammatoire systémique se caractérise par un stress oxydatif et une peroxydation des lipides qui altèrent la structure des membranes (perte de fluidité, perméabilité aux ions augmentée) et mènent à la rupture de la membrane cellulaire et la libération de son contenu (3). En effet, les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) et du nitrogène (RNS) peuvent activer des enzymes et initier la peroxydation des lipides et la nitration, ce qui mène à une réaction en chaîne de radicaux libres qui dégrade les membranes, acides nucléiques et protéines. Cela peut mener *in fine* à la mort du parasite, et c'est pourquoi celui-ci possède des mécanismes de défense adaptés, en produisant des molécules et des enzymes anti-oxydantes qui neutralisent les ROS et RNS (3). Les produits du stress oxydatifs pourraient donc contribuer à la réponse immune protectrice lorsqu'ils sont produits dans des quantités optimales, mais pourraient également contribuer à la pathogenèse quand produits en excès (3). La présence d'un stress oxydatif important a été confirmée en étudiant les concentrations sériques de malondialdéhyde (MDA), un produit final de la peroxydation des lipides, ainsi que la relation entre l'activité de la paraoxonase 1 et la concentration de lipoprotéines de haute densité. Des concentrations élevées en MDA seraient associées à des lésions viscérales plus importantes et des chances de survie diminuées (1,3).

1.2.2 Babésiose compliquée

Les complications qui surviennent dans les infections à *Babesia* spp sont fatales dans 30% des cas, jusqu'à 45% dans les cas de babésiose compliquée d'après une étude (2). Lorsque les changements cliniques ne peuvent pas être expliqués seulement par l'anémie hémolytique et l'hypoxie, on parle de babésiose compliquée (2). Celle-ci serait la conséquence de la réponse inflammatoire de l'hôte menant au développement d'un SIRS et un syndrome de défaillance multi-organique (Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS). Les anomalies cliniques peuvent être une insuffisance rénale aiguë (IRA) ou chronique,

une glomérulonéphrite, une babésiose cérébrale, une coagulopathie (coagulation intravasculaire disséminée, CIVD), un ictère, une insuffisance hépatique aiguë, une anémie hémolytique à médiation immunitaire (AHMI), un syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS), une hémococoncentration relative (« red biliary »), une pancréatite aiguë, une rhabdomyolyse, une dysfonction myocardique, des troubles acido-basiques, des lésions oculaires voire un état de choc (1,4). Dans une étude portant sur les manifestations cliniques de la babésiose chez 63 chiens hongrois, Máthé et collaborateurs (2006) ont trouvé que l'hépatopathie, la pancréatite et l'IRA étaient des complications relativement fréquentes, alors que l'AHMI, le ARDS et la babésiose cérébrales étaient plus rares, comme exposé dans le Tableau 5/3. Ces complications ont été définies comme présenté dans le Tableau 2/4.

Máthé et collaborateurs (2006) ont ainsi obtenu 49% de complications dans les animaux étudiés. Ce chiffre élevé peut s'expliquer par le fait que ces cas sont en général des cas référés, qui proviennent de tout le pays. Les fréquences relatives des complications et les taux associés de rémission et de mortalité sont présentés dans le Tableau 3/5 (6).

La babésiose compliquée a un pronostic favorable si le diagnostic est posé et le traitement est initié tôt. Lorsqu'une seule complication est à déplorer, le pronostic est plutôt bon étant donné que 68% des patients ont survécu. Il faut noter que les chiens de ce groupe sont en moyenne plus âgés que ceux qui ont une babésiose non compliquée. A l'inverse, lorsque de multiples complications étaient présentes, le pronostic était mauvais, puisque 67% des patients sont morts ou ont été euthanasiés. Il est ici évident que l'âge est un facteur de risque pour les complications multiples, et cela s'explique par le fait que les animaux plus âgés peuvent avoir des maladies subcliniques qui se détériorent en MODS à cause de la babésiose (Máthé et al., 2006).

TABLEAU 5/3

TABLEAU 2/4

TABLEAU 3/5

Jacobson (2006) suggère que la distinction entre babésiose sévère non compliquée et babésiose compliquée est artificielle et inutile, et qu'il faudrait réunir ces deux catégories. L'accent doit être mis sur l'identification des animaux ayant un risque de mortalité élevé et donc un besoin de traitements intensifs. Il suggère à cet effet l'approche clinique présentée sur la Figure 19/3.

FIGURE 19/3

2 Les complications de la babésiose canine : pathogénie et signes cliniques

2.1 Hépatopathie et ictère

Il s'agit d'une complication fréquente de la babésiose. Le pronostic n'est pas mauvais s'il s'agit de la seule complication, mais elle est fréquemment associée à d'autres, telles que la pancréatite. La convalescence était allongée chez les chiens ictériques (22). En effet, l'ictère était présent chez 27/69 chiens atteints de babésiose compliquée, et associée à d'autres complications chez 21/27 chiens (Jacobson et Clark, 1994 ;

22). L'hépatopathie en cas de babésiose a été définie par de la bilirubinémie, de la bilirubinurie et de l'ictère (2 ; 22). Dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs (2006), l'hépatopathie était en général modérée et avait un pronostic favorable. Deux tiers des chiens présentant une hépatopathie avaient un ictère visible, un tiers avait des complications hépatiques sans ictère. Certains chiens présentaient de l'ictère sans signe d'hépatopathie, ce qui s'explique par un ictère hémolytique (pré-hépatique). Il paraît cependant peu probable que l'hémolyse soit la seule cause d'ictère dans la babésiose canine (22). Les scores d'ictère étaient significativement plus élevés chez les chiens anémiques qui n'ont pas survécu, reflétant potentiellement un début d'anémie plus aigu (ictère pré-hépatique) ou des complications concomitantes non détectées (22). L'hépatopathie serait surtout due à l'hypoxie anémique.

Une hépatomégalie est très souvent mise en évidence à l'échographie chez les chiens infectés par *B. canis* (2, 6). L'échographie abdominale a montré des modifications hépatiques sur 5 des 6 chiens examinés : 5/6 présentaient une hépatomégalie, seulement 2/6 présentaient une augmentation de l'échogénicité hépatique, 3/6 présentaient une structure normale, 1/6 une structure nodulaire (cirrhose hépatique) et 1/6 une structure diffuse (Máthé et al., 2006).

2.2 Implication rénale et insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se présente habituellement comme une anurie ou une oligurie malgré un état d'hydratation adéquat (2). Cette complication est relativement peu commune lors de babésiose d'après Bilic et collaborateurs (2018). En revanche, Máthé et collaborateurs (2006) ont trouvé que l'IRA était plutôt fréquente, et de relativement mauvais pronostic, puisqu'environ la moitié des patients atteints sont morts durant l'étude. L'anurie est en général associée à un très mauvais pronostic puisque la restauration de la production urinaire échoue chez la majorité des patients malgré les thérapies à base de mannitol, furosémide et dopamine seuls ou en combinaison (6). Certains auteurs tels que Kules et collaborateurs (2018) parlent d'implication rénale lorsque les paramètres rénaux sont augmentés mais qu'il n'y a pas de signe clinique associé, et considèrent que c'est une des complications les plus fréquentes des infections à *B. canis*, avec une prévalence variant de 2,2% à 36%.

Les causes possibles d'IRA dans la babésiose canine sont nombreuses (1,2,6), mais les plus importantes semblent être l'hypoxie rénale anémique et l'hypotension systémique (Ayoob et al., 2010 ; 1 ; 2). En effet, l'hypotension et la dysfonction cardiaque qui touchent les chiens atteints de babésiose sont à l'origine d'une azotémie pré-rénale (augmentation des concentrations sériques d'urée et de créatinine et densité urinaire élevée) (Lobetti, 2005 ; 1 ; Máthé et al., 2006). Dans certains cas, on pourrait avoir une rétention de sodium par les reins, ce qui provoquerait une augmentation de la précharge cardiaque et pourrait donc accroître les chances de pathologie cardiaque (8).

Une augmentation de la concentration sérique en cytokines pro-inflammatoires telles que le tumor necrosis factor alpha (TNF- α) a été mise en évidence en cas de babésiose canine et reliée à une hypotension et une IRA (forte corrélation positive entre les concentrations sériques de TNF- α , d'urée et de créatinine)(1,9). De plus, l'injection de TNF- α dans des rats ou des chiens produit une nécrose tubulaire rénale aiguë, qui est une

lésion rencontrée lors de babésiose canine (9). Le TNF- α induit une vasodilatation et une hypotension qui mènent à une baisse de la perfusion du tissu rénal et une diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG), ce qui provoque donc une ischémie et une hypoxie rénale, aboutissant ainsi à une IRA (Zygner et al., 2014 ; Bilic et al., 2018).

La toxicité de l'hémoglobinurie semble jouer un rôle mineur lors d'infections à *B. canis* (1,2, 21, Lobetti et al., 1996). Máthé et collaborateurs (2006) ont cependant remarqué que la grande majorité des patients atteints d'IRA avaient une hémoglobinurie macroscopique, et ont suggéré que la néphrite hémoglobinurique serait la cause la plus fréquente.

Les chiens atteints de babésiose peuvent avoir des niveaux relativement importants de méthémoglobine dans les urines, qui pourrait être produite dans le rein ou dans la vessie. Or, il a été montré expérimentalement que la méthémoglobine est toxique pour les reins, et elle pourrait donc participer à la pathogénie de l'IRA (2, 21, Koster et al., 2015, Lobetti and Reyers, 1996).

Malgré des changements modérés dans l'urée et la créatinine sérique, des modifications rénales sont mises en évidence à l'imagerie lors de babésiose non compliquée sévère et compliquée (2). Les anomalies échographiques fréquemment observées sont une hyperéchogénicité des reins, une anomalie diffuse de la structure rénale et un rapport cortico-médullaire augmenté (Máthé et al., 2006). Les chiens atteints de babésiose présentent des modifications du Doppler dues à une augmentation de la résistance de l'artère rénale interlobaire (resistivity index, RI) et pas seulement dues à l'anémie. De plus, l'index de pulsatilité est significativement augmenté en cas de babésiose non compliquée sévère et compliquée. Ces modifications du Doppler pourrait être due à la vasoconstriction induite par l'endothéline lors de la phase d'initiation de l'IRA. Ces changements ont été retrouvés chez 75% des chiens avec une implication rénale et 80% des chiens morts d'IRA (2, Koma et al., 2005).

A l'autopsie, les reins sont tuméfiés, sombres et on retrouve des urines brunes dans la vessie. A l'histopathologie, les cellules de l'épithélium tubulaire sont gonflées et contiennent des gouttelettes d'hémoglobine et de petites vacuoles. On observe parfois de la nécrose (2, 8).

2.3 Pancréatite aiguë

Dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs en 2006, la pancréatite s'est révélée comme étant une complication relativement fréquente. Plusieurs animaux présentaient une pancréatite, sans signes de douleur abdominale et sans anomalie du leucogramme. Elle était toujours associée à d'autres complications, notamment l'IRA et l'hépatopathie sans ictère associé (sans signe de cholestase) (Máthé et al., 2006).

La pancréatite aiguë doit être suspectée en cas de signes gastro-intestinaux tels que l'anorexie, les vomissements, la diarrhée, le méléna, l'hématémèse, les effusions abdominales et un iléus sévère (2,7,22).

La pancréatite correspondrait à ce que l'on appelait précédemment la « forme intestinale » (Figure 18/4) (22).

FIGURE 18/4

La pancréatite aiguë canine peut être déclenchée ou facilitée par de nombreux facteurs, tels que les infections, les désordres vasculaires (vasculite, thromboembolisme, hypotension), la nutrition, le choc, le trauma abdominal ou la chirurgie, l'hypercalcémie, l'obstruction du canal pancréatique, la chirurgie neurologique thoraco-lombaire, l'hyperlipidémie ainsi que certains médicaments (glucocorticoïdes, azathioprine, œstrogènes, tétracyclines, chlorpromazine, furosémide, sulphonamides et chlorthiazides), dont plusieurs peuvent être rencontrés en cas de babésiose canine (7). La prévalence des pancréatites est plus élevée chez les chiens d'âge moyen à avancé, stérilisés, obèses et notamment les femelles obèses. Dans une étude portant sur *B. rossi*, le profil des patients atteints de pancréatite suite à une babésiose s'est avéré différent puisque les animaux étaient majoritairement entiers et plutôt jeunes (Möhr et al., 2000).

Les complications concomitantes rencontrées par Möhr et collaborateurs (2000) étaient fréquentes (80% des cas) et regroupaient l'ictère clinique (65%), l'AHMI (30%), l'IRA (15%), la babésiose cérébrale (10% et l'hémoconcentration (10%). Le taux de mortalité pour la pancréatite et les complications concomitantes dans cette étude est de 21% (2,7). La pancréatite aiguë en tant que complication de la babésiose peut être considérée comme une défaillance viscérale retardée puisqu'elle apparaît souvent après que le patient ait commencé sa rémission, ce qui laisse penser qu'elle est secondaire à la défaillance d'autres organes (7). Möhr et collaborateurs (2000) ont réalisé des examens d'imagerie sur des chiens présentant une pancréatite aiguë associée à une babésiose due à *B. rossi*. Les radiographies ont mis en évidence un pylore rempli de fluides et une distension gazeuse de l'intestin grêle chez un des chiens de l'étude. A l'échographie, ils ont mis en évidence hyperéchogénicité des graisses péripancréatiques, ce qui est concordant avec d'autres études (2,7).

Parmi les chiens autopsiés par Möhr et collaborateurs (2000), tous avaient des lésions évidentes de pancréatite aiguë : le pancréas était moyennement tuméfié, contenait des hémorragies parenchymateuses localisées, accompagnées par des plages multifocales de nécrose pancréatique, péripancréatique et mésentérique (Figure 3/5). L'histologie du pancréas a révélé un œdème stromal et interstitiel (Figure 3/5, Image 1). Elle a également permis de mettre en évidence une nécrose du tissu pancréatique et péripancréatique, focale à multifocale voire diffuse, associée à une infiltration neutrophilique d'intensité variable, de la fibrine, de la thrombose et de la nécrose vasculaire ainsi que des hémorragies occasionnelles (Figure 3/5, Images 1 à 4). La nécrose du parenchyme pancréatique était limitée à la périphérie de certains lobules bordant des zones de nécrose et d'inflammation aiguë (Figure 3/5, Image 4). En plus des lésions attribuables à la babésiose non compliquée, les chiens autopsiés présentaient de l'ictère, des lésions de pneumonie interstitielle aiguë et des hémorragies cérébrales multi-focales (7).

FIGURE 3/5

Dans les infections à *B. rossi*, les lésions d'ischémie-reperfusion dues à l'anémie hémolytique sont l'hypothèse privilégiée pour expliquer le développement de la pancréatite aiguë. L'anémie hémolytique mène à une hypoxie tissulaire et à un métabolisme anaérobie tissulaire qui peuvent donner lieu à des défaillances viscérales à cause notamment de la production de substances oxydantes (7). Le choc hypotensif

participe en effet l'hypoxie pancréatique. Les lésions de reperfusion (suivant la réhydratation, la correction de l'hypotension, la correction de l'anémie) sur un pancréas ischémique et inflammé peuvent mener à la conversion de l'hypoxanthine en xanthine et à la formation de radicaux oxygène libres. Ces derniers sont essentiels pour le développement de la pancréatite, initient le chémotactisme des cellules inflammatoires et l'infiltration par celles-ci, et altèrent la membrane des granules de zymogène. Les lésions d'ischémie-reperfusion seraient maximales 48h après la reperfusion, ce qui est en accord avec le diagnostic de pancréatite posé en moyenne 2,5 jours après admission dans l'étude de Möhr et collaborateurs (2000). Une fois initiée, la pathologie pourrait être perpétuée par le processus inflammatoire systémique (7).

Le choc hypotensif, l'AHMI, le SIRS, l'hémoconcentration et l'altération du métabolisme des lipides pourraient également jouer un rôle (1). L'AHMI était présente chez certains chiens de cette étude et pourrait contribuer au développement de la pancréatite. L'hémoconcentration a également été identifiée comme un facteur de nécrose pancréatique chez les humains atteints d'une pancréatite aiguë, et ceci a été identifié chez un chien pour lequel une nécrose pancréatique a été confirmée à l'histopathologie (Möhr et al., 2000).

Certains chiens de cette étude présentaient un sérum lipidique, or l'hyperlipidémie et l'hypertriglycéridémie sont des facteurs de risques du développement de la pancréatite, mais il reste cependant à prouver que c'est la babésiose qui est à l'origine de cette altération du métabolisme des lipides.

Le développement d'une pancréatite aiguë comme séquelle de la babésiose canine influence les traitements, augmente le coût et la durée de l'hospitalisation et augmente les taux de mortalité. Une identification précoce des symptômes chez les chiens atteints de babésiose pourrait résulter en une augmentation de l'index de suspicion du clinicien pour une potentielle pancréatite aiguë et aboutir à une investigation diagnostique et un traitement plus précoces (7).

2.4 Anémie hémolytique à médiation immune

L'anémie hémolytique à médiation immune (AHMI) est considérée comme étant majoritairement une réaction d'hypersensibilité de type II dans laquelle des anticorps anti-érythrocytes, dont des immunoglobulines (Ig) G, M et A se lient directement ou indirectement aux divers composants de la membrane des érythrocytes (25). La liaison des anticorps à la membrane cellulaire peut causer une hémolyse intravasculaire, extravasculaire et une agglutination intravasculaire des globules rouges (25). Dans les cas de réactions immunes sévères, de nombreux anticorps s'attachent à la membrane, ce qui provoque une activation de la cascade du complément et une hémolyse intravasculaire, qui s'accompagne donc d'hémoglobinémie et d'hémoglobinurie. Dans les cas moins sévères, la liaison des anticorps provoque une destruction des globules rouges affectés par les cellules du système phagocytaire mononucléé se trouvant dans la rate et le foie, on parle d'hémolyse extravasculaire, et il n'y a alors ni hémoglobinémie, ni hémoglobinurie. Il en existe deux catégories : l'AHMI primaire, qui est idiopathique, et l'AHMI secondaire, qui est déclenchée par une autre maladie. L'AHMI secondaire, qui a lieu lors de babésiose, est causée par une réponse immunologique à des antigènes du non-soi qui ont modifié ou se sont associées aux membranes des globules rouges normaux (25).

Les signes cliniques évocateurs d'une anémie marquée sont la tachypnée, la tachycardie, la faiblesse, le choc, l'intolérance à l'effort, la léthargie, l'anorexie, la dyspnée, les vomissements, la diarrhée et parfois la polyuro-polydipsie. A l'examen clinique, on verra en plus des muqueuses pâles, une splénomégalie, une hépatomégalie, un ictère, une pigmenturie, de la fièvre et une lymphadénomégalie. On peut entendre un souffle systolique de grade II ou III/VI à cause de la turbulence du flux sanguin causée par la diminution de sa viscosité (25). L'AHMI s'accompagne souvent de thrombocytopénie à médiation immune, on parle alors de syndrome d'Evans.

Le diagnostic de l'AHMI en cas de babésiose s'avère compliqué. L'auto-agglutination et la sphérocytose sont observées chez les chiens atteints de babésiose qui ne présentent pas d'AHMI. Máthé et collaborateurs (2006) confirment cela dans leur étude, puisque 26/51 chiens présentaient une sphérocytose et 16/34 chiens présentaient une auto-agglutination, alors que selon les critères complexes établis dans le Tableau 2, seulement 5 chiens présentaient en réalité une AHMI. De même, le test de Coomb's et le test de fragilité osmotique ne sont pas des indicateurs fiables lors de babésiose (Máthé et al., 2006). L'aspect clinique doit être pris en considération dans le diagnostic, si l'anémie empire après l'administration du traitement babésicide et/ou s'améliore sous traitement immunosuppresseif, l'AHMI est confirmée (Máthé et al., 2006). Une étude a utilisé la cytométrie de flux pour détecter les IgG liées aux érythrocytes, ce qui s'avère être une technique très sensible et spécifique pour le diagnostic de l'AHMI (28). D'après cette étude, les chiens infectés par *B. canis* ne présentaient pas d'AHMI au moment de l'admission, contrairement à certains chiens infectés par *B. vogeli* (29). Il faudrait cependant des études portant sur les IgA ou le complément pour exclure l'AHMI de la pathogénie de l'anémie dans le cas des infections à *B. canis* (29).

Dans la majorité des cas, l'AHMI était concomitante avec d'autres complications dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs (2006). En effet, les lésions hypoxémiques, le thromboembolisme et l'ischémie rencontrés dans l'AHMI provoquent des lésions hépatocellulaires (25). L'AHMI prédispose également à l'hypercoagulabilité et donc au développement de la CIVD (25).

Il est possible que des porteurs chroniques de *B. canis* développent une AHMI alors que les frottis sanguins sont négatifs, et c'est pour cela que certains auteurs recommandent l'administration d'imidocarb dans les zones endémiques pour tous les cas d'AHMI pour lesquels la babésiose ne peut pas être écartée avec certitude (Máthé et al., 2006). En effet, dans une étude précédente Máthé et collaborateurs (1998) ont démontré que la saisonnalité de l'AHMI est la même que celle de la babésiose, certainement parce que certains cas d'AHMI sont dus à une babésiose chronique.

2.5 Syndrome de détresse respiratoire aigu

Le syndrome de détresse respiratoire aigu (*Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS) est une complication rare. Dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs (2006), seulement 4/63 chiens ont présenté un ARDS. Ces proportions diffèrent de celles trouvées par Matijatko et collaborateurs (2009) et Welz et collaborateurs (2001), qui se sont intéressés aux cas de babésiose compliquée uniquement, et ont

donc trouvé que cette complication était beaucoup plus fréquente (11). Elle est de très mauvais pronostic (Máthé et al., 2006) puisqu'il s'agit de la complication avec le taux de mortalité le plus élevé.

L'atteinte pulmonaire aiguë (*Acute Lung Injury*, ALI) et l'ARDS sont des entités qui peuvent se retrouver dans une grande variété de contextes cliniques tels que le sepsis et la pancréatite par exemple. L'ALI est caractérisée par un œdème pulmonaire non cardiogénique, causé par une atteinte primaire de l'endothélium vasculaire ou de l'épithélium alvéolaire, en réponse au syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (1, 11, 24). L'ARDS est une forme sévère d'ALI (24). Les critères permettant de diagnostiquer une ALI/ARDS ont été établis lors d'un consensus vétérinaire et sont exposés dans le Tableau 24. Il est admis qu'il faut que l'apparition de cette détresse respiratoire soit aiguë et que des facteurs de risques connus soient présents. Ces facteurs sont exposés dans le Tableau 25.

TABLEAU 24/6

TABLEAU 25/7

Dans certaines études, l'ARDS est défini plus pratiquement par une pression partielle en oxygène inférieure à 60 mmHg et un gradient alvéolo-capillaire en oxygène supérieur à 15 mmHg (2). Cliniquement, il se caractérise par une dyspnée sévère avec de la mousse teintée de sang visible au niveau des narines (2), comme illustré sur la Figure 16/6.

FIGURE 16/6

2.6 Coagulation intravasculaire disséminée

Des coagulopathies et des troubles de l'hémostase primaire et secondaire ont été décrits dans les infections à *B. canis* et *B. rossi* (2), mais des questions restent en suspens concernant le degré d'activation de la coagulation et les significations cliniques de ces anomalies. En effet, Furlanello et collaborateurs (2005) ont affirmé que les altérations de l'hémostase secondaire étaient peu fréquentes dans les cas de babésiose canine. À l'inverse, Máthé et collaborateurs (2006) ont rapporté que 24% des cas développaient une CIVD dans leur étude, alors que pour Ruiz de Gopegui et collaborateurs (2007), il s'agissait de 20% des cas. La CIVD est un syndrome acquis secondaire à une activation systémique excessive de la coagulation, défini par l'association d'anomalies biologiques avec ou sans signes cliniques témoins de la formation exagérée de microthrombi et la consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation (Verwaede, 2020). Les manifestations de la CIVD sont connues depuis longtemps dans la babésiose canine. L'hémolyse, l'acidose, l'hypoxie et le choc sont des facteurs rencontrés dans cette maladie et qui prédisposent tous à la CIVD. Une réponse immune exubérante peut activer le système de la coagulation et résulter en une coagulopathie de consommation. L'hypercoagulabilité, si non contrôlée, peut mener à la CIVD (Goddard et al., 2012).

La CIVD est dite décompensée lorsque les anomalies hémostatiques sont associées à une hémorragie clinique, en revanche elle est dite compensée si les signes évidents d'hémorragie sont absents (Goddard et al., 2012). Une forme compensée peut être rencontrée en cas de babésiose (1), et les résultats obtenus par Máthé et collaborateurs (2006) soutiennent cette hypothèse. En effet, la CIVD était toujours subclinique

quand c'était la seule complication, il n'y avait aucun signe de lésion organique ou d'hémorragie, et aucun saignement n'a été mis en évidence chez 8/11 chiens atteints de CIVD dans cette étude. Un texte de consensus établi en 2002 en médecine humaine suggère cependant que les termes de CIVD compensée/décompensée, subclinique/symptomatique doivent être abandonnés. Il convient de parler de CIVD lorsqu'on a association d'un syndrome d'activation systémique de la coagulation (SASC) et d'un syndrome de consommation excessive de plaquettes et de facteurs de la coagulation. Le terme de CIVD biologique doit être employé lorsqu'il n'existe pas de manifestations cliniques et celui de CIVD clinique doit être employé lorsqu'il existe des manifestations hémorragiques ou ischémiques. Elle est dite compliquée lorsque ces manifestations engagent le pronostic fonctionnel ou vital ou si elle s'associe à une ou plusieurs défaillances d'organe (23). Il serait donc plus juste de dire qu'une CIVD biologique a été observée en cas de babésiose par Máthé et collaborateurs.

L'étude prospective observationnelle menée par Goddard et collaborateurs (2012) a mis en évidence qu'il y avait une coagulopathie de consommation (CIVD clinique) plus sévère chez les chiens infectés par *B. rossi* qui n'ont pas survécu par rapport à ceux qui ont survécu, ce qui suggère qu'une coagulopathie de consommation significative est liée à un mauvais pronostic à court-terme (12).

2.7 Défaillance cardiaque

Les complications cardiaques sont relativement rares. Les lésions rapportées sont des effusions péricardiques et des hémorragies péri-, épi- et endocardiques. L'effusion péricardique pourrait être associée à la pathologie cardiaque causée par la babésiose mais l'hypoalbuminémie et la perméabilité vasculaire augmentée pourraient également en être l'origine. Les hémorragies cardiaques sont rares chez le chien, elles sont rapportées lors d'hypoxie, de maladies infectieuses aiguës et de CIVD, qui sont des conditions rencontrées lors de babésiose canine (8).

Ces lésions cardiaques se développent probablement suite à une réponse inflammatoire excessive et une anémie hypoxique, de la même manière que les autres lésions viscérales associées à la babésiose (8).

La tachycardie est une manifestation clinique classique de la babésiose et peut être attribuée à l'anémie, la fièvre et l'état acidosique. Elle résulte en une diastole plus courte et donc une diminution de la perfusion myocardique menant à une hypoxie cardiaque (8). Les chiens atteints de babésiose ont moins d'hémoglobine, et l'hémoglobine restante est moins fonctionnelle, ce qui accroît encore les risques d'hypoxie cardiaque (8). Cette dernière, lorsqu'elle est continue, va provoquer une dépression cardiaque qui va mener à une hypotension et accroître la pathologie (8).

A l'histopathologie, on note des hémorragies, de la nécrose focale avec une infiltration neutrophilique et macrophagique, de l'inflammation (soit des neutrophiles, soit des cellules rondes, soit les deux) et des micro-thrombi de fibrine dans le myocarde. Une dilatation des vaisseaux sanguins cardiaques remplis d'érythrocytes parasités et de parasites libres a été décrite. La nécrose myocardique est courante et non spécifique dans les maladies systémiques, surtout si elles sont infectieuses ou provoquent de l'anémie. Elle pourrait être la conséquence de l'obstruction d'une artère coronaire ou d'une oxygénation inadéquate du

tissu cardiaque. Les microthrombi sont fréquents dans la babésiose à cause de l'état d'hypercoagulabilité lié à la CIVD et l'AHMI. Les lésions endothéliales sont une autre cause de thrombose. L'hypoxie associée au choc peut également provoquer une nécrose du myocarde. Toutes les conditions associées à la nécrose myocardique, c'est-à-dire l'AHMI, la CIVD, les lésions cérébrales, l'hypoxie et le choc, sont rapportées comme des complications de la babésiose canine.

La dysfonction cardiaque entraîne une diminution du flux sanguin rénal et donc une diminution du taux de filtration glomérulaire (2,8), il est donc important de la détecter et de mettre en place un traitement adapté (8).

2.8 Hémococoncentration relative

L'hémococoncentration relative (« *red biliary syndrome* ») est une complication relativement rare. Les animaux atteints de ce syndrome ont un hémocrite (Ht) normal ou augmenté malgré une hémolyse intravasculaire (hémoglobinémie et/ou hémoglobinurie (22)). La valeur seuil est débattue, certains auteurs suggèrent $Ht > 47\%$ (2) tandis que d'autres pensent qu'elle devrait rester relativement basse étant donné que le but est de déterminer les animaux à risque de complications et de mortalité augmentée, et que beaucoup de non survivants avaient des hémocrites normaux ou légèrement augmentés, et argumentent donc en faveur de $Ht > 37\%$ (22). L'hémococoncentration serait due à la vasculite qui engendre une fuite de fluides riches en protéines vers le compartiment extravasculaire (1,2). Dans l'étude menée par Reyers et collaborateurs (1998), les chiens non anémiques étaient en moyenne trois fois plus âgés que les sévèrement anémiques, avaient une créatinine significativement plus haute et ne montraient pas de leucogramme inflammatoire ni de signes de régénération érythrocytaire, contrairement aux chiens anémiques. Cela pourrait refléter un échec de la réponse inflammatoire et de la régénération érythrocytaire ou une progression extrêmement rapide de la maladie (22). L'hémococoncentration augmente les risques de complications concomitantes comme l'insuffisance rénale aiguë, la néphrite aiguë, les lésions cérébrales ainsi que d'autres défaillances viscérales (1). Le pronostic associé à cette complication est réservé (2).

2.9 Rhabdomyolyse

La rhabdomyolyse est une complication peu fréquente, elle peut s'accompagner d'IRA, de babésiose cérébrale et de syndrome de détresse respiratoire aigu (1). Les lésions musculaires sont peu fréquentes chez les animaux qui n'ont qu'un organe touché, en revanche ils deviennent la deuxième complication la plus fréquente chez les animaux qui ont des complications impliquant trois organes (9). La rhabdomyolyse est définie comme une désintégration ou lyse du muscle squelettique, et est habituellement associée avec des anomalies de démarche, des tremblements voire de la paraplégie, de la myalgie, une concentration sérique en créatinine kinase élevée, de la myoglobulinémie et de la myoglobulinurie (2, 15). A l'autopsie, elle est confirmée par une nécrose et des hémorragies musculaires (2, 15).

Jacobson et Lobetti (1996) ont décrit deux cas de rhabdomyolyse suite à une infection par *B. canis*. Le premier cas présentait les signes cliniques classiques de babésiose mais également une hyperthermie, une myalgie généralisée, des efforts respiratoires augmentés. Ce chien était atteint d'une forme compliquée de

babésiose avec une hémococoncentration et une IRA. Les urines obtenues par cystocentèse étaient de couleur caramel alors qu'elles sont généralement brunes en cas de babésiose, comme l'illustre la Figure 10/7. La créatinine kinase (CK) et l'aspartate aminotransférase (AST), qui sont deux indicateurs de lésions musculaires, étaient élevées en comparaison avec d'autres chiens atteints de babésiose sévère. Ce chien a récupéré après quelques jours d'hospitalisation grâce à un traitement anti-babésien et à un traitement de soutien de la fonction rénale (15).

FIGURE 10/7

Le second cas présentait une hypothermie, une dyspnée, une tachycardie, une myalgie généralisée et des fasciculations musculaires. Il était fortement anémié (Ht = 15%). Ce chien était atteint d'une babésiose cérébrale (hyperréflexie des 4 membres, nystagmus, état de stupeur) et est mort peu de temps après l'admission. A l'autopsie, une nécrose musculaire multifocale sévère avec de l'hémorragie a été observée (Figure 11/8), ainsi que de l'œdème pulmonaire avec des ecchymoses, de l'entérorrhagie, un œdème cérébral léger avec des hémorragies microscopiques et une néphrose légère. Une séquestration d'érythrocytes parasités dans les capillaires musculaires (Figure 12/9), cérébraux et intestinaux a été mise en évidence à l'histologie (15).

FIGURES 11/8 ET 12/9

La pathogénie de la rhabdomyolyse en cas de babésiose canine reste méconnue. En effet, certains auteurs ont suggéré que les lésions hypoxiques résultant de l'obstruction microvasculaire par les érythrocytes parasités seraient à incriminer. Cependant, cela paraît peu probable du fait que les muscles squelettiques sont très résistants à l'ischémie. Une autre hypothèse serait que lors de la séquestration des érythrocytes parasités dans les muscles, les parasites et leurs toxines sont concentrés à cet endroit, ce qui provoquerait les lésions. La fièvre, les crises convulsives et les déficiences en enzymes sous-jacentes pourraient également contribuer à la pathogénie. L'hypothèse principale reste que la rhabdomyolyse, comme les autres complications de la babésiose, serait certainement médiée par des cytokines telles que le TNF et l'IL-1 ainsi que l'oxyde nitrique impliqués dans la réponse de l'hôte au parasite (15).

Le mécanisme exact par lequel la rhabdomyolyse induit une IRA n'est pas connu mais pourrait inclure des facteurs prérénaux tels que l'hypotension, l'hypovolémie et la vasoconstriction des artéioles rénales menant à une ischémie rénale, et les lésions tubulaires causées par l'effet toxique de la myoglobine et de ses sous-produits, par l'obstruction tubulaire par la myoglobine, et par d'autres produits néphrotoxiques issus de la lyse musculaire. Certains auteurs pensent cependant que l'IRA n'est pas provoquée par la rhabdomyolyse mais plutôt que ce sont deux conséquences d'une même cause, à savoir la réaction inflammatoire médiée par les cytokines (15).

2.10 Babésiose cérébrale

La pathologie cérébrale est la complication la plus rare (Welzl et al., 2001 ; Matijatko et al., 2010 ; 22) mais elle est associée à un très mauvais pronostic (2). En effet, une implication du système nerveux central augmente les risques de mortalité de 57 fois (Welzl et al., 2001). Dans les infections à *B. canis* étudiées par

Matijatko et collaborateurs (2010), elle était toujours concomitante au syndrome de défaillance multi-viscérale. En revanche, dans les infections à *B. rossi*, la babésiose cérébrale est parfois la seule complication (9). Elle se manifeste par des signes neurologiques variés tels que des crises convulsives, des changements de comportement, de l'ataxie, de la parésie, du nystagmus, de l'anisocorie, des crises de pédalage avec des vocalisations, de l'agressivité et de l'opisthotonos (Figure 17/10A) (2, 22). Dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs en 2006, 2/64 chiens ont montré des signes de babésiose cérébrale, l'un avec des crises d'épilepsie, l'autre avec de l'ataxie et de l'excitation dans un premier temps puis de l'opisthotonos (6). Un cas rapporté par Jacobson et Lobetti (1996) montrait une hyperréflexie des 4 membres, un nystagmus ainsi qu'un état de stupeur. La thèse de Pardini (2000) a mis en évidence des lésions globales telles que de la pâleur cérébrale diffuse, de la congestion et de l'œdème congestif, mais aussi des lésions régionales telles que des hémorragies multifocales (pétéchies, ecchymoses) et de la malacie, souvent associées à de l'œdème (22). Le cortex cérébral est le site le plus fréquemment touché, mais de nombreuses régions du cerveau voire de la moelle épinière pouvaient être touchées. La matière blanche était rarement atteinte (22).

A l'histopathologie, le premier événement remarquable était les lésions des cellules endothéliales suivies par de la nécrose. Cela résulterait en nécrose microvasculaire, œdème périvasculaire et microhémorragies, qui évolueraient vers des hémorragies périvasculaires sévères, de la malacie et de l'infiltration neutrophilique (Figure 17/10B) (1,2,15). Les dernières lésions étaient suggestives d'ischémie-reperfusion et d'infarctus (22).

FIGURE 17/10

La pathogénie est caractérisée par une agglutination des érythrocytes parasités dans les fins capillaires sanguins cérébraux ce qui provoque une hypoxie cérébrale et un relargage de médiateurs de l'inflammation responsable d'inflammation et de nécrose locale (1,15).

2.11 Syndrome de réponse inflammatoire systémique, sepsis, choc septique et défaillance multi-viscérale

2.11.1 Syndrome de réponse inflammatoire systémique

Le syndrome de réponse inflammatoire systémique (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) est l'expression clinique de la réaction de phase aiguë de l'inflammation (11, 9).

Pour Okano et collaborateurs (2002), on peut parler de SIRS lorsque deux des critères suivants au moins sont présents : température corporelle supérieure à 39,7°C ou inférieure à 37,8°C, fréquence cardiaque supérieure à 160 battements par minute, fréquence respiratoire supérieure à 40 mouvements par minute et nombre de globules blancs inférieur à $4 \times 10^9/L$ ou supérieur à $12 \times 10^9/L$ ou plus de 10% de neutrophiles à bandes (9). Cependant, ces valeurs sont très discutées, étant donné qu'elles varient en fonction des races. De plus, en cas de babésiose, l'anémie provoque une tachycardie et une tachypnée. Enfin, les critères de SIRS semblent peu sensibles car seulement 87% des cas de babésiose compliquée étaient positifs dans l'étude de Welzl et collaborateurs (2001), donc certains chiens négatifs pour le SIRS développent tout de même un syndrome de défaillance multiviscérale. Dans l'étude menée par Matijatko et collaborateurs (2010), 68%

remplissaient les critères de SIRS. Parmi eux, 67% remplissaient 2 critères, 29% remplissaient 3 critères et 4% seulement remplissaient tous les critères de SIRS.

Cependant, le concept de SIRS semble inefficace pour identifier les patients avec une inflammation systémique avérée en cas de babésiose canine (3). Cette affirmation est étayée par Matijatko et collaborateurs (2010), qui ont démontré à l'aide d'une analyse de courbe ROC que le SIRS a une faible valeur pronostic pour la babésiose canine, comme illustré sur la Figure 6/11 (aire sous la courbe 0,53), ainsi que par Welzl et collaborateurs (2001). Le pronostic n'était pas affecté par le statut SIRS positif, ni par le nombre d'organes impliqués, mais plutôt par le système d'organe affecté (Welzl et al., 2001 ; 22).

FIGURE 6/11

Le SIRS est associé à des taux de mortalités élevés (environ 29% selon 2), supérieurs à ceux enregistrés pour l'anémie sévère, ce qui démontre le rôle prédominant de cette complication dans l'issue de la maladie.

2.11.2 Physiopathologie du sepsis et de la défaillance multi-viscérale

La définition du sepsis est un SIRS dans lequel la présence d'un agent infectieux dans le sang a été confirmée. On peut donc parler de sepsis en cas de babésiose (3,9,11,26). Le sepsis associé à un syndrome de défaillance multi-viscérale (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS) est appelé sepsis sévère, et le sepsis sévère avec hypotension réfractaire est classifié comme choc septique (11,26).

Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer le développement de la défaillance multi-viscérale. Le premier serait centré sur le parasite. En général, le degré de parasitémie lors de babésiose est relativement faible (inférieur à 1%). De hauts taux de parasitémie (supérieurs à 1%) déclenchent une phase inflammatoire aiguë plus précoce qui pourrait déséquilibrer le système inflammatoire et favoriser le choc septique. (3,9). Cependant, cette explication est insuffisante car certains animaux avec une parasitémie basse développent également des chocs septiques (9). Il semblerait qu'un faible degré de parasitémie ne garantisse pas une issue favorable, mais qu'une parasitémie supérieure à 1% soit associée à un mauvais pronostic (3, 11). Le deuxième mécanisme serait associé à la lyse des érythrocytes. Encore une fois, cette explication ne convient pas car les plus hauts taux de mortalité sont enregistrés chez les chiens peu ou pas anémiques. La troisième hypothèse serait en lien avec le développement d'une réponse inflammatoire excessive de l'hôte, c'est celle qui est privilégiée dans la littérature. Le MODS serait donc une conséquence d'une dérégulation entre les mécanismes pro- et anti-inflammatoires, qui résulte en une inflammation exagérée et auto-destructrice. Il implique les cytokines, l'oxyde nitrique, les radicaux oxygène libres, les eicosanoïdes ainsi que les facteurs activateurs de plaquettes. L'hypoxie provoquée par l'anémie active l'expression du facteur nucléaire kappa B, qui est responsable du relargage de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation (1,9). La théorie des cytokines est étayée par le fait que les protéines de phase aiguë sont augmentées lors de babésiose canine, or celles-ci sont une conséquence directe de la production accrue de cytokines (9).

La réponse de l'hôte est caractérisée par une réponse pro-inflammatoire (SIRS) et anti-inflammatoire (*Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*, CARS). La direction, la force et la durée de ces

réactions sont déterminées par des paramètres liés à l'hôte (caractéristiques génétiques, âge, maladies concomitantes, traitements) et liés au pathogène (charge et virulence). Les réponses inflammatoires sont initiées par l'interaction entre le pathogène et des récepteurs à la surface des cellules de l'hôte.

L'inflammation exagérée a pour conséquence des dommages collatéraux aux tissus et une mort cellulaire nécrotique, qui résulte en la libération de « molécules de danger » qui perpétuent l'inflammation au moins en partie en agissant sur les mêmes récepteurs que ceux stimulés par les pathogènes, comme illustré sur la Figure 21/12 (26).

FIGURE 21/12

Le sepsis est associé à une thrombose microvasculaire causée par une activation concomitante de la coagulation (médiée par le facteur tissulaire) et un affaiblissement des mécanismes anti-coagulants dû à la diminution de l'activité des voies de coagulation endogènes (médiées par la protéine C activée, l'anti-thrombine et la voie d'inhibition du facteur tissulaire), ainsi qu'une fibrinolyse altérée. La formation du thrombus est facilitée par les pièges extracellulaires libérés par les neutrophiles mourants (*neutrophil extracellular traps*, NETs). La formation de thrombi résulte en une hypoperfusion, qui est aggravée par la vasodilatation, l'hypotension et la déformabilité réduite des globules rouges. L'oxygénation tissulaire est accrue par la perte de fonction de la barrière endothéliale qui mène à un œdème interstitiel. L'utilisation de l'oxygène est altérée par des dommages mitochondriaux provoqués par le stress oxydatif (26). Ces mécanismes sont illustrés sur la Figure 22/13. La défaillance viscérale serait due à l'altération de l'oxygénation tissulaire (26). La babésiose, en plus du statut immunitaire altéré, est caractérisée par une perfusion anormale et une hypoxie tissulaire, ce qui a des implications majeures sur la fonction de chaque organe et de chaque système du corps. Bien que toutes les maladies critiques aboutissent à une hypoxie tissulaire, la babésiose est un cas spécial, tout comme la malaria, puisqu'elle implique des parasites intra-érythrocytaires. De sévères lésions intravasculaires, vasculaires et périvasculaires ont été décrites. De nombreux facteurs contribuent à l'hypoxie dans la babésiose, incluant la séquestration microvasculaire, l'anémie sévère, la déformabilité altérée des érythrocytes et la fonction altérée de l'hémoglobine, l'auto-agglutination, l'activation et les lésions endothéliales, la perméabilité endothéliale augmentée, la CIVD, l'hypotension, l'œdème pulmonaire et la dysfonction cardiaque (22).

FIGURE 22/13

Deux catégories de médiateurs ont une place particulière dans la réponse inflammatoire associée à une infection par *Babesia* spp : les eicosanoïdes et les cytokines. Les eicosanoïdes sont impliqués dans la régulation de la réponse immune lors de babésiose. On note notamment une augmentation de la concentration en leucotriène B4 et prostaglandine E2 et une diminution du thromboxane A2 lors d'une infection à *B.canis*, une augmentation des triglycérides et du cholestérol total ainsi qu'une diminution du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité (HDL). Les cytokines pro-inflammatoires, quand libérées en masse, provoquent des lésions généralisées et une défaillance multi-viscérale. Dans les formes non compliquées de babésiose, on note une corrélation inverse entre l'interleukine 8 et l'hématocrite. La

monocyte chemoattractant protein (MCP-1) et la keratinocyte chemotactic-like protein, quant à elles, permettraient de distinguer les cas de babésiose compliquée et non compliquée. En effet, MCP-1 semble être un marqueur de mauvais pronostic, puisque les patients qui ne survivent pas à l'infection par *B. rossi* ont une concentration en MCP-1 augmentée (757 pg/mL) en comparaison à ceux qui survivent (431 pg/mL) et aux témoins (118 pg/mL) (2).

Comme énoncé précédemment, de hauts taux de parasitémie déclenchent une phase inflammatoire aiguë plus précoce qui pourrait déséquilibrer le système inflammatoire et favoriser le choc septique. Il est en revanche probable que d'autres mécanismes soient impliqués dans le collapsus vasculaire, tels que la libération d'antigènes spécifiques du parasite, sachant que certains chiens développent un choc septique tout en ayant une parasitémie relativement basse (3).

2.11.3 Syndrome de défaillance multi-viscérale

Dans l'étude menée par Matijatko et collaborateurs (2010), les animaux étaient définis comme positifs aux syndrome de défaillance multi-viscérale (MODS) si deux ou plus des critères suivants étaient rencontrés : dysfonction rénale (créatinine sérique > 180 µmol/L - valeurs de référence 44-140 µmol/L), dysfonction hépatique (ALT > 176 U/L – valeur de référence > 88U/L ; ALP > 360 U/L – valeur de référence < 156 U/L), dysfonction du système nerveux central (score sur l'échelle de Glasgow modifiée du coma < 9), une dysfonction du système respiratoire (œdème pulmonaire à la radiographie, dyspnée, épistaxis ou mousse teintée de sang au niveau des narines), implication musculaire (CK > 600 U/L – valeur de référence < 160 U/L). Une valeur de bilirubine supérieure à 100 µmol/L (valeurs de référence 1,7-8,6 µmol/L) fut considérée comme un critère supplémentaire de dysfonction hépatique car des études ont montré que cela suggère une dysfonction hépatique concomitante à la maladie hémolytique (9). Les complications les plus fréquentes sont la néphrite aiguë, la babésiose cérébrale, le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'hémoconcentration, l'hypotension, la pathologie myocardique, la pancréatite aiguë et le choc. Le nombre d'organe touché est corrélé avec le taux de mortalité, qui est en général élevé. Il a été rapporté comme étant de 16% en Hongrie et de 10% en Croatie (1). Dans l'étude de Matijatko et collaborateurs (2010), 10% des chiens infectés par *B. canis* remplissaient les critères de MODS. 66% avaient une implication de 2 organes, 31% avaient une implication de 4 organes et seulement un chien (3%) avait une implication de 4 organes. Les organes les plus fréquemment impliqués étaient, dans l'ordre, les reins (91%), le foie (61%), les muscles (57%), les poumons (48%) et enfin le système nerveux central (9%), comme exposé sur la Figure 4/14. En revanche, d'autres auteurs ont rapporté que l'organe le plus fréquemment affecté dans les infections à *B. rossi* était le foie puis le rein (Welzl et al., 2001), ce qui pourrait être dû à une différence de pathogénicité entre *B. canis* et *B. rossi* ou au fait que la bilirubine n'était pas incluse dans les critères de dysfonction hépatique car jugée trop peu sensible dans l'étude de Welz et collaborateurs (2001), contrairement à l'étude de Matijatko et collaborateurs (2010).

FIGURE 4/14

Les complications multiples ont un mauvais pronostic mais le pronostic est encore pire en cas de MODS (Máthé et al., 2006). Parmi les chiens positifs pour le MODS dans l'étude menée par Matijatko et collaborateurs (2010), 33% ont survécu et 67% sont décédés, comme exposé dans le Tableau 7/8. Parmi les chiens avec 2 organes affectés, le taux de survie fut de 45%, alors que parmi ceux avec 3 organes affectés, il était de seulement 10% et le seul chien avec 4 organes affectés est mort, comme exposé sur la Figure 5/15 (Matijatko et al., 2010) (9).

TABLEAU 7/8

FIGURE 5/15

Dans leur étude datant de 2006, Máthé et collaborateurs ont considéré que le SIRS et la CIVD sont deux mécanismes qui pourraient résulter en un MODS et ont étudié la relation entre ces trois syndromes. Ils ont trouvé que les patients avec une CIVD développaient un MODS plus fréquemment que les patients avec un SIRS, comme exposé dans la Figure 2/16, et donc que le SIRS aurait une faible valeur pronostic pour le MODS. Cependant les effectifs étaient relativement faibles et les résultats doivent donc être interprétés avec précaution. Le SIRS et la CIVD pouvaient être seuls ou combinés, et le développement du MODS était d'autant plus probable si les deux étaient combinés (Máthé et al., 2006).

FIGURE 2/16

Matijatko et collaborateurs (2010) ont montré via une analyse de courbe ROC que la présence de SIRS avait une faible valeur pronostique contrairement à celle de la présence de MODS qui est excellente (aire sous la courbe 0,92) pour prédire l'issue de l'infection à *B. canis*, comme exposé sur les Figures 6/11 et 7/18. En revanche, Welzl et collaborateurs (2001) ont mis en évidence que le développement de MODS n'influait pas l'issue de la babésiose canine due à *B. rossi*. Une explication possible pour cette différence serait la haute incidence d'hypotension et donc de développement de choc septique pour la babésiose à *B. canis*, ce qui ne serait apparemment pas le cas pour celle à *B. rossi* (9).

FIGURE 6/11

FIGURE 7/17

2.11.4 Choc septique

Dans l'étude de 2009 menée par Matijatko et collaborateurs portant sur le choc septique dans la babésiose, les chiens inclus dans l'étude présentaient un SIRS, un MODS (selon les critères cités précédemment) ainsi qu'une hypotension réfractaire (pression artérielle systolique < 90 mmHg malgré une réplétion vasculaire adéquate). Une mortalité de 100% a été observée dans le groupe atteint de choc septique, alors qu'elle n'était que de 2,6% dans le groupe non atteint de choc septique. Cela permet de conclure que lorsque le SIRS évolue vers un choc septique, le pronostic est mauvais (11).

A l'autopsie, 5/10 chiens atteints de choc septique présentaient un œdème pulmonaire hémorragique, 7/10 présentaient une modification du parenchyme rénal, 2/10 présentaient une nécrose tubulaire rénale aiguë et 1/10 présentait une CIVD (11).

Le choc est un indicateur important de la sévérité de la pathologie. Cela représentait environ 45% des animaux présentés dans une étude (Jacobson et al., 2000 ; 22). Leisewitz et collaborateurs (2001) ont sélectionné des cas cliniques sur base du choc, et cela a permis d'identifier un groupe d'animaux sévèrement malades avec diverses anomalies clinico-pathologiques telles que l'anémie, l'hémoconcentration, les désordres acido-basiques sévères et la défaillance viscérale (22). Le choc était associé à l'hypoglycémie, l'hyperlactatémie, les désordres acido-basiques et l'hypotension (22).

Il faut cependant noter que depuis 2016, la définition du sepsis a été révisée et ne se base plus sur le SIRS, mais sur la dysfonction organique. Le sepsis est désormais défini comme une suspicion d'infection associée à une dysfonction organique ; et le choc septique comme un sepsis s'accompagnant d'une hypotension réfractaire et d'une hypoperfusion (Verwarde, 2020b). Cette définition du sepsis est associée à une meilleure valeur pronostique. Le démarche diagnostique du sepsis et du choc septique associée à ces nouvelles définitions est présentée sur le Figure 23/18

FIGURE 23/18

3 Les altérations clinico-pathologiques associées à la babésiose canine

Les altérations communes à toutes les espèces sont l'anémie, la thrombocytopenie, l'hypoalbuminémie et l'hyperbilirubinémie (1,6,5). La plupart des chiens infectés par *B. canis* présentent également une augmentation de l'activité sérique de l'aspartate aminotransférase (AST), de l'alanine aminotransférase (ALT) et des phosphatases alcalines (PAL) (5). Ces changements dans les paramètres hématologiques et biochimiques sont illustrés dans le Tableau 1/9 pour les chiens atteints de babésiose et dans les Tableaux 10/10 et 11/11 pour les chiens en choc septique suite à une infection par *B. canis*.

TABLEAU 1/9

TABLEAU 10/10

TABLEAU 11/11

Dans les infections à *B. rossi*, de nombreux facteurs sont associés à un taux de mortalité élevé, tels que la parasitémie élevée, le collapsus, l'hypoglycémie, l'acidose métabolique associée à l'alcalose respiratoire, l'hyperlactatémie, l'hypercortisolémie, l'hypothyroxinémie, la coagulopathie, la CIVD ainsi que l'AHMI (1 ??).

Un modèle de régression pour la prédiction du pronostic a montré que l'âge, l'atteinte du système nerveux central, l'ALT, les PAL, l'urée, la créatinine, le calcium, l'hématocrite et l'hémoglobine sérique libre étaient des variables significatives. Ce modèle obtenait une sensibilité de 80,6% et une spécificité de 81,2% pour la prédiction de la mortalité (22).

3.1 Parasitémie

En général, le degré de parasitémie lors de babésiose est en général relativement faible, inférieur à 1% (3). Certaines études portant sur *B. rossi* montrent des parasitémies extrêmement hautes, avec un intervalle de 0,04 à 73,9% (médiane 1,34%) sur le sang capillaire et un intervalle de 0 à 30,6% (médiane 0,24%) sur le

sang veineux, la différence entre le sang artériel et veineux étant significative (22). Cette variabilité de la parasitémie pourrait être due à la variation de parasite, d'hôte et de statut immunitaire. Le moment, la méthode et la source (veineuse ou capillaire) du prélèvement pourraient également avoir une influence (22). La parasitémie a été corrélée au score clinique et était significativement plus élevée chez les non survivants (22). Des études ont montré que l'hypoglycémie, l'hyperlactatémie et l'hémoglobine sérique libre, indicatrices d'une hémolyse intravasculaire rapide, étaient toutes associées avec des parasitémies plus élevées (22). Il semblerait qu'un faible degré de parasitémie ne garantisse pas une issue favorable mais qu'une parasitémie supérieure à 1% soit associée à un mauvais pronostic d'après certains auteurs (3, 11).

3.2 Numération-formule sanguine

3.2.1 Érythrocytes

L'anémie hémolytique associée à la babésiose canine est le plus souvent normocytaire et normochrome, pas ou peu régénérative dans les premiers stades de l'infection, et pourrait évoluer vers une anémie macrocytaire hypochrome et régénérative dans les stades avancés (2,6,5).

Quand l'hémolyse est intense, on voit apparaître de l'hémoglobinémie, de l'hémoglobinurie, de la bilirubinémie et de la bilirubinurie. Elle mène alors à une hypoxie tissulaire suivie d'un choc hypotensif (1). Dans les études portant sur des chiens infectés naturellement par *B. canis*, Furlanello et collaborateurs (2005) ont montré qu'une anémie était présente dans la majorité des cas (74%), et qu'elle était parfois légère (35,3%), modérée le plus souvent (58,8%) et rarement sévère (5,9%), et Máthé et collaborateurs (2006) ont obtenu des répartitions semblables avec 47% d'anémie légère, 47% d'anémie modérée et 6% d'anémie sévère (chez 2 chiots). Quant à Matijatko et collaborateurs (2009), ils ont montré que 70% des chiens en choc septique étaient anémiés, 10% montraient une anémie légère, 50% une anémie modérée et 10% une anémie très sévère.

Nel et collaborateurs (2004) ont montré que l'hématocrite à l'admission n'avait pas de valeur pronostique (16). En revanche, chez les chiens sévèrement atteints, une absence d'anémie ($Ht > 30\%$) était associée à un plus mauvais pronostic qu'une anémie sévère ($Ht < 15\%$) (22). Chez les chiens non anémiques, la probabilité de mortalité augmentait avec l'hématocrite (22).

3.2.2 Leucocytes

Une leucopénie est généralement observée et pourrait être expliquée par la formation d'agrégats plaquette-leucocyte, la séquestration, l'augmentation de la consommation et la réduction de la production des globules blancs. Les plaquettes sont capables d'interagir avec les leucocytes et de provoquer leur rétention, ce qui accroît la leucopénie et l'inflammation vasculaire (1). Une neutropénie est possible et le left shift est courant (2). Furlanello et collaborateurs (2005) ont trouvé que la majorité des chiens affectés par *B. canis* présentait une leucopénie (69,5%), une neutropénie (73,9%) et une minorité présentait également monocytopenie (26,1%). Dans les cas de babésiose non compliquée étudiés par Máthé et collaborateurs (2006), 60% des chiens présentaient une leucopénie et 40% présentaient une numération leucocytaire normale. Parmi les cas de leucopénie, un tiers présentait une neutropénie, un tiers une lymphopénie, et un tiers les deux à la fois.

Celles-ci pourraient être dues à une séquestration splénique (Máthé et al, 2006). Matijatko et collaborateurs (2010) ont obtenu seulement 30% de leucocytopenie parmi les chocs septiques. Dans l'étude rétrospective menée par Ruiz de Gopegui et collaborateurs (2007), les changements hématologiques induits par une infection à *B. canis* étaient plus inconstants avec 22% de leucopénie, 13% de leucocytose, 40% de neutropénie et 22% de monocytose. Une éosinophilie est décrite par certains auteurs, mais n'a pas été retrouvée dans l'étude de Máthé et collaborateurs (2006), où on retrouvait plutôt une éosinopénie. Celle-ci pourrait être attribuée à l'infection aiguë ou au stress de la maladie sévère (6).

3.3 Paramètres hépatiques

En général, on observe une augmentation de l'activité sérique de l'aspartate aminotransférase (AST) et de l'alanine aminotransférase (ALT), deux marqueurs de la cytolyse hépatique, une hyperbilirubinémie et une hypoalbuminémie, qui marquent une dysfonction hépatique (6). On peut également avoir une augmentation des phosphatases alcalines (PAL), marqueur de la cholestase hépatique (1).

Dans les cas de babésiose sévères, l'ictère associé à des valeurs de bilirubine supérieures à 170 mol/L est corrélé avec des hauts taux de mortalité. Une activité augmentée de l'ALT est associée à un risque de mortalité augmenté (2). L'ALT sérique était significativement plus élevée chez les non survivants et les taux de mortalité doubleraient si l'ALT était supérieure à 40 UI/L ou si les PAL étaient supérieures à 180 UI/L (22). Certaines études portant sur les infections à *B. canis* ont montré qu'il n'y avait pas de corrélation entre l'anémie et une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques (1).

Dans l'étude menée par Furlanello et collaborateurs (2005), seulement 7 chiens/23 présentaient de l'hypoalbuminémie. La plupart des cas présentaient une augmentation des activités sériques de l'AST, de l'ALT et des PAL (Tableau 1/9).

Dans l'étude menée par Matijatko et collaborateurs (2009), la moitié des chiens en état de choc septique présentaient une hypoprotéïnémie associée ou non à une hypoalbuminémie, et quelques-uns présentaient une hyperprotéïnémie et une hyperalbuminémie (Tableau 10/10). L'hypoalbuminémie pourrait être causée par une dilution du volume intravasculaire ou par le fait que l'albumine diminue pendant la phase aiguë de l'inflammation. Comme la babésiose est une maladie relativement aiguë, il paraît peu probable que cette hypoalbuminémie soit due à une diminution de production hépatique. Une autre cause probable serait une rétention de fluide due aux complications cardiaques (8).

3.4 Paramètres rénaux et urinaires

Dans les cas non compliqués, l'analyse urinaire montre une hypersthénurie, une bilirubinurie, une hémoglobinurie, une protéinurie, une enzymurie variable et une azotémie. Ces changements sont généralement mineurs et peuvent s'expliquer par l'hypoxie, la réduction du TFG et la baisse du débit cardiaque (2,8 ; Máthé et al., 2006). A l'observation microscopique du culot, des globules rouges, des cellules tubulaires épithéliales ainsi qu'un grand nombre de globules blancs sont généralement observés. Cela indique probablement un certain degré de lésion rénale mais n'est pas toujours associé à une IRA

(Máthé et al, 2006). Máthé et collaborateurs (2006) ont mis en évidence une hémoglobinurie/hématurie chez tous les chiens présentant une IRA.

En cas de babésiose non compliquée, il est commun que l'urée sérique soit augmentée, et cette élévation est souvent disproportionnée par rapport à l'augmentation de la créatinine. Dans leur étude, Máthé et collaborateurs (2006) ont remarqué que tous les chiens avaient une concentration en créatinine sérique dans les normes ($< 150 \mu\text{mol/L}$), et que la moitié des chiens testés avaient une urée sérique (BUN) augmentée ($> 9 \text{ mmol/L}$). Des résultats semblables ont été trouvés par Ruiz de Gopegui et collaborateurs (2007). La concentration en BUN augmentée était concomitante à une hémoglobinurie macroscopique. Cependant, une hémolyse intravasculaire sévère (hémoglobinurie) n'est pas toujours associée à une élévation de l'urée (Máthé et al, 2006). Cette élévation de la BUN pourrait être due à des causes extra-rénales telles que l'augmentation du catabolisme des protéines (hémoglobine), la déshydratation, les hémorragies gastro-intestinales ou le catabolisme des protéines dû à l'état fébrile (6,21). De plus, l'hémoglobine sérique et la bilirubine peuvent interférer avec la créatinine et mener à sa sous-estimation (21). L'utilisation de l'urée et de la créatinine pour diagnostiquer la dysfonction rénale lors de babésiose paraît donc inappropriée (1,2,21). Cependant, en cas de babésiose compliquée, on peut rencontrer une augmentation proportionnelle de l'urée et de la créatinine sériques, indiquant une baisse de la perfusion rénale (1,2). Au moment du diagnostic de l'IRA, la concentration moyenne en créatinine sérique était de $411 \mu\text{mol/L}$ (étendues de valeurs : $165\text{--}1040 \mu\text{mol/L}$) et la plus haute concentration mesurée chez un chien avec un pronostic favorable était $275 \mu\text{mol/L}$ dans l'étude menée par Máthé et collaborateurs (2006). Malheureusement, l'urée et la créatinine ne sont pas très sensibles, elles reflètent des changements de la capacité de filtration glomérulaire et ne sont pas des « marqueurs lésionnels ». La mesure du taux de filtration glomérulaire, quant à elle, fournit une estimation de la fonction rénale juste mais est coûteuse et difficile à évaluer en pratique. La cystatine C a été proposée comme marqueur plus sensible que la créatinine pour détecter une réduction du TFG, cependant les concentrations en cystatine C sont dans les intervalles de références en cas de babésiose canine dans certaines études. Le rapport protéine sur créatinine urinaire (UPC) permet de déterminer la protéinurie. De nouveaux biomarqueurs permettant de détecter plus précocement les lésions rénales existent :

- les protéines de haut poids moléculaire ($>80 \text{ kDa}$) telles que les IgG et de poids moléculaire intermédiaire ($60\text{--}80 \text{ kDa}$) telles que l'albumine urinaire (uriALB), qui indiquent des lésions glomérulaires,
- les protéines de bas poids moléculaire ($< 60 \text{ kDa}$) telles que le RBP, et les enzymes urinaires telles que la N-acétyl-b-D-glucosaminidase (NAG) et la serum symmetric dimethylarginine (SDMA), qui suggèrent des lésions tubulaires dues à une diminution de la réabsorption de protéines et/ou des lésions tubulaires directes,
- ainsi que les protéines tubulaires comme l'uromoduline et la kidney injury molecule 1 (KIM-1) (21).

Kules et collaborateurs (2018) ont démontré que tous ces marqueurs à l'exception de l'uromoduline étaient significativement augmentés chez les chiens atteints de babésiose et étaient fortement à très fortement

corrélés positivement avec l'UPC, et entre eux. Dans cette même étude, des courbes ROC ont été établies pour les marqueurs qui semblaient être les plus performants, c'est-à-dire IgG/C, RBP/C et KIM-1/C, et ont permis de mettre en évidence une grande sensibilité et spécificité de ces marqueurs pour la dysfonction rénale dans la babésiose canine (Figure 13/19). Ces marqueurs étaient plus précoces que la créatinine sérique pour détecter les lésions rénales. KIM-1/C était le marqueur urinaire des lésions rénales le plus prometteur, mettant en évidence des lésions rénales chez des chiens pour lesquels l'UPC et la créatinine étaient encore dans les normes.

FIGURE 13/19

De même, les concentrations de IgG, CRP et RBP urinaires étaient significativement augmentées chez les chiens atteints de babésiose non compliquée à *B. rossi* en comparaison aux chiens sains, indiquant la présence d'une dysfonction tubulaire et glomérulaire (Defauw et al., 2012 ; 1). Une autre étude a trouvé des concentrations urinaires en IgG, RBP et uromoduline augmentées chez les chiens atteints de babésiose à *B. canis* (Winiarczyk et al., 2017). L'augmentation du taux d'IgG/C chez les chiens atteints de babésiose se retrouve dans des études concernant *B. canis* et *B. rossi* (Kules et al., 2018 ; Defauw et al., 2012 ; Winiarczyk et al., 2017). En association avec la RBP, une augmentation significative des taux urinaires de NAG confirme des lésions tubulaires proximales dans la babésiose canine. La SDMA ne s'est pas montré sensible pour détecter les lésions rénales transitoires chez les chiens atteints de babésiose (Kules et al., 2018).

3.5 Paramètres pancréatiques

Dans l'étude de Máthé et collaborateurs (2006), parmi les chiens présentant une pancréatite, un présentait une hyperglycémie concomitante, un autre montrait des anomalies péripancréatiques à l'échographie abdominale et le dernier avait des enzymes pancréatiques anormalement élevées (amylase 2950 U/L, lipase 1232 U/L) par rapport à l'azotémie qui était modérée (créatinine 169 $\mu\text{mol/L}$). En effet, il convient d'être prudent lorsqu'on pose le diagnostic de pancréatite chez les animaux azotémiques puisque l'amylase, et la lipase dans une moindre mesure, peuvent être retenues dans le plasma en cas d'IRA. Il a cependant été conclu pour ces cas que l'IRA concomitante ne faussait pas le diagnostic (Máthé et al., 2006).

Dans leur étude rétrospective, Möhr et collaborateurs (2000) ont inclus 20 chiens infectés par *B. rossi* sur les 76 testés : 4 cas confirmés par autopsie et histopathologie, et 16 cas supposés pour lesquels l'activité sérique de l'amylase (AMS) était supérieure à deux fois la valeur de référence haute (> 3600 U/L) et/ou l'activité sérique de la lipase (LIP) était supérieure à 3,25 fois la valeur de référence haute (>650 U/L) en combinaison avec des signes cliniques évocateurs (ces valeurs enzymatiques ont une efficacité diagnostic de 90% pour la pancréatite aiguë). Parmi les cas confirmés à l'autopsie et l'histopathologie, la moitié présentait des activités sériques de l'AMS et/ou de la LIP satisfaisant les critères de pancréatite aiguë, alors que pour l'autre moitié ces valeurs étaient dans les normes (Möhr et al., 2000).

L'augmentation de l'activité sérique de l'ALT était plus importante dans l'étude menée par Möhr et collaborateurs (2000) que dans les autres études. L'hépatopathie dans la babésiose peut être en partie

attribuée à l'hypoxie anémique mais dans le cas de cette étude, elle pourrait être secondaire à la pancréatite aiguë qui aurait mené à une augmentation de l'ALT et de la PAL ainsi qu'à un ictère, en réaction aux lésions hépatocellulaires inflammatoires ou à la cholestase. Une barrière intestinale compromise avec des translocations bactériennes vers le système porte peut aussi avoir lieu en cas de pancréatite et ainsi contribuer à l'hépatopathie (7). La présence d'ictère en plus de signes cliniques et d'anomalies clinico-pathologiques évocateurs de pancréatite soutient donc la suspicion clinique de pancréatite aiguë (7). 69% des chiens ictériques étaient hypokaliémiques dans l'étude menée par Möhr et collaborateurs (2000), mais le lien causal entre les deux anomalies reste à présent inconnu (7).

3.6 Paramètres de la coagulation

3.6.1 Critères de la coagulopathie de consommation

La coagulopathie de consommation peut être diagnostiquée grâce aux indicateurs d'un état de pro-coagulation, tels que des temps de prothrombine (PT) et de céphaline activé (APTT) allongés, une activité des facteurs de coagulation diminuée ainsi que des taux plaquettaires bas, grâce à la diminution des inhibiteurs de la coagulation tels que l'antithrombine III (AT III) et la protéine C (PC) et grâce à une activité fibrinolytique augmentée, qui se traduit par des D-dimères augmentés (1 ; Goddard et al., 2012). Un algorithme de diagnostic est représenté Figure 20/20 (Verwaerde, 2020).

FIGURE 20/20

Goddard et collaborateurs (2012) ont mis en évidence qu'il y avait une coagulopathie de consommation plus sévère chez les chiens infectés par *B. rossi* qui n'ont pas survécu, caractérisée par un état de pro-coagulation, une consommation des inhibiteurs de la coagulation et une activité fibrinolytique augmentées, sans signe clinique évident d'hémorragie, ce qui remplit donc les critères de CIVD compensée (ou CIVD biologique). Cela suggère qu'une coagulopathie de consommation significative est liée à un mauvais pronostic à court-terme. Les résultats de cette étude sont exposés dans le Tableau 13/12.

TABLEAU 13/12

Les trois formes de CIVD décrites dans le texte de consensus de 2002, c'est-à-dire biologique, clinique et compliquée, peuvent être distinguées sur base des critères présentés dans la Tableau 23/13 (Verwaerde, 2020).

TABLEAU 23/13

3.6.2 Hémostase primaire

L'hémostase primaire peut être évaluée grâce à la numération plaquettaire. La thrombocytopénie est extrêmement fréquente dans la babésiose canine, et souvent sévère durant la phase aiguë de l'infection (1,2). Cela a été confirmé par de nombreuses études (Goddard et al., 2012 ; Ruiz de Gopegui et al., 2007 ; Máthé et al., 2006). Malgré cela, les saignements et les pétéchies associés sont exceptionnels, et devraient alerter sur une possible CIVD (6,10). En effet, la chute de plaquettes due à une diminution de production ou une séquestration augmentée n'empêche pas les plaquettes restantes d'être fonctionnelles, ce qui explique que l'hémostase primaire soit toujours efficace. En revanche, ce ne serait pas le cas lors d'une destruction des

plaquettes augmentée, notamment par mécanisme immuno-médié, auquel cas on pourrait observer des troubles de l'hémostase primaire.

Tous les chiens infectés par *B. canis* étaient également atteints de thrombocytopénie légère (plaquettes $< 200 \times 10^9/L$) à sévère (plaquettes $< 50 \times 10^9/L$), mais généralement modérée (Furlanello et al., 2005 ; Ruiz de Gopegui et al., 2007 ; Máthé et al, 2006). La thrombocytopénie était sévère dans 78% des cas de babésiose non compliquée à *B. canis* (Máthé et al, 2006). Elle persistait 2 à 4 jours après l'administration d'imidocarb dans 73% des animaux testés (Máthé et al, 2006). Dans l'étude portant sur le choc septique lors d'infections par *B. canis*, Matijatko et collaborateurs ont également enregistré des taux très élevés de thrombocytopénie (90%), avec 20% de cas légers, 40% de cas modérés et 30% de cas sévères. Kettner et collaborateurs (2003) ont obtenu 99% de chiens thrombocytopéniques ($< 250 \times 10^9$ plaquettes/L), et 62% des chiens avaient une numération plaquettaire $< 25 \times 10^9$ plaquettes/L (thrombocytopénie sévère) en cas d'infection à *B. rossi*. La fréquence de distribution des comptes de thrombocytes était trimodale dans le groupe témoin, avec des modes égaux à 10, 40 et $300 \times 10^9/L$, alors qu'elle était bimodale dans le groupe atteint de babésiose, avec des modes égaux à 10 et $35 \times 10^9/L$. Cependant, l'allure des distributions dans les valeurs thrombocytopéniques dans les deux groupes était remarquablement semblables, comme on peut le voir sur la Figure 8/21.

FIGURE 8/21

Le volume plaquettaire moyen est significativement plus élevé chez les chiens atteints de babésiose, ce qui suggère que l'organisme répond à la thrombocytopénie en libérant des plaquettes plus grandes et donc qu'il y a une régénération plaquettaire (Kettner et al., 2003). La numération plaquettaire s'est révélée être sensible pour le diagnostic de la babésiose (Kettner et al., 2003). Une courbe ROC a été tracée pour déterminer quel intervalle de compte plaquettaire permettrait d'établir le diagnostic de la babésiose (Figure 9/22). Les valeurs prédictives négatives pour la babésiose étaient de 99,3% pour un compte de $110 \times 10^9/L$ et de 99,8% pour un compte de $250 \times 10^9/L$. Cela signifie que si le compte plaquettaire est supérieur à $250 \times 10^9/L$, on est certain à 99,8% que le chien n'est pas atteint de babésiose due à *B. rossi*, et qu'une autre étiologie doit donc être recherchée. En revanche, les valeurs prédictives positives étaient de 35,6% et 20,1% respectivement, ce qui reflète le fait que la thrombocytopénie n'est pas spécifique de la babésiose. Son observation n'aide pas à établir le diagnostic de babésiose ou la différence avec une thrombocytopénie causée par une ehrlichiose ou une maladie à médiation-immune. Cette haute incidence de la thrombocytopénie peut donc s'avérer utile pour exclure une babésiose chez un patient qui aurait des signes cliniques évocateurs mais pour lequel le frottis sanguin n'aurait pas permis de confirmer le diagnostic (Kettner et al., 2003).

FIGURE 9/22

La thrombocytopénie pourrait résulter de la destruction plaquettaire, de la séquestration splénique, d'une diminution de la production, de l'hyperthermie ou de la CIVD, mais également de l'implication des plaquettes dans des mécanismes immunitaires (agrégation autour de pièges neutrophiliques extracellulaires par liaison aux histones) (1,10). La sévérité et la récupération rapide après traitement suggèrent que des

processi à médiation immune sont impliqués (2). Une partie des thrombocytopénies observées pourrait être due à une infection concomitante telle que l'ehrlichiose, à une diminution relative due à des saignements, ou encore à une pseudo-thrombocytopénie due à la fixation des plaquettes sur les globules rouges qui provoque des erreurs d'analyse (10).

Dans l'étude de Goddard et collaborateurs (2012), le taux de plaquettes n'était pas significativement différent entre les survivants et les non survivants, certainement en lien avec le fait que les taux étaient très bas dans les deux groupes, ce qui pourrait masquer la déplétion liée à la CIVD.

3.6.3 Temps de coagulation

L'hémostase secondaire est évaluée grâce au temps de prothrombine (PT ou TQ), qui permet d'évaluer les voies commune et extrinsèque de la coagulation, et au temps de céphaline activé (APTT ou TCA), qui permet d'évaluer les voies commune et intrinsèque de la coagulation (14).

Lors d'infection à *B. rossi*, une prolongation de l'APTT (1,11) et du PT (11) a été mise en évidence. Cela peut également être le cas lors d'infection à *B. canis*, où l'augmentation de l'APTT était modérée et peu fréquente (Furlanello et al., 2005). Dans une étude espagnole portant sur *B. canis*, un profil hémostatique altéré était observé dans la majorité des cas, avec notamment des PT, APTT, temps de thrombine (TT) prolongés comme exposé dans le Tableau 14/14 (Ruiz de Gopegui et al., 2007).

TABLEAU 14/14

Goddard et collaborateurs (2012) ont observé une diminution significative de l'activité des facteurs de coagulation, reflétée par des PT et APTT prolongés, chez les non survivants. Elle serait imputable à la réponse inflammatoire systémique marquée lors de babésiose (12).

3.6.4 Activité des facteurs de la coagulation

Les activités des facteurs de coagulation, plus particulièrement de la thrombine (facteur II a), étaient significativement diminuées chez les non survivants dans l'étude menée par Goddard et collaborateurs (2012), certainement à cause d'une activation de la coagulation induite par l'inflammation et d'une consommation, causées toutes deux par l'infection. Les feedbacks positifs entre les voies de la coagulation et de l'inflammation mènent à une activation réciproque des deux voies. Dans cette étude, 58% des chiens étaient hyperthermes, ce qui indique une réponse de phase aiguë. L'évaluation du niveau d'inflammation via la mesure des protéines de la phase aiguë de l'inflammation a été proposée pour estimer le risque thrombogénique (14). La thrombine générée comme sous-produit de la coagulation favorise les réponses inflammatoires, et l'inflammation supprime les mécanismes anti-coagulants de manière concomitante (14).

3.6.5 Activité anti-thrombotique

L'activité anti-thrombotique endogène est évaluée grâce à la mesure de l'activité de l'antithrombine III (AT III) et à la concentration des complexes thrombine-antithrombine (TAT). Les concentrations en TAT dans le sang peuvent être utilisées pour déterminer la cinétique de la liaison thrombine-antithrombine III, qui est affectée par l'activité de la thrombine, l'habilité de la thrombine à lier l'AT III et l'accessibilité de l'AT III dans le plasma. L'AT III est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Une déficience en AT III est

associée avec une augmentation de l'activité thrombotique ou une thrombose. Une activité plasmatique en AT III diminuée est considérée comme un indicateur précoce de CIVD. Les taux d'AT III chutent brusquement pendant les premières phases de sepsis sévère, ce qui est associé à un mauvais pronostic. La déplétion en AT III et en protéine C (PC) crée un déséquilibre hémostatique vers la pro-coagulation, l'augmentation de la production de thrombine et des concentrations en TAT élevées (14).

Dans les cas d'infections à *B. rossi*, les complexes thrombine-antithrombine (TAT) sont significativement augmentés alors que l'AT III, la PC et l'activité du facteur XII sont significativement diminués (1).

Dans une étude concernant *B. canis*, 47,8% des chiens présentaient une diminution de l'AT. Cette anomalie peut être expliquée par une diminution de la production hépatique, une perte rénale, et de manière moins probable par consommation excessive, car aucun chien n'était en état de CIVD décompensée (Furlanello et al., 2005). Baric Rafaj et collaborateurs (2009) rapportent des taux de TAT augmentés et une activité de l'AT III significativement diminuée dans leur étude, ce qui indique donc un déséquilibre vers la pro-coagulation en cas de babésiose due à *B. canis*.

Dans l'étude menée par Goddard et collaborateurs (2012), la médiane de l'activité de l'AT III n'était pas significativement différente en revanche la médiane de l'activité de la PC était significativement plus basse chez les non survivants, ce qui indique une augmentation de la consommation ou de l'inactivation des inhibiteurs chez les non survivants.

3.6.6 Activité fibrinolytique

La fibrinolyse est affectée dans les formes compliquées d'infection à *B. canis*, dans lesquels on note une diminution des concentrations des inhibiteurs de la fibrinolyse et de l'inhibiteur de l'activation du plasminogène-1, ce qui mène à une fibrinolyse augmentée (1).

Pendant la phase compensée de la CIVD, le taux de fibrinogène synthétisé peut excéder le taux consommé, et une hyperfibrinogénémie peut donc être observée chez les patients atteints de SIRS. Le fibrinogène est une protéine de phase aiguë positive, et sa synthèse hépatique augmente donc pendant la phase aiguë de l'inflammation. La liaison de la thrombine à la thrombomoduline inhibe compétitivement la liaison de la thrombine au fibrinogène, ce qui peut également avoir contribué à l'augmentation de la concentration de fibrinogène. Dans l'étude menée par Ruiz de Gopegui et collaborateurs (2007), une hyperfibrinogénémie était observée chez 74% des chiens. Dans celle menée par Goddard et collaborateurs (2012), la concentration en fibrinogène était augmentée pour tous les chiens sans différence significative entre les survivants et non survivants. En effet, en cas de CIVD décompensée, une hypofibrinogénémie peut être observée (Ruiz de Gopegui et al., 2007) à cause d'un clivage non régulé par la thrombine et la plasmine, mais ce n'était pas le cas dans l'étude de Goddard et collaborateurs (2012).

La concentration en D-dimères était augmentée chez les chiens atteints de babésiose dans de nombreuses études (1, 11, Furlanello et al., 2005 ; Ruiz de Gopegui et al., 2007), et la concentration en produits de dégradation du fibrinogène (FDPs) l'était également (Furlanello et al., 2005). La médiane de la concentration en D-dimères était significativement plus élevée chez les non survivants en comparaison aux

survivants, ce qui permet de dire que l'activation de la fibrinolyse était augmentée chez les non survivants dans l'étude menée par Goddard et collaborateurs (2012). La fibrinolyse est une composante essentielle de l'hémostase et est initiée pendant la coagulation. Elle est médiée par la plasmine, qui est convertie à partir du plasminogène par différents activateurs du plasminogène. La fibrine insoluble est un substrat pour la plasmine et est dégradée en D-dimères, qui sont très spécifiques de la fibrinolyse. Les D-dimères se forment durant la formation du caillot et sont exposés quand le caillot est lysé par la plasmine. L'augmentation de la concentration de D-dimères représente donc l'activation de la thrombine et de la plasmine et est un marqueur spécifique de la fibrinolyse.

3.6.7 Inflammation et coagulation

Le milieu pro-inflammatoire présent dans les phases aiguës de l'infection à *B. canis* provoque une dysfonction endothéliale et une altération de l'activité hémostatique, mise en évidence par l'augmentation des concentrations en CRP, molécule d'adhésion intercellulaire 1 et fibrinogène ainsi que la diminution du facteur de von Willebrand, et ceux jusqu'à 3 jours post-traitement (1,2). Les marqueurs de l'activation endothéliale sont augmentés, ce qui reflète également l'état inflammatoire et pro-coagulant lors d'une babésiose (1). Trois mécanismes contribuent à générer une activation systémique du système de coagulation : les plaquettes activées, qui fournissent une surface catalytique pour les complexes enzymatiques de la coagulation, l'hémolyse, ainsi que l'inflammation aiguë. Cela résulte en une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). La portion amino-terminale du peptide natriurétique de type C (NT-pCNP) est produite par l'endothélium vasculaire et les macrophages en réponse à certains stimuli, et s'est révélé être un bon marqueur de l'inflammation pour la babésiose canine (1).

3.7 Paramètres cardiovasculaires

La pression artérielle est un outil utile pour juger de la fonction cardiaque. L'hypotension en cas de babésiose est fréquente. Elle est certainement due à une vasodilatation, à une hypovolémie liée à l'augmentation de la perméabilité vasculaire et donc à la fuite de fluides vers l'espace extravasculaire, à la déshydratation et à la dépression cardiaque (2,8). Cependant, la pression artérielle n'est pas corrélée avec la sévérité de la maladie (2). Matijatko et collaborateurs (2009) ont relevé les pressions artérielles de chiens en choc septique suite à une infection par *B. canis*. Tous les chiens ont une hypotension marquée, avec une moyenne des pressions artérielles systoliques (PAS) à 77,50 mmHg, une moyenne des pressions artérielles diastoliques (PAD) à 46,50 mmHg et une moyenne des pressions artérielles moyennes (PAM) à 56,83 mmHg (11). Un volume plasmatique augmenté a été observé lors de babésiose canine et serait dû à un mouvement de fluide interstitiel vers les vaisseaux en réaction à l'hypotension. Celle-ci serait causée par la réduction de volume sanguin efficace due à la vasodilatation périphérique (médiée par l'oxyde nitrique), et serait suivie par une libération de vasopresseurs et de noradrénaline, l'activation de la rénine et la réduction du flux sanguin rénal. Cela mènerait donc à une rétention de fluides dans les vaisseaux (8).

La partie N-terminale du peptide natriurétique (NT-proBNP) augmente lors de surcharge cardiaque et de décompensation cardiaque, ou lors de complications pulmonaires. La troponine cardiaque I (cTnI) est un

marqueur sensible des lésions cardiaques. En effet, dans une étude, les chiens atteints de babésiose montrant des lésions myocardiques à l'histopathologie avaient des concentrations en troponines cardiaques augmentées. Les résultats suggèrent également qu'une augmentation de la cTnI serait associée à un mauvais pronostic, puisque tous les non survivants avaient des concentrations en cTnI augmentées (8). Les troponines cardiaques, cTnI et cTnT, sont sensibles à 100% et spécifiques à 97% pour le diagnostic de l'infarctus aigu du myocarde 12h après la présentation à l'hôpital et les concentrations restent élevées pendant 10 jours. Dans le cadre de la babésiose, le chien présenté est souvent malade depuis plus de 8 heures mais pas plus de 10 jours, ce qui rend la mesure des concentrations en troponines cardiaques idéale pour établir la présence ou l'absence de lésion myocardique. De plus, en présence de lésion hépatique, musculaire ou rénale, les troponines cardiaques sont un indicateur plus sensible, plus persistant et plus spécifique de la lésion cardiaque que les autres. Les analyses montrent que la sensibilité de cTnT pour détecter les lésions myocardiques est moindre que celle de cTnI. L'analyse de cTnI est également plus sensible pour détecter les anomalies myocardiques que la lactate deshydrogénase (LDH), la créatinine kinase (CK), l' α -hydroxybutyrate deshydrogénase (α -HBDH), la créatinine kinase myocardial band (CK-MB) ou l'électrocardiographie (ECG). Mesurer les troponines cardiaques permet de prendre conscience des lésions cardiaques qui peuvent résulter en une hypotension, une surcharge volémique ou un œdème pulmonaire, et donc de faire un usage raisonné de la fluidothérapie. Une thérapie spécifique peut être requise pour contrôler les arythmies, la décompensation cardiaque et l'hypoxie (8). Lobetti conseille également de surveiller la natrémie et l'albuminémie, afin d'adapter le traitement (2005) (8). L'aspartate aminotransférase (AST), la myoglobine, la LDH ou la α -HBDH sont des marqueurs très sensibles des lésions aux cardiomyocytes mais manquent de spécificité, et pourraient être faussement augmentées dans la babésiose à cause des lésions musculaires et hépatiques (8). Les concentrations en NT-proBNP et de cTnI semblent donc être des marqueurs sensibles des lésions cardiaques dans cette maladie et semblent augmenter proportionnellement avec la sévérité de la maladie. Ils pourraient permettre d'évaluer l'étendue des dommages myocardiques.

(2).

L'anémie hypoxique et les déséquilibres électrolytiques et acido-basiques présents lors de la babésiose pourraient également compromettre l'intégrité myocardique (8).

De nombreux changements peuvent être mis en évidence par l'ECG lors de babésiose : bloc sino-atrial, arrêt sinusal, blocs atrio-ventriculaires de premier et deuxième degrés, extrasystoles ventriculaires (ESV), tachycardie ventriculaire, diminution de l'amplitude de l'onde R, QRS prolongé, déviation du segment ST et onde T large et onde R possédant une encoche. Ces anomalies ne semblent corrélées ni à la sévérité de la maladie, ni à la gravité des lésions, et le monitoring ECG paraît donc d'un intérêt limité en cas de babésiose canine. La bradycardie et les arythmies semblent être associées à un mauvais pronostic. On notera que les ESV et la tachycardie ventriculaire semblent associées à des concentrations élevées de cTnI et donc à des lésions myocardiques (2,8). Les ESV semblent avoir une haute spécificité mais une faible sensibilité comme marqueur de ces lésions (8). L'encoche présente sur l'onde R pourrait être indicatrice d'un infarctus du

myocarde, mais cette trouvaille est inconstante dans la babésiose canine. Elle est en revanche plus commune en cas d'AHMI (8). Les propriétés de l'ECG sont non spécifiques puisqu'elles ne peuvent pas différencier les causes cardiaques et extracardiaques de l'altération de la conduction. Les modifications cardiaques observées sont multifactorielles et la babésiose canine engendre une grande variabilité d'anomalies métaboliques et pathologiques qui contribuent à la fois aux changements pathologiques et électrocardiographiques (8).

3.8 Paramètres musculaires

Dans l'étude menée par Furlanello et collaborateurs (2005), certains chiens présentaient une augmentation de la créatinine kinase (CK) malgré l'absence d'activité physique intense dans les jours précédant la présentation, ce qui suggère que les lésions musculaires sont liées à la babésiose (Tableau 1). Dans le rapport de cas effectué par Jacobson et Lobetti (1996), la CK et l'AST étaient significativement augmentées en comparaison aux autres cas de babésiose sévère, et la myoglobine sérique était également augmentée, comme indiqué dans le Tableau 15/16.

TABLEAU 15/16

Bien qu'aucun critère strict ne soit défini pour le diagnostic de la rhabdomyolyse, la triade de l'urine positive à l'ortholuidine (bandelette urinaire positive pour l'hème et la bilirubine), des CK augmentées et de la pigmenturie semble hautement suggestive. La mise en évidence de myoglobinurie et/ou de myoglobinémie ne semble pas essentielle au diagnostic mais renforce la suspicion. Des tests spéciaux tels que l'électrophorèse à l'acétate de cellulose et les immunodiagnostic sont requis pour confirmer la myoglobinurie (15).

3.9 Cytokines et protéines de l'inflammation

Le parasite induit la production de cytokines par les macrophages, monocytes et mastocytes, parmi lesquels le tumor necrosis factor- α (TNF- α), les interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6) sont les plus connues. IL-4 et IL-10 empêchent la production des facteurs précités par les macrophages et les monocytes. Pendant la réponse de phase aiguë, la concentration sérique en protéines de phase aiguë (PPA) change en réponse à ces cytokines. Celles dont la concentration augmente sont appelées PPA positives, celles dont la concentration diminue PPA négatives. La protéine C réactive (CRP) et l'amyloïde A sérique (SAA) sont des PPA positives majeures synthétisée essentiellement par le foie. La CRP permet notamment l'opsonisation, module le chimiotactisme des neutrophiles, neutralise les histones. La SAA participe au chimiotactisme cellulaire, stimule les cytokines, participe au transport des HDL notamment. Elles ont une réponse de grande amplitude à l'inflammation (multiplication par 10 à 100 pour la CRP et 20 à 300 pour la SAA) (Verwaede ronde 45). Elles augmentent dès quelques heures, sont maximales après 24h environ après le stimulus, et reviennent rapidement à la norme à la fin du processus inflammatoire car leurs demi-vies sont courtes (quelques heures). Leur augmentation est sensible et spécifique de l'inflammation chez le chien (Verwaede ronde 45). Dans la babésiose canine, il y a une association entre la concentration en TNF- α , la sévérité des symptômes et la parasitémie (30). Le TNF- α jouerait un rôle dans la production de l'oxyde nitrique et des radicaux

oxygène libres, et pourrait faciliter l'interaction entre les érythrocytes parasités et les parois des vaisseaux sanguins. Les métabolites de l'oxyde nitrique, le nitrate et le nitrite seraient des médiateurs dans le syndrome de défaillance multi-viscérale, cependant les concentrations ceux-ci ne sont pas significativement corrélées avec la sévérité ou l'issue de la maladie (29).

De même, la concentration en α 1-glycoprotéine, une PPA positive modérée, est très élevée en cas d'infection à *B. rossi* mais n'est pas non plus corrélée ni à la sévérité ni à l'issue de la maladie. En revanche, le SAA, le CRP et le compte plaquettaire semblent être les marqueurs les plus sensibles pour le monitoring des réponses thérapeutiques pour les infections à *B. canis* (2). Les concentrations en CRP étaient significativement plus élevées chez les chiens atteints de la forme compliquée en comparaison à ceux atteints de la forme non compliquée. Le taux de CRP n'était pas significativement différent entre les survivants et les non survivants d'après l'étude menée par Koster et collaborateurs (2009) portant sur *B. rossi*, ce qui pourrait être dû à la nature fulminante suraiguë des infections à *B. rossi*. En revanche, lorsque le taux de CRP était couplé au glucose dans un modèle de régression, il était significativement associé au pronostic (2, Koster et al., 2009).

La monocyte chemoattractant protein (MCP-1) et la keratinocyte chemotactic-like protein, quant à elles, permettraient de distinguer les animaux sains, atteints de babésiose compliquée et non compliquée. En effet, MCP-1 semble être un marqueur de mauvais pronostic, étant donné que les patients qui ne survivent pas à une infection par *B. rossi* ont une concentration en MCP-1 augmentée (1,2)

Dans une étude préliminaire, la leucotriène B4 et la prostaglandine E2 étaient élevées chez tous les chiens atteints de babésiose (22).

Le fibrinogène est une PPA positive synthétisée par le foie et les mégacaryocytes, il s'agit d'une protéine de la coagulation (facteur I). L'amplitude de la réponse à l'inflammation est faible (multiplication par 2 ou 3), elle commence 18 à 24h et est maximum 5 à 7 jours après le stimulus inflammatoire. Sa demi-vie varie entre 3 à 6 jours. Elle est non sensible et peu spécifique. L'hyperfibrinogénémie est fréquemment rencontrée en cas de babésiose canine (Verwaerde ronde 40).

Dans la moitié des chiens étudiés par Furlanello et collaborateurs (2005), une β -hyperglobulinémie était également présente, ce qui suggère une réponse IgM, IgA ou du complément (C3a) à la stimulation antigénique.

3.10 Paramètres endocriniens

Des concentrations élevées de cortisol et d'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) ainsi que des concentrations basses de thyroxine (T4) et thyroxine libre (fT4) sont des facteurs pronostics négatifs dans la babésiose canine (1,2, 27). Les concentrations en cortisol et en ACTH étaient significativement plus élevées, et celles en T4 et fT4 significativement plus basses chez les non survivants en comparaison aux survivants (27). Seulement 42% des concentrations basales en cortisol étaient au-dessus de l'intervalle de référence (>160 nmol/L), et seulement 3,2% pour les concentrations en ACTH (> 80 pg/mL), ce qui pourrait être dû au feedback négatif de l'ACTH sur la sécrétion de cortisol (27). Dans 71% des cas, les concentrations

basales en thyroxine à l'admission étaient inférieures à l'intervalle de référence (< 15 nmol/L). En revanche, les concentrations en thyrotropine (TSH) n'étaient pas différentes entre ces deux groupes (27). Le syndrome de basse triiodothyronine (T3) résulte de perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysio-thyroïdien lors de certaines maladies systémiques. Ce syndrome a été observé chez les chiens atteints de babésiose (Zygner et al., 2015). Dans l'étude menée par Zygner et collaborateurs (2015), 30% des chiens avaient des concentrations de T3 totale (TT3) en dessous des normes, ce qui permet de confirmer l'existence d'un syndrome de basse T3 en cas de babésiose canine. La moyenne des concentrations en TT3 dans le groupe atteint de babésiose était significativement plus basse que dans le groupe témoin, comme exposé dans le Tableau 21/15. La concentration sérique en IL-6, une cytokine pro-inflammatoire considérée comme étant un des biomarqueurs du sepsis, était significativement plus élevée chez les chiens atteints de babésiose et une forte corrélation négative avec la TT3 a été démontrée. Il semble donc que la chute de la concentration de TT3 sérique chez les chiens atteints de babésiose soit le résultat d'une diminution de l'activité des désiodases de type 1 et 2 suite à l'action de l'IL-6. En effet, les iodothyronines désiodases de type 1 et 2 convertissent la thyroxine (T4) en T3, l'hormone biologiquement active, alors que l'iodothyronine désiodase de type 3 convertit la T4 en reverse T3 (rT3) et en 3,3'-diiodothyronine (3,3'-T2), qui sont biologiquement inactifs, et l'IL-6 provoquerait une diminution de l'activité des désiodases de type 1 et 2 et une augmentation de l'activité de la désiodase de type 5. De plus, l'augmentation de la concentration en IL-6 et l'azotémie sont associées avec la sévérité de la maladie et la diminution des concentrations en hormones thyroïdiennes. La concentration sérique en TT3 pourrait donc être utile en clinique pour évaluer la sévérité de la babésiose canine et le pronostic associé (Zygner et al., 2015). Les auteurs ont également remarqué que les concentrations en thyrotropine (TSH), en T4 totale (TT4) et en T4 libre (FT4) étaient significativement plus basses chez les chiens atteints de babésiose en comparaison au groupe témoin.

Il est intéressant de retenir que l'IL-6 stimule la sécrétion de cortisol directement et par l'intermédiaire de la sécrétion d'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) et de corticolibérine (CRH), et les concentrations élevées en glucocorticoïdes pourraient également diminuer la sécrétion de TSH (Zygner et al., 2015).

Les cytokines telles que le TNF, l'IL-1 et l'IL-6 ont été suggérées comme étant des médiateurs dans la chute des hormones thyroïdiennes. Ces cytokines, ainsi que la réponse générale au stress et à l'inflammation, sont tenues responsable de l'augmentation de la libération d'ACTH (27).

3.11 Ionogramme, gazométrie sanguine et lactatémie

Les désordres les plus courants sont une acidose hyperchlorémique, une acidose métabolique organique partiellement due à l'hyperlactatémie, une alcalose hypoalbuminémique, une acidose hyperphosphorémique, une acidose de dilution et une alcalose respiratoire (2,6, 16). En effet, dans une étude prospective menée par Leisewitz et collaborateurs (2001), la majorité des chiens avait des déséquilibres acido-basiques respiratoires et métaboliques mixtes avec une gamme large de pH artériels (7,130-7,534). Pour certains chiens, une hypocapnie marquée a été détectée ($P_{CO_2} = 4,9$ mmHg pour l'un des chiens). Une hypocapnie primaire (alcalose respiratoire) apparaissait de manière aussi fréquente qu'une concentration faible en bicarbonates

(acidose métabolique). Le mécanisme menant à cette hypocapnie n'est pas connu, mais le SIRS serait impliqué. Les concentrations en bicarbonates artériels et les base excess trouvés dans cette étude ont démontré une acidose métabolique constante dans ce groupe de chiens. La production d'acide lactique suite à l'hypoxie tissulaire est considérée comme la raison majeure de l'acidose métabolique dans la babésiose. Une acidose non compensée et une hyperlactatémie ont été corrélées négativement avec l'issue de la maladie. L'anémie seule ne peut pas être considérée comme responsable de l'acidose métabolique car aucune corrélation n'a été trouvée entre l'hématocrite et l'acidose lactique, et l'hypotension a certainement contribué à l'hyperlactatémie. La différence entre les concentrations en sodium et en chlore était basse chez les chiens de cette étude, ce qui suggère une acidose non respiratoire. Ce changement était souvent dû à une hyperchlorémie et une hyponatrémie, et il y aurait donc une acidose métabolique hyperchlorémique. Cette hyperchlorémie pourrait être due à une alcalose respiratoire chronique, à une défaillance rénale ou à une acidose tubulaire rénale. Les modifications de l'eau libre suggèrent une légère acidose de dilution, qui pourrait être due à l'hémodilution provoquée par l'hypotension. L'hypoalbuminémie mène à l'alcalose hypoprotéïnémique et l'hyperphosphatémie mène à l'acidose non respiratoire, et ces deux conditions étaient fréquemment associées dans cette étude. Cette hypoalbuminémie serait due au SIRS, car l'albumine peut être considérée comme une PPA négative. L'hyperphosphatémie seraient certainement due à la diminution de la clairance rénale. Les auteurs trouvaient également des anion gaps marqués, trop élevés ou trop bas, mais parfois normaux lorsqu'une hypoalbuminémie est présente (Leisewitz et al., 2001).

Le pH artériel est un mauvais indicateur de la complexité de la pathologie et aucune corrélation significative n'a été trouvée entre aucun des désordres acido-basiques et le pronostic dans leur étude (2,16).

Enfin, il faut noter que l'approche de Stewart pour analyser les désordres acido-basiques en cas de babésiose est considérée comme meilleure par les auteurs que l'approche traditionnelle de Henderson-Hasselbach car les contributions de l'acidose de dilution et de l'alcalose hypoalbuminémique sont prises en compte, et que cela a permis de mettre en évidence l'hyperchlorémie et sa participation à l'acidose métabolique.

Dans le rapport de cas écrit par Jacobson et Lobetti (1996), un chien atteint de babésiose cérébrale due à *B. rossi* présentait de sévères modifications à l'analyse de gaz sanguins artériels, notamment une alcalose respiratoire, une hypoxémie sévère et une hyperlactatémie, comme présenté dans le Tableau 16/17.

TABLEAU 16/17

L'hyperlactatémie est présente chez approximativement la moitié des cas hospitalisés, et des valeurs extrêmement élevées (> 10 mmol/L) ne sont pas rares dans les infections par *B. rossi* (22). Nel et collaborateurs (2004) ont montré que la lactatémie peut servir de facteur pronostic chez les chiens atteints de babésiose compliquée à *B. rossi*. Une hyperlactatémie pré-traitement indique un moins bon pronostic, mais c'est surtout l'évolution de la lactatémie qui est hautement associée à la mortalité : les chiens présentant une meilleure amélioration de la lactatémie post-traitements ont de plus grandes chances de survie, alors que les chiens avec une hyperlactatémie persistante >40 mg/dL (4,4 mmol/L) ont un pronostic très mauvais (Tableau 18/18) (16).

TABLEAU 18/18 Chez les chiens hyperlactatémiques, une augmentation ou une diminution <50% de la concentration en lactates à 8h et à 16h était significativement associée avec la mortalité en comparaison avec les chiens pour lesquelles la concentration avait chuté de plus de 50% (Tableau 18).

TABLEAU 19/19 Les concentrations en lactates chez les non survivants étaient significativement plus élevées que chez les non survivants à l'admission ainsi qu'à 8h, 16h et 24h post-admission (Tableau 19), cette différence tendant à s'accroître dans le temps

Plusieurs études ont montré que les chiens infectés par *B. rossi* et *B. canis* présentaient une hypokaliémie pouvant résulter de pertes d'ions potassium via le tractus digestif, les reins ou une translocation dans l'espace intracellulaire (Gojska-Zygnier et al., 2014). Gojska-Zygnier et Zygnier (2014) ont montré que la concentration sérique en aldostérone était augmentée chez certains chiens atteints de babésiose. Une hypotension peut être observée en cas de babésiose et peut être associée à une azotémie via une diminution du flux sanguin rénal, menant à un hyperaldostéronisme secondaire. Ce dernier est défini comme une augmentation de la concentration d'aldostérone de manière concomitante à une augmentation de la concentration de rénine (Gojska-Zygnier et al., 2014). L'hyperaldostéronisme pourrait parfois résulter d'une hyponatrémie provoquée par une augmentation de la fraction excrétée au niveau des reins chez les chiens azotémiques, probablement due à une nécrose tubulaire aiguë (Gojska-Zygnier et al., 2014). Certains chiens infectés par *B. rossi* avaient une concentration sérique et une clairance du sodium plus basses que les chiens sains, ce qui pourrait être attribué à la rétention de sodium secondaire à la sécrétion d'aldostérone ou à l'inhibition des prostaglandines, ou à l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone en réponse à l'hypotension rénale (22).

3.12 Glycémie

Dans l'étude menée par Furlanello et collaborateurs (2005), seulement 2/23 chiens présentaient une hypoglycémie (Tableau 1). En revanche, chez les chiens en état de choc septique associé à une infection à *B. canis*, on peut rencontrer jusqu'à 20% d'hypoglycémie (Matijatko et al., 2009). L'hypoglycémie dans le choc septique peut être expliquée par une néoglucogenèse altérée et une glycolyse diminuée à cause d'une déplétion des stocks hépatiques et musculaires de glycogène (11).

Nel et collaborateurs (2004) ont montré que même si une hypoglycémie à l'admission (glycémie < 59,4 mg/dL) était associée à un risque de mortalité augmenté dans l'analyse univariable, elle n'était pas à retenir comme facteur pronostic car cela s'explique par le fait qu'elle est hautement associée à l'hyperlactatémie. En effet, dans cette étude, 95% des chiens hypoglycémiques présentaient une hyperlactatémie et 90% avaient des concentrations sanguines en lactate > 45 mg/dL (16).

Keller et collaborateurs (2004) ont montré que l'hypoglycémie était fréquente en cas d'infection à *B. rossi* (9% des cas de babésiose, 19,8% des cas sévères). Parmi ces cas, 21,7% étaient atteints d'une hypoglycémie sévère (< 18 mg/dL). Les variables associées avec une plus forte probabilité d'hypoglycémie dans l'analyse univariable étaient le choc, l'anémie sévère, l'âge inférieur à 6 mois, les vomissements et l'ictère, cependant dans modèle de régression logistique seuls l'âge inférieur à 6 mois et le choc étaient significatifs, comme

exposé dans le Tableau 20. Cette étude souligne également que l'hypoglycémie pourrait avoir été sous-diagnostiquée par le passé car les signes neurologiques pourraient avoir été attribués à la babésiose cérébrale.

TABLEAU 20/20

Dans cette même étude, 15% des chiens présentés étaient hyperglycémiques (> 100 mg/dL) mais l'hyperglycémie n'était jamais sévère et ce n'était pas un bon indicateur de la sévérité de la maladie puisque la moitié de ces chiens n'ont pas requis d'hospitalisation alors que tous les chiens hypoglycémiques excepté un l'ont requise. Les modèles létaux de sepsis chez les animaux montrent une première phase durant laquelle l'animal est hyperglycémique à cause d'une néoglucogenèse augmentée, suivie par une phase durant laquelle la production de glucose chute et provoque une hypoglycémie (Keller et al., 2004). Une hyperglycémie a également été observée chez les chiens infectés par *B. canis* dans une étude espagnole. Elle serait attribuée à une augmentation de la mobilisation du glucose et au stress associé à une augmentation de la sécrétion de cortisol (Ruiz de Gopegui et al., 2007).

Conclusion

Les manifestations cliniques de la babésiose non compliquée peuvent être facilement contrôlée par l'administration précoce d'un traitement anti-babésien, cependant les cas de babésiose compliquée reste un challenge pour les vétérinaires. L'hépatopathie semble être une des premières complications à apparaître, mais d'autres telles que la pancréatite, l'IRA, la CIVD, l'AHMI, le SDRA et encore la babésiose cérébrale sont associés avec un taux de récupération plus bas et une mortalité augmentée (Máthé et al., 2006).

Bibliographie

- Welzl, C., Leisewitz, A.L., Jacobson, L.S., Vaughan-Scott, T., Myburgh, E., 2001. Systemic inflammatory response syndrome and multiple-organ damage/dysfunction in complicated canine babesiosis. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 72, 158–162.
- Okano, S., Yoshida, M., Fukushima, U., Higuchi, S., Takase, K., Hagio, M., 2002. Usefulness of systemic inflammatory response syndrome criteria as an index for prognosis judgement. *Vet. Rec.* 150, 245–246.
- Zygner W, Gójska-Zygner O, We drychowicz H. 2012b. Changes in the SUSPPUP ratio and fractional excretion of strong monovalent electrolytes in hospitalized dogs with canine babesiosis. *Pol J Vet Sci.* 15:791 792.
- Zygner, W., Gójska-Zygner, O., Baška, P., Długosz, E., 2014. Increased concentration of serum TNF alpha and its correlations with arterial blood pressure and indices of renal damage in dogs infected with *Babesia canis*. *Parasitol. Res.* 113, 1499–1503.
- Máthé, Á., Vörös, K., Papp, L., Reiczigel, J., 2006. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Vet. Hung.* 54, 367–385.
- Matijatko, V., Kiš, I., Torti, M., Brkljačić, M., Kučer, N., Rafaj, R.B., Grden, D., Živičnjak, T., Mrljak, V., 2009. Septic shock in canine babesiosis. *Vet. Parasitol.* 162, 263–270.
- Matijatko, V., Torti, M., Schettler, T.P., 2012. Canine babesiosis in Europe: how many diseases? *Trends Parasitol.* 28, 99–105.
- Ayoob, A.L., Hackner, S.G., Prittie, J., 2010. Clinical management of canine babesiosis. *J. Vet. Emerg. Crit. Care* 20, 77–89.
- Lobetti, R.G., Reyers, F., Nesbit, J.W., 1996. The comparative role of haemoglobinaemia and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 67, 188–198.
- Lobetti, R.G., Reyers, F., 1996. Met-haemoglobinuria in naturally occurring *Babesia canis* infection. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 67, 88–90.
- Defauw, P., Schoeman, J.P., Smets, P., Goddard, A., Meyer, E., Liebenberg, C., Daminet, S., 2012. Assessment of renal dysfunction using urinary markers in canine babesiosis caused by *Babesia rossi*. *Vet. Parasitol.* 190, 326–332.
- Winiarczyk, D., Adaszek, Ł., Bartnicki, M., Abramowicz, B., Łyp, P., Madany, J., Winiarczyk, S., 2017. Utility of urinary markers in the assessment of renal dysfunction in canine babesiosis. *Tierarztl Prax Ausg K* 45, 84–88.
- Koma L.M., Kirberger R.M., Leisewitz A.L., et al. Comparison of effects of uncomplicated canine babesiosis and canine normovolaemic anaemia on abdominal splanchnic Doppler characteristics – a preliminary investigation. *J S Afr Vet Assoc.* 2005;76(3):138–145.
- Koster LS, Van Schoor M, Goddard A, et al. C-reactive protein in canine babesiosis caused by *Babesia rossi* and its association with outcome. *J S Afr Vet Assoc.* 2009;80(2):87–91.

Jacobson, L.S., Clark, I.A., 1994. The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. *J. S. Afr. Vet. Assoc.* 65, 134–145.

- (1) Bilic P., Kules J., Baric Rafaj R., Mrljak V., 2018. Canine babesiosis : where do we stand ? *Acta Veterinaria-Beograd* 2018, 68 (2), 127-160.
- (2) Koster L., Lobetti R.G., Kelly P., 2015. Canine babesiosis : a perspective on clinical complications, biomarkers, and treatment. *Veterinary Medicine : Research and Reports* 2015, 6, 119-128.
- (3) Matijatko V., Torti M., Schetters T.P., 2012. Canine babesiosis in Europe : how many diseases ? *Trends in Parasitology*, 2012, 28(3), 99-105.
- (4) Solano-Gallego L., Sainz A., Roura X., Estrada-Pena A., Miro G., 2016. A review of canine babesiosis : the European perspective. *Parasites & Vectors* (2016) 9:336
- (5) Furlanello T., Fiorio F. Caldin M., Lubas G., Solano-Gallego L., 2005. Clinicopathological findings in naturally occurring cases of babesiosis caused by large form *Babesia* from dogs of northeastern Italy. *Veterinary Parasitology* 134 (2005), 77–85.
- (6) Mathé A., Voros K., Papp L., Reicezigel J., 2006. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica* 54 (3), 367-385.
- (7) Möhr A.J., Lobetti R.G., van der Lugt J.J., 2000. Acute pancreatitis : a newly recognizes potential complication in canine babesiosis. *Journal of the South African Veterinary Association* (2000) 71(4), 232–239.
- (8) Lobetti R.G. Cardiac dysfunction in canine babesiosis. *Journal of the South African Veterinary Association* (2005) 76(1), 4-8.
- (9) Matijatko, V., Kiš I., Torti M., Brkljačić M., Barić Rafaj R., Žvorc Z., Mrljak V. Systemic inflammatory response syndrome and multiple organ dysfunction syndrome in canine babesiosis. *Veterinarski arhiv* 80 (5), 611-626, 2010.
- (10) Kettner F, Reyers F, Miller D Thrombocytopaenia in canine babesiosis and its clinical usefulness. *Journal of the South African Veterinary Association* (2003) 74(3), 63–68
- (11) Matijatko V., Kis I., Torti M., Brkljacic M., Kucera N., Baric-Rafaj R., Grdena D., Zivicnjak T., Mrljaka V. Septic shock in canine babesiosis. *Veterinary Parasitology* 162 (2009) 263–270
- (12) Goddard A., Wiinberg B., Schoeman J.P., Kristensen A.T. Kjelgazzrd-Hansen M. *The Veterinary Journal* 196 (2013) 213–217.
- (13) Ruiz de Gopegui R., Penalba B., Goicoa A., Espada Y., Fidalgo L.E., Epino L. Clinicopathological findings and coagulation disorders in 45 cases of canine babesiosis in Spain. *The Veterinary Journal* 174 (2007) 129–132.
- (14) Baric-Rafaj R., Matijatko V., Kis I., Kucer N., Zivicnjak T., Lemo N., Zvorc Z., Brkijacic M., Mrljak V. *Acta Veterinaria Hungarica* 57 (2), 295–304 (2009)

(15)

(16)

(23) Bollaert P.E., Annane D., Aube H., Bedos J.P., Cariou A., du Cheyron D., Gainnier M., Guillois B., Hilbert G., Lecompte T., Legras A., Lutun P. (2002). Coagulations intravasculaires disséminées (CIVD) en réanimation : définition, classification et traitement (à l'exception des cancers et hémopathies malignes). *Réanimation*; 11 : 567-574.

(24) Wilkins P.A., Otto C.M., Baumgardner J.E. Dunkel B., Bedenice D., Paradis M.R., Staffieri F., Syring R.S., Slack J., Grasso S., Pranzo G. (2007). Acute lung injury and acute respiratory distress syndromes in veterinary medicine: consensus definitions: The Dorothy Russell Havemeyer Working Group on ALI and ARDS in Veterinary Medicine. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* 17(4) 2007, 333–339

(25) Balch A., Mackin A. (2007). Canine Immune-Mediated Hemolytic Anemia: Pathophysiology, Clinical Signs, and Diagnosis. *Compendium (Yardley PA)* 29(4) ; 217-225.