

Autres zoonoses transmises par les tiques

babésioses et ehrlichioses

Miguel A. Ramírez Ortega, Vétérinaire, Avila (Espagne)
(*article traduit de l'espagnol par CM*)

Introduction

Les tiques sont capables non seulement d'injecter à travers leur piqûre des substances anticoagulantes, immunodépressives et anti-inflammatoires mais encore de transmettre des bactéries, protozoaires, virus, champignons et toxines.

Les animaux et l'homme souffrent fréquemment de co-infections liées aux combinaisons diverses de ces agents pathogènes et certaines d'entre elles peuvent être particulièrement sévères :

Babésioses

Ehrlichiosis et autres Rickettsioses

Ehrlichiosis Monocytaire Humaine (EMH)

Ehrlichiosis Granulocytaire Humaine (EGH)

Fièvres boutonneuses (Spotted fever)

Fièvres pourprées des Montagnes Rocheuses

Fièvres pourprées méditerranéennes

Rickettsia slovaca

Fièvre Q

Tularémie

Bartonellose

Fièvres récurrentes

115 espèces de virus (TBE)

Champignon Dermatophilus congolensis

Ce sont surtout celles qui peuvent être transmises conjointement à *Borrelia burgdorferi* : Les Babésioses et Ehrlichioses qui nous intéressent particulièrement. Le diagnostic et le traitement de la maladie qui en résulte sont rendus complexes par la diversité des agents pathogènes mis en cause et par la variété et la durée inhabituelle de la symptomatologie :

- Par sa ressemblance avec des maladies virales qui s'auto-limitent et pour lesquelles aucune thérapie n'existe ni n'est nécessaire.
- Il n'existe pas de signe ou symptôme pathognomonique qui les distingue d'autres maladies infectieuses.
- Cliniquement on ne peut les différencier les unes des autres et c'est pourquoi certains experts considèrent la maladie de Lyme comme un ensemble de co-infections et non uniquement l'infection purement provoquée par *Borrelia burgdorferi*.
- Les patients présentent une plus grande variété et gravité de symptômes durant plus de temps.
- Dans les zones rurales, où on les diagnostique le plus fréquemment, les tests diagnostics ne sont disponibles ni en clinique ni même très souvent dans les hôpitaux.
- Elles requièrent des traitements différents et des protocoles plus longs.

Babésiose

Elle a été découverte en 1888 en Roumanie comme une maladie des bovins par Babes, et fut la première maladie connue transmise par des arthropodes aux animaux.

Le premier cas humain fut détecté en Yougoslavie (1957).

Les espèces du genre Babesia (de la famille des Babésia) sont des protozoaires qui parasitent les érythrocytes, on en connaît plus de 100 espèces différentes parmi lesquelles on a détecté chez l'homme :

En Europe essentiellement Babesia divergens et Babesia bovis, qui parasitent les bovins, et d'autres formes isolées comme B. Canis.

Aux Etats-Unis on a identifié babesia microtti, Washington – 1, semblable au parasite du chien B. gibsoni et plus récemment Missouri-1 apparentée à B. divergens.

Elles produisent une altération de la membrane des globules rouges, en réduisant leur conformabilité et en augmentant l'adhérence des érythrocytes, ce qui peut entraîner des syndromes de détresse respiratoire.

Indirectement elles peuvent être la cause d'une production excessive de cytokine pro-inflammatoires comme facteur de nécroses tumorales (TNF), dont une très petite charge infectieuse suffit chez l'humain pour provoquer une maladie clinique.

Il est possible qu'elle présente un stade extra-érythrocytes qui expliquerait la chronicité et l'immunodépression observées dans certains cas.

Complications	%
Syndrome de détresse respiratoire	21%
Coagulation intra vasculaire disséminée	17%
Insuffisance cardiaque congestive	12%
Insuffisance rénale	6%
Infarctus du myocarde	3%

Elle se transmet par les tiques de la famille des Ixodes, à travers le placenta, par transfusion sanguine et par les instruments chirurgicaux ou les aiguilles contaminées.

Le spectre clinique varie d'une infection asymptomatique ou pseudo grippale à un choc septique fatal.

Symptômes	%
Malaise, anorexie, fatigue	91%
Fièvre de 37,8 à 40°C	91%
Frissons	77%
Transpiration abondante	69%
Nausées vomissements	57%
Maux de tête	39%
Myalgies	34%
Pertes de poids	20%
Arthralgies	17%
Dyspnées	16%
Hémoglobulinurie	12%
Hyperesthésies	
Changement d'humeur, dépression	

La babésiose est une maladie clinique semblable au paludisme. Les patients qui se remettent de l'infection initiale alternent des périodes actives variables et imprévisibles avec des périodes de latence.

Il est rare que les patients éliminent complètement les babésias ce qui peut entraîner facilement, lors d'états d'immunodépression (dus à des Ehrlichioses, à des causes iatrogènes comme l'administration de corticostéroïdes, au stress...) une recrudescence de la parasitose.

La Babésiose touche plus sévèrement :

- les patients d'âge avancé
- Les immunodéprimés
- Les splénectomisés
- Les patients présentant une borréliose de lyme
- Les patients présentant des maladies concomitantes :
 - maladie des artères coronaires
 - maladie pulmonaire obstructive chronique
 - arrêt cardiaque congestif

L'intensité de la parasitémie peut varier d'un taux indécélable ou avoir des concentrations supérieures à 85 %.

Le taux de mortalité est de 6,5 %.

Altérations hématologiques
Anémie hémolytique
Diminution du taux d'hématocrite
Taux de sédimentation érythrocytaire élevé
Augmentation de la bilirubine
Lactate déshydrogénase élevée
Trombocytopénie
Leucocytes en dessous de la normale
Lymphocytes atypiques
Transaminases légèrement élevées

On recherche dans l'exploration clinique :

- fièvre
- ictère
- hépatomégalie et splénomégalie
- chez les patients présentant une maladie plus sévère une hypoxie peut se manifester.

Analyse d'urine
Hémoglobinurie
Absence d'érythrocytes
Protéinurie
Couleur sombre

Les tests utilisés pour détecter l'infection par les Babésia sont :

- Coloration de prélèvement de sang périphérique par coloration Wright ou Giemsa, bien que fréquemment on ne puisse pas observer les parasites de forme annelée ou tétraédrique (croix de Malte) qui sont pathognomoniques des babésioses.
- L'immunofluorescence (IFA) est utilisée pour confirmer le diagnostic lorsque l'extension du sang périphérique est négative ; des taux de 1 :256 indiquent une infection aiguë alors que des taux inférieurs à 1 :64 sont révélateurs d'une infection chronique subclinique.
- La PCR est un test très spécifique pour confirmer le diagnostic, il peut être utilisé également pour surveiller la progression de l'infection, et de plus il peut détecter une infection persistante chez des patients présentant une symptomatologie prolongée.
- L'inoculation à un hamster doré avec le sang du patient puis l'analyse des anticorps dans le sang de l'animal ou l'observation directe au microscope s'effectue lorsque le frottis du sang périphérique et les tests de laboratoire sont équivoques.

Dès que le diagnostic est posé, on doit administrer un traitement antibiotique et anti-paludéens afin de réduire la parasitémie :

- Acéturate de diminazène_en une seule dose IM : on ne doit pas surdoser étant donné que ce médicament a une marge de sécurité très étroite. Pour usage vétérinaire.
- Dipropionate d'imidocarbe : une dose IM avec rappel au bout de 14 jours. C'est le traitement de choix pour usage vétérinaire.

En médecine humaine :

- Clindamycine + quinine : traitement d'une durée de deux semaines pratiquement impossible à tolérer en raison des effets secondaires.
- Atovaquone + Azithromycine est la thérapie de choix dans le cas où elle ne met pas la vie du patient en danger, étant donné ses effets secondaires de moindre importance. Une durée de 1 à 4 semaines ou plus est nécessaire en cas d'infections chroniques. On peut utiliser Atovaquone en association avec Proguanil.
- Mefloquine + Artemesia : testé avec succès pour les cas de Babésioses chroniques.
- Une exo-transfusion sanguine peut sauver la vie du patient en cas de parasitémie élevée.

Les patients qui seront positifs au PCR à la fin du traitement auront besoin d'un nouveau traitement avec des médicaments différents, sur une durée plus longue ou avec des doses plus élevées. On a observé des échecs du traitement avec tous les protocoles disponibles actuellement contre la Babésia, pouvant résulter d'une étape exo-érythrocytique de l'infection ou révéler l'état de porteur chronique du patient.

Quand il y a co-infection, une manifestation aigüe de celle-ci est beaucoup moins fréquente et il est rare de voir des parasites dans les prélèvements sanguins.

Les signes de co-infection les plus caractéristiques sont : céphalées sévères, nausées et encéphalopathies qui sont exacerbés en comparaison avec les autres symptômes de borréliose. Les symptômes tels que la fatigue, les céphalées, sudations, frissons, anorexie, instabilité émotionnelle, nausées, conjonctivites et splénomégalie sont plus fréquents que lorsque le patient présente seulement une maladie de Lyme.

On doit toujours considérer la co-infection chez les patients de Lyme qui ne répondent pas complètement à un traitement adéquat et qui présentent des rechutes (en plus des exacerbations mensuelles, typiques) alors qu'ils poursuivent une antibiothérapie.

Si une co-infection par babésia est diagnostiquée, on doit traiter en premier lieu la babésiose, ainsi le traitement de la borréliose et/ou ehrlichiose sera plus efficace.

EHRlichIOSE

L'anaplasmose bovine a été découverte en Afrique en 1910 et plus tard en 1935 l'erlichiose canine.

C'est en 1954 au Japon qu'elle fut décrite la première fois chez l'homme, comme fièvre de Sennetsu.

Les ehrlichias sont de petites bactéries de coloration Gram-négatives intracellulaires situées à l'intérieur des monocytes, macrophages, neutrophiles en compaction appelés morulas.

Chez les animaux elles parasitent également les plaquettes, les érythrocytes et les cellules endothéliales.

Leur transmission se fait par voie de piqûres de tiques mais il y a d'autres vecteurs possibles tels que les mouches, les moustiques et les puces.

On a détecté des cas de transmission intra-utérine, par transfusion ou transplantation d'organes.

Deux types chez les humains :

EGH (Ehrlichiose Granulocytique Humaine)

Apparentée à l'Ehrlichia equi et E. phagocytophila, l'Erlichia granulocytique humaine fut identifiée pour la première fois dans le Wisconsin en 1990.

Elle est transmise par les tiques du genre Ixodes :

Au USA : I. Excapularis et I. Pacificus

En Europe : I. ricinus et I. persulcatus.

La gravité peut être de moindre importance ou asymptomatique mais également fatale (10 %). EGH se manifeste fréquemment par une thrombocytopénie, une leucopénie et un taux de transaminase hépatique élevé.

On a récemment identifié une nouvelle variante de l'EGH dans le Missouri : E. Ewingii.

EMH (Erlichiose Monocytique Humaine)

Elle est provoquée par Erlichia chaffeensis, très semblable à E. canis ; le premier cas humain fut identifié dans l'Arkansas en 1990.

Elle est transmise par les tiques du genre Amblyomma, et de ce fait est de moindre intérêt pour nous dans le cadre d'une co-infection simultanée de la maladie de Lyme.

En Amérique du Nord A. Americanum, en Afrique et Eurasie A. Variegatum.

symptômes	EGH	EMH
fièvre	100 %	97 %
malaise	98 %	81 %
Frissons, transpiration	98 %	66 %
myalgie	98 %	---
céphalée	85 %	81 %
Anorexie	---	66 %
Nausée	39 %	48 %
Vomissements	34 %	37 %
Douleurs abdominales, diarrhées	---	25 %
Toux, pharyngites	29 %	26 %
confusion	16 %	20 %
Lymphadénopathie	---	25 %
Eruption cutanée érythémateuse	2 %	36 %

L'EMH présente souvent des complications comme des méningo-encéphalites, des syndromes de détresse respiratoire chez l'adulte, insuffisance rénale aigue, éruption cutanée et décès (5%).

L'infection du SNC se traduit par des états de confusion et photophobie, parfois état de stupeur, hallucinations, changements de l'état mental, hyperréflexie, clonus, paralysie des nerfs crâniens, troubles de la vision, syndromes méningés, convulsions et coma.

L'EGH présente un taux de mortalité dont 10 % est normalement dû à des infections opportunistes qui suggèrent une altération des défenses de l'hôte, comme le sont : les candidiases, aspergillose pulmonaire, criptococcoses.

Autres complications :

Syndrome septique ou pseudo choc toxique.

Syndrome de détresse respiratoire.

Myocardite

Affection neurologique, comme une plexopathie brachiale et poly neuropathie

Les méningites ou les méningo-encéphalites sont rares contrairement à l'EMH.

Les facteurs associés aggravant le tableau clinique sont :

L'âge avancé, le diabète, maladie collagéo-vasculaire, l'application d'une thérapie immunodépressive, le retard dans le diagnostic et traitement.

Changements hémodynamiques	EG H	EM H
thrombocytopénie	92 %	68 %
Augmentation des transaminases	91 %	89 %
leucopénie	50 %	60 %
anémie	50 %	50 %

Dans les cas d'EMH, après l'amélioration clinique, on constate une lymphocytose absolue, surtout durant les jours qui suivent le traitement antibiotique.

La numération plaquettaire et hématocrite décroît progressivement.

On constate une augmentation du taux sérique des transaminases hépatiques et moins fréquemment une augmentation du taux sérique de la bilirubine et une hépato-mégalie avec splénomégalie.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien révèle une pléocytose et une augmentation du taux de protéines.

Dans les cas d'EGH, les numérations normales de leucocytes ou leucocytoses sont fréquentes au cours de la deuxième semaine de l'évolution normale de la maladie même sans administrer de traitement.

L'Ehrlichia élude l'attaque du système immunitaire de l'hôte et une sorte d'infection persistante s'installe, pouvant se manifester tout au long de la vie du patient.

Il est absolument essentiel d'administrer un traitement antibiotique empirique avant d'avoir la confirmation des examens de laboratoire. Les médecins doivent suspecter une maladie rickettsiale chez tous les patients ayant séjourné dans une zone endémique et présentant des symptômes d'états grippaux à la fin du printemps ou en été : fièvre, céphalée et malaise pouvant durer deux ou trois jours après l'exposition supposée aux tiques (et plus particulièrement si cela s'accompagne d'une leucopénie ou thrombocytopénie, on doit suspecter une Ehrlichiose).

Les tests sérologiques disponibles sont :

- Immunofluorescence (IFA)
- Elisa
- Immunoblotting

Lorsqu'ils se présentent, seule une minorité de patients (29 %) développe des anticorps en réponse à Ehrlichia même lorsque des signes sévères sont évidents.

- le test Elisa des protéines déclenchant une recombinaison, associé à la technique de l'immunoblotting : la séroconversion par cette méthode est la meilleure confirmation pour les cas aigus étant donné que 39 % et 75 % des patients développeront respectivement des anticorps au cours de la première et seconde semaine de la maladie.
- Le PCR offre la méthode de détection directe la plus spécifique et sensible pour confirmer l'infection décelée chez le patient dans le prélèvement sanguin fait en phase

aiguë, avant d'entamer l'antibiothérapie. Chez certains patients confirmés par PCR, aucun anticorps ne parvient à se développer, pas même durant la convalescence, montrant ainsi que les tests sérologiques sont beaucoup moins sensibles que ce que l'on pourrait attendre.

- La recherche de morulas d'Ehrlichia dans les leucocytes est infructueuse, et elles sont rarement reconnues chez des patients en Europe.
- Certaines Ehrlichias ont été cultivées en culture cellulaire de cellules HL-60, non sans difficulté, et d'autres restent encore à cultiver.
- On peut observer des faux positifs chez des patients présentant :
 - d'autres infections par Ehrlichia
 - des maladies auto-immunes
 - des infections actives par le virus d'Epstein-Barr ;

Les tétracyclines en particulier la doxycycline sont les antibiotiques de choix.

La Rifampicine a démontré être une alternative efficace durant la gestation.

La majorité des patients voient leurs symptômes disparaître dès les premiers jours sous tétracycline et sans traitement presque tous récupèrent au bout de deux mois, ce qui ne signifie pas une guérison bactériologique.

Chez les animaux on augmente l'efficacité de la thérapie en combinant les tétracyclines avec imidocarbe dipropionate, avec en sus une efficacité en cas de co-infection avec la Babesia.

En général, *E. chaffeensis* et *E. phagocytophila* sont résistantes à la majorité des antibiotiques : Pénicilline et céphalosporines, Aminoglycosides, Macrolides, Chloranphenicol.

E. chaffeensis est en plus résistante aux fluoroquinolones in Vitro, alors que *E. Phagocytophila* peut être sensible à la trovafloxacin.

L'infection persistante due à Ehrlichia, même malgré le traitement est bien documentée dans l'ehrlichiose vétérinaire ; l'ehrlichiose humaine persistante chez les humains peut conduire à une réactivation ultérieure de l'infection ou affecter les défenses de l'hôte.

Lorsqu'il y a co-infection :

Les patients ne répondent pas bien à la thérapie spécialement aux autres antibiotiques que les tétracyclines.

Les résultats de la thérapie sont pires à cause de l'immunodépression due à la leucopénie persistante.

Les céphalées, les myalgies et la fatigue permanente semblent être en relation avec cette maladie, mais il est extrêmement difficile de les différencier des symptômes causés par *Borrelia Burgdorferi*.

Cette maladie peut avoir une présentation fulminante mais il existe des formes légères particulièrement quand d'autres organismes transmis par les tiques ont été transmis en même temps.

BIBLIOGRAPHIE :**Babesiosis**

Benezra D, Brown AE, Polsky B, et al. Babesiosis and infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1987;107:904.

Bonoan JT, Johnson DH, Cunha BA

Life-threatening babesiosis in an asplenic patient treated with exchange transfusion, azithromycin, and atovaquone.

Heart Lung (United States), Nov-Dec 1998, 27(6) p424-8

Boustani M, Gelfand J: Babesiosis. In: *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22: 611-615.

Boustani M, Lepore T: Acute respiratory failure in patients treated for Babesiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;

149: 1689-1691.

Brasseur P, Lecoublet S, Kapel N: Quinine in the treatment of *Babesia divergens* infections in humans. *Eur J Clin*

Microbiol Infect Dis 1996; 15: 840-841

Brasseur P, Lecoublet S, Kapel N, et al.

In vitro evaluation of drug susceptibilities of *Babesia divergens* isolates.

Antimicrob Agents Chemother (United States), Apr 1998, 42(4) p818-20

Cahill KM, Benach JL, Reich LM, et al. Red cell exchange: treatment of babesiosis in a splenectomized patient. *Transfusion* 1981; 21:193-8.

Burrascano J.: diagnostic hints and treatment guidelines for lyme and other tick borne illnesses.

Denes E, Rogez JP, Darde ML, et al.

Management of *Babesia divergens* babesiosis without a complete course of quinine treatment.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (Germany), Sep 1999, 18(9) p672-3

Dorman SE, Cannon ME, Telford SR 3rd, et al.

Fulminant babesiosis treated with clindamycin, quinine, and whole-blood exchange transfusion.

Transfusion (United States), Mar 2000, 40(3) p375-80

Evenson DA, Perry E, Kloster B, et al.

Therapeutic apheresis for babesiosis.

J Clin Apheresis (United States), 1998, 13(1) p32-6

Falagas ME. Klempner MS.

Department of Medicine, New England Medical Center, Boston, Massachusetts

02111, USA. Babesiosis in patients with AIDS: a chronic infection presenting as fever of unknown origin. *Clinical Infectious Diseases*. 22(5):809-12, 1996 May

Francioli PB, Keithly JS, Jones TC, Brandstetter RD, Wolf DJ. Response of babesiosis to pentamidine therapy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 326-30. Gupta P, Hurley RW, Helseth PH:

Pancytopenia due to

hemophagocytic syndrome as the presenting manifestation of babesiosis. *Am J Hematol* 1995 Sep; 50(1): 60-2.

Gelfand JA. *Babesia*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and*

practice of infectious diseases. 4th ed., Vol 2. New York: Churchill Livingstone, 1995:2497-500

Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, Goff WL, Mathiesen DA, Taylor PW, Eberhard ML.

Gorenflot A, Moubri K, Precigout E, et al.

Human babesiosis.

Ann Trop Med Parasitol (England), Jun 1998, 92(4) p489-501

Gorenflot AF. A fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. *Ann Intern Med*. 124:643-50, 1996

Herwaldt B, Persing DH, Precigout EA, Goff WL, Mathiesen DA, Taylor PW, Eberhard ML, Gorenflot AF. A

fatal case of babesiosis in Missouri: identification of another piroplasm that infects humans. *Ann Intern Med* 1996 Apr 1;124(7):643-50

Horowitz M, Coletta F, Fein A: Delayed onset adult respiratory distress syndrome in Babesiosis. *Chest* 1994; 106:

1299-1301.

Krause P, Telford S, Pollack R: Babesiosis: An underdiagnosed disease of children. *Pediatrics* 1992; 89: 1045-

1048.

Horowitz R.: Mefloquine and Artemesia: A Prospective Trial of Combination

Therapy in Chronic Babesiosis. 13th International Scientific Conference on Lyme Disease & Other Tick-Borne Disorders Emphasis: Pediatrics & New Research March 24-26, 2000 Hartford Marriott Farmington, CT, USA

Krause P, Telford S, Spielman A: Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for increased severity and

duration of illness. JAMA 1996; 275: 1657-1660.

Krause PJ, Lepore T, Sikand VK, et al.

Atovaquone and Azithromycin for the Treatment of Babesiosis. [Record Supplied By Publisher]

N Engl J Med (United States), Nov 16 2000, 343(20) p1454-1458

Krause PJ, Telford S, Ryan R, et al. Diagnosis of babesiosis: Evaluation of a serologic test for the detection of

Babesia microti antibody. 1994; J Infect Dis 169:923-926. Krause PJ, Telford S, Spielman A, et al.

Treatment of

babesiosis: comparison of atovaquone and azithromycin with clindamycin and quinine. In: Program and abstracts

of the 46th Annual Meeting of the American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Lake Buena Vista, Fla.,

December 7-11, 1997. Northbrook, Ill.: American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1997:247. abstrac

Krause et al. JAMA 275:1657-60 (1996); *SR Telford III et al.* PNAS 93:6209-14 (1996).

Krause PJ, Spielman A, Telford SR 3rd, et al. Persistent parasitemia after acute babesiosis.

N Engl J Med (United States), Jul 16 1998, 339(3) p160-5

Jacoby GA, Hunt JV, Kosinski KS, et al. Treatment of transfusion-transmitted babesiosis by exchange transfusion.

N Engl J Med 1980; 303:1098-100.

Marley SE, Eberhard ML, Steurer FJ, et al.

Evaluation of selected antiprotozoal drugs in the *Babesia microti*-hamster model.

Antimicrob Agents Chemother (United States), Jan 1997, 41(1) p91-4

Marsaudon E, Camenen J, Testou D, Bourree P, Samson P, Luneau F. [*Babesia canis* human babesiosis

causing a 40-day anuria]. Ann Med Interne (Paris) 1995;146(6):451-2

Miller LH, Neva FA, and Gill F. Failure of chloroquine in human babesiosis (*Babesia microti*):

case report and chemotherapeutic trials in hamsters. Ann Intern Med 1978; 88:200-2.

Perdrizet GA, Olson NH, Krause PJ, et al.

Babesiosis in a renal transplant recipient acquired through blood transfusion.

Transplantation (United States), Jul 15 2000, 70(1) p205-8

Persing DH, Herwaldt BL, Glaser C: Infection with a babesia-like organism in northern California. N Engl J Med

1995 Feb 2; 332(5): 298-303.

Pruthi RK, Marshall WF, Wiltsie JC, Persing DH. Human babesiosis. Mayo Clinic

Proceedings. 70(9):853-62, 1995

Quick RE, Herwaldt BL, Thomford JW, Garnett ME, Eberhard ML, Wilson M, Spach DH, Dickerson JW,

Telford SR 3rd, Steingart KR, et al. Babesiosis in Washington State: a new species of *Babesia*? Ann Intern

Med 1993 Aug 15;119(4):284-90

Raoult D, Soulayrol L, Toga B, et al. Babesiosis, pentamidine and cotrimazole. Ann Intern Med 1987;107:944.

Rosner F, Zarrabi MH, Benach JL, Habichi GS. Babesiosis in splenectomized adults: a review of 22 reported cases. Am J Med 1984; 76:696-701

Rowin KS, Tanowitz HB, Wittner M. Therapy of experimental babesiosis. Ann Intern Med 1982;97:556.

Rosenbaum GS, Johnson DH, Cunha BA. Atypical lymphocytosis in babesiosis. Clin Infect Dis 1995; 20:203-4

Ruebush TK, 2d, Cassaday PB, Marsh HJ, et al. Human babesiosis on Nantucket Island: clinical features. Ann Intern Med 1977; 86:6-9.

Ruebush TK, 2d, Contacos PG, Steck EA. Chemotherapy of *Babesia microti* infections in mongolian jirds. Antimicrob Agents Chemother 1980; 18: 289-91.

Ruebush TK, 2d, Rubin RH, Wolpow ER, Cassaday PB, Schultz MG. Neurologic

complications following the treatment of human *Babesia microti* infection with diminazene aceturate. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 184-9. *microti* infections in mongolian jirds. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 289-91.

Ruebush TK, 2d, Rubin RH, Wolpow ER, Cassady PB, Schultz MG. Neurologic complications following the treatment of human *Babesia microti* infection with diminazene aceturate. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 184-9.

Slovut D, Benedetti E, Mata A: Babesiosis and hemophagocytic syndrome in an asplenic renal transplant recipient. *Transplantation* 1996; 62: 537-545.

Smith T, Kilbourne FL. Investigation into the nature, causation, and prevention of Texas or south cattle fever. *USDA Industry Bulletin* 1893;1:1.

Spielman A, Wilson ML, Levine JF, Piesman J. Ecology of *Ixodes dammini*-borne human babesiosis and Lyme disease. *Annual Review of Entomology* 1985;30:439.

Spielman A. Human babesiosis on Nantucket Island: transmission by nymphal *Ixodes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1986;25:784.

Weiss LM, Wittner M, Wasserman S, et al. Efficacy of azithromycin for treating *Babesia microti* infection in the hamster model. *J Infect Dis* 1993;168:1289.

Wittner M, Lederman J, Tanowitz HB, Rosenbaum GS, Weiss LM. Atovaquone in the treatment of *Babesia microti* infections in hamsters. *Am J Trop Med Hyg* 1996;55:219-22.

Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982;96:601. Wittner M, Rowin KS, Tanowitz HB, et al. Successful chemotherapy of transfusion babesiosis. *Ann Intern Med* 1982; 96:601-4.

Canine babesiosis by Lobetti R (1998). *Compendium for Cont. Ed.* 20(4) 418 Chapters 28 (Ehrlichiosis) and 77 (Babesiosis) "Infectious Diseases of the Dog and Cat" 2nd ed (1998), WB Saunders.