

Tularémie

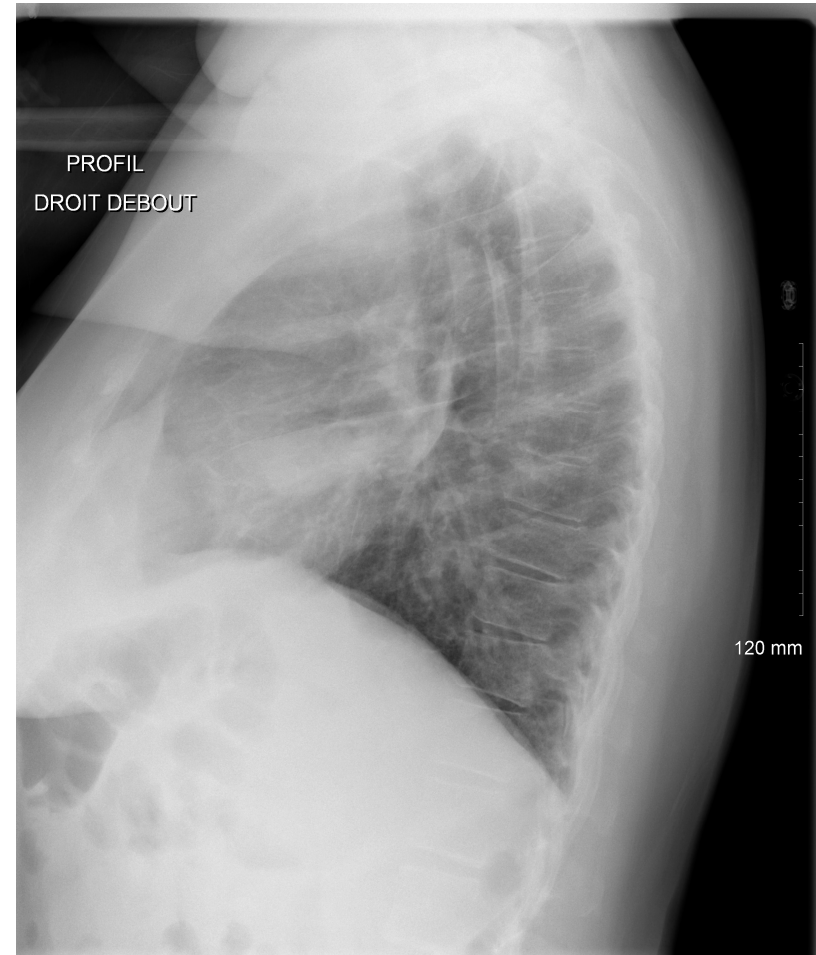
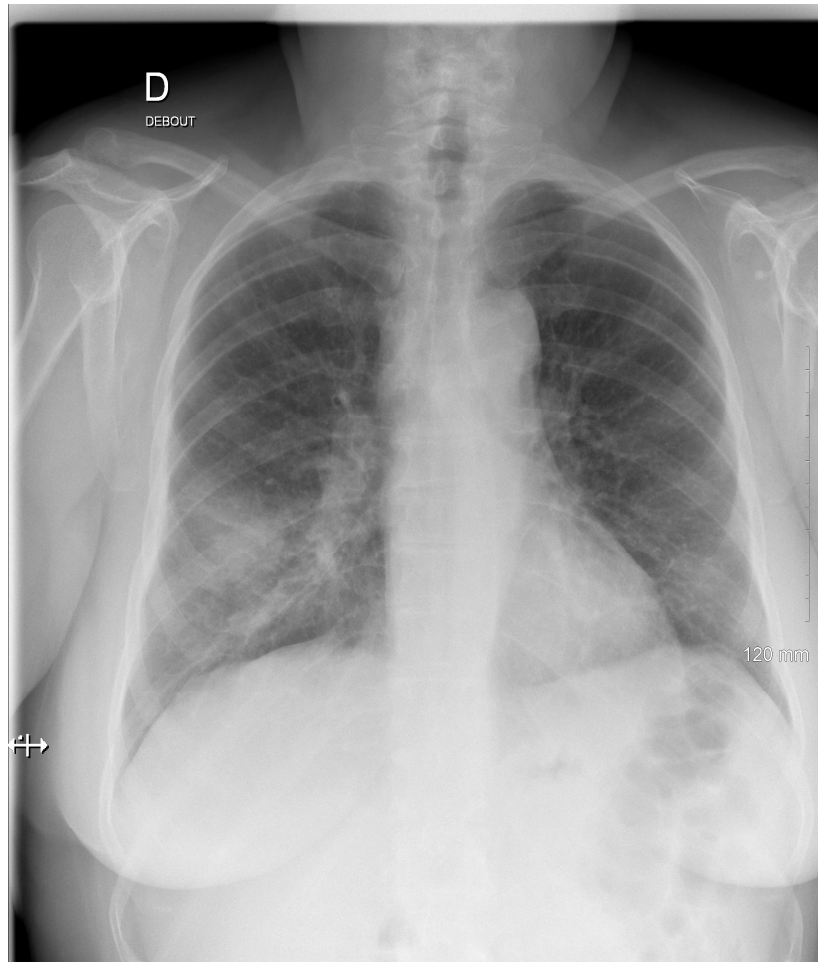
Madame C...60 ans

- Aucun antécédent particulier sauf tabagisme ++
32 PA
- Vit à la campagne, ancienne secrétaire médicale,
pas de notion de contagé, pas de notion de
voyage, aucun animal à domicile, vaccinations OK
- 8/04/2015 otalgie droite
 - Amoxicilline + acide clavulanique
- 11/04/2015 otalgie bilatérale
 - + prednisolone 60 mg/j et paracétamol + codéïne

Madame C...60 ans

- NFS : leucocytes 6100/ mm³ dont 4960 PNN, Hb 14,2 g/dl, plaquettes 130 000/mm³.
- CRP 186 mg
- ALAT 100 UI/L (N<50), ASAT 74 UI/L (N<50)
- Créatinine 55 µmol/l (clairance 98 ml/mn)

Madame C...60 ans



1- Quel bilan complémentaire envisagez – vous ??

- A. Agénuries de pneumocoque et *Legionella* ?
- B. ECBC ?
- C. Hémocultures ?
- D. PL ?
- E. Sérologie de *Mycoplasma pneumoniae* ?

1- Quel bilan complémentaire envisagez – vous ?

- Hémodocultures négatives
- PL :
 - liquide clair, <1 eb/mm³ et < 1 hématie/mm³
 - Proteinorachie 0,20 g/l; glycorachie 0,70 g/l (glycémie 1,25 g/l); acide lactique 2 mmol/l, chlore 115 mmol/l.
- Agénuries pneumocoque et *Legionella* négatives
- Sérologie fièvre Q en cours

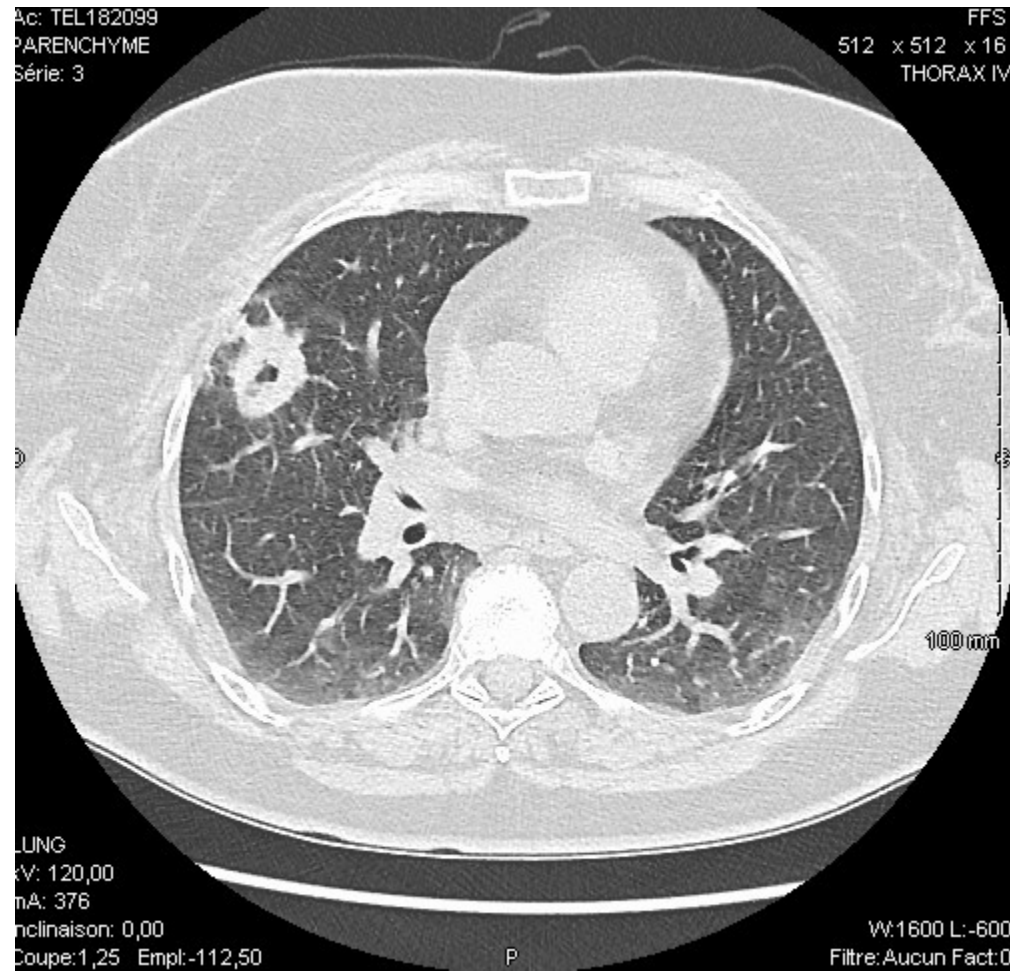
2- Quel traitement proposez vous devant cette pneumonie droite d'allure atypique?

- A. Lévofoxacine
- B. Clarithromycine
- C. Doxycycline
- D. Ceftriaxone
- E. pristinamycine

2- Quel traitement proposez vous devant cette pneumonie droite d'allure atypique?

- Échec d' un traitement par amoxicilline – acide clavulanique
- Clarithromycine, lévofloxacine et doxycycline « acceptables »
- Aucun argument en faveur d'une légionellose
- Doxycycline 100 mg x 2 / j / 2 semaines
- Apyrexie rapide et amélioration de l'état général

Bilan à 1 mois



Explorations complémentaires ?

- Examen cytobactériologiques des crachats x 3
- Fibroscopie + LBA
 - 440 leucocytes / ml dont 70% de macrophages et 30% de lymphocytes
 - Examen direct :
 - rares diplocoques à G+ et rares BGN
 - recherche de BAAR négative

CAT ?

- 18-FDG-Tep-TDM
 - masse excavée hypermétabolique + nodule satellite
 - Niveau métabolique modéré (suv max 5,7)
- Lobectomie moyenne + curage ganglionnaire 07/2015

Exérèse complète de 2 foyers granulomateux épithélio-gigantocellulaires apparaissant plus pyo épithélioïdes que tuberculoïdes. Cet aspect peut également s'accorder avec une nocardiose ou "une maladie des griffes du chat", et doit être confronté aux données bactériologiques.

Un ganglion n° 11 montre également une lésion spécifique caséiforme.

Au total, inflammation spécifique tuberculoïde.



3- Parmi les pathogènes suivants quels sont ceux qui peuvent être associés à une réaction granulomateuse ?

A. *Mycobacterium abscessus*

B. *Coxiella burnetti*

C. *Histoplasma capsulatum*

D. *Bartonella henselae*

E. *Francisella tularensis*

Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries

Table 1 Incidence of various causes of granulomatous lung disease in lung biopsies and resections

	No of cases (%)		
	USA (n = 200)	Non-US (n = 300)	Total (n = 500)
Specific diagnoses	133 (67)	157 (52)	290 (58)
Sarcoidosis	61 (31)	75 (25)	136 (27)
Infection	Mukhopadhyay,	70 (23)	125 (25)
Hypersensitivity pneumonitis (EAA)	11 (5)	6 (2)	17 (3.4)
Wegener granulomatosis	2 (1)	3 (1)	5 (1.0)
Aspiration pneumonia	2 (1)	0 (0)	2 (0.4)
Lymphoma or LIP	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (0.4)
Churg—Strauss syndrome	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.2)
ANCA-associated disease*	1 (0.5)	0 (0)	1 (0.2)
Rheumatoid nodule	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.2)
Unknown aetiology	67 (33)	143 (48)	210 (42)

*ANCA-positive disease that did not fit with either Wegener granulomatosis or Churg—Strauss syndrome.

ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; EAA, extrinsic allergic alveolitis; LIP, lymphoid interstitial pneumonia.

(Mukhopadhyay S et al, *J Clin Pathol* 2012;65:51-7)

Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries

Table 4 Variation in frequency of specific granulomatous infections in different geographical locations

	USA (n = 55)	non-US (n = 70)	Total (n = 125)
Mycobacteria	16	56	72
<i>M tuberculosis</i>	1	27	28
Non-tuberculous mycobacteria	13	8	21
Mycobacteria, unknown type*	2	21	23
Fungi	38	13	51
<i>Histoplasma</i>	18	0	18
<i>Coccidioides</i>	13	0	13
<i>Cryptococcus</i>	4	2	6
<i>Paracoccidioides</i>	0	6	6
<i>Aspergillus</i>	0	4	4
<i>Pneumocystis</i>	2	0	2
Fungal organisms, unclassifiable	1	1	2
Two organisms	1	1	2

*Mycobacteria identified by acid-fast stains on histological specimens but not speciated because cultures were negative or not performed.

(Mukhopadhyay S et al, *J Clin Pathol* 2012;65:51-7)

Causes of pulmonary granulomas: a retrospective study of 500 cases from seven countries

- Sarcoïdose et infections = principales causes de granulomes pulmonaires
- USA : champignons > mycobactéries aux
- Autres régions : mycobactéries > champignons
- Pas de diagnostic étiologique dans > 1/3 des cas

Etiologies infectieuses des granulomes

- Granulomes tuberculoïdes
 - *M. tuberculosis*
 - Lèpre
 - Mycobactéries atypiques
- Granulomes pyo épithélioïdes
 - Maladie de whipple, *Chlamydia*, *Yersinia*, *Bartonella*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*..
 - Mycoses: histoplasmosse, cryptococcose
 - Parasitoses : echinococcose (après rupture de kyste)

3- Parmi les pathogènes suivants quels sont ceux qui peuvent être associés à une réaction granulomateuse ?

A. Mycobacterium abscessus

B. Coxiella burnetti

C. Histoplasma capsulatum

D. Bartonella henselae

E. Francisella tularensis

Réponse : A, B, C, D, E

Tularémie

- PCR +
- *Francisella tularensis* sp *holarctica*

4- Quels sont les antibiotiques potentiellement actifs vis-à-vis de *F. tularensis* ?

- A. Amoxicilline – acide clavulanique
- B. Levofloxacinine
- C. Doxycycline
- D. TMP-SMZ
- E. Gentamicine

Traitement (1)

- 3 classes d'antibiotiques + AMM
 - Aminosides, tétracyclines, chloramphénicol
- Données microbiologiques et animales + données cliniques
 - FQ
 - TMP-SMZ activité modérée
 - Rifampicine
 - Macrolides
 - Azithromycine et télithromycine > érythromycine
 - *F. tularensis holarctica* résistant

Traitement (2)

- Résistance bactérienne aux antibiotiques
 - Pas de résistance identifiée au cours d'infections
 - Données expérimentales suggère l'acquisition possible de résistance aux FQ (passages successifs)
- Echecs thérapeutiques liés au retard du traitement

	Dosage in adults	Dosage in children	Duration	Comment
Ciprofloxacin	500-0 mg orally, twice daily	10-0-15-0 mg/kg orally, twice daily	2 weeks	Has been used successfully in children aged 1-10 years ¹⁴⁵
Levofloxacin	500-0 mg orally, once a day	Not recommended	2 weeks	..
Doxycycline	100-0 mg orally, twice daily	2-2 mg/kg orally twice daily	3 weeks	Preferably should be avoided in children younger than 8 years
Gentamicin	5-0 mg/kg intravenously in one or two doses	2-5 mg/kg intravenously three times daily	10 days	Use in children* with severe forms of tularaemia, with or without ciprofloxacin

*Gentamicin is preferred to tetracyclines and fluoroquinolones in children younger than 8 years because of potential side effects.

Table 3: Frequently used antibiotic treatment regimens for tularaemia in Europe¹⁴⁶

Traitement (3)

- Rechutes
 - 25%
 - Indépendant de la molécule (FQ ou tétracycline)
 - Indépendant de la forme clinique
 - tétracyclines > FQ
- Formes simples
 - FQ ou tétracyclines
 - + (streptomycine ou) gentamicine si forme sévère
- Femme enceinte : kétolide, azithromycine ?
Gentamicine ?
- Durée = 2 à 3 semaines

4- Quels sont les antibiotiques potentiellement actifs vis-à-vis de *F. tularensis* ?

- A. Amoxicilline – acide clavulanique
- B. Levofloxacinine
- C. Doxycycline
- D. TMP-SMZ
- E. Gentamicine

Réponse C, E (+ B)

FQ et macrolides quelques données cliniques

À propos de la tularémie

Introduction

- *Francisella tularensis*
- Coccobacille à Gram négatif
- George Mac Coy et Charles Chapin, 1912, Tulare county, California
- Transmission par les arthropodes
 - Francis 1919
 - Agent de la « deer fly fever »
- Epidémiologie « évolutive »
- Agent potentiel de bioterrorisme

Données microbiologiques

- Genre *Francisella*, 7 espèces
- *Francisella tularensis*, 4 sous espèces
 - Une des bactéries les + virulentes
 - Croissance intra cellulaire
 - macrophages, hépatocytes, cellules épithéliales
 - échappe au phagolysosome, multiplication dans le cytosol
 - pas de réaction proinflammatoire, peu d'immunité

Données microbiologiques

- 2 sous espèces « majeures » ++
 - *F. tularensis* subsp *tularensis* (type A)
 - 2 sous types AI (Ala et Alb) et AII
 - Virulence ++
 - Amérique du Nord ± Europe de l' Est
 - *F. tularensis* subsp *holarctica* (type B)
 - Formes moins sévères
 - Amérique du Nord, **Europe**
- 2 autres sous espèces
 - *F. tularensis* subsp *mediasiatica*
 - Asie centrale
 - *F. tularensis* subsp *novicida*
 - Amérique du Nord, Australie et Thaïlande
- FLEs
 - *Francisella*-like endosymbionts
 - Pathogénicité chez l' homme ??

Données épidémiologiques (1)

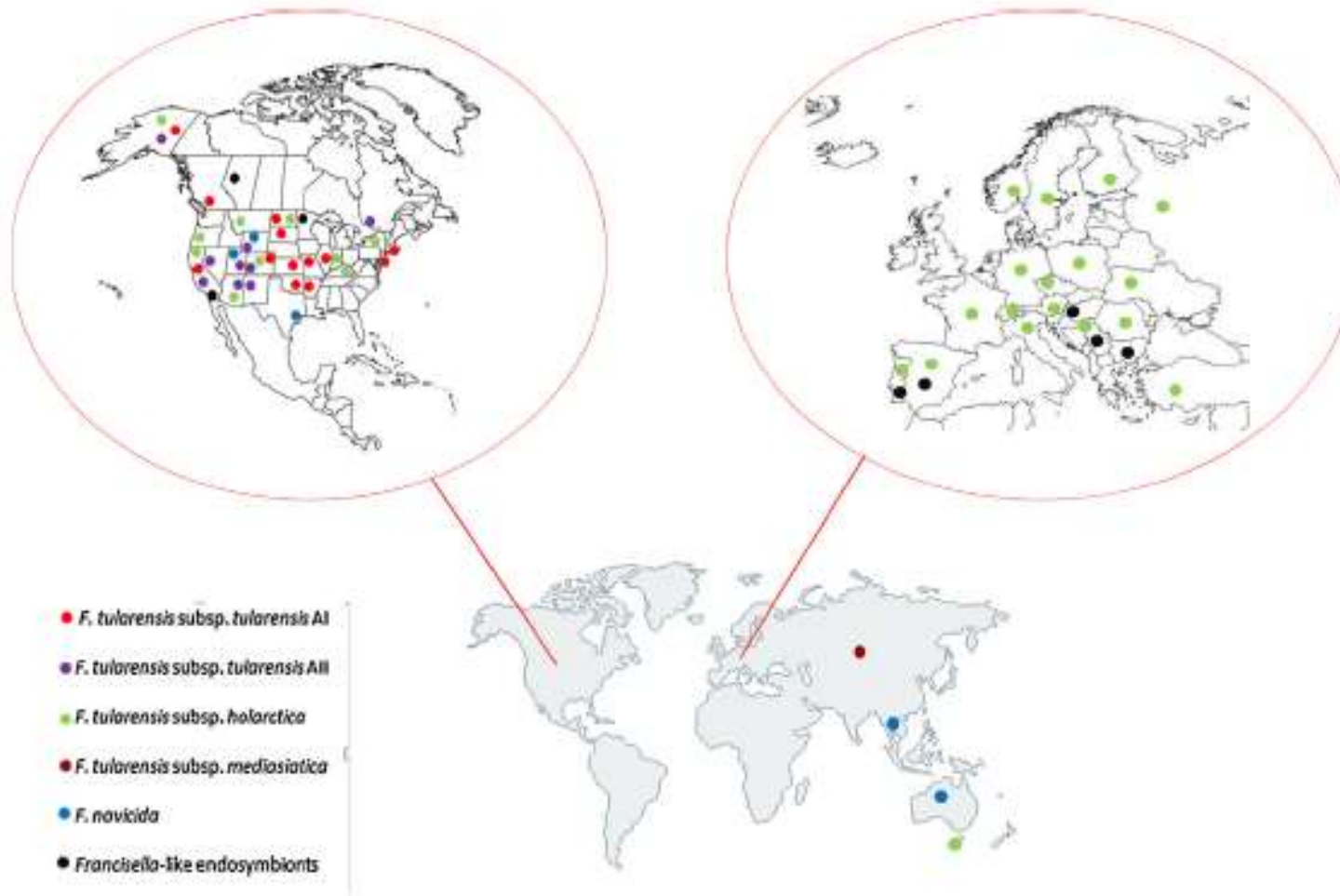


Fig. 1. Phylogeography of *F. tularensis* and Francisella-like endosymbionts.

(Carvalho CL et al CIMID 2014;37:85-96)

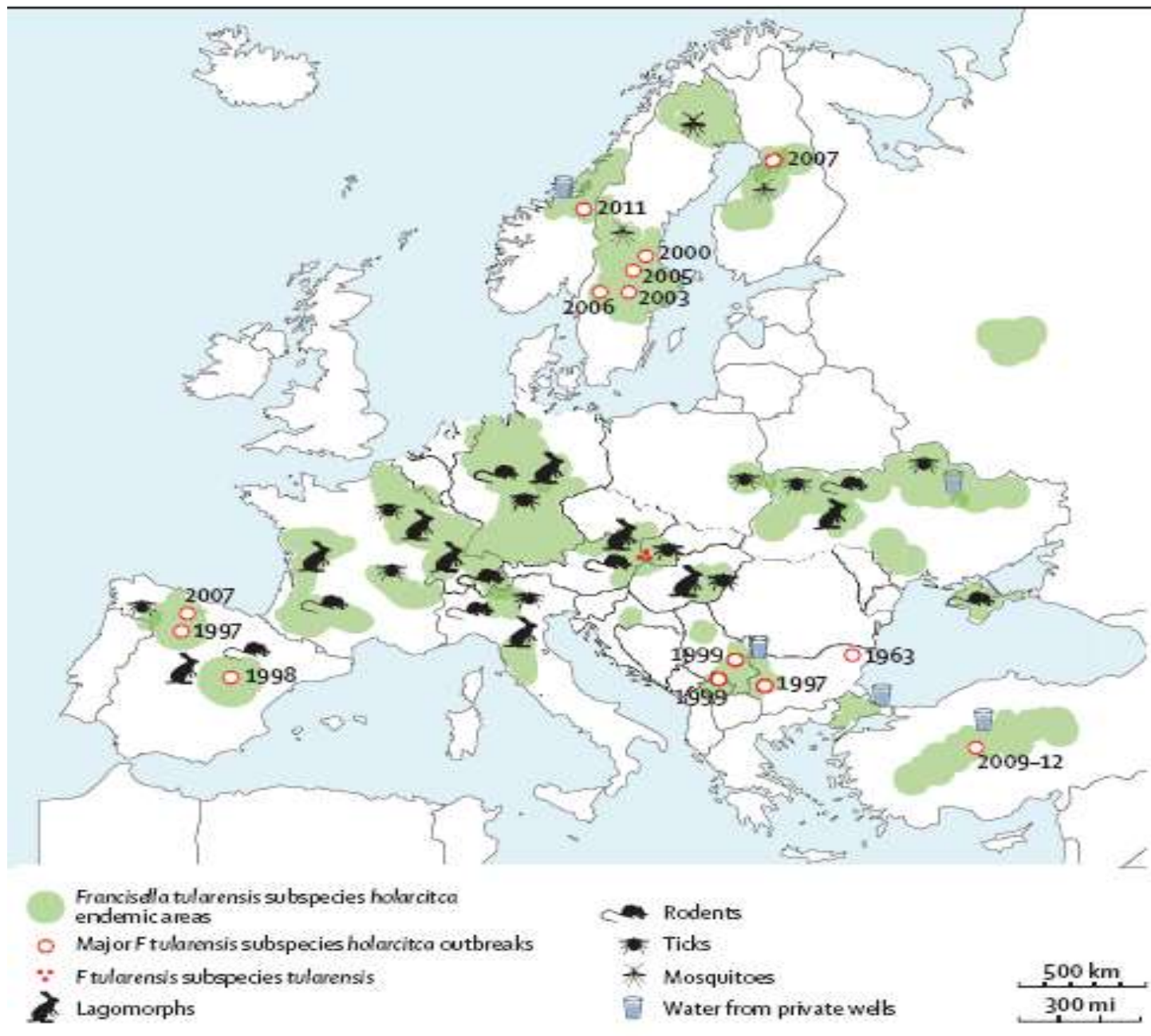


Figure 2: Endemic areas and main outbreaks reported in the literature in Europe, with the main sources of human infections for selected countries

(Maurin M Lancet Infect Dis 2016;16:113-24)

Données épidémiologiques (2)

- Réservoirs = animaux porteurs de *F. tularensis*
 - Lagomorphes et rongeurs ++
 - Insectivores, carnivores, ongulés, marsupiaux, oiseaux, amphibiens, poissons, invertébrés
- Arthropodes vecteurs potentiels (contaminés)
 - Tiques
 - Dermacentor = seul vecteur démontré chez l'homme
 - Moustiques (Aedes, Culex, Anophèle...)
 - Suède et Finlande
 - Mouches
 - États de l'Ouest des USA
 - Rôle ++ dans la dissémination

Données épidémiologiques (3)

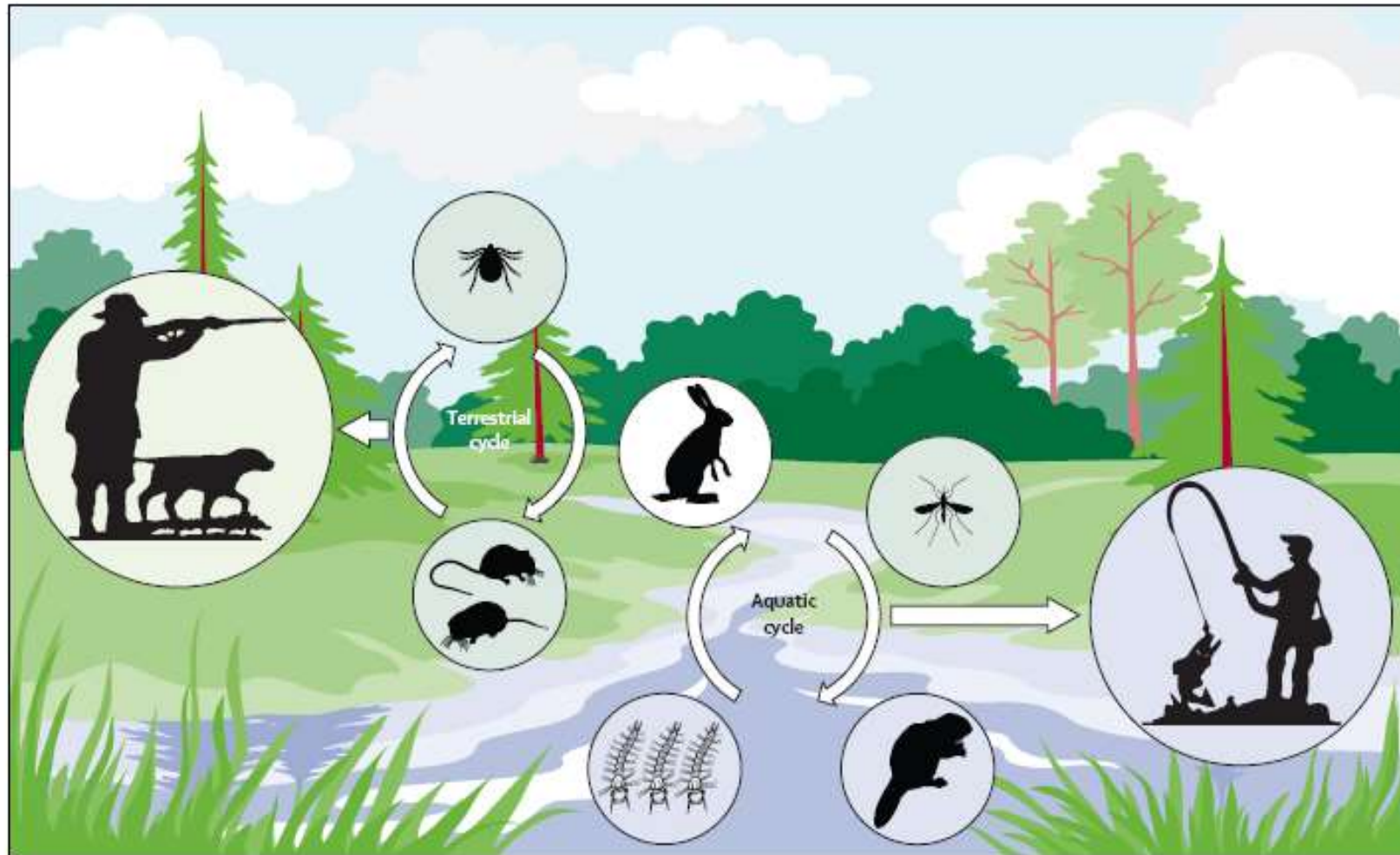


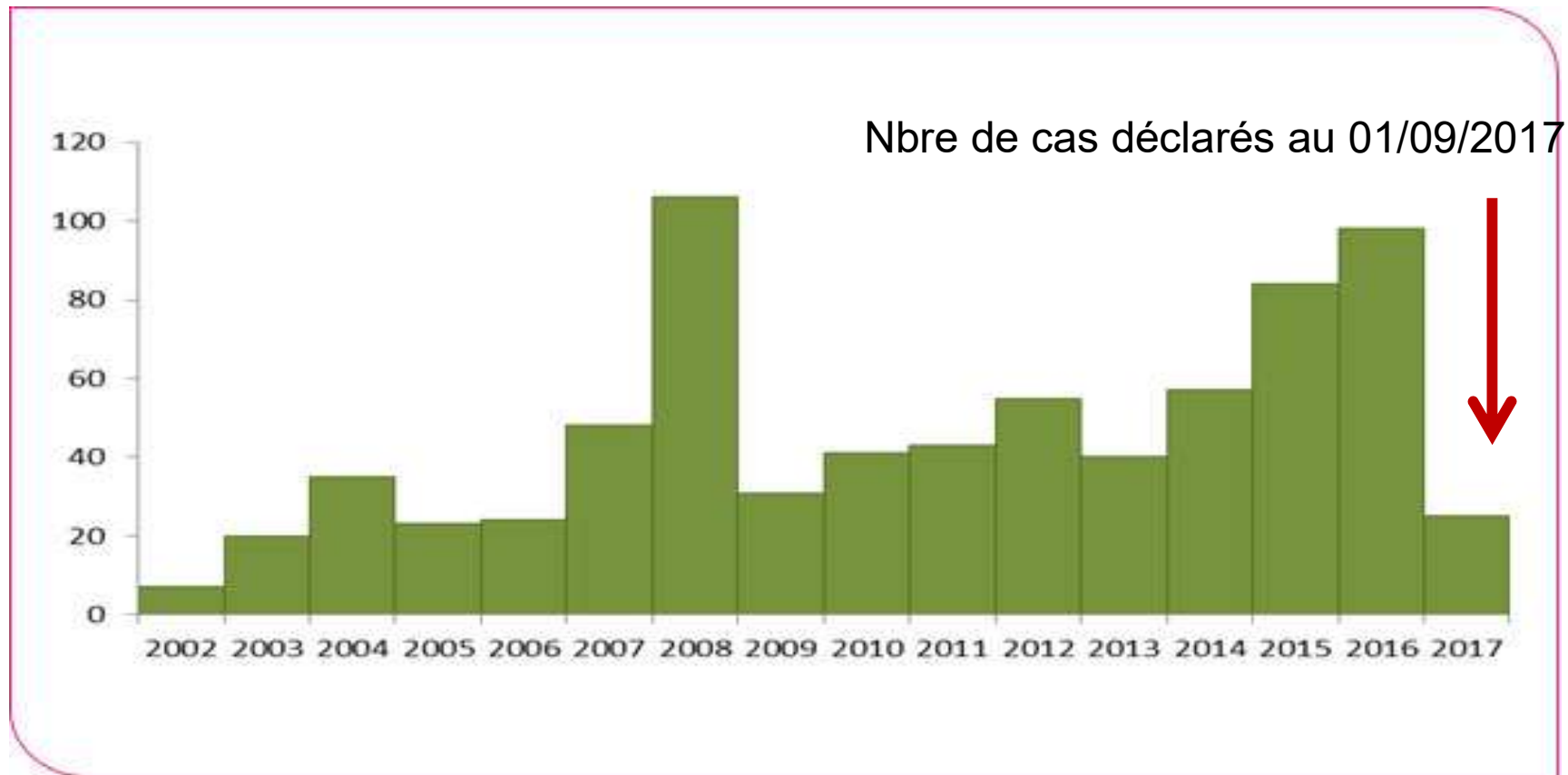
Figure 1: The two main life cycles—terrestrial and aquatic—of *Francisella tularensis* in Europe

Ticks and rodents are reservoir hosts in the terrestrial cycle. Lagomorphs, mosquitoes, mosquito larvae, and rodents are reservoirs in the aquatic cycle.

Données épidémiologiques (4)

- Modes de contamination
 - Directe : contact avec la chair d' un animal infecté
 - Europe Centrale et de l' Ouest
 - Piquêre d' arthropode
 - Présence +++ de vecteurs et hôtes
 - USA, Suède, Finlande et Russie
 - Eau et environnement :
 - Ingestion d' eau ou de nourriture contaminée
 - Inhalation d' aérosols contaminés
- Maladie « saisonnière »
 - Hiver : chasseur
 - Saison chaude : enfants et femmes, piquêres d' arthropodes
 - Conditions socioéconomiques défavorables : formes oropharyngées
 - Contamination digestive : ID et sujet âgé, formes pseudotypiques
- Résistance ++ dans l' environnement
- Pas de transmission interhumaine

Données épidémiologiques en France (5)

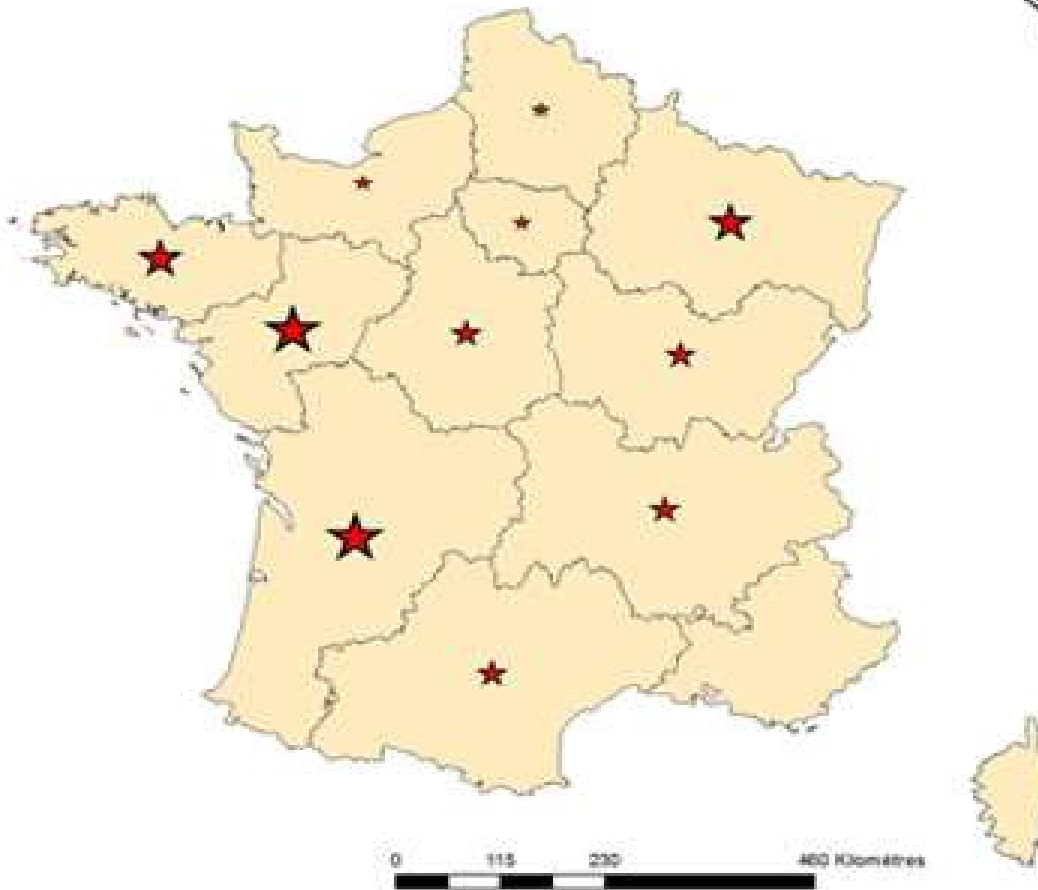


Données épidémiologiques (6) France 2016

- 99 cas, 73 H, âge médian 48 ans (2-86)
- 43 formes ganglionnaires, 25 formes ulcéro-ganglionnaires, 13 formes typhoïdiques, 10 formes pleuropulmonaires, 6 formes oro-pharyngées et 2 formes oculaires.
- 40 cas hospitalisés (40%)
- Contacts :
 - Lièvre 32%, sanglier 4%, lapin 6%, cervidés 4%

Données épidémiologiques (7)

France 2016



Données épidémiologiques (8) USA 2001 - 2010

- 1208 cas déclarés
 - 64% confirmés, 35% possibles
- Incidence annuelle 0.041 cas / 100000
- Incidence + élevée chez enfant 5-9 ans et hommes > 55 ans
- Âge médian 39 ans (1-92)
- 77% des cas Mai à Septembre
- Cas rapportés dans 47 états, six états = 59% des cas

Données épidémiologiques (9)

Espagne

- 2 épidémies 1997 – 1998 et 2007 – 2008
- > 1000 cas
- Analyse génotypique des souches
 - identité des souches
 - génotype largement répandu en Europe de l'Ouest et Centrale
 - pas d'introduction de nouveau clone
 - persistance de réservoirs

(Ariza-Miguel J et al Emerg Infect Dis 2014;20:754-61)

Données cliniques (1)

- Six formes cliniques principales selon mode d'exposition
- Inoculation par voie cutanée ou muqueuse
 - Forme ulcéro ganglionnaire
 - FDR : piqûres de moustiques et activités agricoles
 - Forme ganglionnaire (sans ulcération)
 - Forme oculo ganglionnaire (conjonctivite + adénopathies locorégionales)
 - Contamination conjonctivale

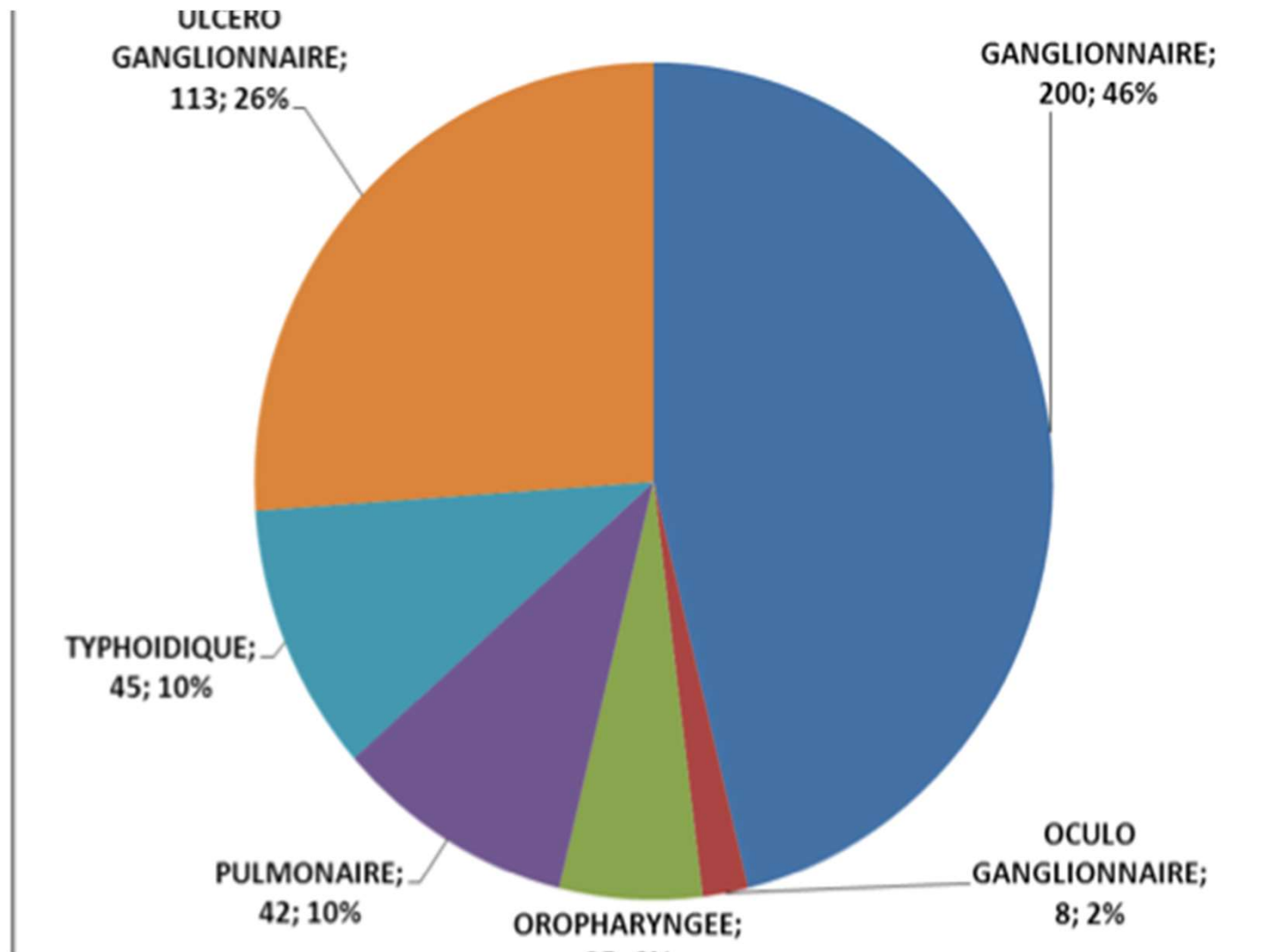
Données cliniques (2)

- Inoculation par voie digestive
 - Forme oropharyngée : pharyngite chronique et adénopathies locorégionales
- Inoculation par inhalation d'aérosols contaminés
 - Pneumonie
 - FDR = exposition poussière de foin
- Quelque soit le mode de contamination
 - Forme systémique

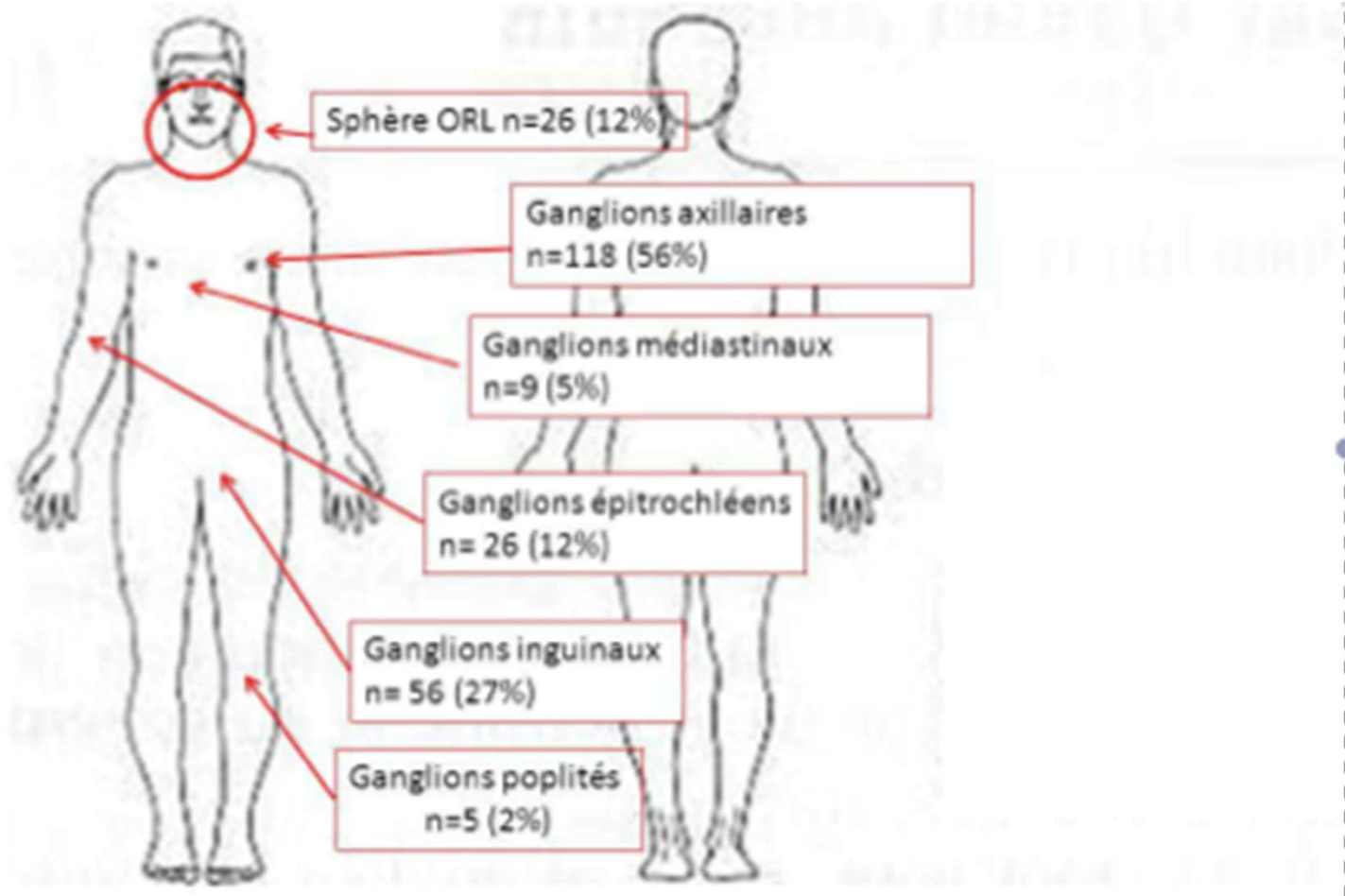
Données cliniques (3)

- Incubation 3 à 5 j (maxi 2 semaines)
- Syndrome pseudo grippal initial
- Adénopathies localisées = signe le + fréquent
 - Axillaire ++ (24 à 30%)
 - Inguinale (12 à 23%)
 - Sous mandibulaire
 - Cervicale
 - Médiastinale, pre auriculaire, épitrochléenne

Données cliniques (4) France 2002 - 2012



Localisations ganglionnaires (5)



Formes pulmonaires (6)

F. tularensis subsp *tularensis*

Tableau 1 : fréquence des signes cliniques (N=15), cas groupés de tularémie, Vendée, août 2004

Signes cliniques	Nombre de malades	%
Céphalées	15	100 %
Fièvre	15	100 %
Asthénie	14	93 %
Myalgie	12	80 %
Arthralgie	11	73 %
Gêne respiratoire	8	53 %
Pharyngite/maux de gorge	5	33 %
Toux	4	27 %
Douleurs thoraciques	4	27 %
Douleurs abdominales	3	20 %
Vomissements	1	7 %

Complications (7)

- Neurologiques :
 - Encéphalite : France 2002 – 2012 n=3 (0.9%)
- Erythème noueux n=3
- Ptosis
- Complications infectieuses loco régionales
 - Suppuration ganglionnaire locale
 - Abscess amygdalien ou parotidien
 - Otite, mastoidite, aortite, dermohypodermite
- Autres :
 - Syndrome coronarien aigu, fibrillation atriale
 - Insuffisance respiratoire aiguë
 - Insuffisance rénale aiguë
 - FUO

(Maurin M et al Clin Infect Dis 2011;53:e133-41)

Pronostic

- Hospitalisation 43%
- Mortalité
 - < 1% en Europe
 - 3% aux USA
 - Jusqu' à 30% formes pulmonaires
 - Selon génotype (*F. tularensis tularensis* : 4% A1b / 24% A1a, 7% B)

Diagnostic (1)

- Contexte épidémiologique
- Sérologie (IFI)
 - 1 à 2 semaines
 - Persistance plusieurs mois
 - Très bonne spécificité (*Brucella*)
- Isolement en culture *F. tularensis* < 10%
 - Sang, ADP, peau
 - Conditions spécifiques +++

Diagnostic (2)

- MaldiTof
- PCR
- PCR multiplex
- Pneumonie « pseudo tuberculeuse »

Prévention

- Vaccin vivant atténué non utilisé
 - Risque de réversion
- Autres vaccins en cours de développement
- Précautions vis-à-vis des vecteurs
- Antibioprophylaxie / ciprofloxacine post exposition (labo ++)

Conclusion

- Maladie endémique en Europe
 - Émergente ? Espagne
- Diagnostic étiologique des « granulomes »
- Contexte épidémiologique à rechercher +++
- « Test thérapeutique » / doxycycline...