

Tularémie

Pathogène :

Francisella tularensis : coccobacille Gram négatif, intracellulaire facultatif, aérobic strict, capsulé. Deux sous-espèces pathogènes pour l'homme : *Francisella tularensis* subsp *tularensis* (type A) et *Francisella tularensis* subsp *holarctica* (type B). Les souches de type A sont retrouvées en Amérique du Nord, et les souches de type B dans tout l'hémisphère nord et notamment en Europe (très rares souches de type B identifiées en Australie).

Epidémiologie :

- ❖ Zones géographiques : zones rurales de l'hémisphère nord. Doublement du nombre de cas en France (plus de 100 cas/ an en moyenne depuis 2018).
- ❖ Hôte :
 - Réservoir/Vecteurs/Zoonose : Animaux vertébrés et invertébrés : lagomorphes (lièvres, lapins sauvages) et divers rongeurs (campagnol, souris, écureuil, castor, hamster, rat musqué). Occasionnellement de nombreux autres animaux sauvages ou domestiques peuvent être infectés comme les caprins, chats ... Les arthropodes (ex : tiques *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus*, moustiques *Aedes cinereus* en Suède, Norvège mais pas en France...) peuvent être contaminés par *F. tularensis* (via l'environnement dont l'eau contaminée, via les animaux contaminés) et responsable d'une transmission humaine.
 - Réservoir environnemental : eaux et sols contaminés dans lesquels *F. tularensis* peut survivre plusieurs mois.
- ❖ Exposition-transmission :
 - inoculation par contact direct avec les animaux atteints (pelage souillé par les déjections d'arthropodes),
 - inoculation vectorielle par morsure d'arthropodes : tiques (pic d'incidence de juin à août), moustiques (principalement en Norvège, Finlande et Suède en Europe mais non décrit en France)
 - ingestion de viande contaminée insuffisamment cuite
 - ingestion d'eau contaminée
 - contamination par le sol : par inoculation cutanée (travaux de jardinage, travaux agricoles...)
 - aérosolisation de poussières/microgouttelettes (moissons, tonte de pelouse, balayage poussières, activités aquatiques...).
 - pas de transmission interhumaine.

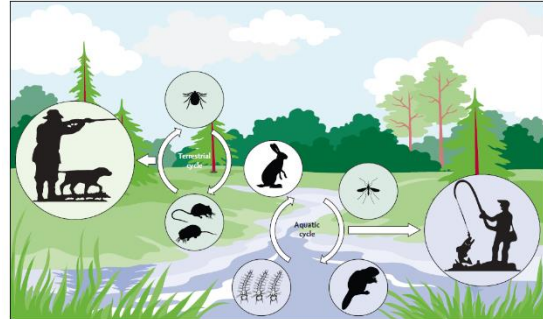


Fig.1 :
Cycle terrestre et aquatique de *F. tularensis* en Europe
Maurin *et al.*, Lancet infect dis.2016

❖ Agent du bioterrorisme : classification

- CDC : Classe A <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
- En France : *Francisella tularensis* subsp *tularensis* : agent de classe III ; *Francisella tularensis* subsp *holarctica* : agent de classe II (Arrêté du 16 novembre 2021 fixant la liste des agents biologiques pathogènes) mais classification MOT (Micro-organismes et toxines) de toutes les *F. tularensis* (arrêté du 30 avril 2012 article L. 5139-1 du code de la santé publique).

Incubation : 3-5 jours (maximum 14 jours)

Clinique :

Polymorphe, dépendant du mode de contamination et de la porte d'entrée de l'infection !
Débute souvent par un syndrome pseudo-grippal aspécifique (hyperthermie, asthénie, céphalées, myalgies)



6 tableaux cliniques non exclusifs

- *ulcéro-ganglionnaire* : escarre d'inoculation + ADP dans le territoire concerné (± suppuration chronique)
- *ganglionnaire* : ADP souvent isolée (± suppuration chronique), absence d'escarre d'inoculation
- *pulmonaire* par inhalation d'aérosols contaminés (ou exceptionnellement par voie hématogène). Forme aiguë/subaiguë potentiellement sévère et mortelle (type A) ou chronique avec AEG, toux, infiltrats pulmonaires, ± pleurésie, ADP médiastinales ou hilaires (type B)
- *oropharyngée* : pharyngite subaiguë ± ulcérations muqueuses + ADP rétro-pharyngées, pré-parotidiennes, cervicales
- *oculo-ganglionnaire* : conjonctivite + ADP prétragiques, sub mandibulaires et cervicales → syndrome oculo-ganglionnaire de Parinaud
- *typhoïde* : Début brutal avec fièvre, asthénie, céphalées, myalgies et symptômes neurologiques (confusion, « tumphos »...) souvent associée à une bactériémie (pas de manifestation localisée comme ADP ou escarre d'inoculation)

Fig. 2 :
Ulcère d'inoculation chez un cas de tularémie
WHO Guidelines on
Tularemia, 2007

Autres formes/complications : éruption cutanée comme un érythème noueux, collection tissus mous, suppuration chronique, otite moyenne, méningite, abcès cérébraux, infection ostéo-articulaire, endocardite, ...

	Most predominant environment for lifecycle	Most predominant modes of transmission	Most predominant modes of clinical forms	Known endemic areas
Austria ^{53,55}	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Lower Austria, Burgenland, Vienna, Styria, and Upper Austria
Bulgaria ⁴³	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Sofia and Pernik provinces
Czech Republic ⁵⁸	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Moravia
Finland ⁵⁹	Aquatic	Mosquito bites	Ulceroglandular and glandular, oropharyngeal	Oulu
France ⁵⁰	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Eastern, central, and southwestern parts of the country
Germany ^{54,56}	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Bavaria, Hesse, Baden-Wuerttemberg, Thuringia, and Lower Saxony
Hungary ²⁵	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Csongrád, Békés, Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Heves, and Jász-Nagykun-Szolnok
Italy ⁶⁷	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Lombardy, and Tuscany
Kosovo ⁶²	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Rural areas in the whole country
Norway ^{72, 41, 88}	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Central and northern parts of the country
Serbia ⁶⁹	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Nišava, Zaječar, Pirot, Pčinja, Toplica, Rasina, and Belgrade districts
Slovakia ⁴⁴	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Western part of the country
Spain ^{44, 60, 90}	Terrestrial and aquatic	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites, catching crayfish	Ulceroglandular and glandular, typhoidal	Valladolid, Palencia, Leon, and Cuenca provinces
Sweden ^{78, 83}	Aquatic	Mosquito bites	Ulceroglandular and glandular	Northern and central parts of the country
Turkey ⁸¹	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Central Anatolia

Tab. 1 :
Aspects cliniques et biologiques de cas récents de tularémie dans des pays européens
Maurin *et al.*, Lancet infect dis.2016

Initial Manifestation	All Cases—					
	Confirmed and Probable (n = 134) ^b	Confirmed Cases Only (n = 39) ^b	Hospitalization (n = 56)	Sepsis (n = 9)	Meningitis (n = 5)	Death (n = 4)
Typhoidal	63 (47)	18 (46)	28 (50)	9 (100)	4 (80)	3 (75)
Ulceroglandular	32 (24)	13 (33)	15 (27)	0	1 (20)	1 (25)
Glandular	21 (16)	4 (10)	6 (11)	0	0	0
Pneumonic	4 (3)	2 (5)	3 (5)	0	0	0
Intestinal	6 (4)	1 (3)	2 (3)	0	0	0
Oculoglandular	3 (2)	1 (3)	1 (2)	0	0	0
Oropharyngeal	5 (4)	0	1 (2)	0	0	0

Tab. 2 :

Manifestations cliniques et sévérités d'une série de cas de tularémie survenus en Akkansas de 2009 à 2013
Lester *et al.*, Open Forum. 2017

Diagnostic microbiologique :

- ❖ Sérologie *Francisella tularensis* : Délai de positivité de 1-2 semaines, pic à 3-4 semaines du début des symptômes : il faut répéter la sérologie si contamination récente (<1 mois) ! Les tests ELISA sont très sensibles (VPN > 99% pour les sérums prélevés 1 mois après la date de contamination) mais doivent être confirmés par des tests plus spécifiques (microagglutination, immunofluorescence) du fait du risque de faux positif. Il existe de rares réactions croisées avec *Brucella.spp* et *Yersinia spp*. Les tests ELISA et de microagglutination sont les tests qui se positivent en premier. Une sérologie négative isolée réalisée précocement (< 1 mois après la date supposée de contamination) n'élimine pas une tularémie.
→ La sensibilité et spécificité de la sérologie sont difficiles à déterminer pour cette pathologie qui reste rare. La VPN des tests ELISA reste bien étayée scientifiquement mais la VPP dépend fortement de la séroprévalence de chaque pays.
- ❖ Culture microbiologique :
 - culture de tissus (ADP, biopsie d'escarre cutané...), pus, écouvillonnage pharyngé, LBA... avec ensemencement rapide car la culture est difficile et fastidieuse (<10% de cultures positives).
 - hémocultures (stériles dans plus de 90% des cas, mais la majorité des souches sont isolées d'hémocultures à ce jour).
 - Manipulation avec EPI (sous PSM) car hautement pathogène pour l'homme et risque de contamination du personnel de laboratoire. En cas de culture positive, souche à manipuler en laboratoire de niveau 3 de sécurité biologique (L3). La conservation des souches (après envoi au CNR) nécessite agrément MOT.
 → Envoi de la souche au CNR (Laboratoire de bactériologie, CHU Grenoble Alpes) pour confirmation, typage de la sous-espèce et surveillance de l'antibiorésistance. Envoi des échantillons possible au CNR si forte suspicion pour diagnostic par culture et PCR spécifique.
- ❖ Diagnostic possible par PCR spécifique (sensibilité variable mais excellente spécificité) (ou par PCR16S mais celle-ci ne permet pas de distinguer les sous-espèces de *F. tularensis*) sur tissus, LCR, pus, sécrétions conjonctivales, LBA, etc....
→Envoi au CNR possible pour sérologie et PCR.
→Pas de gold standard de PCR avec une bonne spécificité mais une sensibilité qui dépend du gène ciblé, du type d'échantillon, de la charge bactérienne et de la présence d'une antibiothérapie préalable.

Isolement : Pas d'isolement spécifique

Traitement curatif :



Le succès thérapeutique dépend de la précocité du traitement par rapport au début des symptômes et de la présence ou non d'une immunodépression. Dans la forme ulcéro-ganglionnaire, si le délai entre le début des symptômes et le traitement est > 2 semaines : risque de plus de 30% d'évoluer vers une forme chronique suppurative pouvant nécessiter un drainage ou une exérèse chirurgicale.

Chez l'adulte :

- Ciprofloxacine 500 mg x 2 par jour po pendant 14-21 jours (ou levofloxacine 500 mg par jour). Femme enceinte : selon le CRAT, la ciprofloxacine est utilisable à tous les trimestres (balance bénéfice-risque). <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ciflo>
- Doxycycline 100 mg x 2 par jour po pendant 21 jours si CI à la Ciprofloxacine ± Gentamicine 5 mg/kg x 1 par jour IVL en cas de forme sévère ou disséminée avec monitoring des concentrations sériques La Ciprofloxacine (400 mg x 3 par jour IV) et la Doxycycline (100 mg x 2 par jour) sont disponibles sous forme veineuse

Chez l'enfant :

- Utilisation possible de la ciprofloxacine 15mg/kg x 2 par jour po (sans dépasser 500 mg par prise) pendant 14-21 jours si âge > 5ans (balance bénéfice-risque au cas/cas) selon l'ANSM : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-exceptionnelle-de-la-ciprofloxacine-et-de-l-ofloxacine-en-pediatrie>
- Si âge > 8 ans : Doxycycline 2mg/kg x 2 par jour po sans dépasser 200mg par jour pdt 21 jours si CI à la Ciprofloxacine.
- Gentamicine 2.5 mg/kg X3/jr IV pendant 10 jours avec monitoring des concentrations sériques (la pénétration intracellulaire est plus lente, 48-72h versus quelques heures pour les fluoroquinolones ou la doxycycline). Une monothérapie de Gentamicine est possible en cas de bactériémie.
- La Ciprofloxacine (10mg/kg x 3 par jour IV sans dépasser 400mg par prise) et la Doxycycline (2mg/kg x 2 par jour po sans dépasser 200mg par jour) sont disponibles sous forme veineuse

	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 ⁴⁵
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.

Tab. 3 :

Antibiotiques utilisées dans le traitement des tularémies en Europe
Maurin *et al.*, Lancet infect dis. 2016

TTT prophylactique-post exposition :

- Exposition au laboratoire : la culture de *F. tularensis* peut être infectante pour les microbiologistes en cas de non-respect des EPI et doit être manipulée en laboratoire de niveau 3 de sécurité biologique (L3) en cas de culture positive.
- Bioterrorisme

Chez l'adulte :

- Ciprofloxacine 500 mg x 2 par jour po pendant 14 jours (ou Levofloxacine 500 mg par jour). Femme enceinte : ciprofloxacine utilisable à tous les trimestres (balance bénéfice-risque). <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=ciflo>
- Doxycycline 100 mg x 2 par jour po pendant 14 jours si CI à la Ciprofloxacine

Chez l'enfant :

- Utilisation possible de la ciprofloxacine 15mg/kg X2/jour po ou IV si âge > 5ans (balance bénéfice-risque au cas/cas) selon l'ANSM : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Utilisation-exceptionnelle-de-la-ciprofloxacine-et-de-l-ofloxacine-en-pediatrie>



- Si âge > 8 ans : Doxycycline 2mg/kg x 2 par jour po sans dépasser 200mg par jour pendant 21 jours si CI à la Ciprofloxacine

Mesures Préventives :

Il n'y a pas de vaccin disponible contre la tularémie.

Pour les chasseurs, les randonneurs, les personnes travaillant en forêt et les personnes habitant des zones rurales :

- porter des vêtements à manches et jambes longues resserrés aux extrémités.
- usage de répulsifs
- éviter toute manipulation d'animaux trouvés morts ; porter des gants étanches si nécessaire
- ne pas consommer d'eau non traitée.
- porter systématiquement des gants étanches pour réaliser le dépeçage et l'éviscération du gibier, nettoyer méticuleusement le couteau en conservant les gants, se laver soigneusement les mains et les avant-bras après ces opérations ;
- cuire à cœur la viande de gibier avant de la consommer.

CNR :

<https://www.chu-grenoble.fr/content/centre-national-de-referance-des-francisella>

- CNR des *Francisella* : Laboratoire de Bactériologie, Institut de Biologie et Pathologie, CHU de Grenoble - CS 10217 - 38043 Grenoble cedex 9
- Tél. 04 76 76 54 79 ; Fax 04 76 76 52 28
- Renseignements cliniques : E-Mail: cnr-francisella@chu-grenoble.fr

Déclaration obligatoire santé publique France :

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-a-declaration-obligatoire/liste-des-maladies-a-declaration-obligatoire>

Bibliographie :

Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jan;16(1):113-124.

Maurin M. *Francisella tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Oct 26;10:512090.

Caspar Y, Maurin M. *Francisella tularensis* Susceptibility to Antibiotics: A Comprehensive Review of the Data Obtained In vitro and in Animal Models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2017 Apr 11;7:122.

Maurin M, Pelloux I, Brion JP, Del Banõ JN, Picard A. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis*. 2011 Nov;53(10):e133-41.

Caspar Y, Hennebique A, Maurin M. Antibiotic susceptibility of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* strains isolated from tularaemia patients in France between 2006 and 2016. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Mar 1;73(3):687-691.

Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. *Euro Surveill*. 2014 Nov 13;19(45):20956.

Bossi, P., Tegnell, A., Baka, A., van Loock, F., Hendriks, J., Werner, A., ... & Gouvras, G. Bichat recommendations sur la prise en charge clinique des patients présentant une morve et/ou mélioïdose lors d'un acte de bioterrorisme. *Eurosurveillance*, 2004 ; 9(12), 35-36.

WHO tularémie guidelines. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43793>

CDC tularémie : <https://www.cdc.gov/tularemia/clinicians/index.html>



Martinet P, Khatchatourian L, Saidani N, Fangous MS, Goulon D, Leseq L, Le Gall F, Guerpillon B, Corre R, Bizien N, Talarmin JP. Hypermetabolic pulmonary lesions on FDG-PET/CT: Tularemia or neoplasia? *Infect Dis Now*. 2021 Oct;51(7):607-613.

ANSM. Blotoux Tularemie. 2010.

https://archiveansm.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/850a1264e0f3ca66ab69ae26545d0383.pdf

Nelson CA, Murua C, Jones JM, Mohler K, Zhang Y, Wiggins L, Kwit NA, Respicio-Kingry L, Kingry LC, Petersen JM, Brown J, Aslam S, Krafft M, Asad S, Dagher HN, Ham J, Medina-Garcia LH, Burns K, Kelley WE, Hinckley AF, Annambhotla P, Carifo K, Gonzalez A, Helsel E, Iser J, Johnson M, Fritz CL, Basavaraju SV; Tularemia in Transplant Recipients Investigation Team. *Francisella tularensis* Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017. *Emerg Infect Dis*. 2019 Apr;25(4):767-775.

Lester Rothfeldt LK, Jacobs RF, Wheeler JG, Weinstein S, Haselow DT. Variation in Tularemia Clinical Manifestations-Arkansas, 2009-2013. *Open Forum Infect Dis*. 2017 Feb 15;4(1):ofx027.

Relecture: Dr Yvan Caspar, CNR Tularémie de Grenoble