

# 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 »
- Épidémiologie « 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)

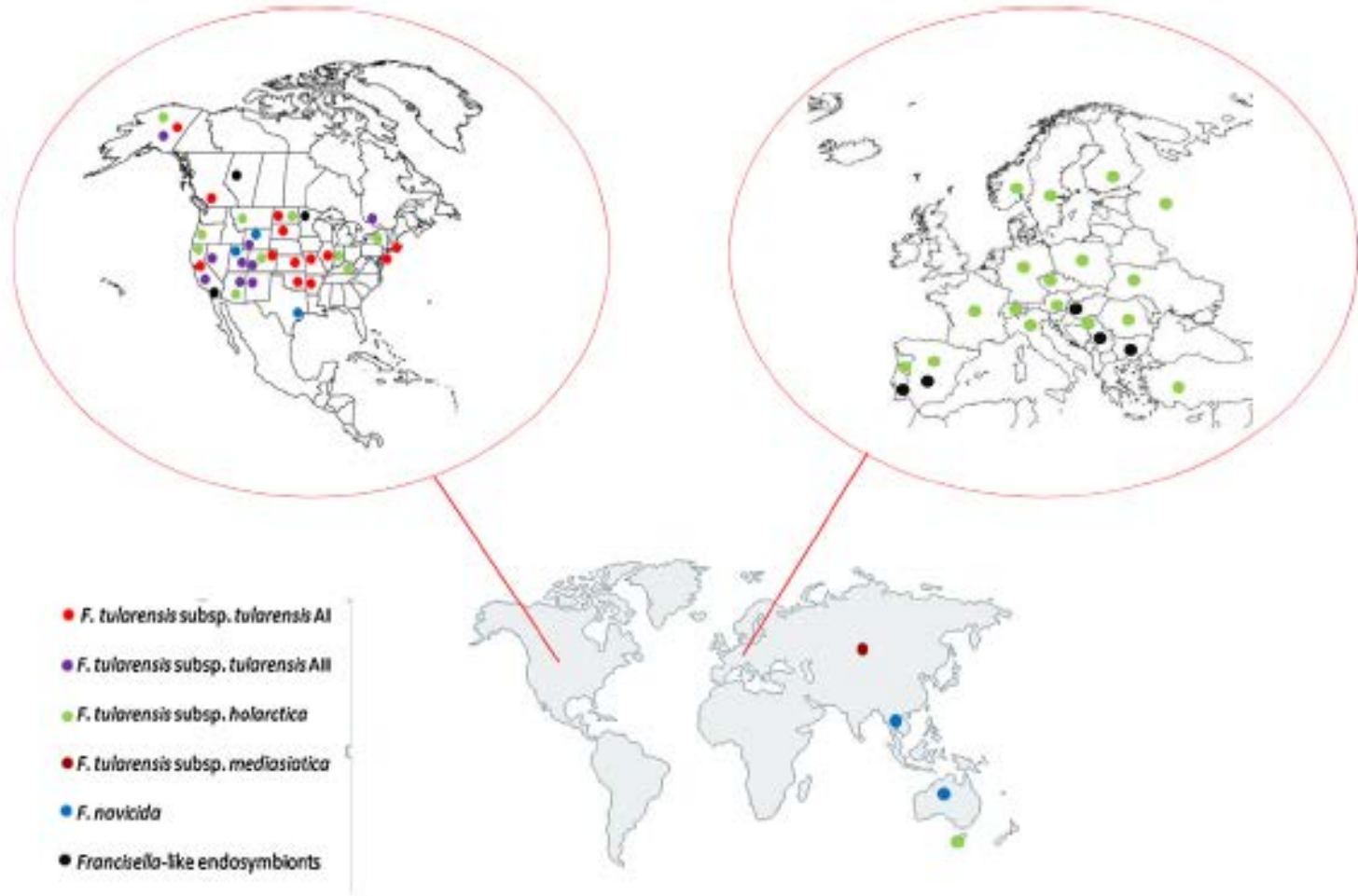


Fig. 1. Phylogeography of *F. tularensis* and *Francisella*-like endosymbionts.

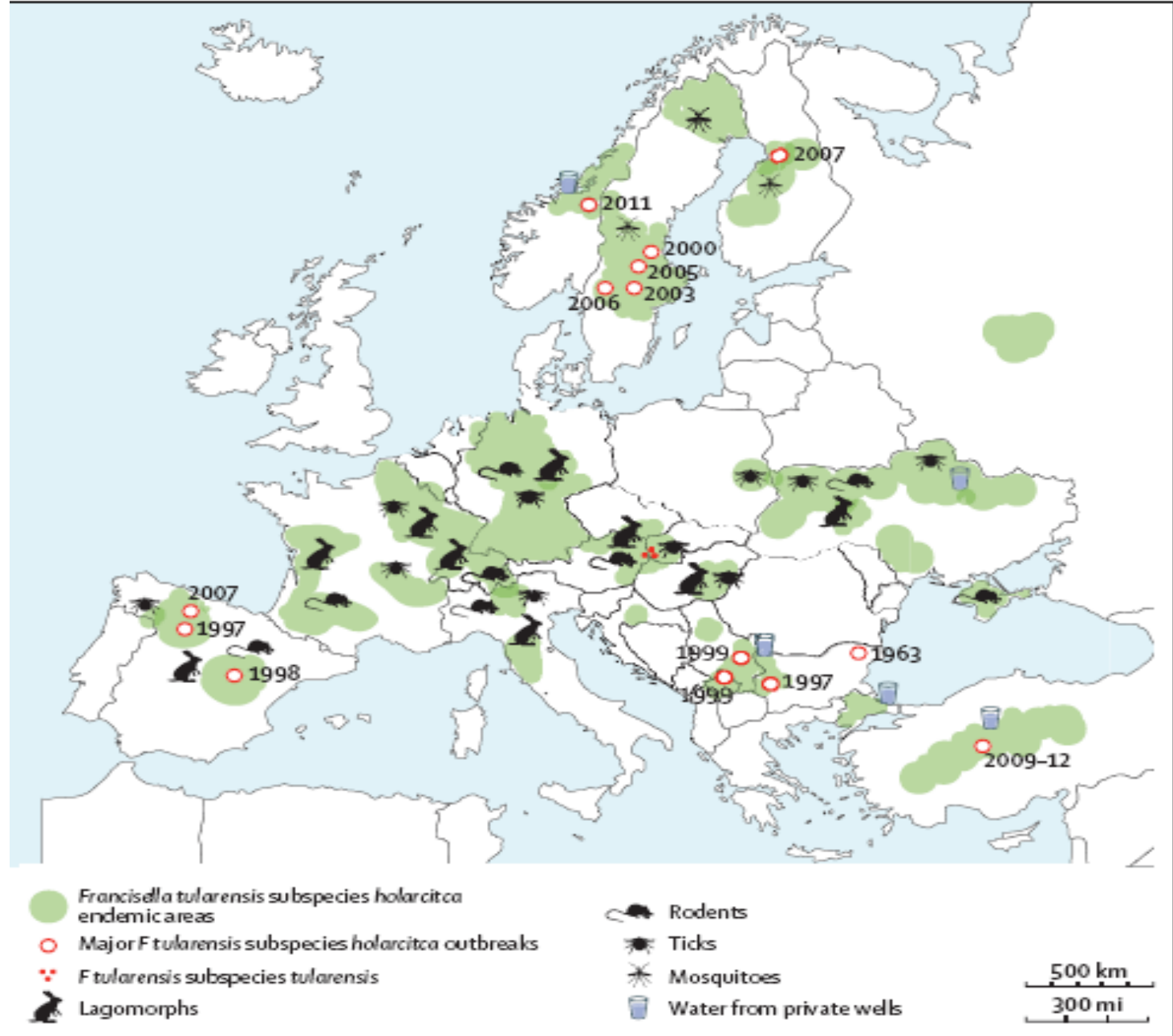


Figure 2: Endemic areas and main outbreaks reported in the literature in Europe, with the main sources of human infections for selected countries

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

# Données épidémiologiques (2)

	Total number of cases	Median per year (range)	Incidence per 100 000 inhabitants	Years of peak incidences
Austria	86	3 (0-19)	0.00-0.20	1998
Belgium	1	0 (0-1)	0.00-0.01	--
Bulgaria	308	7 (0-96)	0.00-1.20	1998, 2003
Croatia	97	4 (0-29)	0.00-0.60	1999
Czech Republic	1490	64 (36-255)	0.34-2.20	1999, 2008
Denmark	6	0 (0-4)	0.00-0.10	--
Estonia	9	0 (0-2)	0.00-0.15	--
Finland	4223	116 (15-926)	0.28-17.90	2000, 2003
France	325	16 (0-104)	0.00-0.16	2008
Germany	172	5 (0-31)	0.00-0.04	--
Hungary	1173	69 (15-148)	0.15-1.40	1997, 2006, 2010
Italy	125	4 (0-43)	0.00-0.07	2008
Latvia	6	0 (0-6)	0.00-0.29	--
Lithuania	15	0 (0-4)	0.00-0.14	--
Netherlands	1	0 (0-1)	0.00-0.00	--
Norway	529	18 (0-180)	0.00-3.66	2011
Poland	46	2 (0-8)	0.00-0.02	--
Romania	5	0 (0-4)	0.00-0.02	--
Slovakia	520	23 (5-133)	0.09-2.50	2002
Slovenia	21	1 (0-4)	0.00-0.20	--
Spain	1181	1 (0-585)	0.00-1.50	1997, 2007
Sweden	4622	241 (14-698)	0.20-7.80	2000, 2003, 2010
Switzerland	105	0 (0-40)	0.00-0.50	--
UK	2	0 (0-1)	0.00-0.00	--

Table 1: Number of human tularaemia cases and incidence rates reported in European Union countries from 1997 to 2013<sup>13,14</sup>

# Données épidémiologiques (3)

- 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 (4)

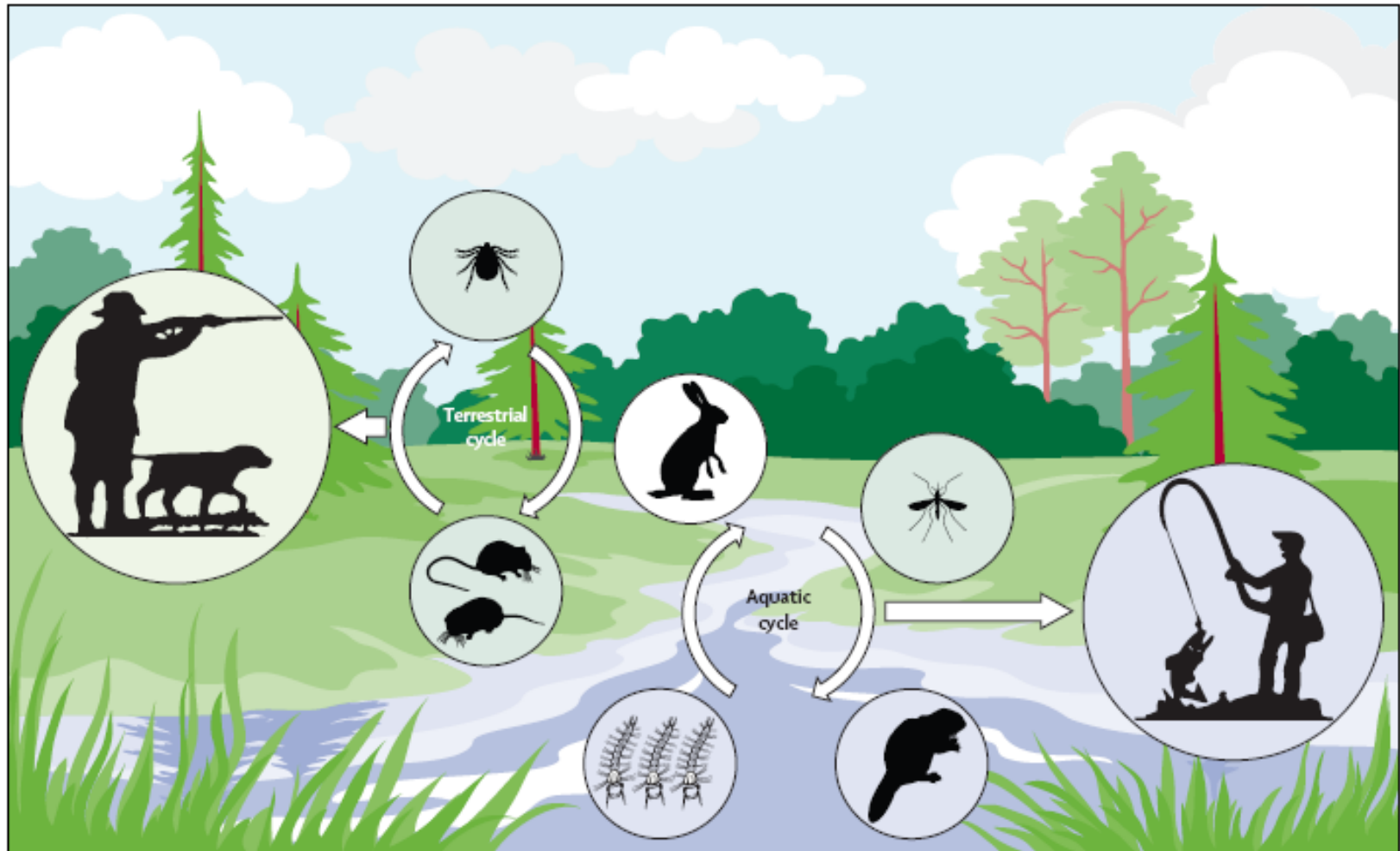
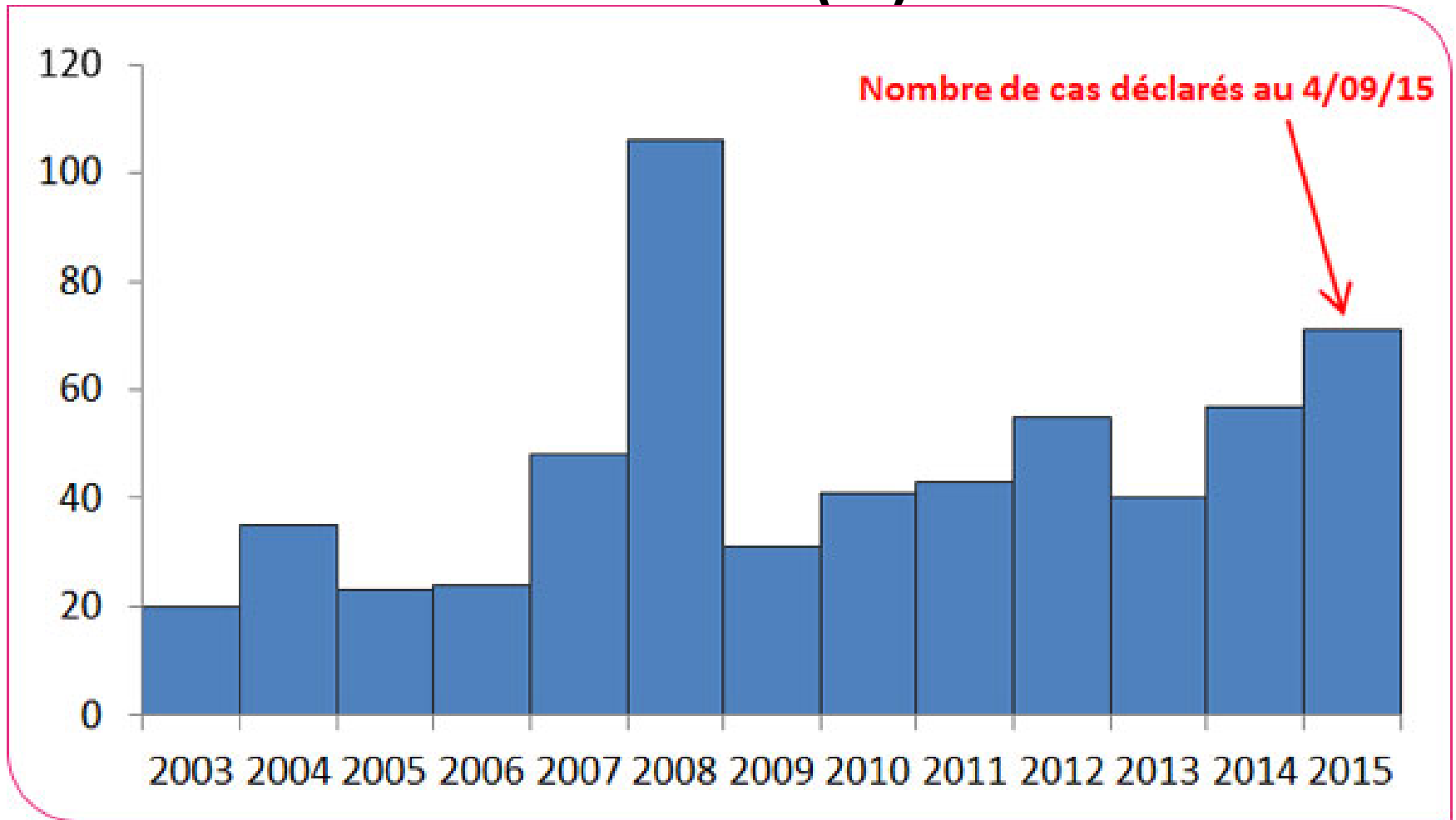


Figure 1: The two main lifecycles—terrestrial and aquatic—of *Francisella tularensis* in Europe  
Ticks and rodents are reservoir hosts in the terrestrial cycle. Lagomorphs, mosquitoes, mosquito larvae, and rodents are reservoirs in the aquatic cycle.

# Données épidémiologiques (5)

- 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 (6)



# Données épidémiologiques (7)

## France 2014 - 2015

- 128 cas, 98 H, H/F 30,3, âge médian 49 ans; 1-92)
- 71 cas en septembre 2015, 57 cas en 2014 vs 45 cas / an en moyenne
- 62 cas hospitalisés (49%)
- Contacts :
  - Lièvre 34%, sanglier 12%, lapin 11%, cervidés 9%
- Morsure de tique 12%

# Données épidémiologiques (8)

## France 2014-2015

### Légende

Nombre de cas déclarés  
du 1er janvier 2014 au 4 septembre 2015

- ★ 1-2
- ★ 3-4
- ★ 5-6
- ★ 7-10
- ★ 11-20



0 70 140 280 Kilomètres

# 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

# 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)

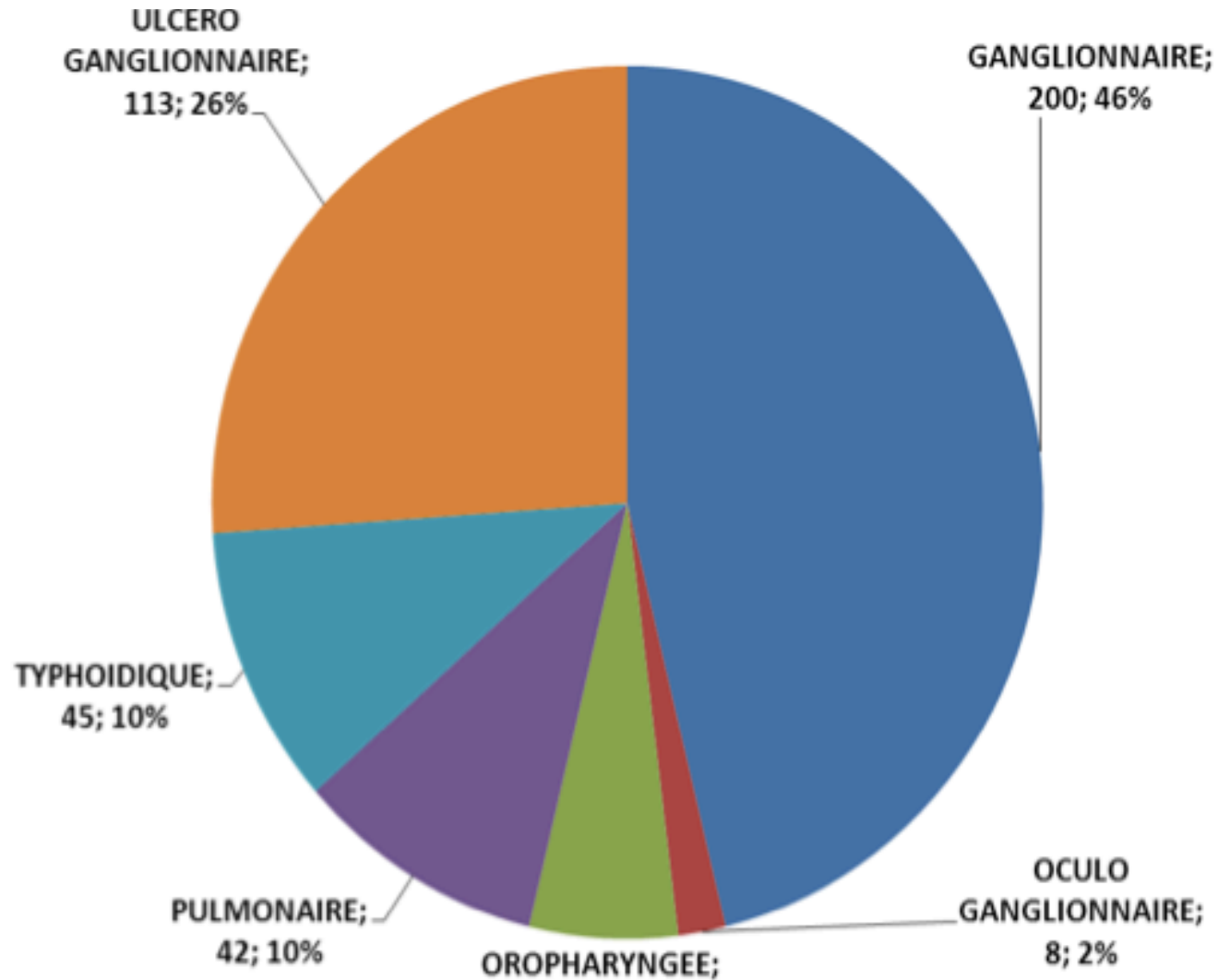
- Inoculation par voie digestive
  - Forme oropharyngée : pharyngite chronique et adénopathies locorégionales
- Inoculation par inhalation d'aérosols contaminés
  - Pneumonie
  - FDR = exposition poussière de foin
- Quelque soit le mode de contamination
  - Forme systémique

# Données cliniques (3)

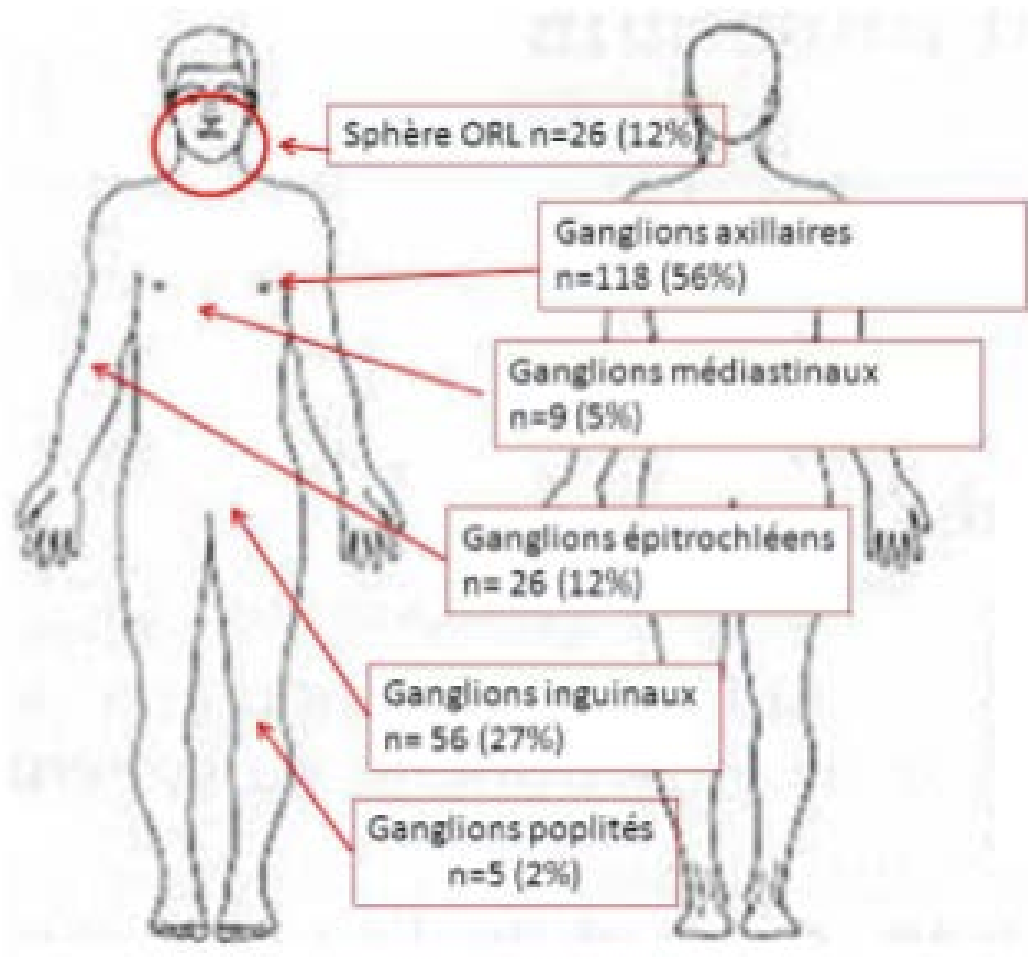
- Incubation 3 à 5 j (maxi 2 semaines)
- Syndrome pseudo grippal initial
- Adénopathies localisées = signe le + fréquent
  - Axillaire ++ (24 à 30%)
  - Inguinale (12 à 23%)
  - Sous mandibulaire
  - Cervicale
  - Médiastinale, pre auriculaire, épitrochléenne

# 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

# 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

- 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

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

# 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 <sup>145</sup>
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 Europe<sup>145</sup>

# 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

# 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...