



Tularémie

Tularemia

A. Guihot (Interne des Hôpitaux)^a,
F. Bricaire (Professeur des Universités, praticien hospitalier)^a,
P. Bossi (Praticien hospitalier universitaire)^{a,*}

^a Service de maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière,
47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

MOTS CLÉS

Tularémie ;
Francisella tularensis ;
Zoonose

Résumé La tularémie est une zoonose dont le principal agent causal est *Francisella tularensis*. En France, l'incidence de la maladie est faible, de l'ordre de quelques dizaines de cas par an, et la maladie est transmise à l'homme par l'intermédiaire d'un lièvre dans la grande majorité des cas. La forme ulcéroganglionnaire est la forme clinique la plus fréquemment observée, mais il existe des formes pulmonaires ou septicémiques graves. Le traitement est variable selon la gravité clinique et repose sur une antibiothérapie.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Tularemia;
Francisella tularensis;
Zoonosis

Abstract Tularemia is a bacterial zoonosis caused by *Francisella tularensis*. In France, around a few dozen cases per year are observed, and the infection is transmitted to humans by a hare in most cases. The most common form is the ulceroglandular tularemia, but severe pulmonary or septicaemia forms can occur. Treatment depends on the severity of the clinical presentation, and consists in an antibiotherapy.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Introduction

La tularémie est une anthroozoonose cosmopolite due à un petit coccobacille aérobie, *Francisella tularensis*, dont les réservoirs sont nombreux (lièvres, lapins, sangliers, petits rongeurs sauvages, ragondins, écureuils, tiques et autres insectes...).¹ Les animaux domestiques comme les moutons, les chiens et les chats peuvent être des hôtes inhabituels et transmettre l'infection à l'homme.

La tularémie est une maladie infectieuse essentiellement observée chez l'animal, qui peut être

transmise accidentellement à l'homme par contacts avec des déjections animales présentes sur le sol ou dans l'eau, par contact avec des animaux ou des carcasses d'animaux infectés, ou par piqûres ou morsures d'insectes. Des cas de contaminations en laboratoire ont également été rapportés par inoculation ou aérosolisation de *F. tularensis*.^{1,2} Cette bactérie est également considérée comme un agent susceptible d'être utilisé à des fins terroristes par aérosolisation.²⁻⁴ Il s'agit de l'une des bactéries les plus infectieuses : l'inoculation ou l'inhalation de 10 à 50 micro-organismes est suffisante pour occasionner la maladie.

C'est en 1911 que McCoy a observé pour la première fois dans le comté de Tulare, en Californie, une épidémie inhabituelle de pseudo-peste surve-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : philippe.bossi@psl.ap-hop-paris.fr
(P. Bossi).

nant chez des écureuils sauvages.⁵ À partir de ces animaux infectés, McCoy et Chapin ont ensuite isolé une bactérie qu'ils ont dénommée *Bacterium tularense*.⁶ Wherry et Lamb rapportèrent ultérieurement le premier cas d'inoculation conjonctivale chez un adulte qui avait manipulé un lièvre contaminé.⁷ Par la suite, Francis a décrit de façon exhaustive la symptomatologie clinique, et a effectué l'étude biologique et anatomopathologique de ce qu'il a appelé la tularémie.⁸ Grâce à l'ensemble de ses travaux, et en sa mémoire, la bactérie a été rebaptisée *F. tularensis* en 1974.

Microbiologie

Bactériologie

F. tularensis est un petit coccobacille, aérobic strict, non sporulé, immobile, à Gram négatif, faiblement catalase positif, oxydase négatif, nitrate réductase négatif, acidifiant lentement et faiblement les sucres sans production de gaz, ne produisant pas d'hydrogène sulfuré en milieu *triple sugar iron* (TSI), uréase négatif, indole négatif, n'hydrolysant pas la gélatine.^{1,2} Il mesure de 0,2 à 0,7 µm de longueur sur 0,2 µm de diamètre. Il est entouré d'une fine enveloppe liposaccharidique. Les organismes entièrement virulents sont encapsulés, mais la capsule est fréquemment absente après traitement hypertonique ou aérosolisation. La bactérie peut survivre à basse température pendant plusieurs semaines dans l'eau, les sols ou dans des cadavres d'animaux. Elle résiste à la congélation. La culture est lente à 37 °C et difficile en aérobiose. La bactérie pousse sur milieux enrichis (gélose chocolat enrichie, gélose au sérum, flacons pour hémocultures...) et requiert un important inoculum bactérien. Les colonies peuvent pousser jusqu'à 21 jours après l'ensemencement, et il est nécessaire de conserver les boîtes plus longtemps que pour une culture standard.^{9,10} Sur milieu solide, en gélose chocolat, les colonies ont un aspect nacré et glaireux assez caractéristique.

Taxonomie

L'espèce *F. tularensis* a été divisée en quatre principales sous-espèces (ou biovars), d'après des données microbiologiques, de virulence et épidémiologiques.

F. tularensis biovar *tularensis* (biovar A) peut être hautement virulent chez l'homme et l'animal, et possède une activité citrulline uréidase. Le biovar A n'a jamais été décrit en France, mais a été isolé quasi-exclusivement en Amérique du Nord et

dans certains états du sud de la Russie. En l'absence de traitement, ce biovar est responsable d'une mortalité variant de 5 % à 50 % en fonction des formes cliniques.

F. tularensis biovar *palaeartica* ou *holarctica* (biovar B) est moins virulent et ne possède pas d'activité citrulline uréidase. Il est à l'origine de la majorité des cas décrits en Europe, et donc en France, en Asie mais a également été isolé en Amérique du Nord.¹ La sous-espèce *F. tularensis* biovar *mediasitica* est peu pathogène, et est retrouvée essentiellement en Asie Centrale et dans certaines régions de la Russie. Enfin, la sous-espèce *F. tularensis* biovar *japonica*, présente au Japon, est à l'origine de formes très bénignes de la maladie.

Récemment, il a été montré qu'il existait une base génétique pour cette classification en sous-espèces.¹¹

Facteurs de virulence

F. tularensis est une bactérie à développement intracellulaire facultatif. La bactérie se multiplie dans les macrophages, par inhibition de fusion du phagolysosome. Les facteurs de virulence de *F. tularensis* sont mal caractérisés et les nombreux cas de contamination en laboratoire ont été un frein aux études bactériologiques. Le séquençage du génome d'une souche de biovar A a récemment été effectué et permettra des analyses précises du métabolisme bactérien. Les deux principaux facteurs de virulence de la bactérie sont représentés par le lipopolysaccharide de paroi et la capsule.² Les formes virulentes de *F. tularensis* sont entourées d'une capsule de 0,02 à 0,04 µm d'épaisseur dont la perte s'accompagne d'une diminution de la virulence. *F. tularensis* est sensible à la chaleur (10 minutes à 56 °C), aux antiseptiques et aux désinfectants usuels comme l'eau de Javel.

Pathogénèse

Les organes cibles de la bactérie sont les ganglions lymphatiques, les poumons, la plèvre, la rate, le foie et les reins. Une infection cutanée ou muqueuse non traitée conduit à la multiplication in situ de la bactérie, puis à la dissémination aux aires ganglionnaires de drainage. Une bactériémie peut survenir à ce stade de l'infection. L'examen anatomopathologique des organes infectés montre des lésions suppurées. Les lésions s'organisent ensuite en granulome et l'histologie peut montrer à un stade chronique des granulomes à centre nécrotique, parfois entourés de cellules géantes multinucléées. Cet aspect peut rendre difficile le diagnostic de tularémie.²

Épidémiologie

La tularémie est distribuée dans tout l'hémisphère Nord (Amérique du Nord, Europe, Asie du Nord). Aux États-Unis, environ 200 à 300 cas sont recensés annuellement. Ceux-ci sont principalement observés dans les états du centre, du sud et de l'ouest du pays. Les anciens pays de l'Union Soviétique et le Japon sont également des zones d'endémie.

En Europe, tous les pays rapportent chaque année des cas de tularémie. Seules les îles britanniques sont épargnées par cette infection. Les cas les plus nombreux sont recensés dans les pays scandinaves (Suède, Finlande). La plus large épidémie de tularémie connue à ce jour a eu lieu en Suède, en 1966, impliquant plus de 600 personnes.² Une épidémie de 270 cas y a été rapportée en 2000.¹² Des cas ont également été recensés en Turquie, en Yougoslavie, en Espagne et en Suisse.¹ En 2000, 327 cas ont été rapportés au Kosovo.¹³

Plusieurs épidémies de tularémie ont été décrites en Russie, véhiculées par la contamination de l'eau potable dans les années 1930 et 1940.¹ Ce type de contamination a également été rapporté aux États-Unis et fut à l'origine de plusieurs cas associés à des épidémies animales.

En France, le premier cas de tularémie a été rapporté en 1946, dans le Doubs. Quelques dizaines de cas de tularémie sont déclarés en France chaque année (entre 18 et 72 cas annuels entre 1987 et 1991). Son incidence est actuellement estimée à 50 cas par an. Seule *F. tularensis* biovar *holarctica* est responsable des formes cliniques observées. La maladie est sporadique sur l'ensemble du territoire, mais les cas surviennent plus fréquemment dans le Haut-Rhin, le Bas-Rhin, et dans la région Centre (Indre, Indre-et-Loire, Vienne, Creuse). Des cas ont été rapportés dans d'autres départements : Ain, Aisne, Allier, Aube, Aveyron, Cher, Côte-d'Or, Dordogne, Doubs, Eure, Finistère, Gers, Isère, Maine-et-Loire, Morbihan, Pyrénées-Atlantiques, Rhône, Saône-et-Loire, Seine-et-Marne, Seine-et-Oise, Yonne... Cependant, 80 % des cas sont répertoriés dans le nord-est et le centre du pays (Fig. 1). La tularémie est plus rare en Bretagne, dans les Landes et dans les départements méditerranéens. Entre septembre 1991 et juin 1994, alors que l'incidence moyenne de la maladie était de 60 cas par an, 112 souches de *F. tularensis* ont été isolées à partir de lièvres provenant de 45 départements. Le nombre de cas de tularémie est probablement sous-estimé, étant donné le caractère bénin de la plupart des cas et les difficultés d'isolement de la bactérie en laboratoire.¹

La tularémie est presque exclusivement une maladie rurale. En dehors des rares cas observés chez

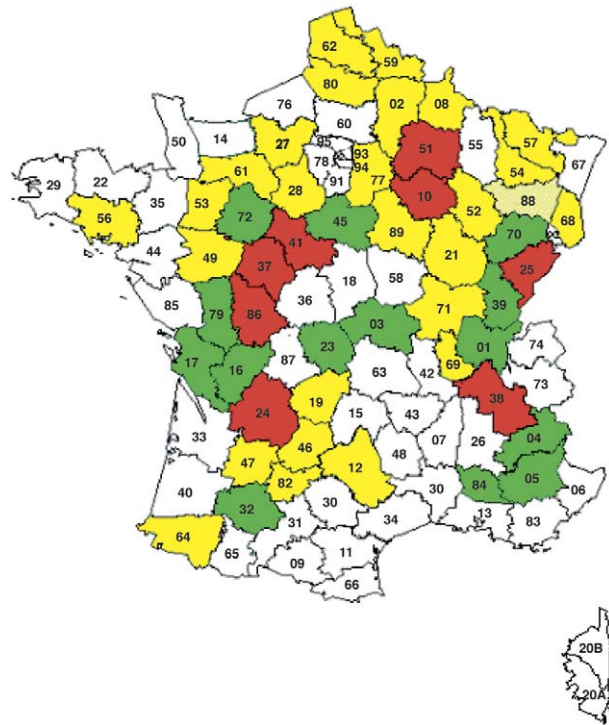


Figure 1 Cas répertoriés de tularémie (foyers majoritairement répertoriés chez les lièvres). Situation des foyers en France (1993 à 2001). En rouge : départements régulièrement atteints chaque année ; en vert : irrégulièrement ; en jaune : cas sporadiques.²²

des consommateurs de viandes contaminées peu ou mal cuites, les personnes exposées sont surtout les chasseurs ou leurs épouses appelées à dépecer ou à cuisiner les animaux, les gardes-chasse, les gardes forestiers, les cultivateurs (exposition professionnelle) et les bouchers-charcutiers. En France, le pic d'incidence apparaît principalement en hiver, au cours de la saison de chasse.

Réservoirs et vecteurs

Le réservoir est représenté par des petits mammifères : rongeurs (campagnols, mulots, écureuils, rats musqués) et surtout par les lagomorphes (lièvres). Près de 250 espèces mammifères peuvent être porteuses asymptomatiques de la maladie : sangliers, renards.¹⁴

Plus rarement, les animaux domestiques peuvent être vecteurs de la bactérie, en particulier les chats ou les chiens ayant consommé des rongeurs ou des lièvres infectés. Dans les régions où la tularémie est endémique, les animaux sauvages possèdent des anticorps dirigés contre *F. tularensis*.

La bactérie est transmise entre les mammifères par des insectes et arthropodes : tiques, moustiques, puces, punaises, poux et taons. Ces insectes vecteurs de la maladie sont responsables de la persistance de l'infection animale. Même si ce

mode de contamination a été rapporté chez l'homme dans de nombreux pays, il semble peu fréquent en France.

Ainsi, de nombreux animaux et insectes peuvent être réservoirs de la maladie. Cependant, il convient de noter que les rongeurs, les lièvres et les tiques en sont les principaux.

L'eau et le sol constituent également des réservoirs importants de la bactérie. Ils peuvent être contaminés durablement par les déjections ou les cadavres des animaux infectés.²

Modes de transmission

Les modes de transmission de la tularémie sont variés.² Le pouvoir infectieux de *F. tularensis* est particulièrement élevé. L'inhalation ou l'introduction intradermique de quelques dizaines de bactéries est suffisante pour provoquer une tularémie. Cette propriété fait de *F. tularensis* une des bactéries les plus infectantes pour l'homme.¹¹ Cependant, à ce jour, aucun cas de transmission interhumaine n'a jamais été rapportée dans la littérature.

Transmission par voie cutanéomuqueuse

Une contamination directe peut s'effectuer par voie cutanée, même en l'absence de plaie, au travers de la peau saine (par exemple, simple manipulation de lièvres infectés par des chasseurs). La manipulation de carcasses d'animaux morts ou leur dépeçage sont également une source majeure de contamination. Des contaminations ont été décrites après coupures de brins d'herbes, témoignant de l'augmentation du risque d'infection en cas de plaies. La transmission par voie conjonctivale est également possible. Elle est observée habituellement après inoculation de la bactérie par des doigts souillés. Enfin, de très rares cas de contaminations humaines par morsures ou griffures de chats infectés ont été rapportés (environ 50 cas de 1928 à 1993).

Transmission par ingestion

La consommation d'eau contaminée ou de viande crue ou insuffisamment cuite provenant d'animaux infectés par *F. tularensis* constitue également un mode de contamination possible. L'un des exemples le plus fréquent est celui de la ménagère qui goûte la marinade des terrines de lièvre à différents stades de la cuisson, y compris lorsque la viande est insuffisamment cuite.

Transmission aérosolisée

L'inhalation d'aérosols de bactéries est une voie de contamination possible.²⁻⁴ Les circonstances de

survenue sont variables : inhalation d'aérosols produits par des poussières de fourrage ou de céréales souillées par des cadavres ou déjections de rongeurs, tonte de gazon, changement de litières... En 2000, 15 cas de tularémie ont été rapportés dans le Massachusetts, aux États-Unis, chez des patients qui avaient tondu leur gazon.¹⁵

Il est également à noter que, *F. tularensis* étant hautement contagieux, l'inoculation accidentelle ou l'inhalation par aérosolisation a été largement décrite chez des sujets travaillant dans des laboratoires.

Enfin, ce mode de transmission par aérosolisation serait le plus susceptible d'être observé en cas d'acte de bioterrorisme.²⁻⁴

Transmission par arthropodes

La contamination indirecte est possible par piqûres ou morsures d'arthropodes (tiques, moustiques ou taons précédemment nourris sur des animaux infectés). Ce mode de transmission survient lors de randonnées pédestres en forêt, dans les taillis, les zones en jachère ou dans des régions bocagères. C'est le mode de transmission le plus fréquemment rapporté en Amérique du Nord.¹ Il semble qu'aucun cas de transmission par piqûre ou morsure d'insecte n'ait jamais été rapporté en France, même si cela est théoriquement possible.

Présentation clinique

L'incubation est classiquement courte (de 1 à 3 jours), mais peut durer jusqu'à 15 jours.^{3,4} Le début est souvent brutal, marqué par une forte fièvre, des frissons, une asthénie, des céphalées, des myalgies et arthralgies, et parfois des signes digestifs (nausées, vomissements). Les signes cliniques résultent ensuite de la porte d'entrée de la bactérie. À partir de la lésion au point d'inoculation, la bactérie diffuse dans le territoire ganglionnaire de drainage, responsable d'importantes adénopathies. La dissémination systémique peut ensuite survenir, avec une atteinte multiviscérale. Bien que la tularémie soit une maladie sévère lorsqu'elle est due à *F. tularensis* biovar *tularensis* (biovar A), de nombreux cas occasionnés par d'autres souches de virulence atténuée sont très probablement sous-diagnostiqués.

Forme ulcéroganglionnaire

Il s'agit de la forme clinique la plus fréquemment observée. Elle survient après manipulation de carcasses animales infectées, d'animaux infectés, ou

après piqûres ou morsures d'arthropodes. Les lésions acquises après manipulation d'animaux infectés sont localisées habituellement aux membres supérieurs, alors que celles acquises par piqûres d'arthropodes prédominent aux membres inférieurs. Typiquement, une papule, qui peut être de grande taille, apparaît au site d'inoculation. Cette lésion peut être prurigineuse. Elle évolue ultérieurement vers une pustule qui se rompt secondairement. L'ulcération qui en résulte est douloureuse et peut prendre un aspect d'escarre. Cette ulcération est habituellement unique, de 5 mm à 3 cm de diamètre. Dans le territoire de drainage de la lésion cutanée apparaissent une ou plusieurs volumineuses adénopathies douloureuses, qui peuvent devenir fluctuantes et se rompre avec issue d'un matériel caséux ou purulent. La maladie continue d'évoluer et de progresser même lorsqu'une antibiothérapie adaptée a été débutée. Habituellement, la maladie reste localisée et les complications sont rares. Les adénopathies peuvent persister jusqu'à 3 ans.

Formes typhoïdique et septicémique

La forme typhoïdique débute brutalement par un syndrome pseudogrippal non spécifique, associant diarrhée et vomissements, céphalées, frissons, myalgies et arthralgies, prostration et amaigrissement. Habituellement, aucun signe d'orientation ne permet de retrouver la porte d'entrée : il n'existe pas d'atteinte pulmonaire, d'ulcérations ni d'adénopathies inflammatoires. L'évolution peut être grave vers un choc septique avec coagulation intravasculaire disséminée, hémorragies, détresse respiratoire aiguë, confusion, défaillance d'organes et coma. Elle peut faire suite à l'ingestion ou à l'inhalation de *F. tularensis*. Une bactériémie vraie avec hémocultures positives à *F. tularensis* n'est pas toujours observée.¹⁰

La forme septicémique est potentiellement sévère et létale. Toutes les formes de tularémie peuvent se compliquer d'une septicémie. Les signes cliniques ne sont pas spécifiques : fièvre, douleurs abdominales, diarrhée et vomissements sont fréquemment observés à un stade précoce de la septicémie. Une dissociation pouls-température est observée dans moins de 50 % des cas. Le plus souvent, les patients évoluent vers un choc septique avec coagulation intravasculaire disséminée, hémorragies, détresse respiratoire aiguë, confusion, défaillance d'organes et coma.^{3,4}

Forme ganglionnaire

La forme ganglionnaire est caractérisée par la présence d'adénopathies dans un contexte fébrile,

sans ulcération cutanée (de 5 % à 10 % des formes de tularémie).^{3,4}

Forme oculoganglionnaire

La forme oculoganglionnaire (de 1 % à 2 %) survient après contact aérosolisé ou par auto-inoculation (portage des mains).^{3,4} Des ulcérations de la cornée peuvent s'accompagner d'une conjonctivite purulente, d'un chémosis, d'un œdème périorbitaire, de nodules ou d'ulcérations conjonctivales douloureux. Il existe des adénopathies préauriculaires, sous-maxillaires, carotidiennes ou cervicales. Lors de l'épidémie survenue en Suède en 1966, 26 % des cas confirmés présentaient une conjonctivite.¹¹

Forme oropharyngée

Cette forme est observée après ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, après inoculation directe par les mains contaminées ou plus rarement par inhalation de particules aérosolisées.^{3,4} Il existe une angine douloureuse avec hypertrophie des amygdales et fausses membranes blanchâtres. Les stomatites sont plus rares. Un abcès rétropharyngé ou une adénite suppurée régionale peuvent être notés. Au cours de l'épidémie suédoise, 31 % des cas confirmés présentaient une pharyngite, 9 % présentaient des ulcérations buccales.²

Forme pulmonaire

Elle résulte de l'inhalation de bactéries aérosolisées (pneumonie primaire) ou est secondaire à une bactériémie provenant d'une autre porte d'entrée (pneumonie secondaire).^{3,4,16} Aux États-Unis, de 10 à 20 % des cas de tularémie comprennent une atteinte pulmonaire. Lors de l'épidémie suédoise de 1966 (*F. tularensis* de type B), parmi les 140 cas confirmés par sérologie et suspectés d'avoir été contaminés par inhalation, 14 patients (10 %) avaient des signes de pneumopathie (dyspnée, douleur thoracique).² La pneumonie primaire serait la forme la plus susceptible d'être observée en cas d'acte de bioterrorisme par aérosolisation de bactéries.

La radiographie pulmonaire peut montrer des infiltrats péribronchiques qui évoluent typiquement vers une pneumopathie, des épanchements pleuraux et des adénopathies périhilaires. Une pneumopathie interstitielle, des lésions cavitaires, une fistule bronchopleurale et des calcifications peuvent également être observées. Cependant, les signes radiologiques peuvent être minimes, voire absents. Ainsi, la sémiologie radiologique pulmonaire est hautement variable, pouvant faire évo-

quer des infections bactériennes ou fongiques autres, la tuberculose ou une pathologie tumorale. Le diagnostic de pneumonie tularémique doit être évoqué devant une pneumopathie atypique associée à une ulcération cutanée ou muqueuse et/ou des adénopathies localisées chez un patient ayant des activités en milieu rural.¹⁶ Une progression vers une pneumopathie extensive et sévère avec détresse respiratoire, hémoptysie, septicémie et décès peut survenir en l'absence de traitement antibiotique spécifique.

Autres signes cliniques

Une péricardite peut compliquer toutes les formes, surtout en cas de septicémie.^{3,4} Les hépatites modérées sont fréquentes au cours de toutes les formes. Rarement, il est possible d'observer un érythème noueux, une entérite, une appendicite, une péritonite ou une méningite.^{14,17-19}

Évolution

En l'absence d'une antibiothérapie adaptée, la mortalité globale pour les infections dues au type A est de 8 % (extrêmes : 5 % à 15 %). Elle est de 4 % pour la forme ulcéroganglionnaire et de 30 à 50 % pour les formes typhoïde, septicémique et pulmonaire.³ Lorsqu'une antibiothérapie adaptée est prescrite, la mortalité est inférieure à 1 %. Les décès imputables au type B sont exceptionnels.

Examens complémentaires

Les données concernant les anomalies biologiques observées au cours de la tularémie sont rares dans la littérature. Aucun test biochimique n'est spécifique de la tularémie. Une altération modérée du bilan hépatique est fréquente.¹⁴ Il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire non spécifique (protéine C-réactive et fibrinogène augmentés), avec hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles. Dans les formes graves septicémiques, des altérations biologiques non spécifiques peuvent être observées : rhabdomyolyse, insuffisance rénale, coagulation intravasculaire disséminée.¹⁰

Diagnostic microbiologique

Les prélèvements pour le laboratoire de bactériologie à effectuer lors d'une suspicion de tularémie sont :

- prélèvement de sérosités au point d'inoculation ;

- ponction d'une adénopathie ;
- prélèvement d'exsudats oculaires ou pharyngés ;
- examen des crachats, du liquide pleural ;
- hémocultures.

Le laboratoire doit être prévenu de la suspicion du diagnostic de tularémie, afin de pratiquer l'ensemencement des prélèvements sur milieux spéciaux, et surtout afin de manipuler les liquides biologiques infectés avec la plus grande précaution en raison des risques de contamination.²⁰

Isolement de la bactérie

Examen direct

Il est rarement positif à partir de la ponction ganglionnaire. La coloration de Gram est difficile et révèle un très fin coccobacille à Gram négatif, immobile.

Cultures bactériennes

Elles permettent l'isolement de la bactérie à partir des liquides biologiques prélevés (sang, crachats, sérosités, ponctions...). L'identification est d'abord présomptive, appuyée sur la discordance de croissance en aérobose entre une gélose nutritive et une gélose chocolat supplémentée. Quelques caractères d'orientation peuvent aider au diagnostic : catalase faible et oxydase négative.² L'isolement de la bactérie dans le sang après hémocultures est rare. Seulement 20 cas sont rapportés dans la littérature et la plupart sont décrits aux États-Unis. Seulement deux cas de bactériémies dues au type B de *F. tularensis* ont été rapportés en Europe. La bactériémie peut être observée en association avec toutes les formes cliniques de tularémie.¹⁰

Immunofluorescence directe

La bactérie peut être identifiée par immunofluorescence directe sur des sécrétions ou par immunohistochimie sur des prélèvements anatomopathologiques, mais ces techniques ne sont pas disponibles en routine.⁹

Sérologie

Le diagnostic sérologique est la méthode la plus fréquemment positive, mais ne permet qu'un diagnostic rétrospectif. Il existe des méthodes d'agglutination ou d'immunoabsorption (*enzyme-linked immunosorbent assay*). Ces réactions ont une spécificité médiocre, en particulier à la phase initiale. La sérologie ne se positive qu'au dixième jour d'évolution et il existe des réactions croisées avec les genres *Brucella*, *Proteus* et *Yersinia*. La sérolo-

gie peut rester positive pendant 10 ans et une ascension significative du taux d'anticorps doit être observée pour poser le diagnostic d'infection aiguë.⁹

Autres examens

Amplification par polymérisation en chaîne

L'amplification génique par *polymerase chain reaction* (PCR) de l'acide désoxyribonucléique de *F. tularensis* est possible mais encore peu utilisée. Elle peut être pratiquée pour un diagnostic précoce lors d'une très forte présomption clinique. Cette méthode permet un diagnostic rapide et évite les risques de contamination liés aux cultures bactériennes. Récemment, une technique de PCR applicable sur des tissus fixés a été développée. Cette technique pourrait permettre le diagnostic de formes atypiques de tularémie sur des biopsies d'organes infectés.^{9,21}

Intradermoréaction à la tularine

L'intradermoréaction à la tularine permettait de réaliser un diagnostic relativement précoce (positive dès le cinquième jour après le début des signes). La commercialisation par l'Institut Pasteur Production d'une préparation pour intradermoréaction, la tularine, ne se fait plus en France depuis 1976.

Traitement

Traitement curatif

L'hospitalisation des patients dépend de la sévérité clinique et du sous-type de *F. tularensis* présumé responsable de la symptomatologie. Le ministère de la santé français recommande l'hospitalisation de tout malade symptomatique.^{22,23} Aucun cas de transmission interhumaine de tularémie n'a été décrit et l'isolement des malades n'est pas nécessaire.

La streptomycine et la gentamicine sont bactéricides contre *F. tularensis* et sont actuellement les molécules antibiotiques de choix pour le traitement de la tularémie.^{24,25} Des traitements alternatifs ont été proposés, même si les données cliniques manquent pour valider formellement ces thérapeutiques. Les fluoroquinolones ont montré avoir une bonne bactéricidie contre *F. tularensis*. La ciprofloxacine et la doxycycline ont été administrées avec succès dans de nombreux cas.²⁶ La telithromycine est bactéricide dans des modèles de cultures cellulaires infectées. Les isolats de *F. tularensis* testés in vitro sont résistants aux β -lactamines.¹

Le ministère de la santé français recommande un traitement oral pour les malades présentant une forme clinique modérée et un traitement intraveineux pour les malades devant être hospitalisés. Le traitement recommandé repose sur une fluoroquinolone (par exemple, ciprofloxacine 500 mg deux fois par jour, ou ofloxacine 400 mg deux fois par jour) ou la doxycycline (100 mg deux fois par jour) en monothérapie pendant 14 jours.

Les recommandations européennes sont plus strictes et comprennent un traitement parentéral quelle que soit la forme de tularémie. Les molécules conseillées sont un aminoside (gentamicine par voie intraveineuse à la dose de 2,5 mg/kg, ou streptomycine par voie intramusculaire 15 mg/kg deux fois par jour) pendant 10 jours, une quinolone intraveineuse (ofloxacine 400 mg deux fois par jour) ou la doxycycline par voie intraveineuse (100 mg deux fois par jour) pendant 14 jours en monothérapie (Tableau 1).²⁷

Dans les formes sévères de la tularémie, la plupart des auteurs recommandent d'associer deux antibiotiques, par exemple un aminoside et une fluoroquinolone.^{1,2,27}

Traitement prophylactique

En cas d'attaque biologique utilisant *F. tularensis* comme arme biologique, il est recommandé de prescrire un traitement par la streptomycine, la gentamicine, la doxycycline ou la ciprofloxacine en prophylaxie après une exposition à un aérosol de *F. tularensis*. La durée de la prophylaxie est de 14 jours (Tableau 1).²⁷

Vaccin

Dès les années 1930, un vaccin vivant atténué a été développé en URSS. L'atténuation des souches virulentes de type B a été obtenue après cultures répétées avec des antisérums, sur milieu agar et après inoculations intrapéritonéales répétées à la souris.²⁸ La souche « Moscou » a été utilisée comme vaccin en 1942, puis la souche 15, et près de 60 millions d'individus ont été immunisés avec des bactéries atténuées jusqu'en 1960. Des études chez des volontaires sains ont par la suite montré que la souche vaccinale protégeait mal contre la forme pulmonaire dans le cadre d'une contamination par aérosol bactérien.¹

Un vaccin analogue a été développé aux États-Unis pour protéger les personnels de laboratoire amenés à manipuler cette bactérie, montrant une assez bonne efficacité. Ce vaccin n'a pas d'autorisation de mise sur le marché et son efficacité

Tableau 1 Recommandations européennes pour le traitement et la prophylaxie de la tularémie.²⁷

		Traitement des cas suspects ou confirmés (10-21 jours)	Prophylaxie (14 jours)
Adultes, y compris grossesse et patients immunodéprimés Au décours de la grossesse, il est préconisé, si cela est possible, d'arrêter l'allaitement	Traitement de première intention (10 jours)	- Gentamicine : 5 mg/kg i.v. en une ou deux doses par jour ou - Streptomycine : 1 g i.m. deux fois par jour	
	Traitement de seconde intention Prophylaxie de première intention (14 jours)	- Ciprofloxacine : 400 mg i.v. deux fois par jour, relais par 500 mg per os deux fois par jour ou - Ofloxacine : 400 mg i.v. deux fois par jour, relais par 400 mg per os deux fois par jour ou - Levofloxacine : 500 mg i.v. une fois par jour, relais par 500 mg per os une fois par jour	- Ciprofloxacine : 500 mg per os deux fois par jour ou - Ofloxacine : 400 mg per os deux fois par jour ou - Levofloxacine : 500 mg per os une fois par jour
	Traitement de troisième intention Prophylaxie de seconde intention (21 jours)	- Doxycycline : 100 mg i.v. deux fois par jour, relais par 100 mg per os deux fois par jour	- Doxycycline : 100 mg per os deux fois par jour
Enfants	Traitement de première intention (10 jours)	- Gentamicine : 2,5 mg/kg i.v. en trois doses par jour ou - Streptomycine : 15 mg/kg i.m. deux fois par jour	
	Traitement de seconde intention Prophylaxie de première intention (14 jours)	- Ciprofloxacine : de 10 à 15 mg/kg i.v. deux fois par jour, relais par 10 à 15 mg/kg per os deux fois par jour	- Ciprofloxacine : de 10 à 15 mg/kg per os deux fois par jour
	Traitement de troisième intention Prophylaxie de seconde intention (21 jours)	- Doxycycline : > 8 ans et > 45 kg : idem adultes > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans : 2,2 mg/kg i.v. deux fois par jour, relais par 2,2 mg/kg per os deux fois par jour (maximum 200 mg/j)	- Doxycycline : > 8 ans et > 45 kg : idem adultes > 8 ans et < 45 kg ou < 8 ans : 2,2 mg/kg per os deux fois par jour (maximum 200 mg/j)

Le risque de décès par tularémie (type A) étant très élevé, la prescription d'antibiotiques considérés comme contre-indiqués au cours de la grossesse ou chez l'enfant reste justifiée. La modification thérapeutique par un antibiotique non contre-indiqué ne peut être réalisée qu'après avoir confirmé la sensibilité de la souche à l'antibiogramme. i.m. : voie intramusculaire ; i.v. : voie intraveineuse.

spécifique, ainsi que son innocuité, n'ont pas été précisément déterminées.²⁸

Aucun vaccin n'est disponible ni recommandé en France.

Mesures préventives

Surveillance sanitaire

La déclaration obligatoire de la tularémie avait été supprimée en 1986. Elle a été réinstaurée en 2002 (Circulaire DGS/SD 5 n° 2002-492 du 20 septembre 2002 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de tularémie).²⁹

La surveillance épidémiologique de la tularémie en France repose donc sur la notification obligatoire des cas et sur l'envoi de la souche isolée au Centre national de référence de la tularémie au laboratoire de l'Unité zoonoses bactériennes de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) à Maisons-Alfort.²⁹ Tout médecin ou biologiste ayant connaissance d'un ou de plusieurs cas humains de tularémie doit impérativement alerter le médecin inspecteur de santé publique de sa Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS). Celui-ci doit immédiatement en informer l'Institut national de veille sanitaire (INVS) qui diligente une enquête épidémiologique.²³ En cas de doute sur l'utilisation à une fin

Tableau 2 Définitions d'un cas certain et d'un cas probable de tularémie.^{23,29}

Cas certain	Cas probable
Tableau clinique évocateur et sérologie positive avec un titre supérieur ou égal à 50 ou isolement de <i>F. tularensis</i> à partir de prélèvements cliniques	Tableau clinique évocateur et sérologie avec un titre compris entre 20 et 50 ou avec un lien épidémiologique avec un cas confirmé

terroriste de *F. tularensis*, le procureur de la république doit être saisi (Tableau 2).

Mesures individuelles

Dans les zones d'endémie, il faut éviter de toucher aux cadavres d'animaux morts, en particulier les lièvres et les rongeurs, et de boire de l'eau à faible courant ou de l'eau stagnante. Il est également recommandé de ne pas se coucher à même la paille ou le foin sans protection vestimentaire, et d'éviter dans la mesure du possible d'inhaler leurs poussières. Il est également conseillé, aussi bien pour les chasseurs que pour les randonneurs, de porter des vêtements amples et longs, resserrés aux extrémités (poignets, chevilles) et à la taille, pour éviter les piqûres d'insectes. Lors de la dépouille et de la manipulation d'animaux sauvages, il est recommandé d'employer des masques, gants et lunettes de protection.

En dehors des cas d'infection pris au titre d'accident du travail, la tularémie peut être reconnue comme maladie professionnelle au titre du tableau n° 68 du régime général de la Sécurité sociale et du tableau n° 7 du régime agricole.

Tularémie et bioterrorisme

Depuis la Seconde Guerre mondiale et plus récemment avec le développement du terrorisme international, *F. tularensis* a été étudié comme agent potentiellement utilisable à des fins terroristes.^{2-4,30,31} L'agent de la tularémie a récemment suscité un regain d'intérêt dans la communauté scientifique : la bactérie a été classée par le Center for Disease Control (CDC) dans la catégorie A des agents potentiels de bioterrorisme, avec les agents de la maladie du charbon (*Bacillus anthracis*), de la variole, des fièvres hémorragiques virales, de la peste (*Yersinia pestis*), et de la toxine botulique.²⁻⁴

La faible dose infectante (de 10 à 50 bactéries), la possibilité d'une contamination par voie inhalée et la sévérité des infections par *F. tularensis* biovar *tularensis* font de cette bactérie un agent potentiellement utilisable dans le cadre d'un acte de bioterrorisme. L'utilisation de *F. tularensis* comme arme biologique a été étudiée entre 1932 et

1945 par l'armée japonaise lors du conflit qui l'opposait à la Manchourie. Il est probable que les dizaines de milliers de cas recensés sur le front Est au cours de la Seconde Guerre mondiale aient été dus à une dissémination intentionnelle. À la fin des années 1960, l'armée américaine possédait des stocks importants de *F. tularensis*, utilisables à des fins guerrières.

Les laboratoires militaires travaillant sur des souches de *F. tularensis* virulentes ont pu implanter des plasmides conférant au germe la résistance à plusieurs antibiotiques (chloramphénicol, tétracycline, streptomycine).² En 1969, un comité d'experts de l'Organisation mondiale de la santé a estimé que la dispersion d'un aérosol de 50 kg de *F. tularensis* virulentes sur une zone urbaine de 5 millions d'habitants pourrait conduire à 250 000 cas d'infections sévères avec des formes pulmonaires et septicémiques, et à 19 000 décès.³² En cas d'attaque bioterroriste de ce type, les formes pulmonaires de tularémie seraient les plus à même d'être observées. La crainte d'un tel acte a conduit les autorités sanitaires françaises à définir les cas certains et les cas probables de tularémie (Tableau 2). Par ailleurs, plusieurs éléments cliniques doivent alerter les cliniciens sur l'origine terroriste potentielle de cas observés de tularémie (encadré 1).

Conclusion

La présentation clinique de la tularémie varie selon le type de bactérie en cause et la voie de contamination. En France métropolitaine, la forme ulcéro-ganglionnaire localisée et bénigne de la tularémie est la forme la plus fréquemment observée. *F. tularensis* type B est en cause dans la très grande majorité des cas. On retrouve le plus souvent la notion de contact avec un lièvre ou sa dépouille. Le traitement repose la plupart du temps sur une fluoroquinolone en monothérapie, pour une durée de 14 jours. Les cliniciens doivent penser à évoquer un acte de bioterrorisme par *F. tularensis* dans le cas de cas plus sévères et/ou groupés dans le temps ou l'espace.

Encadré 1 Scénario pouvant faire évoquer une malveillance ou attaque bioterroriste par *F. tularensis* en France^{23,29}

- Survenue brutale d'un syndrome grippal chez un grand nombre de personnes, progressant vers une pleuropneumonie ou une septicémie chez une proportion importante de malades.
- Plusieurs cas de tularémie regroupés sur une zone géographiquement limitée, hors du contexte épidémiologique habituel (zone urbaine au lieu de zone rurale).
- Cas de tularémie touchant des personnes de tous âges et des deux sexes, et des personnes auparavant en bonne santé (le risque dépendant du degré d'exposition à l'agent).
- Cas de tularémie sans exposition zoonotique ou rurale à risque rapportée (contact avec lièvres ou autres rongeurs, ingestion d'eau potentiellement contaminée).
- Suspicion (devant la survenue d'un décès chez un cas) ou confirmation d'infection à *F. tularensis* biovar *tularensis* (type A), jamais diagnostiquée en France jusqu'à présent.

Références

1. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;**15**:631-46.
2. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;**285**:2763-73.
3. Bossi P, Bricaire F. La tularémie : arme potentielle du bioterrorisme. *Presse Méd* 2003;**32**:1123-7.
4. Bossi P, Baka A, Tegnell A, Hendriks J, Werner A, Maidhof H, et al. European guidelines for the clinical management of tularemia and bioterrorism-related tularemia. *Euro Surveill*. 2004 (sous presse).
5. McCoy G. A plaque-like disease in rodents. *Public Health Bull* 1911;**43**:53-71.
6. McCoy G, Chapin S. Further observations on a plague-like disease of rodents with a preliminary note on the causative agent. *J Infect Dis* 1912;**10**:61-72.
7. Wheery W, Lamb B. Infection of man with *Bacterium tularensis*. *J Infect Dis* 1914;**15**:331-40.
8. Francis E. Tularemia. *JAMA* 1925;**250**:3216-24.
9. Lamps LW, Havens JM, Sjostedt A, Page DL, Scott MA. Histologic and molecular diagnosis of tularemia: a potential bioterrorism agent endemic to North America. *Mod Pathol* 2004;**17**:489-95.
10. Haristoy X, Lozniewski A, Tram C, Simeon D, Bevanger L, Lion C. Francisella tularensis bacteremia. *J Clin Microbiol* 2003;**41**:2774-6.
11. Sjostedt A. Virulence determinants and protective antigens of Francisella tularensis. *Curr Opin Microbiol* 2003;**6**:66-71.
12. Eliasson H, Lindback J, Nuorti JP, Arneborn M, Giesecke J, Tegnell A. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:956-60.
13. Reintjes R, Dedushaj I, Gjini A, Jorgensen TR, Cotter B, Lieftucht A, et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo: case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis* 2002;**8**:69-73.
14. Evans M, Gregory D, Schaffner W, McGee Z. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine* 1985;**64**:251-69.
15. Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, Matyas BT, McGill M, Schriefer ME, et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001;**345**:1601-6.
16. Gill V, Cunha B. Tularemia pneumonia. *Semin Respir Infect* 1997;**12**:61-7.
17. Lovell V, Cho C, Lindsey N, Nelson P. Francisella tularensis meningitis: a rare clinical entity. *J Infect Dis* 1986;**154**:916-8.
18. Adams C. Tularemic pericarditis. *Dis Chest* 1958;**34**:1-8.
19. Kleibl K. Les tularémies : érythèmes polymorphes et érythèmes nouveaux tularémiques. *Med Mal Infect* 1971;**11**:447-51.
20. Shapiro DS, Schwartz D. Exposure of laboratory workers to Francisella tularensis despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol* 2002;**40**:2278-81.
21. Johansson A, Berglund L, Eriksson U, Goransson I, Wollin R, Forsman M, et al. Evaluation of PCR-based methods for discrimination of Francisella species and subspecies and development of a specific PCR that distinguishes the two major subspecies of Francisella tularensis. *J Clin Microbiol* 2000;**38**:4180-5.
22. Afssaps. Fiche Afssaps: tularémie. <http://agmed.sante.gouv.fr/hm/10/biotox/tularemi.pdf>. Version 3 du 08/11/01.
23. INVS. Guide pour l'investigation épidémiologique. Institut de veille sanitaire. Tularémie. <http://www.invs.sante.fr>. Mise à jour du 14/11/01.
24. Enderlin G, Morales L, Jacobs R, Cross J. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. *Clin Infect Dis* 1994;**19**:42-7.
25. Edson R, Terrell C. The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 1999;**74**:519-28.
26. Limaye A, Hooper C. Treatment of tularemia with fluoroquinolone: two cases and review. *Clin Infect Dis* 1999;**29**:922-4.
27. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products/CPMP guidance document on use of medicinal products for treatment and prophylaxis of biological agents that might be used as weapons of bioterrorism. Juillet 2002. www.emea.eu.int.
28. Elkins K, Cowley S, Bosio C. Innate and adaptive immune responses to an intracellular bacterium, Francisella tularensis live vaccine strain. *Microbes Infect* 2003;**5**:135-42.
29. DGS, Circulaire n°2002-492 du 20 septembre 2002 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de tularémie. Bulletin officiel n°2002-41.
30. Franz DR, Jahrling PB, Friedlander AM, McClain DJ, Hoover DL, Bryne WR, et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *JAMA* 1997;**278**:399-411.
31. Hornick R. Tularemia revisited. *N Engl J Med* 2001;**345**:1637-9.
32. In: *Health aspects of chemical and biological weapons*. Geneva: World Health Organization; 1970. p. 105-7.