

Tularémie

Mise à jour de la fiche
02/2019

Agent pathogène

Descriptif de l'agent pathogène

Nom :

Francisella tularensis

Type d'agent _____ Bactérie

Groupe(s) de classement _____
■ 2
■ 3

Descriptif de l'agent :

Francisella tularensis est une bactérie à Gram négatif, intracellulaire facultative (**1**). Cette espèce, agent potentiel de la menace biologique, fait partie de la liste des Microorganismes et Toxines (MOT) hautement pathogènes pour l'homme (**2**). Deux sous-espèces sont responsables de la tularémie : *F. tularensis* subsp. *tularensis* (type A) en Amérique du Nord ; *F. tularensis* subsp. *holarctica* (type B) dans l'hémisphère Nord et en Australie.

Réservoir et principales sources d'infection

Type de réservoir _____
■ Animal
■ Environnement

Le réservoir naturel principal est constitué de nombreuses espèces animales (lagomorphes (lapins, lièvres), petits rongeurs sauvages, mais aussi chats et chiens parfois). Il existe également un réservoir arthropode (tiques *Ixodidae*) et environnemental (survie prolongée en milieu hydro-tellurique).

Principale(s) source(s) :

- En zones d'endémie de tularémie, les sources d'infections humaines sont nombreuses et variées (**1**) :
- urines, déjections, salive, pelage, sang d'un animal infecté ;
 - produits alimentaires préparés à partir d'un animal contaminé (ex. lièvre) insuffisamment cuit ;
 - environnement hydro-tellurique contaminé : sols, eau contaminée (ex. eau de puits) par les déjections ou les carcasses d'animaux infectés ;
 - salive de tiques le plus souvent ou moustiques en Suède et en Finlande.

Vecteur :

Tiques *Ixodidae* principalement quel que soit le stade (transmission trans-stadiale). Moustiques (*Aedes* sp.) en Suède et en Finlande. Autres arthropodes rarement (ex. taons dans l'Utah, États Unis).

Viabilité et infectiosité

Viabilité, résistance physico-chimique :

Cette bactérie peut résister plusieurs mois dans l'environnement, en zone froide et humide. Survie dans les carcasses et organes jusqu'à 133 jours, la paille jusqu'à 192 jours ; l'eau jusqu'à 90 jours (**3**).

Elle est sensible à la chaleur humide (121 °C pendant au moins 15 minutes) et à la chaleur sèche (160-170 °C pendant au moins 1 heure) ainsi qu'à de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium à 1 %, éthanol à 70 %, glutaraldéhyde, formaldéhyde (**3**).

Infectiosité :

L'espèce *F. tularensis* est considérée comme un pathogène hautement infectieux (quelques bactéries suffisent à induire une maladie chez l'homme et l'animal). Les souches de type A (classe 3 de risque biologique) sont classiquement plus virulentes que celles de type B (classe 2 de risque biologique), mais il existe différents génotypes au sein de ces deux groupes, de virulence et de répartition géographique variables (**4**).

Données épidémiologiques

Population générale

La zone d'endémie de la tularémie s'étend dans tout l'hémisphère nord, notamment dans la plupart des pays Européens (**5**). Récemment, la maladie a été détectée en Australie (**6**). Les cas humains de tularémie sont fréquents et peuvent survenir sous forme d'épidémie dans certains pays où le réservoir aquatique est prépondérant (ex. Suède, Turquie).

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire en France, où cette zoonose est rare (80 à 100 cas déclarés annuellement), bien que la zone d'endémie soit étendue (**7**). Il s'agit le plus souvent de cas sporadiques, survenant tout au long de l'année.

Les facteurs d'exposition sont nombreux et variés : contact avec la faune sauvage (chasseurs), morsure de tique (promenade en forêt), contact avec un environnement hydro-tellurique contaminé (loisirs de plein air tels que le jardinage, la pratique du VTT, le canyoning, etc.).

Milieu professionnel

La tularémie est une maladie professionnelle chez les personnes exposées au réservoir animal (éleveurs, vétérinaires, travailleurs des abattoirs, gardes-chasse, gardes-forestiers, etc.) et chez le personnel de laboratoire (1). Parmi 433 cas de tularémie documentés en France de 2002 à 2012, 79 (18 %) avaient une activité professionnelle à risque, notamment 38 éleveurs, 12 forestiers, 4 bouchers ou 4 vétérinaires (7).

En laboratoire :

En laboratoires d'analyses médicales ou vétérinaires, et en laboratoires de recherche, les contaminations chez le personnel manipulant les cultures de cet agent infectieux ou des animaux infectés sont classiques, mais rares actuellement (8). Ces contaminations peuvent survenir par voie cutanée, oculaire, orale ou respiratoire. Les cultures de *F. tularensis* et les animaux infectés par ce pathogène doivent être manipulés en laboratoire de niveau 3 de sécurité biologique (L3 ou A3).

Pathologie

Nom de la maladie

Tularémie

Synonyme(s) :

Fièvre de la mouche du daim, fièvre du lapin, fièvre du lièvre, maladie de Ohara, maladie de Francis, etc.

Transmission

Mode de transmission :

L'homme se contamine par *F. tularensis* par :

- voie cutanée : morsure, contact sur peau lésée ou blessure cutanée lors de la manipulation d'un animal infecté (lièvres et autres gibiers, petits rongeurs, mais aussi chats et chiens parfois) ou blessure au contact d'un environnement hydro-tellurique contaminé ;
- voie oculaire (infection manuportée ou projection oculaire) ;
- voie orale : manuportée ; ingestion de produits alimentaires préparés à partir d'un animal contaminé (ex. lièvre) insuffisamment cuit ou d'eau contaminée (ex. eau de puits) ;
- voie respiratoire : inhalation d'aérosols infectieux (poussières contaminées par des déjections d'animal infecté par exemple, ou dans le cadre du bioterrorisme) (1) ;
- plus rarement, morsure de tique ou piqûre de moustique.

Classiquement il n'existe pas de transmission interhumaine de la maladie. Des précautions sont néanmoins nécessaires lors des situations suivantes : contact avec un ulcère cutané infecté, intervention chirurgicale ou autopsie d'une personne infectée. Deux cas de tularémie liés à la greffe d'organes prélevés chez un patient décédé de tularémie ont été décrits récemment (9).

Période de contagiosité :

Sans objet car classiquement pas de transmission interhumaine de la maladie (cf. supra).

La maladie

Incubation :

L'incubation de la tularémie est courte (3 à 5 jours en moyenne, 21 jours maximum) (1).

Clinique :

La tularémie se manifeste d'abord par un syndrome pseudo-grippal (fièvre, asthénie, myalgie, arthralgie, etc.). La maladie évolue ensuite le plus souvent vers une forme ulcéro-ganglionnaire (ulcère cutané d'inoculation associé à une adénopathie régionale), ganglionnaire (adénopathie régionale sans lésion cutanée d'inoculation visible), oculo-ganglionnaire (syndrome de Parinaud associant une conjonctivite et une adénopathie satellite en cas d'inoculation oculaire), oro-pharyngée (pharyngite associée à une adénopathie cervicale, parfois des signes digestifs tels que diarrhée et douleurs abdominales en cas d'ingestion). Beaucoup plus rares sont les formes viscérales : pneumonique (pneumonie aiguë, subaiguë ou chronique) et typhoïdique (fièvre élevée avec confusion, sans autre signe d'infection focalisée, pouvant classiquement évoquer une typhoïde).

Les complications possibles sont nombreuses : suppuration ganglionnaire, abcès profond, méningite et méningo-encéphalite, localisation septique ostéo-articulaire, etc.

Diagnostic :

Le diagnostic est basé sur la sérologie (1). L'immunofluorescence indirecte et la technique ELISA sont le plus souvent utilisées. Des titres anticorps significatifs sont habituellement détectés 2 à 3 semaines après l'infection. Ces tests sont sensibles et spécifiques, mais une confirmation diagnostique nécessite de mettre en évidence une séroconversion ou une augmentation significative (≥ 4 fois) des titres sérologiques sur deux sérums prélevés à au moins 2 semaines d'intervalle.

L'isolement en culture de *F. tularensis* est possible à un stade précoce de la maladie : hémocultures en cas de bactériémie ; exsudat d'ulcère cutané, conjonctival ou pharyngé ; expectorations, liquide céphalo-rachidien, etc.

Les tests basés sur la PCR permettent de détecter l'ADN de la bactérie à un stade précoce de la maladie dans divers échantillons cliniques en fonction de la forme clinique, avant l'apparition des anticorps spécifiques. Ils sont également utiles à un stade plus tardif en cas de doute diagnostique (biopsie ou exérèse ganglionnaire notamment).

L'isolement de *F. tularensis* ou la détection de son ADN dans les échantillons cliniques permettent ensuite une identification précise de la sous-espèce voire du génotype en cause par technique de biologie moléculaire.

Traitement :

Les antibiotiques de première ligne pour le traitement de la tularémie sont les aminosides (gentamicine, streptomycine), utilisés pour le traitement des formes systémiques graves ; les fluoroquinolones (ciprofloxacine) et les tétracyclines (doxycycline) sont utilisées dans les formes moins sévères ou en relais per os (10). Aucune résistance acquise à ces antibiotiques n'a été mise en évidence pour *F. tularensis* à ce jour (11). Ces traitements sont classiquement contre-indiqués chez la femme enceinte. Le traitement des adénites suppurées est mal codifié et nécessite souvent (en plus de l'antibiothérapie) une exérèse chirurgicale du ou des ganglions atteints. Il n'existe pas de recommandations claires concernant la prise en charge des autres complications de la tularémie.

Populations à risque particulier

Terrain à risque accru d'acquisition :

F. tularensis est une bactérie hautement infectieuse. Ce risque infectieux ne semble pas varier grandement en fonction du terrain du patient.

Terrain à risque accru de forme grave :

Les patients présentant un déficit immunitaire, quelle qu'en soit la cause, développent plus fréquemment des formes graves de tularémie, en particulier des formes systémiques avec bactériémie.

Cas particulier de la grossesse :

Peu de cas de tularémie chez la femme enceinte sont rapportés dans la littérature. *F. tularensis* ne semble pas associé à un risque élevé de complications obstétricales. Les traitements de première ligne sont cependant contre-indiqués au cours de la grossesse, ce qui complique la prise en charge de ces patientes. La gentamicine est administrée au cours des formes graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital de la femme enceinte. Les souches de *F. tularensis* présentes en Europe de l'Ouest étant relativement sensibles à certains macrolides, l'azithromycine a été occasionnellement utilisée avec succès pour le traitement de formes cliniques peu sévères (12).

Immunité et prévention vaccinale

Immunité naturelle

Il n'existe aucune immunité naturelle vis-à-vis de la tularémie. La maladie ne protège pas contre une réinfection par *F. tularensis*.

Prévention vaccinale

Vaccin disponible _____ non

Pas de vaccin disponible

Que faire en cas d'exposition ?

Définition d'un sujet exposé

- Personnel exposé lors de la manipulation de cultures de *F. tularensis* ou d'animaux infectés de façon expérimentale en laboratoire (8) ;
- Les autres modes d'exposition sont aléatoires car la source infectieuse est habituellement évoquée *a posteriori* chez un patient infecté. Contexte éventuel : collègue ayant travaillé dans les mêmes conditions qu'une personne présentant une tularémie.

Principales professions concernées :

Personnels de laboratoire manipulant des cultures de *F. tularensis* ou des animaux infectés expérimentalement.
Éleveurs, gardes-chasse, gardes-forestiers, bouchers, vétérinaires...

Conduite à tenir immédiate

En cas d'exposition avérée, il est nécessaire de déclarer l'incident au médecin du travail et de consulter rapidement un infectiologue pour définir la nécessité ou non d'une antibioprofylaxie.

Evaluation du risque

Selon les caractéristiques de la source et le type d'exposition

Le risque le plus élevé correspond à la manipulation d'une culture de *F. tularensis*, en dehors d'un poste de sécurité microbiologique et sans précaution particulière. Seules les souches de type B sont responsables de la tularémie en France. Les souches de type A (parfois manipulées en laboratoire de recherche) sont plus virulentes que celles de type B.

Type d'exposition :

Le risque maximum correspond à l'inhalation d'un aérosol infectieux formé à partir des cultures de *F. tularensis* ou plus rarement lors de la manipulation d'un animal infecté.

Spécificité de l'exposition au laboratoire :

La manipulation des cultures de *F. tularensis* expose à un risque d'infection par voie cutanée, orale, conjonctivale ou respiratoire. L'inoculum infectieux peut parfois être élevé. Rappelons que les cultures de *F. tularensis* et les animaux infectés par ce pathogène doivent être manipulés en laboratoire de niveau de confinement 3.

Selon les caractéristiques du sujet exposé

Le risque d'infection grave et de mortalité est plus élevé chez un patient immunodéprimé.

Prise en charge du sujet exposé

Mesures prophylactiques

Après une exposition avérée à *F. tularensis*, il est possible de proposer une antibioprofylaxie (9). L'administration de ciprofloxacine (500 mg x 2 fois par jour, per os, pendant 10-15 jours) est actuellement préconisée. Cette antibioprofylaxie est habituellement réservée aux personnes présentant un risque élevé d'exposition à un aérosol de *F. tularensis*, en particulier s'il s'agit d'une souche de type A.

Suivi médical

Après exposition avérée, un suivi médical est nécessaire. Une sérologie de la tularémie doit être pratiquée le plus tôt possible puis 2 à 3 semaines plus tard. L'incubation de la tularémie étant assez courte (21 jours maximum), ce suivi médical peut être limité dans le temps.

En cas de grossesse :

La femme enceinte pose le problème d'un risque théorique de complications obstétricales et de la contre-indication des traitements antibiotiques de première ligne. La ciprofloxacine est contre-indiquée en cas de grossesse. Le risque infectieux après manipulation fortuite d'une souche de type B est faible et ne justifie qu'une surveillance médicale. La manipulation de souches de type A en France n'est réalisée que dans certains laboratoires de recherche possédant une autorisation spécifique. La manipulation de cultures de *F. tularensis* est à proscrire chez la femme enceinte.

Pour l'entourage du sujet exposé

La tularémie n'est pas une maladie de transmission interhumaine (hormis les cas très spécifiques déjà évoqués, cf. modes de transmission). L'entourage du patient exposé ne présente donc pas de risque significatif de développer une tularémie.

Démarche médico-légale

Déclaration / signalement

Déclaration obligatoire _____ oui

Réparation

Accident du travail

La contamination d'un personnel de laboratoire à partir d'une culture de *F. tularensis* ou d'animaux infectés peut être considérée comme un accident de travail. Il en est de même pour les professions exposées au réservoir animal sauvage.

Maladie professionnelle

Tableau Régime Général _____ RG 68

Tableau Régime Agricole _____ RA 7

Eléments de référence

CNR

Centre national de référence - Laboratoire expert Francisella Tularensis

CNR Coordonnateur

■ CHU de Grenoble

Laboratoire de bactériologie
Institut de Biologie et de Pathologie
CHU Grenoble-Alpes
Boulevard Chantourne
CS 10217
38 043 GRENOBLE CEDEX 9

Nom du responsable : Pr Max MAURIN

Tél. : 04 76 76 54 79 (secrétariat) ou 95 94

Fax : 04 76 76 52 28

Courriel : mmaurin@chu-grenoble.fr

Site CNR LE Francisella tularensis : <http://www.chu-grenoble.fr/content/centre-national-de-referance-des-francisella>

Accès à la liste des CNR

Consultez le site Santé Publique France ¹

¹ <http://invs.santepubliquefrance.fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-referance/Liste-et-coordonnees-des-CNR>

Textes de référence

R1 | **Guidelines on Tularaemia** ². WHO, 2017.

² https://www.who.int/csr/resources/publications/deliberate/WHO_CDS_EPR_2007_7/en/

Bibliographie

1. Maurin M, Gyuranecz M - Tularaemia : clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis.* 2016 ; 16 (1) : 113-24.
2. Maurin M - Francisella tularensis as a potential agent of bioterrorism ? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015 ; 13 (2) : 141-44.
3. **Francisella Tularensis** ³. Fiche technique santé-sécurité Agents pathogènes. Agence de la Santé Publique du Canada, 2001.
³ <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/francisella-tularensis-fiches-techniques-sante-securite-ftss.html>
4. Gyuranecz M, Birdsell DN, Splettstoesser W, Seibold E et al. - Phylogeography of Francisella tularensis subsp. holarctica, Europe. *Emerg Infect Dis.* 2012 ; 18 (2) : 290-93.
5. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ et al. - The status of tularemia in Europe in a one-health context : a review. *Epidemiol Infect.* 2015 ; 143 (10) : 2137-60.
6. Jackson J, McGregor A, Cooley L, Ng J et al. - Francisella tularensis subspecies holarctica, Tasmania, Australia, 2011. *Emerg Infect Dis.* 2012 ; 18 (9) : 1484-86.
7. Mailles A, Vaillant V - 10 years of surveillance of human tularaemia in France. *Euro Surveill.* 2014 ; 19 (45) : 20956.
8. Shapiro DS, Schwartz DR - Exposure of laboratory workers to Francisella tularensis despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol.* 2002 ; 40 (6) : 2278-81.
9. Nelson CA, Murua C, Jones JM, Mohler K et al. - Francisella tularensis Transmission by Solid Organ Transplantation, 2017. *Emerg Infect Dis.* 2019 ; 25 (4) (à paraître).
10. Bossi P, Tegnell A, Baka A, Van Loock F et al. - Bichat guidelines for the clinical management of tularaemia and bioterrorism-related tularaemia. *Euro Surveill.* 2004 ; 9 (12) : 1-7.
11. 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 ; 7 (122) : 1-18.
12. Dentan C, Pavese P, Pelloux I, Boisset S et al. - Treatment of tularemia in pregnant woman, France. *Emerg Infect Dis.* 2013 ; 19 (6) : 996-98.