

Importance en Santé Publique

La tularémie est une zoonose rencontrée exclusivement dans l'hémisphère nord et est provoquée par un coccobacille à Gram négatif : *Francisella tularensis*. La maladie, de même que son agent étiologique, a été identifiée pour la première fois en 1911 en Californie lors d'une épidémie de « pseudo peste » chez des rongeurs. Par la suite, des infections à *F. tularensis* ont été diagnostiquées dans de nombreuses espèces animales. La transmission à l'homme peut se faire par contact direct avec des animaux infectés (rongeurs, gibier, ...), des végétaux ou des matériaux contaminés, par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, par morsures ou piqûres d'arthropodes infectés, par inhalation d'aérosols ou de poussières contaminés. Il s'agit d'une bactérie extrêmement contagieuse qui est considérée comme un agent potentiel de bio-terrorisme. *F. tularensis* a été classée dans le groupe de risque A par le CDC et doit, à ce titre, être manipulé dans des laboratoires de biosécurité de type P3. La maladie débute brutalement après 3 à 15 jours d'incubation par une fièvre élevée, des frissons, un syndrome grippal avec myalgies, arthralgies, des céphalées et parfois des nausées, des vomissements et diarrhées. Par la suite, les formes cliniques dépendent de la porte d'entrée de l'agent causal. La tularémie peut être traitée avec des antibiotiques. A ce jour, il n'existe pas de vaccin. La contagiosité et la sévérité de cette maladie, ainsi que son potentiel usage comme arme biologique soulignent l'importance de la déclaration de cette maladie dès confirmation diagnostique.

Rôle du médecin traitant et/ou déclarant

1. Déclarer :

Tout cas **confirmé** de tularémie sera déclaré à la Direction Surveillance des maladies infectieuses de l'AVIQ le plus rapidement possible, sur la plateforme TIW, en cliquant [ici](#).

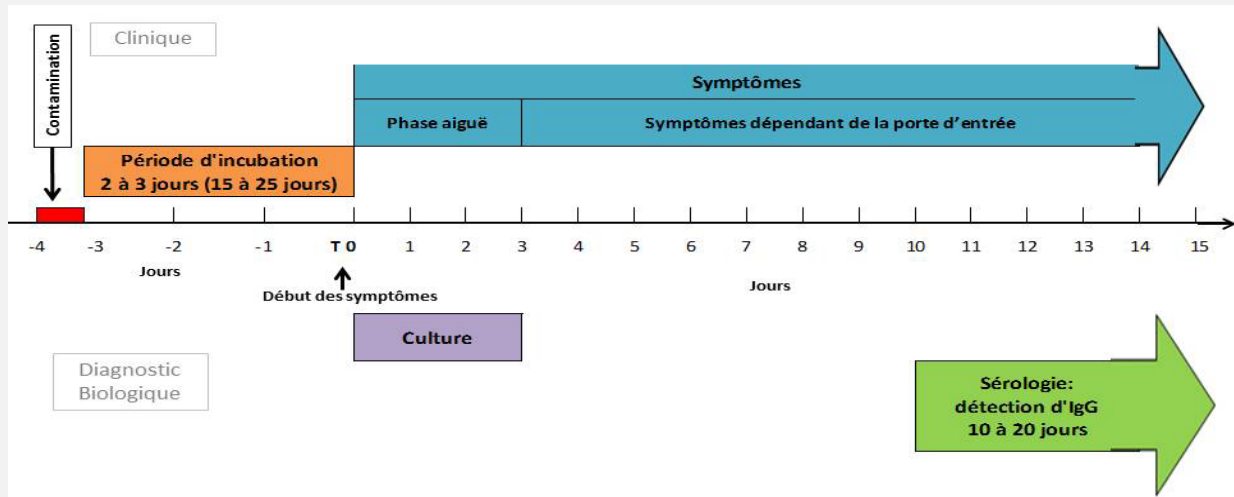
Pour plus d'informations, contactez la Direction Surveillance des maladies infectieuses par e-mail à l'adresse surveillance.sante@aviq.be ou par téléphone au 071/33.77.77, du lundi au vendredi de 9h00 à 12h00 et de 13h00 à 16h30.

2. Évaluer avec l'inspecteur les mesures prises et à prendre pour le patient et son entourage

Mesures de contrôle prises par la Direction Surveillance des maladies infectieuses

- Rechercher et identifier les expositions pouvant être à l'origine de l'infection ;
- Rechercher et identifier d'autres cas liés à la même source d'exposition ;
- Informer le cas échéant les personnes à risque.

Figure : Présentation classique de la maladie



Agent pathogène

Germe	Bactérie, coccobacille, gram négatif, aérobie, non-mobiles et non sporulé appelé <i>Francisella tularensis</i> . Il y a deux sous-espèces : <i>F. tularensis tularensis</i> (type A) surtout aux USA, <i>F. tularensis holarctica</i> (type B), principale espèce en Europe.
Réservoir	Les lagomorphes et les rongeurs sont les principaux réservoirs. D'autres mammifères sont des hôtes accidentels. Egalement détectée dans différents arthropodes (tiques et moustiques) jouant un rôle important de vecteurs. La tularémie se rencontre principalement dans les régions boisées, froides et tempérées de l'hémisphère nord où la petite faune trouve des conditions idéales d'habitat et de multiplication ainsi que des vecteurs.
Résistance Physico-chimique	Extrêmement résistant au stress environnemental. Survie pendant des mois dans le milieu extérieur (eau, sol, cadavres) à basse température. Sensibilité à la chaleur (humide et sèche) et à de nombreux désinfectants (ex : l'hypochlorite de sodium, l'éthanol, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde).

Clinique

Transmission	Transmission par contact direct de la peau avec des animaux infectés, des végétaux, le sol ou du matériel contaminé, par morsures de tiques ou d'insectes, par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, par inhalation d'aérosols contaminés, inhalation de poussières ou de laines contaminées par des animaux infectés. Pas de transmission directe d'une personne à l'autre.
Incubation	Courte période d'incubation, en moyenne de 3 à 5 jours (min. 15 à max. 25 jours)

<p><u>Période de contagiosité</u></p>	<p>Pas de transmission interhumaine.</p> <p>Les mouches demeurent infectieuses pendant 14 jours et les tiques le demeurent pendant toute leur vie (2 ans).</p>
<p><u>Symptômes</u></p>	<p>Dépendent de la virulence de la souche, de la dose infectieuse, la voie de contamination, du degré d'implication systémique et du statut immunitaire de la personne contaminée. Les infections asymptomatiques ne sont pas rares : sur base de surveillance sérologique, elles atteindraient au moins 20 % des cas d'infection.</p> <p>La maladie débute de manière soudaine par une forte fièvre ondulante (38-40°C), des frissons, une asthénie, des douleurs articulaires et musculaires, des maux de gorge, des céphalées et parfois des nausées, vomissements et diarrhées. Par la suite, les formes cliniques dépendent de la porte d'entrée de l'agent :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Forme ulcéro-ganglionnaire</i> (80 à 90% des cas et la majorité des cas en Europe centrale) : Inflammation locale au point de pénétration de l'agent, se transformant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie régionale qui peut suppurer, nécroser et scléroser. - <i>Forme ganglionnaire</i> : adénopathies régionales inflammatoires sans atteinte cutanée. - <i>Forme oculo-ganglionnaire</i> : après contact oculaire, conjonctivite avec des adénopathies régionales. - <i>Forme oropharyngée</i> (surtout chez l'enfant): par ingestion d'aliment/d'eau contaminé ou après inhalation d'aérosols : stomatite, pharyngite ulcéreuse, adénopathies cervicales et rétropharyngées inflammatoires. - <i>Forme pleuro-pulmonaire</i>: par inhalation d'aérosols contaminés ou localisation secondaire .Toux sèche, bronchiolite, pleuro-pneumonie, adénopathies hilaires, détresse respiratoire - <i>Forme typhoïdique ou forme septicémique</i> : fièvre, céphalées, malaise, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, choc septique (coma). <p>Dans près d'un tiers des infections symptomatiques, les patients peuvent présenter des atteintes cutanées diverses (éruptions acnéiformes, érythémateuses, papuleuses ...).</p> <p>La létalité de l'infection à sous-espèce <i>tularensis</i> peut atteindre 30 % en l'absence de traitement, 7 % en cas de traitement tardif et < à 1 % en cas de traitement précoce. La létalité de l'infection à sous-espèce <i>holartica</i> est < à 1 % en l'absence de traitement.</p>
<p><u>Complications</u></p>	<p>N/A.</p>
<p>Diagnostic</p>	
<p><u>Diagnostic biologique</u></p>	<p>Direct : Isolement de <i>F. tularensis</i> à partir de la mise en culture de prélèvements des lésions cutanées, de ponctions ganglionnaires ou d'ulcère cutané, de sang, de lavage broncho-alvéolaire, de liquide céphalo-rachidien ou de prélèvement de gorge. Egalement possible de le détecter par immunofluorescence directe, amplification de la séquence du</p>

	<p>gène de l'ARN 16S ribosomique par PCR ou inoculation au cobaye. Etant la haute contagiosité, toute manipulation sur un échantillon suspect nécessite un labo P3.</p> <p>Indirect : Les examens sérologiques, plus simples et moins risqués, sont le plus souvent les seuls pratiqués. Des techniques d'immunofluorescence indirecte, de séro-agglutination (valeur seuil à 1/160), de micro-agglutination, d'hémagglutination, d'ELISA et des tests rapides sont disponibles.</p>
Définition de cas de l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control)¹	
<u>Critères de diagnostic</u>	<p>Critères cliniques :</p> <p>Toute personne présentant au moins une des formes cliniques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tularémie ulcéro-ganglionnaire : ulcération cutanée ET lymphadénopathie régionale, - Tularémie ganglionnaire : tuméfaction douloureuse des ganglions lymphatiques sans ulcération apparente. - Tularémie oculo-ganglionnaire : conjonctivite ET lymphadénopathie régionale. - Tularémie oropharyngée : lymphadénopathie cervicale ET au moins un des trois symptômes suivants : stomatite, pharyngite ou amygdalite. - Tularémie intestinale : au moins un des trois symptômes suivants : douleurs abdominales, vomissements ou diarrhée. - Tularémie pulmonaire : pneumonie. - Tularémie typhoïdique : au moins un des deux symptômes suivants : fièvre sans signe ni symptôme précoce de localisation ou septicémie. <p>Critères de laboratoire :</p> <p>Au moins un des trois critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isolement de <i>Francisella tularensis</i> à partir d'un échantillon clinique, - Détection d'acide nucléique de <i>Francisella tularensis</i> dans un échantillon clinique, formation d'anticorps spécifiques de <i>Francisella tularensis</i> a des titres élevés ou une séroconversion de 4 fois plus <p>Critères épidémiologiques :</p> <p>Au moins un des trois liens épidémiologiques suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Exposition à une source commune, - Transmission de l'animal à l'homme, - Exposition à des aliments contaminés/de l'eau de boisson contaminée.
<u>Cas possible</u>	N/A.
<u>Cas probable</u>	Toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique.
<u>Cas confirmé</u>	Toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire.

¹ <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=FR#page=22>

Épidémiologie	
<u>Groupe d'âge</u>	Des cas de tularémie ont été rapportés dans tous les groupes d'âge
<u>Incidence</u>	<p>En Belgique, seuls 14 cas de tularémie ont été recensés entre 1950 et 2017, dont 11 entre 2012 et 2017. Depuis 2012, au moins un cas par an a été rapporté. En 2017, le nombre de cas a connu une augmentation encore plus importante, avec cinq cas rapportés. Il semblerait donc que l'incidence de la tularémie soit en hausse, même s'il est probable que le renforcement de la vigilance joue également un rôle.</p> <p>En Europe, la tularémie est considérée comme une maladie inhabituelle, mais le nombre de cas augmente. Le taux de notification en 2015, avec 1.121 cas confirmés rapportés, était de 0.25/100.000 habitants, le double du nombre de 2014. La plupart des cas sont rapportés en Suède, en Finlande, en Norvège, en Hongrie et en République tchèque.</p>
<u>Immunité</u>	<p>La réponse immunitaire cellulaire est considérée comme le principal mécanisme de défense contre cette bactérie. Les anticorps spécifiques IgM, IgA et IgG sont de bons indicateurs d'exposition et peuvent interférer avec la capacité des bactéries à infecter les cellules hôtes.</p> <p>L'infection à <i>F. tularensis</i> confère une immunité protectrice contre la bactérie.</p>
<u>Saisonnalité</u>	Tendance saisonnière très marquée en Europe où la plupart des cas surviennent en été et en début d'automne (période de chasse et d'activité des arthropodes).
<u>Géographie</u> <u>Sex-ratio</u>	<p><i>F. tularensis</i> présente une large répartition géographique et a récemment émergé dans de nouvelles régions, en particulier en Europe.</p> <p>La répartition géographique diffère en fonction de la sous-espèce :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>F. tularensis tularensis</i> se produit principalement en Amérique du Nord ; - <i>F. tularensis holarctica</i>, se produit dans tout l'hémisphère Nord. Récemment, cette sous-espèce a également été détectée en Tasmanie et Australie ; - <i>F. tularensis mediasiatica</i> a jusqu'à présent une répartition géographique limitée à l'Asie centrale.
Populations à risque	
<u>Groupes à risques de développer la maladie</u>	Personnes ayant pour profession des activités potentiellement exposantes ou qui sont sujettes à avoir un contact avec des réservoirs ou vecteurs arthropodes ont été associés à un risque d'infection plus élevé : techniciens de laboratoire, chasseurs, agriculteurs, vétérinaires, et toute personne manipulant la chair d'animaux infectés.
<u>Groupes à risque de</u>	Personnes âgées, personnes atteintes d'une maladie respiratoire et personnes dont le système immunitaire est déjà affaibli.

développer des formes graves	
Grossesse allaitement	N/A.
Prise en charge du patient	
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> - La tularémie répond habituellement à l'antibiothérapie. - Le traitement curatif spécifique doit intervenir le plus rapidement possible après établissement du diagnostic pour éviter l'abcédations des ganglions. En cas de fistulisation du ganglion, un traitement chirurgical peut être associé au traitement antibiotique. - Les tetracyclines (doxycycline) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine) sont efficaces et peuvent être prescrites dans les atteintes non systémiques modérées (ulceroglandulaire, glandulaire, conjonctivoglandulaire, oropharyngées). Les atteintes sévères et compliquées requièrent l'utilisation d'aminosides (streptomycine, gentamicine).
Mesures d'Hygiène	N/A.
Isolement	N/A.
Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)	
Prophylaxie	N/A.
Mesures d'Hygiène	N/A.
Isolement	N/A.
Collectivité a risque	Etant donné qu'il n'y a pas de contamination interhumaine, la collectivité n'est pas à risque, donc il n'y a pas de précaution particulière à prendre dans l'entourage immédiat du cas.
Prévention pré-exposition	
Mesures préventives générales	<p>En zones endémiques, éviter de toucher aux cadavres d'animaux morts en particulier les lièvres, lapins et les rongeurs, et de boire de l'eau à faible courant ou de l'eau stagnante.</p> <p>Il est recommandé de ne pas se coucher à même la paille ou le foin sans protection vestimentaire ad hoc, et d'éviter dans la mesure du possible d'inhaler leurs poussières.</p>

	<p>Pour les chasseurs et randonneurs, il est conseillé de porter des vêtements amples et longs, resserrés aux extrémités (poignets, chevilles) et à la taille, pour éviter les piqûres d'insectes.</p> <p>L'usage de répulsifs peut être utile contre les insectes piqueurs mais ne garantit jamais une protection totale.</p>
<u>Vaccination</u>	Il n'existe actuellement aucun vaccin contre <i>F. tularensis</i>

1. Agent pathogène

Germe :

La tularémie est une maladie infectieuse causée par un petit coccobacille, gram négatif, pléomorphe, aérobie, non-mobiles et non sporulé appelé *Francisella tularensis* (anciennement *Pasteurella tularensis*). Le nom générique fait référence à Edward Francis, un scientifique qui a consacré de nombreuses années à étudier la maladie. Le nom de l'espèce se réfère à Tulare, une région en Californie, où des cas de tularémie ont été initialement décrits chez les rongeurs et se produisent régulièrement.

Il y a deux principales sous-espèces, *F. tularensis tularensis* (type A) et *F. tularensis holarctica* (type B). La sous-espèce *tularensis* ou type A, prédominant en Amérique du Nord, même si elle se retrouve parfois en Europe centrale, est la plus virulente des trois sous-espèces car, expérimentalement, il suffit de moins de 10 cellules bactériennes pour causer une infection. La sous-espèce *holarctica* ou type B, seule présente en Europe, est moins virulente : il faut donc des inocula plus élevés (environ 107 cellules bactériennes) pour obtenir des infections.

Réservoir :

F. tularensis a été détectée dans un nombre très élevé d'espèces sauvages, y compris rongeurs, lagomorphes, insectivores, carnivores, ongulés, marsupiaux, oiseaux, amphibiens, poissons et invertébrés. Cependant, les lagomorphes et les rongeurs sont considérés comme les principaux réservoirs de *F. tularensis*. Les rongeurs sauvages (lièvres) représentent les principaux vecteurs de l'infection humaine. D'autres mammifères, comme les moutons, les chats et les chiens, le sanglier, le renard sont des hôtes accidentels mais peuvent être à l'origine d'infection humaine.

Les réservoirs en Europe sont les suivants :

- *Europe Centrale et Ouest* : lièvre d'Europe, campagnol, rat musqué, rat d'eau, ragondin, écureuil et tiques (*Ixodes ricinus* et *Rhipicephalus sanguineus*).
- *Europe du Nord* : lièvre variable, écureuil, lemming et autres petits rongeurs.

F. tularensis a également été détectée dans différents arthropodes, bien que seulement une petite partie d'entre eux ait été identifiée comme jouant un rôle important dans la transmission de *F. tularensis* à l'homme. Les arthropodes trouvés infectés dans la nature comprennent les tiques du genre *Amblyomma*, *Dermacentor*, *Ixodes* et *Ornithodoros*, les moustiques des genres *Aedes*, *Culex*, *Anopheles* et *Ochlerotatus excrucians*, et mouches de la famille *Tabanidae* (*Tabanus* spp., *Chrisozona* spp. Et *Chrisops* spp.). Toutefois, la compétence vectorielle a été démontrée uniquement chez les tiques du genre *Dermacentor*. De plus, l'eau et le sol peuvent être contaminés longtemps au travers des déjections et les cadavres des animaux infectés.

Résistance physico-chimique :

La bactérie est extrêmement résistante au stress environnemental et survit pendant des semaines dans le milieu extérieur (eau, sol, cadavres) surtout à basse température, voire des années dans des conditions de conservation particulières (viande contaminée congelée). Dans des carcasses et des organes, elle peut survivre jusqu'à 133 jours ; dans la poussière de grains, jusqu'à 136 jours ; dans la paille, 192 jours ; dans l'eau, jusqu'à 90 jours.

La bactérie est sensible à de nombreux désinfectants dont l'hypochlorite de sodium à 1 %, l'éthanol à 70 %, le glutaraldéhyde, le formaldéhyde et est également 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). Par exemple, dans la viande chauffée à 55-60°C la bactérie est détruite.

Pathogénèse :

F. tularensis est une bactérie pathogène qui peut envahir et se multiplier dans un large éventail de cellules. Les cellules présentatrice d'antigène telles que les macrophages ou les cellules dendritiques, semblent être le type de cellules primaires ciblées par la bactérie à l'origine de l'infection. La virulence de la bactérie est directement liée à sa capacité à se répliquer dans le cytoplasme des cellules infectées. Après l'infection à travers la peau ou les muqueuses, *F. tularensis* se multiplie pendant les trois à cinq premiers jours sur le site ou point d'entrée, produisant rapidement une ulcération. *F. tularensis* possède manifestement plusieurs mécanismes grâce auxquels il manipule l'immunité. La bactérie échappe à toute détection au point d'entrée dans l'hôte de trois façons : (a) en modifiant les structures de surface cellulaire qui lui permettent d'éviter l'interaction avec les récepteurs de l'hôte associés à l'induction de l'inflammation, (b) en ciblant les cellules qui n'ont pas de co-récepteurs, n'alertant pas ainsi la cellule-hôte de l'invasion et (c) en utilisant des récepteurs qui ne parviennent pas à initier la production de cytokines pro-inflammatoires. Une fois la porte d'entrée passée, les micro-organismes se propagent par l'intermédiaire des ganglions lymphatiques régionaux et, à partir de là, se répandent vers les différents organes dans lesquels une nécrose est induite. Le tissu nécrotique contient un grand nombre de leucocytes polynucléaires, des macrophages, des cellules épithélioïdes et des lymphocytes. Des granulomes se développent par la suite, donnant une image histopathologique proche de la tuberculose et la sarcoïdose.

2. Clinique

Transmission :

La tularémie se transmet :

- par contact direct de la peau (la pénétration du germe à travers la peau saine est possible mais est favorisée par égratignures, coupures, plaies, ...) avec des animaux infectés (par exemple, morsure de chat ayant joué avec des rongeurs infectés), des végétaux, le sol, du matériel contaminé (clous, lame, etc.) ou par des éclaboussures projetées dans l'œil (porte d'entrée conjonctivale);
- par morsure de tiques, ou plus rarement d'insectes (moustiques, mouches) ;
- par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ;
- par inhalation d'aérosols contaminés dans les laboratoires, inhalation de poussières (fourrages, litières) ou de laines contaminées par des animaux infectés.

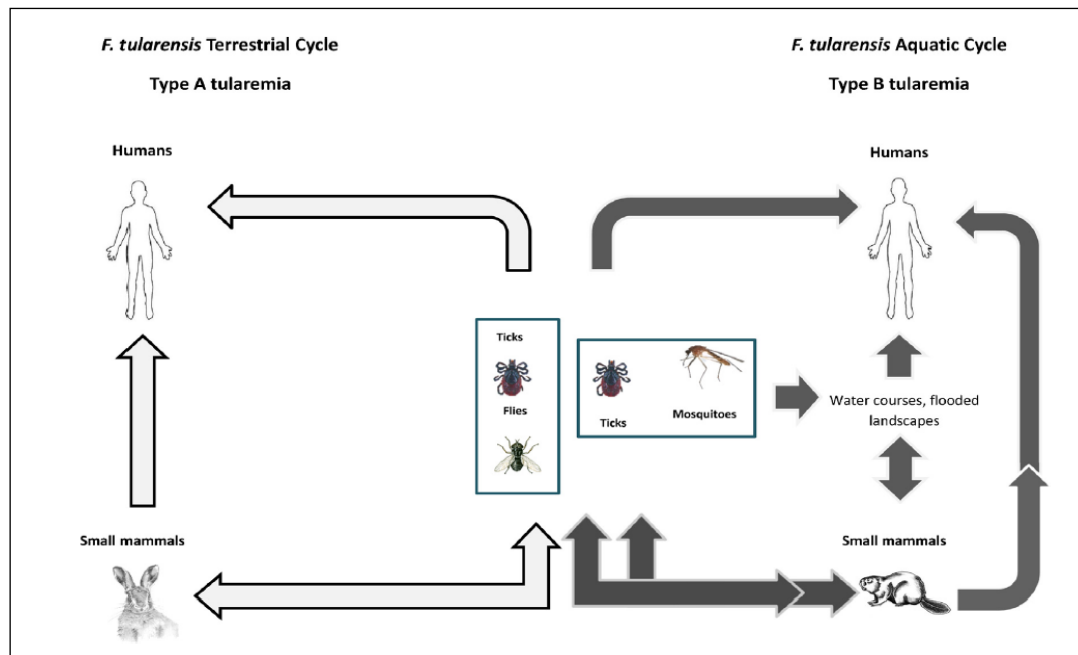
Elle ne se transmet pas directement d'une personne à l'autre : la transmission interhumaine n'a jamais été documentée.

Peu de pathogènes ont l'adaptabilité que *F. tularensis* présente pour une variété de vecteurs, d'hôtes et de conditions environnementales. Cette variabilité s'observe dans les cycles de transmission locaux en association avec différentes écologies. Les deux types de *F. tularensis*, A et B, sont associés à différents cycles de vie dans lesquels différents hôtes et vecteurs arthropodes interviennent.

Le **cycle terrestre** de la maladie, plus couramment associé à la tularémie de type A (sous-espèces *tularensis*), est un cycle où les lagomorphes sauvages, tels que les lapins et lièvres, agissent comme hôtes vertébrés dans lesquels l'amplification de l'agent se produit. Les arthropodes sont également vecteurs de la maladie.

Le **cycle aquatique** est plus souvent associé avec la tularémie de type B (sous-espèces *holarctica*). Dans ce cycle de vie, *F. tularensis* circule chez les rongeurs tels que les rats musqués, des castors et les campagnols, et peut être introduite dans les cours d'eau par des carcasses ou déjections d'animaux sauvages. Il a également été prouvé que *F. tularensis* peut persister dans les cours d'eau en association avec les amibes. Par conséquent, l'eau contaminée peut être une source d'infection pour les humains, les mouches, les moustiques et sporadiquement les tiques.

Figure 1 : Les deux cycles de tularémie : cycle terrestre et cycle aquatique



Source: Tularaemia: A challenging zoonosis; C.L. Carvalho et al.

Incubation :

La période d'incubation de la tularémie est liée à la virulence de la souche, à la taille de l'inoculum (dose) et au mode d'acquisition. Habituellement, la période d'incubation est courte, de 3 à 5 jours, mais pouvant aller jusqu'à 15 jours et maximum à 25 jours.

Période de contagiosité :

Cette maladie ne se transmet pas directement d'une personne à l'autre. Il est à noter que si le cas n'est pas traité, l'agent infectieux peut être présent dans le sang pendant les deux premières semaines de la maladie et dans les lésions, pendant un mois.

Les mouches demeurent infectieuses pendant 14 jours et les tiques le demeurent pendant toute leur vie (2 ans).

Symptômes :

Les manifestations cliniques de la tularémie dépendent de virulence de la souche, de la dose infectieuse, la route d'infection, le degré d'implication systémique et le statut immunitaire de la personne infectée. Quelle que soit la porte d'entrée, la maladie débute de manière soudaine, habituellement après 3 à 5 jours d'incubation, par une forte fièvre ondulante (38-40°C), des frissons, une asthénie, des douleurs articulaires et musculaires, des maux de gorge, des céphalées et parfois des nausées, vomissements ou diarrhées. Par la suite, les formes cliniques dépendent essentiellement de la porte d'entrée de l'agent causal :

- *forme ulcéro-ganglionnaire* (après contact cutané direct) : Entre 80 et 90 % des cas présentent cette forme. Une lésion locale se développe au point de pénétration de la bactérie, se transformant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie régionale inflammatoire qui peut fistuliser à la peau.

Figure 2a et 2b : Ulcération dans la tularémie



Source pour 2a : e-Pilly Trop 2012 - Maladies page 365 et pour 2b : CDC (www.cdc.gov).

- *forme ganglionnaire* : représentant 2 % des cas, elle est caractérisée par des adénopathies régionales inflammatoires sans lésion cutanée ;
- *forme oculo-ganglionnaire* (après contact oculaire ou projection - 1 % des cas), se présentant par une conjonctivite avec des adénopathies régionales inflammatoires ;
- *forme oropharyngée* (après ingestion d'aliment ou d'eau contaminés, ou après inhalation d'aérosols), se présentant sous forme de stomatite, pharyngite, d'angine ulcéreuse, d'adénopathies cervicales et rétropharyngées inflammatoires ;
- *forme pleuro-pulmonaire* (primaire après inhalation d'un aérosol contaminé ou secondaire après dissémination) caractérisée par une toux sèche, une bronchiolite, une pleuro-pneumonie, des adénopathies hilaires ou encore une détresse respiratoire ;
- *forme typhoïdique* ou *forme septicémique* : fièvre, céphalées, malaise, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, choc septique (coma).

La létalité de l'infection à sous-espèce *tularensis* peut atteindre 30 % en l'absence de traitement, elle est de 7 % en cas de traitement tardif et inférieure à 1 % en cas de traitement précoce. La létalité de l'infection à sous-espèce *holarctica* est inférieure à 1 % en l'absence de traitement.

Complications :

De très rares cas d'atteinte d'organes à distance (méningite, ostéomyélite, ...) ont été décrits.

3. Diagnostic

Diagnostic biologique :

Le diagnostic biologique de la tularémie peut être fait par des méthodes directes et/ou indirectes.

Diagnostic direct:

L'isolement de *F. tularensis* peut être réalisé à partir de la mise en culture de prélèvements des lésions cutanées récentes (produit du grattage de l'escarre), de ponctions ganglionnaires ou d'ulcère cutané, de sang, de lavage broncho-alvéolaire, de liquide céphalo-rachidien ou de prélèvement de gorge. Il est possible seulement au début de la maladie et nécessite de réaliser de multiples essais

de culture sur milieux spéciaux. Il est capital de prévenir le laboratoire de la suspicion diagnostique de tularémie car la culture de cette bactérie de niveau de confinement P3 nécessite des précautions particulières.

Il est également possible de détecter *F. tularensis* dans les divers prélèvements par immunofluorescence directe, amplification de la séquence du gène de l'ARN 16S ribosomique par PCR ou inoculation au cobaye.

En Belgique, tant l'isolement que la PCR sont réalisés au [laboratoire de référence](#) situé à Sciensano.

Diagnostic indirect:

Les examens sérologiques, plus simples et moins risqués, sont le plus souvent les seuls pratiqués.

Des techniques d'immunofluorescence indirecte, de séro-agglutination (valeur seuil à 1/160), de micro-agglutination, d'hémagglutination, d'ELISA et tests rapides sont disponibles. La sérologie est le plus souvent négative au cours de la 1^{ère} semaine de la maladie et se positive vers la fin de la 2^{ème} semaine (entre 8 et 10 jours) pour atteindre un pic vers la 4^{ème} - 5^{ème} semaine, pouvant persister plusieurs années. Il est important d'observer/démontrer une séroconversion de quatre fois plus ou bien des titres élevés. Un titre supérieur ou égal à 20 mais inférieur à 50 est considéré comme évocateur si le tableau clinique est compatible. Des réactions sérologiques croisées (mais titres restant faibles) se rencontrent fréquemment avec *Brucella* spp., *Proteus* OX19 et *Yersinia enterocolitica*. Le Western blot peut être utile au diagnostic dans ces situations, il est souvent utilisé comme test de confirmation après ELISA et est pratiqué par le laboratoire de référence Européen. En Belgique, tant la sérologie ELISA que les tests rapides sont réalisés au [laboratoire de référence](#) situé à Sciensano.

4. Définition de cas de l'ECDC²

Critère de diagnostic :

Critères cliniques :

Toute personne présentant au moins une des formes cliniques suivantes :

- *Tularémie ulcéro-ganglionnaire* : Ulcération cutanée ET lymphadénopathie régionale,
- *Tularémie ganglionnaire* : Tuméfaction douloureuse des ganglions lymphatiques sans ulcération apparente.
- *Tularémie oculo-ganglionnaire* : Conjonctivite ET lymphadénopathie régionale.
- *Tularémie oropharyngée* : Lymphadénopathie cervicale ET au moins un des trois symptômes suivants : stomatite, pharyngite ou amygdalite.
- *Tularémie intestinale* : au moins un des trois symptômes suivants : douleurs abdominales, vomissements ou diarrhée.
- *Tularémie pulmonaire* : pneumonie.

² **Définition de cas de l'Union Européenne.** Commission implementing decision (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945&from=EN#page=51>

- *Tularémie typhoïdique* : au moins un des deux symptômes suivants : fièvre sans signe ni symptôme précoce de localisation ou septicémie.

Critères de laboratoire :

Au moins un des trois critères suivants :

- Isolement de *Francisella tularensis* à partir d'un échantillon clinique,
- Détection d'acide nucléique de *Francisella tularensis* dans un échantillon clinique,
- Formation d'anticorps spécifiques de *Francisella tularensis* à des titres élevés ou une séroconversion de 4 fois supérieure.

Critères épidémiologiques :

Au moins un des trois liens épidémiologiques suivants :

- Exposition à une source commune,
- Transmission de l'animal à l'homme,
- Exposition à des aliments contaminés/de l'eau de boisson contaminée.

Cas possible :

N/A.

Cas probable :

Toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique.

Cas confirmé :

Toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire.

5. Épidémiologie

Groupe d'âge :

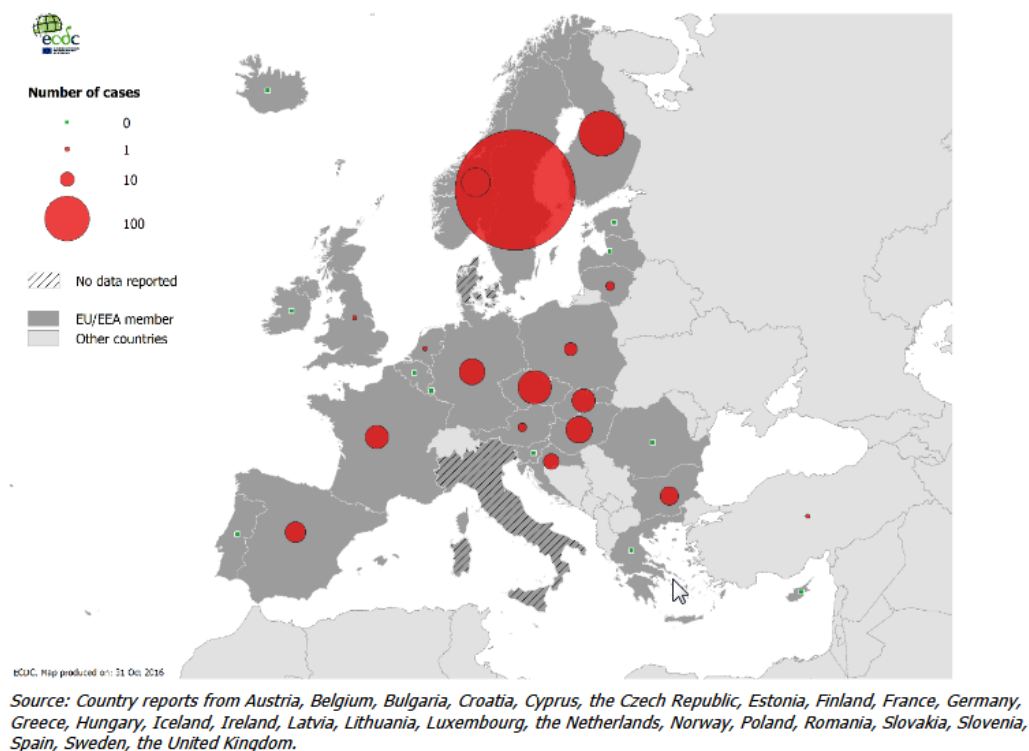
Il n'y a pas de groupe d'âge qui soient particulièrement plus susceptible de contracter la maladie. Des cas de tularémie ont été rapportés dans tous les groupes d'âge.

Incidence :

En Europe, la tularémie est considérée comme une maladie inhabituelle, mais le nombre de cas augmente. Le taux de notification en 2015, avec 1121 cas confirmés rapportés, était de 0.25/100.000 habitants, le double du taux en 2014. La plupart des cas sont rapportés par la Suède, suivie par la Finlande et le Norvège (Figure 3). De récentes flambées de tularémie ont eu lieu dans plusieurs pays européens, y compris en République tchèque, au Kosovo, en Bulgarie, en Allemagne, en Suède, en Finlande, en Espagne, en Turquie, en France et en Norvège.

Figure 3 : Nombre de cas confirmés de tularémie rapportés en Europe, 2015

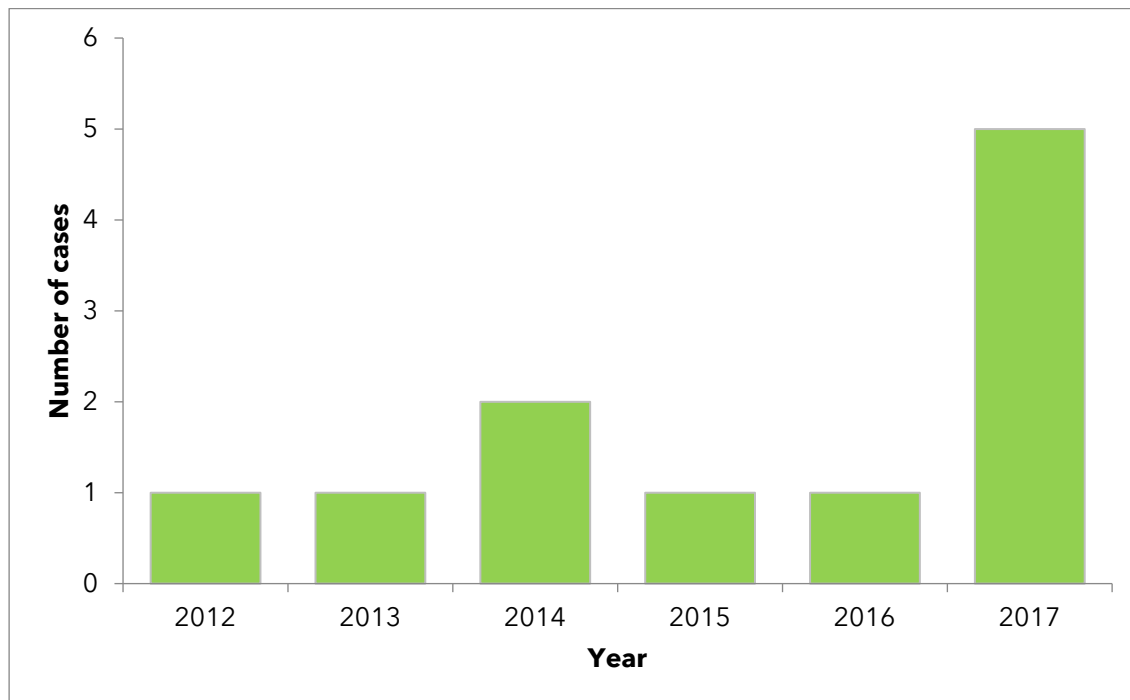
Figure 1. Number of confirmed tularaemia cases, EU/EEA, 2015



Source : ECDC

En Belgique, seuls 14 cas de tularémie ont été recensés entre 1950 et 2017, dont 11 entre 2012 et 2017. Depuis 2012, au moins un cas par an a été rapporté. En 2017, avec cinq cas rapportés, le nombre de cas a connu une augmentation encore plus importante (Figure 4). Il semblerait donc que l'incidence de la tularémie soit en hausse, même s'il est probable que le renforcement de la vigilance joue également un rôle.

Figure 4 : Nombre de cas de tularémie rapportés par an par le système de déclaration obligatoire, Belgique, 2012-2017



Source : Sciensano

Immunité :

Etant donné que *F. tularensis* est un pathogène intracellulaire, la réponse immunitaire cellulaire est considérée comme le principal mécanisme de défense contre cette bactérie. Bien que le rôle de l'immunité humorale dans l'infection à *F. tularensis* soit considéré comme moins important, certaines études ont démontré une meilleure récupération chez les personnes infectées ayant reçu un sérum hyper-immune. Également, la production d'anticorps spécifiques IgM, IgA et IgG de l'infection sont de bons indicateurs d'exposition et peuvent interférer avec la capacité des bactéries à infecter les cellules hôtes.

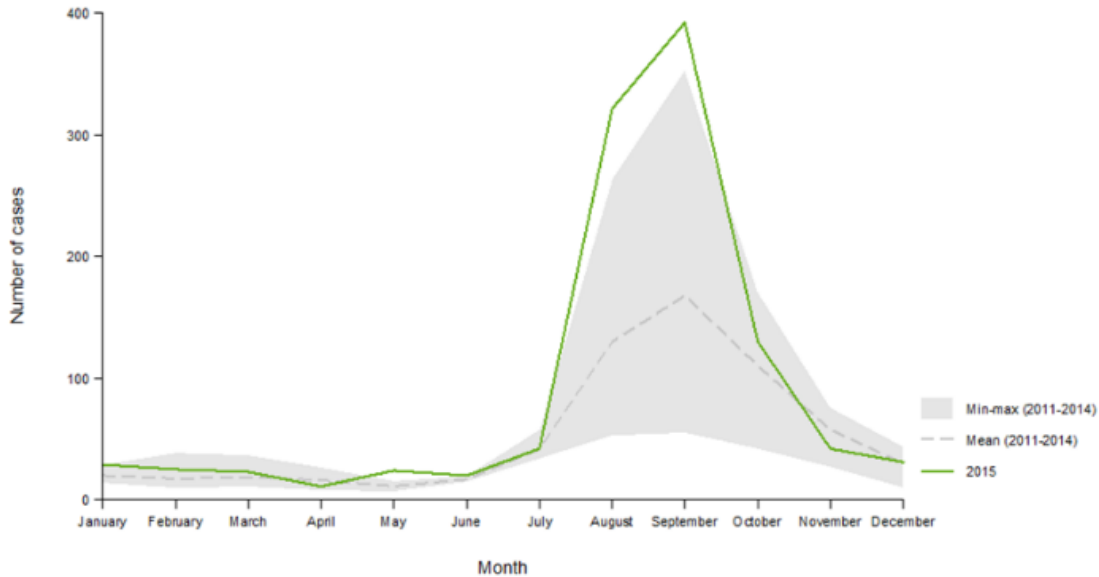
L'infection à *F. tularensis* confère une immunité protectrice contre la bactérie.

Saisonnalité :

La tularémie a une tendance saisonnière très marquée en Europe où la plupart des cas surviennent en été et en début d'automne. En 2015, en Europe, le pic était en septembre, période qui correspond à la période d'ouverture de la chasse (Figure 5).

Figure 5 : Distribution saisonnière des cas de tularémie rapporté en Europe, 2011-2015

Figure 3. Seasonal distribution of confirmed tularaemia cases, EU/EEA, 2015 compared with 2011–2014



Source: Country reports from Austria, Cyprus, the Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

Source : ECDC

Souvent, le nombre de cas varie largement d'une année à l'autre, ce qui pourrait être dû à la température ou la variabilité des précipitations, résultant entre autres de fluctuations en termes de nombre de vecteurs, comme par exemple les tiques.

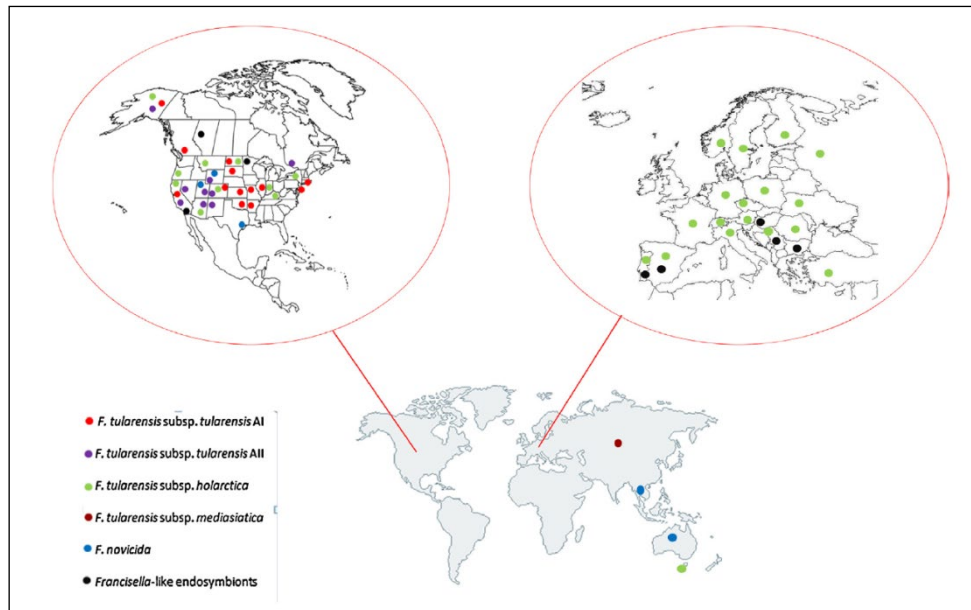
Géographie et sexe ratio :

F. tularensis présente une large répartition géographique et a récemment émergé dans de nouvelles régions, en particulier en Europe.

La répartition géographique de *F. tularensis* diffère en fonction de la sous-espèce (figure 6):

- La sous-espèce *F. tularensis tularensis*, considérée comme la plus virulente des sous-espèces et classée comme étant de type A, se produit principalement en Amérique du Nord ;
- La sous-espèce *holarctica*, associée à des formes moins sévères de la maladie et classée comme étant de type B, se produit dans tout l'hémisphère Nord. Récemment, cette sous-espèce a également été détectée en Tasmanie et Australie ;
- La sous-espèce *mediasiatica*, de virulence semblable à la sous-espèce *holarctica*, a jusqu'à présent une répartition géographique limitée à l'Asie centrale.

Figure 6 : Distribution géographique de *Francisella* spp. dans le monde.



Source : Tularaemia: A challenging zoonosis; C.L. Carvalho et al.

Sexe ratio :

Les hommes ont tendance à présenter une prévalence plus élevée que les femmes. Notamment, en Europe en 2015, le sexe-ratio homme femme était de 1,6 :1 (Figure 7). Ceci peut être due au fait que les activités ou professions (ex. les chasseurs, les agriculteurs, les vétérinaires) plus exposantes à la bactérie sont plus souvent réalisées par des hommes.

Figure 7 : Taux de cas confirmés de tularémie rapporté en Europe, par âge et genre, 2015

Figure 2. Distribution of notification rate of confirmed tularaemia cases in EU/EEA by age and gender, 2015



Source: Country reports from Austria, Belgium, Bulgaria, Croatia, Cyprus, the Czech Republic, Estonia, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, the Netherlands, Norway, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, Spain, Sweden, the United Kingdom.

Source : ECDC

6. Population à risque

Groupes à risque de développer la maladie :

Les personnes ayant pour profession des activités potentiellement exposantes ou qui sont potentiellement en contact avec des réservoirs ou vecteurs arthropodes ont été associés à un risque d'infection plus élevé : il s'agit notamment des techniciens de laboratoire, les chasseurs, les agriculteurs, les vétérinaires, et tous ceux qui manipulent la chair d'animaux infectés.

Groupes à risque de développer des formes graves :

Les personnes âgées, les personnes atteintes d'une maladie respiratoire et les personnes dont le système immunitaire est déjà affaibli courent un risque plus élevé de développer des formes graves.

Grossesse et allaitement :

N/A.

7. Prise en charge du patient

Traitement :

La tularémie répond habituellement à l'antibiothérapie. Mais le traitement curatif spécifique doit intervenir le plus rapidement possible après établissement du diagnostic pour éviter l'abcédation des ganglions. En cas de fistulisation du ganglion, un traitement chirurgical peut être associé au traitement antibiotique.

Historiquement, les aminoglycosides (streptomycine, gentamicine) ont été les médicaments de choix pour l'homme. Bien que cliniquement efficace, de nos jours ils sont plus rarement utilisés en raison de leur ototoxicité et leur néphrotoxicité. Ils restent le traitement de choix dans les atteintes sévères et les atteintes pulmonaires. Le chloramphénicol est efficace mais rarement le premier choix en raison de ses possibles effets irréversibles sur l'hématopoïèse. Les tétracyclines (doxycycline) et les fluoroquinolones sont actives sur FT. Les tétracyclines ont été associées à des taux plus élevés de rechute à l'arrêt du traitement que les aminosides.

Les fluoroquinolones, telles que la ciprofloxacine, se sont révélés être efficaces en traitement oral des atteintes modérées. En outre, la ciprofloxacine est révélée appropriée et efficace dans le traitement de la tularémie chez les enfants et des femmes enceintes. Des cas de rechutes sont également décrits, nécessitant un retraitement.

De manière générale, il est toujours conseillé de vérifier les recommandations en termes d'antibiothérapie au sein du guide Sanford.

Mesures d'hygiène :

N/A.

Isolement - éviction :

Etant donné que la transmission interhumaine n'existe pas, l'éviction et/ou l'isolement des patients infectés par la tularémie ne sont pas pertinents.

8. Prise en charge de l'entourage du patient (post-exposition)

Prophylaxie :

Il n'y a pas de traitement prophylactique pour l'entourage du patient. Etant donné qu'il n'y a pas de contamination interhumaine, il n'y a pas de précaution particulière à prendre dans l'entourage.

Mesures d'hygiène :

N/A.

Isolement - éviction :

N/A.

Collectivité a risque :

Etant donné qu'il n'y a pas de contamination interhumaine, la collectivité n'est pas à risque, donc il n'y a pas de précaution particulière à prendre dans l'entourage immédiat du cas.

9. Prévention pré-exposition

Mesures préventives générale :

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. Contre les insectes piqueurs, l'usage de répulsifs peut être utile mais ne garantit jamais une protection totale.

En cas de suspicion après contact avec un animal infecté ou en cas de morsure de tiques, un traitement antibiotique peut éventuellement être prescrit comme mesure prophylactique.

Vaccination :

Actuellement, il n'existe aucun vaccin contre *F. tularensis* sous licence disponible. Toutefois, un vaccin de souche atténué, connu sous le nom de la Live Vaccine Strain (LVS) avait initialement été conçu par les Russes et par la suite, il a été développé par les Américains qui ont repris cette souche durant les années 1950. Ce vaccin avait été utilisé pour vacciner les travailleurs de laboratoire et les militaires. L'efficacité du vaccin n'était pas suffisamment bonne car il ne protégeait pas de façon uniforme contre la tularémie pulmonaire, et quand il était administré avec des titres plus élevés, il pouvait causer des effets secondaires indésirables tels qu'une tularémie légère. De nos jours, aux Etats-Unis et en Europe, des travaux de recherche pour développer un vaccin contre *F. tularensis*, qui pourrait être intentionnellement libéré, sont actuellement en cours.

Personnes de contact

Direction Surveillance des Maladies Infectieuses de l'AVIQ



071/33.77.77

surveillance.sante@aviq.be

traceinwal.aviq.be

Centre National de référence

Laboratoire de référence : Sciensano

Personne de contact : Dr. Mori

Adresse : Groeselenberg 99 - 1180 Bruxelles

Tél. : 02/379 04 43

Fax : 02/375 06 70

E-mail : marcella.mori@sciensano.be

Sciensano

Service épidémiologie des maladies infectieuses

Personne responsable : Amber Litzroth

Adresse : Rue Juliette Wytsmanstraat 14 - 1050 Brussels

E-mail : amber.litzroth@sciensano.be

Tél. : 02/642 50 20

Références

1. Control of Communicable Diseases Manuel. David L. Heymann. 19th edition. 2008
2. Manual of clinical Microbiology. J. Versalovic. 10th edition. 2011.
3. Principles and practices of infectious disease. Gerald L. Mandell *et al.* 7th Edition. 2010
4. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Définition de cas. Disponible sur : <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/HTML/?uri=CELEX:32012D0506&from=FR>
5. European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual Epidemiological Report for 2015 . Tularaemia. Disponible sur: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2015-tularaemia.pdf
6. Institut de Veille Sanitaire. France. Aide-mémoire Tularémie. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Tularemie/Aide-memoire>
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Disponible sur : <http://www.cdc.gov/Tularemia/>
8. Institut de Médecine Tropicale. Illustrated lecture notes on Tropical Medicine: Tularémie. Disponible sur : <http://itg.author-e.eu/Generated/pubx/173/tularaemia/general.htm>
9. Fiche technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes - Francisella tularensis. Agence de la Santé Publique du Canada. Disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds68f-fra.php>
10. Tarnvik A and Berglund L. Tularaemia. Eur Respir J. 2003;21:361-373
11. Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Review Tularaemia: A challenging zoonosis. Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2014 Mar;37(2):85-96
12. Hestvik G, Warns-Petit E, Smith LA, Fox NJ, Uhlhorn H, Artois M, Hannant D, Hutchings MR, Mattsson R, Yon L, Gavier-Widen D. The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review. Epidemiol Infect. 2015;143(10):2137-60
13. Mailles A & Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. 2014. Eurosurveillance. 2014;19(45)
14. Rossow H, Ollgren J, Hytönen J, Rissanen H, Huitu O, Henttonen H, Kuusi M, Vapalahti O. Incidence and seroprevalence of tularaemia in Finland, 1995 to 2013: regional epidemics with cyclic pattern. Eurosurveillance. 2015;20(33)
15. Skyberg JA. Immunotherapy for tularemia. Virulence. 2013;4(8):859-870.
16. Sciensano. Surveillance de la tularémie en Belgique, 2017. Disponible sur : https://epidemiowiv-isp.be/ID/diseases/SiteAssets/Pages/Tularemia/Tularemia_2017_FR_FIN.pdf