

## TULAREMIE

### DEFINITION

La tularémie est une anthroponose due à une bactérie dénommée **Francisella tularensis**. L'espèce *Francisella (F) tularensis* comprend plusieurs biovars. *F. tularensis* biovar *tularensis* (ou type A) et biovar *paleartica* (ou *holarctica* ou type B) sont les biovars majeurs pouvant contaminer l'homme. Les biovars *novicida* et *mediasiatica* ont été exceptionnellement à l'origine d'infections humaines. *F. tularensis* est un petit bacille à Gram négatif, immobile et aérobie strict.

### BIOPATHOLOGIE

*F. tularensis* biovar *tularensis* est présent en Amérique du Nord, le biovar *paleartica* est plus fréquent en Europe et en Asie. En France, la tularémie concerne 3 régions : le Centre (Indre, Cher, Indre et Loire), la région Est (Alsace, Lorraine, Champagne) et la région Nord (Nord, Pas de Calais, Ardennes). Les principaux réservoirs de la bactérie sont les rongeurs (principalement les lièvres, lapins, mulots, écureuils, castors, campagnols, rats musqués...) ainsi que certains insectes (tiques essentiellement, taons et moustiques plus rarement). La bactérie est capable de traverser la peau lésée ou saine mais aussi les muqueuses respiratoire et digestive. La transmission de la tularémie à l'homme se fait essentiellement par voie transcutanée, par contact direct avec un animal porteur malade ou mort (mulot, campagnol), lors du dépeçage (lièvre) mais aussi par morsure ou griffure de chat, voire de chien, et par piqûre d'arthropodes vecteurs. D'autres modes de transmission moins fréquents sont possibles tels que l'inhalation d'aérosols ou encore l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Deux pics saisonniers sont habituellement décrits, en été par l'intermédiaire des piqûres d'insectes, et en automne-hiver en période de chasse.

La tularémie est une maladie professionnelle reconnue pour les métiers exposés comme les gardes forestiers, les équarrisseurs, les bouchers, les cuisiniers, les vétérinaires, le personnel de laboratoire.

La tularémie est une maladie à déclaration obligatoire depuis août 2002. Il n'existe pas de transmission inter-humaine. Les caractéristiques de *F. tularensis* sont susceptibles d'entraîner son utilisation comme agent de bioterrorisme.

### CLINIQUE

Elle dépend de la porte d'entrée et du biovar concerné (le type A est plus virulent que le type B).

- **L'incubation** : dure de 3 à 5 jours en moyenne.
- **La phase d'invasion** : débute brutalement par un syndrome pseudo-grippal comprenant frissons, fièvre élevée, céphalées, douleurs musculaires et articulaires, anorexie et asthénie, parfois vomissements et douleurs abdominales.
- **La phase d'état** : il existe plusieurs formes cliniques (en fonction de la porte d'entrée).

La forme ulcéro-glandulaire : a lieu après un contact cutané direct et atteint 45 % des sujets infectés. C'est une lésion locale au point d'inoculation de la bactérie évoluant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie inflammatoire régionale.

La forme glandulaire : comprend des adénopathies régionales sans ulcération cutanée.

La forme oculo-glandulaire : a lieu après un contact oculaire et se traduit par une conjonctive inflammatoire associée à une adénopathie régionale douloureuse.

La forme oro-pharyngée : fait suite à une ingestion d'aliments ou d'eau contaminée et correspond à une pharyngite ou une angine associée à des adénopathies cervicales.

La forme pulmonaire : a lieu après inhalation d'un aérosol contaminé ou après dissémination du germe par voie hémotogène chez les patients septicémiques. Elle associe une toux plutôt sèche, une bronchiolite, voire une pleuro-pneumonie avec dyspnée et détresse respiratoire.

La forme digestive : associe douleurs abdominales, diarrhée et vomissements.

La forme typhoïdique : se rencontre plutôt sur un terrain immunodéprimé. Elle comprend une fièvre, des céphalées, un malaise général pouvant se compliquer de troubles neurologiques et d'un choc septique avec coma.

D'autres manifestations cliniques plus rares sont décrites, comme des lésions cutanées de type érythème noueux ou éruption maculo-papuleuse généralisée. La tularémie peut se compliquer dans de rares circonstances, avec dissémination du germe par voie sanguine à l'origine de formes cliniques diverses : endocardite, péricardite, méningite, péritonite, hépatite, ostéomyélite...

### INDICATIONS DE LA RECHERCHE

- Diagnostic de tularémie si clinique en faveur et si notion de contact avec un animal porteur ou piqûre par une tique en zone d'endémie.
- Diagnostic de tularémie chez un sujet professionnellement exposé.
- Diagnostic biologique différentiel avec les genres *Brucella*, *Proteus* et *Yersinia*.

## RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

### ■ PRELEVEMENT - CONSERVATION - TRANSPORT

Prélèvements de sérosités de la plaie d'inoculation au moyen d'un écouvillon.

Ponctions ou biopsies ganglionnaires.

Autres prélèvements possibles : expectorations, prélèvements pharyngés, prélèvement conjonctival, liquides d'aspiration gastrique, hémocultures.

Sérums pour diagnostic sérologique.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

### ■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Symptômes cliniques ?

Notion de contact avec un animal réservoir ou piquêre par une tique, date et lieu ?

Notion de malade dans l'entourage du patient ?

Le patient est-il professionnellement exposé ?

Traitement antibiotique en cours ?

## METHODES DE DIAGNOSTIC

### ■ DIAGNOSTIC DIRECT

■ **L'isolement** : du germe à partir des prélèvements permet le diagnostic de certitude. Mais il est difficile à réaliser car la culture est lente et peu sensible. *F. tularensis* est une bactérie hautement contagieuse placée dans la classe biologique 3. La manipulation, au laboratoire, des prélèvements et des cultures suspects doit donc être réalisée avec le maximum de précautions.

■ **L'identification** : est fondée sur des caractères cultureux (exigence nutritive, aspect et temps de culture supérieur à 48 heures) mais aussi sur des critères biochimiques (catalase faiblement positive, oxydase et uréase négatives, étude de la fermentation des sucres). L'identification de l'espèce *tularensis* peut se faire par agglutination sur lame avec un antisérum spécifique. La différenciation des biovars se fait sur des critères biochimiques ainsi que sur leur caractère de virulence vis-à-vis du lapin. Enfin, l'emploi de méthodes de biologie moléculaire permet l'identification de genre et d'espèce.

■ **L'amplification génique** : il est possible de détecter *F. tularensis* dans le sang, sur des biopsies ganglionnaires ou sur des plaies cutanées par des techniques PCR fondées sur l'amplification du gène codant une lipoprotéine de membrane de 17 kDa ou du gène codant la fraction 16 S de l'ARN ribosomal.

### ■ DIAGNOSTIC INDIRECT

Les anticorps apparaissent vers le 10<sup>e</sup> jour en général (parfois plus tardivement), atteignent leur titre maximal après 3 à 4 semaines et peuvent persister plusieurs années. La technique la plus courante est l'agglutination bactérienne. Un titre d'anticorps supérieur ou égal à 160 est significatif, mais on recherchera plutôt une séroconversion ou une augmentation des titres en anticorps (x 4) sur 2 sérums prélevés à 15 jours d'intervalle. Il existe aussi des techniques ELISA et d'immunofluorescence indirecte. Des réactions croisées existent avec *Brucella* sp, *Proteus* OX19 et le genre *Yersinia*. Le Western blot permet de rechercher la présence d'anticorps anti-lipoprotéines de 17 et 43 kDa, spécifiques de *F. tularensis*, mais aucune technique sérologique ne permet d'identifier le sérovar responsable.

### ■ CURATIF

La bactérie est sensible aux aminosides, aux cyclines, aux phénicolés et aux fluoroquinolones. Le traitement repose sur l'administration d'une fluoroquinolone (15 jours) ou d'une cycline (21 jours); la gentamicine est préconisée seule ou en association dans les formes graves.

### ■ PREVENTIF

Il est difficile, compte tenu du grand nombre de réservoirs et vecteurs de la maladie.

Vaccination : un vaccin à germes vivants atténués est utilisé aux USA. Il est réservé aux sujets exposés.

Autres moyens de prévention : éviter tout contact avec les animaux possiblement infectés en zone d'endémie, incinérer leurs cadavres et ne pas consommer leur chair, éviter les piquêres de tiques en zone d'endémie. En cas de contact suspect, on peut être proposée une antibioprophylaxie par doxycycline.

## POUR EN SAVOIR PLUS

■ Centre national de référence pour *Francisella tularensis*: Unité des zoonoses bactériennes (laboratoire d'études et de recherche en pathologie animale et zoonoses), Agence française de sécurité des aliments de Maisons-Alfort.

Laboratoire associé : Laboratoire de Bactériologie, Institut Biologie et Pathologie, CHU de Grenoble, BP 217, 38043 Grenoble cdx 09 Tel. 04 76 76 54 79 - Fax 04 76 76 52 28

■ Euzéby J.-P., *Dictionnaire de bactériologie vétérinaire*, <http://www.bacdico.net>.

■ Société française de microbiologie, *Francisella tularensis*, In : REMIC : Société Française de Microbiologie Ed ;2015 :503-506.