

# La tularémie

## Point clinique

### Transmission par les tiques

Jean-Philippe Talarmin

02 juin 2022

**4ème Réunion  
scientifique**

des Centres de Référence & de Compétence  
des Maladies Vectorielles liées aux Tiques  
du Grand Ouest

CENTRE HOSPITALIER  
DE CORNOUAILLE  
—  
QUIMPER • CONCARNEAU



# La tularémie

Zoonose due à *Francisella tularensis*

*Bacterium tularensis* découverte en 1909 (Californie, comté de Tulare)

Maladie humaine décrite entre 1914 et 1922

Endémique dans tout l'hémisphère nord

En Europe: principaux pays = Suède, Finlande

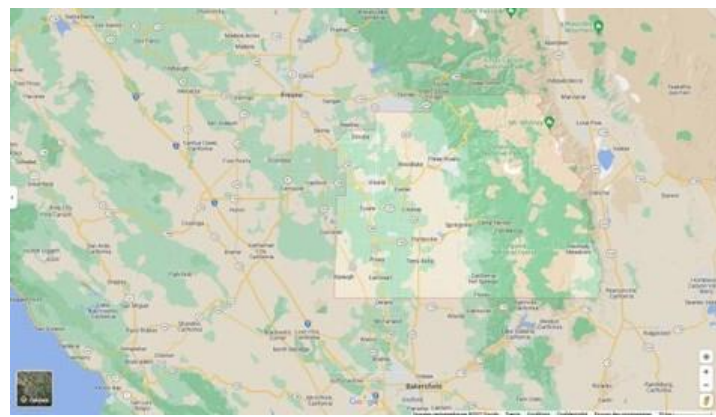
Coccobacille à Gram négatif

Croissance intracellulaire

Quatre (trois?) sous-espèces, dont 2 sont responsables de la tularémie

Aux USA: *F. tularensis* subspecies *tularensis* (type A) → formes sévères

En Europe: *F. tularensis* subspecies *holarctica* (type B) → formes bénignes



# Répartition géographique

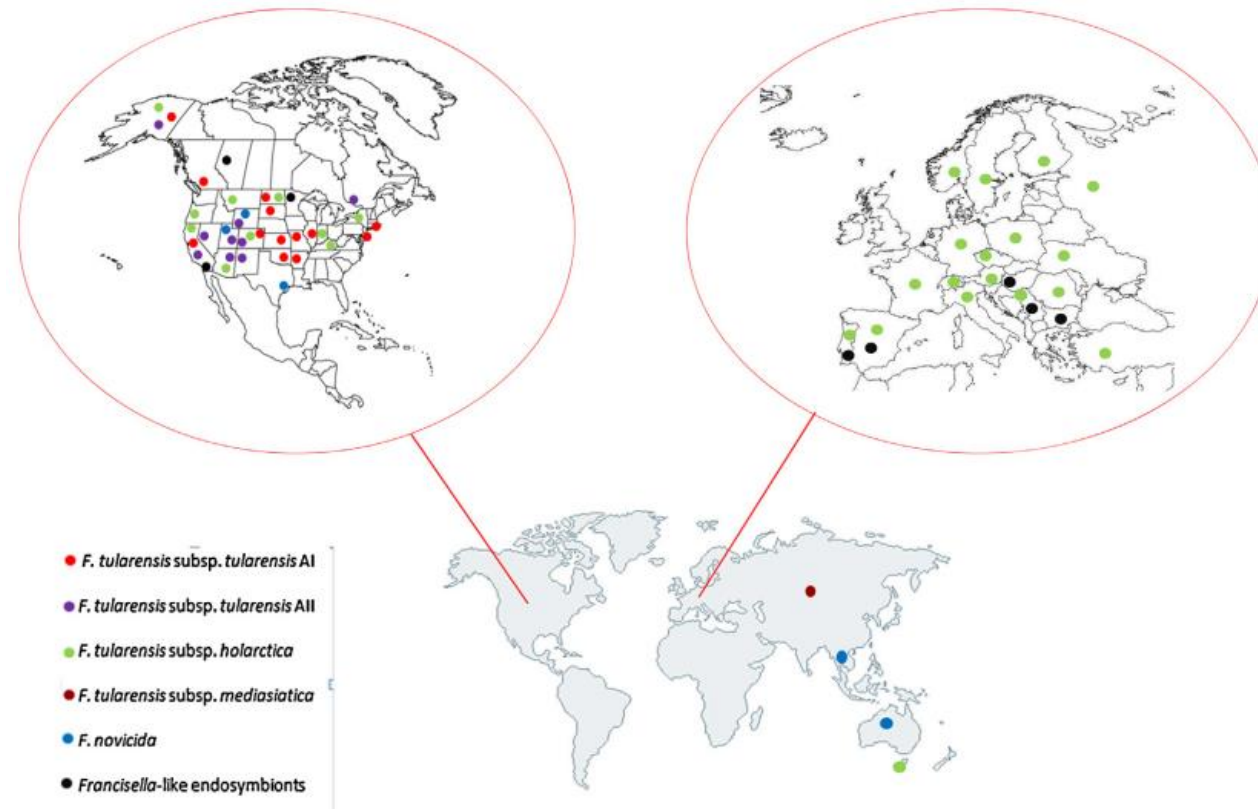


Fig. 1. Phylogeography of *F. tularensis* and *Francisella*-like endosymbionts.

# Epidémiologie

Maladie principalement animale atteignant accidentellement l'Homme

Pas de transmission interhumaine

Touche plus de 300 espèces animales

Réservoir large++

Nombreux animaux porteurs de la bactérie

Réservoirs principaux: lagomorphes et rongeurs+++

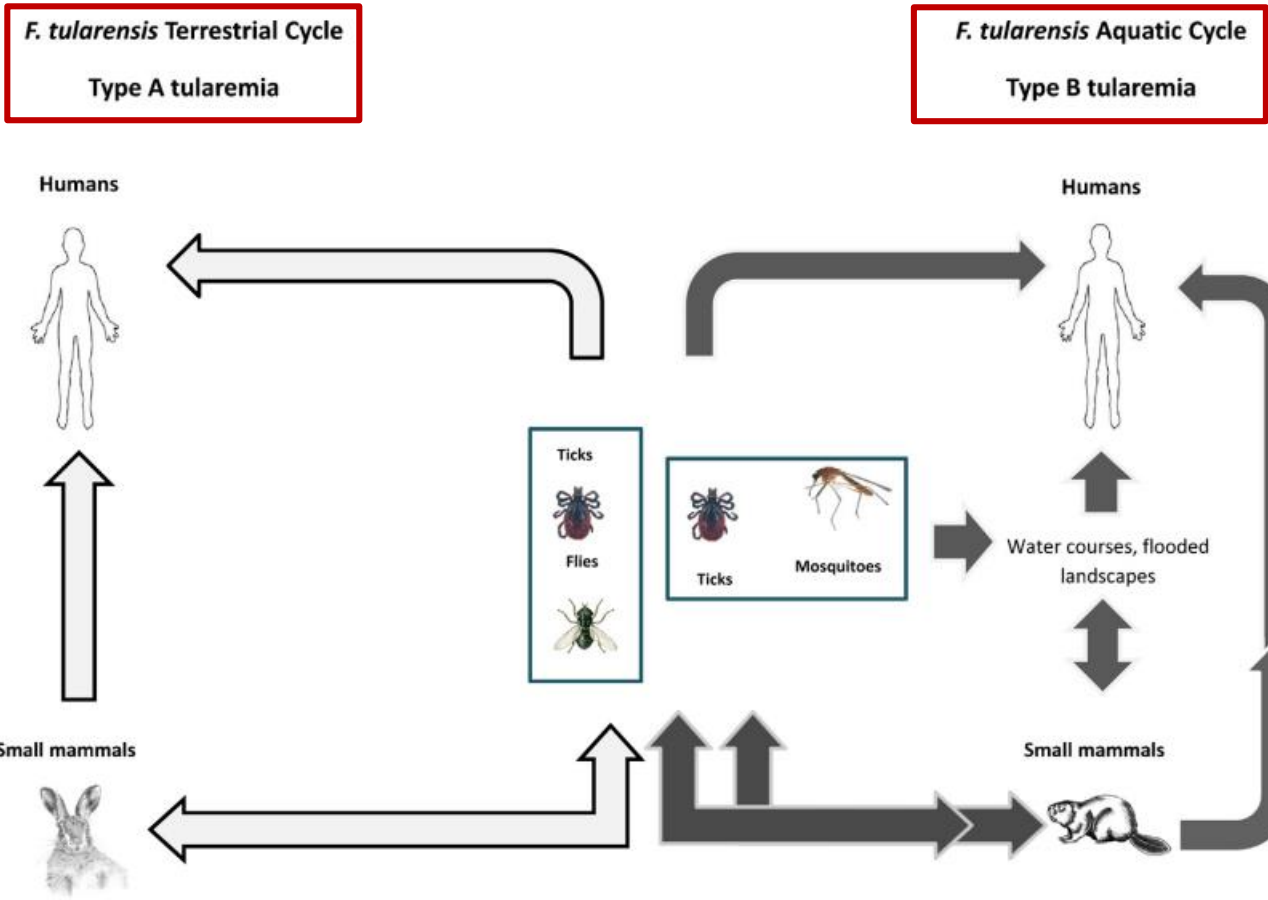
Arthropodes: tiques, moustiques, mouches.

Bactérie très résistante dans l'environnement

Survit des semaines dans l'eau, le sol, les carcasses d'animaux



# Cycles de la tularémie



Circulation de *F. tularensis* dans la population de lièvres

Dissémination vectorielle de la bactérie

Circulation de *F. tularensis* dans la population de rongeurs

Apportée dans l'eau par des carcasses d'animaux

Survie aquatique prolongée (jusqu'à 70 jours)

Réinfection à partir des eaux contaminées

# Transmission vectorielle



Transmission vectorielle identifiée dès les premières descriptions de la tularémie<sup>1</sup>

Importance de cette transmission variable selon les endroits

Dépend de l'abondance de vecteurs et d'espèces hôtes<sup>2</sup>

Transmission vectorielle particulièrement importante aux USA, en Suède, en Finlande, en Russie<sup>2</sup>

En Suède et Finlande: transmission par les moustiques<sup>2,3</sup>

1. Francis E. 1921. The occurrence of tularemia in nature as a disease of man. Public Health Reports

2. Carvalho CL *et al.* Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases 2014

3. Rydén P *et al.* J Infect Dis 2012



# Transmission par les tiques



*F. tularensis* retrouvée dans l'intestin et les glandes salivaires des tiques<sup>1</sup>

Prévalence faible (0-3%) en Europe<sup>1</sup>

Transmission par les tiques considérée comme rare en Europe

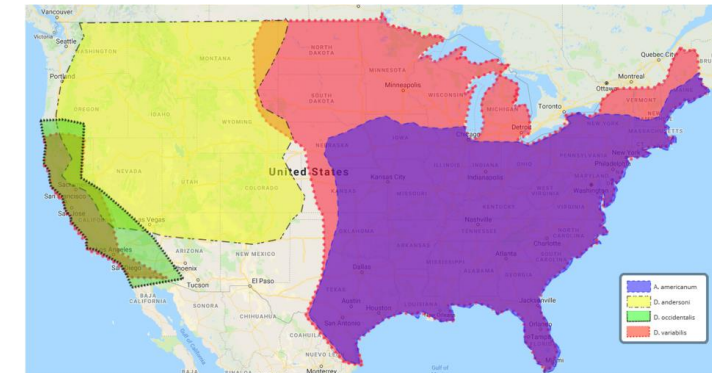
Beaucoup plus fréquente aux USA: environ 50% des cas<sup>2</sup>

Tous les stades de développement peuvent être contaminants

Le risque de transmission dépend de multiples facteurs

(espèce de tique, sous-espèce de *Francisella*, efficacité de l'attachement, etc.)

Probable rôle de réservoir pour la tularémie



1. Hestvik G *et al.* Epidemiol. Infect 2015  
2. Zellner B. Front. Cell. Infect. Microbiol 2019

# Mécanismes de transmission à l'Homme

Plusieurs modes de transmissions, se traduisant par plusieurs formes cliniques:

Contact direct avec l'animal

Déjections d'animaux infectés

Piqûres d'arthropodes

Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés

Inhalation d'aérosols contaminés



# Présentation clinique

Incubation 3-5 jours (1-20), début brutal

Tableau aigu pseudo-grippal: fièvre, frissons, myalgies, asthénie, céphalées, sueurs

Forme clinique dépendant du mode de contamination

Voie cutanée

*Formes ulcéro-ganglionnaire ou ganglionnaire*

Voie conjonctivale

*Forme oculo-ganglionnaire*

Voie digestive

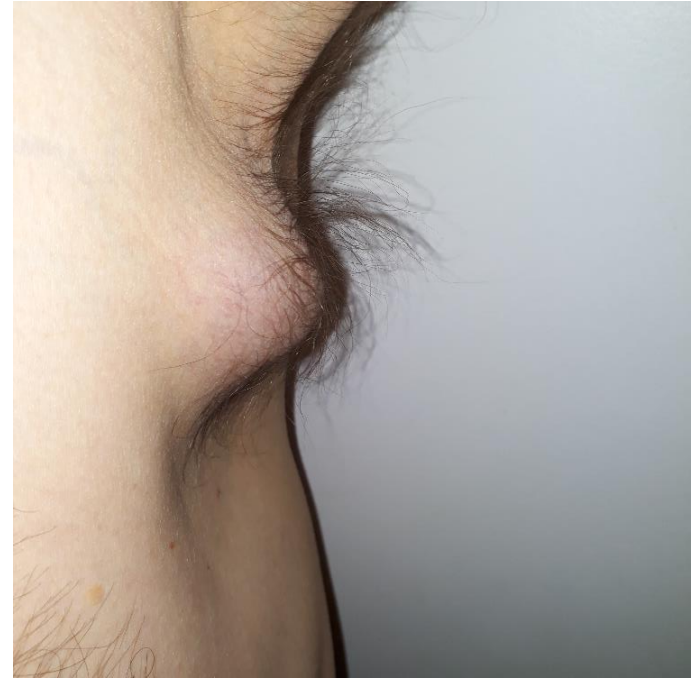
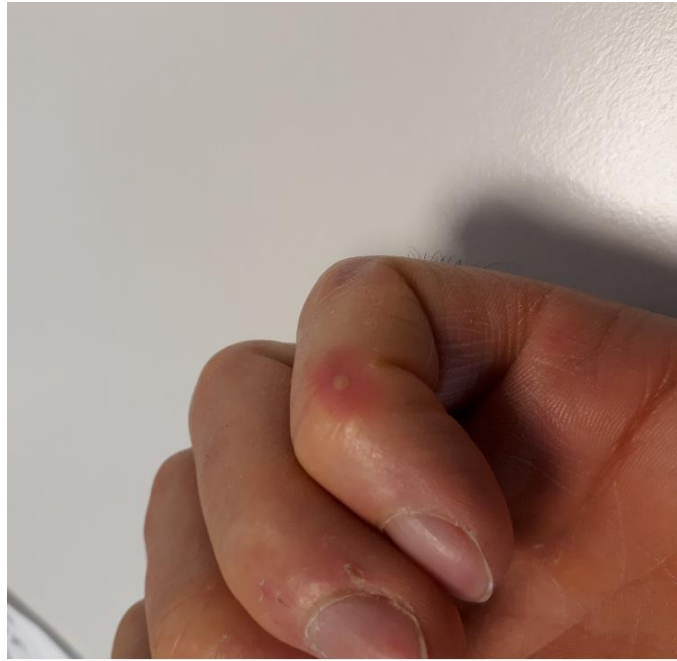
*Forme oropharyngée*

Voie respiratoire

*Forme pulmonaire*

Forme typhoïdique

*Pas de porte d'entrée identifiée*



Quillin KP, 2019 ; Lakos A, 2020

# Les formes graves

Apanage de *F. tularensis* subspecies *tularensis*, retrouvée aux USA uniquement

Présentation septique, choc, CIVD, détresse respiratoire, coma, défaillance multiviscérale

Mortalité jusqu'à 30-60% en l'absence de traitement

Trois sous-populations de *Francisella* type A: A1a, A1b, A2

A1b causant les formes les plus sévères, parfois fulminantes

Dose infectante faible (<10 bactéries)

Bactérie classée comme un agent potentiel de bioterrorisme  
(transmission par aérosolisation, contamination de l'eau)

## Bioterrorism Agents/Diseases

A10.2 | by category

### Category A

#### Definition

The U.S. public health system and primary healthcare providers must be prepared to address various biological agents, including pathogens that are rarely seen in the United States. High-priority agents include organisms that pose a risk to national security because they

- can be easily disseminated or transmitted from person to person;
- result in high mortality rates and have the potential for major public health impact;
- might cause public panic and social disruption; and
- require special action for public health preparedness.

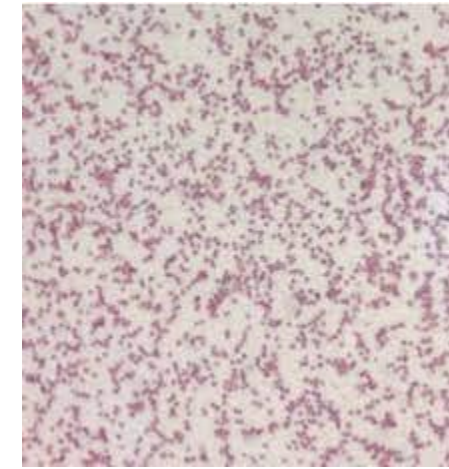
#### Agents/Diseases

- *Bacillus* (*Bacillus anthracis*)
- *Botulinum* (*Clostridium botulinum* toxin)
- Plague (*Yersinia pestis*)
- Smallpox (*variola major*)
- Tularemia (*Francisella tularensis*)
- Viral hemorrhagic fevers, including
  - *Ebola* (*Ebola*, *Machupo*)
  - *Arnaviruses* (*Ebola*, *Machupo*)

On this Page

- Category A
- Category B
- Category C
- Category Definitions

# Diagnostic



## Culture

Gold standard, laboratoire P3

Croissance lente ( $\approx$  10 jours), culture prolongée

Identification possible par MALDI-TOF (base biotox soumise à autorisation)

## Sérologie

Anticorps détectables 10-20 jours post-infection

Positivité: séroconversion ou titre  $\times 4$  sur deux sérums  $\geq 2$  semaines, ou titre  $\geq 160$

## PCR

# Traitement

Antibiotiques actifs: aminosides, cyclines, fluoroquinolones (cipro/lévo à privilégier), chloramphénicol

Aucune résistance retrouvée sur 59 souches de *F. tularensis* subsp. *holarctica*<sup>1</sup>

Gentamicine/streptomycine pour les formes sévères

Ciprofloxacin ou doxycycline pour les formes plus modérées

Durée habituelle 2 à 3 semaines

Echecs et rechutes rapportés

Possiblement plus fréquents avec la doxycycline, mais données discordantes

Recours fréquent à la chirurgie en cas d'adénite suppurée

# Tularémie en Europe: 1992-2012

18343 cas

Suède 25%

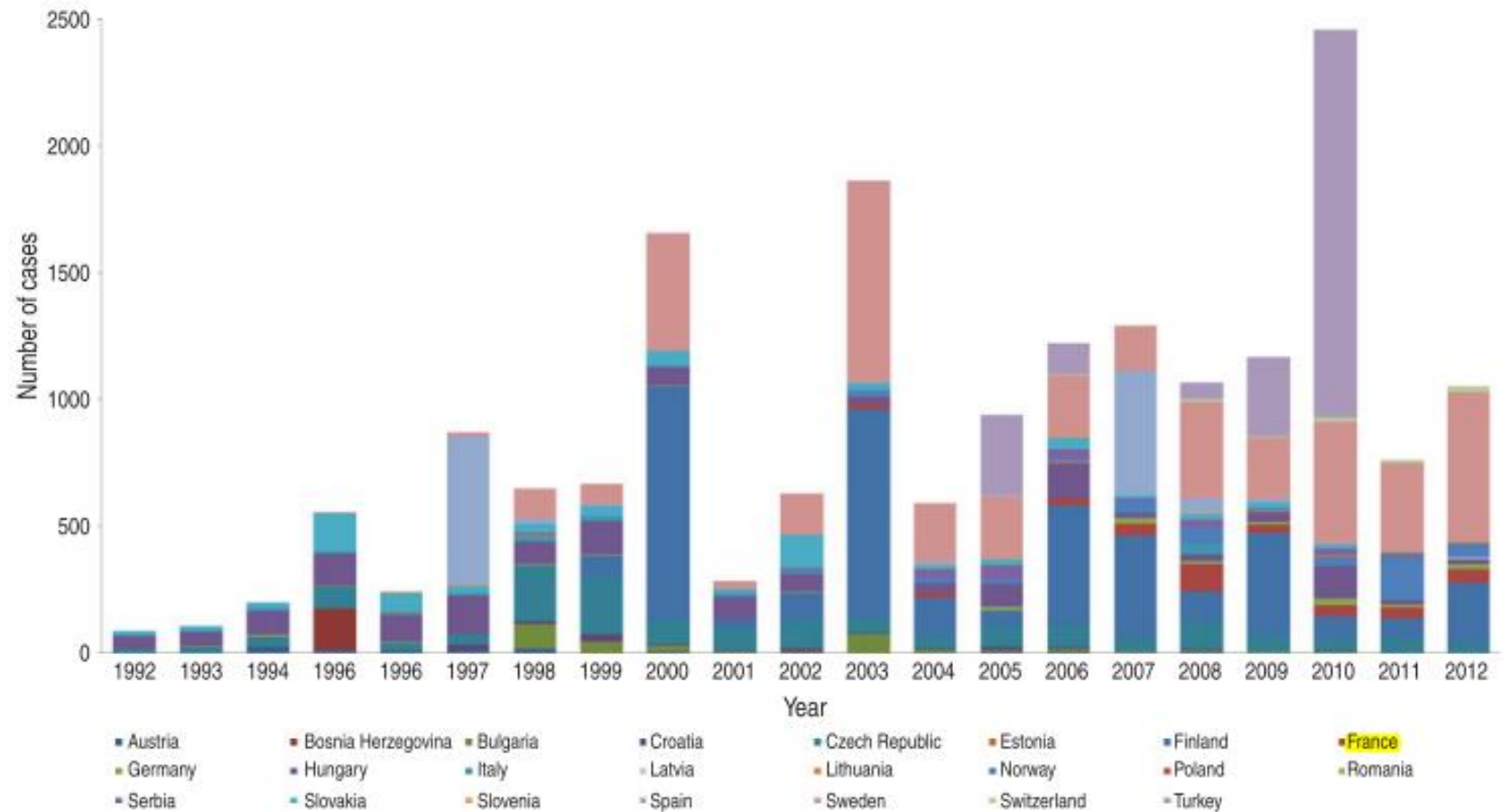
Finlande 22%

Turquie 13%

République Tchèque 9%

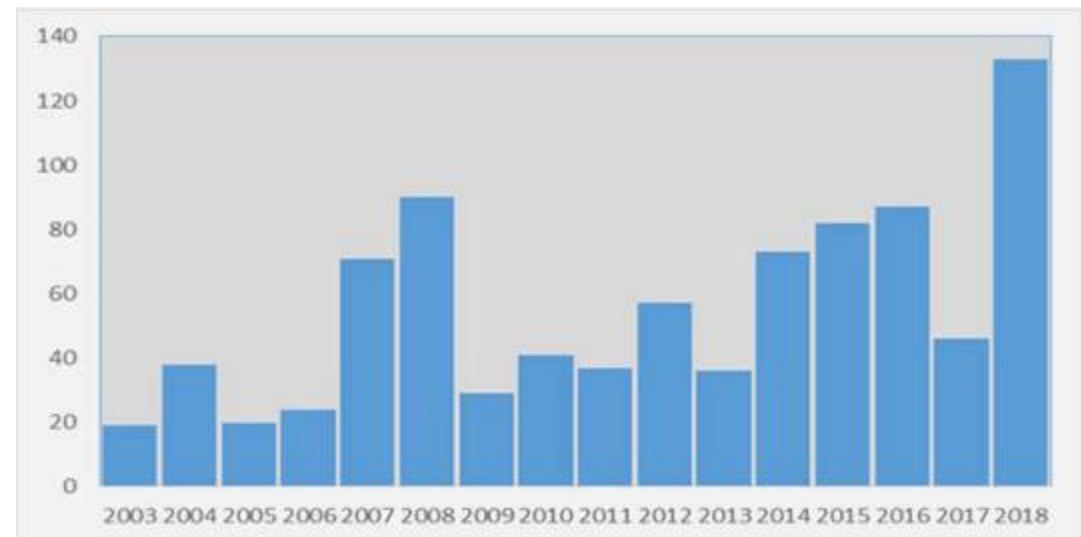
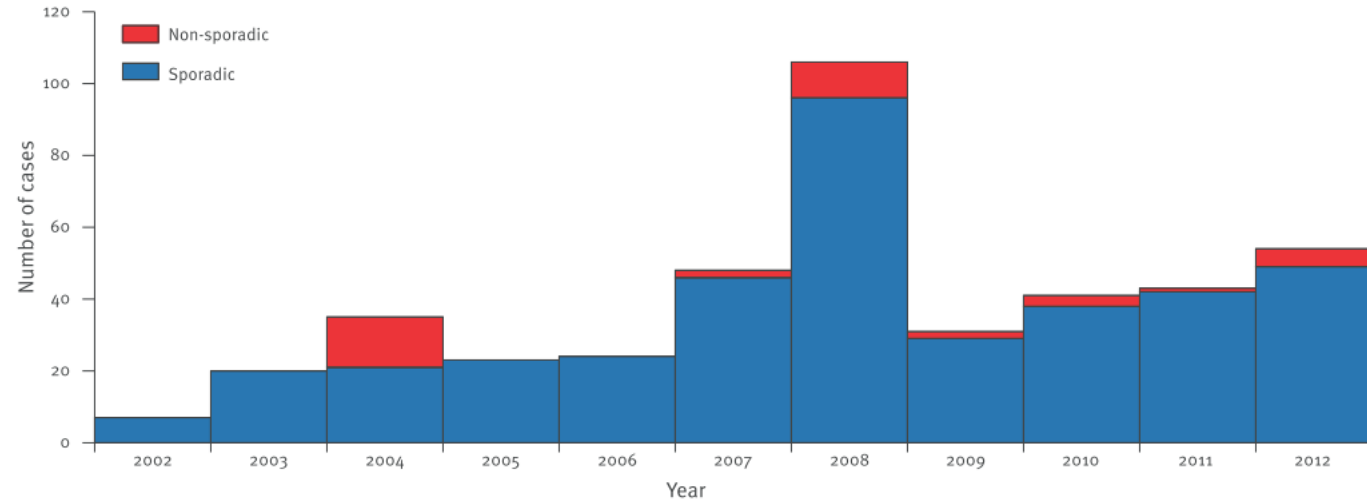
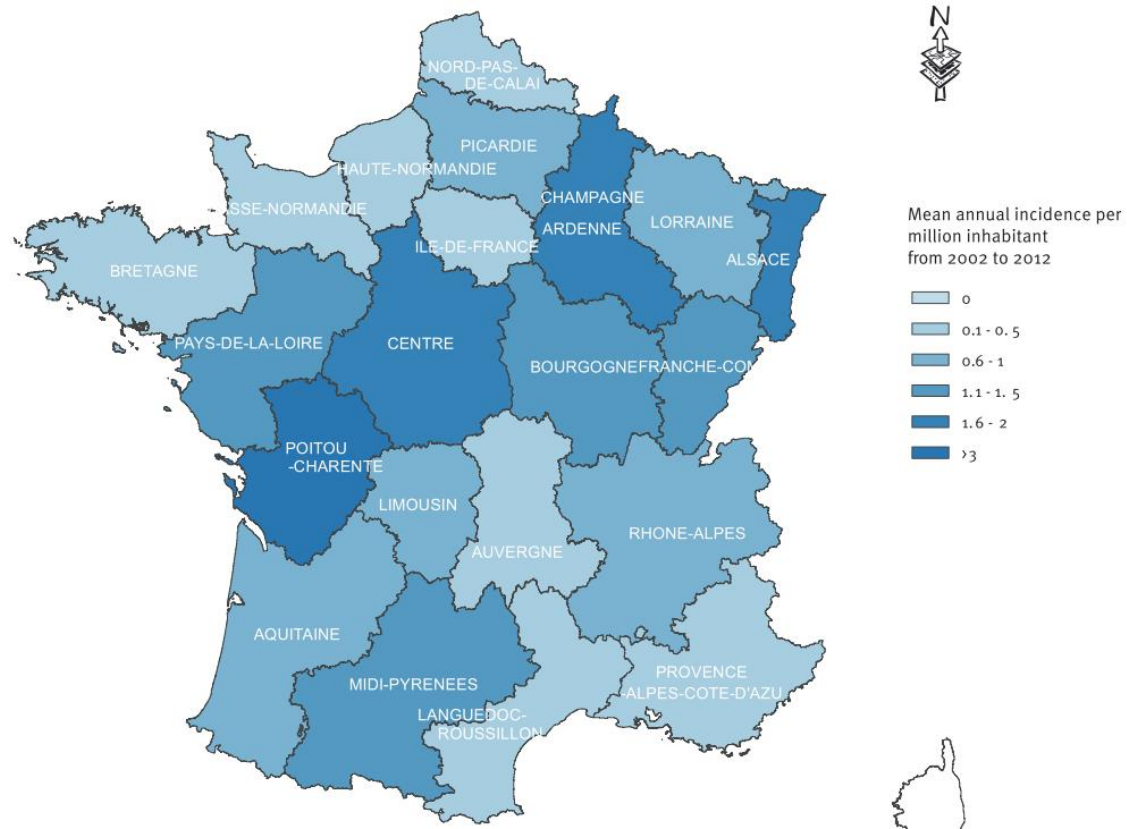
Hongrie 9%

Hétérogénéité des systèmes  
de surveillance





# France 2002-2012: 433 cas déclarés



DO depuis 2002

Incidence certainement sous-estimée++



# Human Tularemia in France, 2006–2010

*Clinical Infectious Diseases*

MAJOR ARTICLE

**Max Maurin,<sup>1,2</sup> Isabelle Pelloux,<sup>1</sup> Jean Paul Brion,<sup>3</sup> Jeanne-Noëlle Del Banó,<sup>1</sup> and Aleth Picard<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Department of Clinical Microbiology, Laboratoire de Bactériologie, Centre National de Référence des Francisella, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Université Joseph Fourier, <sup>2</sup>Laboratoire Adaptation et Pathogenie des Microorganismes, Unité Mixte de Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique 5163, Université Joseph Fourier-Grenoble 1, and <sup>3</sup>Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Université Joseph Fourier, France

101 cas diagnostiqués au CNR

55 hommes, 46 femmes

78% de formes ganglionnaires et oropharyngées

10 pneumonies

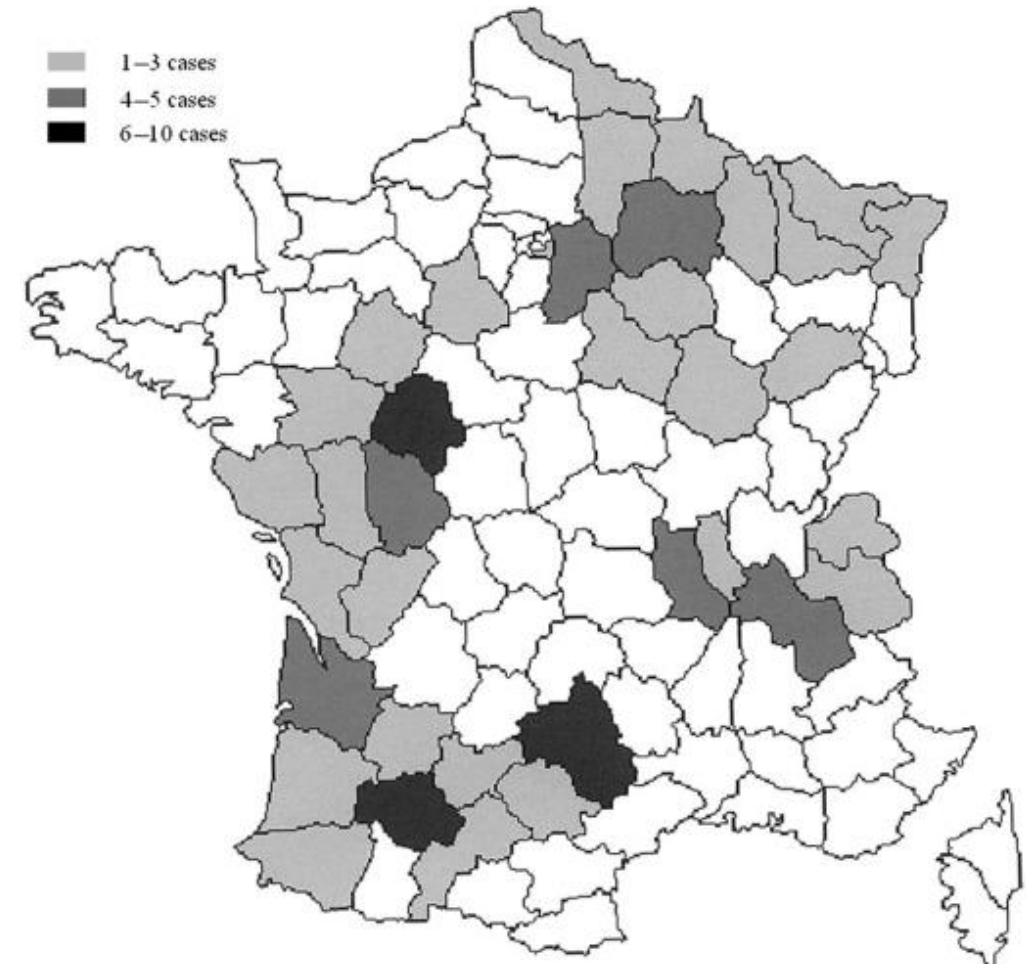
9 formes typhoïdiques

Mode de contamination inconnu: 44.5%

1 décès (homme de 95 ans, forme typhoïdique)

Patients tous traités par antibiothérapie

Adénectomie: 19 patients



# Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017

Anne Darmon-Curti,<sup>1</sup> François Darmon,<sup>2</sup> Sophie Edouard,<sup>1</sup> Aurélie Hennebique,<sup>3,4</sup> Thomas Guimard,<sup>5</sup> Guillaume Martin-Blondel,<sup>6,7</sup> Timothée Klopfenstein,<sup>8</sup> Jean-Philippe Talarmin,<sup>9</sup> Didier Raoult,<sup>1,10</sup> Max Maurin,<sup>3,4</sup> and Pierre-Edouard Fournier<sup>10,11</sup>

177 cas diagnostiqués

123 hommes, 54 femmes

Formes ganglionnaires prédominantes

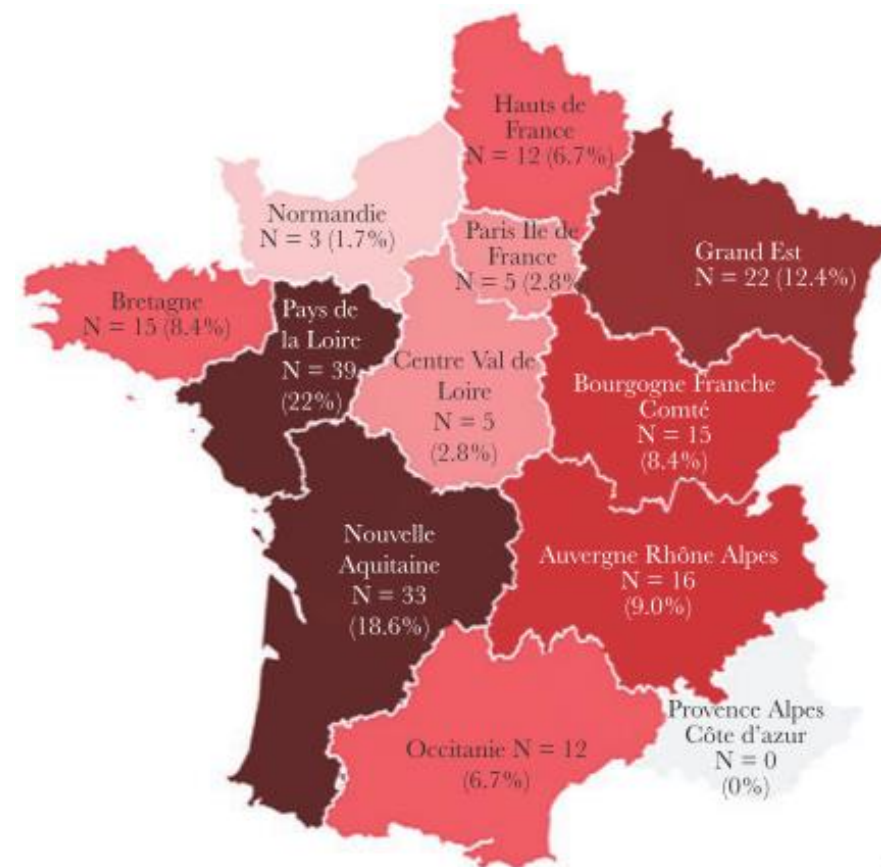
Forme pulmonaire: 32 (18%)

Forme typhoïdique: 14 (7.9%)

Pas de décès

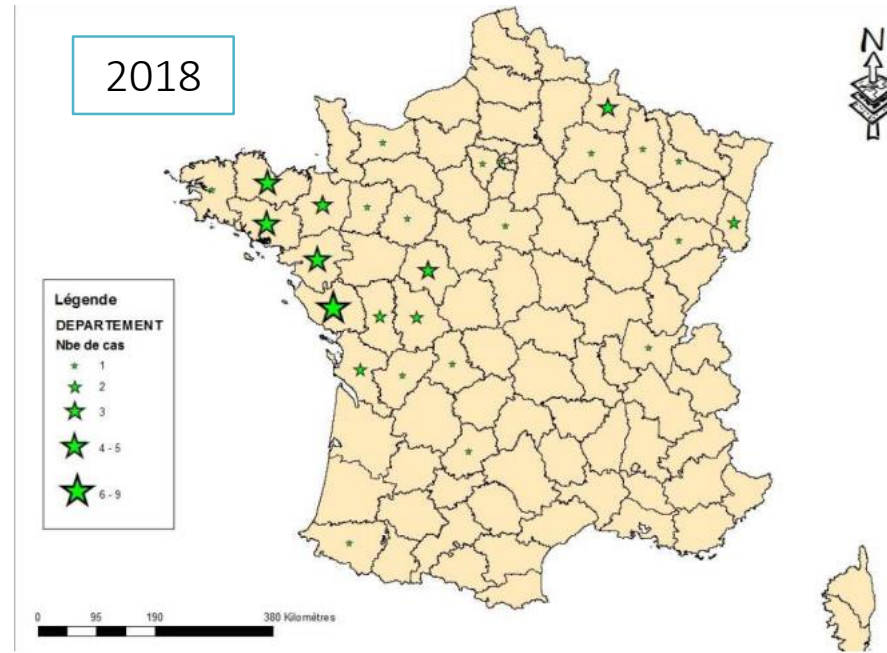
172 patients traités par antibiothérapie active

47 adénectomies (30.3%)



Corse: N = 0 (0%)

# Une incidence qui augmente dans l'ouest



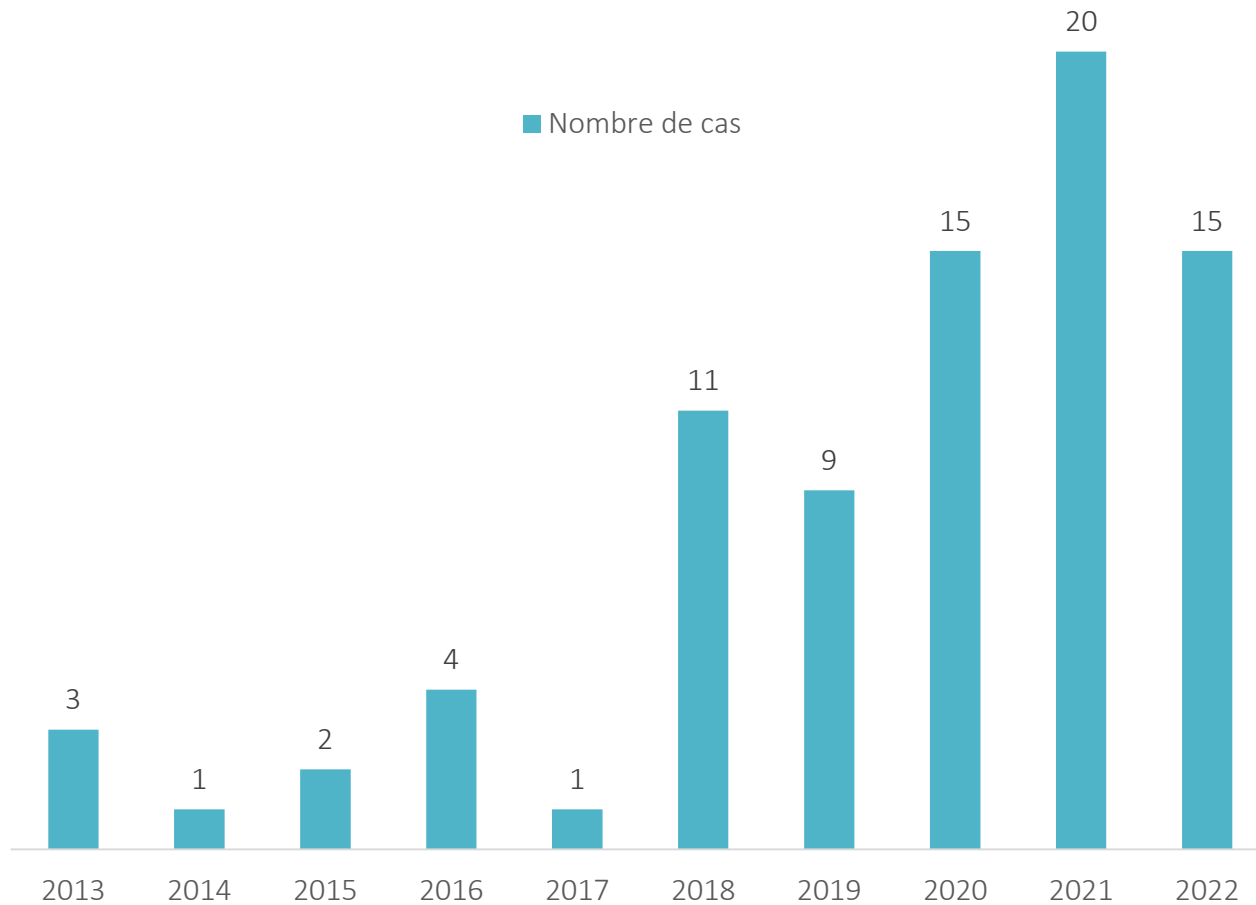
Mais sous-déclaration++

Département	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totaux
22	0	1	1	2	1	1	0	4	1	2	8	21
29	0	0	4	2	1	5	1	7	6	8	13	47
35	0	0	1	0	0	3	2	16	8	5	12	47
56	1	1	1	4	0	2	1	10	6	11	17	54
<b>Total Bretagne par année</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>37</b>	<b>21</b>	<b>26</b>	<b>50</b>	<b>169</b>

# La tularémie à Quimper

81 cas depuis 2013

64 hommes, 17 femmes



# Analyse de 66 patients

Sex-ratio 3.4 (51 hommes, 15 femmes)

Âge moyen 58 ans

22 patients hospitalisés

Forme clinique	N = 66	%
Ganglionnaire	13	19.7%
Ulcéro-ganglionnaire	7	10.6%
Oculo-ganglionnaire	1	1.5%
Oropharyngée	1	1.5%
<b>Pulmonaire</b>	<b>39</b>	<b>59%</b>
Bactériémie	1	1.5%
Non définie	4	6%

# Formes pulmonaires prédominantes

Contraste fortement avec ce qui est habituellement rapporté

Fréquente errance diagnostique, y penser ++

Homme 39 ans, découverte de pleurésie gauche + 3 nodules pulmonaires

Ponction pleurale, LBA, biopsie sous scanner → pas de diagnostic

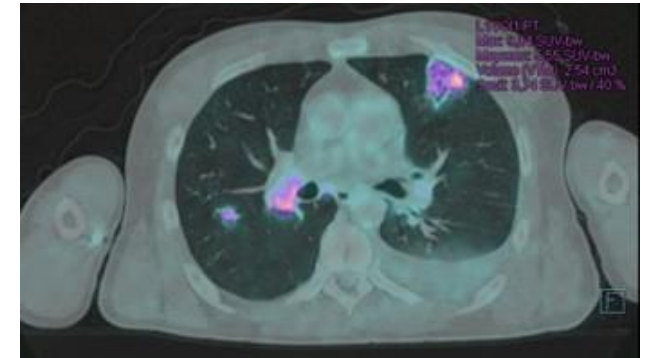
TDM de contrôle stable

Biopsie chirurgicale: granulome avec nécrose caséuse

PCR BK et culture négatives

Antituberculeux 6 mois

Evolution favorable, TEP normalisée



Deux ans plus tard, analyse rétrospective du dossier

Sérologie tularémie positive à 640

Reprise du bloc paraffiné → PCR *Francisella tularensis* positive!

Original article

**Hypermetabolic pulmonary lesions on FDG-PET/CT: Tularemia or neoplasia?\***

Pauline Martinet<sup>a</sup>, Lydie Khatchatourian<sup>a</sup>, Nadia Saidani<sup>a</sup>, Marie-Sarah Fangous<sup>b</sup>,  
Dorothee Goulon<sup>c</sup>, Ludovic Lesecq<sup>d</sup>, Florence Le Gall<sup>b</sup>, Brice Guerpillon<sup>a</sup>, Romain Corre<sup>e</sup>,  
Nicolas Bizien<sup>e</sup>, Jean-Philippe Talarmin<sup>a,\*</sup>





← M. H.H.



Mme M.E. →

# Prélever les escarres!

Deux cas de probable morsure de  
tique





← Mme C.N.

# Prélever les escarres!

Deux cas de contact avec un rongeur

M. L.R.A.



	Mme M. E.	M. H. H.	Mme C. N.	M. LR. A.
Sexe	F	M	F	M
Âge	67	61	50	49
Animaux domestiques	Non	Non	Oui	Oui
Exposition au milieu extérieur	Randonnée	VTT	Jardinage	Jardinage, chasse
Saison	Printemps	Automne	Printemps	Printemps
Localisation escarre	Mollet gauche	Mollet gauche	Index gauche	5è doigt gauche + index D et G
Fièvre	39°C	38.1°C	40°C	40°C
Adénopathie	Inguinale gauche	Inguinale gauche	Axillaire gauche	Axillaire bilatérale
Autres signes	Non	Toux, céphalées, sueurs, conjonctivite	Toux, céphalées, sueurs	Non
Sérologie	ND	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>	<b>Négative</b>
Morsure de tique	Probable	Probable	Non	Non
PCR sur escarre	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>	<b>Positive</b>
Diagnostic	Tularémie	Tularémie	Tularémie	Tularémie
Traitement	AAC (7 j)	AAC + Doxycycline (7 j) Doxycycline (14 j) Ciprofloxacine (14 j)	Doxycycline (14 j)	Doxycycline (14 j)

# Tularémie, mais pas que...

Femme 69 ans

Morsure de tique lors d'une randonnée, en été

Escarre avant-bras gauche, fièvre, éruption, ADP axillaire

PCR sur escarre: *Bartonella henselae*





# Tularémie, mais pas que...

Homme 64 ans

Escarres avant-bras droit et cheville gauche constatées après une balade le long du canal de Nantes à Brest

Fièvre 38,5°C

A noter un safari-photo quelques semaines avant en Afrique du Sud, RAS sur place

Sérologie et PCR sur escarre: *Rickettsia africae*



# Conclusion

Maladie (ré)émergente, sous-diagnostiquée

Y penser ++, notamment aux formes pulmonaires

Surveiller l'épidémiologie ++ (mais sous-déclaration)

Formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques

Intérêt d'une enquête de séroprévalence?

Incidence en augmentation en Bretagne Sud

Travail en cours pour colliger les cas

Transmission vectorielle connue de longue date

Rôle des tiques plus incertain en France et dans notre région

Projet d'une étude par PCR sur tiques dans notre territoire

Pronostic favorable

Impact de l'antibiothérapie?