



La tularémie, une maladie émergente en Suisse

Rev Med Suisse 2013; 9: 1816-20

C. Lyko
C. Chuard

Dr Christina Lyko
Pr Christian Chuard
Clinique de médecine interne
Hôpital fribourgeois
1708 Fribourg
christina.lyko@gmail.com

Tularemia, an emerging disease in Switzerland

Tularemia is an infection caused by *Francisella tularensis*. This zoonose is transmitted to human through contact with infected animals or by vectors such as ticks. It has been a rare disease in Switzerland until recently, but its incidence is increasing.

The clinical manifestations of tularemia are diverse and the ulcero-glandular disease is the most common form. It presents with an ulcerative lesion at the site of inoculation and regional lymphadenopathy which can be massive.

Diagnosis is based on culture, PCR or serology with antibody titer rise approximately 2 weeks after the onset of illness.

Antibiotics with clinical efficacy include doxycycline, fluoroquinolones and aminoglycosides.

La tularémie est une infection causée par *Francisella tularensis*. Cette zoonose est transmise à l'humain par contact avec des animaux infectés ou par le biais de vecteurs tels que la tique. La maladie a été rare en Suisse jusqu'à récemment, mais son incidence est à la hausse.

Les manifestations cliniques sont diverses, la forme ulcéro-glandulaire étant la plus fréquente. Elle se présente par une ulcération au site d'inoculation accompagnée d'adénopathies régionales qui peuvent être massives.

Le diagnostic est basé sur la culture, la PCR ou une élévation du titre d'anticorps observée deux semaines après l'apparition des premiers symptômes.

Les antibiotiques ayant une efficacité clinique incluent la doxycycline, les fluoroquinolones et les aminoglycosides.

INTRODUCTION

Fièvre du lapin, fièvre du lièvre, fièvre du chevreuil, fièvre du lemming sont des termes imagés désignant la tularémie, une zoonose méconnue en Suisse, due à *Francisella tularensis*.

C'est au Dr George McCoy que l'on doit la découverte de ce microorganisme, en 1911, lors d'une épidémie mimant la peste chez les écureuils, dans la région de Tulare County, en Californie. Dix ans plus tard, c'est le Dr Edward Francis qui décrit précisément la maladie sous le terme de tularémie et qui démontre le rôle de la tique dans sa transmission.

Nous rapportons trois cas qui illustrent la présentation de la maladie dans notre pays.

CAS CLINIQUE N° 1

Une patiente de 51 ans, propriétaire d'un centre équestre, nous est adressée en juin 2012 par son médecin traitant en raison d'une ulcération ombilicale sur base érythémateuse apparue après une morsure de tique, accompagnée d'adénopathies inguinales ne cédant pas après un traitement de quatre semaines par bêta-lactamines. Elle se plaint également d'une baisse de l'état général, de fièvre et de myalgies. L'ulcération ombilicale mesure 3 mm et l'inflammation péri-lésionnelle est en diminution depuis l'introduction de l'antibiothérapie, cependant les adénopathies ont grandi pour atteindre une taille de 5 cm, sont douloureuses et fluctuantes à la palpation (figure 1). À l'ultrasonographie, elles présentent un caractère abcédant. Biologiquement, il y a présence d'un syndrome inflammatoire avec une protéine C-réactive à 76 mg/l et des leucocytes à 12,5 G/l, sans déviation gauche. Les autres examens de laboratoire n'apportent pas d'éléments utiles. Les anticorps pour la maladie de Lyme reviennent négatifs. Une tularémie est suspectée et confirmée par une élévation du titre d'anticorps au vingt et unième jour de la maladie. Un traitement par doxycycline 100 mg 2x/jour permet une rapide amélioration, avec guérison après quatre semaines.



Figure 1. Adénopathie inguinale gauche

CAS CLINIQUE N° 2

Un boucher de 58 ans consulte le Service des urgences, en octobre 2012, en raison d'une lésion cutanée sur le dos apparue dans un contexte d'état grippal et de perte de poids. Malgré un traitement par bêtalactamines, l'évolution est défavorable avec apparition d'adénopathies axillaires. Il n'y a pas eu de contact avec des rongeurs. L'examen clinique révèle une plaque érythémateuse de 7 cm de diamètre avec une ulcération centrale et un écoulement purulent. On note également, au niveau axillaire ipsilatéral, la présence de ganglions supracentimétriques, douloureux, non indurés et bien mobilisables. Le bilan biologique est normal. Etant donné la possibilité d'une morsure de tique, une tularémie est évoquée. La sérologie effectuée au septième jour de la maladie est négative. Une antibiothérapie par doxycycline 100 mg 2x/jour est débutée et permet une rapide amélioration. La sérologie pour la tularémie est répétée trois semaines plus tard et montre une hausse significative du titre d'anticorps (> 4 fois supérieur au taux initial).

CAS CLINIQUE N° 3

Un agriculteur de 21 ans, en bonne santé habituelle, consulte son médecin traitant, en juillet 2013, en raison d'une toux accompagnée de fièvre et de sudations nocturnes, apparues depuis trois semaines. Le patient n'a pas voyagé et il n'y a pas de contagion. Il n'y a pas eu de contact avec des animaux sauvages ni de morsure de tique dont le patient se souvienne. Le status et les examens de laboratoire sont sans particularité. Cependant, la radiographie de thorax montre un hile droit agrandi avec un infiltrat pulmonaire discret. Le scanner confirme la présence d'adénopathies hilaires et motive la réalisation d'une bronchoscopie. L'histologie des adénopathies montre des granulomes qui mènent à un diagnostic différentiel comprenant la tularémie. Cette pathologie est confirmée par une PCR, alors que la culture reste négative. Un traitement par ciprofloxacine 750 mg 2x/jour est débuté et permet une évolution favorable.

ÉPIDÉMIOLOGIE

La tularémie est une maladie de l'hémisphère nord (figure 2). En Amérique du Nord, ce sont les Etats-Unis¹ et le Canada qui sont les plus touchés. En Asie, on retrouve des zones endémiques dans les pays d'ex-URSS, en Turquie,² en Israël, en Iran, en Chine et au Japon. En Europe, des cas de tularémie ont été signalés dans la plupart des pays,^{3,4} avec des épidémies fréquentes en Scandinavie et dans les pays des Balkans.^{5,6} La maladie est inhabituelle en Australie, en Afrique et en Amérique du Sud.⁷

En Suisse, la tularémie a jusqu'à récemment été considérée comme rare puisqu'on en a dénombré environ sept cas par année entre 2004, date d'instauration d'un système de déclaration obligatoire, et 2009. Son incidence semble être en augmentation avec 13 cas rapportés en 2010, 15 cas en 2011 et 24 cas en 2012. A noter que plus de la moitié des cas ont été diagnostiqués dans les cantons de Zurich et d'Argovie.^{7,8} A l'Hôpital fribourgeois, nous avons rencontré deux cas en 2012 et quatre en 2013 (cinq formes ulcéroglandulaires, une forme pulmonaire; quatre adultes, deux enfants). Il est probable que l'incidence de la maladie soit sous-estimée en raison de ses manifestations aspécifiques qui rendent le diagnostic difficile.⁹

Le réservoir de *F. tularensis* est composé de mammifères sauvages, essentiellement des rongeurs. La maladie reste exceptionnelle chez les animaux domestiques.

Tous les modes de transmission sont possibles, d'où une myriade de tableaux cliniques différents. La transmission à l'homme se fait principalement par piqûre/morsure d'insectes ou par un contact direct avec des mammifères infectés. La morsure de tique¹⁰ est le mode d'infection le plus fréquent en Suisse. Des cas de transmission de *F. tularensis* par morsure ou griffure d'animaux ont également été décrits.

La transmission peut avoir lieu par consommation de viande ou d'eau contaminée. La bactérie peut survivre dans l'eau grâce à sa multiplication dans les amibes.^{5,6} Enfin, l'inhalation de particules infectieuses est également possible, par exemple lors de la dispersion de foin. C'est par cette voie aérienne que la bactérie peut être utilisée comme agent de bioterrorisme.

La population rurale est la plus à risque de contracter la maladie, de même que toutes les personnes actives dans la nature, telles que les chasseurs, les randonneurs et les joggeurs.



Figure 2. Zones endémiques de tularémie (en gris)⁵



MICROBIOLOGIE

F. tularensis est un coccobacille Gram négatif très virulent (dix organismes peuvent causer la maladie).¹¹ Les sous-types les plus importants cliniquement sont *F. tularensis tularensis* et *F. tularensis holarctica*.

L'isolement du germe peut s'effectuer à partir de biopsies cutanées ou ganglionnaires. Les hémocultures sont très rarement positives. Sa croissance est lente à température ambiante et à 37°C. Elle nécessite un milieu de culture enrichi. Des colonies mesurant 2-4 mm apparaissent au bout de trois jours d'incubation.^{5,11}

Étant donné la grande transmissibilité de *F. tularensis*, le personnel de laboratoire doit toujours être averti lorsqu'une tularémie est suspectée. Les manipulations des plaques d'agar se font exclusivement dans un laboratoire de sécurité microbiologique P3 (haute sécurité).

MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le temps d'incubation varie entre trois et six jours et la maladie débute par l'apparition de symptômes pseudo-grippaux tels que baisse de l'état général, fièvre, frissons, céphalées, myalgies et anorexie.⁶ A cela s'ajoutent d'autres manifestations qui dépendent du mode d'inoculation de la maladie.

Six formes de tularémie ont été décrites: ulcéro-glandulaire, glandulaire, oculoglandulaire, pharyngée, typhoïde et pulmonaire.

Tularémie ulcéro-glandulaire

Cette forme de tularémie est la plus fréquente avec une proportion d'environ 80% des cas.^{4,6} Elle suit souvent une morsure de tique. Comme décrit dans les deux premiers cas cliniques, elle se manifeste par une ulcération au site du point d'entrée de la bactérie, entourée d'un érythème.⁹ Elle est retrouvée généralement sur les parties du corps les plus exposées telles que la tête, le cou, les bras et les jambes. Une adénopathie se développe et devient rapidement volumineuse. Dans 30-40% des cas, une suppuration survient en l'absence de traitement antibiotique.⁶ L'apparition d'une lymphangite est très rare et suggère une surinfection de l'ulcère.

Tularémie glandulaire

Le tableau ressemble à celui de la forme ulcéro-glandulaire sans qu'une porte d'entrée cutanée ne puisse être identifiée.

Tularémie oculoglandulaire

Cette forme de la maladie est acquise par inoculation directe de la bactérie par projection de matériel infecté dans l'œil ou par contact avec des doigts contaminés. Une douleur, une photophobie et un larmolement sont décrits par le patient. A l'examen physique, un érythème conjonctival avec possiblement des ulcères ou des nodules sont visibles. Des adénopathies préauriculaires, cervicales ou sous-mandibulaires peuvent être palpables.

Tularémie pharyngée

Elle est acquise par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Elle mime une angine avec la présence d'exsudats et d'une pseudo-membrane jaunâtre au fond de la gorge, accompagnée d'adénopathies cervicales. Elle doit être suspectée chez les patients à risque qui continuent à présenter une angine sévère malgré un traitement par bêtalactamines.

Tularémie typhoïde

Cette forme peut se présenter soit par un état septique, soit comme une maladie chronique, décrite comme un syndrome pseudo-grippal accompagné d'une pharyngite, de douleurs abdominales et de diarrhées. L'examen clinique peut révéler une hépato-splénomégalie.

Tularémie pulmonaire

Elle fait généralement suite à une inhalation de *F. tularensis* mais peut aussi être la conséquence d'une dissémination hémotogène de la bactérie. Un syndrome pseudo-grippal est accompagné d'une toux peu productive et de douleurs thoraciques. Les images radiologiques sont souvent normales au début de la maladie puis peuvent montrer des signes non spécifiques tels qu'un infiltrat diffus, un épanchement pleural ou la présence d'adénopathies.¹²

L'analyse de l'épanchement révèle un exsudat à prédominance lymphocytaire et le taux d'adénosine déaminase peut être élevé. Les biopsies peuvent montrer des granulomes.¹¹

DIAGNOSTIC

Le diagnostic est basé sur une suspicion épidémiologique et clinique qui pourra être confirmée par une culture de matériel de biopsie, une PCR ou des tests sérologiques (tableau 1).

La culture est l'examen le plus délicat en raison du risque qu'elle fait courir au personnel de laboratoire hors installations de haute sécurité.

Tableau 1. Sensibilité, spécificité, avantages et inconvénients des examens microbiologiques

	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Culture	Bonne	Excellente	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic en phase aiguë Antibiogramme¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> Potentiellement dangereuse pour le personnel de laboratoire
Sérologie	–	–	<ul style="list-style-type: none"> Facile Sûre 	<ul style="list-style-type: none"> Pas de diagnostic en phase aiguë (nécessité de deux sérums à deux semaines d'intervalle)
PCR	78,3% ¹⁴	96% ¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> Diagnostic en phase aiguë Définition de la sous-espèce (surveillance)¹³ 	<ul style="list-style-type: none"> Laboratoire spécialisé (hôpitaux universitaires suisses)

LR + 19, 6 ; LR - : 0,23



Performances maximales sans crampes musculaires

Simplement 1x par jour 10 mmol

Admis par
les caisses*

Magnesiocard®

BioMed®

Biomed AG CH-8600 Dübendorf
Tél. +41 (0)44 802 16 16
Fax +41 (0)44 802 16 00
biomed@biomed.ch
www.biomed.ch

Brève information scientifique Magnesiocard® (préparation de magnésium). **Indications:** Carence en magnésium, troubles du rythme cardiaque, besoins accrus dans le sport de compétition et pendant la grossesse, éclampsie et pré-éclampsie, tétanie et crampes dans les mollets. **Posologie:** 10-20 mmol par jour, en 1-3 prises orales selon la forme d'administration (granulés, comprimés effervescents, comprimés). **Restrictions d'emploi:** Troubles de la fonction rénale. Éviter l'administration concomitante des tétracyclines. **Effets indésirables:** Une magnésiothérapie orale à fortes doses peut entraîner un ramollissement des selles. **Présentation:** Comprimés (2.5 mmol) 50, 100; granulés (5 mmol) citron et granulés (5 mmol) orange 20*, 50, 500; comprimés effervescents (7.5 mmol) 20*, 60; granulés (10 mmol) grapefruit et granulés (10 mmol) orange 20*, 50*; ampoules i.v. (10 ml) 10; liste B. Pour des informations détaillées, voir: www.swissmedicinfo.ch ou www.compendium.ch. © 2013 Biomed AG. All rights reserved. *Prestation obligatoire des caisses-maladie



La sérologie est peu utile pour le diagnostic en phase précoce de la maladie car la hausse d'anticorps ne survient qu'après environ deux semaines. Un taux élevé d'anticorps peut être témoin d'une ancienne infection, raison pour laquelle il est souhaitable de prélever deux échantillons de sérums pour démontrer une séroconversion ou une augmentation du titre d'anticorps d'un facteur 4.^{11,13}

La PCR est un excellent outil diagnostique qui permet un diagnostic en phase aiguë, mais elle n'est disponible que dans certains laboratoires spécialisés.¹² En Suisse, les laboratoires de microbiologie des hôpitaux universitaires offrent cette prestation. Elle permet de préciser la sous-espèce bactérienne avec les implications épidémiologiques qui en découlent. Elle peut se faire directement sur les prélèvements ou sur les colonies apparaissant en culture.

TRAITEMENT

Il n'existe pas d'étude randomisée qui ait comparé divers régimes antibiotiques ou défini une durée de traitement optimale. Les antibiotiques ayant une efficacité clinique incluent la doxycycline et les fluoroquinolones pour les cas de gravité faible et les aminoglycosides pour les cas les plus sévères. Il n'y a pour l'instant pas de résistance à ces antibiotiques. Les bêta-lactamines ne sont pas efficaces. La durée préconisée pour les formes peu sévères est de deux à trois semaines.^{1,8,11,12}

PRÉVENTION

Il n'existe pas de vaccin contre la tularémie. Une prophylaxie antibiotique après morsure de tique n'est pas recommandée au vu de la rareté de la maladie et de l'absence de données validant cette approche. Il n'y a pas de trans-

mission interhumaine, raison pour laquelle les précautions d'hygiène standards suffisent.¹²

CONCLUSION

Bien que la tularémie soit une infection plutôt rare en Suisse, elle doit faire partie du diagnostic différentiel en présence d'une ulcération cutanée accompagnée d'adénopathie, en particulier lorsqu'elle succède à une morsure de tique ou que le traitement par bêta-lactamines est inefficace. ■

Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt en relation avec cet article.

Implications pratiques

- En Suisse, la tularémie est une zoonose transmise à l'homme principalement par le biais de morsures de tique
- Elle se manifeste le plus fréquemment par une ulcération cutanée accompagnée d'adénopathies qui peuvent être majeures
- Le diagnostic repose généralement sur la sérologie. Une culture et une PCR sur du matériel de biopsie sont aussi possibles
- Une antibiothérapie par doxycycline ou fluoroquinolones pour une durée de deux à trois semaines est généralement efficace
- Ce diagnostic doit être évoqué en présence d'une lésion cutanée et d'adénopathies survenant après une piqûre de tique et/ou qui ne répondent pas à un traitement de bêta-lactamines

Bibliographie

- 1 Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, et al. Clinical recognition and management of tularemia in Missouri: A retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis* 2012;55:1283-90.
- 2 Akalin H, Helvacı S, Gedikoglu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis* 2009;13:547-51.
- 3 Maurin M, Pelloux I, Brion JP, et al. Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin Infect Dis* 2011;53:e133-41.
- 4 Vaissaire J, Mendy C, Le Doujet C, et al. La tularémie. La maladie et son épidémiologie en France. *Med Mal Infect* 2005;35:273-80.
- 5 * Ellis J, Oyston PC, Green M, et al. Tularemia. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:631-46.
- 6 ** Sjöstedt A. Tularemia: History, epidemiology, pathogen physiology, and clinical manifestations. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:1-29.
- 7 Tularémie – l'essentiel en bref. Confédération suisse, Office fédéral de la santé publique, www.bag.admin.ch, 2012.
- 8 * Bloch C, Friedl A, Zucol F, et al. Fieber und Lymphadenopathie. *Der Internist* 2013;54:491-7.
- 9 Oyston PC. Francisella tularensis: Unravelling the secrets of an intracellular pathogen. *J Med Microbiol* 2008;57:921-30.
- 10 Wicki R, Sauter P, Mettler C, et al. Swiss Army Survey in Switzerland to determine the prevalence of Francisella tularensis, members of the Ehrlichia phagocytophila genogroup, Borrelia burgdorferi sensu lato, and tick-borne encephalitis virus in ticks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:427-32.
- 11 Tarnvik A, Chu MC. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:378-404.
- 12 Nigrovic LE, Wingerter SL. Tularemia. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:489-504.
- 13 Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularemia: Current diagnosis and treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:231-40.
- 14 Eliasson H, Sjöstedt A, Bäck E. Clinical use of a diagnostic PCR for Francisella tularensis in patients with suspected ulceroglandular tularemia. *Scan J Infect Dis* 2005;37:833-7.

* à lire

** à lire absolument