

LA TULARÉMIE : UNE ZOONOSE D'ACTUALITÉ

Dr Cavallini

Mémoire réalisé dans le cadre d'une formation de l'Institut National de Médecine Agricole

LA TULARÉMIE : UNE ZONOSE D'ACTUALITÉ

INTRODUCTION

La tularémie est une zoonose relativement peu fréquente qui peut se manifester de manière très polymorphe, peut donner lieu à des formes mortelles, et peut être considérée actuellement comme une maladie ré-émergente. De plus, les caractéristiques de la bactérie responsable, *Francisella tularensis* en font un agent potentiellement utilisable comme une arme biologique.

L'actualité l'a fait réapparaître sur le devant de la scène, avec une recrudescence du nombre de cas en France, et sa déclaration qui est devenue obligatoire depuis août 2002.

Le but de cet article est d'effectuer un point actuel sur cette maladie : après une description de l'agent pathogène, nous étudierons son cycle épidémiologique, sa répartition géographique, et nous détaillerons les types de populations exposés, les manifestations cliniques variées de la maladie, et leurs traitements. Nous aborderons ensuite les manières de prévenir cette zoonose, en mentionnant les dernières données réglementaires. Enfin, nous aborderons la possibilité d'une utilisation de cette bactérie dans le cadre du bio-terrorisme.

I. Historique

Rétrospectivement, le premier cas aurait été décrit au Japon en 1837 (50).

C'est dans le comté de Tulare, en Californie, qu'une maladie des rongeurs, en particulier des écureuils (*Citellus beechei*) (5,8), a été décrite en 1911 par McCoy sous le nom de pseudo- peste.

Un an plus tard, McCoy et Chapin isolent chez ces animaux la bactérie responsable et la nomment *Bacterium tularense*.

Le premier cas humain est décrit en 1914, par Wherry et Lamb ; il se présentait sous la forme d'une conjonctivite survenue après manipulation d'un lièvre contaminé (22). Quelques années plus tard, en 1921, c'est un bactériologiste américain, Francis, qui décrit la maladie de manière très précise, et lui donne le nom de tularémie.

La responsabilité des tiques dans la transmission de cette maladie est démontrée peu de temps après par Parker. Depuis, des cas ont été décrits au Japon en 1925, en URSS, où 5 épidémies ont touché plus de 1200 Russes, en Norvège et en Suède lors des années de pullulation des lemmings, puis en Europe occidentale, avec un premier cas français en 1945 dans l'Allier, suite à une morsure de campagnol (45).

La première épidémie française, comprenant 25 cas a lieu en Côte d'Or, puis c'est en Lorraine que 80 cas surviennent au cours de l'hiver 1949-1950 (45).

Du point de vue thérapeutique, dès 1944, des cas humains sont traités avec succès par de la streptomycine.

Diverses dénominations familières ont été utilisées ; les plus fréquentes étant la fièvre de la mouche du cerf « deer fly fever », la fièvre du lapin ou du lemming « rabbit fever » ou « lemming fever », la pseudo- peste des rongeurs, enfin, celle plus anecdotique de « maladie de Ohara », du nom d'un scientifique japonais de la fin du 19^{ème} siècle, qui décrivit une affection touchant des personnes consommant ou chassant les lapins, et qui aurait effectué des expérimentations sur sa propre femme, la mettant en contact avec du sang de lapins infectés, lui occasionnant la forme que l'on décrit actuellement comme ulcéro-ganglionnaire de la maladie (3).

II. Agent pathogène

Classification et nomenclature

Il s'agit d'une bactérie qui reçut le nom de *Francisella tularensis* en 1947 (Dorofeev). Elle fait partie des protéobactéries du groupe gamma (48).

Le genre *Francisella* comprend 3 espèces : *Francisella tularensis*, *Francisella novicida*, *Francisella philomiragia*. *Francisella tularensis* comprend elle-même 2 principales sous-espèces : *Francisella tularensis* subsp *tularensis* ou *neartica* (type A), et *Francisella tularensis* subsp *holartica* ou *palaeartica* (type B), elle-même composée de 3 biotypes.

Il existe 2 autres sous-espèces de *F. tularensis* : *Francisella tularensis* subsp *mediasiatica*, et *Francisella tularensis* subsp *japonica*. Cette dernière espèce est également considérée comme un biotype (type n° 3) de *Francisella tularensis* subsp *holartica* (23,56).

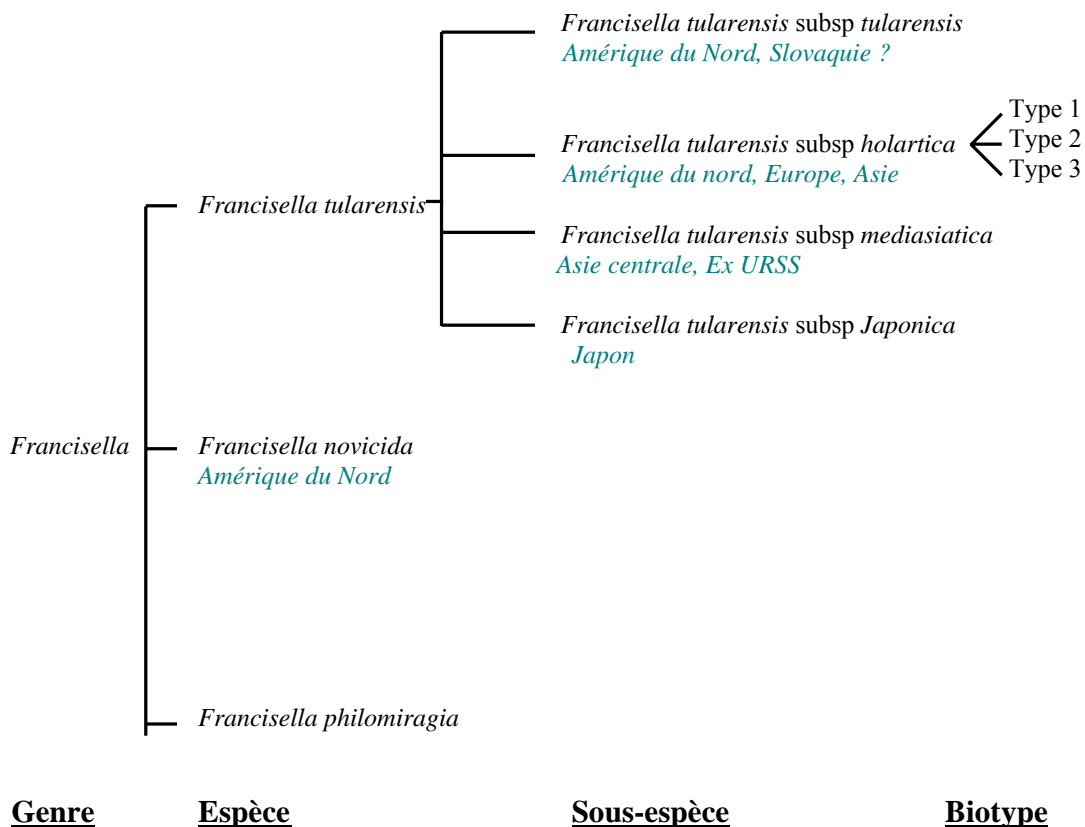


Figure 1 : Arbre de classification du genre *Francisella*

Francisella novicida n'est pathogène que sur des terrains immunodéprimés (57).

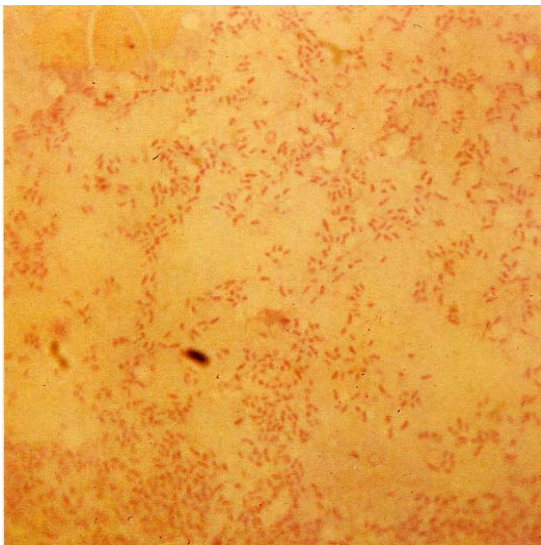
Francisella tularensis subsp *tularensis*, infecte les tiques, possède une virulence élevée pour l'homme et le lapin (mortalité supérieure à 5%), et se rencontre en Amérique du Nord (22).

Francisella tularensis subsp *holartica*, infecte les moustiques et les rongeurs, est moins virulente pour l'homme et le lapin (mortalité inférieure à 1%), se rencontre également en Amérique du Nord, mais surtout en Europe et en Asie (22).

Francisella tularensis subsp *mediasiatica* sévit en Asie centrale et dans une partie de la Russie (58).

Nous allons détailler les particularités morphologiques, culturales et biochimiques, qui caractérisent la bactérie, et serviront à son identification ainsi qu'à celle de ses différentes sous-espèces.

Morphologie



Francisella tularensis est un petit coccobacille très fin, intra et extra cellulaire (50), bien que possédant un tropisme intracellulaire, polymorphe (5), de 0,2 μ m de diamètre sur 0,2 à 0,7 μ m de long. Il est immobile, et est strictement aérobic. Il prend faiblement la coloration de Gram, mais peut être mieux observé par celle de Giemsa. Il apparaît isolé ou sous forme de diplocoques.

L'immunofluorescence directe peut permettre de mieux le visualiser. Les souches virulentes possèdent une capsule peu épaisse (5). La perte de la capsule n'affecte pas la viabilité, mais s'accompagne d'une perte de la virulence (23).

Figure 2 *F. tularensis* isolée d'une plaie de main.
Coloration de Gram (Gr : x 1000)

Le genre *Francisella* est caractérisé par un contenu cellulaire riche en lipides, spécifiquement en acide décanoïque pour *F. tularensis*, contrairement aux autres bactéries Gram négatif.

F. tularensis ne se développe pas sur les milieux ordinaires. Ce germe nécessite une aérobose stricte, en présence de glucose, de sang, et de radicaux sulfhydriles à 37°C, et à pH compris entre 6 et 7,3 (22). La croissance est accélérée par l'adjonction de cystéine ou de cystine (22). Divers milieux peuvent être utilisés, entre autres :

- celui de McCoy et Chapin, constitué de 40% de sérum physiologique et de 60% de jaune d'œuf,

- celui de Francis, qui est une gélose ordinaire avec 1% de glucose, 0,1% de cystéine, et 10% de sang de lapin,
- le milieu de Kudo, qui est identique à celui de McCoy, mais le sérum physiologique est remplacé par du sérum de lapin,
- un milieu à base d'une gélose chocolat, au sang cuit, enrichie en Polyvitex® de Bio-Mérieux.

Lors de mise en culture de prélèvements contaminés (lésions cutanées), il peut être nécessaire d'inhiber la croissance d'autres bactéries, par l'incorporation d'antibiotiques (pénicilline G, polymyxine B, cycloheximide et actidione) (23).

Les colonies atteignent leur taille maximale en 3 jours environ, sont petites et rondes, d'aspect transparent sur le milieu de McCoy et Chapin, de consistance grasse et glaireuse, entourées d'un halo de décoloration verdâtre sur milieu de Francis. Sur la gélose chocolat enrichie, elles apparaissent blanches et lisses.

Les risques de contamination à partir des cultures sont importants, ceci impose des précautions pour les personnels de laboratoire, qui seront développées dans la partie « prévention ».

Caractères biochimiques

La présence d'une capsule, associée à la virulence, différencie l'espèce *F. tularensis* des 2 autres espèces (*F. novicida* et *F. philomiragia*). Les souches de *F. tularensis*, possèdent toutes une catalase, une fibrinolysine reconnaissant la fibrine de lapin ou d'homme, sont dépourvues d'uréase et d'oxydase et ne réduisent pas les nitrates.

La sous-espèce *F. tularensis* subsp *tularensis* possède une citruline uréidase (capable de convertir la L-citruline en ornithine), et fermente le glycérol, contrairement à la sous-espèce *F. tularensis* subsp *holartica* (11). Quelques souches atypiques ont été décrites (23).

Il n'y a pas de critères biochimiques permettant de différencier entre eux les types 1 et 2 de *F. tularensis* subsp *holartica*, en revanche, le type 3 fermente le glycérol.

Le **tableau 1** résume différentes caractéristiques de *Francisella tularensis*, en particulier les critères biochimiques permettant de différencier les sous-espèces.

Genre	<u>Francisella</u>		
Espèce	Tularensis	Novicida	Philomiragia

Sous-espèce	<i>Tularensis</i>	<i>Holarctica</i>	<i>Mediasiatica</i>	<i>Japonica</i>		
Taille	0,2-0,7 x 0,2μ				1,7 x 0,7μ	
Capsule (22)	+	+			-	-
Virulence chez le lapin (22)	+++	+	+	+	-	
Croissance sur milieu ordinaire(22)	-	-			+	+
Croissance sur gélose au sang (22)	(-)	(-)			+	+
Croissance sur milieu cystiné (22)	+	+			+	-
Catalase	+	+	+	+	+	+
Oxydase (23)	-	-			-	+
Citru-line-uréidase (22)	+	-	+	-	+	
Fermentation du glucose (22)	+	+	-	+	+	+
Fermentation du saccharose (22)	-	-			+	+
Fermentation du maltose (22)	+	+		+(23)	- (22) +/- (23)	+
Fermentation du glycérol (22)	+	-	+	+	+	- (23)
Production d'indole (22)	-	-			-	+
Hydrolyse de la gélatine (22), (23)	-	-			-	+ (22) 75% (23)
Réduction des nitrates (23)	-	-			-	-
Sensibilité érythromycine (23)	+	+/-	+	+		

Tableau 1

Immunité

La bactérie confère un pouvoir immunogène durable grâce à l'immunité à médiation essentiellement cellulaire qu'elle induit chez l'hôte. Les polynucléaires ont un rôle initial très important pour limiter la prolifération locale des bactéries, puis, ce sont les macrophages activés qui interviennent, en sécrétant le TNF α et l'IFN δ .

Les anticorps humoraux n'ont pas d'effet protecteur, et se manifestent au cours de la deuxième ou troisième semaine d'évolution de la maladie (55).

Virulence, résistance, inactivation

Virulence

La dose minimale infectante n'est pas exactement définie, mais apparemment, une dizaine de bactéries appartenant à la souche *Francisella tularensis* subsp *tularensis* administrées par voie intradermique ou respiratoire, suffiraient à infecter un homme (2,16).

Très virulente, la bactérie possède un pouvoir de nécrose cellulaire intense.

Résistance dans le milieu extérieur

Francisella tularensis résiste au froid, à la dessiccation et à la congélation. La bactérie n'est pas sporulée. La résistance au froid de la bactérie a permis son isolement dans les cadavres d'animaux infectés, dans l'eau, dans la boue, la paille et les grains, pendant plus de 6 mois, à 0°C (22). A partir de 10°C, sa survie n'est plus que de quelques jours.

Inactivation

La bactérie est détruite par la chaleur (30 mn à 56°C), ainsi que par les antiseptiques et désinfectants usuels dont l'hypochlorite de sodium et les ammoniums quaternaires (13).

Sensibilité, et résistance aux antibiotiques

La bactérie est sensible à la streptomycine (97% de guérison) (23) aux aminoglycosides (gentamycine : 85 % de guérison) (23), tétracyclines (85 % de guérison) (23), chloramphénicol (77 % de guérison) (23), imipénème (50), rifampicine (5), fluoroquinolones (5).

Il existe des résistances naturelles à tous ces antibiotiques sauf aux fluoroquinolones.

Les types 1 et 3 de *F. tularensis* subsp *holartica* sont sensibles à l'érythromycine alors que le type 2 est résistant.

III. Epidémiologie

Réservoir

Le réservoir est extrêmement large et varié ; le cycle naturel fait intervenir l'environnement, des animaux, et des arthropodes piqueurs (11).

Environnement

Nous avons vu que la survie de la bactérie dans l'environnement dépend de la température du milieu, elle survit pendant plus de 6 mois à 0°C dans les cadavres d'animaux infectés, dans l'eau, la terre, la boue, la paille et les grains, mais en revanche, sa survie est limitée à quelques jours au dessus de 10°C (23).

L'environnement est contaminé par les déjections d'animaux, de rongeurs en particulier (25).

Les amibes peuvent être contaminées, ceci pouvant expliquer en partie la survie du germe dans l'eau et dans la boue (23).

Les possibilités de survie de la bactérie dans l'environnement, en particulier à l'intérieur d'autres protozoaires, font actuellement l'objet de recherches complémentaires (57).

Animaux

Plus d'une centaine d'espèces de mammifères sauvages ont été retrouvées porteuses de la bactérie (5), 9 espèces d'animaux domestiques, 25 espèces d'oiseaux, des poissons, des amphibiens, et des invertébrés (22). Les animaux peuvent se contaminer entre eux. Ce sont les animaux les plus sensibles qui sont à l'origine des épizooties les plus importantes : lapins sauvages, castors et rats musqués aux Etats-Unis ; lagomorphes, en particulier les lièvres, ainsi que les rongeurs (campagnols, souris et mulots), en Europe.

Les oiseaux migrateurs peuvent jouer un rôle de vecteurs (30). Certains carnivores (renards, putois, belettes, furets), ainsi que les poules, sont peu réceptifs et jouent donc un rôle mineur de vecteurs passifs dans la transmission de la maladie.

Le chat domestique, bien qu'également peu réceptif à la maladie, peut la transmettre de manière directe, mais surtout indirecte, en ramenant chez ses propriétaires, des rongeurs morts contaminés (20).

Les lièvres et les rongeurs de type campagnols et mulots constituent en France l'essentiel du réservoir animal de la bactérie. Ce sont les espèces les plus sensibles et les plus réceptives. La tularémie semble être un facteur de régulation de la population de rongeurs.

Récemment (49), des rongeurs communément appelés « chiens de prairie » (*Cynomys ludovicianus*), importés d'une animalerie texane vers d'autres Etats, l'Asie et l'Europe, ont été reconnus porteurs de la maladie suite à de nombreux décès dans leur population. Il n'y aurait pas eu de cas humains associés.

Arthropodes

Les arthropodes hématophages (tiques, moustiques, taons, puces, poux), constituent un réservoir inépuisable grâce à une transmission trans-ovarienne indéfinie à la descendance (5, 23).

Les tiques concernées appartiennent aux espèces suivantes : en Europe : *Ixodes ricinus* et *Dermacentor reticularis* (21, 28), aux Etats-Unis : *Dermacentor variabilis*, *Amblyoma americanum*, et *Dermacentor andersoni* (48).

Le germe est présent dans les selles des tiques, et en faible quantité dans les glandes salivaires (46). Plus le stade de maturation de la tique est avancé, plus grande est la taille du mammifère infesté. Les tiques contaminent facilement des espèces moins sensibles telles que les bovins, les ovins et les chiens, qui possèdent en revanche un potentiel de contamination de l'homme plus important que les animaux de la faune sauvage.

Une tique peut être pluri-infectée ; ainsi, en Croatie, un cas de transmission associée de maladie de Lyme a été occasionné par une piqûre de tique (28).

La prolifération de *Francisella tularensis*, serait facilitée par les substances contenues dans la salive de la tique (41).

Les moustiques sont les principaux vecteurs de la transmission de la maladie en Scandinavie (48).

La tique est à la fois réservoir et vecteur de la tularémie.

Homme

Il y a une corrélation entre les incidences de la maladie chez les animaux et chez l'homme. Ceci a récemment été remarqué en Suède, avec les campagnols et les lièvres (21).

Il n'y aurait pas de transmission inter-humaine, ceci pouvant s'expliquer par la bactériémie qui est très discrète, mais un doute peut subsister lorsque plusieurs cas surviennent dans une même famille de chasseurs : s'agit-il d'une contamination par le même gibier, ou d'une transmission inter-humaine ? Le cas d'une contamination inter-humaine par le soin d'une plaie causée par la morsure d'un écureuil a été décrit (5).

Mode de contamination

Pour les animaux

La contamination s'effectue par voie cutanée, avec d'autres animaux, par voie respiratoire au contact de végétaux contaminés ou de cadavres infectés, par voie digestive, lors de l'ingestion de cadavres infectés, d'eau ou de grains contaminés (58). Elle se fait préférentiellement de manière indirecte, via le milieu extérieur : sol pour les rongeurs fouisseurs et eau pour les rongeurs semi-aquatiques, enfin, par piqûre d'arthropode hématophage (11).

Pour l'homme

L'homme contracte l'infection en pénétrant dans les foyers naturels de tularémie (55).

Les modes de contamination et les portes d'entrée de la bactérie sont multiples :

La contamination peut s'effectuer par contact cutané ou muqueux avec un animal malade ou mort, les liquides biologiques, la fourrure, avec une pénétration à travers la peau saine, largement favorisée en cas d'excoriation ou plaie cutanée.

Le sol et le matériel souillé (clou, lames...) sont des voies de contamination possibles.

Les muqueuses conjonctivales et pharyngées sont souvent des voies de contamination en cause, en cas de projection (éclaboussure), ou d'immersion en eau douce.

Une morsure d'animal infecté peut être contaminante par elle-même, ou par souillure des fèces provenant des arthropodes infectés. La morsure peut également être effectuée par un animal sain, car peu réceptif, un chat par exemple, dont la gueule est contaminée lors de la capture récente d'un rongeur infecté (23).

Enfin, une morsure d'arthropode ou piqûre d'insecte peut en être la cause.

La tique pouvant être considérée à la fois comme un réservoir et comme un vecteur, la transmission de la maladie pourra alors être considérée comme directe, ou comme indirecte.

Une contamination digestive peut avoir lieu soit par absorption d'eau contaminée par des rongeurs, par les urines ou les fèces d'animaux malades, ou par des cadavres, soit par ingestion de viande contaminée insuffisamment cuite. Ces modes de contamination peuvent être à la fois sources de

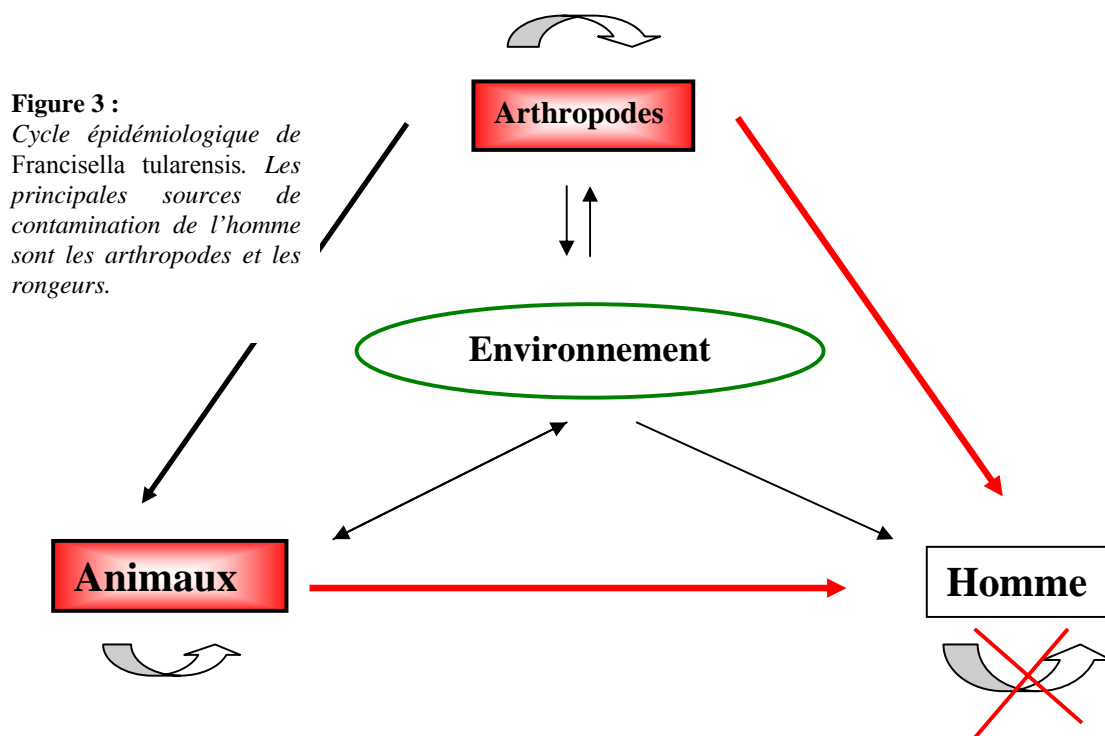
cas isolés ou familiaux, ou de véritables épidémies. Aux Etats-Unis, le lait a été source de contamination (7). Du jus de pommes fabriqué de manière artisanale avec des pommes contaminées par des rongeurs, a été incriminé en République Tchèque (8).

Une contamination pulmonaire, par inhalation d'aérosols contaminés est possible, à l'occasion de travaux ruraux, de la manipulation d'un animal (fourrure, laine), lors d'un changement de litière, ou de la manipulation d'un animal de laboratoire infecté. Les aérosols peuvent provenir de poussières de fourrages, de céréales, de laines souillées par des excréments de rongeurs (11).

En France, les cas humains surviennent dans la majorité des cas, après un contact avec un lièvre malade, ou un cadavre de lièvre (5).

Les cas documentés les plus récents sont des formes pulmonaires, pouvant être graves, survenues à l'occasion de travaux de jardinage tels que la tonte de pelouse ou le débroussaillage (25). C'est l'inhalation d'aérosols mis en suspension dans l'air par ces moyens mécaniques qui en serait la cause.

La contamination hydrique, à l'occasion de pratique de loisirs de pleine nature a également été évoquée.



Périodicité saisonnière

Il y a deux pics d'incidence annuels :

Le plus important se situe en été, de juin à août, en relation avec l'activité des tiques ou des moustiques, en Scandinavie principalement, ainsi qu'aux Etats-Unis.

En hiver, à la période de chasse des lapins sauvages aux Etats-Unis, et du lièvre en France, favorisée par les contacts entre les chasseurs et les cadavres d'animaux.

Actuellement en France, elle évolue en fait toute l'année, mais lors des grosses chaleurs, la survie de la bactérie dans les cadavres est très limitée, et son isolement est rare (58).

Mode d'atteinte des populations

La maladie se présente habituellement sous forme de cas sporadiques. Cependant, des foyers épidémiques existent aux USA, en ex-Union Soviétique, en Europe du Nord.

Elle sévit à l'état endémique en Europe centrale et en Europe de l'Est.

En France, les foyers endémiques décrits se situent principalement en Alsace, Poitou, Aquitaine, Auvergne et Centre.

Des poussées épidémiques de tularémie se produisent, en cycles de 3 à 4 ans, correspondant aux années où les pics de population des micro-mammifères sont enregistrés (58). Des épidémies plus importantes semblent avoir lieu tous les 10 ans en France.

Répartition géographique

Dans le monde

L'extension de la maladie est mondiale.

On retrouve la tularémie dans l'hémisphère nord, entre les 30^{ème} et 71^{ème} parallèles.

L'ex-Union Soviétique est atteinte (50), les régions des grands lacs en particulier, surtout par la sous-espèce *Francisella tularensis* subsp *mediasiatica*.

En Asie, des cas ont été répertoriés en Afghanistan, Iran, Israël, Birmanie, Chine, Corée, Japon où *Francisella tularensis* subsp *japonica* est spécifique à ce dernier pays.

En Afrique, ce n'est qu'en Tunisie que des cas ont été répertoriés (11).

Aux Etats- Unis

Sur le continent américain, c'est l'Amérique du Nord qui est concernée, principalement par la souche *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, présente aux Etats-Unis, au Canada et au Mexique.

Aux Etats-Unis, la maladie est fréquente dans les Etats du centre et du sud. Tous les Etats sont touchés sauf Hawaï (CDC, 2002).

A l'Ouest du Mississipi, dans les Etats du Missouri, Arkansas, et Oklahoma elle sévit l'été.

A l'Est du Mississipi, vers les Appalaches et jusqu'aux grands lacs, il s'agit d'une tularémie d'hiver.

En 2000, la plupart des 142 cas ont été décrits dans les Etats de l'ouest et du centre/sud : Montana, Dakota du Sud, Arkansas, Kansas et Oklahoma (7).

La même année, des formes pulmonaires, dont certaines mortelles, sont survenues à Martha's Vineyard au Massachusetts (53).

En Europe

La sous-espèce responsable est *Francisella tularensis* subsp *holartica*.

La plupart des pays d'Europe centrale sont concernés (11).

Les pays parcourus par les grands fleuves sont particulièrement touchés : Lituanie, Bulgarie, Roumanie, Pologne, Biélorussie, Ukraine, l'estuaire du Danube.

L'Europe du nord est particulièrement atteinte : en été dans les fjords de Norvège et de Suède, ainsi qu'en Finlande, également dans la République Tchèque (8).

Deux cas de tularémie ont récemment été décrits sur l'île de Bornholm (30). Cette île danoise est située en mer Baltique, sur le trajet de migration d'oiseaux en provenance de pays d'endémie (Suède, Finlande). Le rôle de ces oiseaux migrateurs ou de leurs arthropodes dans la contamination de l'environnement est suspecté.

En Slovaquie, dans la région de Bratislava, sur les bords du Danube, des souches de *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, auraient été isolées en 1998, sans confirmation par le centre national de référence français.

L'Espagne a vu l'apparition de ses premiers cas en 1996, une épidémie a eu lieu en Castille en 1997.

La maladie n'aurait jamais été décrite en Grande-Bretagne.

En France

Il convient de distinguer les foyers animaux des foyers humains, même s'il y a souvent superposition géographique.

Du point de vue des foyers animaux

Une cinquantaine de foyers sont dénombrés chaque année.

Les départements les plus touchés sont : l'Aude, le Loir-et-Cher, l'Indre-et-Loire, la Vienne, les Deux-Sèvres, les Charentes, la Dordogne, le Gers, la Creuse, l'Allier, l'Isère, le Doubs.

D'autres sont atteints de manière occasionnelle : la Sarthe, le Morbihan, la Seine-et-Marne, le Loiret, l'Aisne, l'Eure, le Jura, le Vaucluse, la Somme, le Pas-de-Calais (58).

La liste de ces foyers est difficilement exhaustive ; en effet, les déclarations ne sont pas toujours effectuées. D'autre part, certains n'ont pas intérêt à ce qu'une recrudescence des foyers de tularémie attire l'attention des autorités sanitaires, en particulier lorsque des importations illégales de lièvres en sont la cause.

Du point de vue des foyers humains

L'endémie est située en Alsace (Haut-Rhin et Bas-Rhin), dans la région Centre (Indre, Indre-et-Loire, Vienne et Creuse) (23). L'Auvergne, le Poitou et l'Aquitaine sont également des régions très touchées (33).

Tous les autres départements ont également enregistré des cas sporadiques de tularémie, sauf la région Bretagne, les Landes, les Pyrénées, le pourtour du Bassin méditerranéen, les Alpes et la Corse.

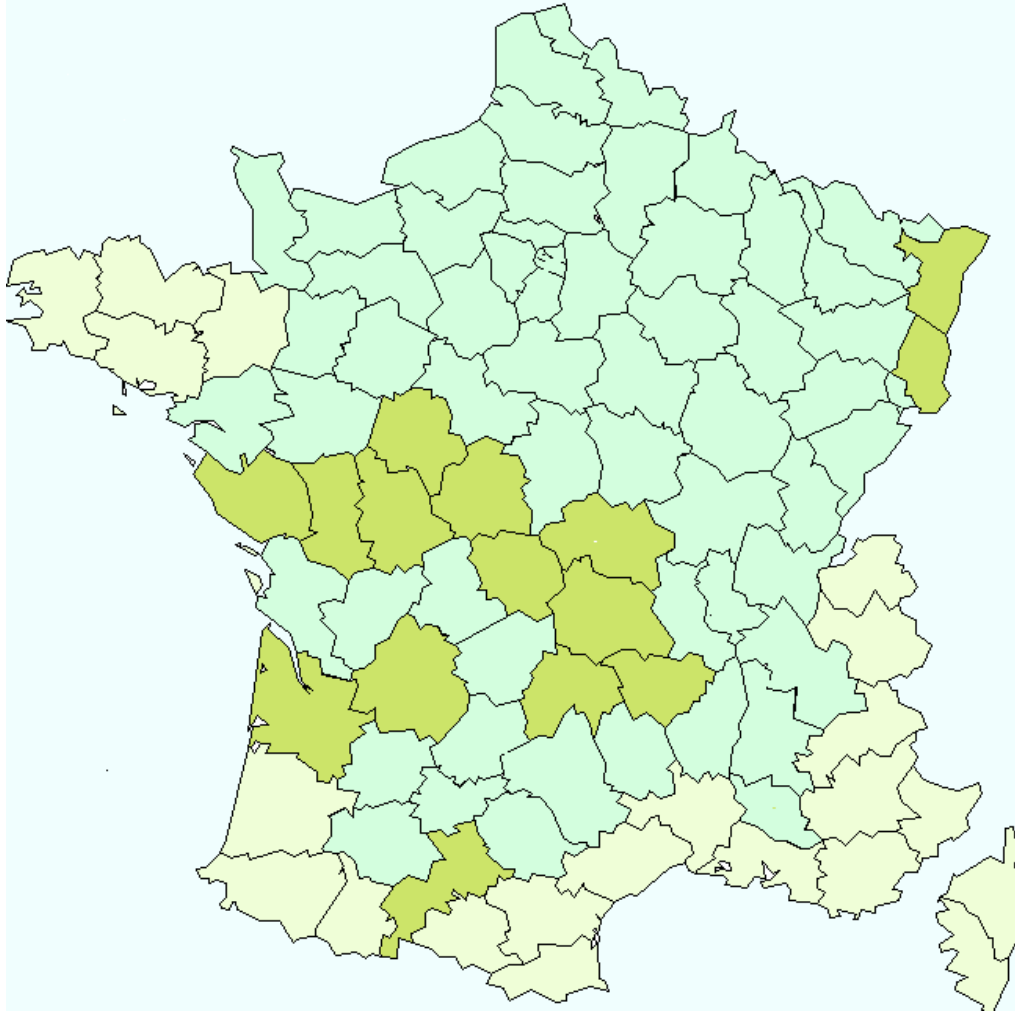


Figure 4 Carte des départements français concernés par des foyers humains de tularémie

- Régions d'endémie
- Régions ayant présenté des cas sporadiques
- Régions où la maladie est exceptionnelle ou inexistante

Répartition dans la population

Incidence et prévalence

Dans le monde

Les données chiffrées exactes concernant le nombre de cas dans le monde ne sont pas connues (48). Il existe une sous-estimation importante du fait d'affections souvent bénignes passant inaperçues, et des difficultés de diagnostic bactériologique. Les principaux chiffres viennent des Etats-Unis et de l'ex-URSS.

Aux Etats-Unis, le nombre de cas annuels, supérieur à 1000 dans les années 40, a baissé régulièrement depuis, et est actuellement compris entre 100 et 200 (24, 48, 55). La déclaration obligatoire de la maladie a été abrogée en 1994, et restaurée en 2000, en raison de son utilisation bioterroriste potentielle (48).

En URSS, 100 000 cas annuels étaient recensés dans les années 40, contre quelques centaines par an actuellement (23).

En Europe

Nous ne mentionnerons que les chiffres de quelques pays ayant fait l'objet de publications récentes. Des épidémies ont eu lieu en Suède, Finlande et au Kosovo (21) ; leurs caractéristiques sont mentionnées dans le **tableau 2**.

Pays	Finlande		Suède	Kosovo
Année	2000		2000	1999-2000
Nombre de cas confirmés	44		270	327
Nombre de cas probables (OIE)	917		468	?
Clinique	Ulcéro ganglionnaire	Pulmonaire	Répartition variée 16% hospitalisations	Pharyngo-ganglionnaire
Facteurs favorisants	Tiques	Fermiers Moissons	Moustiques, fermiers, chats domestiques	Contamination eau et nourriture par excréments des rongeurs
Particularités	-		Extension à des régions jadis indemnes	Mauvaises conditions d'hygiène d'après-guerre
Référence	(43)		(20)	(51)

Tableau 2 *Caractéristiques d'épidémies récentes de tularémie en Europe*

En France

Le centre national de référence était localisé à l'Institut Pasteur de Paris jusqu'en 1987 (service du Dr MOLARET). Avec la suppression de la déclaration obligatoire de la maladie en 1986, les données

chiffrées des cas humains sont absentes ou approximatives, et peuvent être extrapolées à partir des données animales de la maladie recueillies par le réseau SAGIR¹.

Depuis août 2002, la tularémie doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire (38), et un centre national de référence n'existe que depuis le 8 octobre 2002 (39). Les cas humains en France sont donc répertoriés depuis peu. D'après la littérature, le nombre probable de nouveaux cas pourrait être supérieur à 50 par an.

Sexe-ratio et âge

La réceptivité humaine vis-à-vis de la bactérie est totale, quels que soient l'âge et le sexe. La majorité des cas est décrite chez les sujets de sexe masculin, le plus souvent après 30 ans (50), car ce sont eux qui effectuent les activités potentiellement contaminantes (33).

Aux Etats-Unis (7, 48), toutes les classes d'âge sont également concernées, avec de nombreux cas chez les enfants de moins de 10 ans, ainsi que chez les adultes de plus de 50 ans. Il n'y a pas de différence significative de sexe-ratio chez les enfants.

L'incidence de la maladie chez les Indiens d'Amérique des réserves du Montana et du Dakota du sud est la plus élevée, en raison de leur mode de vie rural (31).

Facteurs de contamination

Facteurs professionnels

Une large proportion de la population des travailleurs agricoles est concernée : parmi eux, les bergers, fermiers, gardes forestiers et gardes-chasses sont particulièrement exposés (50). Les techniciens d'espaces verts (26), employés de parcs zoologiques et ouvriers de chenils sont également touchés (58).

De même, les professions de transformation d'animaux ou de matières animales sont concernées : bouchers, équarrisseurs, tanneurs lors du transport et de la manipulation des peaux. Les métiers de bouche peuvent être touchés, en particulier les cuisiniers, par ingestion de viande contaminée insuffisamment cuite, lors de la préparation culinaire, ou en portant les mains à la bouche après avoir touché de la viande crue contaminée.

Les techniciens de laboratoire sont une profession à risque, plus particulièrement ceux qui sont au contact des léporidés et petits rongeurs.

Enfin, les vétérinaires, à travers leurs contacts avec les animaux, ou en laboratoires, ont des risques de contracter la maladie (24, 50).

Facteurs non professionnels

Les chasseurs et braconniers sont les plus exposés, à la fois aux arthropodes et au gibier ainsi qu'aux cadavres d'animaux morts de tularémie.

¹ Le réseau SAGIR est un réseau national de surveillance de l'état sanitaire de la faune sauvage, basé sur un partenariat entre les Fédérations Départementales de Chasseurs (FDC), les Laboratoires Vétérinaires Départementaux (LVD), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA) de Nancy, le laboratoire de toxicologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon (ENVL) et l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS).

Les jardiniers amateurs, utilisant des moyens mécaniques, sont également touchés lors de la tonte du gazon (18), ou du débroussaillage (25), des cadavres de rongeurs pouvant être hachés par les machines utilisées.

Les activités de loisirs en période estivale, sont favorables aux piqûres d'arthropodes. Ces activités permettent à ces derniers d'obtenir régulièrement leurs repas sanguins. Il faut noter que l'augmentation de la population d'arthropodes est corrélée à l'accès aux loisirs de pleine nature chaque fin de semaine, par un nombre de plus en plus important de pratiquants.

En France, la promenade familiale, la randonnée, la course d'orientation, le vélo tout terrain, le camping ou bivouac sauvages, activités dont la pratique est en augmentation régulière ces vingt dernières années, ont largement contribué à nourrir la population de tiques.

Enfin, lorsque les facteurs socio-économiques sont défavorables, le développement des rongeurs peut être facilité, la nourriture et l'eau domestique peuvent être contaminées par leurs déjections. Ceci a récemment été remarqué au Kosovo après ces dernières années de guerre (51).

IV. Physiopathologie

La bactérie pénètre dans l'organisme par la peau ou les muqueuses, indépendamment de toute lésion. A partir de la zone de pénétration où se développe une petite ulcération, la bactérie infecte le système réticulo-endothélial, et gagne par voie lymphatique les ganglions satellites, forme des granulomes et des zones de nécrose (micro-abcédations), rapidement stérilisées avec persistance de la suppuration (5).

V. Clinique

Pouvoir pathogène expérimental, pathologie chez l'animal

La sensibilité animale à *Francisella tularensis* dépend à la fois de la réceptivité de l'espèce animale, de la souche bactérienne en cause, et de la voie de contamination.

Pour déclencher une infection par voie intra-dermique ou inhalée, 10 à 50 unités suffisent, alors que par la voie orale, 10^8 unités sont nécessaires.

Dans les 48 h après l'inoculation (cutanée la plupart du temps), apparaissent une ulcération et des adénopathies régionales, dans un contexte fébrile. La dissémination utilise la voie lymphatique ou la voie sanguine. La bactérie est phagocytée par le système réticulo-endothélial, et crée au niveau des ganglions des micro-abcès qui se stérilisent en 8 jours et suppurent plusieurs semaines. Le germe rejoint le foie et la rate, où il se multiplie préférentiellement (11). On parle de la classique « rate en cigare » du lièvre. Les lésions anatomopathologiques évocatrices de tuberculose (granulomatose et nécrose focale centrale), contiennent de nombreux bacilles, et sont entourées de cellules épithélioïdes et de lymphocytes.

La dissémination bactérienne aboutit expérimentalement à la mort du cobaye en une semaine. Les formes septicémiques sont très fréquentes, les bactéries étant présentes dans de nombreux organes sur le cadavre (5).

Les espèces animales peuvent être réparties en 3 groupes (11) :

- Le groupe 1 est constitué par les espèces très réceptives et sensibles (rongeurs et lagomorphes). Elles ne permettent pas d'observer les symptômes de la maladie naturelle car elles développent une forme septicémique, rapidement fatale. L'inoculation expérimentale à un lièvre, entraîne une hyperthermie, une apathie, l'animal est en boule avec son poil hérissé, et se laisse facilement approcher. La mort survient en quelques jours, il en est de même pour toutes les espèces de ce groupe. Il existe des formes subaiguës accompagnées d'asthénie intense, mortelles en une semaine (23).
- Le groupe 2 est constitué par les espèces réceptives, mais moins sensibles (primates non humains, ovins, oiseaux), le degré d'expression de l'infection chez ces espèces étant très variable, avec des formes asymptomatiques et des formes mortelles.
- Le groupe 3 est constitué par les espèces très peu réceptives et quasiment insensibles (carnivores). Chez ces espèces, ce sont les formes inapparentes qui sont les plus fréquentes.

Ce sont les animaux du groupe 1 qui sont les principaux responsables de la contamination des autres animaux, des arthropodes, de l'homme, et de l'environnement.

Pathologie chez l'homme

Après une incubation de quelques jours et une phase d'invasion de durée similaire, les formes cliniques sont extrêmement variées, tant par leurs localisations que par leur gravité, et dépendent de la porte d'entrée. Néanmoins, la forme ulcéro-ganglionnaire est la plus caractéristique. Des formes familiales variées peuvent également exister.

L'homme est très réceptif à *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, et l'inoculation intra-dermique de 10 à 50 bactéries, suffit à provoquer une infection cliniquement exprimée. La dose infectante est en revanche de l'ordre de 10^7 ou 10^8 bactéries lors d'une contamination par voie orale. Il est moins réceptif à *Francisella tularensis* subsp *holartica*.

Phases d'incubation et d'invasion

L'incubation peut durer de 1 à 25 jours mais elle est le plus souvent de 3 à 5 jours (50). Le début est brutal, avec une hyperthermie importante, accompagnée de frissons, céphalées, sensation de malaise, anorexie et asthénie. Ce tableau peut également comporter des myalgies, évoquant un syndrome grippal, des signes digestifs tels que douleurs abdominales, diarrhées, vomissements (50).

Phase d'état : manifestations cliniques

Cette distinction des différentes formes cliniques est schématique, en effet, on parle plutôt de forme dominante (52), car des associations cliniques sont souvent décrites.

Forme ulcéro-ganglionnaire

Il s'agit de la forme la plus fréquente de la maladie. Le siège de début est cutané, et indique l'origine de l'infection. La lésion focale se forme au point de pénétration de l'agent. Elle débute par une pustule, devenant une papule et évoluant vers une ulcération cutanée dont le diamètre est compris entre 0,5 et 3 cm. Cette ulcération est douloureuse, suintante et possède un pourtour rouge, elle est habituellement unique, parfois multiple.

L'évolution de cette lésion se fait sur plusieurs semaines et laisse une cicatrice. Il n'y a pas de lymphangite.

La localisation cutanée se situe sur les membres supérieurs dans les $\frac{3}{4}$ des cas, faisant suite à un contact avec un animal malade, ou au niveau des membres inférieurs et du dos, dans le cas d'une piqûre de tique, les localisations au niveau de la tête et du cou évoqueront davantage une piqûre de moustique.

Cette lésion cutanée peut-être très fugace et la révélation de l'infection se fera uniquement par le stade ultérieur des adénopathies.



Figure 5 *Ulcération cutanée d'un pouce due à F. tularensis*

Les adénopathies apparaissent de manière concomitante à l'ulcération, et peuvent la précéder. Leur localisation est en rapport avec le siège de la lésion cutanée et le mode de contamination : dans le cas le plus fréquent, le siège épitrochléen ou axillaire témoigne d'un contact avec un lièvre malade ; la localisation inguinale sera en rapport avec une piqûre de tique, dans la région cervicale ou occipitale, une piqûre de moustique sera en cause.

Les adénopathies sont uniques, ou multiples, de volume variable, d'accroissement rapide, douloureuses, entourées d'une péri-adénite, et ont tendance à évoluer vers le ramollissement, avec des fistulisations spontanées peu fréquentes. L'évolution peut se poursuivre jusqu'à 6 mois.

Devant une importante adénite suppurée, un évidement ganglionnaire chirurgical sera contributif au diagnostic (34).

Les adénopathies peuvent également être isolées et ne s'accompagner que du syndrome général pseudo-grippal, réalisant une forme ganglionnaire isolée de tularémie : c'est la forme la plus répandue au Japon (55).

Forme pharyngo-ganglionnaire

Dans sa forme minimale, elle réalise une pharyngite, exprimée par une dysphagie modérée et passant facilement inaperçue. Il s'agit sinon d'une angine fébrile, érythémateuse, érythémato-pultacée, ou ulcéreuse, avec des adénopathies latéro-cervicales jugulo-carotidiennes, ou sous-maxillaires.

La contamination pharyngée est due soit à l'ingestion de viande, consommée avec une cuisson insuffisante, soit à l'absorption d'eau contaminée.

La cuisinière ou l'enfant qui portent leurs mains à la bouche après avoir touché de la nourriture contaminée peuvent aussi présenter cette forme clinique.

Un cas a été décrit en 2002 au centre hospitalier de Saint-Dizier, survenu après plumage d'un canard (46).

Forme oculo-ganglionnaire

La contamination oculaire est liée au frottement de l'œil par des doigts contaminés, à des projections d'eau contaminée, ou de particules aériennes infectées.

Elle réalise le tableau d'un syndrome oculo-ganglionnaire de PARINAUD : conjonctivite purulente, douloureuse et unilatérale, avec hyperhémie conjonctivale, cette dernière pouvant être parsemée de fins granules jaunâtres, et, dans les formes les plus sérieuses, d'ulcérations.

Cette conjonctivite est accompagnée d'adénopathies pré-tragiennes et sous-maxillaires, ainsi que d'un syndrome infectieux. L'atteinte oculaire peut se compliquer d'ulcères de cornée, de dacryocystite, ou de dacryoadénite (6).

Forme fébrile pure

Cette forme ne s'accompagne ni d'ulcérations cutanées, ni d'adénopathies, elle a été initialement décrite parmi le personnel de laboratoire chargé de l'autopsie des cobayes et des lapins sauvages. Elle se traduit par une fièvre, avec prostration et perte de poids. Dans environ un cas sur deux, une forme pulmonaire est associée, souvent asymptomatique (23).

Forme pulmonaire

Les formes pulmonaires, rares en France, surviennent après inhalation d'aérosols contaminés par des particules infectées, par exemple de déjections de tiques (50), ou provenant de rongeurs morts déchiquetés par une machine agricole. Ces formes pulmonaires sont observées chez les agriculteurs, chez les paysagistes (26), ou chez des particuliers, après des activités de jardinage.

Il peut également s'agir d'une dissémination hématogène de la bactérie, à partir d'une autre forme clinique.

La fièvre, élevée, est accompagnée de manière inconstante des signes fonctionnels suivants : toux sèche, douleurs thoraciques, dyspnée ou crachats hémoptoïques. L'auscultation pulmonaire est pauvre.

D'un point de vue paraclinique, des signes radiologiques sont présents dans 50 à 100 % des cas ; il s'agit d'infiltrats uni ou bilatéraux, associés à des adénopathies hilaires (13). Des épanchements pleuraux, qui sont des exsudats à prédominance lymphocytaire accompagnent ces infiltrats dans un tiers des cas, et sont souvent hémorragiques (13). Des images d'aspect pseudo-tumoral, ou de pleurésie granulomateuse sont plus rarement rencontrées. La fibroscopie bronchique montre des lésions inflammatoires hémorragiques, et, plus tardivement, un granulome inflammatoire.

L'atteinte respiratoire fait partie des signes de gravité de la maladie, et peut mettre en jeu le pronostic vital, avec possibilité de syndrome de détresse respiratoire.

Cette atteinte complique la forme ulcéro-ganglionnaire dans 10 à 15 % des cas (23).

Formes cliniques particulières

- Formes inapparentes

Les formes asymptomatiques sont fréquentes ; ce sont les études sérologiques réalisées lors d'épidémies qui ont permis de montrer qu'elles atteindraient au moins 20 % des cas.

- Formes cutanées (22)

Elles portent le nom de tularémides, avec un aspect d'éruption papuleuse ou vésiculeuse, d'érythème noueux, de lésions pseudo-acnéiques, ou urticariennes, à type de rash cutanés. Ces différentes variétés de lésions peuvent être associées, leur apparition se produit au décours de la 2^{ème} semaine d'évolution, et témoigne d'un phénomène de sensibilisation. La femme y est davantage sujette que l'homme.

- Formes pseudo-typhoïdiques, hépato-digestives

Elles sont causées par l'ingestion d'aliments ou de liquides contaminés. Du jus de pommes fabriqué de manière artisanale a été incriminé.

Bien que les troubles digestifs soient fréquents lors de la phase d'invasion, les formes entériques pures sont rares. Les signes de gastro-entérite sont accompagnés d'hyperthermie (55).

Le tropisme hépatique de la bactérie peut entraîner cliniquement une hépatomégalie, une ascite, une hépatite cholestatique, et même un abcès hépatique. Les transaminases et phosphatases alcalines peuvent être 4 fois supérieures à la normale (22). Cette forme est souvent associée à une forme oropharyngée (6).

- Formes pédiatriques

Les formes ganglionnaires et pharyngées sont les plus fréquemment rencontrées, avec une pharyngite associée à des signes digestifs et une hépatosplénomégalie. Les formes fébriles pures et pulmonaires sont plus rares.

La tularémie est un peu moins fréquente chez l'enfant que chez l'adulte, les modes de contamination étant similaires, mais les piqûres de tiques étant plus volontiers en cause.

Une localisation à l'oreille moyenne a été publiée chez un garçon de 10 ans, après piqûre de moustique au niveau du conduit auditif externe (47).

- Formes cliniques graves

Les formes neuroméningées sont très rares, même si des signes méningés peuvent être présents, plutôt à la phase de début de la maladie, avec des manifestations cliniques à type de troubles neuropsychiques : léthargie, confusion, délire. Chez l'enfant, une fois sur deux, une méningite purulente est associée.

Les formes septicémiques sont exceptionnelles, et surviennent sur un terrain prédisposé : diabète, éthylisme, hémopathie, immunodépression (52). Une rhabdomyolyse, une insuffisance rénale, un choc septique et un coma peuvent survenir.

Des formes familiales existent, mais ceci est rare. L'association d'une forme oculo-ganglionnaire chez un enfant, avec une forme ganglionnaire chez sa mère et une forme subaiguë chez le père, a été publiée (6).

Pronostic

La durée d'évolution de la maladie est de quelques semaines, plus rarement de quelques mois. La convalescence peut prendre des semaines ou des mois, avec des accès de fièvre intermittents (55).

La mortalité en Europe est faible, inférieure à 0,1 % avec la sous-espèce *Francisella tularensis* subsp *holartica*, alors qu'elle avoisine les 5 % aux Etats-Unis (sous-espèce *Francisella tularensis* subsp *tularensis*). Pour cette dernière souche, la mortalité sans traitement avoisine les 10 % (forme simple), à 50 % (forme grave) (2).

Un terrain débilisé, une atteinte pulmonaire, une rhabdomyolyse, un retard au diagnostic, ainsi qu'une inefficacité de traitement par aminoglycosides, sont des facteurs pronostiques défavorables.

Le pronostic des formes neuroméningées était redoutable, mais s'est considérablement amélioré à partir des années 80, avec l'avènement d'une antibiothérapie efficace.

VI. Diagnostic

Le diagnostic de présomption est clinique, avec des diagnostics différentiels qui sont nombreux du fait du polymorphisme des formes cliniques de la maladie. Le diagnostic de certitude reste biologique.

Diagnostic clinique

Devant un tableau fébrile d'allure grippale, avec la notion de contact avec un animal et dans une zone d'endémie, le diagnostic de tularémie doit être évoqué.

Diagnostic différentiel

Le polymorphisme clinique de la tularémie est à l'origine de diagnostics différentiels multiples, que nous classerons en fonction de la forme clinique présentée.

La phase d'invasion peut évoquer un syndrome grippal, une fièvre typhoïde, ou une brucellose.

Quelle que soit la forme clinique, il faut éliminer une tuberculose, une infection à mycobactéries atypiques, une pasteurellose, une maladie des griffes du chat, une mononucléose infectieuse, ou une sarcoïdose.

La forme ulcéro-ganglionnaire peut faire évoquer une adénite staphylococcique, une pasteurellose, une bartonellose, une sporotrichose (46), ou le charbon (48).

Pour les formes ganglionnaires isolées, une peste bubonique (57), ou une étiologie maligne peuvent être évoquées.

Dans le cas d'une forme fébrile isolée, il peut s'agir d'une salmonellose, brucellose, borrellose, paludisme, ou d'une infection fongique...

La forme pharyngée ou pharyngo-ganglionnaire peut ressembler à une banale infection streptococcique, à une angine diphtérique à fausses membranes, à une virose, en particulier une mononucléose infectieuse, une toxoplasmose, enfin un lymphome.

La forme oculaire doit être différenciée d'une ethmoïdite, d'une dacryoadénite purulente compliquée de cellulite faciale (6), d'une conjonctivite à adénovirus (48), enfin, d'une coccidioïdomycose (aux Etats-Unis) (7).

La forme pulmonaire ressemble à une pneumopathie, en particulier atypique, due à *Mycoplasma pneumoniae* ou *Chlamydophila pneumoniae*, une légionellose, une histoplasmose (7), une fièvre Q, une psittacose (48).

Quant à la forme pseudo-typhoïdique, elle doit être différenciée d'une fièvre typhoïde, d'une salmonellose, brucellose, rickettsiose...

Diagnostic biologique

La manipulation de prélèvements infectés ou de cultures présente un risque important pour le personnel des laboratoires. Les laboratoires non spécialisés doivent refuser les prélèvements venant d'animaux ou d'êtres humains suspects de tularémie.

Non spécifique

L'hémogramme est normal, sauf dans les formes graves, dans lesquelles existe une leucocytose avec polynucléose neutrophile (22). Les enzymes hépatiques et les CPK sont légèrement augmentées. La numération-formule et la vitesse de sédimentation sont souvent normales (6), ou modérément augmentées, et diminueront rapidement (48).

Spécifique

Le diagnostic et la mise en évidence du germe se font généralement dans un laboratoire d'analyse vétérinaire départemental faisant partie du réseau SAGIR, géré par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), en collaboration avec l'Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS) et les fédérations départementales de chasseurs.

Prélèvements

Ceux-ci doivent être réalisés rapidement afin de ne pas retarder l'antibiothérapie.

La bactérie est recherchée la première semaine dans les lésions érythémato-vésiculeuses récentes, par recueil de la sérosité de la plaie et écouvillonnage ou grattage de l'escarre, dans le liquide de rinçage pharyngé ou conjonctival, ou dans le liquide de ponction d'adénopathies satellites, avant que celles-ci ne suppurent.

Les autres prélèvements s'effectuent par écouvillonnage pharyngé ou conjonctival. Les expectorations, le liquide céphalo-rachidien peuvent être prélevés, le liquide de lavage gastrique ou bronchiolo-alvéolaire peut également être examiné.

Les bactériémies étant rares chez l'homme, les hémocultures sont rarement positives. Celles-ci sont réalisées en cas de tableau clinique évocateur d'une septicémie.

Examen direct, colorations

Francisella tularensis est un petit coccobacille, faiblement gram-négatif et sa mise en évidence est difficile.

Culture

Les milieux de Francis ou de McCoy et Chapin, peuvent être remplacés par une gélose chocolat supplémentée (Polyvitex® de Bio-Mérieux) .

Caractères biochimiques

Les caractères biochimiques recherchés sont la présence d'une catalase et l'absence d'oxydase. La fermentation du glycérol et la présence de citruline uréidase permettent de différencier les souches. C'est l'antibiotypie qui permettra de différencier les 3 types de *Francisella tularensis* subsp *holartica* .

Inoculation aux rongeurs de laboratoire

Cette méthode est sensible mais comporte des risques importants, à la fois pour l'expérimentateur, et pour les autres animaux du laboratoire. Elle n'est plus utilisée en routine, sauf en pratique vétérinaire.

Immunofluorescence directe

L'immunofluorescence directe peut être utilisée pour mettre en évidence la bactérie dans les prélèvements, notamment les biopsies (50), mais la fiabilité de cette méthode dépend étroitement de la qualité de la spécificité du sérum utilisé. Elle est utilisée en routine sur les cadavres d'animaux.

Sérologies

En l'absence d'isolement, on fait appel à un diagnostic sérologique, établi par agglutination des bactéries par un sérum antitularémique.

Les anticorps des 3 classes M, A, G, apparaissent quasi simultanément entre le 8^{ème} et le 10^{ème} jour (7, 33), atteignent un taux maximal en 1 à 2 mois (1/1000 ou plus), et vont persister pendant des années. Toute présence d'anticorps agglutinants, même à taux faible, doit être confirmée par l'examen d'un deuxième sérum (le taux minimum est de 1/50 (5,17)). Le sérodiagnostic de certitude, repose sur le constat d'une augmentation du taux d'anticorps d'au moins quatre fois sur deux tests successifs (17, 54). Il y a présomption à partir d'un taux de 1/150 (23) ou 1/160 (7).

Des techniques de micro-agglutination, d'hémagglutination, ELISA ou Western blot, sont également utilisées (48).

Des réactions sérologiques croisées existent avec *Brucella* (33), *Proteus vulgaris* OX19 et *Yersinia spp* (23, 48).

Méthode de « Polymerase Chain Reaction » (PCR)

La méthode de Polymerase Chain Reaction (PCR) est réalisée depuis peu au centre national de référence de Maisons-Alfort. Elle est basée sur l'utilisation de sondes nucléotidiques spécifiques du genre, reconnaissant des régions caractéristiques de l'ARN ribosomal 16 S : une seule base distingue les séquences de *Francisella tularensis* subsp *tularensis* et de *Francisella tularensis* subsp *holartica*. Cette technique est en cours de développement.

Méthode de « Restriction Fragment Length Polymorphism » (RFLP)

Une technique utilisant les caractéristiques du génome de la bactérie, dite « Restriction Fragment Length Polymorphism » (RFLP), basée sur la comparaison de séquences de gènes particuliers (ISFtu1 et ISFtu2), permet de caractériser les sous-espèces de *Francisella tularensis*, et classe la sous-espèce *Francisella tularensis* subsp *japonica* parmi les biotypes de *Francisella tularensis* subsp *holartica* (56).

Intradermoréaction à la tularine

L'intradermoréaction à la tularine, permettait de réaliser un diagnostic précoce (positive dès le cinquième jour après le début des signes). Cette tularine, préparée à l'Institut Pasteur de Paris, n'est plus commercialisée (33).

Histopathologie

L'examen histopathologique des ganglions montre des aspects d'infiltration lymphocytaire, puis, plus tardivement, de granulomatose centrée par une nécrose caséuse, avec ou sans cellules géantes.

Un diagnostic complexe

La rareté de la maladie, peut conduire à des errances diagnostiques, en effet, une plaie banale infectée, accompagnée d'adénopathies satellites, évoque, en l'absence d'éléments anamnestiques d'orientation, une origine staphylococcique ou un streptocoque β -hémolytique. Un traitement probabiliste associant amoxicilline et acide clavulanique sera inefficace. Devant la persistance de l'adénopathie douloureuse, un examen anatomo-pathologique révélera la présence de nécrose caséuse, et un traitement antituberculeux sera instauré. Celui-ci comprenant de la rifampicine, antibiotique auquel *Francisella tularensis* est sensible, le patient va guérir, mais l'origine tularémique de la maladie sera passé inaperçue.

VII. Traitement

La streptomycine a été considérée pendant longtemps comme l'antibiotique de choix pour traiter la tularémie. Les autres aminosides l'ont supplantée, en raison notamment de leur moindre toxicité cochléovestibulaire (35).

Les tétracyclines et le chloramphénicol ont également été utilisés, mais ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui exposent au risque de rechute (35).

Le traitement qui paraît actuellement le plus efficace et le plus pratique, est effectué avec des fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine, ofloxacine, péfloxacine) (7). Leur efficacité sur *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, a été démontrée in vitro (35).

Chez l'enfant, la gentamycine a été utilisée aux Etats-Unis, avec succès (7).

La durée d'administration est de 21 jours avec une tétracycline, ou de 14 jours avec une fluoroquinolone (17).

Des ponctions évacuatrices, le drainage d'une adénopathie peuvent être nécessaires, afin d'éviter la fistulisation spontanée. Si celle-ci se produit, un traitement chirurgical sera associé au traitement antibiotique.

VIII. Prévention

En tout premier lieu, il convient de souligner que celle-ci est difficile, en raison de l'étendue du réservoir de bactéries chez les animaux, et des vecteurs potentiels.

Prévention animale

Elle passe par des actions sur le réservoir animal en contrôlant les densités de petits mammifères, en luttant contre les arthropodes vecteurs, en contrôlant les importations de lièvres en provenance d'Europe centrale, servant à repeupler les zones de chasse (5).

Les élevages doivent être protégés : quarantaine de déparasitage des nouveaux animaux, antibioprophyllaxie lors d'infection déclarée dans un élevage d'ovins ou de primates (11).

Les locaux agricoles ne doivent pas permettre l'intrusion des rongeurs sauvages et les espèces doivent être géographiquement séparées pour éviter la contamination par les tiques.

La réglementation sanitaire va dans le sens de la prévention (11).

Les importations de rongeurs et de lagomorphes, domestiques et sauvages, vivants ou morts, ou de leur peau, est soumise à une autorisation des Directions des Services Vétérinaires.

Il y a obligation de déclarer tout rongeur ou lagomorphe vivant ou mort suspect de tularémie, ainsi que toute mortalité élevée de lièvres ou de lapins de garenne. Lorsqu'un cas est diagnostiqué, cela entraîne une visite sanitaire, un recensement et l'abattage des animaux, avec incinération des cadavres après autopsie.

Lors de cas parmi les animaux sauvages, le périmètre est déclaré infecté pendant 6 mois après le dernier cas déclaré, avec panneautage et organisation de battues.

Prévention humaine

Les mesures de prévention concernent de manière générale l'évaluation du risque, le respect des règles d'hygiène élémentaires, le développement de l'éducation sanitaire de la population, la protection vis-à-vis des arthropodes et des animaux sauvages.

La réglementation classe *F. tularensis tularensis* dans le groupe 3 de pathogénicité et *F. tularensis holartica* dans le groupe 2 de pathogénicité.

Pour l'origine professionnelle

La première étape consiste à évaluer le risque biologique pour les professions exposées (chasseurs et gardes-chasse, gardes forestiers, bergers, éleveurs, vétérinaires, personnels de laboratoires...). Ces professions à risque doivent être informées à la fois du risque de contamination, des symptômes de la maladie et des moyens de s'en protéger :

Dans la nature

Les animaux suspects doivent être manipulés avec des gants. Les cadavres doivent être incinérés. Le lavage des mains avec de l'eau propre et du savon est fondamental, ainsi que la protection de toute plaie par un pansement imperméable. En cas de survenue de plaie, il faut pouvoir non seulement nettoyer la plaie mais également la désinfecter avant de la couvrir.

Il convient d'utiliser des vêtements couvrants (manches longues, pantalons rentrés dans des bottes ou des guêtres) protégeant contre les piqûres d'arthropodes ou de moustiques dans les zones d'enzootie, d'utiliser des répulsifs à type de Diéthyltoluamide ou DEET ou de Diméthylphtalate ou DMP, de rechercher sur soi de manière systématique et minutieuse les arthropodes au retour de forêt, et de les extraire aussi précocement que possible en évitant de les écraser (à l'aide de pince à échardes ou de tire-tiques). La zone de morsure sera désinfectée après extraction.

Au laboratoire

La prévention repose sur des moyens de protection collective et individuelle définis selon le niveau de pathogénicité du micro-organisme en cause (2 ou 3) et l'évaluation du risque. Le niveau de confinement du laboratoire est de niveau L2 pour *F. tularensis holartica*, et de type L3 pour *F. tularensis tularensis*. La protection collective repose sur la réduction du risque à la source : ventilation, postes de sécurité microbiologique (45), identification et protection des manipulations les plus à risque d'aérosolisation (centrifugations, agitation ...), nettoyage et désinfection des locaux.

La protection individuelle repose sur les précautions minimales d'hygiène, sur le port de gants, de lunettes anti-projections et d'un masque, précautions universelles pour tout prélèvement.

Les règles de bonnes pratiques applicables aux personnels de laboratoire doivent être respectées : ne pas boire, manger ou fumer à son poste ou dans le laboratoire, avoir toutes les parties du corps protégées, éviter le port de cheveux longs, le port de bijoux, ne pas pipeter à la bouche...

Sur le plan vétérinaire, tout animal suspect d'infection doit être isolé et manipulé avec précaution et les mesures de protection individuelles adaptées. Avant toute autopsie d'un cadavre animal, le pelage devra être désinfecté avec de l'eau de Javel .

Lorsqu'un patient hospitalisé est suspect de tularémie, le laboratoire doit être prévenu, afin d'éviter des contaminations du personnel de laboratoire. Ainsi, à l'hôpital de Boston, un patient est rapidement décédé d'une tularémie contractée à Martha's Vineyard, Massachussets. Le personnel du laboratoire ainsi que ceux qui ont pratiqué l'autopsie n'ont pas été prévenus du diagnostic suspecté par le service d'hospitalisation et ont été exposés (52). Un traitement antibiotique prophylactique leur a été administré (tétracyclines) ; il n'y a pas eu de cas de tularémie parmi ces personnels.

Pour l'origine non professionnelle

Protection contre les animaux et les arthropodes

Comme pour les professionnels, il faut se protéger personnellement, et protéger également ses animaux domestiques.

Les amateurs de loisirs de pleine nature doivent être sensibilisés au fait qu'il convient de se protéger des tiques, par des vêtements adaptés, longs et fermés aux extrémités des membres et recouvrant les jambes. Ces vêtements doivent de préférence être de couleur claire, afin d'avoir un contraste permettant de bien distinguer les tiques.

Les répulsifs peuvent être utilisés contre les insectes piqueurs, mais ne garantissent pas une protection complète (18). Dès qu'une tique est trouvée sur le corps, son extraction minutieuse et précoce doit être réalisée.

Les propriétaires d'animaux domestiques doivent enlever avec précautions les tiques de ces derniers.

Les promeneurs doivent savoir qu'un animal à priori sauvage qui se laisserait trop approcher est potentiellement malade, qu'il s'agisse de tularémie ou d'autres pathologies. Il convient de ne pas toucher aux animaux morts, y compris aux oiseaux.

Mesures d'hygiène

Le lavage des mains avec de l'eau propre et du savon est une mesure d'hygiène fondamentale.

Ne pas boire d'eau non traitée en zone suspecte et bien cuire les viandes d'animaux sauvages sont des précautions visant à réduire la porte d'entrée orale.

Du point de vue domestique, le chasseur ou sa femme doivent employer des moyens de protection individuels : port de gants et de lunettes, pour manipuler et dépouiller les animaux sauvages.

Prévention médicale

Surveillance médicale spéciale

Une surveillance médicale spéciale est prévue par le décret n° 94-352 du 4 mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre les risques résultant de leur exposition à des agents biologiques (36). Le premier examen médical doit avoir lieu avant toute exposition et recherchera notamment des facteurs favorisant la survenue d'infections. Cette visite sera également l'occasion d'effectuer l'information du sujet sur la nature du risque, les mesures de prévention et d'hygiène et sur la conduite à tenir en cas d'accident.

Les personnels exposés doivent être vus en visite médicale du travail au moins une fois par an.

Cette visite médicale doit rechercher la survenue d'une pathologie pouvant être induite par les micro-organismes ou une évolution clinique modifiant les conditions d'aptitude, elle permettra de renouveler l'information du sujet.

Le dossier doit être conservé au moins 10 ans. En cas de survenue d'une infection professionnelle, le médecin du travail convoquera tous les personnels susceptibles d'avoir été exposés sur le même lieu de travail.

Place de la vaccination

Un vaccin vivant atténué a été développé en URSS après la deuxième guerre mondiale. Des millions d'individus ont été vaccinés jusque dans les années 60 ; cette vaccination a permis une réduction considérable du nombre de cas humains (21).

D'un point de vue expérimental, l'administration d'un aérosol de ce vaccin à des singes et des cochons d'Inde a été jugée d'une efficacité au moins égale à celle de son administration par voie cutanée (scarifications).

La vaccination diminuerait la fréquence et la sévérité de la maladie mais ne la préviendrait pas totalement (6).

Aux Etats-Unis, la vaccination est recommandée seulement pour les personnels de laboratoire manipulant ce germe de manière habituelle, et pour les forestiers en zone d'endémie. Le vaccin est disponible aux Etats-Unis.

La fréquence de la maladie en France ne justifie pas la mise en œuvre d'un programme de vaccination.

Traitement antibiotique prophylactique

Un traitement antibiotique identique au traitement curatif, peut être débuté immédiatement en cas de forte suspicion de contamination (lien épidémiologique avec un cas confirmé, contact avec un lièvre mort dans une zone d'endémie) (17).

IX. Réparation

En dehors des cas pris en charge au titre des accidents du travail, la tularémie est reconnue comme maladie professionnelle par le tableau n° 7 du régime agricole et par le tableau n° 68 du régime général de la sécurité sociale.

Tableau 7-Tularémie		
Date de création : 17 juin 1995		Dernière mise à jour : 22 janvier 1988
Désignation des maladies	Délais de prise en charge	Liste limitative des travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Syndrome pouvant revêtir, soit l'aspect, en tout ou partie, d'une des grandes formes cliniques (brachiale, oculaire, pharyngée, pulmonaire ou typhoïde), soit un aspect atypique. Dans tous les cas, le diagnostic sera authentifié par un examen sérologique spécifique.	15 jours	Travaux de garde-chasse et garde forestier exposant notamment au contact des léporidés sauvages. Travaux d'élevage, abattage, transport, manipulation et vente de léporidés, de petits rongeurs et d'animaux à fourrure. Transport et manipulation de peaux. Travaux de laboratoire exposant à contact des léporidés et des petits rongeurs.

Tableau 3

X. Législation française

Sur le plan professionnel

Dans la section 6 du code du travail consacrée à la prévention du risque biologique (décret du 4 mai 1994) (9), les articles R. 231-60, R. 231-61 et R. 231-61-1 caractérisent les agents biologiques concernés, en particulier en les classant en 4 groupes en fonction de l'importance du risque d'infection qu'ils présentent et fixent les règles particulières de prévention et de protection des travailleurs contre les risques résultant d'une exposition à des agents biologiques. Ces articles définissent l'obligation d'évaluation du risque, des mesures de protection à mettre en œuvre, ainsi que la surveillance médicale spéciale.

Pour les laboratoires de recherche, l'arrêté du 13 août 1996 (37), définit les mesures de confinement à mettre en œuvre selon le niveau de pathogénicité du micro-organisme.

Enfin l'arrêté du 4 novembre 2002 (40), fixe les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 ou 4.

Sur le plan de la veille sanitaire animale et humaine

Depuis 1986, la maladie ne faisait plus l'objet d'une déclaration obligatoire.

Le décret n° 2002-1089 du 7 août 2002, paru au journal officiel du 11 août 2002, et modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de tularémie en fait une maladie à déclaration obligatoire (38).

La circulaire DGS/SD n° 2002-1089, du 20 septembre 2002 (17), précise le cheminement des transmissions de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de tularémie.

L'arrêté du 8 octobre 2002, paru dans le JO n°242 du 16 octobre 2002, fixe la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés (39).

Le centre national de référence se trouve à l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments de Maisons-Alfort (AFSSA) : il s'agit de l'unité des zoonoses bactériennes (Dr J. Vaissaire). Le laboratoire associé est le laboratoire de biologie du centre hospitalier de Cahors (Dr A. Le Coustumier).

L'arrêté du 10 février 2003, paru au journal officiel du 25 février 2003, et relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses, précise le modèle de fiche sur laquelle la notification de tularémie doit être effectuée (39).

Du point de vue de la législation vétérinaire, ce n'est plus, depuis 1996, une Maladie Réputée Légalement Contagieuse (MRLC), chez l'animal.

La surveillance épidémiologique repose sur la notification des cas, sur l'envoi de la souche isolée au centre national de référence de la tularémie à l'AFSSA de Maisons-Alfort, pour identification du germe et typage des souches, et/ou sur l'envoi du sérum au laboratoire associé au centre hospitalier de Cahors (17).

Pour l'Institut de Veille Sanitaire, un cas de tularémie se définit ainsi (33) :

Pour un cas certain : tableau clinique évocateur **et** sérologie positive avec un titre supérieur ou égal à 50, **ou** isolement de *Francisella tularensis* à partir de prélèvements cliniques.

Pour un cas probable : tableau clinique évocateur **et** sérologie avec un titre compris entre 20 et 50, **ou** avec un lien épidémiologique avec un cas confirmé.

Certaines circonstances impliquent une information en urgence de la Direction Générale de la Santé (DGS), et de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

La découverte d'un cas de tularémie pour lequel aucune source naturelle ne peut-être rapidement suspectée, ou de plusieurs cas survenant dans un délai bref, doit conduire à une transmission immédiate de cette information à l'InVS, à la Cellule Interrégionale d'Epidémiologie d'intervention (CIRE), ainsi qu'à la DGS, sous-direction des pathologies et de la santé, bureau de l'alerte et des problèmes émergents.

La survenue en France de cas de tularémie, pour lesquels *F. tularensis* subsp *tularensis* serait en cause impliquerait l'activation des structures d'alerte précitées.

Ces dernières recommandations, issues de la circulaire DGS/SD 5 n° 2002-492 du 20 septembre 2002, font état de possibles causes malveillantes justifiant de mesures d'alerte adaptées. Ce sont ces caractéristiques particulières, qui peuvent faire de *Francisella tularensis* un agent du risque biologique .

XI. Une arme biologique potentielle

Situation du sujet

L'histoire de l'humanité est émaillée de tentatives d'utilisation d'agents infectieux ou toxiques comme auxiliaires dans les conflits armés.

En ce qui concerne *Francisella tularensis*, c'est en 1999, après les révélations d'un haut responsable du programme soviétique d'armement, que la lumière est faite sur l'utilisation de la bactérie comme agent de guerre biologique.

Elle aurait été utilisée par les Soviétiques lors de la bataille de Stalingrad, avec une contamination par aérosolisation d'environ 30 000 soldats Allemands dans leurs tranchées, puis d'une centaine de milliers de cas chez les populations civiles situées en aval du fleuve (41). Les informations sur ce fait sont d'ailleurs contradictoires ; d'après E. CRODDY (12), il s'agirait d'une épidémie causée par la pullulation de rongeurs lors du siège de la ville.

Des stocks de *Francisella tularensis* auraient été détruits aux Etats-Unis dans les années 70, et il en aurait été de même en Russie dans les années 90 (2).

Le risque biologique s'est retrouvé sous le feu de l'actualité peu après les attentats du 11 septembre 2001 quand de nombreuses lettres contenant le bacille du charbon ont été envoyées par la poste américaine (4).

Dans le contexte géopolitique actuel, c'est plutôt au risque biologique terroriste qu'à une utilisation militaire, que notre pays peut avoir à faire face.

Particularités de *Francisella tularensis* en rapport avec le bioterrorisme

La bactérie peut toucher une multitude d'espèces animales, causer des atteintes très diverses chez l'homme. Il n'y a pas de transmission inter-humaine.

Elle peut être utilisée dans un but malveillant ou terroriste, par épandage d'un aérosol, contamination d'aliments ou du réseau de distribution d'eau (17). C'est l'utilisation par aérosols qui serait la plus réaliste (13).

Parmi les inconvénients limitant son utilisation, elle n'est pas sporulée, et est dangereuse à manier.

Des chercheurs ont développé des souches résistantes à la streptomycine, aux tétracyclines et au chloramphénicol (23).

Selon l'OMS (23), 50 kg de *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, répandus en zone urbaine de 5 millions d'habitants, pourraient entraîner 250 000 cas de maladie avec formes pleuro-pulmonaires et septiques, et 20 000 décès .

Les scénarios pouvant faire évoquer une origine malveillante sont les suivants : (23, 33)

- Survenue brutale d'un syndrome grippal chez de nombreuses personnes, entraînant des formes pleuro-pulmonaires et septicémiques.
- Survenue d'un nombre important de cas sur une zone limitée, hors du contexte épidémiologique habituel (zone urbaine au lieu de zone rurale).
- Cas touchant en même temps toutes les classes d'âge et des personnes auparavant en bonne santé.
- Survenue de cas sans facteurs anamnestiques (eau potentiellement contaminée, milieu rural, lièvres)
- Suspicion, en France, de cas à *Francisella tularensis* subsp *tularensis*, jamais diagnostiqués en France jusqu'à présent.

Pronostic

La mortalité, sans traitements, avoisinerait les 35 % pour *Francisella tularensis* subsp *tularensis* (1) ; en fait, elle varie selon la gravité de la forme clinique, entre 10 et 50 % (2).

Traitement

Le traitement prophylactique post-exposition de première intention établi par le groupe d'experts BIOTOX de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments et des Produits de Santé (AFSSAPS) (1), fait appel aux fluoroquinolones, à la posologie d'un gramme par jour en 2 prises pendant 14 jours. L'alternative étant la doxycycline à la posologie de 4 mg/kg/j en 2 prises, sans dépasser 200 mg/j, pendant 14 jours.

CONCLUSION

Cette zoonose est assurément complexe, de par ses modes de transmission imparfaitement connus et un réservoir naturel de germes extrêmement étendu et varié.

Etonnante de par le polymorphisme de ses formes cliniques, allant de la forme asymptomatique à la forme mortelle avec une recrudescence des formes pulmonaires graves et la localisation controversée

mais possible de *Francisella tularensis* subsp *tularensis* en Europe, la tularémie est sous les feux de l'actualité depuis que sa déclaration a été de nouveau rendue obligatoire en août 2002.

La rareté de cette maladie la rend souvent mal connue des praticiens. Les difficultés d'établir un diagnostic de certitude, conduisent souvent à une errance diagnostique et sont la cause d'une sous-estimation importante du nombre de cas dans le monde.

Les données anamnestiques sont essentielles car elles font ressortir dans la plupart des cas la notion de contact récent avec un animal réceptif ou un arthropode, dans une zone géographique d'endémie.

Des interrogations subsistent quant au réservoir de la bactérie, en particulier le rôle joué par l'environnement.

Les méthodes de diagnostic faisant appel au séquençage du génome de la bactérie progressent, son génome est d'ailleurs en cours de décryptage.

Les mécanismes de pathogénicité et les mécanismes immunologiques suscités chez l'hôte, font également l'objet de travaux.

Enfin, le contexte géopolitique actuel a fait revenir *Francisella tularensis* sur le devant de la scène, avec l'établissement de protocoles adaptés à une utilisation bioterroriste.

Les perspectives offertes par la recherche restent importantes ; les chercheurs ont l'avantage de disposer de modèles animaux pratiques, ainsi que de matériel cellulaire facilement utilisable (53).

BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSAPS. Fiches AFSSAPS. Groupe d'experts BIOTOX. Prise en charge des victimes en cas d'agression avec agent biologique. Tularémie : fiche de prise en charge thérapeutique. 24/10/2001. [on-line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : <URL : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/biotox/tularemi.pdf>>
2. ALTMAN GB. Tularemia. A pathogen in nature and a biological weapon. *AAOHN J.* 2002 Aug, 50(8), 373-9.

3. ARONSON SM. Those adorable little bunny rabbits. *Med Health R I*. 2001 Nov, 84(11) : 351.
4. ATLAS RM. Bioterrorism : From threat to reality. *Annu Rev Microbiol*. 2002,56 : 167-185.
5. AVRIL JL et al. Francisella tularensis. *Bactériologie clinique*. PARIS : Ellipse (3ed). 2000,2 : 374-7.
6. BENLYAZID A, LESCANNE E, BORDERON JC et al. Manifestations cervico-faciales de la tularémie. A propos d'un cas familial. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac*. 1997, 114 : 80-83.
7. BRYANT KA. Tularemia : lymphadenitis with a twist. *Pediatr Ann*. 2002 Mar, 31(3) : 187-90.
8. CERNY Z. Changes of the epidemiology and the clinical picture of tularemia in Southern Moravia (the Czech Republic) during the period 1936-1999. *Eur J Epidemiol*. 2001,17(7): 637-42.
9. Code du travail : articles R231-60, R 231-61, R 231-61-1, insérés par décret n° 94-352 du 4 mai 1994 art. 1 II Journal Officiel du 6 mai 1994.
10. COLEMAN EA. Tularemia. A practical guide to management in the event of a tick bite or terrorist attack. *Am J Nurs*. 2002 Jun, 102(6) : 65-66.
11. CNRS. Tularémie. 1997. [on line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : <URL : <http://www.cnrs.fr/SDV/tularemie.html> >
12. CRODDY E, KRCALOVA S. Tularemia, biological warfare, and the battle for Stalingrad (1942-1943). *Mil Med*. 2001, 166(10) : 837-38.
13. CUNHA BA. Anthrax, tularemia, plague, ebola or smallpox as agents of bioterrorism : recognition in the emergency room. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Aug, 8(8) : 489-503.
14. DARLING RG, CATLETT CL, HUEBNER KD et al. Threats in bioterrorism CDC category A agents. *Emerg Med Clin N Am*. 2002 (20) : 273-309.
15. DEBEY BM, ANDREWS GA, CHARD-BERGSTROM C et al. Immunohistochemical demonstration of Francisella tularensis in lesion of cats with tularemia. *J Vet Diagn Invest*. 2002 Mar, 14(2) : 162-4.
16. DENNIS DT, INGLESBY TV, HENDERSON DA et al. Tularemia as a biological weapon. *JAMA*. 2001, 285 : 2763-2773.
17. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE sous-direction des pathologies et de la santé, bureau de l'alerte et des problèmes émergents, bureau DGS/SD 5 B. Circulaire DGS/SD 5 n° 2002-492 du 20 septembre 2002 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de tularémie. *Bulletin Officiel* n° 2002-41. Juillet 2001, actualisation septembre 2002. [on-line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : < URL : <http://www.sante.gouv.fr>>.
18. DIRECTION GENERALE DE LA SANTE sous-direction des pathologies et de la santé, bureau de l'alerte et des problèmes émergents bureau DGS/SD 5 B. Tularémie. [on-line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : <URL : [http://www.sante.gouv.fr/html/point sur/zoonose/1_lz.htm](http://www.sante.gouv.fr/html/point_sur/zoonose/1_lz.htm)>.
19. EKDAHL K, NUORTI P. Epidemics of tularaemia in Sweden and Finland. *Eurosurveillance weekly*. 2001, 5(2) . [on-line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : <URL : <http://www.eurosurveillance.org> >
20. ELIASSON H, LINDBACK J, NUORTI JP et al. The 2000 tularemia outbreak : a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2002 Sept, 8(9) : 956-60.
21. ELLIS J, OYSTON P, GREEN M et al. Tularemia. *Clin Microbiol Rev*. Oct 2002, 15(4) : 631-46.
22. ESTAVOYER JM, COUETDIC G, LEROY J et al. Tularémie. *Encycl Mèd Chir*. Maladies infectieuses, 1993, 8-035-F-10, 8p.

23. EUSEBY JP. Dictionnaire de bactériologie vétérinaire. [on line]. Consulté le 16 mai 2003. Available from internet : <URL : <http://www.bacterio.cict.fr/bacdicto/garde.html>>
24. FELDMAN KA. Tularemia. *J Am Vet Med Assoc.* 2003, 222 (6) : 725-730.
25. FELDMAN KA, RUSSELL EE, ENSCORE MS et al. An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med.* 2001, 345(22) : 1601-1606.
26. FELDMAN KA, STILES-ENOS D, JULIAN K. Tularemia on Martha's Vineyard : seroprevalence and occupational risk. *Emerg Infect Dis.* 2003, 9 (3) : 350-354.
27. FOND L, MICHEL JL, PERROT JL et al. Morsures par animaux domestiques. *Ann Dermatol Venereol.* 1999 Jun-Jul, 126 (6-7) : 531-5.
28. GOLUBIC D. Dual infection: tularemia and lyme borreliosis acquired by single tick bite in northwest Croatia. *Acta Med Croatica.* 2001, 55 : 207-9.
29. GRUNOV R, FINKE EJ. A procedure for differentiating between the intentional of biological warfare agents and natural outbreaks of disease : its use in analysing the tularaemia outbreak in Kosovo in 1999 and 2000. *Clin Microbiol Infect.* 2002 Aug, 8(8) : 510-21.
30. HANSON C, INGVARSSON T. Two cases of tularemia after an orienteering contest on the non endemic Island of Bornholm. *Scand J Infect Dis.* 2002, 34(1) : 76.
31. HAYES E, MARSHALL S, DENNIS D et al. Tularemia. United States, 1990-2000. *MMWR.* 2002 Mar, 51(09): 182-4.
32. HORNICK R. Tularemia revisited. *N Engl J Med.* 2001 Nov, 345(22) : 1637-39.
33. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Guide pour l'investigation épidémiologique : tularémie. Mis à jour le 07/11/2001. [on-line]. Consulté le 09/05/03. Available from internet : <URL : <http://www.invs.sante.fr>>
34. JOHANET H, ALONSO JM. Adénite suppurée : un cas de tularémie dans le Val d'Oise. *Presse Med.* Sep 1997, 26 (25) : 1197.
35. JOHANSSON A, URICH SK, CHU MC et al. In vitro susceptibility to quinolones of Francisella tularensis subspecies tularensis. *Scand J Infect Dis.* 2002, 34 : 327-330.
36. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 6 mai 1994, p 6620 : Décret n° 94-352 du 4 mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre les risques résultants de leur exposition à des agents biologiques et modifiant le code du travail.
37. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 7 septembre 1996, p 13379 : Arrêté du 13 août 1996 fixant les mesures techniques de prévention , notamment de confinement, à mettre en œuvre dans les industries et les laboratoires de recherche et d'enseignement où les travailleurs sont susceptibles d'être exposés à des agents biologiques pathogènes.
38. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 11 août 2002, p 13788 : Décret n° 2002-1089 du 7 août 2002 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire individuelle à l'autorité sanitaire et modifiant les articles D.11-1 et D. 11-2 du code de la santé publique.
39. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 16 octobre 2002, p 17092 : Arrêté du 8 octobre 2002 complétant l'arrêté du 26 avril 2002 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles et des laboratoires associés.
40. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 13 décembre 2002, p 20606 : Arrêté du 4 novembre 2002 fixant les procédures de décontamination et de désinfection à mettre en œuvre pour la protection des travailleurs dans les lieux où ils sont susceptibles d'être en contact avec des agents biologiques pathogènes pouvant être présents chez des animaux vivants ou morts, notamment lors de l'élimination des déchets contaminés, ainsi que les mesures d'isolement applicables dans les locaux où se trouvent des animaux susceptibles d'être contaminés par des agents biologiques des groupes 3 et 4.

41. JOURNAL OFFICIEL DE LA REPUBLIQUE FRANCAISE du 25 février 2003, p 3338 : Arrêté du 10 février 2003 relatif à la notification obligatoire des maladies infectieuses visées à l'article D.11-1 du code de santé publique.
42. KETAI L, ALRAHJI A, HART B et al. Radiologic manifestations of potential bioterrorist agents of infection. *Am J Roetgenol.* 2003, 180 (3) : 565-575.
43. KLEMETS P, KUUSI M, NUORTI P. Outbreak of tularemia in Finland. *Eurosurveillance Weekly.* 2000, 4(32) : p 810.
44. KROCOVA Z, MACELA A, HERNYCHOVA L et al. Tick salivary gland extract accelerate proliferation of francisella tularensis in the host. *J parasitol.* 2003, 89(1) : 14-20.
45. LE COUSTUMIER A. Tularémie. Communication faite à la cinquième réunion du Groupe d'Épistémologie et d'Histoire de la Microbiologie de la Société Française de Microbiologie, à Sète le 29 juin 2001, in *Bull. Soc. Fr. Microbiol.* 2003, 18(HS) : 70-71.
46. LEPILLEUR B, SCHOENY M, MELIN P, BINEAU P. A propos d'un cas de tularémie pharyngo - ganglionnaire après plumage d'un canard. *Ann Biol Clin.* 2002, 60 : 217-20.
47. LUOTONEN L, TAPIAINEN T, KALLIOINEN M et al. Tularemia of the middle ear. *Pediatr infect Dis J.* 2002 Mar, 21(3) : 264-5.
48. MACHADO LJ. Tularemia. *J Okla State Med Assoc.* 2002 Oct, 65(10) : 671-3.
49. QUIRK M. Tularemia alert in prairie dogs. *Lancet Infect Dis.* Oct 2002, 2 : p 585.
50. RAOULT D. Dictionnaire de maladies infectieuses. Paris : Elsevier, 1998 : p 434-435 et 1096-1097.
51. REINTJES R, DEDUSHAJ I, GJINI A et al. Tularemia outbreak investigation in Kosovo : case control and environmental studies. *Emerg Infect Dis.* 2002 Jan, 8(1) : 69-73.
52. SARRIA JC, VIDAL AM, KIMBROUGH RC et al. Fatal infection caused by Francisella Tularensis in a neutropenic bone marrow transplant recipient. *Ann Hematol.* 2003, 82 (1) : 41-43.
53. SHAPIRO DS, SCHWARTZ DR. Exposure of laboratory workers to Francisella tularensis despite a bioterrorism procedure. *J Clin Microbiol.* 2002 Jun, 40(6) : 2278-81.
54. STRALIN K, ELIASSON H, BACK E. An outbreak of primary pneumonic tularaemia. *N Engl J Med.* 2002, 346(13) : 1027-1029.
55. SZYFRES B, ACHA PN. Zoonoses et maladies transmissibles communes à l'homme et aux animaux. Paris : Office International des Epizooties. 2^{ème} édition 1989 : p 200-207.
56. THOMAS R, JOHANSSON A, NEESON B et al. Discrimination of human pathogenic subspecies of *Francisella tularensis* by using restriction fragment length polymorphism. *J Clin Microbiol.* 2003, 41 : 50-57.
57. TITBAL RW, JOHANSON A, FORSMAN M. Will the enigma of Francisella Tularensis virulence soon be solved ? *Trends Microbiol.* 2003, 11 (3) : 118-123.
58. VAISSAIRE J. La tularémie : une zoonose à surveiller. Bulletin des GTV. 2001 Janvier-avril : 235-238.
59. VAISSAIRE J, AFFSA. Tularémie, situation des foyers en France, 2002. [on-line]. Consulté le 24/01/03. Available from internet : <URL : http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/zoonose/1_lz.htm>
60. YETMAN RJ, PARKS D, TAFT E. Management of patients exposed to biologic weapons. *J Pediatr Health Care.* 2002 Sept-Oct, 16(5) : 256-261.

Illustrations

La figure 2 est tirée de l'ouvrage suivant :

Gestin JL, GOLDSTEIN FW, ACAR JF. Atlas de bactériologie. Laboratoire BAYER PHARMA. 1991 : p 127.

La figure 5 provient de l'adresse internet suivante :

<URL : <http://www.var.fgov.be/>>

Les figures 1, 3, 4 et les deux tableaux ont été réalisés par nos soins.