

Maladies infectieuses

Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France

Alexandra Mailles, Véronique Vaillant

Sommaire

1. Introduction	2
2. Matériel et méthodes	2
3. Résultats	4
3.1 Données démographiques	4
3.2 Présentation clinique	5
3.3 Diagnostic	8
3.4 Expositions à risque rapportées par les cas	9
3.5 Origine la plus probable de contamination	10
3.6 Cas groupés	12
4. Discussion	13
5. Conclusion	15
Références bibliographiques	16

Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France

Auteur

Alexandra Mailles, Département des maladies infectieuses (DMI), Institut de veille sanitaire (InVS)

Véronique Vaillant, DMI, InVS

Remerciements

Les auteurs du rapport remercient les médecins, biologistes, et personnels des Agences régionales de santé (ARS) et des délégations territoriales des ARS qui contribuent à la surveillance.

Les membres du réseau SAGIR, les personnels de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage (ONCFS) et de l'unité des zoonoses bactériennes de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) doivent également être remerciés de leur collaboration à la surveillance multi-espèce de la tularémie.

Les auteurs remercient également les responsables successifs du Centre national de référence (CNR) et leurs équipes pour leur collaboration depuis 2002 : Pr La Scola (Marseille), Dr Le Coustumier (Cahors), Pr Maurin (Grenoble), Dr Pelloux (Grenoble), Dr Vaissaire (Maisons-Alfort), Dr Socolovitchi (Marseille).

1 Introduction

La tularémie est une maladie protéiforme et cosmopolite due à l'infection par *Francisella tularensis*. En Europe, seul le biovar *F. tularensis holarctica* est présent, responsable de formes cliniques moins graves et de meilleur pronostic que les infections dues au biovar *F. tularensis tularensis* présent en Amérique du Nord [1].

De nombreux animaux peuvent être porteurs de la bactérie : arthropodes, oiseaux, rongeurs, lagomorphes, carnivores et ruminants. Cependant, un réservoir définitif n'a pu être déterminé à ce jour [2]. Il est vraisemblable que différents cycles épidémiologique existent dans divers territoires en fonction de la topographie, de l'hydrographie et des espèces animales et vectorielles présentes, chaque cycle ayant des réservoirs et des sources de contamination différentes pour l'Homme [3]. Tous les animaux possiblement infectés (vertébrés) ou porteurs (arthropodes) ne constituent pas une source d'infection humaine, et tous n'ont pas la même importance épidémiologique selon les zones géographiques. En France, la tularémie est historiquement liée aux lièvres et connue comme une maladie des chasseurs et de leurs épouses contaminées en dépeçant les animaux en vue de leur préparation culinaire [4,5].

F. tularensis est en outre considérée comme une bactérie potentiellement utilisable à des fins malveillantes [6]. Dans le contexte de la préparation à la réponse contre une éventuelle action malveillante (plan de prévention des risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques (NRBC)), la surveillance nationale de la tularémie a été mise en place en France en 2002. La tularémie est ainsi devenue une maladie à déclaration obligatoire (MDO) et un Centre national de référence (CNR) a été nommé afin d'expertiser les souches de *Francisella* isolées des échantillons biologiques des patients, et les sérums en cas de besoin. Outre la détection d'une éventuelle diffusion malveillante de *Francisella*, la déclaration obligatoire (DO) permet de décrire précisément les cas survenant en France suite à des contaminations naturelles et d'en suivre les tendances. L'objectif de ce rapport est de présenter les résultats des 10 premières années de surveillance par la déclaration obligatoire, du 1^{er} octobre 2002 au 31 décembre 2012.

2 Matériel et méthodes

Dans le système de surveillance, un cas de tularémie est défini comme tout patient présentant des signes cliniques évocateurs de tularémie associés :

- pour un cas confirmé à l'isolement d'une souche de *Francisella tularensis* ou à une amplification génique positive dans un échantillon biologique, ou à une séroconversion, ou à une multiplication par 4 du titre en anticorps sur des sérums appariés distants de 15 jours ;
- pour un cas probable, à un titre sérologique unique élevé.

Les médecins et biologistes diagnostiquant une tularémie chez un patient doivent notifier le cas à l'Agence régionale de santé (ARS) à l'aide d'une fiche de déclaration standardisée (téléchargeable à https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_12214.do). La fiche de déclaration recueille des données cliniques, des informations sur la nature et les résultats des examens diagnostiques, et les expositions à risque connues comme les plus fréquentes d'après la littérature, survenues durant le mois précédant le début des symptômes. Si aucune exposition à risque n'est mentionnée sur la

fiche de déclaration, un questionnaire exploratoire plus détaillé et plus large est alors administré d'une part au patient, et d'autre part au médecin afin d'exclure une origine malveillante de l'infection.

Nous avons tenté de déterminer pour chaque cas déclaré l'origine la plus probable de sa contamination, à partir des données recueillies. Nous avons considéré comme expositions à risque les piqûres de tiques ou de moustiques, les contacts directs avec des animaux (en particuliers lièvres, rongeurs, lapins sauvages, ruminants, écrevisses), les professions exposant à des animaux ou à un environnement possiblement contaminé par des animaux, les activités de plein air (loisirs) génératrices d'aérosols de poussières ou exposant à la terre dans les zones géographiques où un réservoir animal est présent.

En France par exemple, la manipulation, le dépeçage et l'éviscération des lièvres sont connus comme une source d'infection fréquente [4], alors qu'il s'agit d'expositions à risque rares dans la population générale, et en particulier plus rares que les piqûres de tique, que l'exercice d'une profession à risque ou que des activités de loisirs de plein air. Ainsi, si un patient signalait une seule exposition à risque parmi celles citées plus haut, nous avons considéré qu'il s'agissait de l'origine la plus probable de sa contamination. Si un patient rapportait plusieurs expositions à risque, nous avons considéré que la probabilité qu'une exposition soit à l'origine de la contamination était inversement proportionnelle à la fréquence de cette exposition en population générale. Nous avons donc attribué à ces patients l'origine la plus probable de la contamination selon le schéma suivant :

- si un patient infecté par *F. tularensis* rapportait un contact direct avec un lièvre durant la période d'exposition étudiée, cette exposition était considérée comme l'origine la plus probable de l'infection ;
- si un patient infecté par *F. tularensis* rapportait une piqûre de tique, cette piqûre était considérée comme la source la plus probable d'infection sauf si le patient rapportait aussi un contact direct avec un lièvre ;
- si un patient exerçait une profession l'exposant potentiellement à *Francisella*, sa profession était considérée comme la circonstance la plus probable ayant conduit à son infection, sauf s'il rapportait également un contact direct avec un lièvre ou une piqûre de tique ;
- si un patient avait des loisirs de plein air l'exposant potentiellement à *Francisella* pendant la période d'exposition, ses loisirs étaient considérés comme l'origine la plus probable de son infection, sauf s'il rapportait également un contact direct avec un lièvre ou une piqûre de tique, ou l'exercice d'une profession à risque.

Dans le système de surveillance, des cas groupés de tularémie sont définis comme 2 cas ou plus vivant dans le même foyer, ou au moins 2 cas appartenant au même entourage, ou au moins 3 cas survenant dans le même département pendant une période d'un mois. Tous les clusters identifiés sont investigués à l'aide du questionnaire exploratoire.

Les données recueillies à l'aide de la fiche de DO sont saisies sous Voozanoo[®] et analysées sous Stata11[®]. Les variables sont comparées à l'aide du test du Chi² de Pearson ou du test T de Student selon leur nature.

3 Résultats

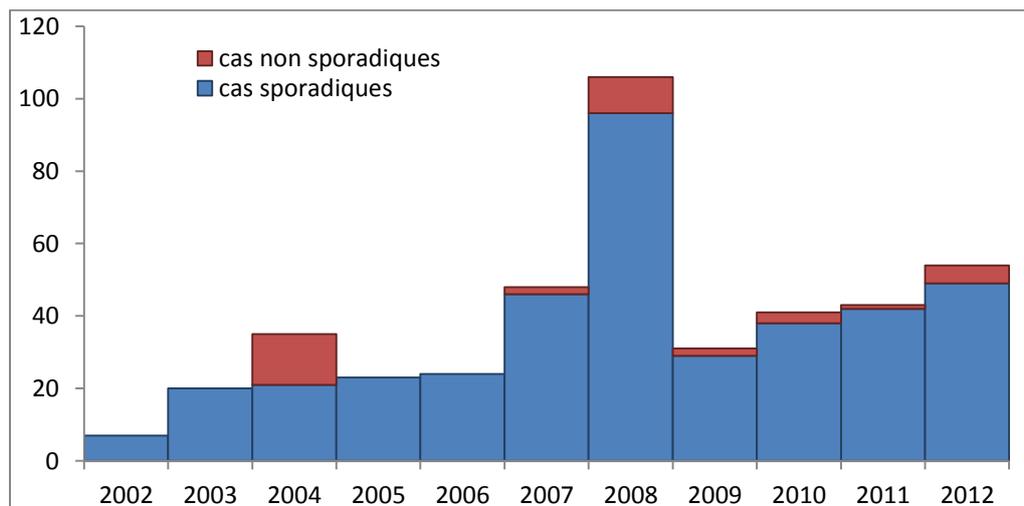
3.1 Données démographiques

Du 1^{er} octobre 2002 au 31 décembre 2012, 433 cas de tularémie ont été diagnostiqués et déclarés en France, soit une incidence annuelle moyenne de 0,07 cas pour 100 000 habitants. Parmi les 433 cas déclarés, 395 étaient des cas sporadiques et 39 (9 %) appartenait à 10 épisodes de cas groupés (cf. infra) (figure 1).

Le nombre de cas sporadiques déclarés a augmenté tous les ans depuis le début de la surveillance, avec en outre un pic épidémique durant l'hiver 2007/08 (environ 2 fois et demie le nombre moyen annuel de cas) (figure 2). L'épidémie survenue durant l'hiver 2007/08 était simultanée à un excès de cas mis en évidence chez le lièvre. Cette épidémie a été décrite de manière détaillée dans une autre publication [7].

Figure 1

Nombre de cas sporadiques et non-sporadiques de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012 par année de déclaration

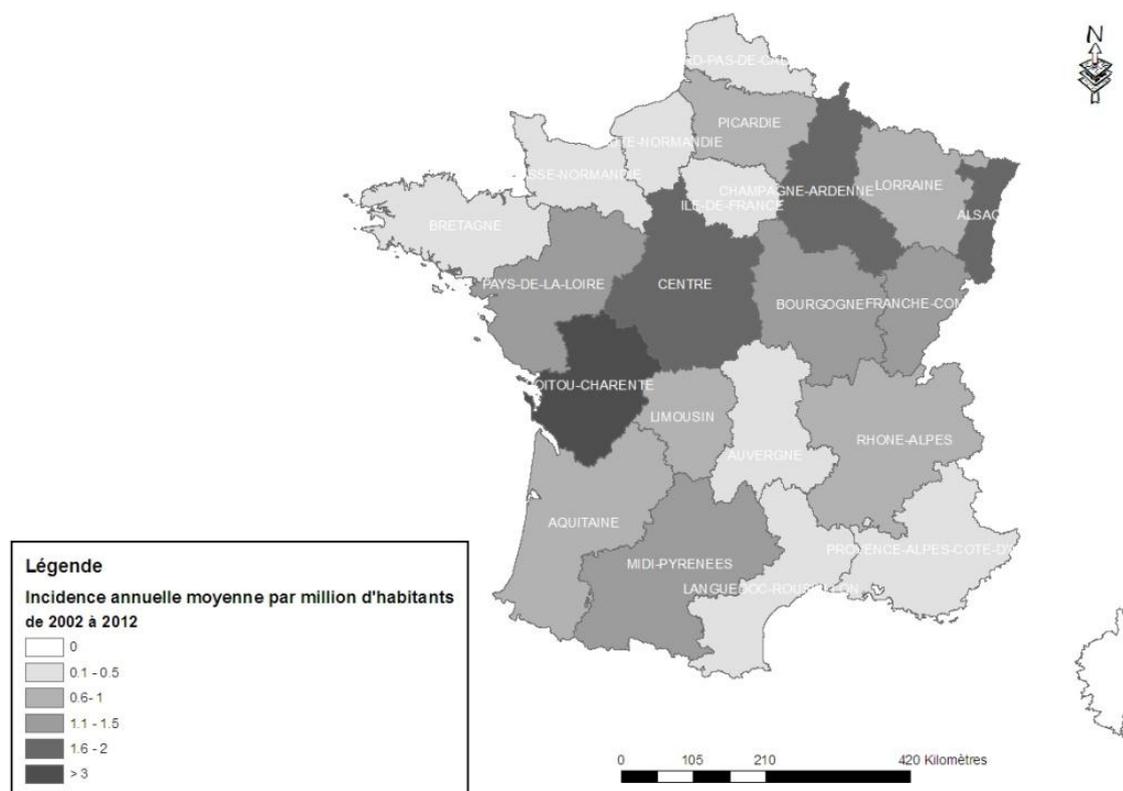


Le début des signes a eu lieu durant l'automne pour 135 cas (31 %) et durant l'hiver pour 123 (28 %).

Des cas ont été déclarés dans toutes les régions de France sauf la Corse (figure 2). L'incidence moyenne la plus élevée pour la période de 10 ans était enregistrée en Poitou-Charentes (3,2/an/million d'habitants), en région Centre (1,8/an/million), en Alsace (1,7/an/million) et en Champagne-Ardenne (1,6/an/million).

I Figure 2 I

Incidence des cas de tularémie déclarés par région de résidence en France de 2002 à 2012



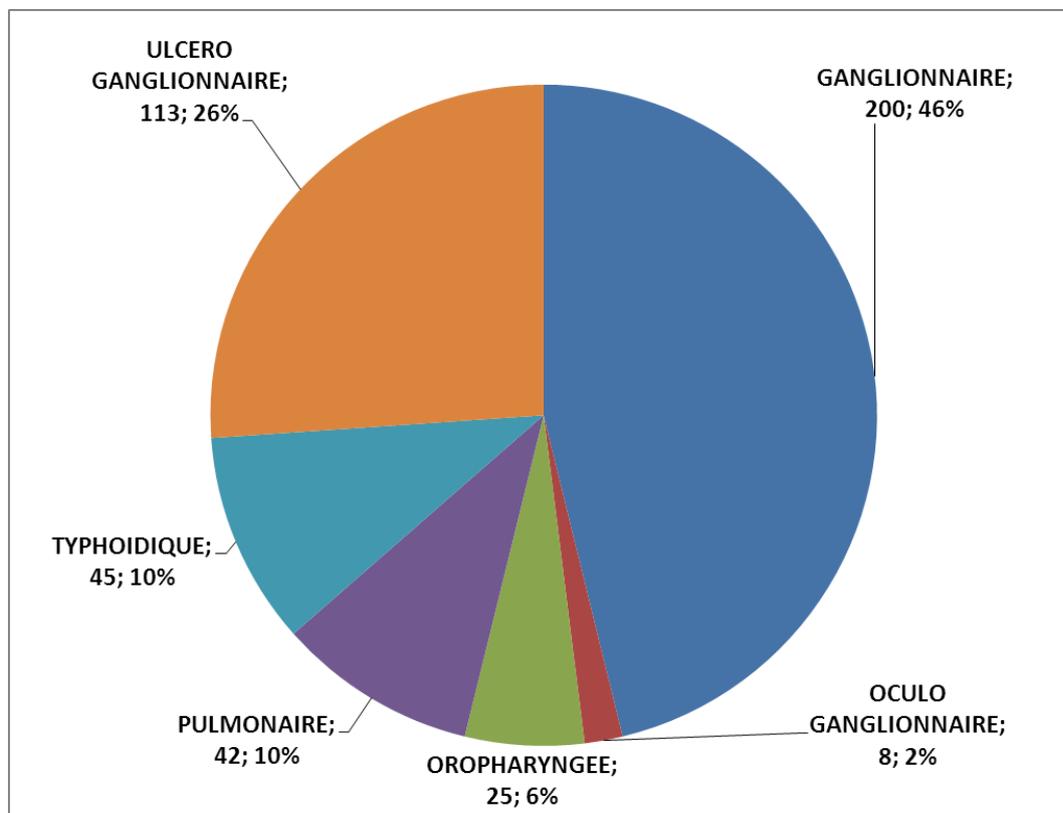
Le sexe ratio H/F était égal à 1,8 et l'âge moyen des cas était 49 ans (écart-type = 17 ans, étendue 2 à 95 ans).

3.2 Présentation clinique

Les formes cliniques les plus fréquentes parmi les cas déclarés étaient des tularémies ganglionnaires (n=200 ; 46 %) et ulcéro-ganglionnaires (n=113 ; 26 %) (figure 3). Cette prédominance était enregistrée pour toutes les années de surveillance (figure 4). Les formes cliniques typhoïdiques (n=45 ; 10 %), pulmonaires (n=42 ; 10 %), oropharyngées (n=25 ; 6 %) et oculoganglionnaires (n=8 ; 2 %) étaient plus rares. La localisation anatomique des adénopathies était connue pour 210/313 (67 %) patients avec une tularémie ganglionnaire ou ulcéro-ganglionnaire. Les adénopathies étaient axillaires pour 118/210 cas (56 %), inguinales pour 56 (27 %), ORL pour 26 (12 %), épitrochléennes pour 26 (12 %), médiastinales pour 9 (4 %) et poplitées pour 5 (2 %) (figure 5).

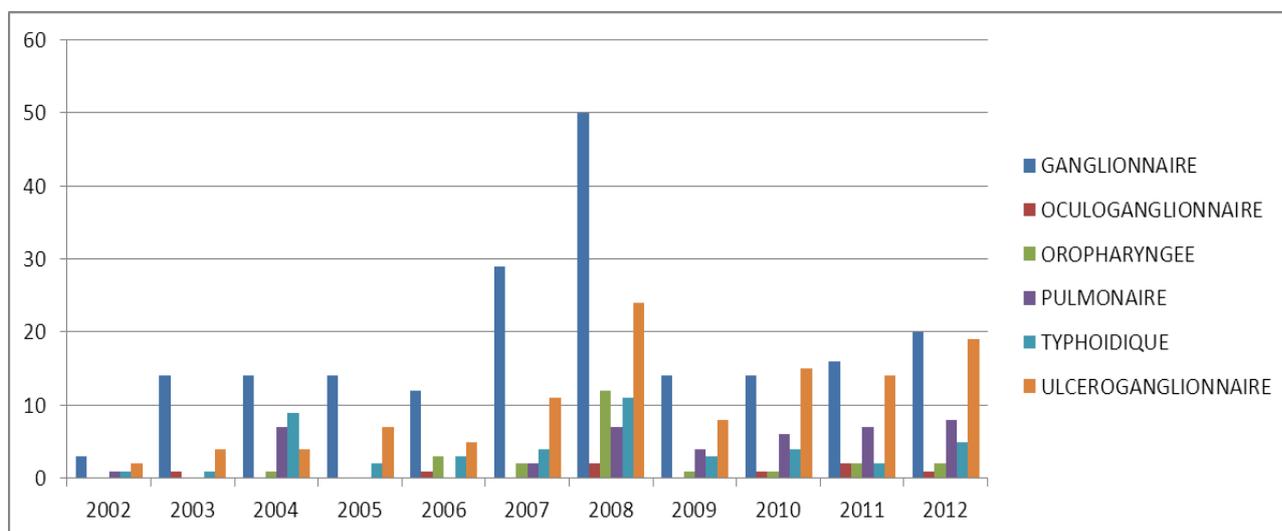
I Figure 3 I

Distribution des formes cliniques parmi les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012



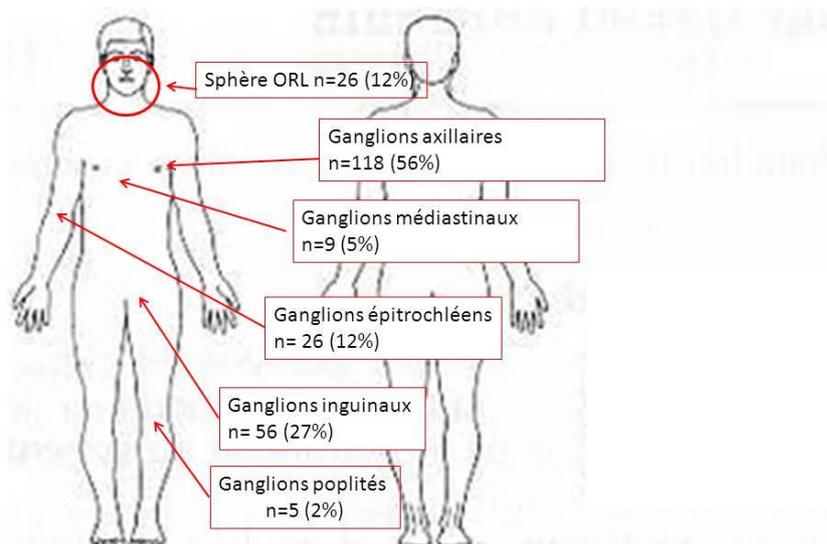
I Figure 4 I

Distribution des formes cliniques des cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012, par année de déclaration



I Figure 5 I

Distribution des adénopathies chez les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012



Au cours des 10 années de surveillance, 3 cas avec des symptômes neurologiques ont été rapportés. Le premier était un homme de 66 ans qui a présenté une encéphalite avec une hémoculture positive pour *F. tularensis*. Il avait consommé une terrine de lièvre quelques jours avant le début des symptômes. Une PCR positive vis-à-vis de *Francisella* a été obtenue sur les restes de terrine. Le deuxième patient, âgé de 48 ans, a été hospitalisé en réanimation avec une rhombencéphalite d'apparition brutale se manifestant entre autres symptômes par une tétraplégie. Le diagnostic de tularémie a été obtenu par une séroconversion vis-à-vis de *Francisella* durant l'hospitalisation. Aucun autre agent infectieux possiblement responsable de rhombencéphalite n'a pu être mis en évidence. Le patient avait été mordu par une tique quelques jours avant le début des symptômes. Le 3^e cas était un homme de 68 ans atteint de diabète et d'un cancer du pancréas. Il présentait une pneumonie et une encéphalite à l'admission et une souche de *F. tularensis* a pu être isolée du liquide céphalo-rachidien (LCR).

Les autres présentations cliniques inhabituelles étaient un érythème noueux pour 3 patients et une pneumonie lobaire chez un patient au décours d'une noyade. Chez ce dernier, une hémoculture était positive pour *F. tularensis* quelques jours après la noyade.

Cent quatre-vingt-huit (43 %) patients ont été hospitalisés. Au moment de la déclaration, l'évolution était jugée favorable pour 211 (49 %) cas, était toujours en cours pour 200 (46 %), 20 cas avaient développé des complications et 2 patients étaient décédés. Les complications décrites étaient des abcès des ganglions lymphatiques chez 15 cas (75 %), un abcès pulmonaire chez un cas, un érysipèle pour un cas, une parotidite pour un cas et une labyrinthite pour un cas. Les 2 décès sont survenus chez des patients masculins âgés de 87 et 95 ans. Le plus jeune avait des antécédents graves d'arythmies cardiaques et a présenté une pneumopathie à *Francisella* avec une hémoculture positive. Le second a initialement présenté une fièvre isolée et la bactérie non identifiée isolée de

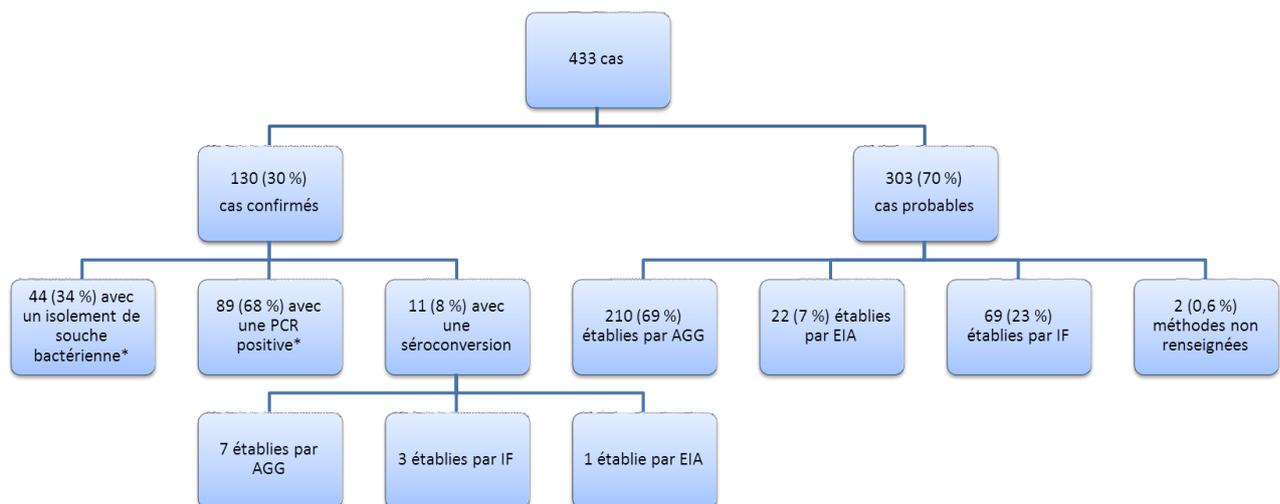
l'hémoculture a été considérée à tort comme un contaminant par l'automate de diagnostic. Quand le diagnostic de tularémie a finalement été établi, le patient présentait alors une pneumonie qui a évolué vers un Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et un choc septique.

3.3 Diagnostic

Parmi les 433 cas déclarés, 130 (30 %) étaient des cas confirmés et 303 (70 %) étaient des cas probables (figure 6). Parmi 130 cas confirmés, 30 (23 %) ont été diagnostiqués par l'isolement d'une souche de *Francisella*, 75 (58 %) par PCR, 14 (11 %) par un isolement et une PCR, et 11 (8 %) par séroconversion.

I Figure 6 I

Méthodes diagnostiques utilisées chez les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012



*14 cas avaient une PCR positive et une souche de *Francisella* isolée

AGG : agglutination ; EIA : enzyme immunoassay ; IF : immunofluorescence

Les 44 souches isolées appartenaient toutes au biovar *Francisella tularensis palaeartica*. Les prélèvements à l'origine des souches étaient des échantillons de sang (n=19 ; 43 %), des ponctions d'abcès (n=4 ; 9 %), des biopsies ganglionnaires (n=8 ; 18 %), des biopsies de peau (n=8 ; 18 %), des

écouvillons conjonctivaux (n=2 ; 5 %), un échantillon de LCR (n=1 ; 2 %) et deux prélèvements de nature non renseignée (n=2 ; 5 %).

Les 89 PCR positives ont été obtenues à partir de ponctions/biopsies de ganglions (n=67 ; 75 %), de biopsies de peau (n=7 ; 8 %), d'écouvillons pharyngés (n=5; 6%), d'échantillons de sang (n=2 ; 2 %), de ponctions d'abcès (n=2 ; 2 %), d'échantillons de sérum (n=1 ; 1 %), d'écouvillon conjonctival (n=1 ; 1 %) et de 4 échantillons de nature non renseignée (n=4 ; 4 %).

Les 303 cas probables ont été diagnostiqués par des méthodes sérologiques diverses (figure 3).

3.4 Expositions à risques rapportées par les cas

Soixante-dix-neuf (18 %) patients exerçaient une profession susceptible de les exposer à des animaux réservoirs de *Francisella*, ou à un environnement contaminé par des animaux (tableau 1).

I Tableau 1 I

Professions à risque exercées par les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012

Profession à risque	N (%)
Agriculteur/Éleveur	38 (51)
Forestier	12 (16)
Boucher/Cuisinier	7 (9)
Biologistes et techniciens de laboratoire de biologie médicale	4 (5)
Vétérinaire/Infirmière vétérinaire	4 (5)
Maraîcher	4 (5)
Paysagiste	3 (4)
Vigneron/Ouvrier viticole	3 (4)
Employé d'animalerie	1 (1)
Équarrisseur	1 (1)
Moniteur d'équitation	1 (1)
Vendeur de matériel agricole	1 (1)
Total	79 (100)

Quatre-vingt-deux (19 %) patients avaient constaté une piqûre de tique avant le début des symptômes : 15 (18 %) vivaient en Alsace et 7 (8 %) en Lorraine (figure 7).

Des contacts directs avec des animaux dans un contexte non professionnel étaient rapportés par 311 (72 %) cas. Les animaux les plus fréquemment cités étaient les lièvres pour 179 patients (41 %) et les rongeurs pour 42 patients (10 %) (tableau 2). L'exposition à risque la plus fréquemment rapportée par les cas était la pratique de loisirs de plein air exposant à des aérosols de poussière (n=217 ; 50 %), tels que le jardinage, le jogging ou le VTT (tableau 2).

I Tableau 2 I

Expositions à risque rapportées par les cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012 (plusieurs expositions possibles pour un même cas)

Expositions à risque (N=433)	N (%)
Profession	79 (18)
Contact direct non professionnel avec des animaux	311 (72)
- Gibier	
o Lièvres	179 (41)
o Sangliers	8 (2)
o Chevreuils	8 (2)
- Animaux d'élevage	
o Lapins	18 (4)
o Bovins	2 (0.5)
o Caprins	2 (0.5)
o Ovins	3 (0.7)
o Volailles	8 (2)
- Animaux de compagnie ou de loisir	
o Chiens	16 (4)
o Chats	13 (3)
o Chevaux	5 (1)
- Faune sauvage sauf le gibier	
o Rongeurs sauvages	42 (10)
o Fouine	1 (0.2)
o Renards	1 (0.2)
- Animal non renseigné	49 (10)
- Loisirs de plein air	217 (50)
o Chasse	52 (12)
o Jardinage	59 (14)
o Sports	51 (12)
o Rénovation de maison	11 (3)
- Morsures de tique	82 (19)
- Piqûres de moustique et tabanidé	29 (8)

3.5 Origine la plus probable de contamination

Nous avons déterminé l'origine la plus probable de contamination pour chaque cas suivant le procédé décrit plus haut : 179 (41 %) cas avaient été contaminés par un lièvre et 70 (16 %) par une morsure de tique. L'origine la plus probable de contamination était l'exercice professionnel pour 28 (6 %) et la pratique de loisirs de plein air pour 103 (24 %). Trente-quatre (8 %) cas avaient d'autres expositions à risque et aucune exposition à risque n'a été retrouvée pour 19 (4 %).

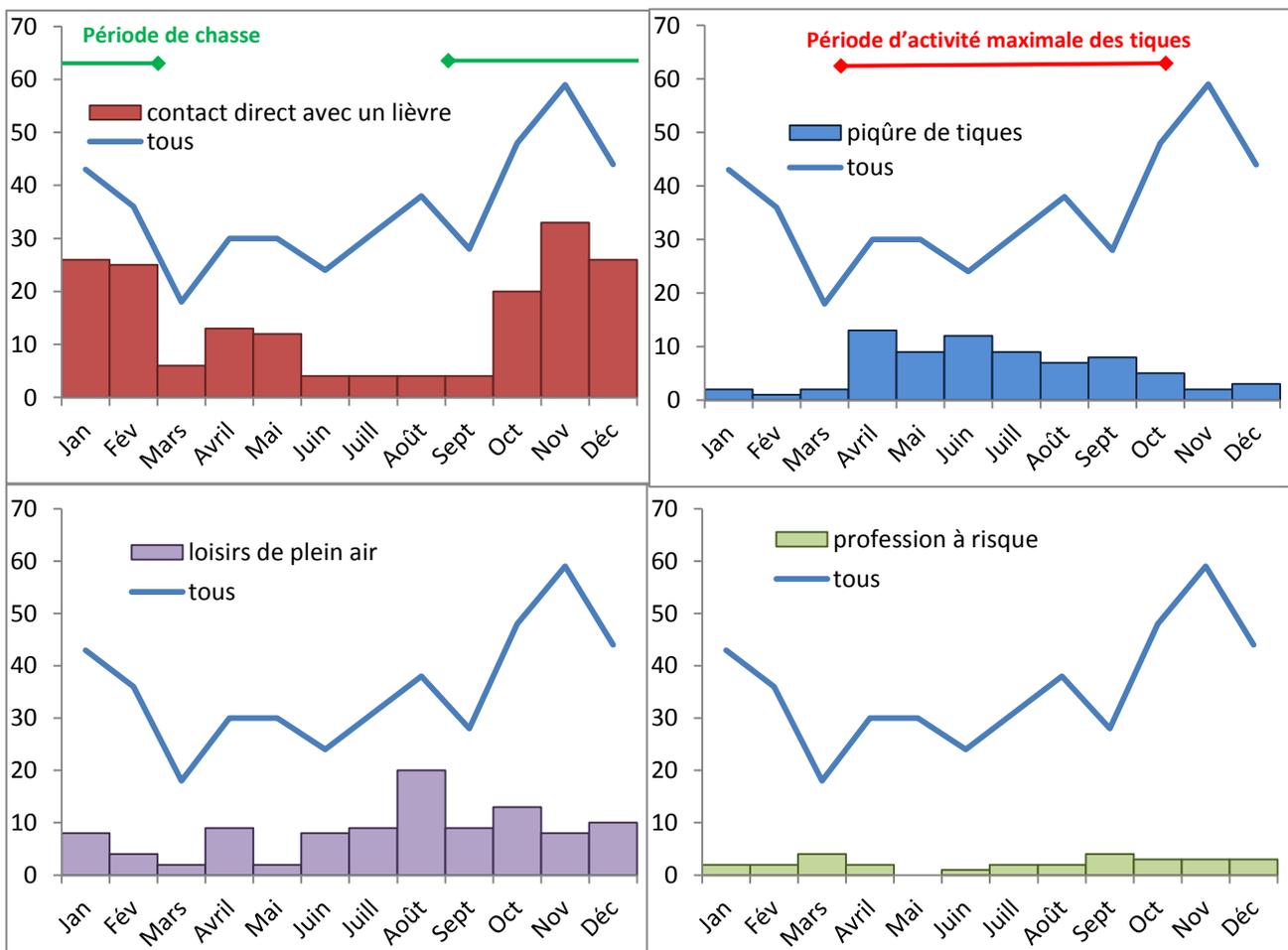
Les distributions par âge et par sexe ne différaient pas significativement en fonction de la source de contamination déterminée pour les 4 groupes principaux (lièvres, tiques, profession et loisirs). Les formes cliniques systémiques (pneumopathies et typhoïdiques) étaient significativement plus fréquentes chez les cas dont l'origine la plus probable de la contamination était des activités de plein air (n=35 ; 34 %) ou professionnelles (n=8 ; 29 %) que chez ceux dont l'origine la plus probable de la contamination était une piqûre de tiques (n=10 ; 14 %) ou un contact direct avec un lièvre (n=19 ; 11 %) ($p=10^{-5}$). À l'opposé, les formes ganglionnaires et ulcéro-ganglionnaires étaient significativement plus fréquentes chez les cas dont l'origine la plus probable de la contamination

était une piqûre de tique (n=60 ; 86 %) ou un contact direct avec un lièvre (n=185 ; 81 %) que ceux dont l'origine la plus probable de la contamination était des loisirs de plein air (n=56 ; 57 %) ou professionnelles (n=17 ; 61 %) ($p=5.10^{-6}$).

La distribution mensuelle des cas en fonction de la plus probable source de contamination est présentée dans la figure 8. Les contaminations les plus probablement dues à un lièvre avaient lieu durant la période légale de chasse (septembre à février), les contaminations les plus probablement dues à des piqûres de tiques se produisaient plutôt au printemps et pendant l'été. En revanche, les contaminations les plus probablement d'origine professionnelle ou liées aux loisirs survenaient toute l'année.

I Figure 7 I

Distribution des cas de tularémie déclarés en France de 2002 à 2012, par mois de début des symptômes



Quatre patients étaient biologistes ou techniciens de laboratoire. Deux travaillaient dans un laboratoire de biologie médicale et avaient manipulé sans précautions standard les échantillons diagnostiques d'un autre cas déclaré. Les 2 autres travaillaient dans des laboratoires vétérinaires et avaient manipulé sans précautions standard des cadavres de lièvres en vue de leur autopsie.

Douze (3 %) cas ont été considérés comme des cas importés en raison d'un voyage à l'étranger durant le mois précédant les symptômes, voyage au cours duquel une exposition à risque avait été rapportée.

3.6 Cas groupés

De 2002 à 2012, 10 épisodes de cas groupés ont été détectés par le système de surveillance : 2 concernaient des contaminations de laboratoire, 3 concernaient des contaminations aériennes, 4 étaient des Toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) et l'origine n'a pas pu être déterminée pour un épisode.

- deux épisodes sont survenus au sein d'un laboratoire de biologie médicale (cf. supra) : dans les 2 cas, un biologiste ou technicien a manipulé et techniqué des échantillons d'un autre cas sans protection suffisante ;
- quatorze patients ont été identifiés après un séjour commun dans une maison de campagne en 2004 en Vendée [8]. Six patients ont présenté une pneumopathie et 8 une forme typhoïdique. L'investigation a conclu à une contamination aérienne à partir d'un environnement rural fortement contaminé par des animaux sauvages ;
- deux cas groupés de contaminations aériennes ont été déclarés en 2012 : il s'agissait de 2 voisins qui avaient débroussaillé ensemble un terrain au sein d'un élevage de lapins. Les 2 patients ont présenté une pneumonie ;
- au cours de l'été 2008, un groupe de 10 touristes français a effectué une marche le long de la route de Saint Jacques de Compostelle. À la même période, une épidémie importante de tularémie a été enregistrée en Castille et Léon [9]. Huit de ces personnes ont présenté divers symptômes à la fin de leur voyage : une fièvre ressentie mais non objectivée (n=5), une sensation de malaise (n=8), une dyspnée (n=2) et une conjonctivite (n=1). Aucun n'a reçu de traitement. Cinq ont été testés sérologiquement après leur retour en France et 3 avaient une sérologie positive vis-à-vis de *Francisella* (les 2 personnes avec une dyspnée et celle ayant présenté une conjonctivite) ;
- quatre TIAC dues à *Francisella tularensis* ont été identifiées. Dans 3 TIAC, c'est la préparation (dépeçage et préparation culinaire) qui est à l'origine de la TIAC plus que la consommation. Ces TIAC impliquaient respectivement un chasseur et son épouse, un chasseur et son voisin, et 3 membres d'une même famille. La 4^e TIAC concernait 7 personnes qui ont mangé un lièvre trouvé mort quelques heures plus tôt et cuisiné pour un repas de famille. Les 7 consommateurs ont présenté un œdème massif de la langue et une pharyngite quelques heures après le repas commun. Le lièvre avait été préparé selon une recette utilisant le foie et le sang crus ;
- un diagnostic de tularémie a été établi par sérologie chez un couple au retour d'un voyage en Italie. L'investigation de ces 2 cas n'a permis d'identifier aucune exposition à risque et les 2 patients ont présenté des symptômes non spécifiques : douleurs abdominales et signes digestifs. Malgré une clinique évoquant une contamination par voie alimentaire, il n'a pas été possible de déterminer l'origine de leur contamination.

4 Discussion

La tularémie est une MDO depuis 10 ans en France avec un nombre annuel de cas déclarés croissant depuis le début de la surveillance. Cette augmentation du nombre de cas correspond vraisemblablement à une augmentation progressive du nombre de cas déclarés et de l'exhaustivité de la DO, plus qu'à une augmentation réelle du nombre de cas. Il est très probable que le nombre de cas déclarés va continuer à augmenter dans les années à venir.

La tularémie est une maladie surveillée à l'échelle européenne en vertu de la directive européenne sur les zoonoses (directive 2003/99 CE). La surveillance européenne repose sur des définitions de cas standardisées et la transmission annuelle des données de surveillance par les états membres. En Europe, la Finlande (7,6 cas/100 000 habitants) et la Suède (2,6 cas/100 000 habitants) déclarent les incidences annuelles les plus élevées [10]. L'incidence en France est comparativement très faible avec 0,07 cas/100 000 habitants. L'incidence rapportée par plusieurs pays frontaliers de la France tels que l'Allemagne (0,17/100 000) ou l'Italie (0,19/100 000) est significativement plus élevée quoique nettement inférieure à celles de la Finlande et de la Suède. Cependant, en Alsace, l'incidence retrouvée est supérieure à l'incidence nationale et proche de celle de l'Allemagne avec 0,17 cas/100 000 habitants, ce qui suggère une situation épidémiologique similaire.

La faible incidence mesurée en France suggère que les 40 cas déclarés en moyenne chaque année en France sous-estiment le nombre réel de cas. Il est possible compte tenu de l'objectif de la DO de la tularémie (détection des actes malveillants) et de la rareté relative de la maladie par rapport à d'autres infections que certains médecins ne sachent pas que la tularémie figure sur la liste des MDO. De plus, en raison d'une présentation clinique possiblement non spécifique, en particulier pour les formes typhoïdiques ou pulmonaires, et d'une évolution favorable avec un traitement probabiliste, certaines infections par *Francisella* sont probablement non diagnostiquées. En l'absence d'une autre source de données indépendante, l'exhaustivité de la surveillance ne peut être évaluée à ce jour.

Le système de surveillance a démontré sa capacité à la détection des événements inhabituels en identifiant 10 épisodes de cas groupés et une épidémie d'ampleur nationale en 2007/2008. Pour les 10 épisodes de cas groupés, l'investigation a rapidement permis d'éliminer l'hypothèse d'une origine malveillante de la contamination. Durant l'épidémie hivernale de 2007/2008, l'exposition à risque la plus fréquemment retrouvée était le contact direct avec des lièvres [7]. La surveillance de la tularémie chez les lièvres a mis en évidence une augmentation significative du nombre de cas à la même période, ce qui, associé au caractère national et diffus de l'épidémie, suggérait un lien de causalité entre les épidémies humaine et animale, ou une exposition environnementale commune aux 2 espèces, et ainsi rendait une hypothèse malveillante peu vraisemblable. En dépit de la sous-estimation probable du nombre total de cas, ces résultats confirment la sensibilité du système de surveillance pour la détection des cas groupés et épidémies, et dans ce sens, son utilité au sein du dispositif de préparation à la réponse dans le cadre du plan NRBC.

Les expositions à risque les plus fréquemment rapportées par les cas étaient des activités de loisir de plein air exposant à des aérosols de poussière, exposition très fréquente en population générale. En revanche, certaines expositions à risque considérées comme majeures dans d'autres pays européens étaient bien plus rares parmi les cas français : les piqûres de moustiques rapportées dans les zones humides de Suède [11], et le contact avec des animaux aquatiques tels que les écrevisses,

responsables d'une épidémie importante en Espagne [12]. Ces résultats suggèrent que les cycles éco-épidémiologiques « aquatiques » de *Francisella* ont une importance épidémiologique mineure à ce jour en France. En revanche, le contact direct avec des lièvres était une exposition à risque fréquente parmi les cas français. Les lièvres sont connus comme une source d'infection fréquente pour l'Homme en Amérique du nord et dans plusieurs pays européens [4,13-15]. À l'opposé des loisirs de plein air, la manipulation de lièvres est une exposition précise et spécifique, et moins fréquente dans la population générale. Elle peut donc raisonnablement être considérée comme la source la plus probable d'infection lorsqu'elle est rapportée par un cas. Cependant, le diagnostic de tularémie est sans doute plus facilement évoqué par les médecins lorsque le patient rapporte cette exposition que lorsque le patient rapporte des activités de plein air plus banales.

Les piqûres de tique étaient rapportées par près de 1 cas sur 5 (19 %) mais restaient cependant bien en deçà des loisirs de plein air (50 %) et des lièvres (41 %) parmi les expositions à risque. Un quart (26 %) des cas rapportant des morsures de tique vivait dans une zone frontalière de l'Allemagne qui est une zone considérée à risque pour la transmission d'agents infectieux par les tiques, en particulier l'encéphalite à tiques ou la maladie de Lyme. Des cas de tularémie rapportant une piqûre de tique ont été malgré tout diagnostiqués dans toutes les régions. Il est possible que des cas de tularémie aient été piqués par des tiques mais que les piqûres soient passées inaperçues.

Nous avons tenté d'attribuer l'origine la plus probable de l'infection parmi les expositions à risque rapportées par les cas. Ce classement par source de contamination a montré de manière attendue une association significative entre la présentation clinique et la source présumée d'infection. Les formes cliniques les plus systémiques étaient associées à une transmission aérienne alors que des présentations cliniques plus focalisées étaient associées aux expositions à risque générant une inoculation. En outre, la source d'infection retenue pour les cas était cohérente avec la date de survenue de la maladie : les cas les plus probablement liés à des lièvres avaient présenté un début de signes pendant la période légale de chasse, ceux attribués à une piqûre de tique avaient un début de symptômes au printemps et à l'automne, et les cas associés à une profession à risque ou à des loisirs de plein air étaient survenus tout au long de l'année.

Deux patients sont décédés au cours des 10 années de surveillance. Aucun suivi de l'évolution des patients n'est réalisé après la notification et nous ne pouvons donc pas être sûrs qu'aucun décès supplémentaire n'est survenu parmi les cas après la date de déclaration. Néanmoins, seule *F. tularensis holarctica* étant présente en France, une issue favorable est attendue pour la très grande majorité des patients. Dans le cas présent, les 2 patients décédés présentaient des comorbidités graves, présentes avant la tularémie, et qui ont probablement contribué de manière importante à leur décès.

Trois patients présentant une encéphalite ont été notifiés. Les infections du Système nerveux central (SNC) par *Francisella tularensis* ont été rarement décrites dans la littérature, et la plupart des cas cliniques publiés présentaient une méningite plutôt qu'une encéphalite [16-19]. Une souche de *Francisella* a pu être isolée du LCR d'un seul des 3 cas déclarés qui présentaient des comorbidités immunosuppressives graves. L'absence de bactérie isolée ou d'anticorps mis en évidence dans le LCR des 2 autres suggère un phénomène à médiation immune ou inflammatoire post-infectieuse plutôt d'une atteinte directe du SNC par la bactérie.

5 Conclusion

La DO de la tularémie mise en place en France en 2002 a montré sa capacité à détecter des cas groupés et des épidémies. Il est vraisemblable que l'incidence rapportée sous-estime l'incidence réelle, en raison d'une sous-notification et d'un sous-diagnostic des infections. Par conséquent, des efforts sont nécessaires pour favoriser la connaissance et la reconnaissance de la maladie et de ses modalités diagnostiques par les médecins. Les principales sources de contamination actuelle en France demeurent les lièvres, les morsures de tique et les loisirs de plein air. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une diffusion régulière de recommandations auprès des chasseurs sur le port de gants lors du dépeçage et de l'éviscération du gibier, et auprès des personnes exposées aux piqûres de tique sur la nécessité d'utiliser des protections telles que des pantalons longs et de rechercher régulièrement les tiques pour les retirer au plus vite.

Références bibliographiques

- 1- Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002;15(4):631-46.
- 2- Tärnvik A, Priebe HS, Grunow R. Tularaemia in Europe: an epidemiological overview. Scand J Infect Dis 2004;36(5):350-5.
- 3- Mörner T. The ecology of tularaemia. Rev Sci Tech 1992;11(4):1123-30.
- 4- Vaissaire J, Mendy C, Le Doujet C, Le Coustumier A. [Tularemia. The disease and its epidemiology in France]. Med Mal Infect. 2005 May;35(5):273-80.
- 5- Bernard L, Viguie.[Evolution of tularemia in France].Rev Hyg Med Soc. 1953;1(4):329-35.
- 6- Kman NE, Nelson RN.Infectious agents of bioterrorism: a review for emergency physicians.Emerg Med Clin North Am. 2008 May;26(2):517-47.
- 7- Mailles A, Madani N, Maurin M, Garin-Bastuji B, Vaillant V. [Unexpected increase of human and animal tularemia cases during winter 2007/2008 in France: Emergence or short-lasting episode?].Med Mal Infect. 2010 May;40(5):279-84.
- 8- Barataud D, Siret V, Prat M, Ansart S, Le Coustumier A, Vaissaire J et al. Cas groupés de tularémie, Vendée, août 2004. Bull Epid Hebdo 2006 ;17 :117-9. Available from : http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=4907 (Last accessed 5th March 2013).
- 9- Martin C, Gallardo M, Mateos L, Vian E, Garcia M, et al. Outbreak of tularaemia in Castilla y León, Spain. Euro Surveill 2007;12(11):E071108.1. Available from <http://www.eurosurveillance.org/ew/2007/071108.asp#1> (Last accessed 5th March 2013).
- 10- Anonymous. Tularemia. In: Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. pp: 113-5. Available at : http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf (last accessed 5th march 2013).
- 11- Eliasson H, Lindbäck J, Nuorti JP, Arneborn M, Giesecke J, Tegnell A. The 2000 tularemia outbreak: a case-control study of risk factors in disease-endemic and emergent areas, Sweden. Emerg Infect Dis 2002;8:956-60.
- 12- Anda P, Segura del Pozo J, Díaz García JM, Escudero R, García Peña FJ, et al. Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing.Emerg Infect Dis. 2001;7(3 Suppl):575-82.
- 13- Hauri AM, Hofstetter I, Seibold E, Kaysser P, Eckert J, Neubauer H, Splettstoesser WD. Investigating an airborne tularemia outbreak, Germany.Emerg Infect Dis. 2010 Feb;16(2):238-43.
- 14- Aldea-Mansilla C, Nebreda T, García de Cruz S, Doderó E, Escudero R, Anda P,Campos A.[Tularemia: a decade in the province of Soria (Spain)]Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010 Jan;28(1):21-6.
- 15- Gyuranecz M, Rigó K, Dán A, Földvári G, Makrai L, Dénes B, Fodor L, Majoros G,Tirják L, Erdélyi K.Investigation of the ecology of *Francisella tularensis* during an inter-epizootic period. Vector Borne Zoonotic Dis. 2011 Aug;11(8):1031-5.
- 16- Contentin L, Soret J, Zamfir O, Gontier O, Lherm T, Hamrouni M, Ouchenir A, Monchamps G, Kalfon P. *Francisella tularensis* meningitis.Med Mal Infect. 2011 Oct;41(10):556-8.
- 17- Alfes JC, Ayers LW.Acute bacterial meningitis caused by *Francisella tularensis*. Pediatr Infect Dis J. 1990 Apr;9(4):300-1.
- 18- Hutton JP, Everett ED.Response of tularemic meningitis to antimicrobial therapy.South Med J. 1985 Feb;78(2):189-90.
- 19- Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE.Tularemic meningitis in the United States.Arch Neurol. 2009 Apr;66(4):523-7.

Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'homme en France

Objectifs – La tularémie est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (MDO) depuis 2002 dans le cadre du plan de prévention des risques nucléaires, radiologiques, biologiques et chimiques, afin de détecter sans délai d'éventuelles infections d'origine malveillante et de suivre les tendances de la maladie naturelle. Nous rapportons les résultats de 10 années de surveillance nationale.

Matériel et méthode – Un cas est défini par une présentation clinique évocatrice associée à une confirmation biologique. La fiche de notification recueille des informations cliniques, biologiques et épidémiologiques. En l'absence d'exposition à risque plausible mentionnée sur la fiche, un questionnaire complémentaire est soumis au médecin et au patient.

Résultats – De 2002 à 2012, 433 cas ont été notifiés, d'âge médian 49 ans (2 à 95 ans) et de sexe-ratio H/F=1,83. L'incidence la plus forte était enregistrée en Poitou-Charentes. Les présentations cliniques les plus fréquentes étaient ganglionnaires (n=200 ; 46 %) et ulcéro-ganglionnaires (n=113 ; 26 %). Les expositions à risques les plus fréquentes étaient la manipulation de lièvres (n=179 ; 41 %) et les loisirs exposant à des aérosols (n=217 ; 50 %). Quatre-vingt-deux patients (19 %) rapportaient des morsures de tique. Dix clusters (39 cas) ont été détectés et une épidémie nationale durant l'hiver 2007/2008.

Conclusions – La surveillance de la tularémie a montré sa capacité à détecter des clusters et épidémies. Les données colligées désignent les loisirs exposant à des aérosols comme source de contamination principale en France.

Mots clés : tularémie, *Francisella*, zoonose, surveillance, tique, lièvre, loisirs de plein air

Ten years of surveillance of tularemia in France

Context – Tularemia has been mandatorily notifiable in France since October 2002, following the reinforcement of preparedness and response to bioterrorism. The aim of the surveillance is the early detection of any infection possibly due to bioterrorism and to follow up the disease trends. We report the results of the national surveillance from 2002 to 2012.

Methods – A case is defined as a patient with a clinical presentation suggestive of tularemia and biological confirmation. Clinical, biological and epidemiological data are collected using a standardized notification form. If no at-risk exposure is reported on the notification form, a trawling questionnaire is completed by the attending physician and the case.

Results – From 2002 to 2012, 433 cases were notified, with a median age of 49 years (range 2 to 95) and a M/F sex-ratio=1.8. The highest incidence was observed in Poitou-Charentes region. Most frequent clinical presentations were glandular tularemia (n=200; 46%) and ulceroglandular tularemia (n=113; 26%). Most frequent at-risk exposures were handling hares (n=179; 41%) and outdoor leisure activities exposing to dust aerosols (n=217; 50%). 82 patients (19%) reported tick-bites. Ten clusters (39 cases) were detected over the 10-year period, as well as a national outbreak during winter 2007/2008.

Conclusions – Tularemia surveillance system is able to detect small cluster as well as major outbreaks. Surveillance data point out exposure to dust aerosols during outdoors leisure activities as a major source of contamination in France.

Citation suggérée :

Mailles A, Vaillant V. Bilan de 10 années de surveillance de la tularémie chez l'Homme en France. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 16 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-6956

ISBN-NET : 978-2-11-138342-5

Réalisé par Service communication - InVS

Dépôt légal : septembre 2013