

Tularémie pulmonaire: un diagnostic à ne pas manquer

Dr PABLO URIEL VALLADARES^a, Dr ONYA OPOTA^b, Dre CATHERINE BEIGELMAN-AUBRY^c, Pr PIERRE-YVES BOCHUD^a et Dr FRÉDÉRIC LAMOTH^{a,d}

Rev Med Suisse 2022; 18: 707-11 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.777.707

La tularémie (causée par le bacille Gram négatif intracellulaire facultatif *Francisella tularensis*) est une zoonose endémique en Europe qui peut se présenter sous divers syndromes cliniques. Après la forme glandulaire, la pneumonie est la deuxième manifestation la plus courante en Suisse. La tularémie pulmonaire se caractérise par une évolution souvent subaiguë qui ne répond pas aux antibiotiques de type bêta-lactamines. Elle peut aussi être confondue avec une tuberculose en raison des symptômes systémiques associés (fièvre, sudations, perte pondérale). L'exposition animale n'est pas toujours documentée. Il est important pour le clinicien de savoir reconnaître cette forme de pneumonie atypique, la diagnostiquer à l'aide des bons outils (PCR ou sérologie) et la traiter de manière appropriée (fluoroquinolones, tétracyclines ou aminoglycosides).

Pulmonary tularemia: a diagnosis not to be missed

Tularemia (caused by the facultative intracellular Gram-negative bacillus Francisella tularensis) is an endemic zoonotic disease in Europe, which exhibits different clinical patterns. Following the glandular form, pneumonia is the second most frequent manifestation in Switzerland. Pulmonary tularemia often has a subacute course and fails to respond to beta-lactam antibiotics. It can also mimic tuberculosis, because of the presence of systemic symptoms, such as fever, sweats and weight loss. History of animal exposure is not always reported. Clinicians should be aware of pulmonary tularemia. They should be able to diagnose it with appropriate tools (PCR, serology) and initiate appropriate therapy (fluoroquinolones, tetracyclines or aminoglycosides).

INTRODUCTION

La tularémie est une zoonose transmise à l'homme par les animaux, en particulier les lagomorphes (lapins, lièvres) et les rongeurs, par contact direct (manipulation de carcasses, griffures, morsures) ou indirect (aérosols, ingestion d'eau ou d'aliments contaminés) ou par l'intermédiaire d'un vecteur arthropode (tiques, moustiques).¹ Selon le mode de transmission, on distingue des formes glandulaires, pulmonaires, pharyngées/digestives ou typhoïdiques.¹ L'agent pathogène de la tularémie est *Francisella tularensis*, un bacille Gram négatif difficilement cultivable. On en distingue plusieurs sous-espèces dont les plus pathogènes pour l'homme sont *F. tularensis* ssp.

tularensis (type A) et *F. tularensis* ssp. *holarctica* (type B), cette dernière étant la plus répandue en Europe.¹ En Suisse, on observe une nette augmentation du nombre de cas déclarés au cours de la dernière décennie (figure 1), ce qui pourrait en partie être le fait d'une vigilance accrue et de meilleurs outils diagnostiques, tels que la PCR. La morsure de tique reste le mode de transmission le plus fréquent en Suisse, suivie par le contact direct avec un animal sauvage, avec une prédominance de formes ulcéro-glandulaires de la maladie. Cependant, on observe une proportion significative (20 à 30%) de formes pulmonaires, souvent primaires et acquises par inhalation (figure 2). Ces tularémies pulmonaires sont relativement méconnues et peuvent être facilement omises dans le diagnostic différentiel d'une pneumonie. Leur évolution subaiguë et leur présentation clinique et radiologique peuvent notamment mimer la tuberculose, comme nous allons l'illustrer dans les présentations de cas ci-dessous.

CAS CLINIQUE N° 1

Un homme d'une cinquantaine d'années, originaire d'Afrique de l'Ouest, établi en Suisse depuis plusieurs années, consulte les urgences en raison d'un état fébrile depuis 4 à 5 jours, associé à une asthénie, des sudations et des myalgies. L'anamnèse met en évidence une perte pondérale de 8 kg en 2 mois. Il n'y a pas de notion d'antécédents ou d'exposition à la tuberculose. Son dernier voyage en Afrique remonte à plusieurs années. L'anamnèse ne révèle pas d'exposition particulière à des animaux.

À l'examen clinique, on note un état fébrile à 39,8 °C avec, à l'auscultation pulmonaire, des râles crépitants fins et un souffle tubaire au tiers basal droit. Les examens de laboratoire révèlent une leucocytose à 12 G/l et une CRP à 230 mg/l. Le CT-scan thoracique montre des signes compatibles avec une broncho-pneumonie à prédominance lobaire moyenne droite, ainsi que des adénopathies médiastino-hilaires droites (figure 3). Une tuberculose pulmonaire étant suspectée, on procède à une bronchoscopie diagnostique. La recherche de *Mycobacterium tuberculosis* par PCR (Xpert MTB/RIF Ultra, Cepheid) revient négative sur deux prélèvements respiratoires distincts (expectoration et aspiration bronchique). Devant ce résultat, nous recherchons d'autres causes de pneumonies atypiques et une PCR pour *F. tularensis* revient positive à 200 copies/ml sur l'aspiration bronchique. Le diagnostic de tularémie est confirmé par une sérologie positive (Enzyme Immunoassay (EIA)) en IgG (immunoglobuline G) (145 U/ml, norme < 10 U/ml) et IgM (immunoglobuline M) (142 U/ml, norme < 10 U/ml) effectuée entre la troisième et la quatrième semaine après le début des symptômes. Un traitement par ciprofloxacine per os (500 mg/12 heures) a été administré pour une durée de 14 jours, avec une évolution favorable.

^aService des maladies infectieuses, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^bLaboratoire de diagnostic moléculaire, mycobactéries et biosécurité, Institut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^cRadiodiagnostic et radiologie interventionnelle, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, ^dInstitut de microbiologie, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
pablo.valladares@chuv.ch | onya.opota@chuv.ch | catherine.beigelman-aubry@chuv.ch
pierre-yves.bochud@chuv.ch | frederic.lamoth@chuv.ch

FIG 1 Tularémie en Suisse

Nombre de cas déclarés chez l'homme entre 2010 et 2019.



(Source: Office fédéral de la santé publique, avec autorisation).

CAS CLINIQUE N° 2

Un homme d'une quarantaine d'années, originaire de Suisse, en bonne santé habituelle, est adressé aux urgences par son médecin traitant en raison d'une pneumonie d'évolution défavorable après une semaine de traitement par amoxicilline/acide clavulanique. Le patient se plaint d'une dyspnée de stade II et d'une toux sèche avec sudations nocturnes, asthénie et perte pondérale de 3 kg sur les deux dernières semaines. À l'anamnèse expositionnelle, on relève qu'il a des lapins domestiques à la maison. Il n'a pas voyagé récemment et n'a pas d'antécédents ou d'exposition à la tuberculose.

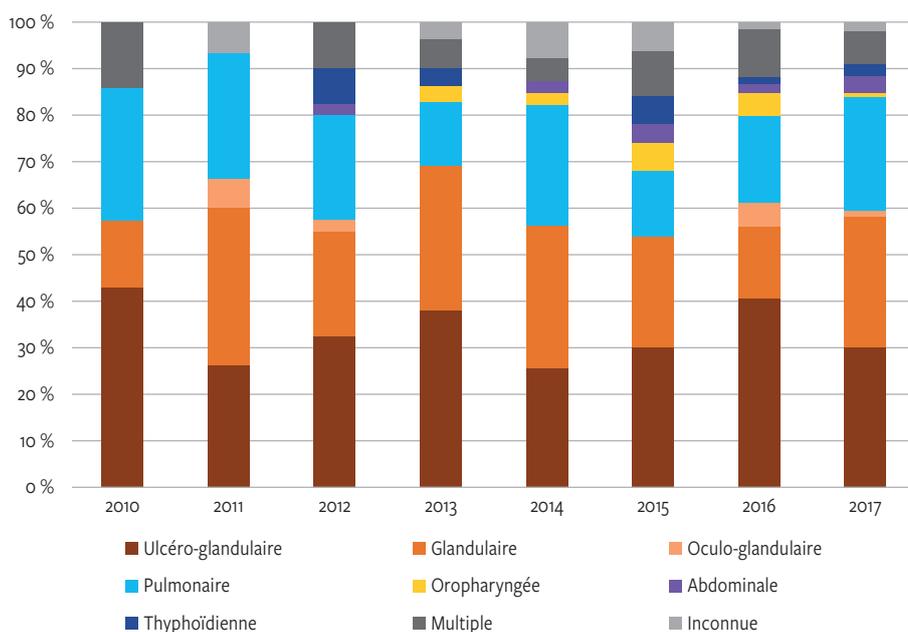
L'examen clinique est sans particularités. Les examens de laboratoire sont dans la norme, hormis une CRP légèrement élevée (28 mg/l). Le CT-scan thoracique effectué à l'admission montre une condensation sous-pleurale du lobe inférieur gauche avec un contingent nécrotique, ainsi que des adénopathies médiastino-hilaires à gauche; ces lésions sont en péjoration par rapport à un CT-scan effectué 12 jours auparavant (figure 4). On procède à une biopsie transthoracique de la lésion, qui s'avère infructueuse, avec absence de matériel à l'aspiration. Un bilan sérologique exclut une fièvre Q et une bartonellose. La sérologie pour *F. tularensis* revient en revanche positive en IgG (191 U/ml) et IgM (209 U/ml), ce qui parle en faveur d'une tularémie aiguë. Un traitement de ciprofloxacine per os (750 mg/12 heures) a été administré pendant 21 jours, avec une évolution favorable.

DISCUSSION

Ces deux cas illustrent bien le tableau clinique de la tularémie pulmonaire, qui peut prendre l'aspect d'une pneumonie atypique ne répondant pas au traitement de bêta-lactamines ou mimer une tuberculose par une évolution subaiguë avec fièvre, sudations et perte pondérale. Bien que la tularémie doive être suspectée devant toute notion avérée d'exposition animale, celle-ci peut être absente à l'anamnèse (comme ce fut le cas pour le premier patient), notamment dans les formes pulmonaires où la transmission se fait par aérosols. Nous proposons ci-après un résumé des caractéristiques de la tularémie pulmonaire, ainsi que de son approche diagnostique et thérapeutique.

FIG 2 Formes cliniques de tularémie rapportées en Suisse

Tularémie: formes évolutives des cas déclarés entre 2010 et 2017



(Source: Bulletin OFSP 18/2018, avec autorisation).

FIG 3 CT-scan thoracique du cas clinique n° 1

Atteinte parenchymateuse à prédominance sous-pleurale du lobe moyen (flèches oranges) avec contingent nécrotique (flèche jaune) en fenêtre médiastinale (a) et parenchymateuse pulmonaire (b), associée à une adénopathie hilare droite non nécrotique (flèche bleue).

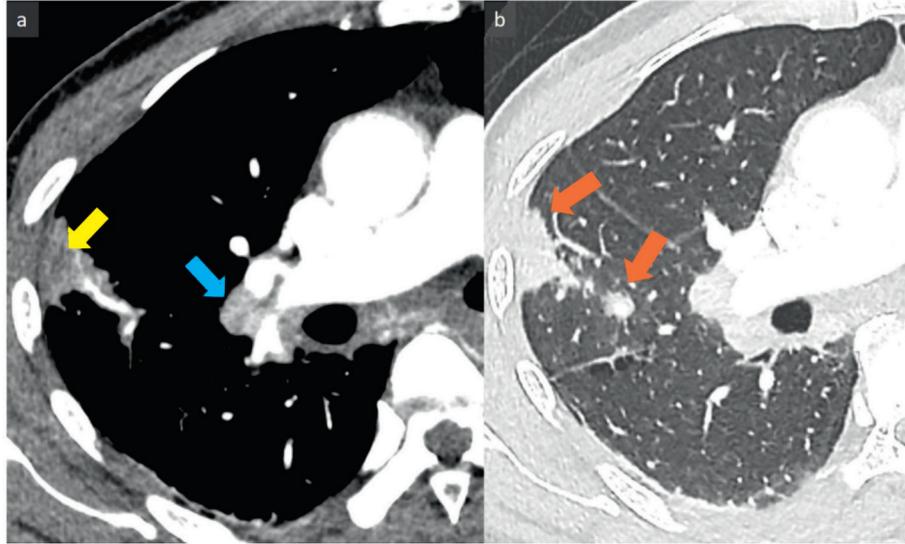
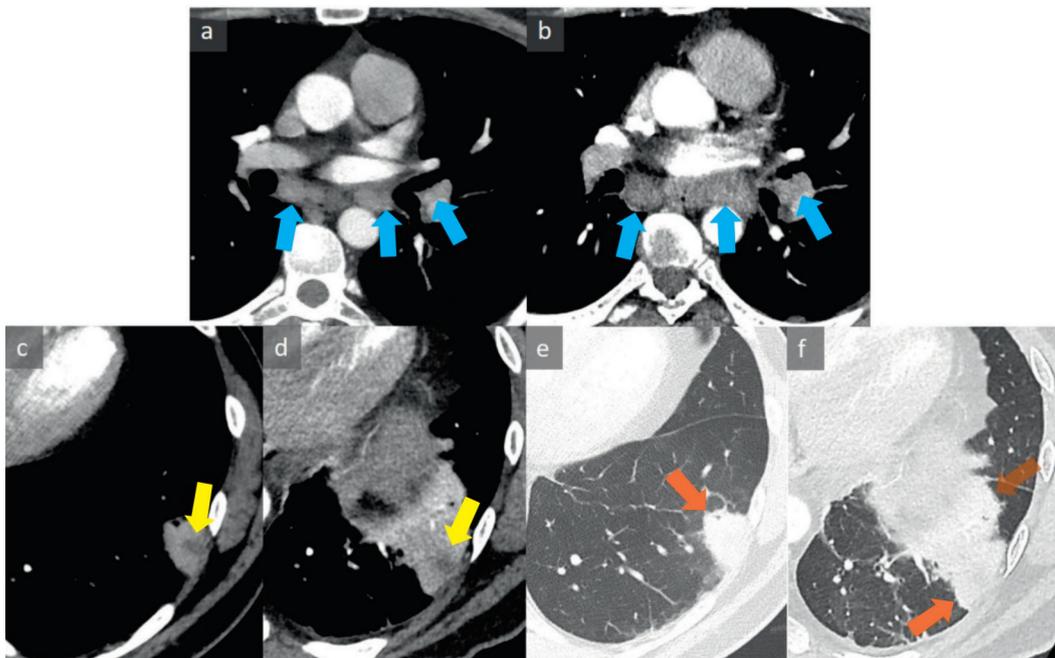


FIG 4 CT-scan thoracique du cas clinique n° 2

Majoration de taille rapide entre J0 (a, c et e) et J12 (b, d et f) d'adénopathies hilaires et médiastinales paracœsophagiennes (flèches bleues en a et b), et de l'atteinte parenchymateuse sous-pleurale du lobe inférieur gauche en fenêtres médiastinale (c et d) et parenchymateuse pulmonaire (flèches oranges en e et f). Noter la composante nécrotique en fenêtre médiastinale (flèches jaunes en c et d).



Source et mode d'acquisition

La source de l'infection n'est pas toujours claire. Les animaux classiquement infectés (rongeurs, lagomorphes) ne semblent pas servir de réservoir à long terme, car ils meurent en général de la maladie ou alors parviennent à l'éradiquer.^{1,2} D'autres animaux, tels que les moutons, les chats et les chiens domestiques, pourraient être à l'origine d'un portage asymptomatique

et d'une excrétion chronique.¹⁻⁴ Par ailleurs, *F. tularensis* est capable de survivre longtemps dans l'environnement, notamment dans les sols humides et dans l'eau douce.^{1,2} Des clusters de tularémie pulmonaire ont été rapportés en Amérique du Nord (Massachusetts) et en Europe (Finlande, Suède, France, Espagne).³⁻⁸ Bien que les réservoirs de ces clusters n'aient pu être clairement identifiés, un possible rôle de certaines activités de jardinage (tonte de gazon, taillage de

haies), du travail à la ferme, de l'exposition à du foin contaminé ou à des chiens domestiques a été suspecté.^{4,6-9}

Manifestations cliniques

La tularémie pulmonaire peut être primaire, acquise par inhalation, ou secondaire à une dissémination hématogène.^{2,10} Il est important de relever que la pathogénèse, le tableau clinique et surtout la sévérité de la tularémie pulmonaire diffèrent considérablement selon les sous-espèces de *F. tularensis* et la localisation géographique. Avec le type A (*F. tularensis* ssp. *tularensis*), prédominant en Amérique du Nord, la pneumonie est en générale secondaire à une tularémie typhoïdique (40 à 80% des cas), avec des signes systémiques sévères, tels que fièvre élevée, céphalées, myalgies et symptômes digestifs, qui peuvent précéder de quelques jours à semaines l'apparition des symptômes respiratoires.^{2,10} Son évolution est parfois fulminante et le taux de mortalité élevé en l'absence de traitement.^{2,10} Plus rarement, elle peut être secondaire à une forme ulcéro-glandulaire (15 à 30%).^{2,10}

Avec le type B (*F. tularensis* ssp. *holarctica*), prévalant en Europe, les atteintes pulmonaires sont surtout primaires sur inhalation (rarement secondaires à partir de formes ulcéro-glandulaires).² Elles sont légères à modérées dans les deux tiers des cas, avec une évolution subaiguë et un pronostic favorable, souvent même en l'absence de traitement.^{1-3,7} Les symptômes sont typiquement une fièvre prolongée avec une toux plutôt non productive, des douleurs pleurétiques, une asthénie, des sudations et une perte pondérale.^{1-3,7} Il y a peu d'anomalies de laboratoire, avec des taux de leucocytes qui peuvent être dans la norme et une CRP souvent peu élevée.¹¹

L'aspect radiologique de la tularémie pulmonaire est très variable. Les infiltrats unilobaires ou multilobaires peuvent être associés à un épanchement pleural dans 20 à 30% des cas.^{2,3,9,10,12} Des empyèmes nécessitant une chirurgie de décortication ont été décrits surtout avec le type A.¹² Les adénopathies hilaires et médiastinales sont fréquentes (30 à 45%) et devraient faire évoquer le diagnostic de tularémie.^{2,10}

Diagnostic

Le diagnostic de tularémie repose sur trois approches: la culture, la PCR et la sérologie. La culture est lente (2 à 4 jours) et fastidieuse; la bactérie peut cependant être isolée sur les géloses au sang de type «chocolat» ou sur des milieux enrichis en cystéine utilisés pour la détection des *Legionella* spp. (par exemple: Buffered Charcoal Yeast Extract (BCYE)).^{13,14} La culture est peu utilisée en routine non seulement en raison de sa faible sensibilité, mais surtout à cause du risque de contamination par aérosols pour le personnel de laboratoire. En effet, *F. tularensis* est un micro-organisme du groupe 3 du fait de sa contagiosité élevée. Toute suspicion de tularémie doit être signalée au laboratoire de microbiologie. Les géloses doivent être scellées pendant l'incubation et transférées en laboratoire de niveau de sécurité biologique 3 (BSL-3) pour toute manipulation si une croissance de colonies est détectée. La culture de la bactérie dans le but d'effectuer un antibiogramme n'est pas recommandée en routine du fait de l'absence de résistances acquises documentées pour les principaux

antibiotiques usités et du manque de corrélation entre sensibilité in vitro et réponse clinique.¹

La sérologie reste la méthode diagnostique de référence avec diverses méthodes (agglutination, immunofluorescence indirecte, ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), Western blot). La documentation d'une séroconversion ou d'une augmentation des titres d'un facteur 4 entre les échantillons de plasma prélevés en phases aiguë et convalescente (à 2-3 semaines d'intervalle) permet de confirmer le diagnostic.^{1,13,14} Cependant, la sérologie est peu utile dans la phase précoce de la maladie en raison de sa faible sensibilité durant les deux premières semaines de symptômes.^{1,13,14}

En phase aiguë, la PCR apparaît aujourd'hui comme la méthode la plus sensible et la plus rapide pour le diagnostic de la tularémie. Par ailleurs, pour les raisons de biosécurité indiquées ci-dessus, elle doit être privilégiée à la culture. La sensibilité globale de la PCR est estimée à 70-80% mais on ne dispose pas de données spécifiques pour les divers types d'échantillons respiratoires dans la tularémie pulmonaire.¹⁴ La PCR devrait être effectuée sur un prélèvement profond obtenu par bronchoscopie (aspiration bronchique) ou par ponction de la lésion (biopsie de poumon ou de ganglion) pour un meilleur rendement. Cela implique une approche diagnostique invasive qui n'est pas toujours souhaitable selon le contexte. En l'absence de kits PCR commerciaux disponibles, les échantillons peuvent être envoyés dans des laboratoires de référence. La PCR spécifique pour *F. tularensis* cible en général le gène *FopA*.¹⁵

Traitement

S'agissant d'une bactérie intracellulaire productrice de bêta-lactamases, *F. tularensis* est naturellement résistante aux bêtalactamines.^{1,14} Les macrolides ont une activité variable (selon le sous-type) et sont considérés comme peu efficaces.^{1,14} Les aminoglycosides (streptomycine ou gentamicine) sont en général réservés aux formes sévères.^{1,14} Pour les formes légères à modérées, les fluoroquinolones (ciprofloxacine) sont la première ligne de traitement.^{1,14} La doxycycline est une alternative, bien que l'on ait observé un taux de récidence de la maladie un peu plus élevé en comparaison avec les fluoroquinolones.¹⁶ Le délai entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement semble être le principal facteur de risque de mauvaise réponse ou de rechute de la maladie.¹⁶ La durée de traitement recommandée est en général de 2 à 3 semaines.¹

CONCLUSION

F. tularensis est une cause de pneumonie communautaire probablement sous-estimée en Suisse. Ces tularémies pulmonaires se caractérisent par une évolution subaiguë, associée à des symptômes généraux tels que fièvre, sudations et perte pondérale. Les anomalies parenchymateuses pulmonaires ne sont pas spécifiques à l'imagerie, malgré la fréquence des adénopathies hilaires ou médiastinales. Une pneumonie atypique ou une tuberculose sont souvent évoquées en premier lieu. Bien que suggestive d'une tularémie, une exposition directe à des animaux n'est pas toujours relevée à l'anamnèse.

Le diagnostic peut être fait par sérologie (à répéter à 2-3 semaines d'intervalle) ou par PCR si l'on dispose de prélèvements respiratoires de bonne qualité. En cas de suspicion de tularémie, un traitement empirique de pneumonies atypiques par une fluoroquinolone ou la doxycycline est efficace. Les macrolides ne sont en revanche pas recommandés en raison de leur activité variable.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- La tularémie pulmonaire est une maladie endémique en Suisse
- Du fait de son acquisition par inhalation, le contact direct avec des animaux n'est pas toujours évident à l'anamnèse
- Son évolution est souvent subaiguë, avec des symptômes et des images radiologiques qui peuvent faire évoquer en premier lieu une tuberculose
- Le diagnostic se fait par sérologie et/ou par PCR spécifique pour *Francisella tularensis* sur un échantillon respiratoire ou une biopsie pulmonaire

- 1 **Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: Clinical Aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 2016;16:113-24. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00355-2.
- 2 Tarnvik A, Berglund L. Tularaemia. *Eur Respir J* 2003;21:361-73. DOI: 10.1183/09031936.03.00088903.
- 3 Bellido-Casado J, Perez-Castrillon JL, Bachiller-Luque P, et al. Report on Five Cases of Tularaemic Pneumonia in a Tularaemia Outbreak in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:218-20. DOI: 10.1007/s100960050462.
- 4 Eliasson H, Lindback J, Nuorti JP, et al. The 2000 Tularaemia Outbreak: A Case-Control Study of Risk Factors in Disease-Endemic and Emergent Areas, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2002;8:956-60. DOI: 10.3201/eid0809.020051.
- 5 Dahlstrand S, Ringertz O, Zetterberg B. Airborne Tularaemia in Sweden. *Scand J Infect Dis* 1971;3:7-16. DOI: 10.3109/inf.1971.3.issue-1.02.
- 6 Feldman KA, Ensore RE, Lathrop SL, et al. An Outbreak of Primary Pneumonic Tularaemia on Martha's Vineyard. *N Engl J Med* 2001;345:1601-6. DOI: 10.1056/NEJMoa011374.
- 7 Siret V, Barataud D, Prat M, et al. An Outbreak of Airborne Tularaemia in France, August 2004. *Euro Surveill* 2006;11:3-4. DOI: 10.2807/esm.11.02.00598-en.
- 8 Syrjala H, Kujala P, Myllyla V, Salmi-nen A. Airborne Transmission of Tularaemia in Farmers. *Scand J Infect Dis* 1985;17:371-5. DOI: 10.3109/13813458509058777.
- 9 Matyas BT, Nieder HS, Telford SR, 3rd. Pneumonic Tularaemia on Martha's Vineyard: Clinical, Epidemiologic, and Ecological Characteristics. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:351-77. DOI: 10.1196/annals.1409.013.
- 10 *Thomas LD, Schaffner W. Tularaemia Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24:43-55. DOI: 10.1016/j.idc.2009.10.012.
- 11 Syrjala H. Peripheral Blood Leukocyte Counts, Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein in Tularaemia Caused by the Type B Strain of *Francisella tularensis*. *Infection* 1986;14:51-4. DOI: 10.1007/BF01644441.
- 12 Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, et al. Clinical Recognition and Management of Tularaemia in Missouri: A Retrospective Records Review of 121 Cases. *Clin Infect Dis* 2012;55:1283-90. DOI: 10.1093/cid/cis706.
- 13 Hepburn MJ, Simpson AJ. Tularaemia: Current Diagnosis and Treatment Options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2008;6:231-40. DOI: 10.1586/14787210.6.2.231.
- 14 *Tarnvik A, Chu MC. New Approaches to Diagnosis and Therapy of Tularaemia. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1105:378-404. DOI: 10.1196/annals.1409.017.
- 15 Greub G, Sahli R, Brouillet R, Jatou K. Ten Years of R&D and Full Automation in Molecular Diagnosis. *Future Microbiol* 2016;11:403-25. DOI: 10.2217/fmb.15.152.
- 16 Meric M, Willke A, Finke EJ, et al. Evaluation of Clinical, Laboratory, and Therapeutic Features of 145 Tularaemia Cases: The Role of Quinolones in Oropharyngeal Tularaemia. *APMIS* 2008;116:66-73. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2008.00901.x.

* à lire
** à lire absolument