

# La tularémie : situation en France, problématiques et risques en santé publique

## *Tularemia: situation in France, issues and public health risk*

Par Josée VAISSAIRE<sup>(1)</sup>, Christiane MENDY<sup>(1)</sup>, Claudine LE DOUJET<sup>(1)</sup>, Nora MADANI<sup>(1)</sup>,  
Alain LE COUSTUMIER<sup>(2)</sup>, Marie-Eve TERRIER<sup>(3)</sup>, Jean-Roch GAILLET<sup>(4)</sup>  
(communication présentée le 3 février 2005)

### RÉSUMÉ

Il s'agit d'une étude rétrospective de foyers animaux de la tularémie et des cas de contamination humaine recensés en France entre 1999 et 2004.

Depuis 1999, environ 20 à 60 foyers sont identifiés chaque année chez des lièvres, dans 19 à 34 départements français. Les cas humains se déclarent souvent dans les régions où sont détectés les cas animaux, mais pas toujours.

Plusieurs raisons sont à l'origine de la présence de la maladie sur le territoire, de sa sous-estimation chez les animaux, et vraisemblablement aussi chez l'homme, et de sa pérennité. La maladie est généralement mal connue, sauf chez les chasseurs qui en sont informés. Elle se présente sous de multiples formes chez l'homme et peut occasionner des troubles assez graves. Le diagnostic clinique peut être difficile, à cause des symptômes relativement peu spécifiques. Le lièvre n'est pas la seule espèce animale en cause, il n'est qu'un révélateur d'un foyer de la maladie. Plusieurs autres espèces y sont sensibles et constituent des réservoirs d'infection, certaines jouant également un rôle de vecteur.

Il faudrait élargir la recherche de la tularémie à d'autres espèces de la faune sauvage, mais aussi à certaines espèces domestiques. Chez l'homme, cette maladie potentiellement grave devrait faire l'objet d'une recherche systématique face à certains symptômes cliniques. Plusieurs facteurs épidémiologiques sont rappelés. Par ailleurs, *Francisella tularensis* faisant partie des agents du bioterrorisme, il est essentiel que les cliniciens et les biologistes apprennent à reconnaître cette bactérie et exercent une certaine vigilance. La tularémie ne fait plus partie des Maladies Légalement Contagieuses en médecine vétérinaire depuis 1996. Elle est à déclaration obligatoire en santé humaine depuis 2002.

**Mots-clés :** tularémie, *Francisella tularensis*, épidémiologie, animal, lièvre, homme.

(1) 1 AFSSA / Lerpaz, 23, Avenue du Général de Gaulle, BP 67, F-94703 Maisons-Alfort Cedex, France.

(2) Centre Hospitalier, Service de Biologie, BP 269, 46005 Cahors Cedex 9, France.

(3) AFSSA/ Lerpaz, Domaine de Pixérécourt, BP9, 54220 Malzéville.

(4) ONCFS, Unité sanitaire de la Faune, BP 20, 78612 Le Perray en Yveline

## SUMMARY

*This is a retrospective study on natural foci of tularemia in animals as well as human cases reported in France between 1999 and 2004.*

*Since 1999, approximately 20 to 60 animals foci of infection in hares are detected every year in 19 to 34 French departments. Human cases often occur in areas where animal foci have erupted, but not always. There are several reasons explaining the presence of this disease on French territory, its underestimation in animals, and probably in man, and its durability. The disease is generally poorly recognised, except amongst shooters who are aware of its existence. Several clinical forms are known in man, sometimes with severe symptoms. The diagnosis of tularemia can be difficult due to its non-specific clinical features. Tularemia is mostly described in hares but other species can be also affected, serving as reservoirs for the infection and sometimes acting as vectors as well. The animal population tested for tularemia should be widened to include other wild species, as well as some of our domestic animals. In man, this diagnosis should be considered in people presenting certain clinical signs. A background on epidemiological data is given. In addition, as Francisella tularensis is one of the bioterrorism agents, it is essential that clinicians and biologists recognise this bacteria and are aware of its dangers. Tularemia was removed from the list of Legally Contagious Disease in veterinary medicine in 1996. It has become a notifiable disease in human medicine in 2002.*

**Key words:** tularemia, Francisella tularensis, epidemiology, animal, hare, man.

### • INTRODUCTION

La tularémie est une zoonose contagieuse, inoculable, due à un fin coccobacille intracellulaire à Gram négatif *Francisella tularensis*. Elle atteint plus particulièrement les petits mammifères de la faune sauvage : rongeurs et lagomorphes (lièvres) qui présentent une septicémie le plus souvent mortelle. L'homme se contamine par contact avec des animaux infectés et de ce fait, la maladie a souvent été décrite comme une maladie des chasseurs, peut-être partiellement à tort. La transmission à l'homme, mais aussi entre espèces animales, peut se faire par la piqûre d'insectes hématophages ou par la morsure de tiques infectées. La maladie est régulièrement mise en évidence chez l'animal, chaque année en France, dans certaines régions où elle ne semblait pas poser de problèmes majeurs. Souvent ignorée chez l'homme sous certaines de ses formes, elle est considérée comme une zoonose mineure, voire anecdotique, affectant sporadiquement une population de chasseurs ou de ruraux. Elle n'est plus une maladie réputée légalement contagieuse en santé animale depuis 1996.

Depuis les événements de septembre-octobre 2001 aux États-Unis et la menace du bioterrorisme, cette maladie, dont l'agent est classé parmi ceux qui pourraient être utilisés, a pris une place importante et sa surveillance et sa détection sont devenues nécessaires (BOSSI *et al.*, 2003 ; DENNIS *et al.*, 2001). La maladie est à déclaration obligatoire en santé humaine depuis 2002. Un Centre National de Référence (CNR) a été créé à la fin de l'année 2002, il doit permettre à la Direction Générale de la Santé (DGS) et à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) de mieux appréhender l'importance de la maladie naturelle en santé humaine et indirectement en santé animale, de bien connaître son existence, ses différentes formes, les zones à risque, et de pouvoir détecter rapidement tout cas ou ensemble de cas qui paraîtrait suspect. Il est nécessaire pour cela de constituer des réseaux de surveillance, de former et d'informer.

Cette communication a pour but de faire un état sur la présence de la maladie en France et d'informer. Peut-être la réactivité est-elle différente de celle qui en faisait une maladie, entre autres, des lièvres, et des chasseurs seulement ?

### • RAPPELS HISTORIQUES

Cette maladie et son agent ont été étudiés de 1911 à 1924 par Mac Coy, Chapin, Lamb, Francis, Parker et Spencer en Californie, dans le comté de Tulare ; ils ont démontré que l'affection sévissait chez diverses espèces animales ainsi que chez l'homme. Peu à peu, elle fut découverte dans de nombreux pays de l'hémisphère Nord. Elle est diagnostiquée en France chez l'animal en 1946-1947, en Touraine, Franche-Comté, Côte-d'Or et Gironde (PAILLE, 1950), mais dès 1931-1932, plusieurs cas suspects sont décrits chez l'homme (VERGE et SAURAT, 1947).

Chez l'homme, les troubles observés, tant aux États-Unis qu'en Russie ou au Japon, ont intéressé les militaires dès les premiers cas avérés, car la maladie induit une importante asthénie, des adénopathies ou une pneumopathie en fonction des voies de contamination ; elle est incapacitante pendant deux à trois semaines, indépendamment des mortalités qu'elle peut provoquer suivant la virulence de la souche.

Depuis 2001 *F. tularensis* est considérée comme un des principaux agents bactériologiques du bioterrorisme (DENNIS, INGLESBY, HENDERSON, *et al.*, 2001 ; BOSSI, BAKA, TEGNELL *et al.*, 2003 ; VAISSAIRE, 2005).

### • RAPPELS BACTÉRIOLOGIQUES

*F. tularensis* est une bactérie intracellulaire, non sporulée, capsulée, aérobique, de pousse fastidieuse, exigeant des milieux riches complémentés en cystéine ou cystine. Il existe trois sous-espèces majeures :

- *F. tularensis* subsp. *tularensis*, la plus pathogène, se trouve en Amérique du Nord, elle a été signalée en Slovaquie en 1998 (GURYCOVA, 1998.) ;

- *F. tularensis* subsp. *holarctica*, moins pathogène, existe sur le continent Eurasiatique sous trois biotypes :

- le biotype I, sensible à l'érythromycine, glucose et maltose+, glycerol-, citrulline-uréidase- ;
- le biotype II, résistant à l'érythromycine, glucose et maltose+, glycerol-, citrulline-uréidase-,
- le biotype III, appelé biovar japonica, est sensible à l'érythromycine, glucose et maltose+, glycerol+, citrulline-uréidase-, il est principalement observé au Japon ;

- *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* se trouve sur le continent asiatique, sa pathogénicité est identique à celle de la subsp. *holarctica* (EUZEBY).

En France, l'ensemble des souches est du biotype I, moins pathogène que le biotype II, identifié au nord de l'Europe et en Scandinavie (VAISSAIRE, 2001 ; VAISSAIRE, 2005).

#### • ESPÈCES

En France, les rongeurs (campagnols, écureuils, rats d'eau, rats taupiers, ragondins, hamsters) et les lagomorphes (lièvres) sont sensibles à la maladie et/ou porteurs excréteurs. Les lapins de garenne sont moins sensibles, mais peuvent être porteurs excréteurs. (VAISSAIRE et DUFRENE, 1996 ; VAISSAIRE *et al.*, 2005)

Les carnivores domestiques et sauvages (chats, chiens, renards...) sont souvent porteurs dès lors que les rongeurs constituent le produit de leur chasse, mais ils sont rarement malades, ainsi que les sangliers et certains herbivores domestiques et sauvages (VERGE et SAURAT, 1947 ; PETERSEN, SCHRIEFER, CARTER *et al.*, 2004). Les primates sont sensibles.

Certains oiseaux (perdreux, gélinotte, tétaras, grand-duc, goéland) sont reconnus comme pouvant être atteints et porteurs excréteurs (VERGE et SAURAT, 1947).

Les arthropodes contaminés peuvent être des vecteurs actifs dans la transmission de la maladie. Ils jouent un rôle dans le cycle terrestre de cette affection (WILHELM *et al.*, 1997). Les amphibiens, les crustacés et les protozoaires joueraient un rôle comme réservoirs de la bactérie et dans le cycle aquatique de la maladie, qui est encore très mal connu (ANDA *et al.*, 2001 ; ABD *et al.*, 2003).

En Amérique du Nord, les souches très virulentes de *F. tularensis* subsp. *tularensis*, peuvent provoquer, de surcroît, la maladie chez les ovins et les carnivores domestiques.

#### • MODES DE CONTAMINATION

La voie **cutanée** est la voie de contamination la plus fréquente. Le germe pénètre à la faveur de coupures, piqûres, écorchures, érosions minimales et même à travers la peau saine. Peu de bactéries sont nécessaires, de 10-50 à 100-1000 suivant les souches de *F. tularensis*.

La voie **respiratoire** est plus rare, et certainement sous-estimée ; elle peut être utilisée dans le cadre du bioterrorisme, d'autant que peu de bactéries sont nécessaires, là encore, pour provoquer la maladie chez l'homme (DENNIS, INGLESBY, HENDERSON *et al.*, 2001 ; BOSSI, BAKA, TEGNELL *et al.*, 2003 ; CLEVELAND et GELFAND, 2004).

La voie **orale** est possible par ingestion d'eau contaminée ou d'aliments contaminés crus ou mal cuits ; environ cent millions de bactéries sont nécessaires pour une contamination (CLEVELAND et GELFAND, 2004).

Enfin la voie **conjonctivale** peut se produire après le frottement des paupières avec des mains contaminées.

#### • SYMPTÔMES

Chez les animaux sensibles, après une période d'incubation de 2 à 15 jours, l'affection se présente généralement sous une forme aiguë septicémique avec une évolution vers la mort en 2 à 5 jours. Des formes à localisations digestive, hépatique, pulmonaire ou génitale peuvent être observées, accompagnées d'un amaigrissement marqué conduisant à la mort en une à deux semaines (VERGE et SAURAT, 1947 ; MORNER, SANDSTROM, MATTSSON, 1988 ; VAISSAIRE, DUFRENE, 1996 ; VAISSAIRE, 2001).

Chez l'homme, la symptomatologie est fonction de l'exposition et de l'importance de la contamination. L'incubation est de 2 à 15 jours, en moyenne de 3 à 7 jours. Un épisode fébrile avec une fièvre ondulante et des suees apparaît, accompagné d'une forte asthénie.

Les formes ulcéroganglionnaire ou ganglionnaire sont les plus fréquentes, avec apparition d'une adénopathie régionale suivie d'abcédation et de fistulisation. Elles peuvent s'accompagner d'éruptions cutanées sous forme de plaques d'érythème sur le ou les membres atteints.

On peut observer des formes moins classiques qu'il est nécessaire de connaître car elles existent en France :

**La forme oropharyngée** : il s'agit d'une angine accompagnée d'une inflammation de la muqueuse buccale avec des érosions et des sensations de sécheresse ou de brûlure de la cavité buccale, une adénopathie satellite peut se développer.

**La forme pulmonaire primaire** est rarement observée, vraisemblablement mal diagnostiquée ; ses symptômes d'allure grippale se confondent avec d'autres syndromes. Elle peut se manifester à la suite de travaux agricoles, forestiers ou de jardinage, créant des aérosols de poussière à partir de supports contaminés (foin, paille, herbe, bois, terre, eau...) ou lors de la promiscuité avec des animaux porteurs/excréteurs, malades ou avec leurs cadavres. Une toux sèche, de la dyspnée, des douleurs thoraciques peuvent être observées, ainsi qu'une pleurésie. Une pneumonie franche uni- ou bilatérale avec adénopathies peut s'observer, accompagnée quelquefois de détresse respiratoire. À ce stade, la maladie peut être mortelle. Cette forme primaire fait de la bactérie un agent de bioterrorisme important. Des formes secondaires peuvent être observées après des formes ulcéroganglionnaires (DENNIS, INGLESBY, HENDERSON, *et al.* 2001).

**La forme typhoïde**, rare mais sévère, s'observe après l'ingestion d'aliments ou d'eau contaminés, elle s'accompagne de troubles généraux, de signes de gastroentérite et de toxémie, de lésions ulcéreuses du tube digestif et d'adénopathies cervicales, pharyngées ou mésentériques (BOSSI *et al.*, 2003 ; CLEVELAND et GELFAND, 2004 ; VAISSAIRE, 2005).

**Des formes atypiques** graves consistent en des endocardites, des méningites, des péritonites, des hépatites, des insuffisances rénales aiguës.

L'affection est souvent traînante même sous antibiothérapie ciblée. La convalescence est lente et peut durer plusieurs semaines.

### • MATÉRIELS ET MÉTHODES

Les cas animaux ont été détectés avec le concours des fédérations de chasseurs, des agents de l'ONCFS (Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage) qui effectuent le ramassage des lièvres morts sur le territoire des communes en France. L'isolement de la bactérie a été réalisée presque exclusivement sur les lièvres. Les prélèvements sont traités par les laboratoires d'analyses vétérinaires départementaux (LVD ou LDA) adhérant au réseau SAGIR (Surveillance sanitaire de la faune sauvage) qui dépend de l'ONCFS. L'AFSSA/Lerpas de Malzéville rassemble les résultats ayant trait aux maladies du gibier et fait une synthèse d'ensemble. Notre laboratoire reçoit les souches pour confirmation et des prélèvements pour la recherche de l'affection dans le cadre de son activité de Laboratoire National de Référence (LNR) en santé animale.

Les cas humains ont été détectés soit par des médecins généralistes, soit par les services de maladies infectieuses ou par les services de microbiologie des centres hospitaliers. Nous avons reçu des souches dès fin 2002 ou des prélèvements d'origine humaine à partir de 2004, dans le cadre de notre activité Centre National de Référence (CNR) en santé humaine.

Pour les suspicions de cas humains ainsi que pour les cas animaux, les souches ou les prélèvements nous ont été envoyés, accompagnés d'une fiche de renseignements. Notre laboratoire a confirmé ou infirmé, en effectuant des examens bactériologiques, d'identification biochimique et de biologie moléculaire par amplification génique (PCR), la présence de *F. tularensis*. Les premiers typages sont effectués. L'agglutination des souches par un sérum spécifique (Becton-Dickinson :240939) est pratiquée.

La sensibilité aux antibiotiques a été recherchée en pratiquant des antibiogrammes par la méthode de diffusion de disques antibiotiques sur gélose Mueller-Hinton au sang cuit, additionnée de Polyvitex, à des fins thérapeutiques mais aussi épidémiologiques (test à l'érythromycine pour différencier les biotypes I et II de *F. tularensis subsp. holarctica*).

Le diagnostic est basé sur la mise en culture sur milieux spécifiques à base de gélose chocolat cystéiné (gélose chocolat PVS Biorad, 63934, et gélose de Francis) en aérobiose à 37° C pendant 48 h à 6 jours, et nécessite des prélèvements frais. *F. tularensis* est oxydase -, catalase + faible, l'identification biochi-

mique peut être faite sur mini-gamme API NH (BioMérieux). Le diagnostic est complété par l'amplification génique *in vitro* (PCR - gène codant pour la lipoprotéine 17kDa) en simple ou en double amplification faite sur souche ou sur organe. Cette technique est développée dans notre laboratoire depuis 2001 (PERUCHON, 2001), elle donne de bons résultats sur les prélèvements frais, sur les organes d'animaux prélevés tardivement après leur mort ou mal conservés, ainsi que sur les biopsies ganglionnaires d'origine humaine, effectuées après des traitements antibiotiques de plusieurs semaines.

En médecine humaine, lors de suspicions, et particulièrement pour les formes rares ou atypiques, difficiles à diagnostiquer, les examens sérologiques sont primordiaux pour confirmer l'affection. Ils ont été effectués par le Laboratoire, associé au CNR, du Centre hospitalier de Cahors. Dans cette étude, nous ne mentionnerons en sérologie que les cas pour lesquels nous avons reçu des prélèvements pour bactériologie et PCR. La méthode employée est la séroagglutination sur lame et en tube, à l'aide d'antigènes commercialisés par Difco et Bioveta.

### • RÉSULTATS

Deux cent cinquante deux cas ont été répertoriés de 1999 à fin 2004 qui se répartissent ainsi :

- deux cent vingt neuf cas animaux diagnostiqués pendant toute cette période ;
- vingt trois cas humains qui ont fait l'objet d'analyses de fin 2002 à fin 2004, deux années pendant lesquelles le laboratoire a été aussi CNR avec le Laboratoire associé du Centre hospitalier (CH) de l'hôpital de Cahors, responsable des examens sérologiques humains.

Les cas animaux sont trouvés essentiellement chez le lièvre (224), trois chez le lapin de garenne et deux chez des primates de parc zoologique. La forme clinique observée chez les lagomorphes a été essentiellement une septicémie. Chez les primates, il s'agissait de formes respiratoires avec pneumonies, pleurésies, ayant entraîné la mort par septicémie terminale. Ces cas sont répartis dans 34 départements et dans plus de 200 communes. Cent soixante dix d'entre eux ont été mis en évidence dans 19 départements seulement, ce qui montre une plus grande fréquence de la maladie dans des aires géographiques bien déterminées, particulièrement dans les zones humides : Sologne, Touraine, Indre, Poitou-Charentes, Champagne, Nord-Pas-de-Calais, Franche-Comté, Alsace, Ain. Chaque année, elle réapparaît dans ces zones (figure 1), quelquefois dans les mêmes communes.

Pendant la période de l'étude, environ 20 à 60 foyers sont identifiés chaque année chez des lièvres (figure 2). La proportion de résultats positifs en fonction du nombre de prélèvements reçus est sensiblement identique en 1999 et 2000. On note un repli des cas en 2001 malgré un nombre de prélèvements reçus, à peu près identique aux années précédentes. En 2002, on observe une augmentation des animaux atteints alors que le nombre de prélèvements reçus et celui des laboratoires expéditeurs ont baissé, ce qui est en faveur de cas plus nombreux dans certaines régions.



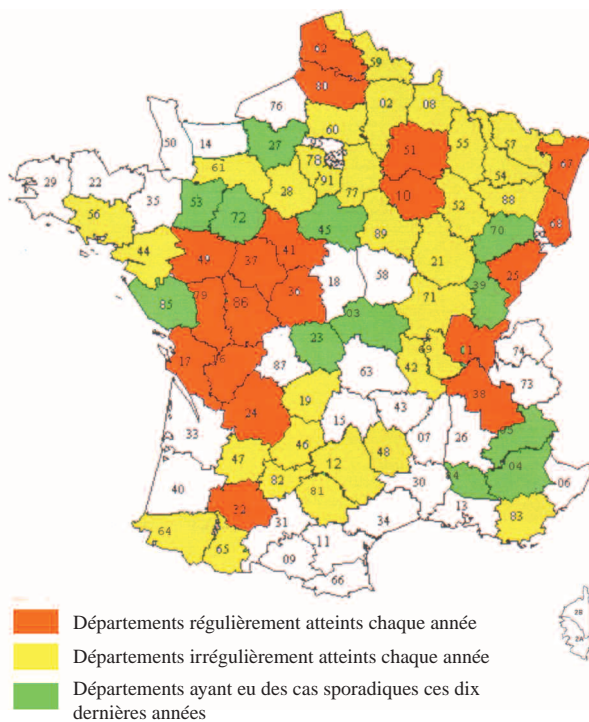


Figure 1 : Tularémie : situation des foyers en France (1999 à 2004)

En 2003 et 2004, l'application du diagnostic par amplification génique sur des prélèvements inexploitable auparavant car trop tardifs ou mal conservés, a permis de mettre en évidence respectivement 7 et 15 cas supplémentaires, soit 16,6 % et 25 % de cas en plus. En 2004, la proportion de cas positifs par rapport au nombre de prélèvements reçus est cependant restée la même qu'en 1999-2000, voire légèrement inférieure et ce, malgré la détection par PCR et en dépit d'une participation accrue des laboratoires, suite à notre demande pour mieux cerner les problèmes en santé animale. Cette demande avait été faite suite à l'apparition de cas humains dans des zones où aucun foyer animal n'avait été trouvé. Un effort de mobilisation a été demandé aux laboratoires faisant partie du réseau SAGIR dans les régions où les cas humains avaient été trouvés. Nous souhaitons aussi pouvoir mieux détecter les cas humains et les prévenir en informant notre réseau de cliniciens et de laboratoires hospitaliers dans les zones où les cas animaux étaient les plus nombreux.

Chez l'homme, nous avons confirmé 23 cas chez des patients. Ils se situent en général dans les régions où les foyers animaux sont les plus nombreux : Poitou-Charentes, Touraine, Sologne, Indre, Champagne. Il s'agit de cas isolés et de formes ulcéroganglionnaires ou ganglionnaires pour 6 cas après contact direct ou indirect avec un animal contaminé ou après piqûres par des vecteurs. Ils ont conduit à des visites hospitalières ou à une hospitalisation, c'est pour cela que des prélèvements nous sont parvenus. Ils se sont accompagnés d'apparition de plaques d'érythème cutané sur le membre atteint dans deux observations, ce qui est important à signaler car ces symptômes sont assez peu décrits. Des contacts avec des sangliers ou des oiseaux ont été signalés pour quelques cas.

Des formes plus rares ont été observées : 15 personnes réunies pour quelques jours dans une maison au bord d'un

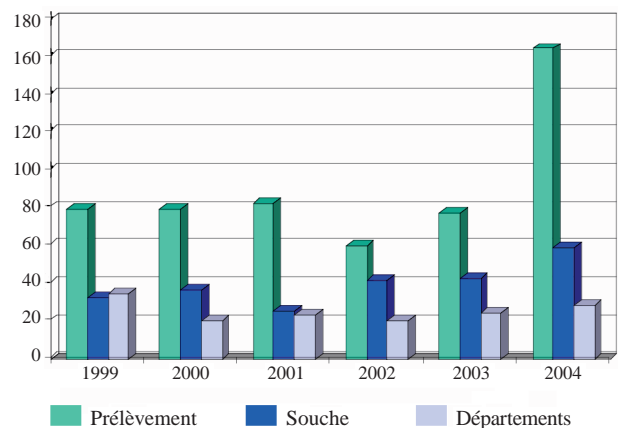


Figure 2 : Nombre de prélèvements et de souches reçus de 1999 à 2004. Nombre de laboratoires départementaux. (envois de prélèvements).

cours d'eau (ancien moulin) en Vendée ont présenté huit à dix jours après une forme respiratoire, avec un syndrome pseudo-grippal, associée pour certaines à une forme typhoïde. L'affection semble avoir été contractée en plein été après une journée d'activité extérieure autour du moulin (rangement d'un tas de bois, utilisation d'un four à pain), l'utilisation de l'eau d'une citerne, et la promiscuité avec des carnivores domestiques (plusieurs chiens et chats) chasseurs de rongeurs et de jeunes lagomorphes. Aucune n'a été hospitalisée. L'affection a été diagnostiquée par examens sérologiques un mois après. Des prélèvements animaux et de l'environnement nous sont parvenus un mois et demi à deux mois après et se sont avérés négatifs sauf pour un sérum de chien trouvé positif. L'origine de la contamination n'est pas encore complètement connue, mais les carnivores domestiques sont suspectés (SIRET V *et al.*, 2005 ; SIRET V *et al.*, 2006). Le département se situe en Pays de la Loire, limite du Poitou-Charentes, dans une zone endémique, mais aucun cas animal récent et proche n'avait été détecté en 2004.

La forme oropharyngée a été diagnostiquée chez deux patients : l'un avait mâchonné de l'herbe cueillie dans son jardin potager envahi par des lapins de garenne, l'autre avait caressé un lapin de garenne trouvé dans un jardin et porté les mains à sa bouche.

Des cas humains ont été décelés dans des zones où aucun cas animal n'avait été rapporté jusqu'alors : Loire, Tarn, Val-d'Oise. Il s'agit de deux cas de forme ulcéroganglionnaire et des deux cas de forme oropharyngée, dont un avec bactériémie.

Pour l'ensemble de ces cas, nous avons eu cinq souches d'origine humaine et quatre biopsies ganglionnaires positives en PCR. Une biopsie était associée à une souche. Pour les trois autres, les patients étaient sous antibiothérapie ciblée depuis deux à plusieurs semaines.

Toutes les souches isolées ou contrôlées sont des *F. tularensis* subsp. *holarctica* de biotype I (erythromycine sensible), le moins virulent.

Les antibiogrammes ont montré, avec une grande régularité, une sensibilité des souches à la streptomycine, gentamicine, erythromycine, ciprofloxacine, tétracycline, doxy-

cycline, minocycline, chloramphénicol et une résistance à la pénicilline, ampicilline, amoxicilline, piperacilline, cefalotine, cefuroxime, cefépime, méropénème, et lincomycine.

### • DISCUSSION

La maladie est bien présente en France. Elle sévit sous forme de foyers sporadiques. On peut considérer que certaines régions humides, très giboyeuses, sont des zones d'endémie où le risque pour l'homme est le plus important. Toutefois, les résultats de la recherche de l'agent causal peuvent être très variables d'une région à une autre. Le ramassage et la conservation des lièvres morts se font différemment en fonction des réseaux départementaux : les lièvres sont apportés directement et sans délai au laboratoire départemental d'analyses, ou congelés, stockés et transmis plus tardivement. Suivant la température extérieure et le délai entre la mort de l'animal et sa découverte, la mise en évidence de *Francisella* sera possible ou non. Il existe aussi des régions pour lesquelles nous ne possédons aucune information. Plusieurs causes sont possibles : le fonctionnement du réseau SAGIR est basé sur le volontariat ; tout dépend des possibilités et disponibilités des fédérations de chasseurs locales, de l'ONCFS, des laboratoires vétérinaires départementaux, de la diversité et de la densité de la faune régionale et de l'intérêt qu'elle suscite même auprès des collectivités locales. Tous ces facteurs influent sur la quantité et la qualité des prélèvements effectués et sur le fait que l'on puisse ou non avoir du matériel biologique ou des informations. Toutefois, si on compare les résultats obtenus lors de la dernière année de notre étude en 2004, à ceux des années précédentes, on obtient le même pourcentage de positifs malgré un nombre accru de prélèvements et une efficacité accrue apportée par la technique de PCR. Ceci s'explique par le fait que certains LVD-LDA nous ont envoyé pour contrôle, des prélèvements de lièvres sans suspicion particulière, pour vérifier la présence ou non de l'affection. C'est ainsi que nous avons reçu un nombre important de prélèvements de la région Poitou-Charentes, des départements des Deux-Sèvres et Vendée principalement, suite au problème des personnes touchées dans le moulin de Vendée, pour mieux cerner les cas animaux. On a pu constater que des cas supplémentaires chez le lièvre ont été trouvés de ce fait dans cette région. Néanmoins le nombre absolu de cas positifs a augmenté en 2004, grâce à une implication plus grande des intervenants et peut-être une prise de conscience du risque.

La surveillance est en outre ciblée sur le lièvre. Elle est peu effectuée chez le lapin de garenne réputé moins sensible, malgré nos demandes pour des raisons de coût, elle est ignorée chez les autres espèces, en particulier chez les rongeurs. D'autres espèces peuvent être atteintes, même si leur réceptivité est plus faible et si la maladie prend une forme inapparente : sangliers, carnivores domestiques ou sauvages, chevreuils éventuellement. Certaines de ces espèces se nourrissant de petits rongeurs ou les chassant, peuvent se

contaminer. Des oiseaux peuvent être sensibles ; les amphibiens, les crustacés et certains protozoaires peuvent être porteurs sains et favoriseraient la survie du germe dans un cycle aquatique. Ne pas prendre en considération ces différentes espèces constitue un autre facteur de risque.

Il est clair que le nombre de cas chez les animaux et chez l'homme est plus important en France que celui rapporté dans cette étude, la maladie n'est pas recherchée systématiquement dans la faune sauvage et les examens sérologiques ne sont pas systématiquement orientés vers cette affection devant un syndrome fébrile avec adénopathie ou un syndrome pseudo-grippal chez l'homme.

Le risque ne doit pas être minoré, car l'homme peut être en contact avec des animaux de la faune sauvage, malades ou porteurs, et des vecteurs, mais aussi en milieu rural ou péri-urbain avec un environnement contaminé par ces animaux (foin, herbe, gazon, tas de bois, eau, ...). Le désir de retour à la nature d'une population citadine n'est pas sans risque, et un certain nombre de précautions et d'informations sont nécessaires (PHILIPPON et VAISSAIRE, 2005). L'affection se traite bien chez l'homme par une antibiothérapie rapide, adaptée et administrée suffisamment longtemps (14 jours environ), à condition qu'elle soit diagnostiquée à temps et pour cela, l'anamnèse est primordiale. En effet, dans les formes ulcéro-ganglionnaires ou ganglionnaires, dès que les adénopathies apparaissent, la maladie continue à évoluer lentement vers l'abcédation et la fistulisation malgré une antibiothérapie ciblée. Les formes cliniques doivent être bien connues et le praticien doit penser à cette affection en milieu rural, après une anamnèse bien conduite. La forme respiratoire est certainement la plus difficile à détecter car elle ressemble à un syndrome pseudo-grippal. Elle doit être suspectée dès que des groupés ou non se déclarent, particulièrement en dehors des saisons classiques d'affections respiratoires. Les informations sur la maladie ne sont pas toujours disponibles dans certaines régions et le réseau sanitaire ignore son existence, ce qui constitue un facteur supplémentaire de risque pour l'homme.

Différentes équipes sont actuellement impliquées dans l'étude de la pathogénie de la maladie et dans celle de son agent, son développement intracellulaire, sa sensibilité aux antibiotiques et dans la mise au point de diagnostic rapide par PCR en temps réel, etc... Les souches de *Francisella* isolées sont l'objet d'études complémentaires avec des équipes internationales (JOHANSSON A *et al.*, 2004 ; FARLOW J, *et al.*, 2005) pour connaître les génotypes présents en France et les comparer à ceux présents dans les autres pays. Mais de nouvelles dispositions réglementaires ont placé l'agent de la tularémie dans les substances toxiques soumises à déclaration et à autorisation de transport données par l'AFSSAPS. Ces faits handicapent lourdement les envois de souches par les laboratoires qui doivent par ailleurs travailler sur ce germe en zone protégée de classe 3 sous Poste de Sécurité Microbiologique PSM de type II.

• CONCLUSION

La tularémie reste encore une maladie mal connue, alors qu'elle existe sur notre territoire. Son agent *F. tularensis* subsp. *holarctica* biotype I identifié en France est heureusement moins virulent que d'autres sous-espèces rencontrées dans d'autres pays, mais il provoque une affection qui peut être très grave en l'absence de traitement spécifique.

Le réservoir est essentiellement la faune sauvage. Sa surveillance est faite dans notre pays à partir du lièvre et non des autres espèces pour des raisons essentiellement économiques. Des enquêtes ponctuelles seraient nécessaires pour mieux connaître sa prévalence et son incidence chez diverses espèces animales.

La surveillance des vecteurs, problème actuel pour plusieurs zoonoses, est également importante.

Le retour à la nature de l'homme et le besoin de vivre à son contact ont favorisé des attitudes à risque : promiscuité avec des animaux de la faune sauvage qui deviennent familiers et qui

envahissent les abords des habitations. Les risques sont donc aussi dans les jardins potagers, les tas de bois, les mares, les étangs, voire les piscines, les remises et les abris où ces animaux trouvent nourriture, abreuvement, gîtes, et peuvent contaminer l'environnement, s'ils sont malades ou porteurs excréteurs. Enfin, les conditions économiques difficiles favorisent en milieu rural une vie en autarcie basée sur les produits du jardin et les ressources naturelles environnantes particulièrement les produits de la chasse.

En raison de tous ces faits, la tularémie, qui vient d'être classée sur la liste des Maladies animales à Déclaration Obligatoire (Décret 2006-179 du 17 février 2006), doit rester une maladie sous surveillance en France tant en médecine vétérinaire qu'en médecine humaine et les recherches devraient être accentuées pour aboutir à une meilleure connaissance de cette affection, de son épidémiologie et de son agent.

La vigilance s'impose donc pour tous les acteurs de la santé publique.

REMERCIEMENTS

Nous tenons à remercier particulièrement et bien vivement tous les responsables et technicien(nes) des laboratoires d'analyses vétérinaires départementaux, les médecins, les cliniciens et les biologistes des hôpitaux qui nous ont envoyé des prélèvements, des souches, ou les éléments d'enquêtes et grâce à qui cette étude a pu être réalisée.

BIBLIOGRAPHIE

- ABD H, JOHANSSON TH, GOLOV-LIOV I, SANDSTROM G, FORSMAN M (2003) Survival and growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*. *Appl. Environ. Microbiol.*, **69**, 600-606.
- ANDA P, SEGURA del POZO J, GARCIA JMD, ESCUDERO R, GARCIA PENA FJ, LOPEZ VELASCO MC, SELLEK RE, JIMENEZ CHILLARON MR, SANCHEZ SERRANO LP, MARTINEZ NAVARRO JF (2001) Waterborne outbreak of tularemia associated with crayfish fishing. *Emerging Infect. Dis.*, **7**, 575-582.
- BOSSI P, BAKA A, TEGNELL A, VAN LOOCK F, HENDRIKS J, WERNER A, MAIDHOF H, GOUVRAS G (2003) European guidelines for the clinical management of tularemia and bioterrorism-related tularemia; [www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)
- CLEVELAND KO, GELFAND MS (2004) Tularemia. In: WALLACE MR, TALAVER A F, BROWN RB, MYLONAKIS M, CUNHNA BA, editors, San Diego, 1-13. [www.emedecine.com](http://www.emedecine.com)
- DENNIS DT, INGLESBY TV, HENDERSON DA, BARTLETT JG, ASCHER MS, EITZEN E, FINE AD, FRIEDLANDER AM, HAUER J, LAYTON M, LILLIBRIDGE SR, MCDADE JE, OSTERHOLM MT, O'TOOLE T, PARKER G, PERL TM, RUSSEL PK, TONAT K; Working Group on Civilian Biodefense (2001) Tularemia as a Biological Weapon. *Medical and Public Health Management. JAMA*, **285**, 2763-2773.
- EUZEBY JP *Francisella*. In: *Dictionnaire de Bactériologie Vétérinaire*. [www.bacdico.net](http://www.bacdico.net)
- FARLOW J, WAGNER DM, DUKE-RICH M, STANLEY M, CHU M, KUBOTA K, PETERSEN J, KEIM P (2005) *Francisella tularensis* in the United States. *Emerg. Infect. Dis.*, **11**, 1835-1841.
- GURYSOVA D (1998) First isolation of *Francisella* subsp. *tularensis* in Europe. *Eur. J. Epidemiol.*, **14**, 797-802.
- JOHANSSON A, FARLOW J, LARSSON P, M DUKERICH M, CHAMBERS E, BYSTROM M, FOX J, CHU M, FORSMAN M, SJOSTEDT A, KEIM P (2004) Worldwide Genetic Relationships among *Francisella tularensis* Isolates Determined by Multiple-Locus Variable-Number Tandem Repeat Analysis *J Bacteriol.*, **186**, 5808-5818.
- MORNER T, SANDSTROM G, MATTSSON R (1988) Infections with *Francisella tularensis* biovar palaeartica in hares (*Lepus timidus*, *Lepus europaeus*) from Sweden. *J. Wildlife Diseases*, **24**, 422-433.
- PAILLE R. (1950) Tularémie du Lièvre. Réveil et recrudescence de l'épizootie en France. *Bull. Acad. Vét. de France*, **23**, 125-129.
- PERUCHON S. (2001) *Mise au point et validation d'une méthode de détection de Francisella tularensis par PCR*. Mémoire de DEA, DEA d'écologie microbienne. Université Claude Bernard (Lyon 1).

- PETERSEN JM, SCHRIEFER ME, CARTER LG, ZHOU Y, SEALY T, BAWIEC D, YOCKEY B, URICH S, ZEIDNER NS, AVASHIA S, KOOL JB, BUCK J, LINDLEY C, CELEDA L, MONTENEIRI JA, GAGE KL, CHU MC (2004) Laboratory analysis of Tularemia in wild-trapped, commercially traded prairie dogs, Texas, 2002. *Emerg. Infect. Dis.*, **10**, 419-425.
- PHILIPPON A, VAISSAIRE J. (2005) Francisella. [www.microbes-edu.org/professionnel/francisella2.html](http://www.microbes-edu.org/professionnel/francisella2.html)
- SIRET V, BARATAUD D, PRAT MA, VAILLANT V, ANSART S, LE COUSTUMIER A, VAISSAIRE J, RAFFI F, GARRE M, CAPEK I (2006) An outbreak of airborne tularaemia in France, August 2004. *Euro. Surveill.*, **11**, 1102-1122.
- SIRET V, BARATAUD D, VAILLANT V, CAPEK I. (2005) [www.invs.sante.fr/publications/2005/tularemie](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/tularemie)
- VAISSAIRE J (2005) La Tularémie. In: REVEL (de) Th. Menace terroriste : approche médicale. Editions John Libbey Eurotext, 235-245.
- VAISSAIRE J, DUFRENE M, (1996) La tularémie chez le lièvre en France. Bilan des cas répertoriés (1994 à juin 1996). *Bull. Acad. Vét. de France*, **69**, 273-278.
- VAISSAIRE J., AGIER C., LE DOUJET Cl. (1996) Étude de la survie de *Francisella tularensis* dans les organes de souris mortes de tularémie, *Bull. Acad. Vét. de France*, **69**, 315-322.
- VAISSAIRE J (2001) La tularémie, une zoonose à surveiller. *Bull GTV*, **10** (janvier-avril), 11-14.
- VAISSAIRE J, MENDY C, LE DOUJET C, LE COUSTUMIER A (2005) La tularémie. La maladie et son épidémiologie en France. *Méd. Mal. Inf.*, **35**, 273-280.
- VERGE J, SAURAT P (1947) La tularémie. *Rev. Med. Vet.*, **10**, 287-313.
- WILHELM JM, THANNBERGER P, SARACENI O, KIEFFER P (1997). La tularémie transmise par les tiques en France. Réalité nouvelle ou méconnue ? *Méd. Mal. Infect.*, **27**, 868-869.