

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2019

N° 2019-111

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(DES de MEDECINE GENERALE)

par

Orane COLIN
née le 18/10/1992 à Poitiers (86)

Présentée et soutenue publiquement le 9 septembre 2019

Augmentation du nombre de cas de tularémie en Vendée en 2018, description des cas et table ronde des différents acteurs concernés.

Président : Monsieur le Professeur RAFFI François

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur GUIMARD Thomas

Remerciements

A mon Président de jury, Monsieur le Professeur François RAFFI. C'est pour moi un honneur que vous présidiez cette thèse. Je vous adresse mes sincères remerciements, et je tiens à vous assurer de toute ma considération face à votre disponibilité.

A mon Directeur de thèse, Monsieur le Docteur Thomas GUIMARD. Merci de m'avoir permis de mener à bien ce travail de thèse, et un grand merci pour toutes les idées que tu as eues. Je te suis reconnaissante pour ton enthousiasme permanent, ta gentillesse et ta disponibilité. Ce fut un honneur d'aller aux JN1 présenter ce travail à tes côtés. Un grand merci pour tout ce que tu m'as transmis au cours de cet internat.

A Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, je tiens à vous remercier d'avoir accepté de vous intéresser à mon travail en participant au Jury de ma thèse. Je vous prie de recevoir toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le Docteur Jocelyne CAILLON, je tiens à vous assurer de toute ma considération et vous adresse mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Nora CESBRON, merci pour votre disponibilité et toutes les informations que vous m'avez fournies, et pour l'œil neuf et inédit que vous portez sur ce travail de thèse.

A Madame Alexandra MAILLES, épidémiologiste à Santé Publique France, pour toutes les données que vous avez fournies pour ce travail de thèse, et pour l'aide à la réflexion que vous m'avez apportée.

A Madame Sandra BOURDON, biologiste au laboratoire du CHD Vendée, pour m'avoir permis d'initier ce travail de thèse grâce à l'alerte que vous avez donné en notifiant la croissance de la bactérie au laboratoire du CHD, et pour votre collaboration pour le début de ce travail.

A Papa, Maman, et Sylvie, pour votre soutien, votre amour, et tous les bons Tupperwares que vous m'avez préparés pendant toutes ces années.

A Mathilde et Victor, pour votre amour, et pour m'avoir fait rêver pendant votre long voyage, vous avez beaucoup éclairé mon changement d'orientation.

A ma deuxième famille, mes colocs du Paddock.

Cécile, pour ces 18 mois de colocation fraternelle. Je signe pour plus de petits déjeuners dans la bonne humeur, de soupes, de graines, de déguisements ridicules ; Juju (promis je ne pleure pas en écrivant tout ça), pour ton rire, ta folie et ton coup de pagaie plus énergique que le mien au kayak. Stan, pour ta gentillesse, ta patience comme prof de tennis, tes talents de fée du logis, et pour m'avoir fait découvrir les pizzas 3 viandes 3 fromages ; Baptou, pour ta tarte au citron (moins bonne que celle de Stan dans mon souvenir, je me trompe ?), ta conf' qui nous fait tant rire ; Arthur, pour nous faire partager tes goûts musicaux 100% féminins et pour avoir accepté de partager la soupe à tes risques et périls.

A Zezette et Driss, d'être venus compléter cette équipe de fous. Et à mon sosie Coco parce-que tu es quand même un peu des nôtres.

A mes amis d'internat.

Les tous premiers, Ophélia, et Oussama, merci d'avoir été des amis sans faille, même quand j'ai quitté le navire. Aux supers copines de l'internat Hôtel Dieu, Mathou, Pauline, Lydie..

A Alexandre, pour être et avoir été là pour moi pendant toute la traversée de cet internat.

A ceux que j'ai rencontrés au Mans, ma jumelle angevine Anna Col, Cricri, mes colocs de Rubillard (oui j'ai osé !), John, Marion, et Yann pour avoir fait de ces 6 mois une parenthèse inoubliable.

A ma team de co-internes du Mans pour ces pauses de midi scandaleuses, ces karaokés, et pour avoir nagé avec moi dans le creux de la vague.

A Alex, J-B, Maxime pour cet été à La Roche où on a tant ri.

A Mathilde, pour ton soutien de colocataire.

A mes amies de fac, malheureusement bien trop loin : Claire, Marie, Laura, Clara..

A mes amis de Poitiers : Maë, Aly, Audrey, Camille, François, Sam, Tiffen, Manon, Sylvain, Thomas, Valentin..

A Marine, pour avoir relu cette thèse et à l'équipe de MPU de La-Roche, pour leur bonne humeur, et pour tout ce qu'ils m'ont transmis pendant ce semestre d'internat.

A ceux qui auront fait le chemin pour venir me voir soutenir cette thèse, à ceux que j'ai oubliés, et à toi lecteur, qui liras ces pages jusqu'au bout..

ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	8
REVUE DE LA LITTERATURE	9
La bactérie	9
Histoire de la bactérie	9
Caractéristiques.....	9
Taxonomie de la bactérie	10
Réservoirs et vecteurs	11
Cycles de la maladie	12
Modes de transmission	14
Transmission par voie cutanéomuqueuse	14
Transmission par aérosols	14
Transmission par ingestion.....	15
Transmission par les arthropodes	15
La maladie.....	17
Forme ulcéro-ganglionnaire	17
Forme ganglionnaire	18
Forme pulmonaire.....	19
Forme oropharyngée.....	19
Forme oculoglandulaire.....	19
Forme typhoïdique	19
Autres formes cliniques.....	20
Epidémiologie animale	21
Réservoir animal.....	21
Surveillance animale.....	21
Données épidémiologiques animales en Vendée.....	23
Épidémiologie humaine.....	24
A l'échelle mondiale	24
A l'échelle de l'Europe :	25
A l'échelle de la France.....	28
A l'échelle des Pays de la Loire	30
L'ETUDE	33
Justification de l'étude	33
Matériel et méthodes.....	33
Résultats :	35
Répartition et caractéristiques des formes cliniques	36
Répartition temporelle des formes cliniques	38
Facteurs de risque d'exposition	39
Répartition géographique des cas-humains de tularémie déclarés en 2018	40
Répartition géographique et caractéristiques cliniques des cas lièvres en 2018	41
TABLE RONDE DES ACTEURS DE LA SURVEILLANCE DE LA MALADIE.....	43
Le contenu de la discussion en table ronde.....	43
Structure de la réunion.....	43
Les points clés de la table ronde.....	44
Les points relatifs à la maladie humaine :	44
Les points relatifs à la maladie animale.....	44

Concernant les facteurs de risque d'exposition	45
Autres constats/remarques/propositions	46
Discussion	48
Tularémie et médecine générale	51
CONCLUSION.....	52
Annexes	53
Bibliographie	59

ABREVIATIONS

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARS : Agence Régionale de Santé

CDC : Centers for Disease Control and prevention, principale agence fédérale des États-Unis en matière de protection de la santé publique

CNR : Centre National de Référence des *Francisella* au CHU de Grenoble

EBHS : *European Brown Hare Syndrom*

EWDA : European Wildlife Disease Association

FDC : Fédération Départementale des Chasseurs

FMC : Formation Médicale Continue

INRA : Institut National de la Recherche Agronomique

LEAV : Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée

MDO : Maladie à Déclaration Obligatoire

ONCFS : Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage

PCR : *Polymerase Chain Reaction*

RHVDV2 : *Rabbit Hemorrhagic Disease Virus 2*

SAGIR : « Surveiller pour Agir », réseau de surveillance épidémiologique des oiseaux et des mammifères sauvages terrestres en France.

INTRODUCTION

La tularémie est une maladie infectieuse zoonotique, liée à une bactérie hautement pathogène : *Francisella tularensis*.

A ce titre, la bactérie est considérée comme un danger sanitaire, et est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire depuis 2002.

Cette maladie infectieuse contagieuse est transmise classiquement, soit par le contact d'un animal infecté, soit par les piqûres de certains arthropodes, soit par les déjections d'animaux infectés présentes sur le sol ou dans l'eau.

Les réservoirs animaux de la maladie sont très nombreux (lièvre, lapin, renard, rat, écureuil, sanglier, etc.), et imparfaitement identifiés.

Les 2 sous-types les plus importants cliniquement sont *Francisella tularensis* subsp. *tularensis* (anciennement biovar A) et *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* (anciennement biovar B). *Francisella tularensis* subsp. *tularensis*, essentiellement retrouvée en Amérique du Nord, est responsable d'infections graves. -En Europe, seule *F. tularensis* subsp. *holarctica* est présente, d'une létalité inférieure à 1% en l'absence de traitement.

Les formes cliniques de tularémie sont directement corrélées au mode de contamination : forme pulmonaire lors d'inhalation, forme ganglionnaire ou ulcéro-ganglionnaire lors d'inoculation cutanée au contact d'un animal infecté ou par piqûre d'arthropode, forme oculo-ganglionnaire après inoculation conjonctivale, ou forme oropharyngée ou digestive lors de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés.

Ces modes de contamination varient selon les zones géographiques et les saisons, et par conséquent, les formes cliniques aussi.

La plupart des connaissances actuelles sur la tularémie viennent de l'étude des cas survenus en zone d'endémie comme l'Amérique du Nord et l'Europe du Nord.

Des augmentations d'incidence de la maladie humaine se produisent à intervalles irréguliers, répondant à des phénomènes environnementaux et climatiques non identifiés.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

La bactérie

Histoire de la bactérie

Francisella tularensis fut isolée pour la première fois en 1911 à partir d'écureuils dans le comté de Tulare (Californie), qui donne son nom à la maladie, par Mac Coy et Chapin (1).

Le premier cas humain fut rapporté en 1914 dans l'Ohio par Wherry et Lamb, lors d'un épisode de conjonctivite (forme oculo-ganglionnaire) (2). L'agent responsable de la tularémie, baptisé jusqu'en 1974 *Bacterium tularense*, fut rebaptisé *Francisella tularensis* en hommage à Edward Francis, pour ses travaux ayant permis de clarifier la pathogénèse, les aspects cliniques et épidémiologiques de la maladie. Ceci permit d'unifier les différentes appellations de la maladie (pseudopeste des rongeurs, fièvre de la mouche du cerf, etc....) sous un même vocable.

Ce fut un des nombreux agents étudiés en Mandchourie par les unités de recherche japonaises entre 1932 et 1935. Il a également été étudié à des fins militaires. Un ancien scientifique des armes biologiques, Ken Alibek, a même suggéré que des épidémies de tularémie, touchant des dizaines de milliers de soldats soviétiques et allemands sur le front ouest européen pendant la 2nde guerre mondiale, ont été provoquées intentionnellement. En 1969, les experts de l'OMS ont estimé qu'un aérosol de 50kg d'une souche virulente de *Francisella tularensis* pourrait causer 250 000 blessés et 19 000 morts sur une métropole de 5 millions d'habitants. (3)

La recherche sur *Francisella tularensis* a connu une augmentation significative à partir d'octobre 2001, lorsque l'envoi par courrier de lettres contenant des spores de *B.anthraxis* a causé 5 victimes de la maladie du charbon aux États-Unis. (4) C'est un agent potentiel de bioterrorisme de classe A des CDC.

La déclaration de la maladie est obligatoire à l'ARS depuis 2002 (Annexe 1).

L'agent responsable de la tularémie est inscrit sur la liste des MOT (Microorganismes et toxines hautement pathogènes); la détention, la mise en œuvre et le transport de cette bactérie sont réglementés, imposant le respect de certaines dispositions ainsi que de règles de bonnes pratiques (croissance en laboratoire P3 de haute sécurité). (5)

Caractéristiques

Francisella tularensis est un coccobacille Gram négatif intracellulaire facultatif, aérobic. Il est très virulent du fait de sa capsule liposaccharidique. Un très faible inoculum bactérien (10 UFC) peut causer la maladie (6)(7).

Cette bactérie peut résister plusieurs mois dans l'environnement, en zone froide et humide. On estime la durée de sa survie à 133 jours dans les carcasses et organes, 192 jours dans la paille et jusqu'à 90 jours dans l'eau.

En revanche, elle est inactivée par la chaleur humide (121 °C pendant au moins 15 minutes) et par la chaleur sèche (160-170 °C pendant au moins 1 heure) ainsi que par de nombreux désinfectants : hypochlorite de sodium à 1 %, éthanol à 70 %, glutaraldéhyde, formaldéhyde (8).

De plus, elle ne supporte pas la compétition avec les germes de la putréfaction : *Proteus*, *Pseudomonas*, *Escherichia coli* et les bactéries anaérobies, ce qui explique la difficulté de poser un diagnostic par la culture de la bactérie sur des prélèvements d'animaux morts.

La culture de *Francisella tularensis* est lente à 37°C, difficile en aérobiose. Elle pousse sur milieux enrichis en cystéine (gélose chocolat enrichie), et requiert un important inoculum bactérien. Elle peut être isolée en flacon d'hémoculture, mais les hémocultures sont rarement positives. Les colonies apparaissent en moins de 5 jours dans les automates d'incubation, et peuvent pousser jusqu'à 21 jours après l'ensemencement.

L'isolement du germe peut s'effectuer à partir de multiples prélèvements : biopsies cutanées ou ganglionnaires, liquide pleural, liquide de lavage broncho-alvéolaire, liquide articulaire, abcès, biopsie d'aorte, etc.

Etant donné la grande transmissibilité de *F. tularensis*, le personnel de laboratoire doit toujours être averti lorsqu'une tularémie est suspectée. L'examen des colonies sur plaques d'agar où la croissance de *Francisella tularensis* est suspectée doit se faire exclusivement dans un laboratoire de sécurité microbiologique P3. (3)(9)

Taxonomie de la bactérie

Il existe actuellement quatre espèces : *Francisella tularensis*, *Francisella philomiragia*, *Francisella noatunensis* et *Francisella hispaniensis*.

Au sein de l'espèce *Francisella tularensis*, on distingue 4 sous-espèces: *tularensis* (ancien type A), *holartica* (ancien type B), *novicida* et *mediasiatica*. Ces sous-espèces sont très proches au point de vue phylogénétique, mais différentes en termes de virulence. Les sous-types les plus importants cliniquement sont *F. tularensis* subsp. *tularensis* et *F. tularensis* subsp. *holartica*, le premier étant le plus pathogène.

L'espèce *F. tularensis* est considérée comme un pathogène hautement infectieux (quelques bactéries suffisent à induire une maladie chez l'homme et l'animal). Les souches de type A (classe 3 de risque biologique) sont classiquement plus virulentes que celles de type B (classe 2 de risque biologique), mais il existe différents génotypes au sein de ces deux groupes, de virulence et de répartition géographique variables. (10)

F. tularensis subsp. *tularensis*, essentiellement retrouvée en Amérique du Nord, est responsable d'infections graves, son taux de létalité pouvant atteindre 30% au cours des formes pulmonaires en l'absence de traitement. En comparaison, *F. tularensis* subsp. *holartica* est présente dans tout l'hémisphère Nord, d'une létalité inférieure à 1% en l'absence de traitement.(11)

Réservoirs et vecteurs

Le réservoir de *F.tularensis* est particulièrement étendu dans le règne animal : en 2015, l'EDWA recensait 145 espèces vertébrées et 111 espèces invertébrées susceptibles d'être infectées et/ou porteuses de la bactérie. (7) (12)

Le réservoir animal de la bactérie est principalement constitué de petits mammifères sauvages, en particuliers les lagomorphes (lièvre, lapin sauvage) et les rongeurs (rongeurs aquatiques : castors, ragondins ; terrestres : mulots, écureuils, campagnols, taupes). Les ruminants (bovins, cervidés et ovins) et les carnivores (chiens et chats, renards entre autres) ont également été identifiés comme hôtes potentiels de la bactérie, après avoir consommé ou été en contact avec des rongeurs ou des lièvres infectés. Ils ne développent pas la maladie mais une réponse immunologique détectable.

Les lièvres sont jusqu'à présent considérés comme le principal vecteur de la maladie pour l'homme. L'homme est un hôte accidentel.

La transmission vectorielle est le second mode de contamination. La bactérie est transmise entre les mammifères par des insectes et arthropodes : principalement les tiques du genre *Dermacentor* et *Amblyomma*, mais aussi les moustiques, les taons, les puces, et les poux.(10)

Les tiques adultes sont capables de transmettre l'infection aussi bien à leur partenaire (transmission transsexuelle), qu'à leurs œufs et leurs nymphes (transmission transovarienne), et pendant leur maturation (transmission trans-stadiale). Elles jouent ainsi aussi bien le rôle de vecteur que de réservoir.

La prolifération de certains arthropodes pourrait favoriser l'émergence de la tularémie, comme l'évoque l'augmentation annuelle estivale des cas en Finlande et en Suède.(7)

Récemment, la sous-espèce *holartica* a été isolée chez les chiens de prairie (13)(14) (petits rongeurs capturés aux Etats-Unis). Ces nouveaux animaux de compagnie, qui ont été vendus et exportés mondialement, ont été à l'origine de cas de tularémie.

Les amphibiens (15) peuvent être porteurs sains, de même que certaines amibes libres (16), et que certains crustacés comme les écrevisses, ce qui favorise la survie du germe dans le milieu aquatique. (17)

L'eau et le sol constituent également des réservoirs importants de la bactérie. Ils peuvent être contaminés durablement par les déjections ou les cadavres des animaux infectés.

Localement, on estime que les composants d'un cycle régional de la maladie sont limités, impliquant chacun peu de mammifères et arthropodes.

Cycles de la maladie

Deux cycles de la maladie, terrestre et aquatique, ont été décrits récemment en Europe. (18)

Dans le cycle terrestre, les lagomorphes et rongeurs terrestres, sont typiquement les réservoirs et les tiques et taons sont les vecteurs arthropodes.

Typiquement, les cas de tularémie sont rares et sporadiques bien que des cas groupés intra-familiaux puissent survenir en lien avec le contact avec un animal infecté ou la consommation d'aliments contaminés. C'est ce cycle qui prédomine en Europe de l'Ouest (particulièrement en France, Allemagne, Suisse, Autriche).

Dans le cycle aquatique, les sources de la maladie humaine sont les environnements aquatiques, à savoir rivières, lacs, puits et réserves d'eau contaminées par les excréments d'animaux infectés (en particulier les rongeurs semi-aquatiques). Les castors, ragondins et campagnols servent d'hôtes et hébergent d'autres organismes, et les protozoaires capables d'héberger *F.tularensis* jouent un rôle supposé important dans le cycle aquatique. Les moustiques et leurs larves sont également impliqués, et induisent un fort risque épidémique. Ce cycle représente la plupart des cas d'Europe du Nord et de l'Est.

Les cas de maladies humaines sont plus fréquents dans le cycle aquatique, et surviennent possiblement de manière épidémique. Les formes cliniques en lien sont le plus souvent ulcéro-glandulaires, liées aux piqûres de moustiques, ou bien oro-pharyngées, liées à l'ingestion d'eau contaminée.

Les 2 cycles peuvent se rencontrer au sein d'un pays, à des temps différents et localisations différentes. On sait que les facteurs de risque associés à la maladie sont liés à l'écologie locale.

Quelques exemples de variabilité géographique :

En Finlande et en Suède, les moustiques sont fortement impliqués comme vecteurs de tularémie et peuvent acquérir l'infection via d'autres espèces du cycle aquatique. (13) En Russie, ce sont plutôt les piqûres de tabanidés qui sont responsables de cas. (18)

Dans le centre et l'ouest des Etats-Unis, les piqûres d'arthropodes et les contacts avec des animaux sont des facteurs de risque significatifs, mais les tiques ne sont impliquées dans la transmission de la maladie qu'à l'ouest du pays.

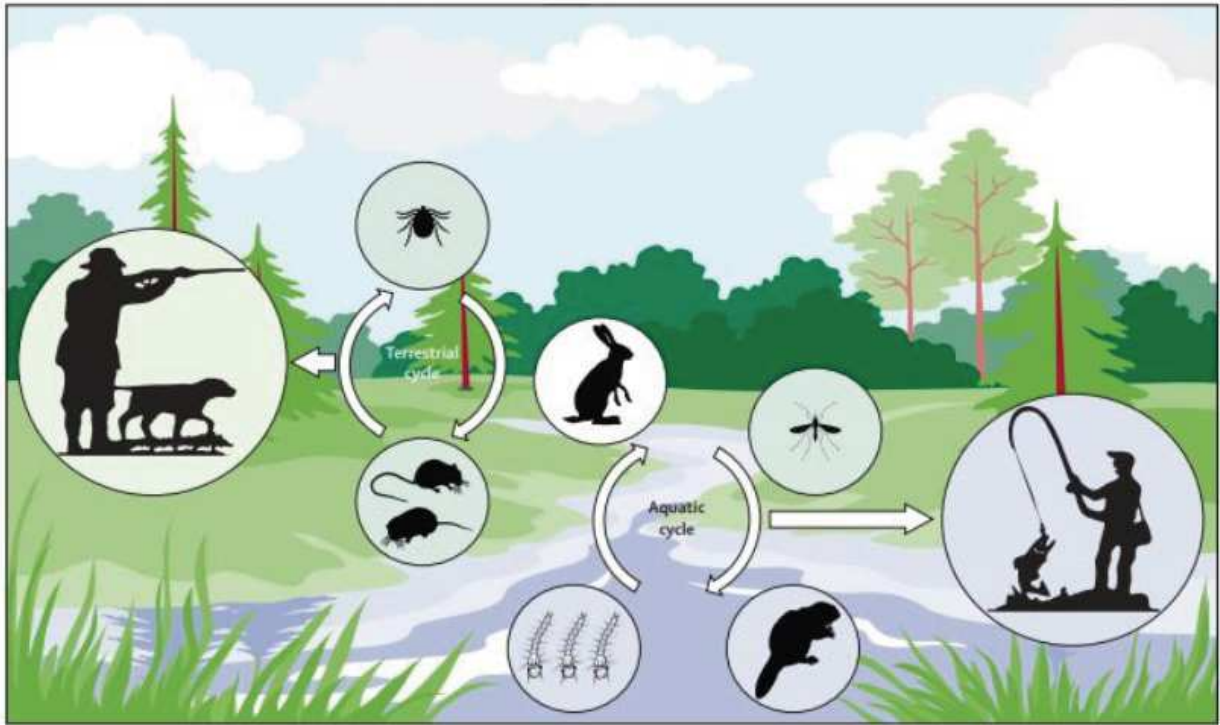


Figure 1: The two main lifecycles—terrestrial and aquatic—of *Francisella tularensis* in Europe

Ticks and rodents are reservoir hosts in the terrestrial cycle. Lagomorphs, mosquitoes, mosquito larvae, and rodents are reservoirs in the aquatic cycle.

Figure 1 – Les 2 cycles de tularémie en Europe – source : *Tularemia, clinical aspects in Europe* (20)

Modes de transmission

Les modes de transmission de *F. tularensis* sont variés. On ne recense à ce jour aucun cas de transmission interhumaine.

L'inhalation ou l'inoculation de quelques dizaines de bactéries est suffisante pour infecter un homme. Cette propriété fait de *F. tularensis* une des bactéries les plus infectantes pour l'homme.(4)

La tularémie est reconnue en tant que maladie professionnelle (tableau 68 du régime général). Les professions les plus exposées sont les préparateurs de venaison, les agriculteurs manipulant la paille et le grain (poussières), le personnel de laboratoire, les paysagistes, les vétérinaires, les techniciens de fédérations de chasseurs et de réserves naturelles, et les garde-chasse.

Parmi les activités de loisirs, la pratique de la chasse est un facteur de risque important (dépeçage d'animaux sauvages). Les autres expositions à risque sont la manipulation de végétaux lors d'activités de jardinage, les loisirs de plein air (de la promenade occasionnelle à pied le long des sentiers à la pratique intensive du VTT à travers champs et ronces) et les piqûres de tiques.

En France, les facteurs de risque sont classiquement la pratique de la chasse, le dépeçage d'animaux sauvages (lièvres essentiellement), la consommation de viandes contaminées, et les piqûres de tiques.

Transmission par voie cutanéomuqueuse

La transmission directe du germe à l'homme peut se faire par voie cutanée, même au travers d'une peau saine. Elle survient notamment chez les personnes ayant manipulé une carcasse à mains nues (cas du chasseur dépeçant un animal, ou lors de la cuisine de l'animal).

Cette transmission est classiquement responsable de formes ulcéro-ganglionnaires. Elle peut survenir dans les suites d'une plaie par branches d'arbre, ronces.. Des cas de contamination humaine ont été décrits par morsures ou griffures de chats infectés. Enfin, des contaminations conjonctivales par des mains souillées sont également possibles.

Transmission par aérosols

La transmission par voie respiratoire (inhalation d'aérosols) est très infectante, mais plus rare.

C'est le mode de transmission craint en cas d'attaque bioterroriste. En France, entre 2002 et 2004, 4 cas de tularémie ont été décrits chez des techniciens de laboratoire. (19)(4)

Ces aérosols peuvent provenir de poussières de céréales souillées par des cadavres, ou des déjections de rongeurs contaminés. Ces poussières contaminées peuvent être mises en suspension lors de la manipulation de fourrages (20), lors de la tonte de gazon ou encore lors du changement de la litière d'un animal infecté.

En novembre 2005, à Hesse (Allemagne), 39 cas de tularémie se sont déclarés chez des patients exposés à des aérosols d'eau ayant servi à rincer des carcasses de lièvres dépecés. (21)

En août 2004, 15 cas groupés de tularémie en Vendée ont été recensés chez des patients ayant séjourné une nuit dans un moulin transformé en habitation. Les formes pulmonaires observées dans cet épisode suggéraient une transmission aéroportée de la bactérie. L'enquête menée suggérait fortement que cet aérosol pourrait provenir de la mise en suspension de poussières lors du transport de bois vers l'intérieur du moulin, ou de particules contaminées présentes sur les poils des chiens de la maison. (22)

Transmission par ingestion

La contamination par voie orale, par le biais d'eau ou d'aliments contaminés (viande crue ou consommée insuffisamment cuite pour provoquer la destruction de la bactérie par la cuisson), est possible, mais l'inoculum bactérien doit être plus important pour provoquer l'infection.

L'exemple typique est celui du cuisinier qui goûte la chair à pâté ou le plat de gibier en cours de cuisson, notamment lorsque la température du plat n'a pas excédé une température suffisante pour détruire la bactérie.

La contamination volontaire d'un circuit d'approvisionnement en eau potable d'une grande ville est encore un mode de transmission possible dans le cadre d'un acte de bioterrorisme.

En Espagne en 1997, une épidémie de tularémie a été imputée à une station d'épuration ayant relargué des eaux usées de manière intermittente. (13)

Transmission par les arthropodes

On connaît au moins 14 espèces de tiques, 6 espèces de taons et plusieurs espèces de moustiques susceptibles d'être porteuses de la bactérie.

Ce mode de transmission peut survenir en zone forestière, lors de la pratique de sports en plein air, dans les zones endémiques.

En Suède et Finlande, les moustiques sont très impliqués comme vecteurs de tularémie. (18)

DEFINITION: An acute, infectious disease of wild rabbits and rodents caused by the bacterium, *Francisella tularensis*; also known as *rabbit fever*.

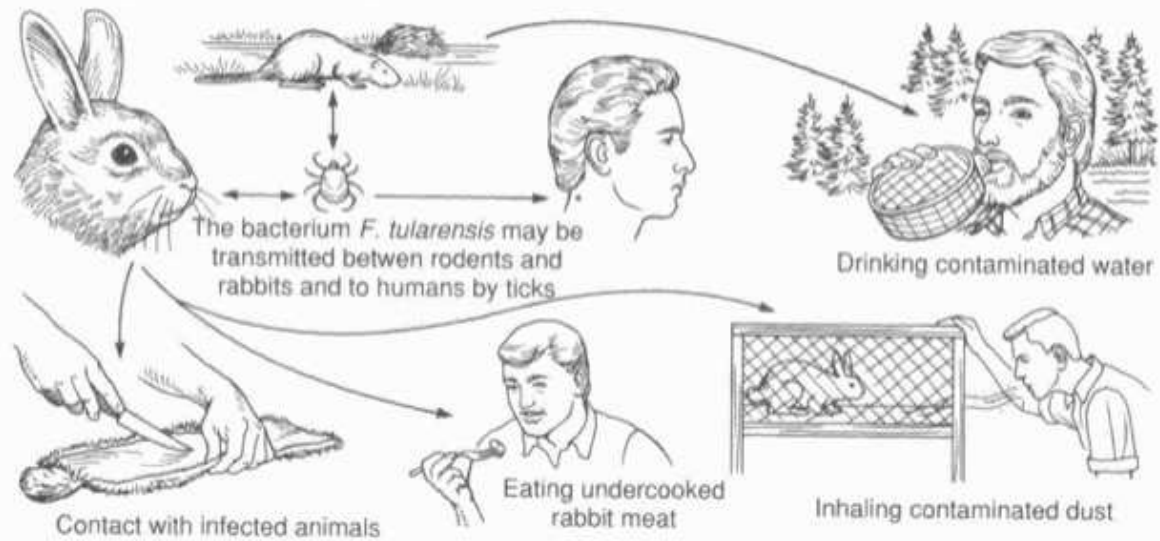


Figure 2 – Différents modes de transmission de la tularémie – sources : mediologist.com

La maladie

On décrit classiquement six formes cliniques de tularémie : ulcéro-ganglionnaire, ganglionnaire, oculoganglionnaire, oropharyngée, pulmonaire et typhoïdique.

Les formes cliniques de tularémie varient en fonction de la porte d'entrée de la bactérie, mais également en termes de sévérité, selon la virulence de la souche bactérienne et la dose d'inoculation.

La durée d'incubation de la maladie est courte, de l'ordre de 3 à 5 jours, jusqu'à 2 semaines maximum. (6)

La phase prodromique, souvent brutale, se présente sous la forme d'un syndrome pseudo-grippal avec une fièvre élevée, des frissons et une asthénie marquée, des céphalées, des myalgies diffuses, des arthralgies, et une possible dissociation pouls-température.

Il existe une grande variabilité individuelle dans le degré de sévérité de la maladie.

Après la phase prodromique, l'évolution de la symptomatologie dépend de la porte d'entrée de la bactérie.

A partir d'une lésion cutanée, la bactérie se multiplie au point d'inoculation, avant de diffuser dans le territoire ganglionnaire de drainage où elle est responsable de l'apparition d'une ou plusieurs adénopathies. Une dissémination systémique peut ensuite survenir, avec une atteinte multi-viscérale.

Lors de l'ingestion ou de l'inhalation, la bactérie prolifère au niveau du site d'inoculation (poumon, tractus digestif, oropharynx), puis peut également entraîner secondairement une dissémination systémique. L'évolution varie également selon le type de tularémie avec une mortalité et une sévérité de la forme clinique plus importante pour le Type A.

L'épisode fébrile peut se prolonger jusqu'à plusieurs semaines en l'absence d'antibiotiques, induisant une altération de l'état général marquée. Des tableaux associant des sueurs nocturnes, une fièvre intermittente, une asthénie prolongée, une perte de poids et une anorexie peuvent s'observer lors de la progression de la maladie sans traitement.

Néanmoins, la réponse immunitaire humorale et cellulaire qui apparaît trois à quatre semaines après l'infection permet dans la majorité des cas de maîtriser la multiplication de *F. tularensis* et d'obtenir une guérison spontanée plus ou moins rapide.

Forme ulcéro-ganglionnaire

Cette forme, avec la forme ganglionnaire, prédomine dans la plupart des pays.

On retrouve la présence d'un ulcère cutané ou muqueux d'inoculation (morsure de tique (23), piqûre de moustique, contact avec un animal infecté ou ses déjections) et d'une ou plusieurs adénopathies satellites. Ces adénopathies peuvent secondairement suppurer, et fistuliser à la peau dans près de 30% des cas.

Les adénopathies peuvent persister plusieurs mois en l'absence de traitement adapté. Ces formes surviennent plus souvent chez les hommes que chez les femmes pendant l'hiver (saison de la chasse).



Figure 2 – Différentes ulcères d'inoculation – Sources : <https://www.cdc.gov/tularemia> et Alexandra Mailles, JNI 2019

Forme ganglionnaire

Une adénopathie régionale est présente, mais on ne retrouve pas toujours d'ulcère cutané. Le diagnostic de tularémie est souvent difficile à poser, devant une forme ganglionnaire pure.

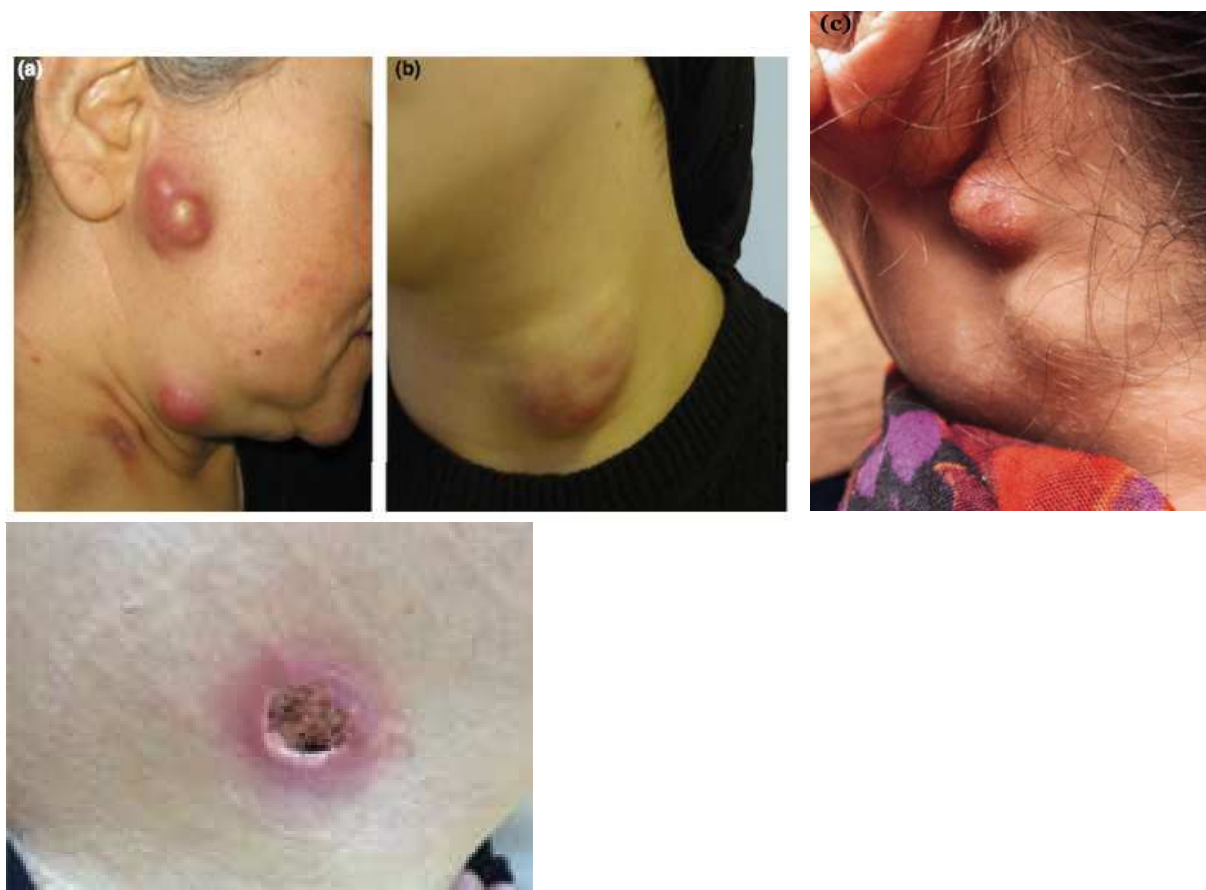


Figure 3 – Adénomégalies liées à une tularémie (a)adénomégalies prétragiennes (b)volumineuses adénomégalies cervicales (c)adénopathies rétro-auriculaires (d)adénopathie fistulisée à la peau, nécrotique

Sources: (a)(b) Polat et al. - 2018 - Dermatological aspects of tularaemia a study of 168 cases – (c) Ehrensperger et al. - 2018 - Tularemia in a jogger woman after the attack by a common buzzard – (d) ulcération post-adénopathie

Forme pulmonaire

C'est une forme clinique rare. Elle survient après exposition à un aérosol de *F.tularensis* ou après la dissémination hématogène pulmonaire de la bactérie.

Cette atteinte est redoutable et son utilisation est crainte lors d'une attaque bioterroriste. La mortalité peut atteindre 30 à 60% chez l'espèce *F. tularensis* subsp. *tularensis*.

Le plus souvent, cette forme survient suite à des activités agricoles (foins, tontes de pelouses). Les aérosols proviennent le plus souvent de carcasses de rongeurs ou de lagomorphes, morts d'une tularémie, venant contaminer les sols et les végétaux. Cette forme est moins fréquente que la forme ulcéro-ganglionnaire mais concerne tout de même un grand nombre de cas.

Les symptômes sont ceux d'une pneumonie (toux, dyspnée et douleur thoracique), non fatale dans le type B, alors que dans le type A le tableau est celui d'une infection aiguë, sévère, caractérisée par de la fièvre, frissons, toux, délire et une dissociation pouls-température. Les symptômes respiratoires peuvent également être absents.

Ses manifestations radiographiques sont riches : infiltrats péri-bronchiques, pneumopathies franches lobaires aiguës, épanchements pleuraux, adénopathies péri-hilaires, pneumopathies interstitielles, lésions cavitaires, calcifications, voire même absence de signes.

Ainsi, la sémiologie radiologique pulmonaire est hautement variable, et peut évoquer des infections bactériennes ou fongiques, la tuberculose ou une pathologie tumorale. Le diagnostic de pneumonie tularémique doit être ainsi évoqué devant une pneumonie atypique, résistant aux antibiotiques usuels, chez un patient ayant des activités en milieu rural.

En Europe de l'ouest, il pourrait exister deux tableaux cliniques : une forme aiguë (de sévérité moyenne, régressant rapidement sous antibiothérapie), et une forme chronique (altération de l'état général avec adénopathies médiastinales, pouvant faire évoquer une tumeur, ou une sarcoïdose).

Forme oropharyngée

C'est une forme peu fréquente. Le tableau clinique correspond à une pharyngite chronique survenant après l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, parfois avec des ulcères muqueux et souvent avec des ganglions cervicaux infiltrés et douloureux, associés à une sécheresse buccale et une sensation de brûlure caractéristiques.

Forme oculoglandulaire

C'est une forme rare (5% des cas). Elle survient après une contamination conjonctivale et on retrouve l'association d'une conjonctivite douloureuse et d'adénopathies localisées (prétragiennes, sous-mandibulaires ou cervicales). (Syndrome oculo-ganglionnaire de Parinaud)

Forme typhoïdique

C'est une forme septicémique peu fréquente, sévère, qui peut être associée à une forme digestive. Elle survient le plus souvent chez des patients âgés ou immunodéprimés (18). Elle est liée à une contamination avec une charge bactérienne importante (après consommation de

mets hautement contaminés, typiquement de la viande de lièvre ou une terrine). Elle se manifeste par une fièvre élevée très aigüe, un tableau grippal, des symptômes neurologiques (à type de confusion, stupeur, et changements de comportement) sans adénopathie, lésion cutanée ou lésion pulmonaire primaire.

Autres formes cliniques

D'autres complications polymorphes ont été rapportées :

éruptions cutanées à type d'érythème polymorphe, érythème noueux(24), abcès des tissus mous, suppuration ganglionnaire, otite moyenne, méningite et abcès cérébraux (18), endocardite.(25)

Parmi les cas diagnostiqués au CNR des Rickettsies de 2008 à 2017 (Marseille), sont rapportées de nombreuses formes atypiques : un hématome splénique, une infection ostéoarticulaire, une forme combinée oculo-glandulaire et ulcéro-glandulaire, un abcès pré-thyroïdien, une forme ulcéro-glandulaire associée à une aortite, une forme pleuro-pulmonaire associée à une aortite, une forme pleuro-pulmonaire associée à une myocardite, une endocardite aortique et une infection de prothèse totale de hanche (cas vendéen). (26)

Les atteintes cutanées peuvent être très variées quel que soit le mode de transmission (27). L'infection peut également se manifester par un syndrome de Sweet, un érythème noueux, ou une vascularite purpurique. (27)(24)

Epidémiologie animale

Réservoir animal

Le réservoir animal est très vaste, avec près de 250 espèces confondues capables d'héberger la maladie, et s'étend bien au-delà du lièvre. Les arthropodes, les mammifères, certains oiseaux et protozoaires constituent ce réservoir dont il est difficile d'évaluer l'ampleur.

On estime que les rongeurs représentent jusqu'à 25% des mammifères terrestres, et leur reproduction rapide en font un agent d'amplification de choix pour les zoonoses comme la tularémie.

Les fluctuations d'abondance de ces populations de mammifères herbivores jouent un rôle clé sur l'épidémiologie de la tularémie. (28) Que l'infection soit transmise par les tiques, moustiques ou par des animaux pêchés ou chassés, l'eau, l'air ou des aliments contaminés, il a déjà été mis en évidence que des augmentations de cas coïncident dans le temps avec les pics d'abondance des hôtes de *F.tularensis* (29). Ce fut en effet le cas en France lors du pic d'incidence de 2007-2008, pendant lequel coïncidaient augmentation de la maladie humaine et de celle du lièvre.

En Suède, les explosions des populations de campagnols et de rats et les épidémies de tularémies humaines ont été remarquées simultanément dans les années 1960 et 1970. Dans la région russe du Novosibirsk, le nombre de cas humains était également corrélé à la densité de population de campagnols entre 1956 et 2000. (30)

Ces fluctuations inter-annuelles de grande amplitude de l'abondance des rongeurs et lièvres sont très liées aux augmentations de prévalence de la tularémie chez les hôtes, menant à l'amplification rapide et la forte contamination de l'environnement par les nombreux animaux succombant à la maladie.

On estime également que la contribution des lagomorphes et rongeurs peut changer avec le temps, selon l'abondance de chaque population. Au Canada, à Saskatchewan, le contact avec les lagomorphes était, avant 1950, le premier biais de transmission, puis les rongeurs ont proliféré et sont devenus ensuite prépondérants dans l'apparition de nouveaux cas. (31)

Concernant les tiques, le matériel infectieux qu'elles contiennent est variable. Il pourrait être également utile de monitorer la présence et la charge bactérienne pour surveiller la maladie. (32)

Surveillance animale

En France, la surveillance de la tularémie animale est essentiellement faite chez le lièvre, par le réseau SAGIR (« Surveiller pour agir »). Ce dernier permet également d'acquérir des connaissances sur l'expression épidémiologique, clinique et lésionnelle des agents pathogènes dans la faune sauvage et de détecter un éventuel changement d'expression épidémiologique ou d'expression clinique.

Le réseau SAGIR repose sur un réseau d'observateurs de terrain répartis sur l'ensemble du territoire national. Les cadavres découverts et signalés par une personne (chasseur, technicien des FDC, agent de l'ONCFS, naturaliste, promeneur...) sont collectés par un agent de l'ONCFS,

ou un technicien de la FDC, ou toute personne formée à la collecte d'animaux morts ou moribonds.

Une fiche SAGIR, munie d'un numéro unique accompagne le cadavre et assure la traçabilité des résultats. Elle renseigne les autres acteurs du réseau sur l'espèce, les conditions de découverte, les suspicions du découvreur et est soigneusement remplie par ce dernier. (Annexe 2)

Ces animaux sont ensuite acheminés au laboratoire départemental d'analyses vétérinaires où sera réalisée l'autopsie qui déterminera les causes de la mort. Certaines analyses sont envoyées à d'autres laboratoires extérieurs. L'ensemble des données est intégré dans une base de données nationales, collectées par un Laboratoire de référence, situé pour la tularémie à Maisons-Alfort en région parisienne. (Unité zoonoses bactériennes, responsable Nora MADANI).

Le diagnostic nécessite des examens bactériologiques; toutefois, l'efficacité des techniques classiques de bactériologie est souvent limitée en raison de la fragilité de la bactérie qui, dans les conditions naturelles, ne survit pas longtemps après la mort des animaux malades.

Dans ce cadre, le rôle du Laboratoire national de référence (LNR de l'Anses - Laboratoire de santé animale de Maisons-Alfort) est essentiel pour détecter et identifier *Francisella tularensis* chez les animaux touchés en utilisant des techniques moléculaires (PCR conventionnelle et PCR en temps réel).

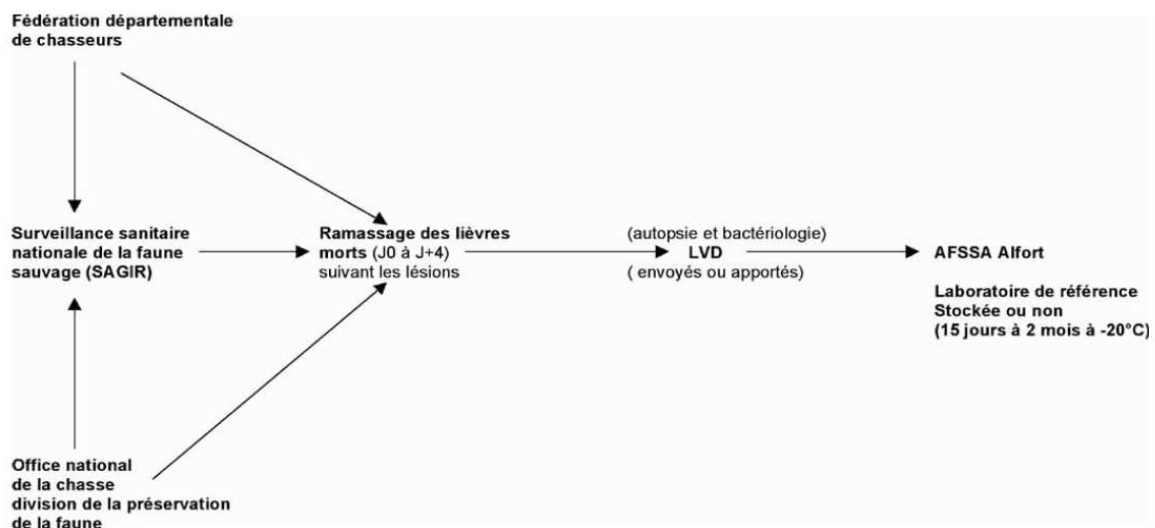


FIGURE 3.—Représentation schématique du réseau d'épidémiologie-surveillance de la faune sauvage en France d'après [21].

Figure 4 – Représentation schématique du réseau d'épidémiologie-surveillance de la faune sauvage en France

Données épidémiologiques animales en Vendée

Le Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée de la Roche-sur-Yon reçoit dans le cadre du réseau SAGIR les lièvres à autopsier pour la surveillance de la maladie animale. Ces animaux sont retrouvés morts ou moribonds en forêt par des chasseurs, des agents de l'ONCFS, ou bien tués par des chasseurs et donnés bénévolement par ceux-ci dans un but de surveillance des zoonoses.

Chez les lièvres, les principales maladies recherchées sont la recherche par PCR de *F.tularensis*, RHDV2 et EBHS, 2 virus responsables de syndromes hémorragiques.

La première étape de l'autopsie consiste à la recherche visuelle d'une splénomégalie, signe retrouvé dans la tularémie du lièvre. Les rates suspectes sont ensuite conditionnées puis envoyées au laboratoire de référence qui réalise l'analyse par PCR et la mise en culture.

Depuis 2016 au LEAV, les rates n'étaient envoyées au centre de référence pour la réalisation d'une PCR temps réel que sur le critère initial d'une splénomégalie.

Au cours de l'année 2018, devant l'augmentation des cas humains constatés sur l'année 2018, et après constatation de PCR positives sur rates de taille normales, l'envoi de toutes les rates au centre de référence, sans critère de taille, pour recherche de tularémie a été effectué à partir de mai 2018.



Figure 5 – (a) Lièvre transmis au LEAV 85 pour analyse (b)(c) splénomégalie chez un lièvre
– Source : Nora CESBRON, LEAV

Épidémiologie humaine

A l'échelle mondiale

La tularémie est une maladie de l'hémisphère Nord, prédominant dans les zones boisées entre 30 et 71° de latitude Nord.

Le profil de la maladie peut être sporadique, ou épidémique.

De nombreux foyers d'endémicité persistent (7) et la maladie peut être considérée comme émergente.

Les deux sous-types prédominants cliniquement sont *F.tularensis holartica* (type B), présent dans tout l'hémisphère Nord et *F.tularensis tularensis* (type A) retrouvé quasi-exclusivement en Amérique du Nord. Ce n'est que récemment que la présence de *F.tularensis holartica* (type B) a été confirmée dans l'hémisphère Sud (33).

Les sous-types *novicida* et *mediasiatica* ont des distributions plus focales : le premier est limité au Nord de l'Amérique et le second à l'Asie (Kazakhstan et Turkménistan (34)). Ils sont cependant peu associés aux formes humaines de la maladie. (7)(13)

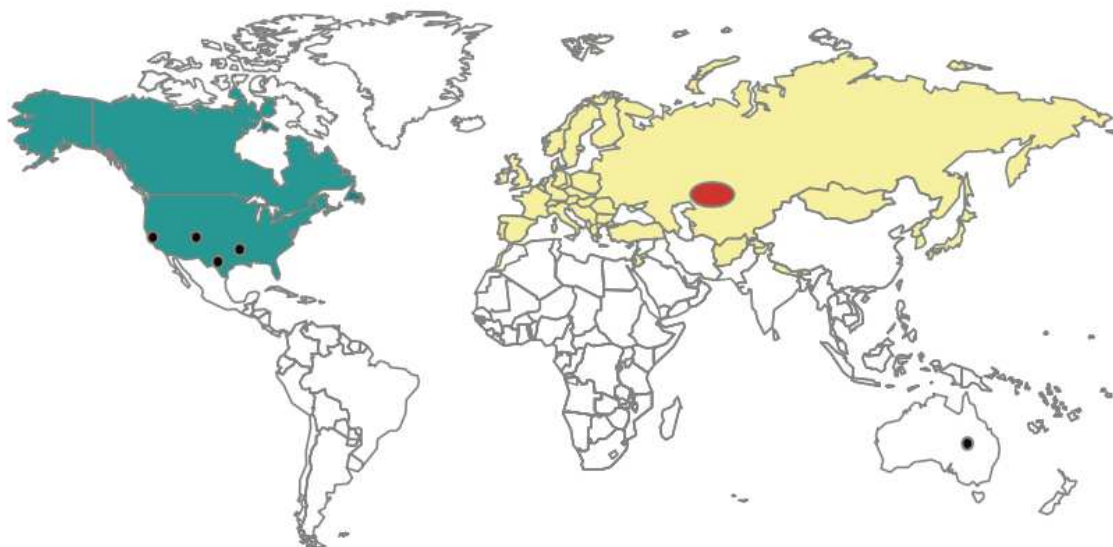


Figure 1. The global distribution of disease caused by *F. tularensis* subspecies. The different shadings represent the distributions of Type A and Type B (teal), Type B (yellow), *novicida* (black dot), and *mediasiatica* (red dot). Note that in North America, disease is caused by both subsp. Type A and Type B.

Figure 6 – Répartition géographique mondiale des *F.tularensis*

A l'échelle de l'Europe :

La maladie évolue sur un mode endémo-épidémique, avec une très grande variabilité de l'incidence d'années en années. La plupart des pays européens ont rendu la maladie à déclaration obligatoire. (18)

De ce fait, on décrit de nombreux foyers dans les pays scandinaves et les pays de l'Est (cycle aquatique). La maladie est plus rare en Europe de l'Ouest (cycle terrestre).

Les récentes épidémies à *F.tularensis holartica* en Europe témoignent néanmoins de l'émergence de la maladie (Portugal, Espagne, Norvège, Suède, Turquie).

Les cas de tularémie varient au cours du temps, et sont liés aux activités humaines. On a constaté une diminution de l'incidence de la maladie liée à l'exode rural et à la diminution de l'activité agricole. Les guerres, les crises politiques, et les catastrophes naturelles, peuvent augmenter l'incidence de la tularémie. Par exemple, en 2000 au Kosovo, l'ingestion d'eau et aliments contaminés par la population proliférante des rongeurs a provoqué une épidémie de formes oropharyngées.(13)

L'Espagne, devenue une zone d'endémie assez récemment, a connu une épidémie inaugurale entre octobre 1997 et mars 1998. On a attribué l'introduction récente de la tularémie en Espagne, avec la survenue d'une première épidémie en 1997 en Castille-et-Léon, à l'importation de lièvres infectés en provenance de pays d'Europe centrale (France, Italie, Autriche, Finlande, Suède et Slovaquie) à des fins de chasse en 1976 (18). La seconde épidémie de 1998, en Castille-La-Manche, plutôt de formes ulcéro-glandulaires, est survenue chez des patients qui avaient pêché l'écrevisse. Dans le même temps, a été décrite une épizootie chez les écrevisses, qui avaient été contaminées par des cadavres de campagnols dans la rivière (13).

De même, l'Allemagne constate sur une période de 15 ans, une multiplication par 10 des cas notifiés. (35)

	Most predominant environment for lifecycle	Most predominant modes of transmission	Most predominant modes of clinical forms	Known endemic areas
Austria ^{35,36}	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Lower Austria, Burgenland, Vienna, Styria, and Upper Austria
Bulgaria ⁴¹	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Sofia and Pernik provinces
Czech Republic ⁴⁸	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Moravia
Finland ⁴⁹	Aquatic	Mosquito bites	Ulceroglandular and glandular, oropharyngeal	Oulu
France ⁵⁰	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Eastern, central, and southwestern parts of the country
Germany ^{24,36}	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Bavaria, Hesse, Baden-Wuerttemberg, Thuringia, and Lower Saxony
Hungary ⁴¹	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Csongrád, Békés, Hajdú-Bihar, Győr-Moson-Sopron, Heves, and Jász-Nagykun-Szolnok
Italy ²⁷	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Lombardy, and Tuscany
Kosovo ⁴²	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Rural areas in the whole country
Norway ^{22,41,58}	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Central and northern parts of the country
Serbia ³⁹	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Nišava, Zajecar, Pirot, Pčinja, Toplica, Rasina, and Belgrade districts
Slovakia ⁴²	Terrestrial	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites	Ulceroglandular and glandular	Western part of the country
Spain ^{44,50,59}	Terrestrial and aquatic	Direct contact with animal reservoirs, through tick bites, catching crayfish	Ulceroglandular and glandular, typhoidal	Valladolid, Palencia, Leon, and Cuenca provinces
Sweden ^{33,51}	Aquatic	Mosquito bites	Ulceroglandular and glandular	Northern and central parts of the country
Turkey ⁵¹	Aquatic	Consumption of contaminated water	Oropharyngeal	Central Anatolia

Table 2: Epidemiological and clinical aspects of the most recent tularaemia cases in European countries

Figure 7 – Epidémiologie et aspects cliniques des cas récents de tularémie dans les Etats d'Europe – source : Tularaemia, clinical aspects in Europe (20)

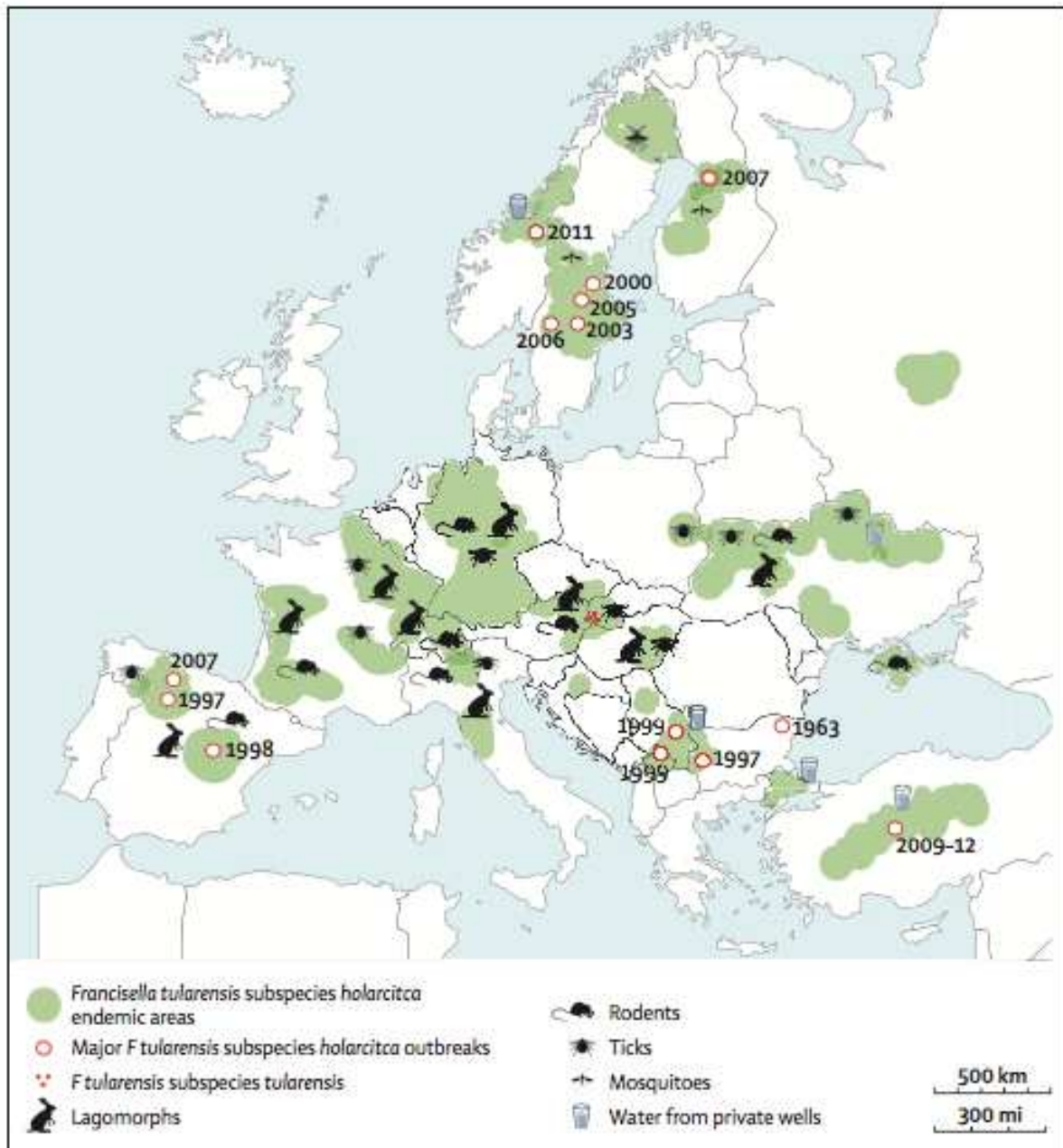


Figure 2: Endemic areas and main outbreaks reported in the literature in Europe, with the main sources of human infections for selected countries

Figure 8 – Aires d'endémie et principales épidémies de tularémie en Europe – source : *Tularemia, clinical aspects in Europe* (20)

La notification des cas varie considérablement parmi les Etats membres de l'UE avec les années. A partir de ces notifications, l'agence européenne ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) produit des rapports de surveillance annuels à destination des professionnels de la santé et de la prévention. D'après une étude basée sur les données de The European Surveillance System (TESSy), sur l'année 2016, 1148 cas de tularémie (dont 95% étaient confirmés) ont été rapportés en Europe. (36)

La Finlande représentait à elle seule 61% des cas en Europe avec 699 cas, et la Suède 12% des cas (134).

En Finlande, les épidémies de tularémie sont précédées d'une augmentation de population des campagnols. C'est la prolifération des campagnols en 2015, couplée aux conditions climatiques de 2016 qui ont contribué à une forte population de moustiques, qui a favorisé la transmission aux humains.

Ce sont les formes ulcéro-ganglionnaires liées aux piqûres de moustiques qui prédominent en Suède et en Finlande. Il existe une nette saisonnalité de la maladie : l'exposition aux eaux contaminées et moustiques augmente pendant les activités estivales et le début de l'automne. En Norvège, ce sont les formes oro-pharyngées qui prédominent.

La maladie est aussi largement répandue en République Tchèque, où de nombreuses formes ulcéro-glandulaires en lien avec le contact de lièvres infectés et morsures de tiques prédominent, et en Hongrie en lien avec les lièvres et les campagnols. Elle est émergente en Slovaquie, dans l'Ouest de la Russie, en Ukraine et en Turquie où les formes oro-pharyngées sont nombreuses en lien avec la consommation d'eau de réservoirs contaminée par les rongeurs.



Figure 9 – Distribution des cas de tularémie européens en 2016 – source : *Annuel epidemiological report for 2016* (32)

A l'échelle de la France

Le premier cas de tularémie a été rapporté dans le Doubs en 1946. Depuis la mise en place du plan Biotox en octobre 2002, on dispose des déclarations obligatoires. Environ 30 cas par an sont notifiés, avec des années exceptionnelles comme l'année 2008 et les années 2015-2016.

En 2017, Santé publique France recensait 47 déclarations répondant à la définition de cas. Après l'excès de cas enregistré en 2014/2015 et en 2016, l'année 2017 a montré un retour à un nombre de cas plus habituel.

Cette surveillance a mis en évidence un pic en 2008, d'une centaine de cas déclarés. Une recrudescence de cas a aussi été observée, dans la population animale (lièvres) à la même période, mais cette augmentation d'incidence n'a pas été expliquée.(19)

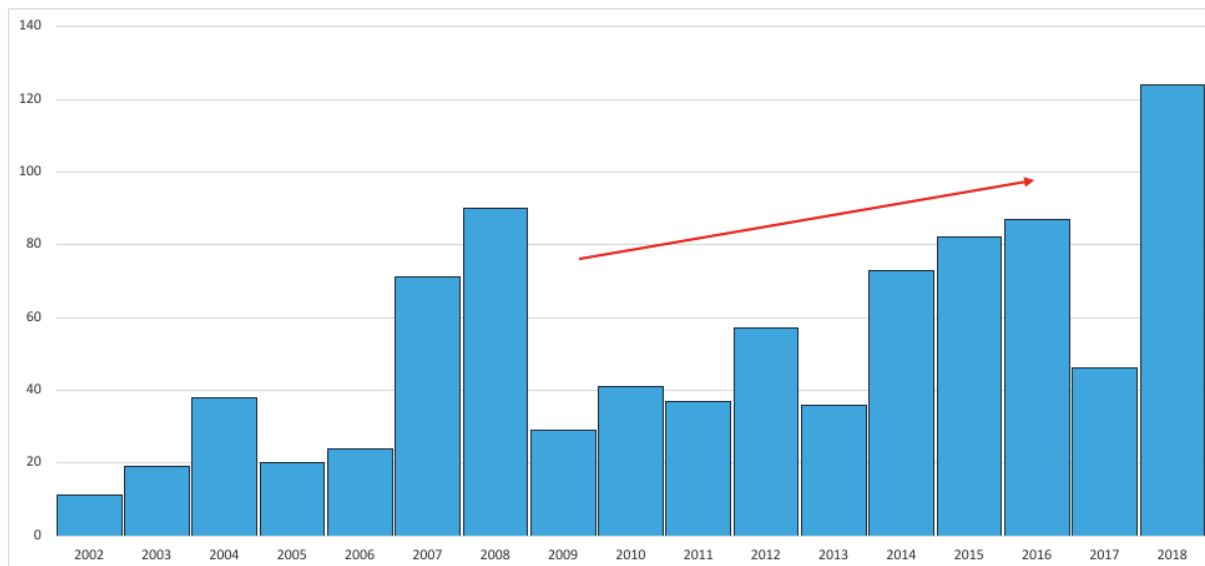


Figure 10 - *Distribution des cas tularémie déclarés en France par année de déclaration – Source : Alexandra Mailles, Santé Publique France - Une épidémie de tularémie suggérant une modification de l'épidémiologie de la maladie en France en 2018*

Sur le plan géographique, dès les premières années de déclaration obligatoire, la situation mise en évidence était celle d'une maladie sporadique mais assez régionalisée : les régions les plus touchées sont les Pays de la Loire et la Nouvelle Aquitaine, l'Alsace et la région Rhône-Alpes.

Les cas montrent une saisonnalité différente, qu'on a d'abord pensé expliquer de manière assez caricaturale par : à l'Ouest, des chasseurs, au Sud, des cueilleurs, au Nord-Est, des transmissions par tiques, et au Sud-Est un mélange de ces trois dernières expositions. Cependant l'évolution géographique de la maladie est désormais différente.

Depuis 2013, on remarque une augmentation de la maladie au Nord et dans l'Ouest de la France, puis en 2015 en Alsace et au centre de la France. La maladie a ensuite été plus marquée en 2016 à l'Ouest et au centre. L'année 2017 était une période de calme pour l'Ouest de la France, mais a été marquée par un plus grand nombre de cas dans le Nord-Est jusqu'à la région Rhône-Alpes. (Annexe 3)

En France, la saisonnalité et la distribution géographique des cas restent directement liées à celles des activités à risque (chasse, loisirs de plein air, morsure de tiques), comme l'avait montré l'analyse décennale des données de surveillance. (37)

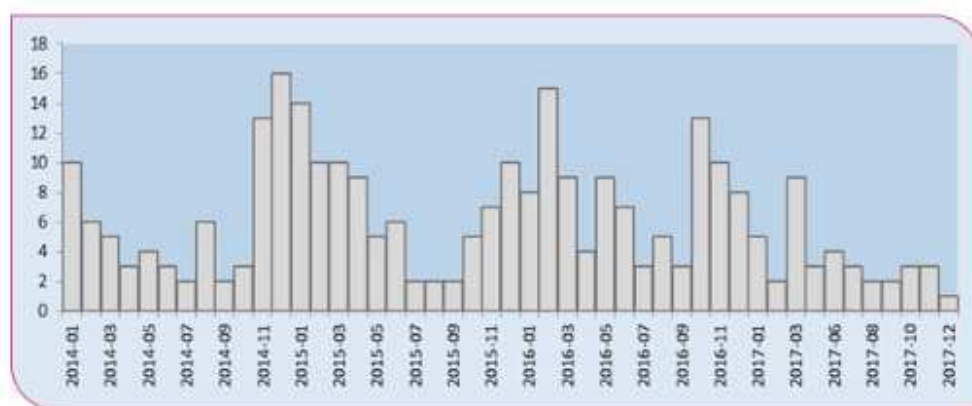


Figure 11 – Distribution des cas de tularémie en France entre 2014 et 2017 par mois de début des signes cliniques – Source : Santé Publique France – Données épidémiologiques 2017

A l'échelle des Pays de la Loire

Sur la période 2013-2017, 45 cas de tularémie ont été déclarés dans la région des Pays de la Loire contre 21 sur la période quinquennale précédente durant laquelle les incidences annuelles étaient comprises entre 0,1 et 0,6 cas déclarés pour 100 000 habitants dans la région. Deux pics ont été observés en 2014 et 2016 avec 13 et 23 cas déclarés. (38)

Tableau 1 : Nombre de cas de tularémie déclarés en Pays de la Loire, par département de déclaration*, 2008-2017

	Total 2008-2012	2013	2014	2015	2016	2017	Total 2013-2017	Incidences annuelle moyenne
Loire-Atlantique 44	2	1	4	2	5	0	12	0,2
Vendée 85	12	1	6	2	13	2	24	0,7
Maine-et-Loire 49	5	0	1	0	2	0	3	0,1
Mayenne 53	0	0	0	0	1	0	1	0,1
Sarthe 72	2	0	2	1	2	0	5	0,2
Pays de la Loire	21	2	13	5	23	2	45	
Incidences de cas déclarés / 100 000	0,1	0,1	0,4	0,1	0,6	0,1		0,2

* contrairement aux autres maladies présentées par département de domicile, les cas sont présentés par département de déclaration

Figure 12 – Nombre de cas de tularémie en France déclarés en Pays de la Loire de 2008 à 2017 – Source : Santé publique France - Bulletin de santé publique - Décembre 2018 - Pays de la Loire / p.10

La Vendée reste le département avec l'incidence la plus élevée sur la période 2013-2017 avec 0,7 cas pour 100 000 habitants.

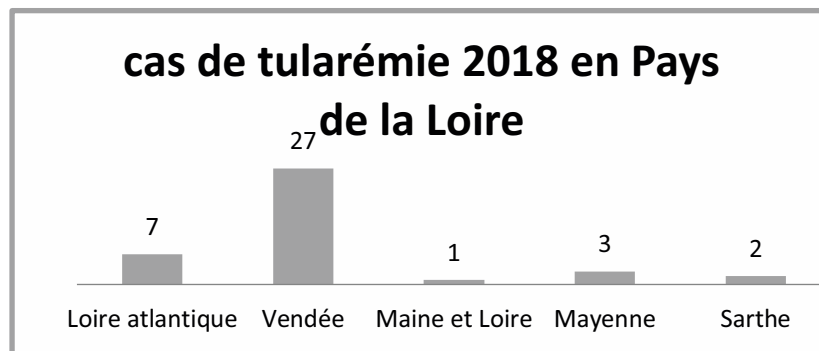


Figure 13 - Répartition départementale des cas de tularémie en 2018 en Pays de la Loire

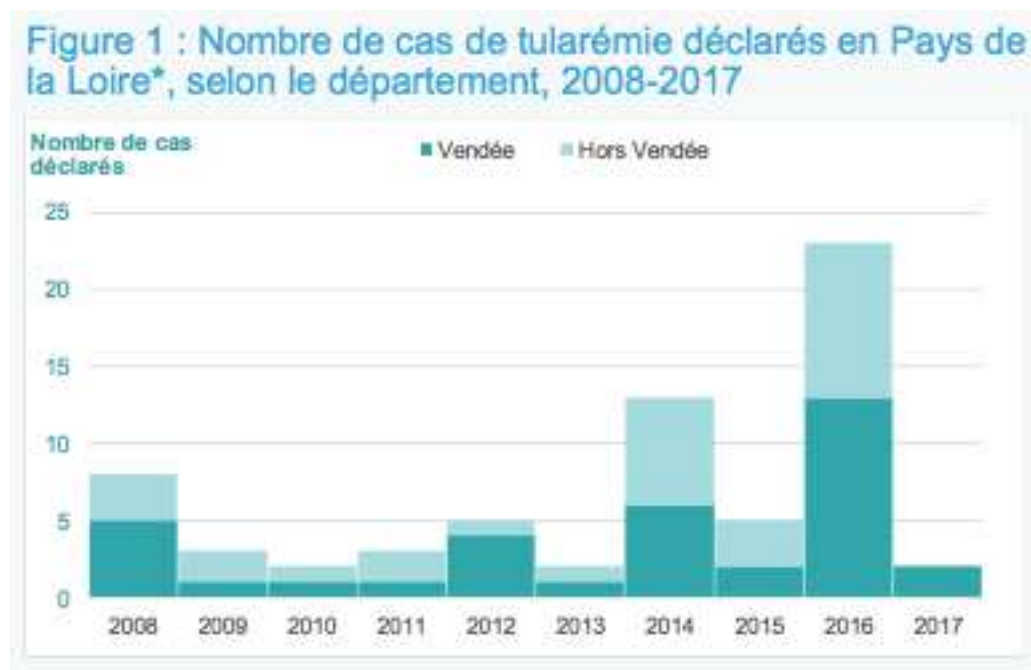


Figure 14 – Nombre de cas de tularémie déclarés en Pays de la Loire selon le département en 2008-2017 – Source : Santé publique France - Bulletin de Santé publique - Décembre 2018 - Pays de la Loire / p.10

Une précédente thèse sur les cas de tularémie humaine diagnostiqués au CHD Vendée de 2010 à 2015, réalisée par M-A. LARVOR avait été menée sur le constat d'un nombre croissant de cas de tularémie.

L'analyse épidémiologique a été menée de mars 2010 à mars 2015 sur 17 cas confirmés.

L'analyse géographique des cas mettait en évidence une répartition hétérogène des cas humains laissant supposer l'existence d'un vecteur de contamination de répartition hétérogène sur le territoire.

Le taux de contact direct avec des lièvres était faible (35%) sur cette population, et il n'y avait aucune superposition évidente entre les cas recensés dans l'étude et les cas de maladie chez les lièvres à la même période.

En étendant la période d'observation des cas répertoriés chez les lièvres, il a été tenté de mettre en évidence des foyers tularémiques, qui permettent d'appréhender les zones réservoirs de la maladie.

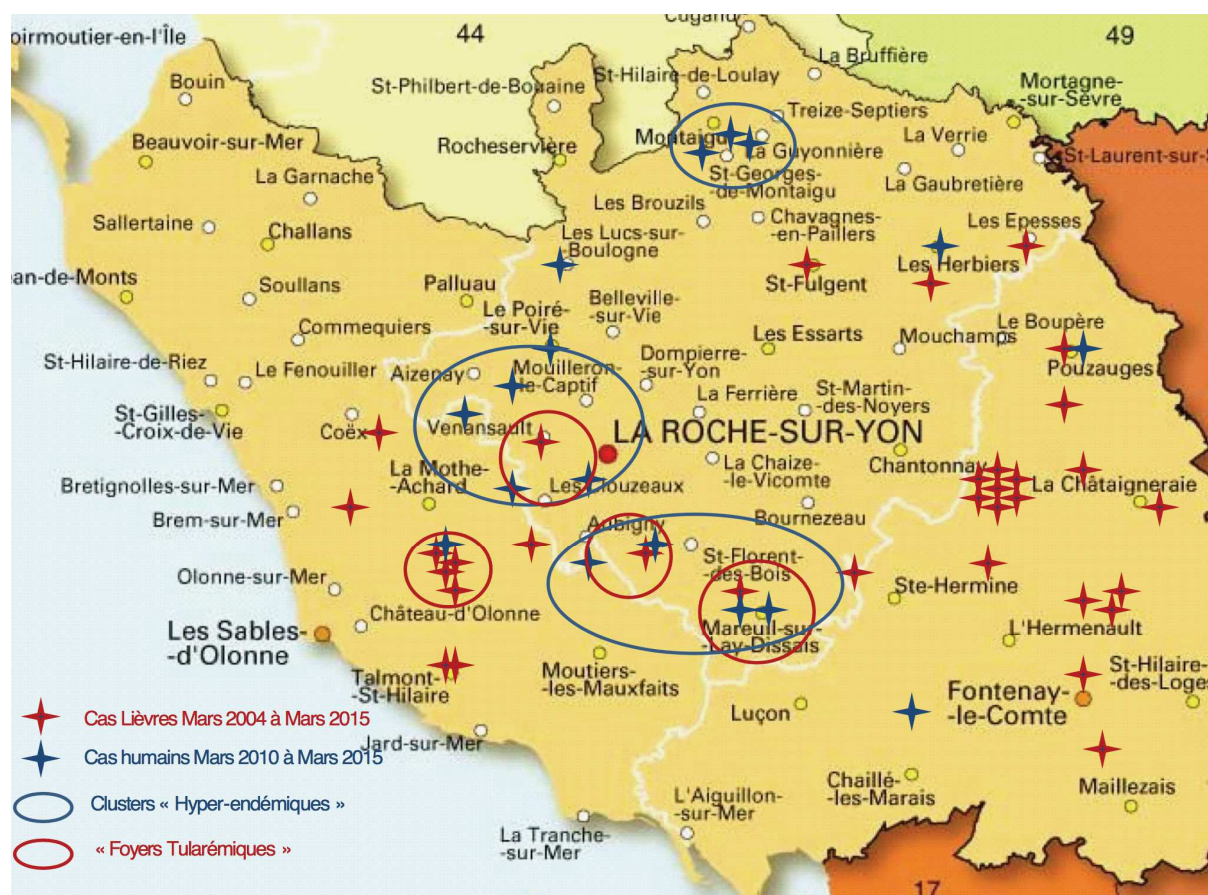


Figure 15 – Analyse des cas humains 2010-2015 versus cas-lièvres 2004-2015 - source : Thèse de M-A. LARVOR (39)

L'ETUDE

Justification de l'étude

Dès le début de l'année 2018, le nombre de cas de tularémie diagnostiqués au CHD de la Roche-sur-Yon a été remarquable, et le constat d'une augmentation d'incidence de la maladie s'est confirmé tout au long de l'année.

Ce sont également la survenue de formes graves chez certains patients et la répétition de cultures positives au laboratoire (laboratoire de niveau 2, non adapté pour la croissance d'un potentiel agent de bioterrorisme), qui ont motivé la discussion autour de cette situation inhabituelle.

L'objectif de ce travail de thèse est de décrire cette épidémie de cas de tularémie en 2018 en Vendée, tant dans sa répartition géographique et temporelle, que dans ses formes cliniques.

A la suite du constat de l'augmentation de la maladie humaine en Vendée, il nous est apparu essentiel de se réunir avec les différents acteurs de la surveillance de la maladie, pour discuter de nos constats mutuels, et réfléchir ensemble à des actions à mener, des axes de prévention ou de recherche sur la maladie.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive et rétrospective des cas de tularémie résidant en Vendée au moment de la déclaration, déclarés à l'ARS de Vendée du 1^{er} janvier 2018 au 31 décembre 2018. Ces patients ont été principalement pris en charge au CHD Vendée, le reste des déclarations correspondant à des patients pris en charge par leur médecin traitant ou en médecine du travail, en concertation avec les infectiologues du CHD Vendée.

Le recueil de l'identité de ces patients a été permis par la lecture du fichier transmis par l'ARS, qui contenait les initiales du nom de famille, prénom, date de naissance, sexe, code postal de la commune de résidence, date de la déclaration ainsi que le déclarant.

A l'aide de ces informations, les courriers concernant les patients ayant été pris en charge (en hospitalisation ou consultation) au CHD Vendée ont été retrouvés, et les médecins ayant déclaré des patients hors CHD ont été contactés directement, dans la mesure où leur prise en charge avait déjà été effectuée en concertation avec les infectiologues du CHD.

La lecture des compte-rendus d'hospitalisation, et/ou des consultations du CHD a permis une première analyse permettant le recueil de la forme clinique de la maladie et l'état clinique du patient, la confirmation ou non de la maladie, l'existence de facteurs de risque d'exposition, la méthode diagnostique employée, et la commune de résidence du patient au moment du diagnostic.

Les patients étaient au préalable, sur la déclaration obligatoire, classés selon la probabilité réelle de la maladie en « cas confirmés », « cas probables » et « cas possibles ». Certains patients ayant été déclarés comme « cas probables » ont, après la rédaction de la déclaration, subi une nouvelle sérologie, et répondaient finalement aux critères de « cas confirmés ».

Nous avons inclus les 3 types de cas selon les critères de signalement de la tularémie.

Critères de signalement Tableau clinique évocateur associé à : Cas confirmé - Isolement de <i>Francisella tularensis</i> à partir de prélèvements cliniques - ou multiplication par 4 au moins du titre d'anticorps ou séroconversion entre un sérum prélevé en phase aiguë et un sérum prélevé 15 jours plus tard ou en phase de convalescence - ou PCR positive à partir d'un prélèvement clinique Cas probable Mise en évidence d'anticorps spécifiques dans un seul sérum avec un titre $\geq$ au seuil du laboratoire Cas possible Exposition commune à celle d'un cas confirmé
--

Figure 16 – Critères de signalement de la tularémie – Source : formulaire CERFA 12214 Maladie à déclaration obligatoire

Les données locales ont été comparées aux données nationales disponibles sur la même période (fournies par Santé Publique France), aux données disponibles sur la période 2010-2015 (thèse de M-A.LARVOR (39)) et aux données vétérinaires sur les lagomorphes obtenues grâce au réseau SAGIR et au laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée.

Nous avons cherché à décrire la répartition géographique des cas-humains à partir de cartes, en cherchant l'existence de foyers hyper-endémiques, puis nous avons comparé cette répartition des cas-humains avec celle des cas de tularémie chez les lièvres, réservoirs bien connus de la maladie.

La discussion reprend en partie les éléments échangés lors d'une table ronde des différents acteurs de santé publique qui s'est tenue au Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée à La-Roche-sur-Yon le 24 janvier 2019.

Résultats :

Contexte national :

Au 1^{er} juin 2019, Santé Publique France recensait 131 cas de tularémie survenus en 2018, ce qui en fait l'année de plus forte incidence de la maladie.

La répartition géographique des cas en 2018 dessinée par Santé Publique France est la suivante :

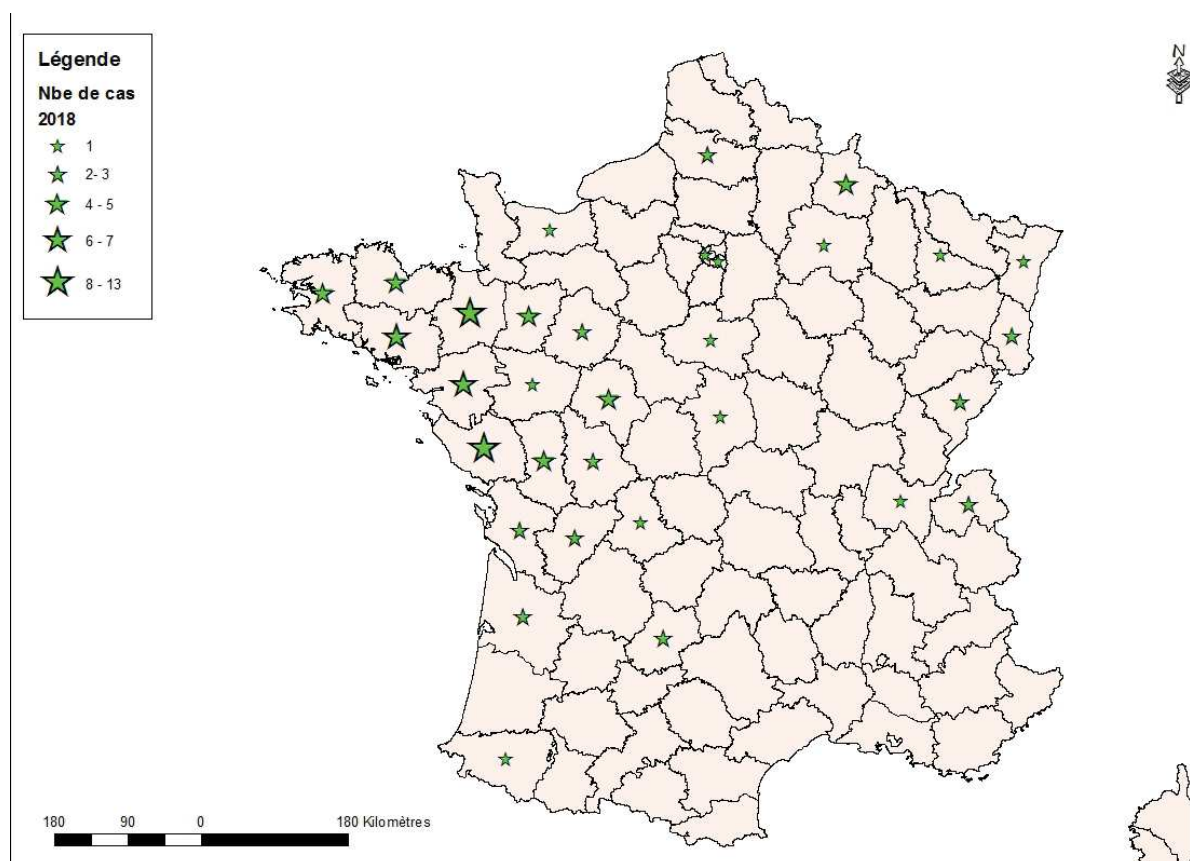


Figure 17 – Répartition géographique par département des cas de tularémie en France en 2018 – Source : Alexandra Mailles, Santé Publique France – Données épidémiologiques 2018

En Vendée :

Vingt-sept cas suspects de tularémie en provenance de Vendée ont été déclarés à l'ARS entre le 1er janvier et le 31 décembre 2018.

Seize cas confirmés, tous de sexe masculin, ont été diagnostiqués en Vendée en 2018. Onze patients ont été retenus comme cas probables. Pour dix d'entre eux, une seule sérologie, de résultat positif, a été réalisée, sans contrôle ultérieur. Pour le dernier patient, une seule sérologie négative a été réalisée précocément (avant 3 semaines), soit avant le délai de séroconversion, et la PCR ganglionnaire s'est révélée négative. Cependant, le diagnostic clinique était fortement évocateur (volumineuse adénopathie inguinale droite et notion d'un cross à St-Laurent-sur-Sèvre peu avant avec plusieurs autres cas similaires). (Annexe 3)

Répartition et caractéristiques des formes cliniques

Parmi les 27 cas de tularémie, on recense neuf formes ganglionnaires, cinq formes ulcéro-ganglionnaires, sept formes pulmonaires, deux formes septicémiques, une forme typhoïdique, une surinfection d'hématome, une forme oto-pharyngée et une endocardite. Il n'a pas été recensé de forme oculo-ganglionnaire.

Le sexe ratio H/F était de 12,5 (25 hommes et 2 femmes, soit 92,6% d'hommes), contre un ratio en 2010-2015 de 3,25 (13 hommes et 4 femmes, soit 76,5% d'hommes en 2010-2015).

Le sexe-ratio national pour 2018 est de 3,5.

La moyenne d'âge des patients était de 55 ans, (contre 53,2 ans sur 2010-2015), et la médiane à 56 ans (54 ans au niveau national).

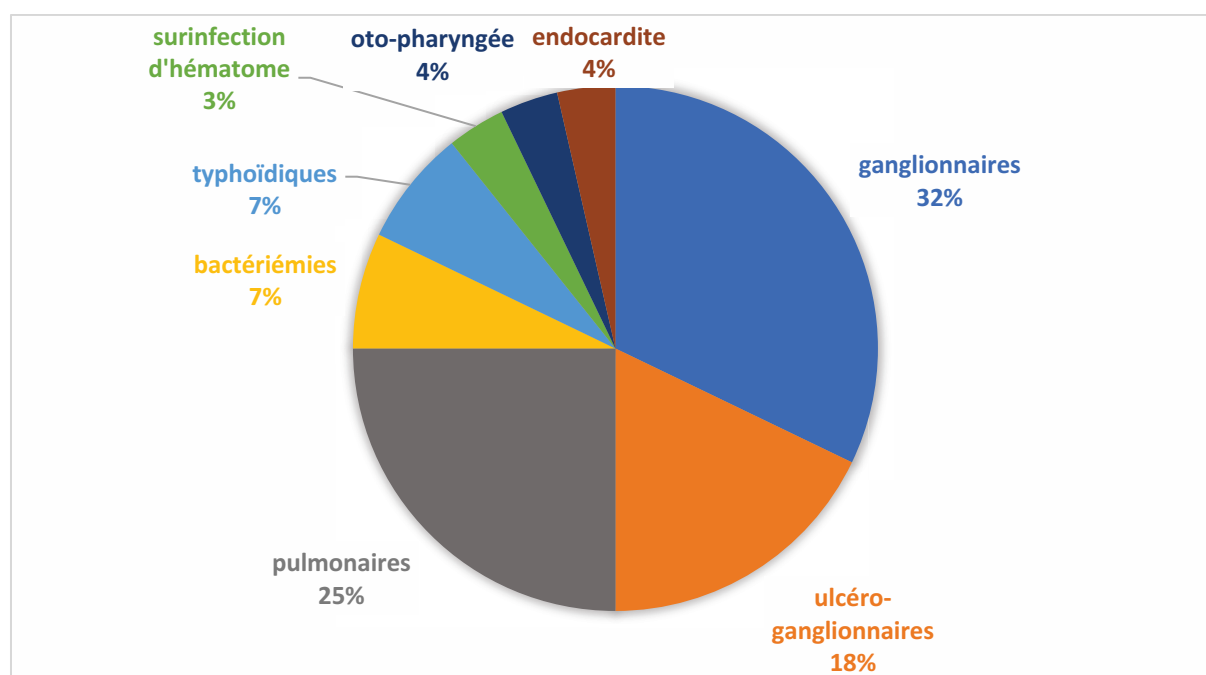
Total des cas déclarés	27
Formes ganglionnaires/ulcéro-ganglionnaires	9(33,3%) et 5(18,5%) soit 14(51,9%)
Formes pleuro-pulmonaires	7(26,0%)
Formes septicémiques	2(7,3%)
Formes typhoïdiques	1(3,7%)
Formes oro-pharyngées	1(3,7%)
Endocardite	1(3,7%)
Surinfection d'hématome	1(3,7%)
Oculo-ganglionnaire	0(0%)
Décès	2(7,4%)
Sexe masculin	25(92,6%)
Moyenne d'âge	55 ans

Les deux patients ayant présenté une forme septicémique sont décédés. A noter que ces 2 décès sont les 2 seuls décès de tularémie en France sur l'année 2018 (données Santé Publique France), et qu'aucun décès n'a été constaté sur la période 2010-2017 en Vendée.

Ces 2 patients présentaient de lourdes comorbidités : le premier a présenté une défaillance multiviscérale avec décompensation oedémato-ascitique dans un contexte de découverte de cirrhose, et le second un choc septique avec défaillance multiviscérale et syndrome d'activation macrophagique dans un contexte d'immunosuppression par AZATHIOPRINE pour une hépatite auto-immune.

Le diagnostic a été posé par culture de *Francisella tularensis* chez 5 patients (18,5 % des patients, vs 0 % en 2010-2015 en Vendée). Il s'agissait de deux liquides pleuraux, une hémoculture, une collection sanguine, et une biopsie de lésion ulcéreuse.

En France, le diagnostic a également été plus fréquent par isolement bactérien en 2018 que sur la période 2002-2017 : 15% vs 12%, résultats non significatifs (données communication JN1 2019 de Santé Publique France).



Figures 18 – Répartition des formes cliniques en Vendée en 2018

Les formes ganglionnaires et ulcéro-ganglionnaires (50%) prédominent, mais moins qu'à l'échelle de la France. (66% en 2018, données Santé Publique France).

On constate une augmentation des formes pleuro-pulmonaires, représentant au total en Vendée un quart des formes cliniques. Ce constat est le même à l'échelle française en 2018, avec 21% de formes pleuro-pulmonaires contre 10% en 2002-2017 ($p=0,0002$).

Répartition temporelle des formes cliniques

La répartition temporelle des formes cliniques met en évidence un pic des formes ulcéro-ganglionnaires aux mois de janvier et février 2018, et une augmentation estivale des formes pulmonaires.

Les premiers cas de l'année 2018 sont survenus chez des patients ayant participé à des courses d'orientation/trails dans le Nord de la Vendée, qui ont présenté à la suite de ces courses des formes ulcéro-ganglionnaires.

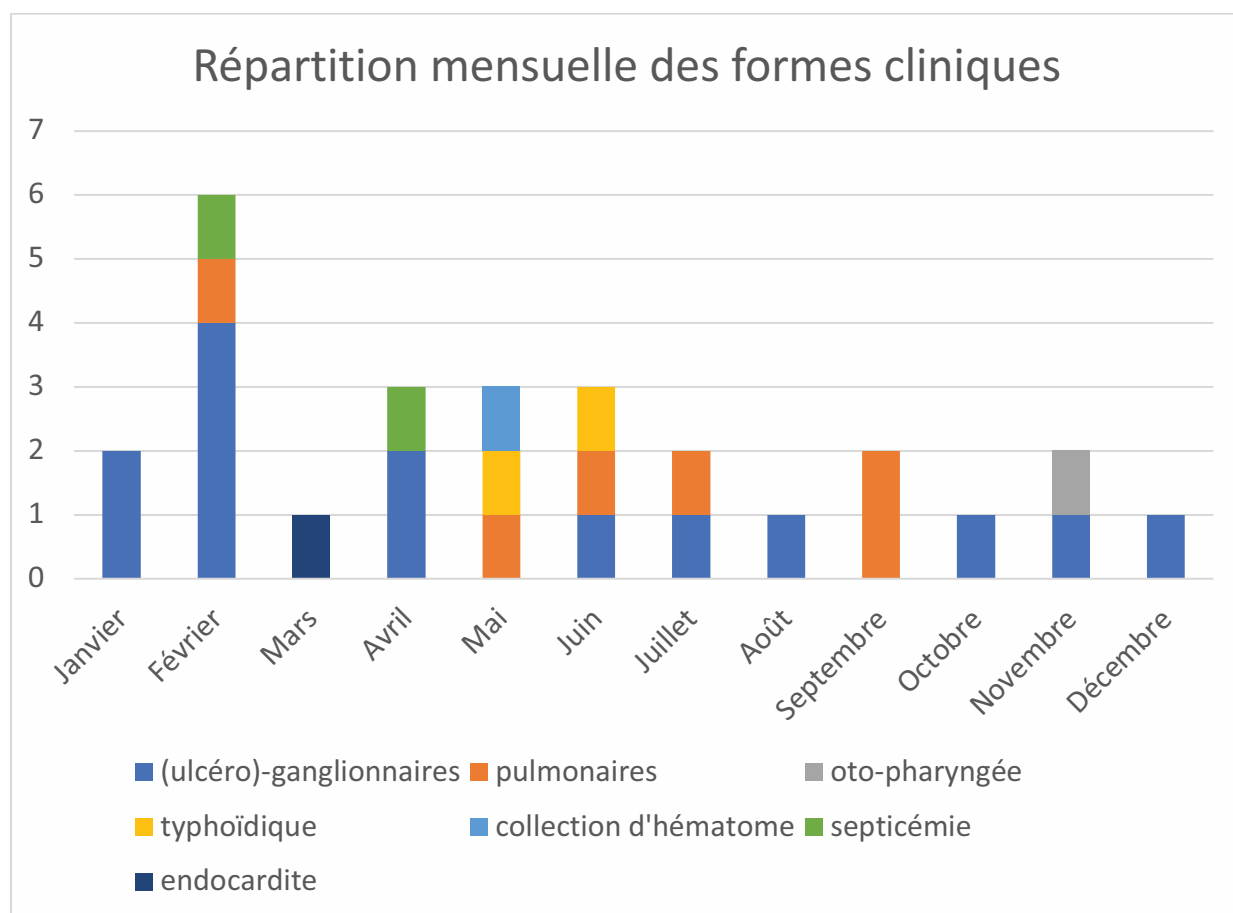


Figure 19 – Répartition temporelle des formes cliniques en Vendée en 2018

Facteurs de risque d'exposition

On dénombre 7 patients qui pratiquaient la course de fond/trail en forêt (majorité de formes ganglionnaires/ulcéro-ganglionnaires). Parmi ces patients, 3 ont présenté une forme ulcéro-ganglionnaire et un autre une forme ganglionnaire, après avoir participé à un trail à Saint-Laurent-sur-Sèvre.

Cinq patients pratiquaient le jardinage.

Seulement 2 patients pratiquaient la chasse. On ne retrouvait cependant pas chez ces patients la notion évidente de contact avec un lièvre.

Chez 2 patients, on retrouvait la notion de piquûre de tiques, l'un ayant présenté une forme ganglionnaire, et l'autre une forme pulmonaire.

Cinq patients avaient des activités professionnelles de plein air : 4 patients étaient agriculteurs, et un patient travaillait dans l'entretien des forêts. Pour ce dernier, la maladie a été déclarée maladie professionnelle.

L'un des 27 patients était sauveteur aquatique et sapeur-pompier et a contracté une forme ganglionnaire 3 semaines après une immersion en eau douce lors d'un exercice. Cette forme a été déclarée par le médecin-pompier du SDIS 85, et reconnue comme imputable au service.

Un des deux patients décédés des suites d'une forme septicémique de tularémie vivait en EHPAD, la seule exposition notable rapportée à l'interrogatoire du patient, était un contact avec le lapin domestique de l'EHPAD. (sérologie sanguine et PCR sur rate post-mortem négatives)

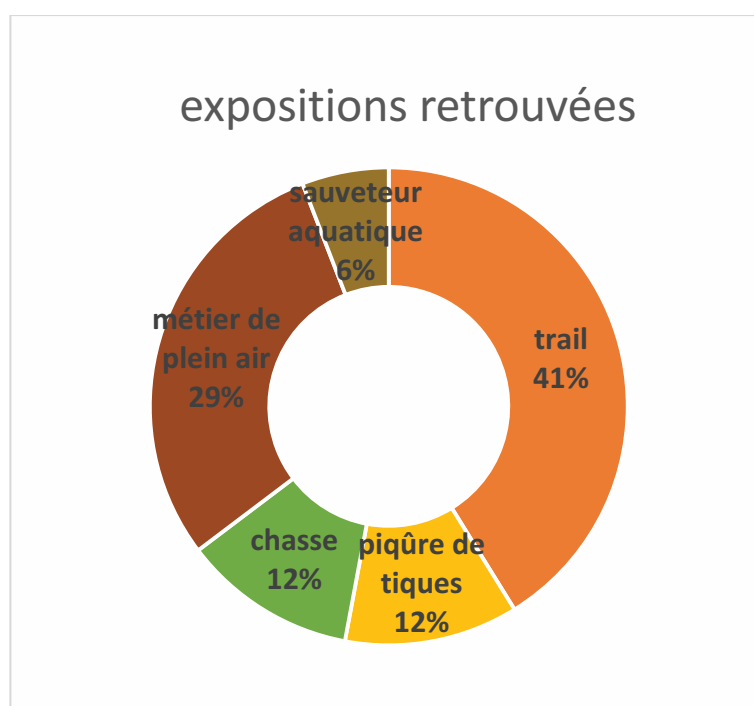


Figure 20 – *Expositions rapportées en Vendée en 2018*

Répartition géographique des cas-humains de tularémie déclarés en 2018

Afin d'étudier la distribution géographique des cas de tularémie, nous avons reporté les cas humains déclarés sur une carte à l'échelle du département de la Vendée, en fonction du lieu de résidence du patient au moment du diagnostic.

Les 27 cas-humains de tularémie ont été reportés sur la carte. On peut noter l'existence de foyers humains, autour de la Roche-sur-Yon, de la Mothe-Achard, et du Nord du département autour de Montaigu.

La répartition de ces cas ne paraît pas uniforme, avec des cas sporadiques sur tout le département et des zones dépourvues de cas.



Figure 21 – Répartition des cas-humains en Vendée en 2018

Répartition géographique et caractéristiques cliniques des cas lièvres en 2018

De janvier à mai 2018, 2 sur les 3 PCR de rates hypertrophiques réalisées étaient positives pour la tularémie. Puis, de Juin à Décembre 2018, parmi les 19 rates de lièvres autopsiées sans critère de taille, 9 PCR se sont révélées positives. Les tailles des rates de PCR positives étaient variables, et la positivité de la PCR a même été relevée sur des rates non hypertrophiées.

Au total, les résultats des analyses étaient de 11/22 rates positives sur l'année 2018. (Annexe 2)

Ces lièvres étaient des animaux trouvés morts, ou chassés, ou bien moribonds.

La recherche conjointe par PCR de RHDV2 et EBHS, 2 virus responsables de syndromes hémorragiques, était faite également. 2 lièvres sur les 22 analysés ont présenté une infection conjointe RHDV2 et tularémie. (Annexe 5)

Ces analyses ont mis en évidence sur l'année 2017/2018 une forte agrégation temporelle des cas mais une dispersion spatiale importante, témoignant probablement de l'éclosion d'une source ponctuelle de la maladie largement distribuée sur le département mais avec un impact limité dans le temps.

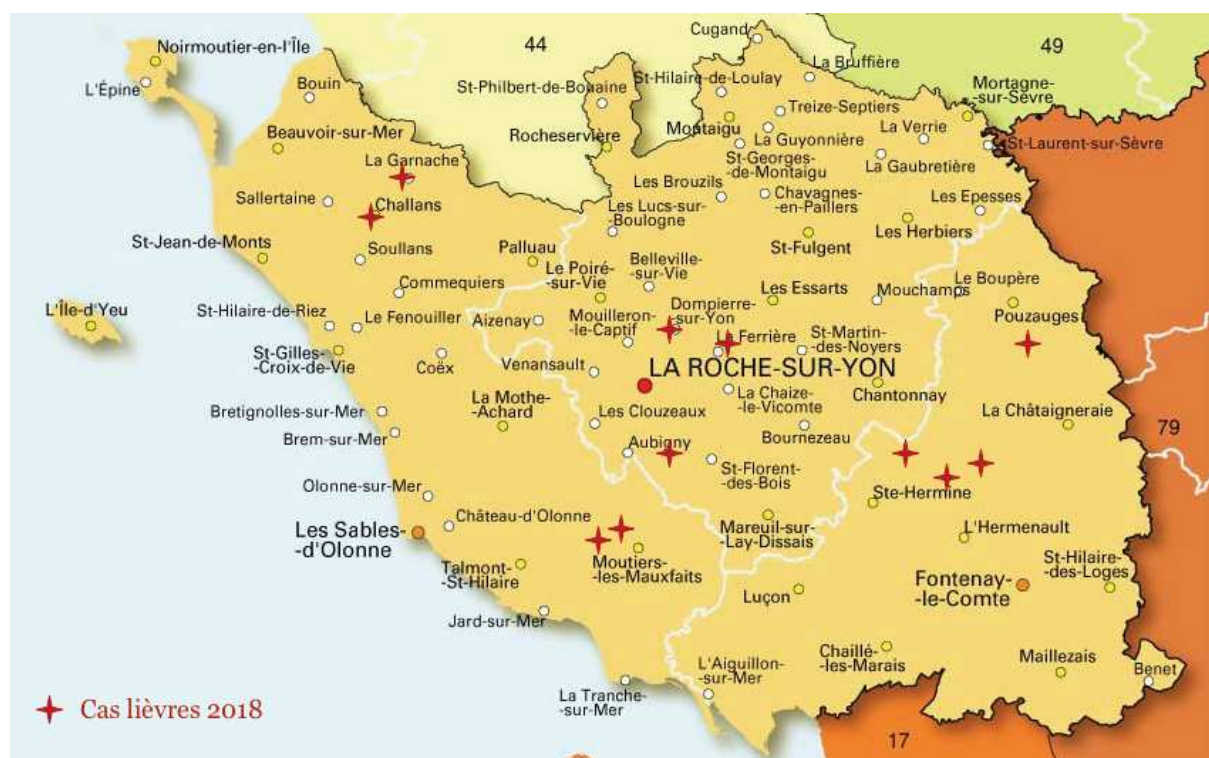


Figure 22 – Répartition des cas-lièvres en Vendée en 2018

La distribution géographique des cas-lièvres était plutôt homogène et correspondait à un axe Fontenay-le-Comte-Challans.

Dans un second temps, nous avons reporté sur une seule carte les cas humains de 2018 et les cas de tularémie rapportés chez le lièvre d'après les données fournies sur les fiches SAGIR sur l'année 2018.

Cette carte a pour but de rechercher une superposition des cas-humains et des cas-lièvres.



Figure 23 – Répartition des cas-humains et des cas-lièvres en Vendée en 2018

On remarque sur l'année 2018, que seulement 1 lièvre malade a été retrouvé près du foyer de la Roche-sur-Yon, et la plupart des autres lièvres ont été retrouvés dans des zones exemptes de cas-humains.

TABLE RONDE DES ACTEURS DE LA SURVEILLANCE DE LA MALADIE

Le contenu de la discussion en table ronde

Suite au constat d'une augmentation des cas de tularémie humaine sur l'année 2018, et à des échanges réguliers avec les vétérinaires du LEAV participant au réseau SAGIR, il est apparu essentiel d'organiser une rencontre afin de confronter ces constats effectués par les différents intervenants concernés par la tularémie pour émettre des hypothèses quant à la recrudescence de la maladie et envisager des actions et travaux complémentaires.

Cette réunion visait à mieux connaître les personnes et structures impliquées dans la surveillance de la maladie, et à échanger des informations, afin de réfléchir et proposer collectivement des actions.

Les objectifs de la réunion étaient donc les suivants :

- présenter la tularémie et sa problématique en Santé animale et Santé publique
- identifier les éléments nécessaires à l'investigation de cette maladie (data, analyses, enquêtes)
- définir des axes de travail : recherche, prévention, action

Cette table ronde des différents acteurs de santé publique s'est tenue au Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée à La-Roche-sur-Yon le 24 janvier 2019, et avait pour protagonistes :

- Ronan OLLIVIER, représentant pour sa collègue absente Alexandra MAILLES, épidémiologiste en charge de la surveillance de la tularémie au niveau central à la CIRE (Santé Publique France et Pays de la Loire)
- Cyril MOREAU et Cyril MERLET, membres de la FDC85 et du réseau SAGIR
- Hélène LEPOIVRE, médecin à l'ARS et Roseline ARZEL, infirmière de santé publique à l'ARS des Pays de Loire
- Nora CESBRON et Philippe NICOLLET du Laboratoire de l'Environnement et de l'Alimentation de la Vendée
- Jennifer DELIZY, Chef du service Santé, Alimentation et Protection animale à la Direction Départementale de la Protection des Populations de la Vendée, et son adjoint Etienne SEGUY.
- Rémi BERNARDON, médecin anesthésiste-réanimateur au CHD Vendée.
- Thomas GUIMARD, médecin infectiologue au CHD Vendée et Orane COLIN, interne au CHD Vendée.

Les personnes excusées étaient Nora MADANI (responsable de l'Unité Zoonoses bactériennes au laboratoire National de référence de l'ANSES), Anouk DECORS (ONCFS), Philippe DULAC (ONCFS).

Structure de la réunion

- Présentation par les différents participants de leurs connaissances et informations concernant la maladie, notamment sur l'année 2018 (chez l'homme et le lièvre), l'épidémiologie (mode de transmission, réservoir, répartition des cas) tant au niveau de la Vendée qu'à l'échelle des Pays de la Loire.

- Discussion également autour du diagnostic médical humain ou animal.
- Echange sur les perspectives de collectes d'information au niveau local (situation de la Vendée) jusqu'à des réseaux nationaux (communication Santé Publique France, Journée/congrès médicaux, Bulletin de la FDC, etc...)
- Discussion autour de l'information des usagers de la nature, des professionnels en lien avec les sources d'exposition connues.

Les points clés de la table ronde

Différents champs d'actions potentiels ont éclos suite à cette discussion.

Les points relatifs à la maladie humaine :

L'augmentation des formes pulmonaires de tularémie est notable et celles-ci peuvent aisément passer pour des pneumopathies communautaires trainantes. Cependant les images scannographiques de ces pneumopathies étaient des formes pseudo-tumorales, avec des images de condensation spiculées.

C'est la disparition de ces lésions sous antibiothérapie efficace qui a permis de poser le diagnostic de tularémie et d'écarter celui de cancer. Après relecture des imageries par nos collègues radiologues, il apparaît que le diagnostic aurait pu être évoqué auparavant, devant l'hypodensité des ganglions médiastinaux évoquant une origine infectieuse.

Evoquer plus largement la tularémie en région d'endémie, devant toute pneumopathie ou lésions pulmonaires en contexte de fièvre, d'évolution défavorable sous les antibiotiques usuels, pourrait être une piste à suivre.

On a également constaté une augmentation des formes typhoïdiques, mais le diagnostic de tularémie reste peu évoqué devant une fièvre nue.

Un des champs d'action possible pourrait être de renforcer les FMC auprès des médecins généralistes, ou de mieux former les internes du CHD, afin que ceux-ci sachent reconnaître des formes typiques comme des formes atypiques. Une meilleure information des médecins de ville sur les différentes formes cliniques pourrait améliorer le diagnostic de la maladie.

En améliorant la reconnaissance de ces formes méconnues, on pourrait ainsi diminuer le laps de temps entre la manifestation de la maladie et la déclaration, ce qui permettrait d'être plus réactif dans la mise en place d'actions d'information face à une augmentation des cas.

Les points relatifs à la maladie animale

Le constat récent de la positivité de la PCR tularémie chez des lièvres qui ne présentaient macroscopiquement aucun signe clinique de tularémie (splénomégalie), laisse supposer que bon nombre de cas n'ont pas été diagnostiqués antérieurement.

L'amélioration de la surveillance de la maladie animale passerait donc par une plus grande exhaustivité du recueil, et par la réalisation de PCR sur toutes les rates des lagomorphes recueillis dans le cadre du réseau SAGIR.

Bien que la surveillance animale ne soit faite que sur les lièvres, bien d'autres espèces y sont sensibles (campagnols, écreuils, ragondins) ou porteuses asymptomatiques (sangliers,

animaux carnivores domestiques, ou sauvages) et capables de contaminer les eaux ou les sols. Devant l'ampleur du réservoir animal (plus de 250 espèces animales), et devant la prolifération récente en Vendée de certaines espèces nuisibles (ragondins, écrevisses), une étude des micro mammifères (petits rongeurs, hérissons) pourrait s'envisager afin de mieux caractériser le réservoir local de la maladie.

Concrètement, il a été envisagé lors de la table ronde, en collaboration avec le réseau SAGIR, que la surveillance de la faune sauvage pourrait s'étendre par exemple au lapin de garenne et aux petits rongeurs, pour mieux caractériser le réservoir de la maladie.

Une analyse de la présence de la maladie chez les tiques et moustiques pourrait également permettre de caractériser l'importance d'un vecteur inter-espèces.

Concernant les facteurs de risque d'exposition

Francisella tularensis est connue pour être une bactérie très résistante dans l'environnement. Au vu de l'amélioration des connaissances sur les deux cycles naturels de la maladie dans l'environnement, on pourrait envisager des analyses de l'eau, et de l'environnement tellurique.

Des prélèvements d'eau de rivières, lacs, puits, à la recherche de la bactérie, connue pour se multiplier dans des amibes, pourraient être utiles.

Bien évidemment, les modifications climatiques qui génèrent des conditions exceptionnelles pourraient être impliquées dans une prolifération de la bactérie dans l'environnement.

A l'instar de l'hiver 2018 (en particulier décembre 2017 et janvier 2018 qui ont été des mois très doux et pluvieux), la mise en évidence de périodes de conditions climatiques exceptionnelles, favorables à la croissance de la bactérie, et concordant avec les épidémies de la maladie, pourrait aussi s'envisager.

Les changements de pratiques agricoles, dans le cadre d'une agriculture raisonnée et de la préservation de l'environnement, pourraient également influencer sur l'importance des réservoirs animaux.

La pratique du fauchage raisonné, méthode d'entretien des bords de route qui permet le respect de la biodiversité des milieux, pourrait également participer à la prolifération du réservoir des petits mammifères. La préservation de leur refuge, et de la biodiversité de leur biotope, et l'utilisation de nouvelles machines agricoles permettant la fuite des petits mammifères, augmente probablement l'ampleur de leur population.

La pratique du fauchage tardif, permet aux plantes de mener à terme leur cycle végétatif et de grainer, fournissant ainsi un refuge et une source d'alimentation aux rongeurs.

L'étude des profils des patients malades, en particulier chez certains l'absence d'expositions à risques retrouvées à l'interrogatoire, pose question. C'est pourquoi Santé publique France envisage une étude à la recherche de nouveaux facteurs de risque, sur le modèle d'une enquête cas-témoin prospective nationale permettant une identification plus fine des activités des cas, de leurs potentiels facteurs de risque.

Cette réunion a également permis de pointer le manque de communication avec la Fédération des chasseurs. C. MERLET et C. MOREAU, les membres de la Fédération des chasseurs de Vendée, ont pu pointer au cours de cette réunion que la communauté des chasseurs méconnaissait l'existence actuelle des cas de tularémie animale en Vendée, car les résultats de PCR sur les lièvres (pourtant fournis par leurs adhérents), n'étaient pas transmis à la Fédération

des chasseurs. Une meilleure communication a donc pu être ré-établie afin que ceux-ci soient avertis de la positivité des prélèvements, pour ensuite mener les campagnes de prévention auprès des adhérents de la fédération.

Une vidéo contenant des informations sur la maladie et des rappels élémentaires d'hygiène à la préparation de la venaison a été diffusée sur la plateforme communication de la FDC85. Une autre vidéo spécifique sur la tularémie a été diffusée lors de l'AG de la fédération de chasse vendéenne, et un article sur la tularémie est paru dans la revue de la fédération des chasseurs. Ces campagnes de prévention consistent en une liste de conseils simples d'hygiène de la venaison : ramassage (collecte) et transport en sac poubelle du gibier, port de gants lors du dépeçage de l'animal, rappel de ne pas goûter les marinades ou les viandes insuffisamment cuites..

Une Communication à l'Assemblée Générale des Chasseurs a également été un moment privilégié pour s'exprimer et re-sensibiliser ce public exposé.

Un autre public plus éparé, celui des coureurs, qu'ils soient licenciés en club ou participants occasionnels à des courses, est également accessible à une communication lors de leur inscription à un événement sportif par exemple. Les courses les plus à risque, sont les courses d'orientation, ou les courses du type mud-day, pendant lesquelles les coureurs peu vêtus donc peu protégés contre les blessures végétales, doivent traverser des zones boueuses sur le parcours, pour atteindre des balises. Informer les inscrits à ces courses, pour les sensibiliser aux risques zoonotiques (à la tularémie comme à la leptospirose), permettrait de les inciter à consulter rapidement en cas symptômes.

On pourrait également envisager de réaliser des pancartes d'information sur les sentiers de promenade ou course, pour mieux faire connaître cette maladie aux usagers de la nature.

La similarité du réservoir et des modes d'exposition pourrait faire l'objet d'une information conjointe leptospirose-tularémie.

Autres constats/remarques/propositions

Il a été souligné par R. OLLIVIER de Santé Publique France l'importance des déclarations obligatoires dans la surveillance de la maladie. Si une meilleure information des médecins de ville sur les différentes formes cliniques pourrait augmenter le nombre des diagnostics, il est apparu également important de mieux communiquer sur les méthodes de diagnostic et leur performance (PCR sur ponction ganglionnaire, hémocultures..), afin que les traitements ne soient plus effectués de manière empirique et que le recueil des cas soit plus exhaustif.

Il est apparu également important pour nos collègues de l'ARS d'améliorer la communication autour des déclarations obligatoires (leur faisabilité, leur rôle, leur intérêt) en lien avec les stratégies de prévention. En effet, nous avons pu constater par la suite au cours du GERRICO 2019 que plusieurs médecins infectiologues de CH périphériques nous signalaient avoir rencontré des cas de tularémie sans les avoir notifiés. Il apparaît que ceux-ci sont mal informés sur les stratégies diagnostiques, sur la déclinaison des cas en « cas probable » à « cas confirmé » et également sur l'intérêt évident de ces déclarations.

Des réunions d'information aux professionnels de santé sur les données épidémiologiques issues des déclarations obligatoires, paraissent importantes pour sensibiliser les médecins à la pertinence et l'impact de ces déclarations obligatoires.

Discussion

Le constat sur l'année 2018 d'un nombre important de cas de tularémie, et l'analyse de ces cas met en évidence des caractéristiques étonnantes.

Si l'année 2018 est l'année de plus forte incidence de la maladie, l'incidence de celle-ci est probablement sous-estimée, notamment parce qu'il existe des écueils dans la surveillance de la maladie. Le délai entre l'apparition des premiers signes de la maladie et la notification à Santé Publique France est estimé à 2 à 3 mois environ, parce-qu'il peut y avoir un retard au moment du diagnostic (lorsque l'adénopathie est absente, ou lors des formes pulmonaires..), un retard lors des analyses spécifiques ou un retard à la déclaration.

L'analyse des déclarations obligatoires permet d'éviter de créer un biais de recrutement, et de faire un recueil le plus exhaustif possible des cas diagnostiqués chez les patients résidant en Vendée. Malgré cela, des patients ont pu être traités en médecine générale sans certitude diagnostique et sans déclaration faite à l'ARS.

En effet, la surveillance de la tularémie chez l'homme est récente (2002) et on peut supposer que la maladie est sous-déclarée. Les patients présentant des formes cliniques paucisymptomatiques n'ont sans doute pas tous recours à une consultation médicale, et chez les personnes présentant des tableaux cliniques non spécifiques, il est vraisemblable que le diagnostic de tularémie n'est pas toujours établi.

La répartition des formes cliniques en 2018 est restée classique, avec cependant une nette augmentation des formes pleuro-pulmonaires par rapport aux années précédentes, comme le confirment les chiffres de Santé Publique France et l'analyse des données 2010-2015. On peut donc supposer une augmentation de la transmission de la bactérie par inhalation d'aérosols.

En ce qui concerne la répartition temporelle, les formes pulmonaires se concentrent de mai à septembre, les formes ganglionnaires atteignent leur pic en janvier-février, ce qui respecte la saisonnalité déjà connue.

Cependant, les profils des cas semblent se modifier. La proportion de cas rapportant une exposition à des lièvres lors d'activité de chasse diminue, comme le constate également Santé Publique France, et le nombre de sujets ne rapportant aucune exposition à risque augmente (20% en 2018 vs 10% de 2008 à 2017, $p=0.002$).

L'augmentation des cas humains semble aussi être contemporaine d'une augmentation de la mortalité des lièvres. Ce constat est identique à celui de l'année 2007/2008, mais la baisse d'exposition des cas aux lièvres interroge.

Concernant la représentation spatiale, il existe des zones de superposition de cas-humains et cas-lièvres mais également des zones de cas-humains où la maladie n'est pas mise en évidence chez les lièvres.

On peut souligner l'absence de survenue chez les lièvres, dans de nombreuses zones où les cas-humains ont été recensés dans notre étude. Le lièvre étant un animal assez sédentaire, ces cas-lièvres apparaissent être un bon reflet de la présence de *F.tularensis* dans l'environnement.

La distribution géographique des cas-lièvres était plutôt homogène et correspondait à un axe Fontenay-le-Comte-Challans, peu concordant à la répartition des cas-humains.

On pourrait donc imaginer que ces zones dénuées de cas-lièvres le sont réellement. Ce constat est également concordant avec le faible taux de contact direct avec des lièvres constaté chez les cas-humains.

De plus, le suivi des populations de lièvres (ainsi que pour beaucoup d'autres espèces) est réalisé par la Fédération Départementale des Chasseurs de la Vendée. L'analyse de ces données met en évidence une diminution au fil des années des effectifs de lièvres, ce qui conforte l'hypothèse que l'augmentation de la maladie repose sur d'autres facteurs que la transmission par les lièvres. Le suivi sur le lièvre est effectué depuis plus de 30 ans par la méthode IKA (Indice Kilométrique d'Abondance). Cette méthode permet de connaître, non pas le nombre précis d'animaux présents sur le territoire, mais l'évolution des populations par commune. Un circuit de repérage (entre 10 et 25 km suivant la surface de la commune) a été mis en place sur chacune des communes du département. Deux passages nocturnes ont lieu en voiture avec l'emploi de sources lumineuses au cours de l'hiver. La moyenne du comptage sur les 2 soirs est ensuite ramenée au km parcouru (ex : 3,25 lièvres vu par km). Chaque année, le même parcours est compté, permettant ainsi de connaître l'évolution des effectifs.

Il a été rapporté à Santé Publique France la découverte de lièvres atteints de tularémie dans le Morbihan en 2018, département où aucun cas de maladie animale n'avait été recensé auparavant. Il existe donc une discordance entre le constat de nouvelles zones de tularémie animales, et l'augmentation contemporaine des cas lièvres et des cas humains avec la diminution des expositions en lien avec les activités de chasse. Cette variation de l'épidémiologie animale ne suffit donc pas à expliquer l'augmentation des cas humains.

Encore une fois, l'absence de corrélation évidente entre les cas-humains et les cas-lièvres sur l'année 2018, et la diminution des populations, suggère l'existence d'un autre réservoir.

De plus, le lièvre étant un animal qui boit peu, on peut penser que le lièvre interagit peu avec le réservoir aquatique de la maladie. L'importance croissante de ce dernier réservoir semble être une piste à explorer.

Les études vétérinaires évoquent l'existence d'un réservoir animal largement sous-estimé.

Aucune recherche de la maladie n'a été réalisée chez les rongeurs, mulots ou campagnols, et de nombreuses zones d'ombre persistent quant à la prévalence de la maladie selon les espèces animales.

Il apparaît ici pertinent de soulever la prolifération récente d'espèces animales nuisibles dans plusieurs départements français. L'écrevisse de Louisiane, originaire des Etats-Unis, introduite intentionnellement par l'homme dans les années 1970 en Espagne, en Italie et en France pour sa chair appréciée et le ragondin, lui aussi importé des Etats-Unis, ont proliféré en l'absence de prédateur naturel, dans le marais poitevin, les marais de Vendée et les étangs de Loire-Atlantique (marais de Goulaine). Cette prolifération d'espèces nuisibles importées pourrait être en lien avec l'augmentation des cas d'épizooties telles que la tularémie, sans qu'un lien formel ait été mis en évidence.

La meilleure connaissance de la bactérie, et la mise en évidence de son cycle aquatique, laissent supposer que certaines espèces aquatiques comme les écrevisses ou autres crustacés jouent un rôle important dans sa prolifération.

La répartition géographique des cas-humains a été dessinée selon le lieu de résidence du patient, qui ne préjuge cependant pas du lieu de contamination de la maladie. Nous avons donc supposé que celui-ci était proche du lieu de résidence, mais ce recueil peut induire un biais.

Pour ce qui est de la surveillance de la maladie animale, ce sont les agents de l'ONCFS et les chasseurs sensibilisés au sein de leur fédération qui fournissent les lièvres. Certaines fédérations de chasseurs étant plus sensibilisées que d'autres, il est possible qu'il existe un biais de recrutement, qui peut expliquer l'existence de clusters de cas-lièvres et l'hétérogénéité de ceux-ci.

L'hypothèse d'un biais de surveillance pouvant expliquer l'augmentation abrupte des cas n'est pas retenue : aucune modification de la surveillance, ni chez l'homme ni chez l'animal, n'est intervenue, ni aucun renforcement de la déclaration avant ou pendant cet épisode. De plus, l'analyse des données nationales montrait des données similaires dans les départements limitrophes, et une augmentation des cas de tularémie dans d'autres régions comme la Bretagne. Aucune modification des critères de déclaration n'a été faite récemment, aucune médiatisation récente de la maladie ne pourrait expliquer le phénomène, et on ne note pas de changement récent des moyens diagnostiques de la maladie.

Il semble donc que l'excès de cas observé en 2018 n'est pas limité aux cas avec des expositions à risque traditionnelles (lièvre, tiques), mais concerne aussi des infections liées à un mode de vie rural (vie en zone très rurale, exposition au milieu forestier ou campagnard *via* des loisirs). L'augmentation du nombre de cas ne semble pas, en opposition à l'épidémie de cas constatée en 2007-2008, simultanée chez le lièvre et chez l'homme. Ces derniers ne peuvent donc pas expliquer l'excès de cas humains.

De nouveau, se pose la question d'un ou plusieurs réservoirs communs aux deux espèces, dont la reconnaissance et l'étude pourraient éventuellement servir de système sentinelle pour la surveillance de la maladie chez l'homme et le lièvre.

Tularémie et médecine générale

La tularémie reste relativement méconnue des praticiens et des microbiologistes. Elle reste pour beaucoup une maladie liée aux lièvres et aux chasseurs, non reconnue comme une affection contractée dans un environnement rural de manière générale.

De plus, la connaissance des autres formes cliniques que la classique forme ulcéro-ganglionnaire est encore moins répandue chez les médecins généralistes. Les formes respiratoires sont vraisemblablement de plus en plus fréquentes, mais bon nombre d'entre elles sont probablement non diagnostiquées ou considérées comme un simple syndrome grippal.

Il est capital pour les généralistes de bien connaître les nouveaux aspects épidémiologiques et cliniques de cette infection. La plupart des patients consultera effectivement en premier lieu leur médecin généraliste dans le cadre de soins primaires pour de la fièvre, une adénopathie, une asthénie, des sueurs nocturnes, une pneumopathie ou une plaie.

L'utilisation des examens sérologiques de manière plus systématique pour les formes pulmonaires ou typhoïdiques pourrait permettre de mieux diagnostiquer ces formes.

Les médecins généralistes occupent donc une place capitale dans l'évocation du diagnostic en milieu rural.

Dans l'hypothèse d'une nouvelle épidémie de tularémie, le médecin généraliste est un acteur central pour donner l'alerte précocément. Cette alerte, qui sera centralisée par Santé Publique France, pourrait aboutir à la mise en place rapide de campagnes d'information aux populations exposées.

Mieux former les médecins généralistes au cours de FMC dédiées aux zoonoses dans les départements ruraux, permettrait aux praticiens généralistes de mieux les évoquer, et plus vite.

CONCLUSION

La surveillance de la tularémie en 2018 en Vendée a montré une situation inhabituelle : forte augmentation d'incidence, nouveaux facteurs d'exposition ruraux s'éloignant des stéréotypes connus de la maladie, formes graves septicémiques ou pulmonaires, agent bactérien isolé plus fréquemment en culture chez les patients.

Des réservoirs animaux non identifiés, les changements climatiques, les modifications des pratiques agricoles pourraient influencer ces bouleversements.

Si des informations et des actions de prévention ont déjà été menées auprès des chasseurs, il faut définir les actions possibles auprès des autres usagers de la nature tels que les sportifs et améliorer la formation médicale. Sur le plan vétérinaire, il est retenu l'indication d'un dépistage plus exhaustif de la maladie sur les lagomorphes. Restent à définir les modalités de recherche de portage d'autres rongeurs et tenter apprécier l'ampleur réelle du réservoir de la tularémie.

Annexes

Annexe 1 : formulaire de déclaration obligatoire de la tularémie

République française

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	Maladie à déclaration obligatoire  Tularémie 12214
---	--	--

Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. **Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie...)** au médecin de l'ARS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom : ☐ Prénom : _____ Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Code d'anonymat : _____ (A établir par l'ARS) Date de la notification : _____

Sexe : ☐ M ☐ F Année de naissance : _____ Code postal du domicile du patient : _____

Symptômes et signes cliniques : date de début des symptômes : _____

☐ Fièvre ☐ Adénopathie(s) (≥1 cm), préciser la localisation : _____

☐ Ulcère cutané, préciser la localisation : _____

☐ Pharyngite ☐ Pneumonie ☐ Conjonctivite ☐ Autres, préciser : _____

Evolution : ☐ en cours ☐ guérison ☐ décès ☐ complications, préciser : _____

Hospitalisation : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Confirmation du diagnostic :

Isolement de *F. tularensis* : ☐ oui ☐ non ☐ non effectué

Site de prélèvement : _____

Date du prélèvement positif : _____

La souche a-t-elle été envoyée au CNR : ☐ oui ☐ non

PCR : Site de prélèvement : _____ Date : _____

Résultat de la PCR : _____

Sérologie

1^{er} prélèvement 2^e prélèvement

Date : _____ Date : _____

Méthode 1 : _____ Méthode 1 : _____

Titre 1 : _____ Titre 1 : _____

Méthode 2 : _____ Méthode 2 : _____

Titre 2 : _____ Titre 2 : _____

Expositions à risque (dans les 4 semaines précédant les premiers signes cliniques de tularémie) :

Profession : _____ (profession des parents si enfant)

Contact direct avec des animaux (vivants ou morts) ou des produits animaux (manipulation, préparation, ingestion) :

- Lièvres : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

- Rongeurs : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, préciser l'espèce : _____

- Autres animaux : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, préciser l'espèce : _____

Pour les animaux, précisez les circonstances du contact (chasse, animal de compagnie personnel, dépeçage, préparation culinaire, etc.) :

Contact direct avec l'eau d'un cours d'eau (ruisseau, rivière, lac...), d'un réservoir ou d'un puit : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Contact avec de la terre (jardinage, tonte de gazon, remblayage) : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Piqûres de tiques : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, préciser zone mordue : _____

Piqûres de moustiques ou de taons : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu

Loisirs de plein air (promenade, trek, VTT, jardinage...) : ☐ oui ☐ non ☐ inconnu Si oui, préciser : _____

Voyage à l'étranger dans le mois précédent le début des signes : ☐ oui ☐ non Si oui, préciser le pays : _____

Cas dans l'entourage : ☐ oui* ☐ non ☐ inconnu Si oui, combien : _____

* Remplir une fiche pour tous les cas confirmés ou probables

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____ Signature : _____	Si déclaration par un biologiste Nom du médecin prescripteur : _____ Hôpital/service : _____ Adresse : _____ Téléphone : _____ Télécopie : _____	ARS (signature et tampon) _____ _____
---	--	--

Maladie à déclaration obligatoire (Art D 3113-7 et D 3113-6 du Code de la santé publique)
 Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

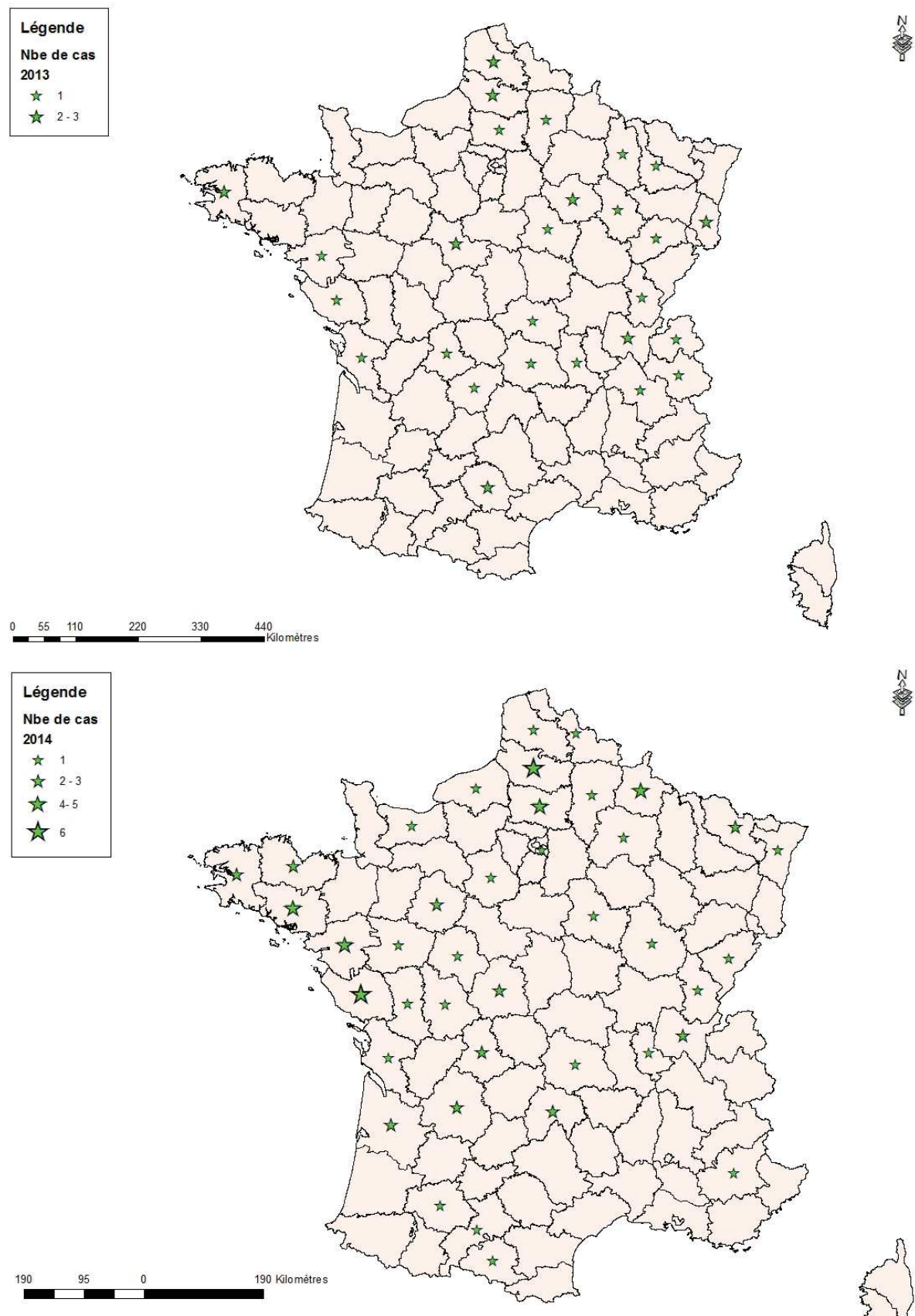
Annexe 2 : Fiche SAGIR

		
SURVEILLANCE SANITAIRE NATIONALE DE LA FAUNE SAUVAGE SAGIR		
DÉPARTEMENT		N° de fiche SAGIR 146833
DÉCOUVREUR Nom et prénom Organisme Téléphone Email		Nom du laboratoire : Numéro du laboratoire : Date de dépôt : Prélèvement(s) à conserver ☐ Photo(s) ☐
COLLECTEUR Nom et prénom Organisme Téléphone Email		4 - COMMÉMORATIFS A - ENVIRONNEMENT DU CADAVRE Y-a-t-il des infrastructures à moins de 150 m ? ☐ Ligne électrique, câble (graves) : ☐ Route, chemin (graves) : ☐ Autres (graves) : Quelles sont les cultures et leurs stades végétatifs dans un rayon de 500 m : Y-a-t-il eu des traitements pesticides récemment ? ☐ Ne sais pas ☐ Non ☐ Oui, il y a combien de temps ? Avez-vous remarqué des tas ou des semences non enfouies ? ☐ Non ☐ Oui B - EXAMEN EXTERNE DU CADAVRE Avez-vous remarqué une position particulière de l'animal ? ☐ RAS ☐ Particulière (précisez) : ☐ Ne sais pas Avez-vous remarqué la présence d'indices biologiques ? ☐ Non ☐ Oui, précisez : ☐ Du sang (précisez la localisation) : ☐ De l'urine, (précisez la couleur) : ☐ Des écoulements, (précisez la nature et la localisation) : ☐ De la diarrhée ☐ Autres (précisez) : Y-a-t-il des traces de morsures ? ☐ Non ☐ Par les chiens à la découverte ☐ Avant la découverte Y-a-t-il des traces de désordre autour de l'animal indiquant qu'il y a eu lutte ? ☐ Qu'il y a eu pédalage ☐ Non Avez-vous trouvé des insectes morts autour du cadavre ? ☐ Oui C - SYMPTÔMES SI L'ANIMAL EST TROUVÉ VIVANT Troubles locomoteurs ☐ Boiterie ☐ Autre (précisez) : Troubles visuels ☐ Aveugle ☐ Autre (précisez) : Troubles digestifs ☐ Salivation ☐ Autre (précisez) : Troubles pulmonaires ☐ Toux ☐ Écoulement nasal ☐ Essoufflement ☐ Autre (précisez) : Troubles nerveux ☐ L'animal a conservé sa vigilance ☐ Oui ☐ Non ☐ L'animal tourne sur lui-même ☐ L'animal se dérange furieusement ☐ L'animal ne s'enfuit pas ☐ L'animal est paralysé ☐ Autres :
1 - DÉCOUVERTE Précisez à quelle date : Commune : Lieu-dit : Coordonnées GPS (X et Y) : Système de projection : Précisez si lieu remarquable (précisez) : La facture est à adresser à : ☐ FDC ☐ ONCFS ☐ Autre (précisez) : Précisez le contexte (SAGIR, Sylvatub, ...)		
2 - DESCRIPTION DU PRÉLEVEMENT Espèce (nom complet, ex : Pigeon ramier) : ☐ Animal trouvé vivant, si achevé, précisez comment : ☐ Animal trouvé mort, vous avez collecté : ☐ Le cadavre entier ☐ Des organes (précisez lesquels) : ☐ Autres (précisez) : Comment avez-vous conservé le cadavre ? ☐ A température ambiante ☐ Au réfrigérateur ou avec des pains de glace A quelle date l'avez-vous réfrigéré : ☐ Au congélateur A quelle date l'avez-vous congelé : Quel est l'état physiologique de l'animal ? ☐ Bon ☐ Mauvais ☐ Indéterminé Quel est le sexe de l'animal ? ☐ Mâle ☐ Femelle ☐ Indéterminé L'âge de l'animal est déterminé à partir ☐ Des cornes ☐ Des dents ☐ Des plumes ☐ Des os / cartilage (précisez) : Quel est l'âge de l'animal ? ☐ Nouveau-né ☐ Immature ☐ Adulte ☐ Sénescent ☐ Indéterminé		
3 - MORTALITÉ GROUPEE / MORTALITE ANORMALE ☐ Oui ☐ Non Espèce(s) et nombre observé : Nombre collecté : Dynamique de la mortalité : ☐ Sur une journée ☐ Sur 1 Km2 ☐ Sur une semaine ☐ Sur une Commune ou des Communes limitrophes ☐ Sur un mois ☐ Sur plusieurs communes distantes ☐ Plusieurs mois ☐ Sur tout le département		
COMMENTAIRES : 		
Cause de la mort suspectée : ☐ à cause des symptômes ☐ ou parce que la maladie circule dans la région RAPPEL : une fiche par événement (un événement est la mortalité simultanée (même journée) d'animaux de la même espèce sur 1km²)		

Annexe 3 : Description des 27 cas de tularémie déclarés en 2018 en Vendée

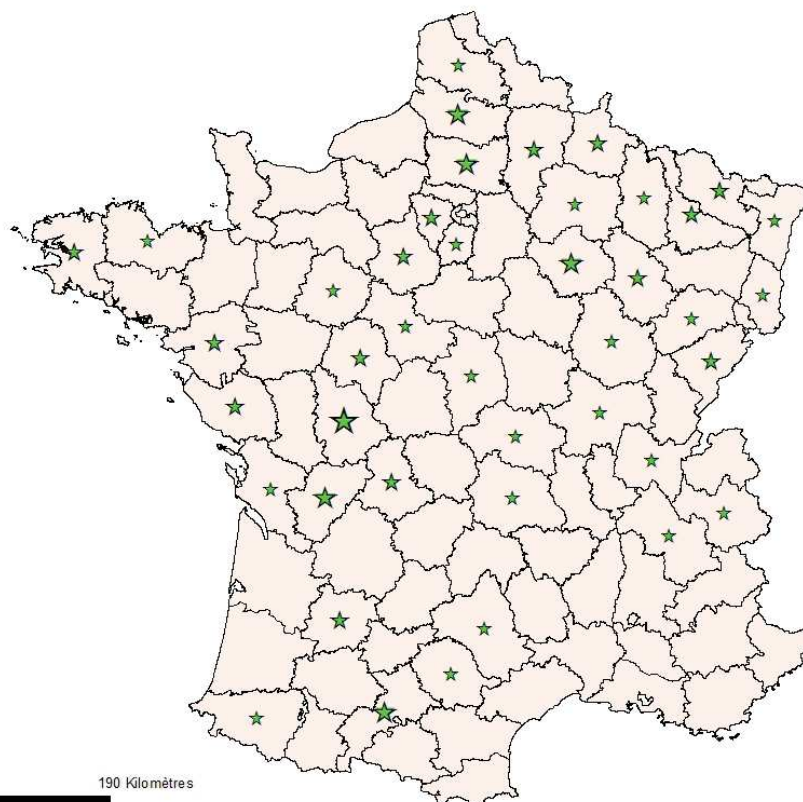
Patient	Statut du cas	SEXE	Diagnostic	CP	FORME
1	Cas confirmé	M	PCR + escarre d'inoculation	85480 Thorigny	Ulcéro-ganglionnaire
2	Cas confirmé	M	sérologies	85600 Montaigu	ganglionnaire
3	Cas confirmé	M	Culture + biopsie peau	85310 La-Chaize-le-Vicomte	ulcéro-ganglionnaire
4	Cas confirmé	M	PCR ganglionnaire +	85530 La Bruffière	ulcéro-ganglionnaire
5	Cas probable	M	Sérologie unique	85150 Landeronde	Ulcéro-ganglionnaire
6	Cas possible	M	Prélèvements négatifs, contexte cross	85600 Saint-Hilaire-de-Loulay	ganglionnaire
7	Cas confirmé	M	Culture + liquide pleural	85170 Saint-Denis-la-Chevasse	systémique
8	Cas confirmé	M	sérologies	85000 La-Roche-sur-Yon	pulmonaire
9	Cas confirmé	M	Culture + sang	85270 Notre-Dame-de-Riez	endocardite
10	Cas probable	M	sérologies	85600 La Guyonnière	ganglionnaire
11	Cas confirmé	M	sérologies	85310 La-Chaize-le-Vicomte	ganglionnaire
12	Cas confirmé	M	PCR + sang	85150 Landeronde	systémique
13	Cas confirmé	M	Culture + collection cuisse	85430 Aubigny	collection infectée post cure d'anévrisme
14	Cas confirmé	M	sérologies	85320 Talmont-saint-Hilaire	pulmonaire
15	Cas confirmé	M	sérologies	85310 La-Chaize-le-Vicomte	pulmonaire
16	Cas confirmé	M	sérologies	85670 Saint-Etienne-du-Bois	pulmonaire
17	Cas confirmé	M	sérologies	85250 Mortagne-sur-Sèvre	ganglionnaire
18	Cas probable	F	Sérologie unique	85000 La-Roche-sur-Yon	fièvre nue
19	Cas confirmé	M	Culture + liquide pleural	85140 Les Essarts	pulmonaire
20	Cas probable	M	sérologies	85000 La-Roche-sur-Yon	ulcéro-ganglionnaire
21	Cas probable	M	sérologies	85250 Vendrennes	ganglionnaire
22	Cas probable	M	sérologies	85170 Belleville-sur-Vie	pulmonaire
23	Cas confirmé	M	sérologies	85190 Venansault	pulmonaire
24	Cas probable	M	Sérologie unique	85470 Bretignolles-sur-Mer	ganglionnaire
25	Cas probable	F	Sérologie unique	85320 Bessay	ganglionnaire
26	Cas probable	M	Sérologie unique	85570 Fontenay-le-Comte	Oto-pharyngée
27	Cas probable	M	Sérologie unique	85210 Sainte-Hermine	ganglionnaire

Annexe 4 : Répartition géographique des tularémies en France (données Santé Publique France) de 2013 à 2017



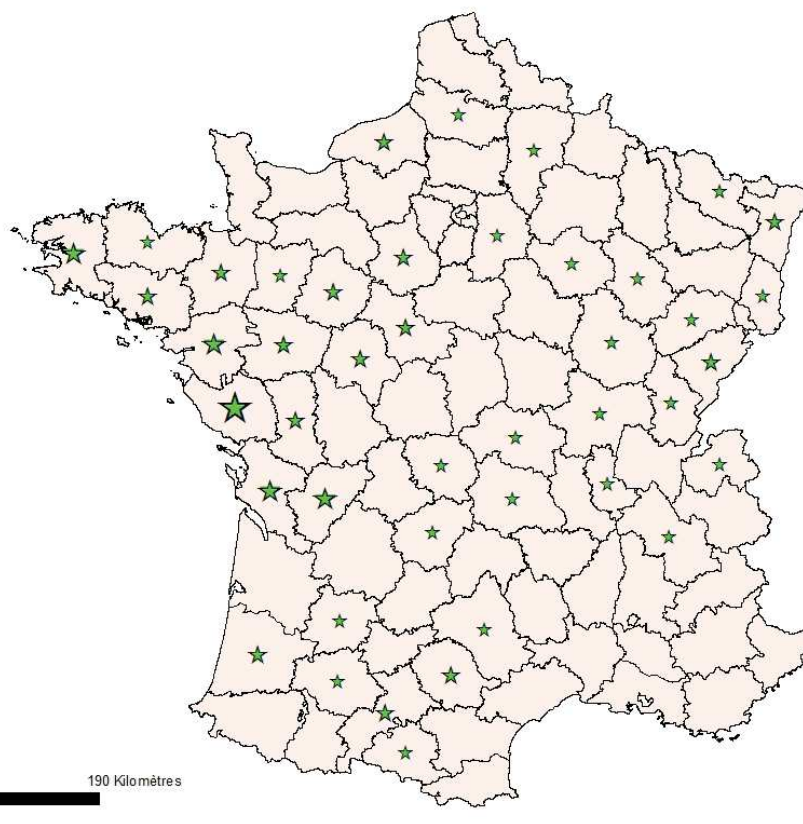
Légende
Nbe de cas
2015

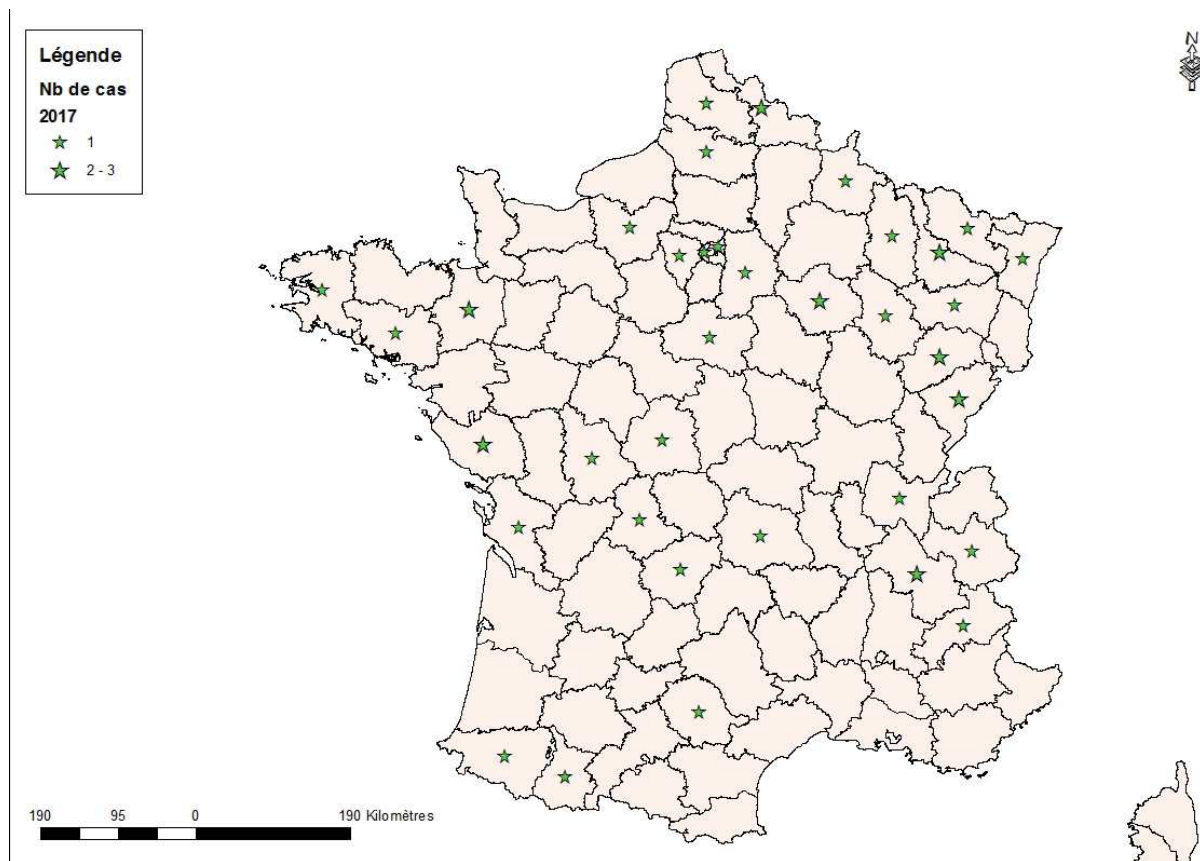
- ★ 1
- ★ 2-3
- ★ 4-5
- ★ 6



Légende
Nbe de cas
2016

- ★ 1
- ★ 2-3
- ★ 4-5
- ★ 6-7
- ★ 8-13





Annexe 5 : Tableau récapitulatif des analyses de rates de lièvres envoyées à l'ANSES de juin à décembre 2018

N° ech ANSES	Dossiers	SAGIR	Espèce	Remarques	EBH5	RHDV2	PCR Tularémie	Observation LEAV Conclusion sur mort animal
8925	L.2018.16216	140922	Lièvre	Mégalie +++	NEG	NEG	POSITIF	Yersinia ++ sur Foie Coccidiose ++++
8926	L.2018.19215	140924	Lièvre	Mégalie +	NEG	NEG	POSITIF	Probable trauma sur animal faible
8927	L.2018.22530	140928	Lièvre	Mégalie 0	NEG	NEG	Négatif	Traumatisme
8928	L.2018.22693	140929	Lièvre	Mégalie ++	NEG	NEG	POSITIF	Klebsiella ++ sur Foie et Intestin
8929	L.2018.25136	140933	Lièvre	Mégalie ++++	NEG	NEG	Négatif	Indéterminée
8930	L.2018.25162	140934	Lièvre	Mégalie 0	NEG	POS	Négatif	Syndrome Hémorragique
8931	L.2018.26314	140940	Lièvre	Mégalie 0	NEG	POS	Négatif	Syndrome hémorragique
8932	L.2018.27796	140946	Lièvre	Mégalie +	NEG	NEG	Négatif	Traumatisme
8933	L.2018.28088-1	140949	Lièvre	Mégalie 0	NEG	POS	POSITIF	Syndrome hémorragique
8934	L.2018.28088-2	140948	Lièvre	Mégalie +	NEG	POS	POSITIF	Syndrome hémorragique
8935	L.2018.28524	140953	Lièvre	Mégalie 0	NEG	NEG	Négatif	Animal prédaté
8936	L.2018.28525	140952	Lièvre	Mégalie ++	NEG	NEG	POSITIF	Traumatisme sur animal faible
8937	L.2018.28532	140951	Lièvre	Mégalie 0	NEG	POS	Négatif	Syndrome hémorragique
8938	L.2018.28923	140954	Lièvre	Mégalie ++	NEG	NEG	POSITIF	Syndrome hémorragique Tox ?
8939	L.2018.28924	140954	Lièvre	Mégalie +	NEG	POS	Négatif	Syndrome hémorragique
8970	L.2018.29939	143368	Lièvre	Mégalie ++	NEG	NEG	POSITIF	Animal faible prédaté par un chien
8971	L.2018.31578	143369	Lièvre	Mégalie 0	NEG	POS	Négatif	Syndrome hémorragique + parasito sévère
8972	L.2018.32067	143370	Lièvre	Mégalie 0	NEG	NEG	Négatif	Indéterminée
9046	L.2018.32840	143371	Lièvre	Mégalie +++	NEG	NEG	POSITIF	HISTO Foie compatible tularémie

Bibliographie

1. McCoy GW, Chapin CW. Further Observations on a Plague-Like Disease of Rodents with a Preliminary Note on the Causative Agent, *Bacterium tularense*. *The Journal of Infectious Diseases*. 1912;10(1):61-72.
2. Wherry WB, Lamb BH. Infection of Man with *Bacterium Tularense*. *J Infect Dis*. 1 sept 1914;15(2):331-40.
3. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, Bartlett JG, Ascher MS, Eitzen E, et al. Tularemia as a Biological Weapon: Medical and Public Health Management. *JAMA*. 6 juin 2001;285(21):2763.
4. Bossi P, Bricaire F. Bioterrorisme et manifestations respiratoires. *Revue des Maladies Respiratoires*. déc 2004;21(6):1067-70.
5. Rapport annuel d'activité, année 2017 - Laboratoire national de Référence [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/LABO-Ft-RA2017LNR-Tularemie.pdf>
6. Sjostedt A. Tularemia: History, Epidemiology, Pathogen Physiology, and Clinical Manifestations. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 29 mars 2007;1105(1):1-29.
7. Ellis J, Oyston PCF, Green M, Titball RW. Tularemia. *Clinical Microbiology Reviews*. 1 oct 2002;15(4):631-46.
8. Canada A de la santé publique du. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – *Francisella tularensis* [Internet]. aem. 2001 [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/francisella-tularensis-fiches-techniques-sante-securite-ftss.html>
9. Shapiro DS, Schwartz DR. Exposure of Laboratory Workers to *Francisella tularensis* despite a Bioterrorism Procedure. *J Clin Microbiol*. juin 2002;40(6):2278-81.
10. tularemia.pdf [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/tularemia.pdf>
11. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie/notre-action/#tabs> [Internet]. [cité 12 juill 2019]. Disponible sur: /maladies-et-traumatismes/maladies-transmissibles-de-l-animal-a-l-homme/tularemie
12. Ryser-Degiorgis M-P. Network for wildlife health surveillance in Europe. :4.
13. Petersen JM, Schrieffer ME. Tularemia: emergence/re-emergence. *Veterinary Research*. mai 2005;36(3):455-67.
14. Avashia SB, Petersen JM, Lindley CM, Schrieffer ME, Gage KL, Cetron M, et al. First Reported Prairie Dog-to-Human Tularemia Transmission, Texas, 2002. *Emerg Infect Dis*.

mars 2004;10(3):483-6.

15. Abd H, Johansson T, Golovliov I, Sandström G, Forsman M. Survival and Growth of *Francisella tularensis* in *Acanthamoeba castellanii*. *Appl Environ Microbiol*. janv 2003;69(1):600-6.
16. Berdal BP, Mehl R, Meidell NK, Lorentzen-Styr A-M, Scheel O. Field investigations of tularemia in Norway. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*. mars 1996;13(3):191-5.
17. Hoarau G. Recherche de mutants de *Francisella tularensis* résistants aux fluoroquinolones chez les patients atteints de tularémie. 2012;84.
18. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *The Lancet Infectious Diseases*. janv 2016;16(1):113-24.
19. Mailles A, Madani N, Maurin M, Garin-Bastuji B, Vaillant V. Excès de cas humains et animaux de tularémie en France au cours de l'hiver 2007–2008 : émergence ou phénomène isolé ? *Médecine et Maladies Infectieuses*. mai 2010;40(5):279-84.
20. Syrjälä H, Kujala P, Myllylä V, Salminen A. Airborne transmission of tularemia in farmers. *Scand J Infect Dis*. 1985;17(4):371-5.
21. Hauri AM, Hofstetter I, Seibold E, Kaysser P, Eckert J, Neubauer H, et al. Investigating an Airborne Tularemia Outbreak, Germany. *Emerg Infect Dis*. févr 2010;16(2):238-43.
22. V. Siret, D. Barataud, V. Vaillant, I. Capek. Cas groupés de tularémie, août 2004.
23. Kervyn A, Le Guern A, Gillard M, Bataille M, Modiano P. Un cas de tularémie. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. févr 2019;146(2):131-4.
24. Meriglier E, Roblot P, Landron C. Manifestations cutanées de la tularémie. *Médecine et Maladies Infectieuses*. mars 2018;48(2):145-7.
25. Gaci R, Alauzet C, Selton-Suty C, Lozniewski A, Pulcini C, May T, et al. *Francisella tularensis* endocarditis: two case reports and a literature review. *Infectious Diseases*. févr 2017;49(2):128-31.
26. DARMON Anne. Tularémie, série des cas diagnostiqués au CNR des Rickettsies de 2008 à 2017. 2018.
27. Polat M, Karapınar T, Sirmatel F. Dermatological aspects of tularaemia: a study of 168 cases. *Clinical and Experimental Dermatology*. oct 2018;43(7):770-4.
28. Rodríguez-Pastor R, Escudero R, Vidal D, Mougeot F, Arroyo B, Lambin X, et al. Density-Dependent Prevalence of *Francisella tularensis* in Fluctuating Vole Populations, Northwestern Spain. *Emerg Infect Dis*. août 2017;23(8):1377-9.
29. Luque-Larena JJ, Mougeot F, Arroyo B, Vidal MD, Rodríguez-Pastor R, Escudero R,

et al. Irruptive mammal host populations shape tularemia epidemiology. PLoS Pathog [Internet]. 16 nov 2017 [cité 22 avr 2019];13(11). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5690426/>

30. Efimov VM, Galaktionov Y, Galaktionova TA. Reconstruction and prognosis of water vole population dynamics on the basis of tularemia morbidity among Novosibirsk oblast residents. Dokl Biol Sci. févr 2003;388:59-61.

31. Martin T, Holmes IH, Wobeser GA, Anthony RF, Greefkes I. Tularemia in Canada with a focus on Saskatchewan. Can Med Assoc J. 15 août 1982;127(4):279-82.

32. Whitten T, Demontigny C, Bjork J, Foss M, Peterson M, Scheftel J, et al. Prevalence of *Francisella tularensis* in *Dermacentor variabilis* Ticks, Minnesota, 2017. Vector-Borne and Zoonotic Diseases [Internet]. 13 févr 2019 [cité 22 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/full/10.1089/vbz.2018.2388>

33. John-Sebastian Eden, Karrie Rose, Jimmy Ng, Mang Shi, Qinning Wang, Vitali Sintchenko, Edward C. Holmes. *Francisella tularensis* ssp. *holarctica* in Ringtail Possums, Australia - Volume 23, Number 7—July 2017 - Emerging Infectious Diseases journal - CDC. [cité 17 avr 2019]; Disponible sur: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/23/7/16-1863_article

34. Tärnvik A, Weltgesundheitsorganisation, éditeurs. WHO guidelines on tularaemia: epidemic and pandemic alert and response. Geneva: World Health Organization; 2007. 115 p.

35. Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularemia in Germany—A Re-emerging Zoonosis. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 16 févr 2018 [cité 17 avr 2019];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5821074/>

36. Annual epidemiological report for 2016. 2016;6.

37. Mailles A, Vaillant V. 10 years of surveillance of human tularaemia in France. Eurosurveillance. 13 nov 2014;19(45):20956.

38. Santé Publique France. Bulletin de santé Publique, Pays de la Loire. Décembre 2018.

39. Larvor M-A. Thèse de DES DE MEDECINE GENERALE, 2015.

Vu, le Président du Jury,
Pr RAFFI François

Vu, le Directeur de Thèse,
Dr GUIMARD Thomas

Vu, le Doyen de la Faculté,

NOM : COLIN

PRENOM : ORANE

Titre de Thèse : Augmentation des cas de tularémie en Vendée en 2018, description des cas et table ronde des différents acteurs concernés.

RESUME

Introduction : La tularémie est inscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO) depuis 2002. Elle connaît en 2018 une augmentation de son incidence en France et particulièrement dans le département de la Vendée. Il existe des caractéristiques cliniques et des facteurs d'expositions nouveaux qu'il est important de confronter aux données vétérinaires.

Matériels et méthodes : Une étude descriptive des DO de tularémie en Vendée en 2018 est réalisée. Les informations cliniques, les facteurs d'exposition, la répartition géographique des lieux de résidence ont été étudiés. Les données ont pu être comparées à celles de la période 2010–2015 ainsi qu'aux données de surveillance vétérinaire de la maladie sur les lagomorphes (réseau SAGIR). Une table ronde a réuni les différents acteurs concernés par la zoonose afin d'identifier des axes de recherche et de prévention : cliniciens et biologistes, épidémiologistes de l'ARS et de Santé Publique France, vétérinaires du Laboratoire départemental de l'Environnement et de l'Alimentation participant au réseau SAGIR et de la Direction Départementale de la Protection des Populations, et les représentants de la fédération de chasse.

Résultats : En 2018, 27 cas de tularémie ont été déclarés dans notre département, 29 dans notre région. Les formes (ulcéro)ganglionnaires restent les plus fréquentes, survenues principalement pendant une période humide de janvier-février. 7 cas étaient rapportés suites à des trails et courses d'orientation. Les formes pleuro-pulmonaires étaient en augmentation par rapport aux années précédentes (7[26 %] vs 4[23,5 %]). Elles sont survenues de mai à septembre. Des formes septicémiques sont décrites avec 2 cas de décès chez des patients cirrhotiques ainsi qu'une endocardite. Le diagnostic est posé par culture de *Francisella tularensis* chez 5 patients (18,5 % vs 0 %). Seulement 2 cas rapportent une exposition directe à des lagomorphes. L'analyse par PCR des rates de lièvre confirme la forte présence de la maladie animale (11/22 soit 50% des analyses). La distribution géographique cas-lièvres/cas-humains montre une répartition homogène de la maladie dans le département sans cluster identifié.

Conclusion : La surveillance de la tularémie en 2018 dans notre département a montré une situation inhabituelle : forte augmentation d'incidence, nouveaux facteurs d'expositions ruraux, formes graves septicémiques ou pulmonaires, agent isolé plus fréquemment en culture chez les patients. Des réservoirs animaux non identifiés, les changements climatiques, les modifications des pratiques agricoles pourraient influencer ces bouleversements. Il est projeté d'effectuer des actions de prévention auprès des chasseurs, des clubs ou manifestations sportives de plein air, ainsi qu'un dépistage plus exhaustif de la maladie sur les lagomorphes et une recherche de portage sur d'autres rongeurs pour mieux apprécier le réservoir réel de la maladie.

MOTS-CLES

Tularémie, zoonose, *Francisella tularensis*, prévention, surveillance