

Peste du lièvre

Une zoonose pas si rare

Dr méd. Fabian Lötscher; Dr méd. Theodor von Fellenberg; Dr méd. Susanne Morf

Center da sandà Val Müstair, Santa Maria

Contexte

La tularémie est une zoonose rare causée par *Francisella tularensis*, qui survient dans le monde entier et peut présenter une évolution clinique très variable [1]. Au cours des dernières années, la Suisse a connu une nette recrudescence des cas, d'où l'importance des connaissances sur la présentation clinique et le traitement de la maladie [2]. Nous présentons ci-dessous deux cas de tularémie cliniquement très différents, qui ont été diagnostiqués en durant l'été 2021.

Rapport de cas 1

Anamnèse

Un agriculteur âgé de 27 ans, jusqu'alors en bonne santé, a rapporté des céphalées et douleurs cervicales de type musculaire, des vertiges, une faiblesse générale ainsi qu'une sensation de pression thoracique à l'inspiration. Le patient a également indiqué la survenue d'épisodes de sueurs nocturnes.

Examen clinique et résultats

L'examen corporel approfondi n'a révélé aucune anomalie. Les analyses biochimiques ont mis en évidence un taux légèrement accru de protéine C-réactive (CRP) de 43 mg/dl (valeur normale <5 mg/dl).

Diagnostic, traitement et évolution

Initialement, le diagnostic d'une infection virale non spécifique a été établi et un traitement symptomatique débuté. Lors du contrôle de suivi deux jours plus tard, une échographie a été réalisée en présence de symptômes persistants, et a révélé une pleurite du côté droit avec épanchement pleural minime, une splénomégalie (diamètre longitudinal 14 cm; valeur normale <11 cm) ainsi qu'un épanchement péricardique non pertinent sur le plan hémodynamique. Compte tenu des symptômes certes non spécifiques, mais très handicapants au quotidien, le diagnostic de laboratoire a été élargi à des sérologies infectiologiques et rhumatologiques et des paramètres hématologiques. Ceux-ci ont mis en évidence des titres d'anticorps légèrement accrus contre *Francisella tularensis* (immunoglobuline M [IgM] 16,2 U/ml, IgG 10,7 U/ml; valeur normale <10 U/ml) et *Leptospira interrogans* (IgM 1,3 MOC; valeur normale <1) en présence de résultats sinon normaux. Au vu de la présentation clinique non spécifique et des indications sérologiques d'une tularémie aiguë et d'une éventuelle leptospirose, le traitement par doxycycline a été débuté. La sérologie de suivi au bout de dix jours a révélé une nette hausse des taux d'IgM et IgG de la tularémie (159,1 U/ml ou >300 U/ml; valeur normale <10 U/ml), permettant de confirmer le diagnostic d'une

infection aiguë à *Francisella tularensis*. Il n'a pas été possible de classer spécifiquement la forme de la manifestation.

En raison des symptômes prononcés et prolongés, le traitement antibiotique a été suivi pendant au total six semaines. Après l'arrêt de la doxycycline et la rémission des symptômes, des sueurs nocturnes accompagnées d'une faiblesse croissante et d'une intolérance à l'effort sont réapparues quatre semaines plus tard. Le taux d'IgM à nouveau accru à la sérologie de suivi a mené au diagnostic d'une récurrence de l'infection. Conformément aux directives et en consultation avec les collègues du service d'infectiologie, un traitement antibactérien par tobramycine a été administré par voie intraveineuse pendant dix jours. Il s'est ensuivi une rémission complète et durable des symptômes.

Rapport de cas 2

Anamnèse

Une agricultrice âgée de 47 ans nous a consulté en urgence en raison d'une température corporelle fébrile jusqu'à 40 °C depuis deux jours, accompagnée de vomissements répétés.

Examen clinique et résultats

L'examen clinique a mis en évidence une lymphadénite cervicale avec plusieurs ganglions lymphatiques douloureux. Les analyses

Tableau 1: Formes d'évolution de la tularémie [4, 5, 7]

Forme de manifestation	Mode de transmission	Signes cliniques
Ulcéro-glandulaire	Contact cutané via des animaux infectés, excréments contaminés et piqûres d'insectes / de tiques	Lésions cutanées locales variables (rougeur, papules à ulcères purulents) et lymphadénite régionale (parfois généralisée)
Glandulaire	Comme pour la forme ulcéro-glandulaire	Uniquement lymphadénite régionale (parfois généralisée) sans lésions cutanées
Oro-pharyngée	Ingestion d'aliments contaminés et de viande insuffisamment chauffée ou après contact avec des animaux infectés	Lymphadénite cervicale, stomatite, pharyngite ou amygdalite
Gastro-intestinale	Comme pour la forme oro-pharyngée	Nausée, vomissements, diarrhée, adénolymphite mésentérique
Oculo-glandulaire	Auto-inoculation par des extrémités contaminées	Conjonctivite avec lymphadénite pré-auriculaire
Pleuro-pulmonaire	Inhalation d'aérosols	Évolution variable: de légère infection grippale à pneumonie fulgurante; pleurite, épanchement pleural
Typhoïde	Plutôt par inhalation	Symptômes grippaux non spécifiques

biochimiques ont révélé une légère leucocytose de $10,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (valeur normale $<103/\mu\text{l}$) ainsi qu'un taux accru de CRP de 67 mg/dl (valeur normale <5 mg/dl). Le diagnostic urinaire a fourni des indications d'une infection des voies urinaires en présence de leucocyturie et bactériurie.

Diagnostic, traitement et évolution

Lors de la consultation initiale, les signes inflammatoires accrus ont été interprétés comme étant liés à une infection urinaire et un traitement antibactérien par triméthoprime/sulfaméthoxazole a été débuté.

Au bout de trois jours, le diagnostic a été élargi au vu de l'état fébrile persistant et de la lymphadénite cervicale désormais au premier plan pour inclure plusieurs analyses sérologiques infectiologiques, tandis qu'une éventuelle tularémie n'était pas encore envisagée à ce moment. Comme seul le taux d'IgG de phase 2 contre *Coxiella burnetii* était légèrement accru, la suspicion d'une fièvre Q a été établie et une sérologie de contrôle prélevée. En l'absence de dynamique lors du contrôle de suivi, le diagnostic suspecté a toutefois dû être rejeté. Malgré la régression des paramètres infectieux, aucune amélioration n'est survenue et le traitement antibactérien est passé à la doxycycline en présence d'une constellation d'infection atypique.

Après une phase initiale sans symptômes et l'arrêt du traitement par doxycycline au bout de deux semaines, la fièvre et la lymphadénite cervicale sont réapparues dix jours plus tard. Pour cette raison et en présence d'une suspicion de tularémie, la sérologie à la recherche de *Francisella tularensis* a été réalisée en complément et un traitement antibiotique intraveineux par tobramycine a été débuté au vu de

l'état général réduit et d'une durée cumulative de la maladie de trois semaines.

Les analyses sérologiques ont révélé des titres nettement accrus d'anticorps dirigés contre *Francisella tularensis* (IgM 110,1 U/ml, IgG 116,8 U/ml; valeur normale <10 U/ml). Compte tenu de la sérologie de suivi, qui a montré une dynamique des taux d'IgG et d'IgM, le diagnostic d'une infection à *Francisella tularensis* a été confirmé et celle-ci a été classifiée comme une forme glandulaire. Le traitement par tobramycine a été poursuivi pendant dix jours, aboutissant à une rémission durable des symptômes cliniques ainsi qu'à une normalisation des paramètres inflammatoires.

Discussion

La tularémie, également connue sous le nom de peste du lièvre, est une zoonose relativement rare en Suisse, mais croissante ces dernières années. En 2019, 162 cas ont été déclarés auprès de l'Office fédéral de la santé publique (OFSP), ce qui correspond à 1,9 cas pour 100 000 habitants. La plupart des cas se sont produits dans les cantons de Zurich, d'Argovie et de Saint-Gall. Globalement, le nombre de cas a triplé entre 2016 et 2019.

La maladie est causée par *Francisella tularensis* – des bactéries à Gram négatif intracellulaires facultatives en forme de coccus ou de bâtonnet. Il existe à l'échelle mondiale divers sérovars provoquant des évolutions pathologiques de degrés variés, de symptomatiques à mortelles. En Suisse et en Europe centrale, le sérovar de type B, moins agressif, est prédominant (*Francisella tularensis holarctica*) [1, 2].

Les voies d'infection sont multiples: D'une part, la transmission peut avoir lieu par contact

direct avec des animaux infectés; il s'agit surtout des lagomorphes (lièvres et lapins), des rongeurs (souris, rats, écureuils) ainsi que des animaux domestiques (chiens, chats) et agricoles. D'autre part, une infection est possible indirectement par piqûre d'arthropodes (tiques, moustiques, taons) ainsi que par contact avec des cadavres et aliments contaminés ou de l'eau et de la poussière souillées [1, 3, 4]. En Suisse, une étroite corrélation entre les piqûres de tiques et la tularémie est actuellement supposée [5, 6].

Le temps d'incubation est généralement de 3–5 jours, au maximum 21 jours. La maladie débute la plupart du temps par des symptômes grippaux non spécifiques. Selon la voie de transmission, il existe par la suite sept formes de manifestation de la maladie, qui sont résumées dans le tableau 1. La fréquence de survenue des différents tableaux cliniques varie fortement en fonction de la zone géographique [4]. En Suisse, la forme glandulaire domine à 60% [5]. Une part non négligeable pouvant atteindre 15% des cas ne peut être attribuée à aucune forme spécifique de manifestation [7].

Diagnostic

Une infection à *Francisella* est généralement diagnostiquée par sérologie (Enzyme-linked Immunosorbent Assay [ELISA] ou micro-agglutination). Une hausse du titre $\geq 4\times$ à la sérologie de suivi après 2–4 semaines ou un unique titre fortement accru ($\geq 1:160$) sont probants. La réaction en chaîne par polymérase (PCR) ou la mise en évidence d'antigènes par des laboratoires spéciaux sont également possibles, en particulier pour la détection dans des liquides de ponction, ganglions lymphatiques ou le liquide d'un lavage bronchoalvéolaire. La mise en évidence par culture reste la

référence, mais n'est pas toujours possible en raison de la manipulation complexe et des dispositifs de sécurité nécessaires pour protéger le personnel d'une transmission, et n'est généralement pas réalisée au quotidien clinique [1, 4, 8].

Traitement

L'infection peut généralement être traitée avec succès par traitement antibiotique seul si le diagnostic est établi tôt. Pour les sérovars prédominants en Europe, les quinolones (ciprofloxacine), tétracyclines (doxycycline) ou aminoglycosides (gentamicine, tobramycine) sont utilisées. Dans nos exemples de cas, nous avons eu recours à la doxycycline, car une leptospirose était initialement suggérée par la sérologie comme diagnostic différentiel dans le premier cas, et une infection atypique d'étiologie encore incertaine était supposée dans le deuxième cas. La durée du traitement dépend de l'état clinique et de l'antibiotique employé, et est en règle générale de 10–14 jours pour les quinolones et les aminoglycosides et de 2–3 semaines pour les tétracyclines. La longue durée de traitement de six semaines de notre premier exemple de cas était due aux symptômes prolongés, mais peut rétrospectivement être remise en question.

En particulier lors du traitement par doxycycline, un taux de récurrence pouvant atteindre 15% a été décrit en raison de l'effet purement bactériostatique, ce qui entraîne une durée de traitement plus longue [3, 4, 9]. Il est intéressant de noter qu'une récurrence est survenue après arrêt du traitement par tétracycline dans les deux cas décrits.

Dans certaines conditions (lymphadénopathie chronique ulcéreuse ou fistule cutanée), une procédure chirurgicale doit être évaluée pour pouvoir obtenir une guérison locale [3].

Correspondance

Dr. med. Fabian Lötscher
Universitätsspital Basel
Klinik für Innere Medizin
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
fabian.loetscher[at]usb.ch

Remerciements

L'auteur et les auteurs remercient le Dr méd. Julian Schilling, Travel Clinic Zürich, pour la relecture critique du manuscrit.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

L'essentiel pour la pratique

- Malgré sa rareté relative, la tularémie est un diagnostic différentiel important et doit être considérée en particulier en présence de constellations infectieuses dont la présentation clinique est non spécifique ainsi que chez les personnes qui séjournent souvent dans la nature.
- L'établissement précoce du diagnostic est essentiel pour le traitement correct, mais peut être rendu difficile au stade initial en raison d'une hausse non significative des valeurs sérologiques. De ce fait, une sérologie de suivi doit impérativement être réalisée en cas de suspicion.
- En raison de l'effet purement bactériostatique de la doxycycline, il existe un risque de récurrence de la tularémie, d'où l'indication d'un contrôle de suivi clinique après achèvement du traitement antibiotique.

Conflict of Interest Statement

L'auteur et les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Carvalho CL, Lopes de Carvalho I, Zé-Zé L, Nuncio MS, Duarte EL. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2014;37(2):85–96.
- 2 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Rapport concernant la surveillance des zoonoses et des foyers de toxi-infections alimentaires – Données 2020. Berne: OFSP. 2020; 31–5.
- 3 Frischknecht M, Meier A, Mani B, Joerg L, Kim OC, Boggian K, Strahm C. Tularaemia: an experience of 13 cases including a rare myocarditis in a referral center in Eastern Switzerland (Central Europe) and a review of the literature. *Infection*. 2019;47:683–95.
- 4 Kohlmann R, Geis G, Gatermann SG. Die Tularämie in Deutschland [Tularaemia in Germany]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2014;139(27):1417–22.
- 5 Office fédéral de la santé publique (OFSP). Tularémie: transmise par les tiques, une maladie rare qui se propage. *Maladies transmissibles*. OFSP-Bulletin. 2018;19–24.
- 6 Wittwer M, Altpeter E, Pilo P, Gygli SM, Beuret C, Foucault F, et al. Population genomics of *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* and its implication on the eco-epidemiology of tularaemia in Switzerland. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:89.
- 7 Faber M, Heuner K, Jacob D, Grunow R. Tularaemia in Germany – a re-emerging zoonosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018;8:40.
- 8 Maurin M. *Francisella tularensis*, tularaemia and serological diagnosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:512090.
- 9 Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(1):113–24.



Dr méd. Fabian Lötscher
Center da sandà Val Müstair,
Santa Maria