



Tularémie pulmonaire : Et si ce n'était pas un cancer ?

Dr Pauline MARTINET

J21 Quimper
26 et 27
septembre
2024



1 A propos de la tularémie



1.1 - Généralités

- Zoonose due à un coccobacille Gram négatif à croissance intracellulaire : *Francisella tularensis*
 - Première description chez l'écureuil en 1911 dans le comté de Tulare, en Californie
 - Maladie humaine décrite entre 1914 et 1922 par le Dr Edward Francis
- Endémique dans tout l'hémisphère nord (en Europe : principalement Suède et Finlande)
- Deux sous-espèces principales :
 - *F. tularensis* subspecies *tularensis* (type A) : formes sévères aux USA
 - *F. tularensis* subspecies *holarctica* (type B) : formes bénignes en Europe



1.1 - Généralités

- Zoonose due à un coque *Francisella tularensis*
 - Première description chez le lapin en Suède et Finlande
 - Maladie humaine décrite en 1947
- Endémique dans tout le monde (notamment en Suède et Finlande)
- Deux sous-espèces principales
 - *F. tularensis* subspecies *orientalis*
 - *F. tularensis* subspecies *schultzei*



• intracellulaire :

• en Californie
• principal

• principalement

COURRIER INTERNATIONAL
• l'opé



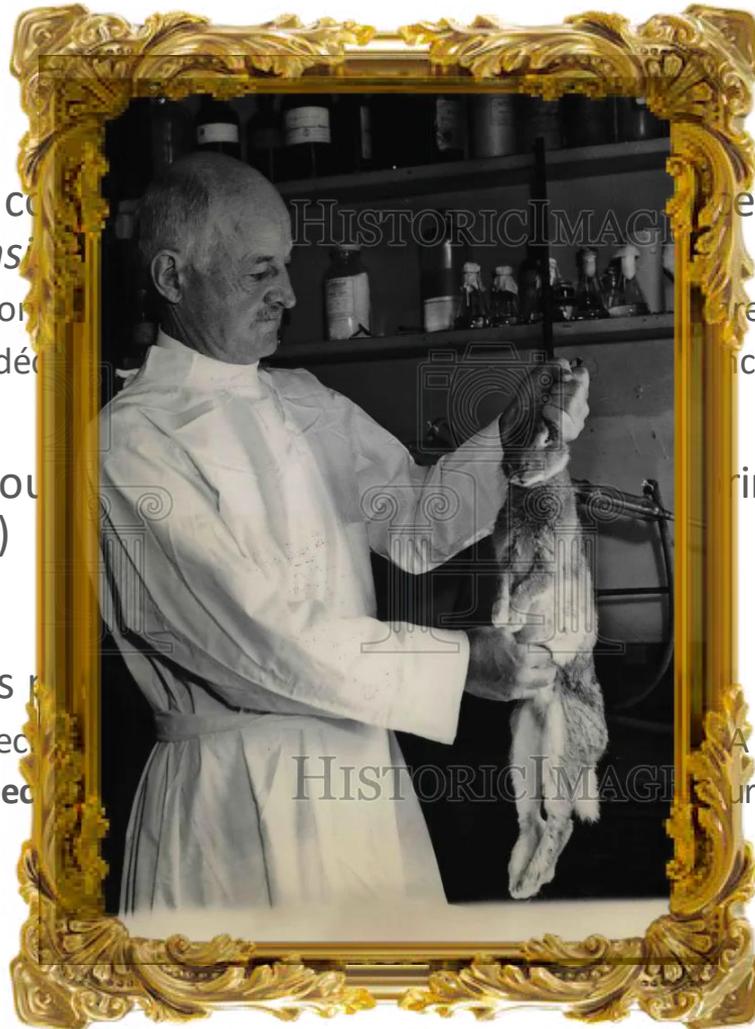
1.1 - Généralités

- Zoonose due à un coccobacille Gram négatif à croissance intracellulaire : *Francisella tularensis*
 - Première description chez l'écureuil en 1911 dans le comté de Tulare, en Californie
 - Maladie humaine décrite entre 1914 et 1922 par le Dr Edward Francis
- Endémique dans tout l'hémisphère nord (en Europe : principalement Suède et Finlande)
- Deux sous-espèces principales :
 - *F. tularensis* subspecies *tularensis* (type A) : formes sévères aux USA
 - *F. tularensis* subspecies *holarctica* (type B) : formes bénignes en Europe



1.1 - Généralités

- Zoonose due à un coque intracellulaire : *Francisella tularensis*
 - Première description en 1911, en Californie
 - Maladie humaine décrite par Francis
- Endémique dans toute l'Amérique (Suède et Finlande) principalement
- Deux sous-espèces principales en Europe
 - *F. tularensis* subsp. *philippsii*
 - *F. tularensis* subsp. *tularensis*



1.1 - Généralités

- Zoonose due à un coccobacille Gram négatif à croissance intracellulaire : *Francisella tularensis*
 - Première description chez l'écureuil en 1911 dans le comté de Tulare, en Californie
 - Maladie humaine décrite entre 1914 et 1922 par le Dr Edward Francis
- Endémique dans tout l'hémisphère nord (en Europe : principalement Suède et Finlande)
- Deux sous-espèces principales :
 - *F. tularensis* subspecies *tularensis* (type A) : formes sévères aux USA
 - *F. tularensis* subspecies *holarctica* (type B) : formes bénignes en Europe



1.2 - Épidémiologie

- Maladie principalement animale :
 - homme = hôte accidentel
 - Pas de transmission interhumaine
 - Touche plus de 300 espèces animales
- Réservoir large : **nombreux animaux** porteurs de la bactérie
 - Réservoirs principaux : lagomorphes et rongeurs ++
 - Arthropodes : tiques, moustiques, mouches
- Bactérie très **résistante** dans l'environnement : survie pendant des semaines dans l'eau, les sols, les carcasses animales



1.3 – Mécanismes de transmission à l'Homme

- Plusieurs modes de transmissions...
 - Contact direct avec l'animal
 - Piqûres d'arthropodes (tiques, moustiques, etc)
 - Ingestion d'eau ou d'aliments contaminés
 - Inhalation d'aérosols contaminés (par des déjections animales etc...)
- ...se traduisant par différentes formes cliniques
 - Formes **ulcéro-ganglionnaires et ganglionnaires** : par inoculation cutanée
 - Forme oculo-ganglionnaire : par inoculation conjonctivale
 - Forme oropharyngée : par ingestion
 - Forme **pulmonaire** : par inhalation ou par voie hématogène
 - Forme typhoïdique



- Formes (ulcéro-)ganglionnaires : les plus fréquemment décrites



Escarres
d'inoculation



Adénopathie



1.4 – Présentation clinique

- Incubation courte 3-5 jours, début souvent brutal
- **Tableau aigu pseudo-grippal** : fièvre, frissons, myalgies, asthénie, céphalées, sueurs ... suivis de différentes manifestations selon les formes cliniques
- Formes **graves : seulement aux USA** (*F. tularensis sb tularensis*)
 - choc septique, CIVD, détresse respiratoire, défaillance multi-viscérale
 - mortalité jusqu'à 30-60% en absence de traitement
 - dose infectante faible (< 10 bactéries)
 - bactérie classée comme un agent potentiel de bioterrorisme (transmission par aérosolisation, contamination de l'eau)

1.5 – Diagnostic

- **Culture** (laboratoire P3)
 - croissance lente (environ 10 jours), culture prolongée
 - identification possible par MALDI-TOF (base biotox)
 - découverte le plus souvent fortuite sur hémoculture

- **Sérologie : (CNR de la tularémie à Grenoble pour confirmation)**
 - apparition des Ac 1 à 2 semaines après le début des symptômes (max 3-4 semaines)
 - spécificité 98% (peu de réactions croisées)
 - positivité : titre > 160, séroconversion ou titre x 4 sur deux sérums > 2 semaines

- **PCR**
 - sensibilité 80-90%
 - positivité plus précoce que la sérologie
 - réalisable sur LBA, ganglion, biopsie, escarre d'inoculation

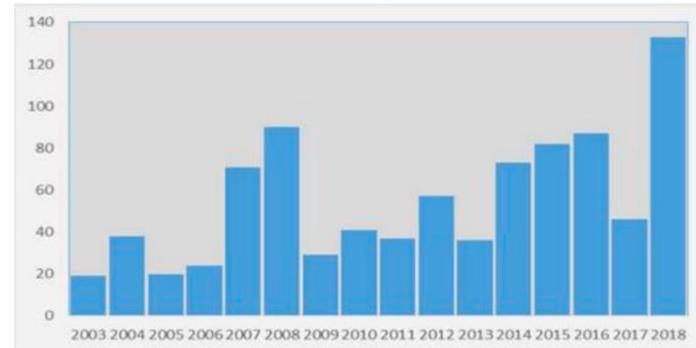
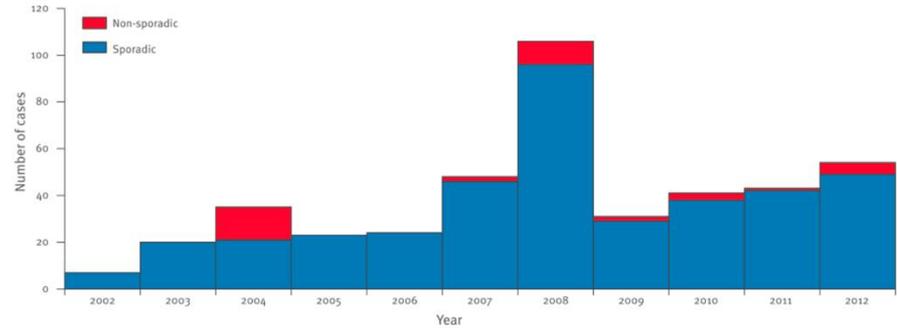
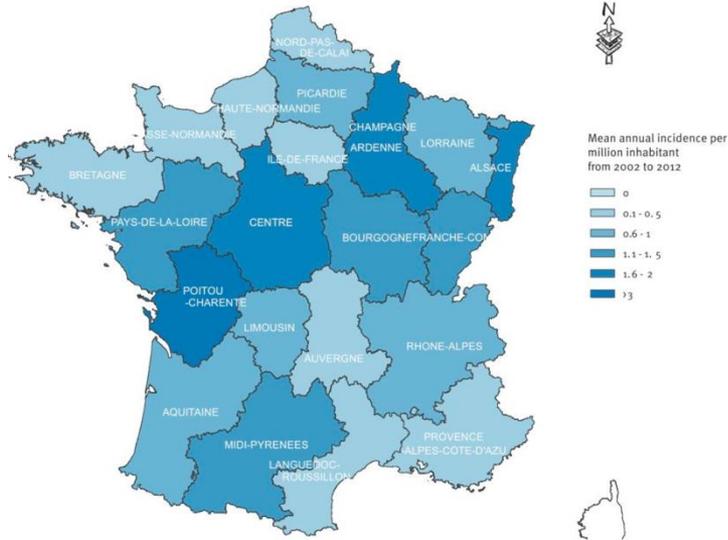
1.6 – Traitement

- Antibiotiques actifs :
 - aminosides, cyclines, fluoroquinolones (cipro/lévo à privilégier)
 - **aucune résistance** retrouvée sur 59 souches de *F. tularensis* subsp. *holarctica*¹
- Formes sévères (USA) : gentamicine, streptomycine
- Formes modérées : **ciprofloxacine, doxycycline**
- Durée habituelle : **14-21 jours**
- Échecs et rechutes rapportés : possiblement plus fréquents sous doxycycline

¹ Caspar Y, JAC 2018

1.7 – La tularémie en France : quelques chiffres...

France 2002-2012 : 433 cas déclarés



DO depuis 2002
Incidence certainement sous-estimée ++

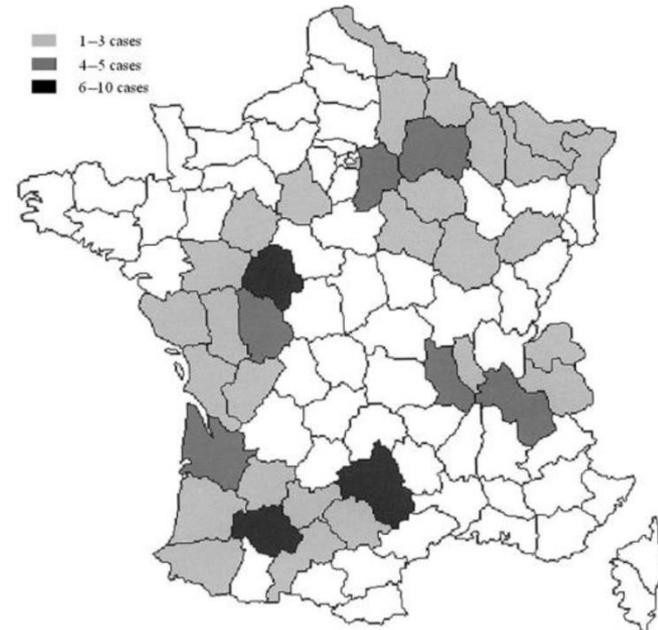
1.7 – La tularémie en France : quelques chiffres...

Human Tularemia in France, 2006–2010

Clinical Infectious Diseases
MAJOR ARTICLE

Max Maurin,^{1,2} Isabelle Pelloux,¹ Jean Paul Brion,³ Jeanne-Noëlle Del Banò,¹ and Aleth Picard¹

¹Department of Clinical Microbiology, Laboratoire de Bactériologie, Centre National de Référence des Francisella, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Université Joseph Fourier, ²Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes, Unité Mixte de Recherche, Centre National de la Recherche Scientifique 5163, Université Joseph Fourier-Grenoble 1, and ³Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Université Joseph Fourier, France



- 101 cas diagnostiqués au CNR
- 55 hommes, 46 femmes
- 1 décès (95 ans, forme typhoïdique)
- Tous traités
- 78% formes ganglionnaires et oropharyngées
- **10 pneumonies**
- 9 formes typhoïdiques

1.7 – La tularémie en France : quelques chiffres...

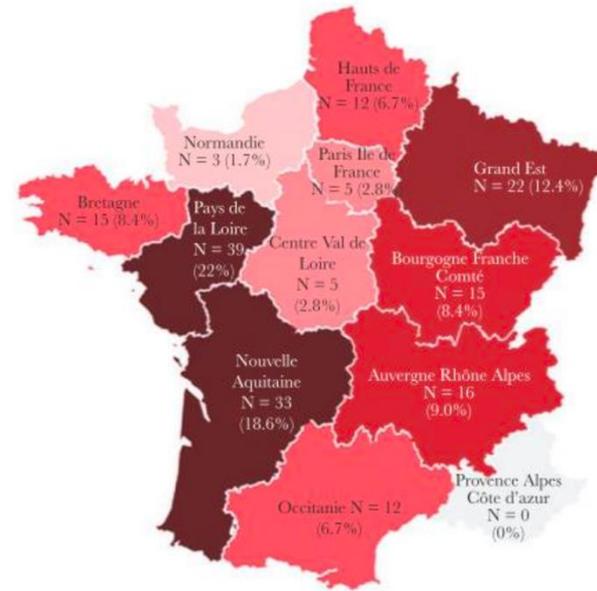
Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017

Open Forum Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE

Anne Darmon-Curti,¹ François Darmon,² Sophie Edouard,¹ Aurélie Hennebique,^{3,4} Thomas Guimard,⁵ Guillaume Martin-Blondel,^{6,7} Timothée Klopfenstein,⁸ Jean-Philippe Talarmin,⁹ Didier Raoult,^{1,10} Max Maurin,^{3,4} and Pierre-Edouard Fournier,^{10,11}

- 177 cas
- 123 hommes, 54 femmes
- Pas de décès
- 172 patients traités
- Surtout des formes ganglionnaires
- **18% (32) pneumonies**
- 7,9% (14) formes typhoïdiques

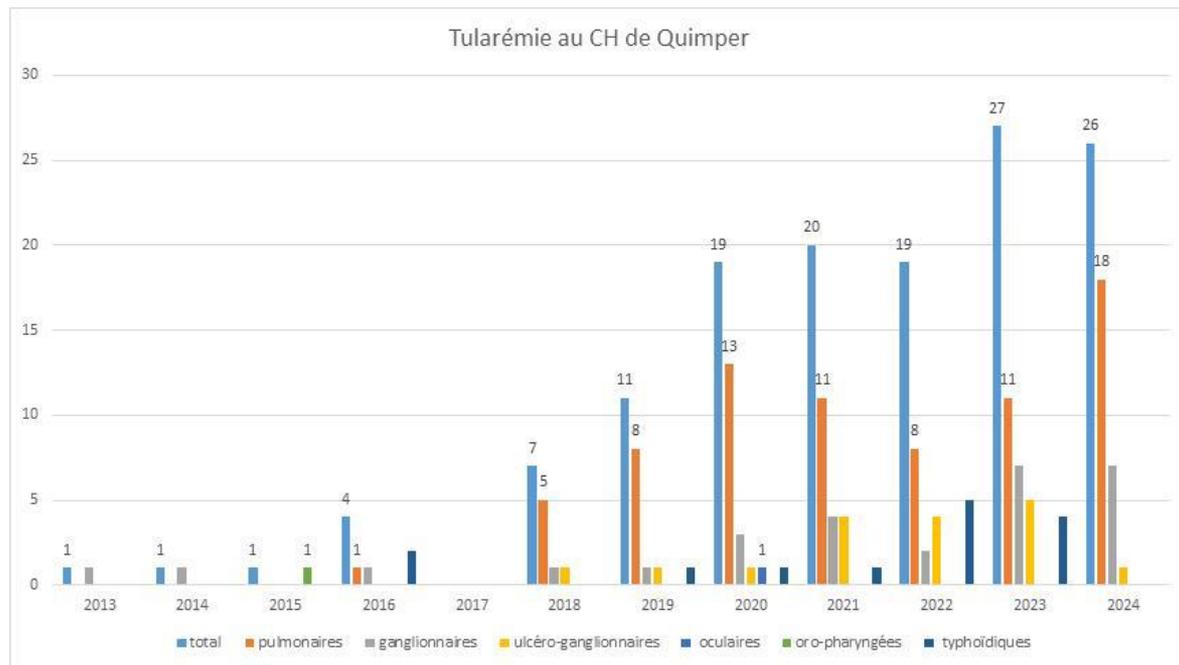


Corse: N = 0 (0%)

1.8 – La tularémie à Quimper en chiffres...

- Période 2013-2024
- **137 cas**
- 105 hommes, 31 femmes
- Pas de décès
- **99 patients traités (72%)**

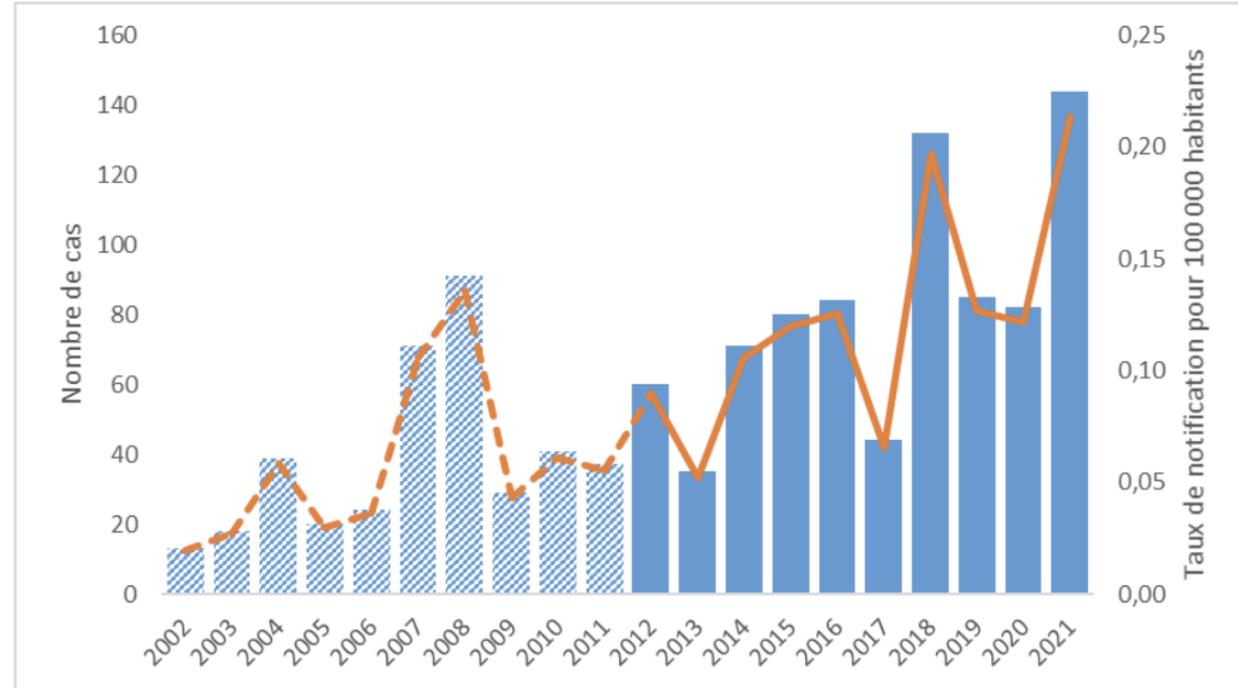
- **Surtout des formes pulmonaires : 55% (n=76)**
- Formes (ulcéro-) ganglionnaires : 33% (n=45)
- Plus rares formes typhoïdiques : 10% (n=14)



1.7 – Évolution en France...

Nombre de cas de tularémie et taux de notification pour 100 000 habitants, France entière, 2002 - 2021

- Fluctuation d'incidence annuelle
- Augmentation d'incidence des cas depuis 2018

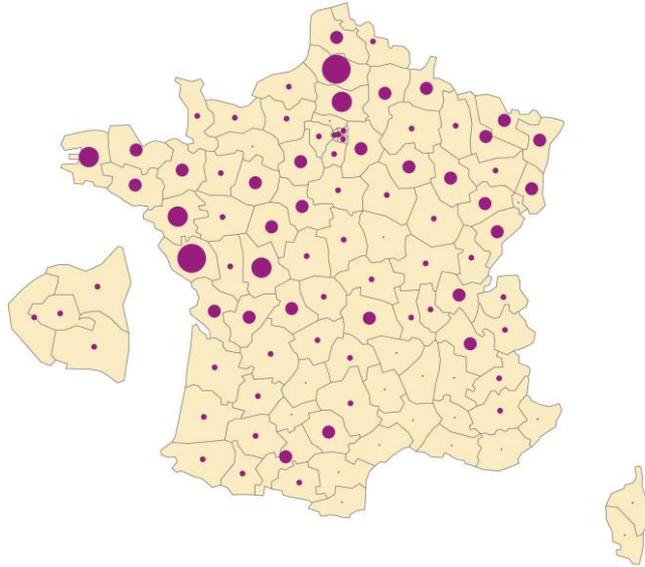


1.7 – Évolution en France...

Répartition géographique hétérogène

- A partir de 2018 : Ouest (Bretagne, Pays de la Loire et Nouvelle-Aquitaine) → 30% des cas déclarés en Bretagne

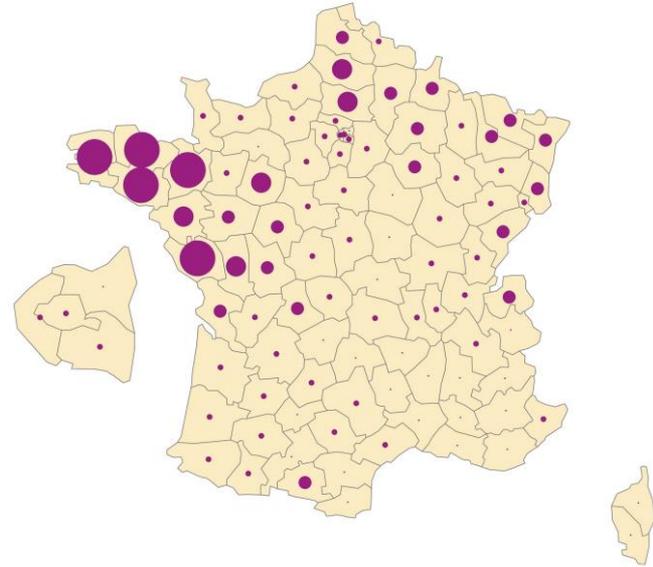
2012 - 2017



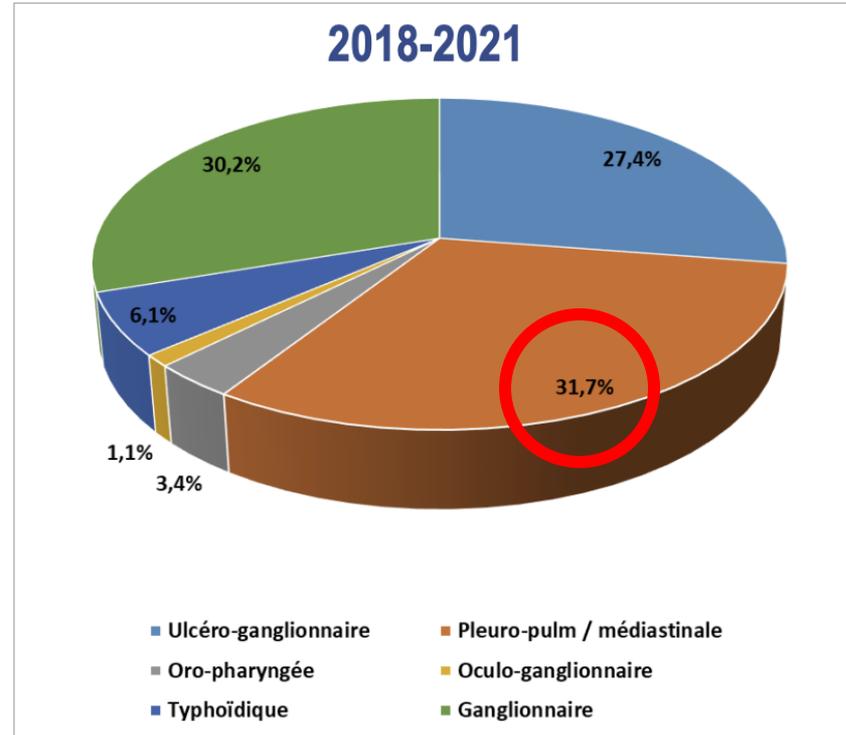
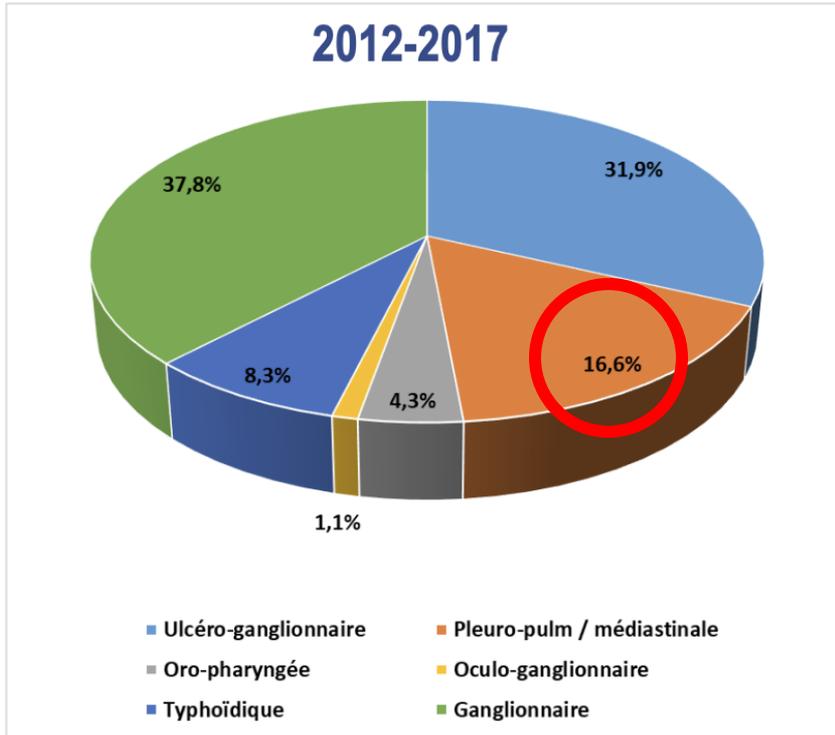
Nombre de cas déclarés
de tularémie



2018 - 2021



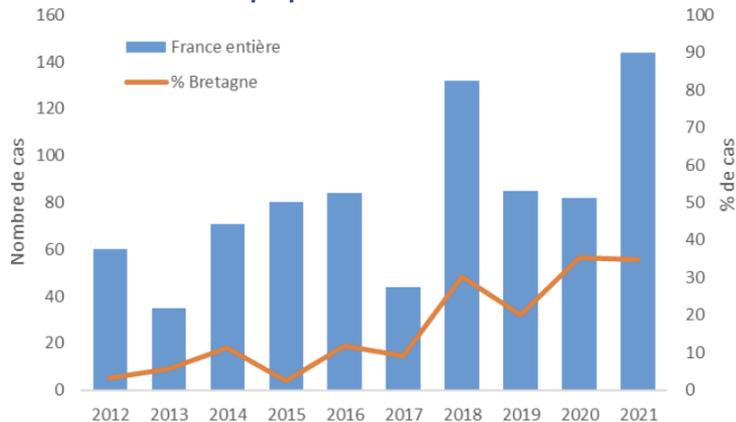
1.7 – Évolution en France...



Augmentation des formes pulmonaires

1.7 – La tularémie en Bretagne vs le reste de la France...

Nombre de cas total et proportion de cas déclarés résidant en Bretagne



Expositions rapportées (différences significatives) :

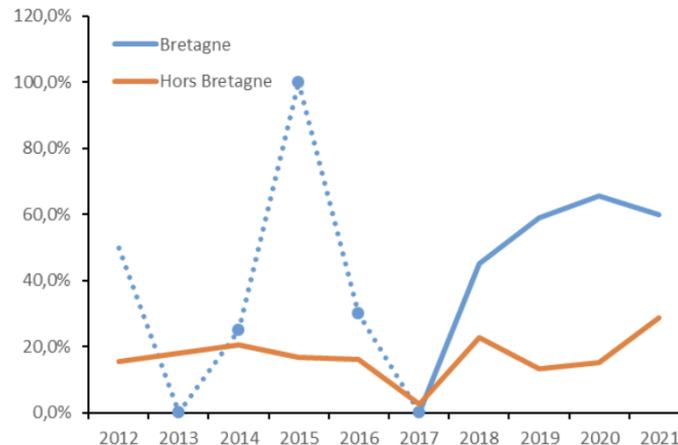
- Piqûres de tique : 9,9 % vs 24,6 %
- Chasse : 9,2 % vs 19,9 %
- Contact lièvres : 19,8 % vs 40,4 %
- **Contact rongeurs : 37,5 % vs 25,3 %**

Présentation clinique (vs reste de la France)

Forme médiastinale : 51,8 % vs 18,2 %

Forme ulcéro-ganglionnaire : 14,6 % vs 32,8 %

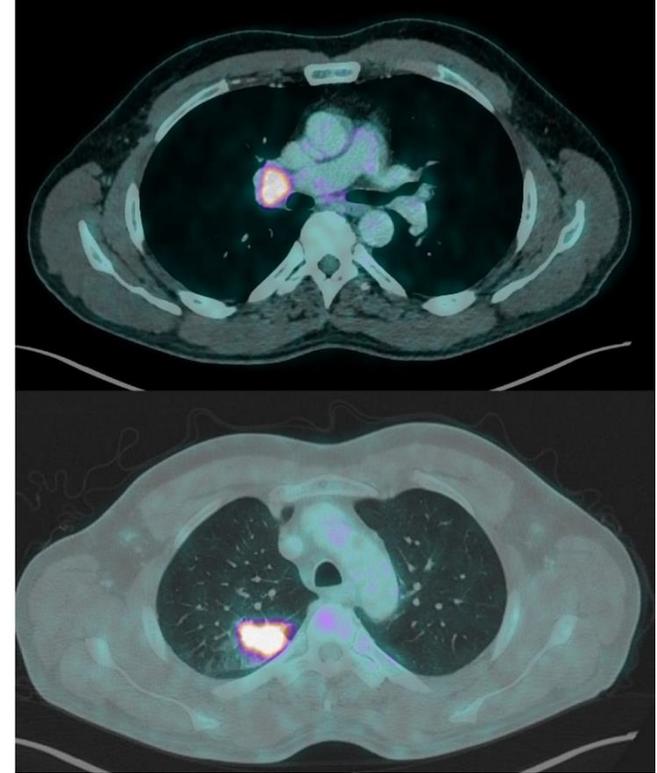
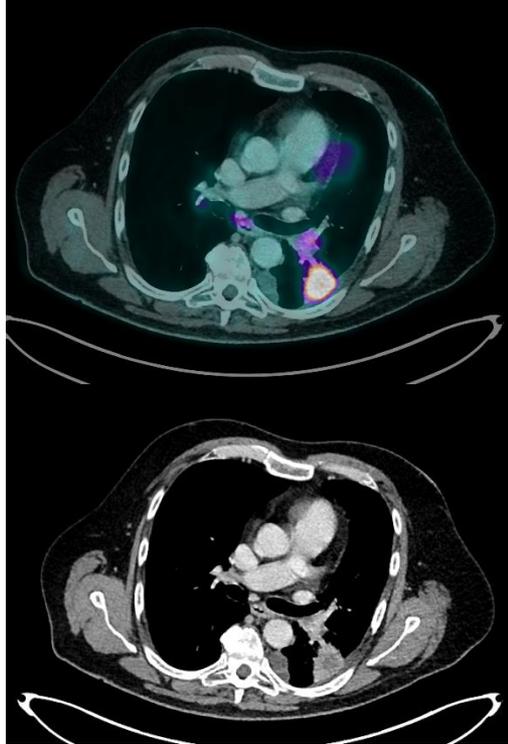
Proportion de forme médiastinale selon la région de résidence



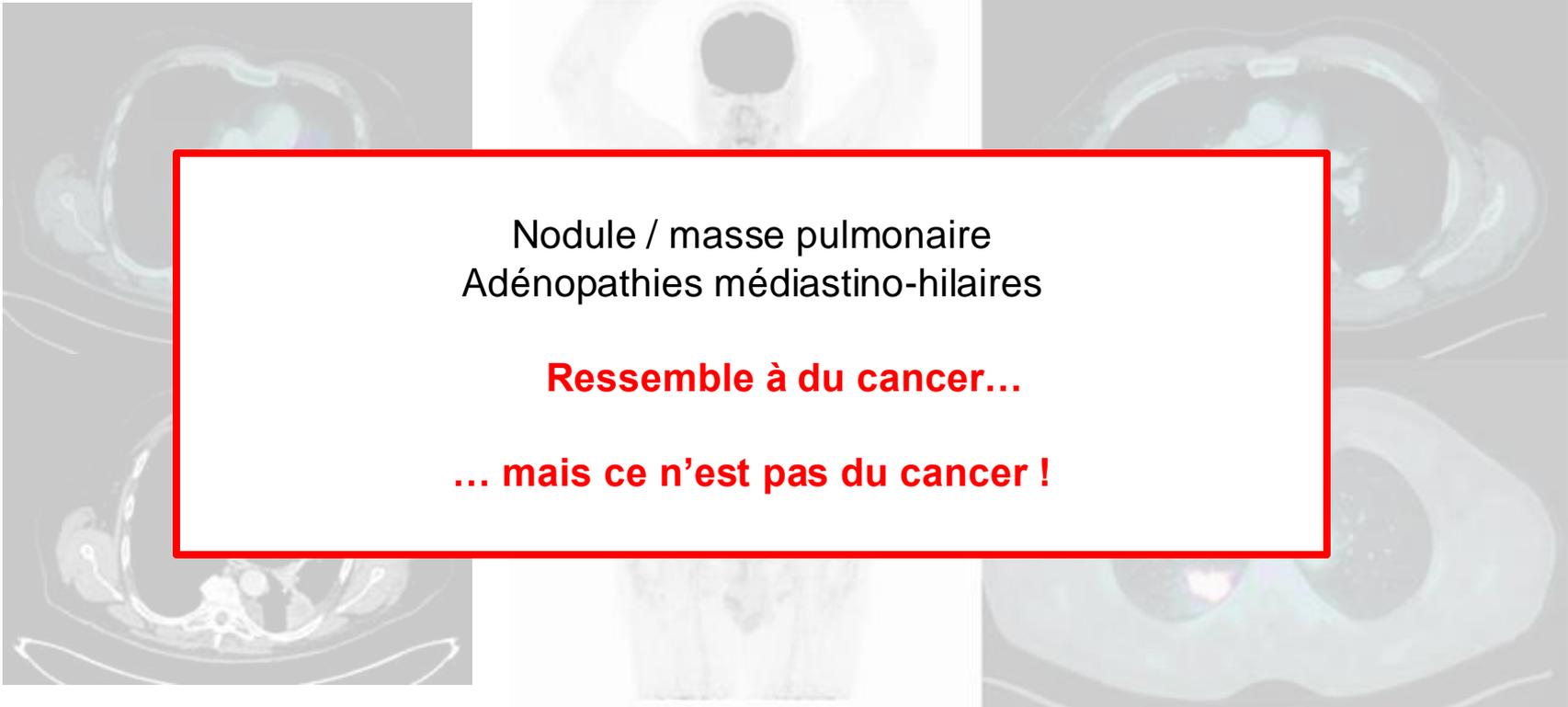


2 Épidémie de tularémies pulmonaires

2.1 – Présentation clinique



2.1 – Présentation clinique



Nodule / masse pulmonaire
Adénopathies médiastino-hilaires

Ressemble à du cancer...

... mais ce n'est pas du cancer !

Hypermetabolic pulmonary lesions on FDG-PET/CT: Tularemia or neoplasia? ☆

Pauline Martinet^a, Lydie Khatchatourian^a, Nadia Saidani^a, Marie-Sarah Fangous^b,
Dorothee Goulon^c, Ludovic Lesecq^d, Florence Le Gall^b, Brice Guerpillon^a, Romain Corre^e,
Nicolas Bizien^e, Jean-Philippe Talarmin^{a,*}

^a Department of Infectious Diseases, Centre Hospitalier de Cornouaille, 14, avenue Yves Thépot, 29000 Quimper, France

^b Department of Microbiology, Centre Hospitalier de Cornouaille, Quimper, France

^c Department of Nuclear Medicine, Centre Georges Charpak, Quimper, France

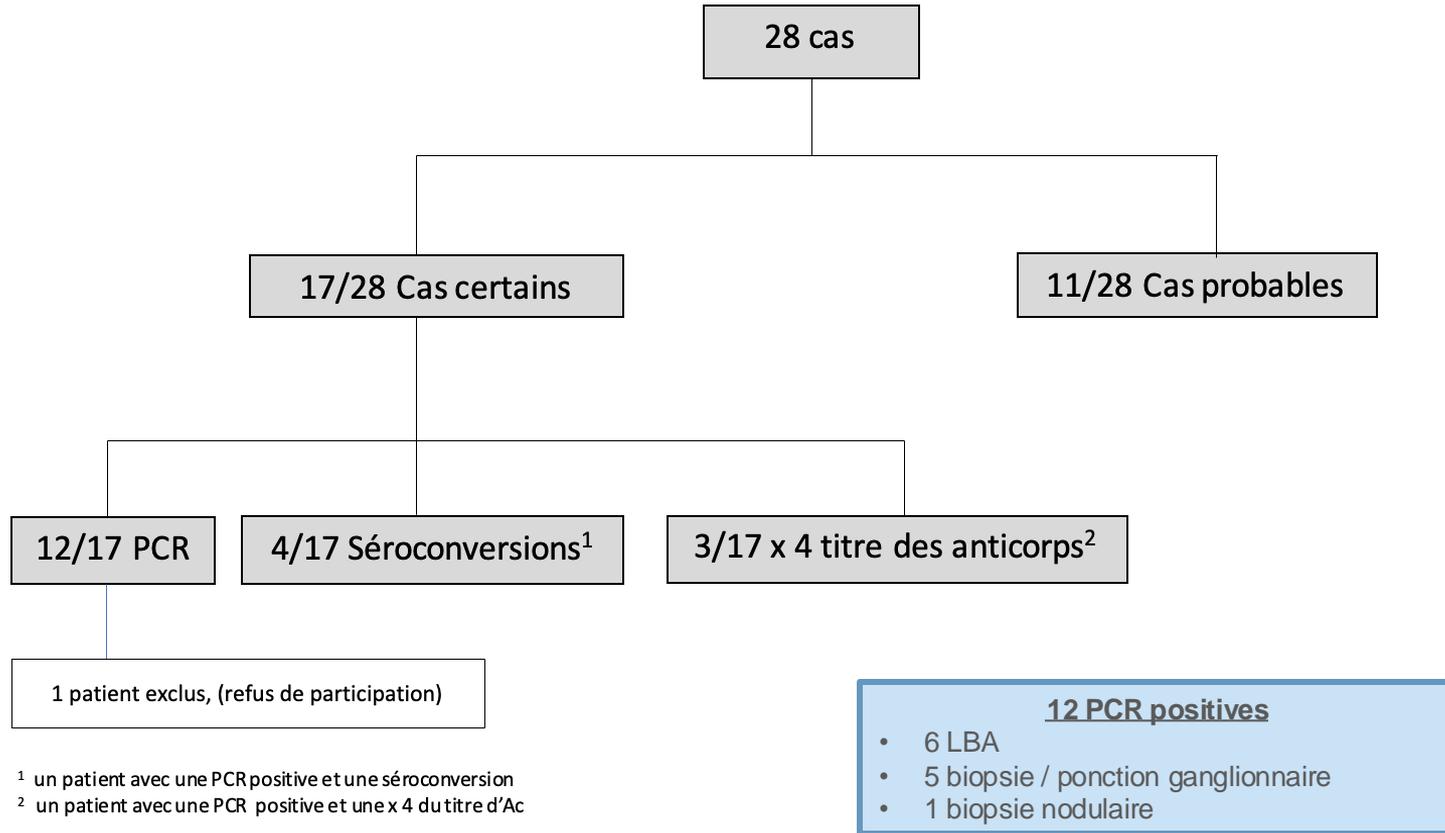
^d Department of Infectious Diseases, Clinique Saint Michel, Quimper, France

^e Department of Pulmonary Diseases, Centre Hospitalier de Cornouaille, Quimper, France

IDNow - 2020

- 28 cas
- entre 2016 et 2020
- TEP pour tous les patients : diagnostic de malignité évoqué (15/28)
- 2 patients présentés en RCP d'oncologie thoracique : annonce de cancer amorcée

2.2 – Une série de cas



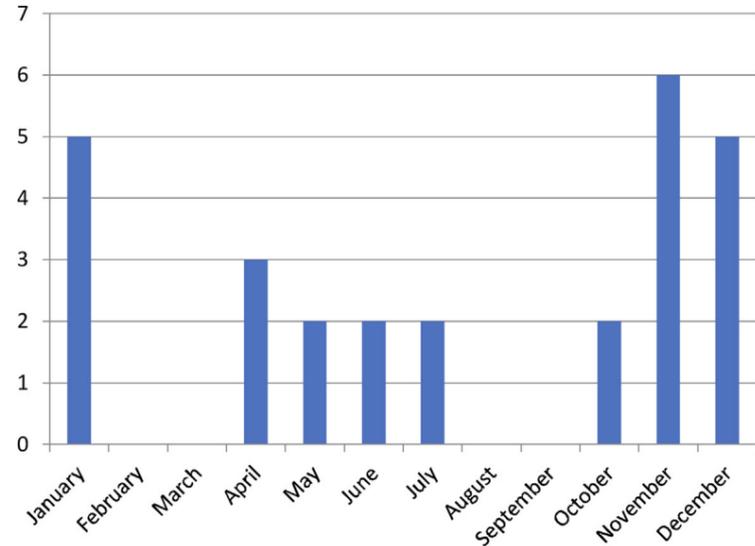
2.2 – Une série de cas

Démographiques (N=27)	
Âge médian, y [min ; max]	60 [34 ; 81]
Sex ratio (H/F)	4.4 (22/5)
Score de Charlson médian [min ; max]	2 [0 ; 6]
Cliniques (N=27)	
Dyspnée	3 (11%)
Toux	6 (22%)
Céphalées	6 (22%)
Arthralgies	7 (26%)
Sueurs	9 (33%)
Fièvre	23 (85%)

2.2 – Une série de cas

Expositions (N=27)	
Contact avec des lièvres	0
Piqûres de moustiques / taons	0
Séjour à l'étranger dans le mois précédent	1 (4%)
Contact avec l'eau	3 (11%)
Morsure de tique	3 (11%)
Contact avec des rongeurs	9 (33%)
Contact avec la terre (activités de plein-air, chasse, exposition professionnelle : agriculture, etc)	27 (100%)

- Aucun cas groupé
- Mais des cas successifs (sur plusieurs années) au sein de même famille



2.2 – Une série de cas

Adénopathies	27/27
Isolées	5/27
Associées à des lésions pulmonaires	20/27
Associées à un épanchement pleural	2/27
Lésions pulmonaires	20/27
Nodules	18/27
Uniques	10/18
Multiples	8/18
Bilatéraux	3/8
Nombre médian	1.6 [1 ; 4]
Aspect de pneumonie	3/27
Nodules pulmonaires + aspect de pneumonie	1/27
Épanchement pleural	6/27
Isolé	2/27
Associé à des lésions pulmonaires	4/27
SUVmax médian	12,9 [6.5 ; 24.9]
TEP-scan évocateur de malignité	15

Taille médiane 18 mm
(max 70 mm)

Localisation principale :
lobe supérieur droit
(50% des nodules)

Aucune localisation extra-thoracique :
en faveur d'une contamination par inhalation

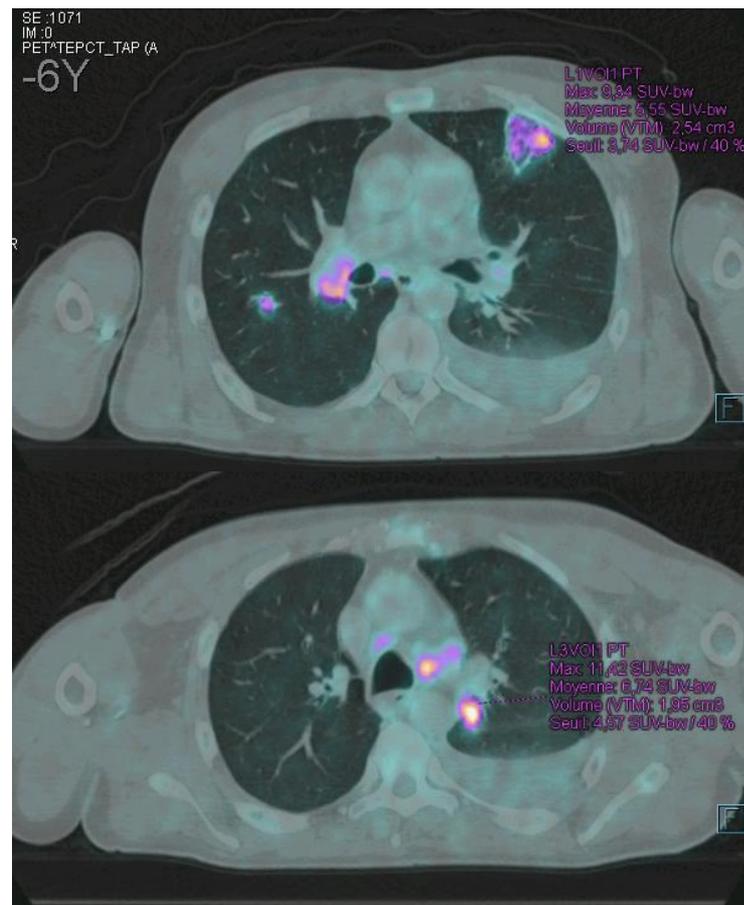
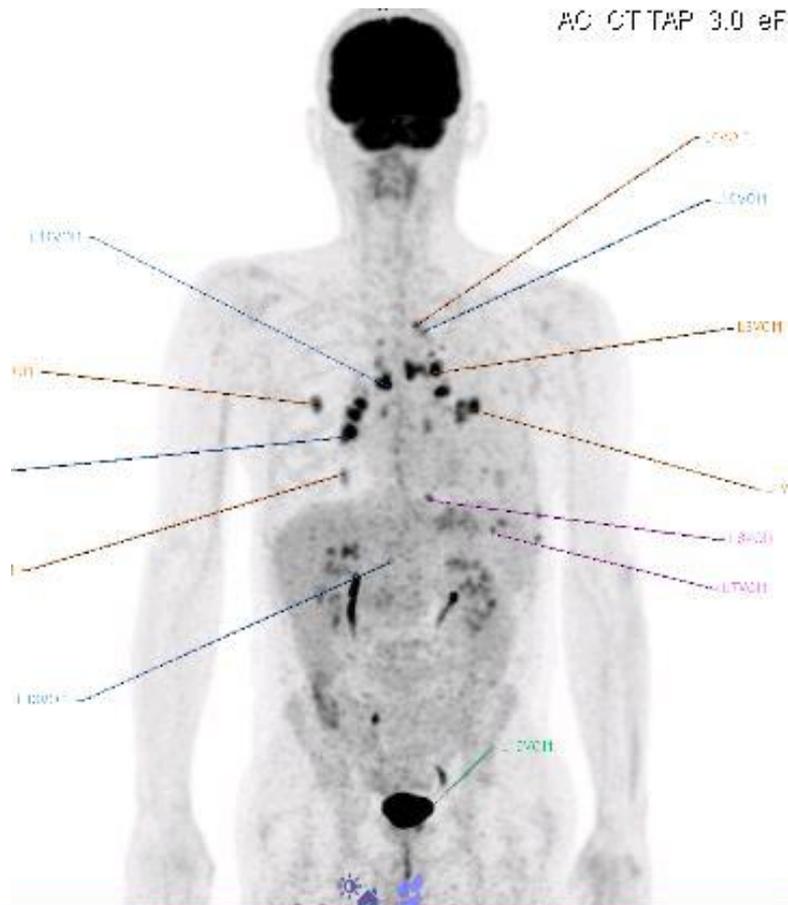
- 13 suspicions de cancer
- 2 suspicions de lymphome

2.2 – Une série de cas

Histologiques / Cytologiques (N=16)	
Cytoponction / biopsie ganglionnaire	16 (100%)
Granulome épithelio-giganto-cellulaire	3 (19%)
Adénite non-spécifique	8 (50%)
Non-contributive	5 (31%)

- Un homme de 39 ans, pleurésie gauche + 5 nodules pulmonaires
 - Ponction pleurale, LBA, biopsie sous scanner : pas de diagnostic
 - Biopsie chirurgicale d'un nodule : granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse
 - PCR BK et culture négatives
 - Antituberculeux empirique 6 mois
 - Évolution favorable, normalisation TEP

2.2 – Une série de cas



2.2 – Une série de cas

Histologiques / Cytologiques (N=16)	
Cytoponction / biopsie ganglionnaire	16 (100%)
Granulome épithelio-giganto-cellulaire	3 (19%)
Adénite non-spécifique	8 (50%)
Non-contributive	5 (31%)

- Un homme de 39 ans, pleurésie gauche + 3 nodules pulmonaires
 - Ponction pleurale, LBA, biopsie sous scanner : pas de diagnostic
 - Biopsie chirurgicale d'un nodule : granulome épithélio-gigantocellulaire avec nécrose caséuse
 - PCR BK et culture négatives
 - Antituberculeux empirique 6 mois
 - Évolution favorable, normalisation TEP
- Deux ans plus tard, analyse rétrospective
 - **Sérologie tularémie positive à 640**
 - Reprise du bloc paraffiné : **PCR *F. tularensis* positive !**

Diagnostic différentiel :
tuberculose pulmonaire

2.2 – Une série de cas

Période 2012-2024 : 76 cas	
53 patients traités	70%
Ciprofloxacin (n=18)	34%
Doxycycline (n=35)	66%
23 patients non traités	30%

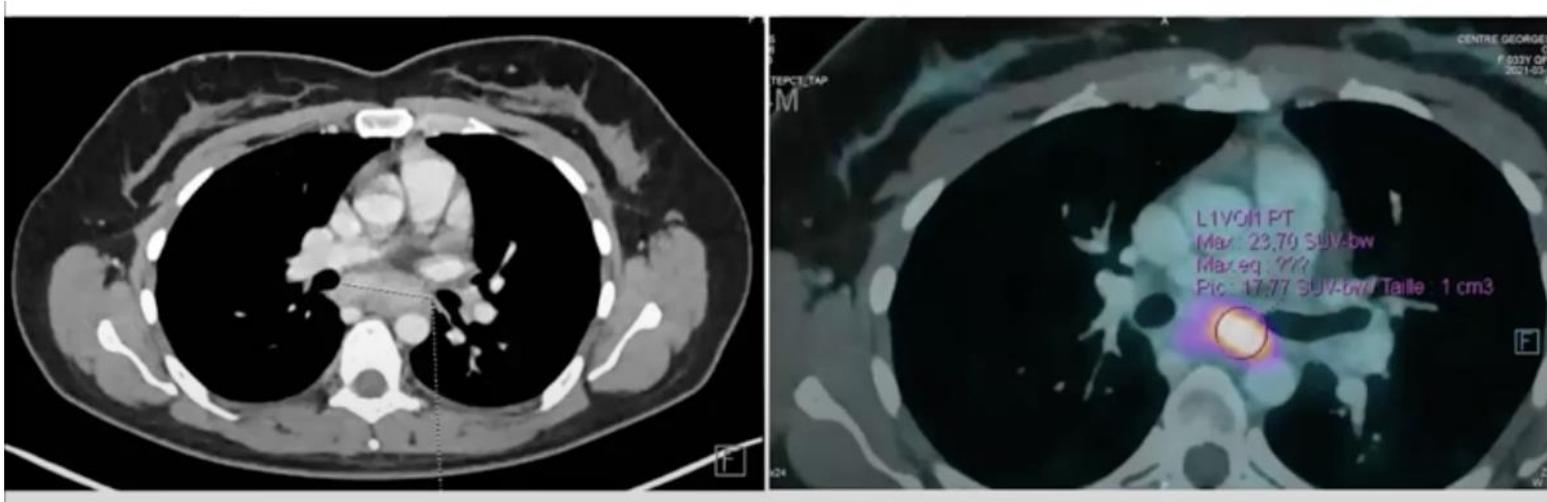
Critères de traitement : fièvre persistante ou adénopathies florides

Nb :

- *F. tularensis* sb. *holarctica* : 30% de guérison sans traitement dans cette série
- *F. tularensis* sb. *tularensis* : 30% de mortalité sans traitement en Amérique du Nord

2.3 – Coup de pouce du labo : immunophénotypage lymphocytaire

- A propos d'une patiente de 33 ans :
 - consulte aux urgences pour douleur thoracique, fébrile,
 - angioTDM thoracique (élimine une EP) : masse sous carénaire péri-oesophagienne
 - TEP : masse de 45 mm hypermétabolique (SUV 23,7) + plus petites ADP médiastinales
⇒ Suspicion de lymphome



2.3 – Coup de pouce du labo : immunophénotypage lymphocytaire

- Biopsie ganglionnaire : pas d'argument phénotypique pour un lymphome
- Immunophénotypage lymphocytaire sanguin : excès de $LT\gamma\delta$ (> 15%) => peu fréquent

T $\gamma\delta$: variations pathologiques

Taux augmentés dans de nombreuses circonstances

- Bactéries : tuberculose, salmonellose, brucellose, légionellose, listériose, **tularémie**
- CMV et autres Herpes virus
- HIV, HTLV-I, HBV, HCV
- Protozoaires : paludisme, toxoplasmose, leishmaniose
- Maladies auto-immunes : PR, thyroïdites, hépatites, myosites, maladies inflammatoires de l'intestin, lupus, SGS
- Néoplasies diverses (rôle suppresseur de tumeur)
- Rares lymphomes T gamma/delta

T $\gamma\delta$: marqueur non spécifique

2.3 – Coup de pouce du labo : immunophénotypage lymphocytaire

- Biopsie ganglionnaire : pas d'argument phénotypique pour un lymphome
- Immunophénotypage lymphocytaire sanguin : excès de $LT\gamma\delta$ ($> 15\%$) => peu fréquent

T $\gamma\delta$: variations pathologiques

Taux augmentés dans de nombreuses circonstances

- Bactéries : tuberculose, salmonellose, brucellose, légionellose,

**Diagnostic de tularémie grâce au biologiste :
sérologie positive (et augmentation du titre des IgG à deux semaines)**

– Maladies auto-immunes : PR, thyroïdites, hépatites, myosites,
maladies inflammatoires de l'intestin, lupus, SGS

- Néoplasies diverses (rôle suppresseur de tumeur)
- Rares lymphomes T gamma/delta

T $\gamma\delta$: marqueur non spécifique

2.3 – Coup de pouce du labo : immunophénotypage lymphocytaire

- Données rétrospectives à Quimper + littérature¹ :
 - Présence de LT $\gamma\delta$ en excès ($\sim > 10\%$) fréquemment associée à la tularémie
 - En cas de découverte fortuite au laboratoire d'hématologie : évoquer la tularémie (en plus des lymphomes)
 - En cas de suspicion de tularémie : argument en faveur du diagnostic
 - Réponse rapide (24h)
 - Examen disponible dans tous les centres hospitaliers
 - Nécessité de préciser sur la demande « recherche de T CD4- CD8- »

¹ A. Chrdle et al. *Emerg. Infect. Diseases*. 2019

2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

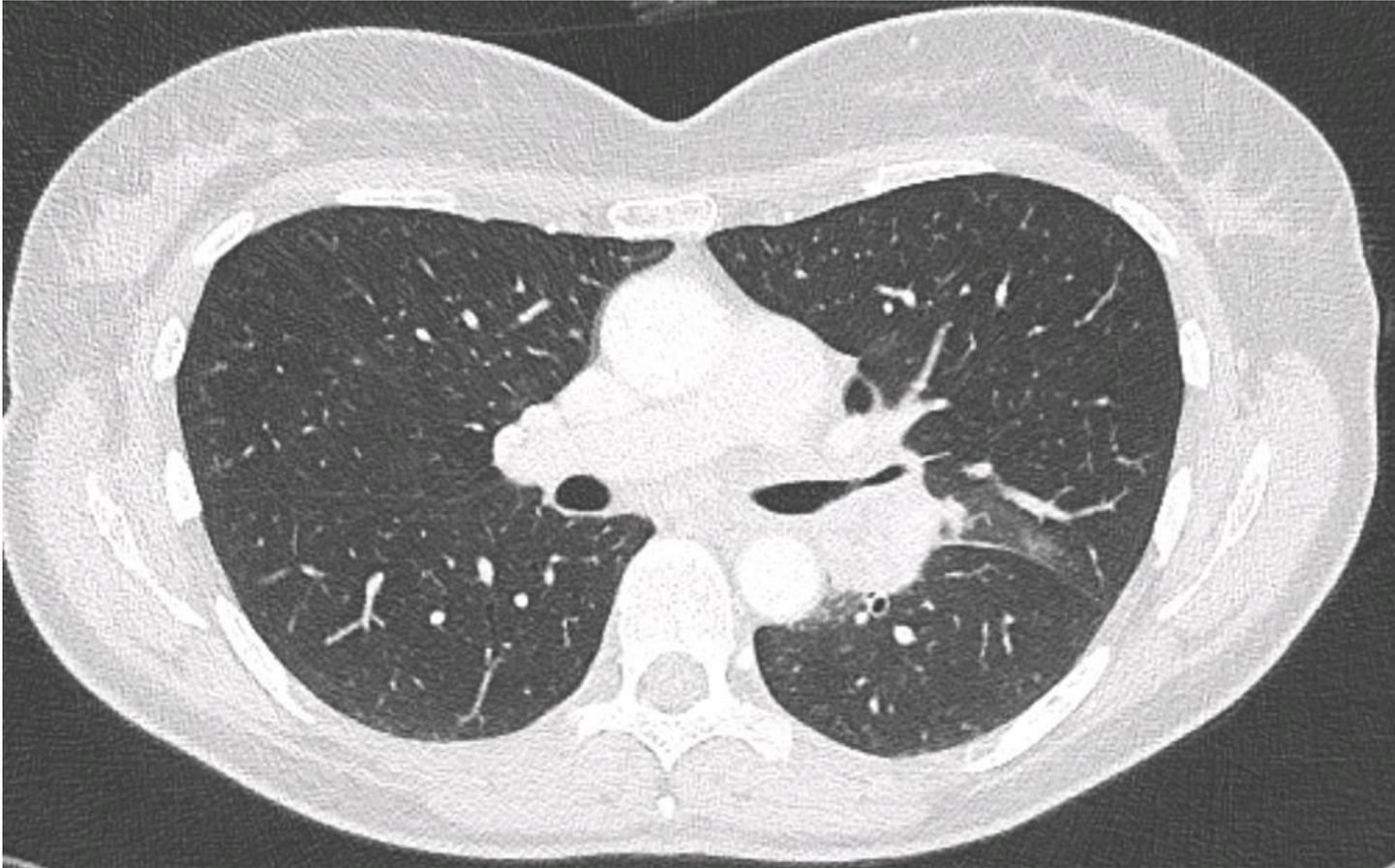


2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

- Patiente de 50 ans, sans antécédents
- hospitalisée le 12/03 pour dyspnée, toux, fièvre + apparition d'un **érythème noueux**
- découverte d'une opacité péri-hilaire gauche à la radiographie pulmonaire en ville
- syndrome grippal 3 semaines avant



2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !



2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

- au scanner 13/03 : syndrome de masse hilaire gauche et adénopathies médiastino-hilaires gauches (**faisant suspecter une lésion tumorale jusqu'à preuve du contraire**)
- fibroscopie bronchique 14/03 :
 - Biopsies bronchiques : remaniements inflammatoires (anapath)
 - **PCR *F. tularensis* positive sur biopsie bronchique + liquide de LBA**
- **sérologie *F. tularensis* positive**
- traitement : ciprofloxacine 14 jours
- réévaluation en consultation : régression progressive des nouures, disparition de la toux, persistance d'une asthénie et d'un essoufflement pendant quelques semaines
- quasi-normalisation du scanner le 23/04

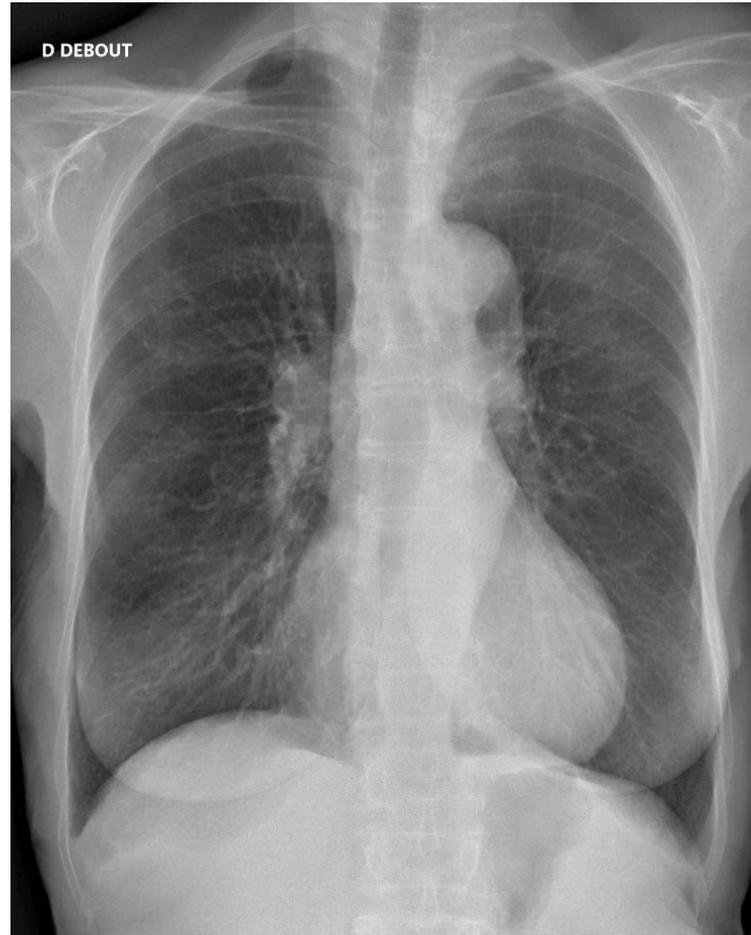
2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

- Patiente de 79 ans, sans antécédent notable,
- vue en consultation pour **érythème noueux**, apyrétique, pas de signe fonctionnel respiratoire,
- exposée au milieu extérieur : jardinage tous les jours,
- à l'interrogatoire : tableau de « covid » il y a 1 mois (fièvre, toux, asthénie pendant une semaine), n'a pas consulté



2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

- RP : **élargissement du hile droit** compatible avec la présence d'adénopathies hilaires
- Refus de la patiente de réaliser un scanner



2.4 – Érythème noueux : la tularémie aussi !

- Patiente de 79 ans, sans antécédent notable,
- vue en consultation pour **érythème noueux**, apyrétique, pas de signe fonctionnel respiratoire,
- exposée au milieu extérieur : jardinage tous les jours,
- à l'interrogatoire : tableau de « covid » il y a 1 mois (fièvre, toux, asthénie pendant une semaine), n'a pas consulté
- RP : élargissement du hile droit compatible avec la présence d'adénopathies hilaires
- **sérologie positive + excès de LT $\gamma\delta$ (20,6%)**
- traitement : doxycycline 14 jours -> régression des lésions



3 Take Home Message

- Rare mais probablement sous-diagnostiquée

Penser à la tularémie pulmonaire devant :

- **Masse / adénopathies (+ fièvre)**
 - souvent adressé en pneumologie après la phase aiguë (apyrétique) avec le résultat du scanner : ressemble à du cancer
 - interroger les patients sur les antécédents de fièvre dans les semaines précédentes : « ah oui, j'ai fait le covid / la grippe il y'a trois semaines »
- **Granulome ganglionnaire**
- **Érythème noueux**
-  **Sérologie** précoce ou **PCR** sur LBA, nodule ou ganglion 

MERCI DE VOTRE ATTENTION

