

# TULARÉMIE EN BELGIQUE :

## UNE ZOOPOSE PLUS FRÉQUENTE QU'ATTENDUE

INFANTINO V (1), GLOT JB (2), SCHILS R (2)

**RÉSUMÉ :** La tularémie, zoonose causée par *Francisella tularensis*, est hautement virulente et classée comme agent de bioterrorisme de catégorie A. Bien que rare en Belgique, la tularémie est probablement sous-diagnostiquée, car souvent méconnue des cliniciens. Cet article rapporte deux cas traités au Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Le premier décrit un patient de 61 ans avec des symptômes oropharyngés et des adénopathies cervicales, diagnostiqué après l'échec de traitements antibiotiques, avec confirmation par PCR. Le second implique une patiente de 70 ans avec des symptômes systémiques et des adénopathies médiastinales, initialement suspectées d'être néoplasiques, avant que la tularémie soit confirmée par sérologie et PCR. Sans traitement, la tularémie peut devenir chronique et invalidante, et entraîner des complications comme la suppuration des adénopathies. Outre la description des cas cliniques, nous aborderons l'épidémiologie, le diagnostic et le traitement de la maladie. La reconnaissance précoce de la tularémie reste un défi en raison de la méconnaissance de la maladie et de la diversité de ses manifestations cliniques.

**MOTS-CLÉS :** *Tularémie - Francisella tularensis - Bioterrorisme - Belgique - Zoonose*

### TULAREMIA IN BELGIUM : A ZOONOTIC DISEASE MORE COMMON THAN YOU MIGHT THINK

**SUMMARY :** Tularemia, a zoonosis caused by *Francisella tularensis*, is highly virulent and classified as a category A bioterrorism agent. Although rare in Belgium, tularemia is likely underdiagnosed, due to its frequent unfamiliarity among clinicians. This article reports two cases treated at the University Hospital of Liège. The first case involves a 61-year-old man presenting with oropharyngeal symptoms and cervical lymphadenopathy, diagnosed after the failure of conventional antibiotic treatments and confirmed by PCR. The second case concerns a 70-year old woman with systemic symptoms and mediastinal lymphadenopathy, initially suspected to be neoplastic, before tularemia was confirmed by serology and PCR. Without treatment, tularemia can become chronic and debilitating, and lead to complications such as suppuration of lymph nodes. Besides describing the two clinical cases, we will cover the epidemiology, diagnosis, and treatment of the disease. Early recognition of tularemia remains challenging due to the lack of awareness among clinicians and the diverse clinical manifestations of the disease.

**KEYWORDS :** *Tularemia - Francisella tularensis - Bioterrorism - Belgium - Zoonosis*

### INTRODUCTION

La tularémie est une zoonose causée par *Francisella tularensis* (*F. tularensis*), une bactérie Gram-négative et intracellulaire facultative. Celle-ci est extrêmement virulente puisque l'inoculation intradermique ou l'inhalation d'à peine 10 microorganismes peut suffire à induire la maladie (1, 2).

Ce microorganisme est classé en tant qu'agent potentiel de bioterrorisme de catégorie A par le Centre pour le Contrôle et la Prévention des maladies (CDC) des États-Unis en raison de sa capacité à provoquer une maladie sévère, voire mortelle, de sa facilité de dissémination (particulièrement par aérosols), de sa persistance environnementale et des options thérapeutiques limitées (1, 3).

*F. tularensis* se divise en quatre sous-espèces : *tularensis*, *holartica*, *novicida* et *mediasiatica*. Les deux premières sous-espèces sont res-

ponsables de la majorité des cas de tularémie dans le monde. *F. tularensis* subsp. *tularensis* est presque exclusivement retrouvée en Amérique du Nord et est considérée comme la plus virulente, causant des infections plus graves et associées à un taux de mortalité plus élevé. *F. tularensis* subsp. *holartica* est présente dans tout l'hémisphère Nord et est la seule souche provoquant la maladie en Europe (4). La tularémie est endémique dans la majeure partie de ce continent, mais les incidences les plus importantes (> 1 cas par 100.000 habitants par an) sont retrouvées dans les pays scandinaves, les pays slaves et l'Espagne (5).

Cette maladie est rare en Belgique. Le premier cas rapporté dans la littérature remonte à 1950 (6). Depuis lors, cinq cas supplémentaires ont été publiés entre 2015 et 2023 (7-9). Une étude épidémiologique (10) démontre la circulation de *F. tularensis* dans la population belge, en particulier chez les personnes à risque d'exposition à des animaux infectés (vétérinaires, garde-chasses, fermiers, chasseurs), chez qui la séroprévalence atteint 2 %.

Nous décrivons ici deux cas de tularémie diagnostiqués au sein du service d'Infectiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Liège.

(1) Service d'Infectiologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

(2) Service d'Infectiologie, CHU Liège, Belgique.

## CAS CLINIQUE N°1

Un patient de 61 ans s'est présenté à la consultation d'infectiologie en octobre 2017 avec des symptômes de douleurs pharyngées, fièvre ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), myalgies et adénopathies cervicales douloureuses, apparus six semaines auparavant. Résidant dans une ancienne ferme, il avait récemment nettoyé une grange infestée de rongeurs. En tant que chasseur, il avait également participé à l'éviscération d'un sanglier à mains nues quelques jours avant l'apparition des symptômes. Deux cures successives d'amoxicilline-acide clavulanique prescrites par son médecin traitant s'étaient avérées inefficaces. Bien que la fièvre et les douleurs pharyngées aient diminué, de volumineuses adénopathies cervicales, une asthénie importante, une anorexie avec une perte de poids de 3 kg et une diaphorèse vespérale persistaient. Les anomalies biologiques comprenaient une vitesse de sédimentation élevée à 85 mm/h, une protéine C réactive (CRP) accrue à 41,9 mg/L et une hyperleucocytose ( $10,65 \times 10^3/\text{mm}^3$  avec 51,2 % de neutrophiles). Une échographie cervicale montrait des adénopathies bilatérales sous-maxillaires de 5,5 cm à droite et de 3,5 cm à gauche, inflammatoires et

évoluant vers l'abcédation, ainsi que des adénopathies jugulo-carotidiennes bilatérales plus petites.

Sur base de la présentation clinique et de l'exposition animale, un diagnostic de tularémie a été suspecté et un traitement par doxycycline (100 mg deux fois par jour pendant 14 jours) a été initié, en attendant les résultats sérologiques. Le diagnostic a été confirmé par la méthode immuno-enzymatique ELISA («Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay»).

Un CT scan et un PET scan ont confirmé la présence de multiples adénopathies cervicales bilatérales suppurées, intensément hypermétaboliques, associées à des remaniements inflammatoires chroniques des amygdales palatines (Figure 1). Une ponction à l'aiguille fine a révélé du liquide purulent contenant de l'ADN de *F. tularensis* identifié par réaction en chaîne par polymérase en temps réel (PCR); la culture de ce liquide n'a pas isolé de microorganisme. L'exérèse d'une des adénopathies a permis de révéler une adénite granulomateuse nécrosante compatible avec une tularémie. Le patient a, par ailleurs, rapporté une fistulisation spontanée de son adénopathie droite après l'intervention et son état clinique s'est rapidement amélioré jusqu'à une guérison complète.

## CAS CLINIQUE N°2

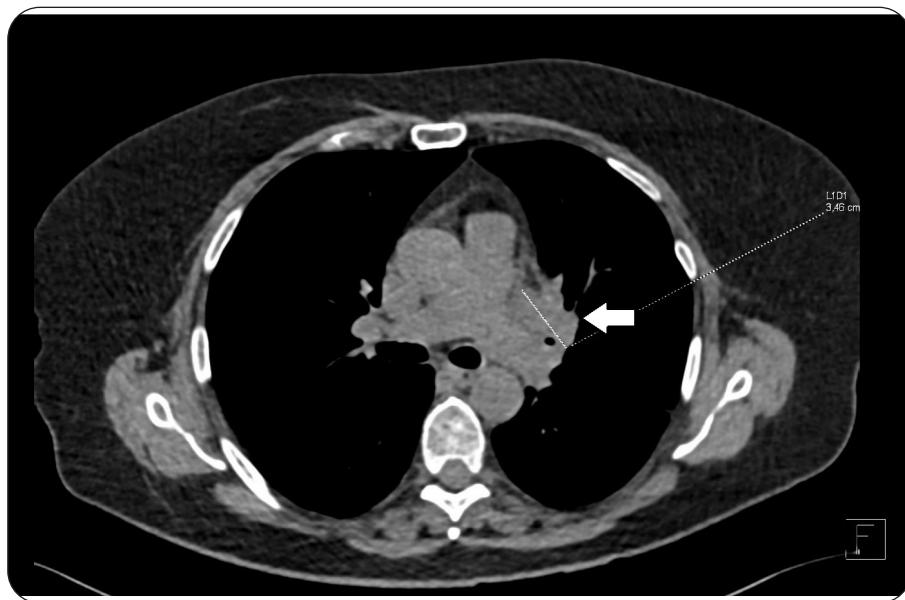
**Figure 1. Cas clinique N°1 - CT scan cervical (coupe axiale)**



Flèches blanches : Multiples adénopathies suppurées bilatérales coalescentes.

En octobre 2021, une patiente de 70 ans s'est présentée aux Urgences pour une fièvre persistante depuis trois semaines, accompagnée de céphalées, de myalgies diffuses, d'asthénie, de diaphorèse vespérale et d'une perte de poids de 3 kg. Une antibiothérapie empirique par amoxicilline-acide clavulanique (875/125 mg trois fois par jour pendant une semaine) prescrite par son médecin traitant avait entraîné une amélioration transitoire des symptômes. Les tests PCR en temps réel pour la détection de l'ADN du SARS-CoV-2 sur des prélèvements naso-pharyngés s'étaient révélés négatifs à deux reprises. Un syndrome inflammatoire, avec une CRP élevée à 88,8 mg/L, constituait la seule anomalie biologique à l'admission. Le scanner thoracique a révélé un processus infiltrant de type ganglion-tumoral mal délimité au niveau hilo-médiastinal supérieur gauche, comblant la fenêtre aorto-pulmonaire et responsable d'une sténose serrée des bronches 1 et 3 gauches ainsi que d'une sténose modérée de la bronche 2 gauche. Un PET-scan, effectué quelques jours plus tard, a objectivé des adénopathies médiastino-hiliaires gauches, aux niveaux rétro-cave et hilaires

**Figure 2. Cas clinique N°2 – CT scan thoracique  
(coupe axiale en fenêtre médiastinale)**



Trait discontinu : processus infiltrant de type gangliono-tumoral mal délimité au niveau hilo-médiastinal supérieur gauche.

hépatique suspectes d'être néoplasiques, ainsi qu'un foyer en verre dépoli au lobe supérieur gauche (Figure 2). Face à la suspicion de néoplasie sous-jacente, plusieurs explorations invasives ont été menées entre octobre et novembre 2021, incluant une fibroscopie bronchique, une échographie endo-bronchique et deux médiascinoscopies. Les biopsies ont révélé du tissu ganglionnaire d'aspect réactionnel et, lors de la dernière intervention, une adénite granulomateuse nécrosante. Les cultures et PCR mycobactériennes étaient négatives tandis que les cultures classiques n'avaient pas été réalisées sur les prélèvements profonds. Les symptômes de la patiente se sont progressivement atténués spontanément et elle a été autorisée à regagner son domicile. En consultation d'infectiologie, diverses sérologies infectieuses, dont celle pour la tularémie, ont été effectuées et cette dernière est revenue positive. La recherche d'ADN de *F. tularensis* par PCR en temps réel est également revenue positive sur un prélèvement chirurgical de ganglion médiastinal. Ce diagnostic, confirmé après un délai significatif de plus de deux mois, coïncidait avec la guérison complète de la patiente. Les examens d'imagerie de suivi ont montré une disparition totale des anomalies, rendant inutile la mise en place d'un traitement.

Notons que la patiente ne rapportait pas d'exposition animalière particulière.

## DISCUSSION

### RÉSERVOIRS ET MODES DE TRANSMISSION

*F. tularensis* est capable d'infecter une vaste gamme d'espèces vertébrées ou invertébrées. Cependant, les rongeurs et les lagomorphes (par exemple, les campagnols, les écureuils et les lièvres) sont considérés comme les principaux réservoirs de la bactérie. Les arthropodes, tels que les tiques ou les moustiques, jouent également un rôle important en tant que vecteurs dans certaines régions du monde, comme la Suède ou les États-Unis (2, 5). Des cas de tularémie associés au contact avec des sangliers infectés ont également été documentés dans la littérature (7, 11). La transmission à l'humain peut survenir par contact direct avec des animaux infectés ou par inoculation intradermique à la suite de morsures ou piqûres d'arthropodes ou d'autres animaux. L'ingestion d'eau ou de viande contaminée constitue un autre mode de transmission, tout comme l'inhalation d'aérosols de

gouttelettes infectées, générés lors de manipulations en laboratoire ou d'activités de jardinage ou d'agriculture. L'écorchage et l'éviscération de gibier infecté ont déjà provoqué des épidémies importantes parmi les chasseurs. À ce jour, aucune transmission interhumaine n'a été rapportée (12). L'exposition animale est donc un facteur-clé pour orienter le diagnostic de tularémie. Dans le premier cas clinique, l'histoire d'exposition a été cruciale pour le diagnostic précoce. Par contre, dans le second cas, aucun contact animal n'a pu être identifié.

Bien que la prévalence de la tularémie en Belgique soit extrêmement faible, elle est probablement sous-diagnostiquée, comme le suggère l'étude de séroprévalence de De Keukeleire et coll. (10).

## PRÉSENTATION CLINIQUE

L'infection par *F. tularensis* présente un large spectre de gravité, allant d'une maladie asymptomatique à un choc septique potentiellement fatal. Typiquement, 3 à 5 jours après l'exposition au microorganisme (période d'incubation : 1 à 21 jours), le patient développe brutalement un syndrome grippal caractérisé par des myalgies, de la fièvre ( $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ), des céphalées, une anorexie et une asthénie. D'autres symptômes peuvent également se manifester, notamment des douleurs pharyngées ou abdominales, des vomissements et de la diarrhée. Lors de la consultation médicale, les symptômes systémiques peuvent s'être atténués, laissant place à l'une des six formes classiques de la tularémie : oropharyngée, ulcéro-glandulaire, glandulaire, oculoglandulaire, pneumonique ou typhoïdique. Ces manifestations cliniques dépendent principalement de la voie d'entrée de *F. tularensis* dans l'organisme et peuvent parfois se chevaucher (13).

La tularémie oropharyngée résulte de l'invasion primaire de *F. tularensis* à travers l'oropharynx, généralement après ingestion d'eau ou de nourriture contaminées. Cette forme clinique est fréquemment observée dans des contextes épidémiques, notamment dans des régions comme le Kosovo et la Turquie, ou durant des périodes où les conditions de vie sont précaires, telles que les périodes de guerre. Cliniquement, elle se manifeste par une pharyngo-amygdalite exsudative, qui peut être ulcérée ou membraneuse, accompagnée d'adénopathies cervicales, parfois bilatérales ou abcédées. En l'absence de prise en charge médicale rapide, la persistance des adénopathies cervicales peut devenir la manifestation

prédominante, même en l'absence de fièvre ou de pharyngo-amygdalite marquée.

La forme ulcéro-glandulaire de la tularémie est la plus courante en Europe (5). Elle se caractérise par le développement d'une lésion ulcérée au site d'inoculation, souvent au niveau d'une brèche cutanée ou à la suite d'une piqûre ou morsure d'arthropode, accompagnée de l'apparition d'une adénopathie douloureuse dans le territoire de drainage lymphatique concerné. La forme glandulaire, caractérisée par la présence d'une adénopathie isolée sans lésion cutanée associée, est plus fréquente chez les patients pédiatriques. En cas de contamination conjonctivale, la forme oculoglandulaire associe une conjonctivite à une adénopathie préauriculaire, sous-mandibulaire ou cervicale. La tularémie pneumonique se manifeste principalement par une atteinte pulmonaire, survenant après inhalation d'un aérosol contaminé ou par dissémination hémato-gène à partir d'un autre site d'infection. La forme typhoïdique, quant à elle, se présente comme une maladie fébrile sans adénopathie ou autre signe de localisation spécifique, pouvant évoluer vers un choc septique. Les symptômes systémiques sont prédominants, et une diarrhée importante peut être observée. Les formes pneumonique et typhoïdique sont plus rares, généralement moins sévères et associées à des taux de mortalité plus faibles en Europe, où la souche moins virulente *F. tularensis* subsp. *holarctica* prédomine, comparativement à l'Amérique du Nord. Un exemple en faveur de cette différence de virulence est fourni par Väyrynen et coll. (14) qui ont rapporté 58 cas de tularémie pneumonique survenus dans le nord de la Finlande. Malgré des symptômes peu marqués, ce qui a conduit à suspecter un diagnostic initial de pneumonie chez moins de la moitié (36 %) des patients admis aux urgences, aucun des 58 patients n'est décédé. Chez plusieurs d'entre eux, comme dans notre second cas clinique, la présence d'adénopathies médiastinales a suscité la suspicion d'une néoplasie sous-jacente, entraînant la réalisation de multiples explorations invasives (médiastinoscopie, fibroscopie) avant que le diagnostic final de tularémie ne soit établi.

La diversité des manifestations cliniques de la tularémie justifie son inclusion dans le diagnostic différentiel des syndromes fébriles et des adénopathies atypiques, en particulier lorsqu'ils sont associés à des symptômes respiratoires. Un foyer épidémique de pneumonies bilatérales, se manifestant en milieu urbain et réfractaire aux  $\beta$ -lactames, devrait alerter sur la possibilité d'une attaque bioterroriste impliquant *F. tularensis* (1). Le premier cas clinique

illustre une présentation classique avec des symptômes localisés et une exposition claire à des animaux potentiellement infectés, facilitant le diagnostic une fois la tularémie envisagée. En revanche, le second cas montre comment une présentation atypique, notamment des symptômes systémiques et une suspicion de néoplasie, peut compliquer le diagnostic, retardant ainsi l'identification de la maladie en raison de l'absence de signes évidents d'exposition animale.

## DIAGNOSTIC

Bien qu'il n'existe pas de signes biologiques spécifiques à cette infection, un syndrome inflammatoire, caractérisé par une hyperleucocytose, une élévation de la CRP et de la vitesse de sédimentation, est fréquemment observé. La confirmation diagnostique repose sur l'isolement de *F. tularensis* par culture, la mise en évidence d'une séroconversion ou l'identification de l'ADN bactérien par PCR dans des prélevements biologiques.

La culture de *F. tularensis* est techniquement difficile avec les méthodes conventionnelles. Il est donc essentiel d'informer le laboratoire de la suspicion de tularémie pour qu'il puisse adopter les conditions de culture appropriées pour ce microorganisme. De plus, en raison du risque d'infection pour le personnel de laboratoire lors des manipulations, une infrastructure de biosécurité de niveau 3 est requise (13). La détection d'anticorps dirigés contre *F. tularensis* peut être effectuée par diverses techniques, telles que le test de microagglutination ou ELISA. Ces tests sont généralement négatifs au cours de la première semaine de la maladie; un quadruplement du titre d'anticorps entre la phase aiguë et la phase convalescente confirme le diagnostic. La PCR présente l'avantage de permettre un diagnostic rapide, dès les premiers signes de la maladie (13).

## COMPLICATIONS ET TRAITEMENT

En l'absence de traitement, la tularémie peut évoluer vers une maladie chronique et débilitante, persistant pendant plusieurs mois. La complication la plus fréquemment rencontrée est la suppuration des adénopathies persistantes, pouvant survenir même après une antibiothérapie adaptée. Cette complication est plus fréquente en cas de prise en charge tardive ( $> 3$  semaines). Une fistulisation spontanée de ces adénopathies est également possible (15).

La résistance naturelle de *F. tularensis*, une bactérie intracellulaire facultative, aux

$\beta$ -lactames est due à deux mécanismes principaux : la faible pénétration de ces molécules au sein des cellules eucaryotes et la production de  $\beta$ -lactamases (16). Historiquement, le traitement de la tularémie s'est appuyé sur les aminoglycosides (streptomycine et gentamycine), le chloramphénicol, les tétracyclines et les fluoroquinolones. Toutefois, la streptomycine et le chloramphénicol ne sont plus disponibles en Belgique.

Une revue systématique de la littérature de 1993 à 2023 (17), commandée par le CDC dans le cadre des préparations pour une éventuelle attaque bioterroriste, a fourni des preuves solides de l'efficacité des aminoglycosides et des fluoroquinolones dans le traitement de la tularémie. Les tétracyclines, bien que bactériostatiques vis-à-vis de *F. tularensis*, demeurent efficaces, mais sont associées à des taux de mortalité et de rechutes infectieuses légèrement plus élevés. La ciprofloxacin semble particulièrement efficace contre la tularémie pneumonique, car elle réduit les complications comme les thoracocentèses et les intubations, par rapport à d'autres traitements.

Dans une étude rétrospective multicentrique incluant 832 cas de tularémie oropharyngée, Erdem et coll. (15) identifient l'apparition d'une suppuration des adénopathies comme principal facteur d'échec thérapeutique malgré une antibiothérapie adaptée. Dans ces cas, un drainage chirurgical, qu'il s'agisse d'aspiration à l'aiguille fine, de marsupialisation ou d'excision, est indiqué pour traiter le patient. L'aspiration à l'aiguille fine présente l'avantage de ne pas provoquer de cicatrisation esthétiquement disgracieuse.

## IMPLICATION CLINIQUE

Les adénopathies persistantes sont des motifs de consultation fréquents, et le diagnostic différentiel devrait inclure l'infection par *F. tularensis*, surtout chez les patients présentant une histoire clinique compatible et des facteurs de risque d'exposition à ce pathogène. De plus, en tant qu'agent potentiel de bioterrorisme, la détection précoce de cette maladie par les médecins de première ligne, tels que les urgentistes, pourrait jouer un rôle crucial dans la réduction des victimes en cas d'attaque bioterroriste.

## CONCLUSION

S'il apparaît que la prévalence de la tularémie en Belgique est extrêmement faible, cette maladie est probablement sous-diagnostiquée en raison d'une symptomatologie protéiforme. Bien que rarement mortelle en Europe, la tularémie est une zoonose qui requiert généralement un traitement pour prévenir les infections chroniques et invalidantes. Sa rareté et la diversité de ses présentations cliniques contribuent à une méconnaissance de la pathologie chez les cliniciens, ce qui peut entraîner des retards diagnostiques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 2001;285:2763-73.
2. Carvalho CL, Lopes De Carvalho I, Zé-Zé L, et al. Tularaemia: a challenging zoonosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 2014;37:85-96.
3. Bioterrorism Agents/Diseases (by category) | Emergency preparedness & response. [cited 2024 Jun 29]. [Internet]. 2019 May 15. CDC. Available from: <https://emergency.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>
4. Mattatia C, Agyeman PK, Schöbi N, et al. Seroepidemiology of human tularaemia—systematic review and meta-analysis of seroprevalence studies. *Open Forum Infect Dis* 2024;11:ofad636.
5. Maurin M, Gyuranecz M. Tularaemia: clinical aspects in Europe. *Lancet Infect Dis* 2016;16:113-24.
6. Lakaye G, Godbille M. À propos d'un cas de tularémie humaine; isolement de la première souche humaine de «Pasteurella Tularensis» en Belgique. *Rev Med Liege* 1950;5:827-8.
7. Dupont E, Van Eeckhoudt S, Thissen X, et al. About three cases of ulceroglandular tularaemia, is this the re-emergence of Francisella tularensis in Belgium? *Acta Clin Belg* 2015;70:364-8.
8. Schepens N, Verniest T, Verstreken I, Henckaerts L. Francisella tularensis subsp. holarktica bacteraemia in an immunocompetent male. *Respir Med Case Rep* 2023;45:101882.
9. Kuzmova M, Rondelet B, Belhaj A. A rare case of aortic endograft infection by Francisella tularensis: a case report. *Int J Surg Case Rep* 2023;110:108685.
10. De Keukeleire M, Vanwambeke SO, Cochez C, et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophylum*, and *Francisella tularensis* Infections in Belgium: results of three population-based samples. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2017;17:108-15.
11. Passiourk N, Heininger U. Ulceroglandular Tularaemia following contact with a boar. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:453-5.
12. Weber IB, Turabelidze G, Patrick S, et al. Clinical recognition and management of tularaemia in Missouri: a retrospective records review of 121 cases. *Clin Infect Dis* 2012;55:1283-90.
13. Auwaerter PG, Penn RL. *Francisella tularensis* (tularemia). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020. p. 2759-73.
14. Väyrynen SA, Saarela E, Henry J, et al. Pneumonic tularaemia: experience of 58 cases from 2000 to 2012 in Northern Finland. *Infect Dis* 2017;49:758-64.
15. Erdem H, Ozturk-Engin D, Yesilyurt M, et al. Evaluation of tularaemia courses: a multicentre study from Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O1042-51.
16. Maurin M, Mersali NF, Raoult D. Bactericidal activities of antibiotics against Intracellular *Francisella tularensis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3428-31.
17. Nelson CA, Winberg J, Bostic TD, et al. Systematic review: clinical features, antimicrobial treatment, and outcomes of human tularaemia, 1993–2023. *Clin Infect Dis* 2024;78(Suppl1):S15–28.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Infantino V, Service d'Infectiologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Email : [vincent.infantino@gmail.com](mailto:vincent.infantino@gmail.com)