

RELATIONS ENTRE FORMES CLINIQUES DE LA TULAREMIE ET CYCLES DE TRANSMISSION DE *FRANCISELLA TULARENSIS* *

Claire Masson^{1,2}, Max Maurin^{2,3}, Yvan Caspar^{2,3} et Dominique J. Bicot^{1,4}



RESUME

La tularémie est classiquement considérée comme une zoonose de l'hémisphère Nord. Cette maladie est considérée comme ré-émergente à l'échelle mondiale, et émergente dans certains pays. De nombreux animaux sauvages, certains arthropodes vecteurs et certains environnements terrestres ou aquatiques sont impliqués dans le cycle de transmission de *Francisella tularensis*, mais les réservoirs naturels de ce pathogène demeurent encore partiellement inconnus. L'objectif de cette étude était de construire une matrice de relations entre les formes cliniques des cas humains de tularémie en France et les expositions à risque relevées chez les patients correspondants, afin d'identifier les déterminants environnementaux de ces infections. La motivation à terme de ce travail serait de construire des cartes de risque de transmission et d'identifier les cycles de transmission de *F. tularensis* dans chaque département en France.

Mots-clés : tularémie, *Francisella tularensis*, formes cliniques, expositions, cycle de transmission, matrice de relation.

ABSTRACT

Tularemia is a zoonosis typical of the Northern hemisphere. It is regarded as a re-emerging disease worldwide, and an emerging disease in some countries. A number of wild animal species, several arthropod vectors and terrestrial and aquatic environments are involved in the natural life cycle of *F. tularensis*, but the natural reservoirs of this pathogen remain partially unknown. The objective of this study was to construct a relationship matrix between the clinical forms of human cases of tularemia in France and risk exposures of the corresponding patients, in order to identify environmental determinants of these infections. This research project is designed to construct risk maps of transmission and identify the transmission cycles of *F. tularensis* involved in each department in France.

Keywords: Tularemia, *Francisella tularensis*, Clinical forms, Exposures, Transmission cycle, Relation matrix.



* Texte de la communication orale présentée au cours de la Journée scientifique AEEMA, 20 mars 2015

¹ Laboratoire environnement et prédiction de la santé des populations - TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525 Université Joseph Fourier, Grenoble, Domaine de la Merci, 38706 La tronche Cedex, France

² Centre national de référence des *Francisella*, Laboratoire de bactériologie-hygiène hospitalière, Institut de biologie et de pathologie, CHU de Grenoble, Bd Chantourne, 38043 Grenoble, France

³ Université Grenoble Alpes, CNRS, LAPM, F-38000 Grenoble, France

⁴ Biomathématiques et épidémiologie, EPSP - TIMC-IMAG, UMR CNRS 5525 Université Joseph Fourier, Grenoble, VetAgro Sup Lyon, 69280 Marcy l'Etoile, France

I - INTRODUCTION

La tularémie est une zoonose causée par la bactérie à Gram négatif *Francisella tularensis*. Il s'agit d'une maladie infectieuse présente principalement dans l'hémisphère nord et quelques cas sporadiques rapportés dans l'hémisphère sud [Friend, 2006 ; Guihot *et al.*, 2005 ; WHO, 2007]. On distingue quatre sous espèces de *Francisella* : *F.tularensis* subsp. *tularensis* (type A), *F.tularensis* subsp. *holartica* (type B), *F.tularensis* subsp. *mediastica* et *F. tularensis* subsp. *novicida*. Les types A et B sont les plus importants pourvoyeurs de cas humains et animaux de tularémie dans le monde. Le type A est présent presque exclusivement en Amérique du Nord. La gravité des infections liées à ces souches est très variable en fonction de la virulence de la souche et de la forme clinique. Quant au type B, présent dans l'ensemble de l'hémisphère Nord, il est séparé en deux biovars : biovars I (Ouest de l'Europe et Amérique du Nord) et biovars II (Est de l'Europe et Asie) [WHO, 2007].

Une étude récente rapporte un taux d'incidence annuel moyen en Europe de 0,04 cas pour 100 000 habitants [Hestvik *et al.*, 2014]. En France, l'Institut national de Veille Sanitaire (InVS) rapportait un taux d'incidence annuel moyen de 0,07 cas pour 100 000 habitants, dans une étude réalisée sur les cas déclarés entre 2002 et 2012 [Mailles *et al.*, 2014]. Du fait de sa facilité à être aérosolisée et de son importante contagiosité, *F. tularensis* est considérée comme une bactérie potentiellement utilisable à des fins de bioterrorisme. La tularémie est redevenue une maladie à déclaration obligatoire et fait donc l'objet d'une surveillance nationale depuis 2002 en France [Mailles *et al.*, 2014]. *F. tularensis* peut être transmise par de nombreux animaux infectés ou porteurs sains [Friend, 2006 ; Mörner *et al.*, 1992]. Historiquement en France, de nombreuses contaminations par les lièvres chez les chasseurs ont été décrites [Decors *et al.*, 2011 ; Mörner *et al.*, 1992 ; Vaissaire *et al.*, 2005]. La transmission peut alors avoir lieu lors d'un contact avec ces animaux sur de la peau saine ou lésée.

Chez l'Homme, six formes cliniques sont décrites ; des formes avec une adénopathie régionale telles que les formes ulcéro-ganglionnaires, ganglionnaires, oro-pharyngée, oculo-ganglionnaire, des formes disséminées telles que les formes pulmonaires ou typhoïdiques. Certains patients présentent des formes régionales qui se généralisent secondairement du fait d'une bactériémie [Guihot *et al.*, 2005]. Des cas ont

également été rapportés suite à des morsures de tiques ou par des piqures d'arthropodes (moustiques, tabanidés...). La Suède a été confrontée à plusieurs épidémies de formes ulcéro-ganglionnaires liées aux moustiques [Desvars *et al.*, 2015 ; Eliasson *et al.*, 2007 ; Eliasson *et al.*, 2002 ; Hestvik *et al.*, 2014 ; Thelau *et al.*, 2014]. Ce réservoir constitué par les arthropodes est moins bien connu dans le Monde, notamment concernant les espèces impliquées dans la transmission. L'homme peut également se contaminer par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés. Des cas ont été décrits suite à la consommation de gibier infecté. Au Kosovo, des épidémies ont été rapportées chez des patients qui avaient ingéré l'eau de puits contaminée par les déjections des rongeurs [Reintjes *et al.*, 2002]. L'environnement semblerait constituer un réservoir important pour *F. tularensis* qui peut résister à des conditions difficiles. En effet *F. tularensis* peut survivre à basse température (au-dessous de 0°C), pendant plusieurs mois (6 à 9 mois) dans l'eau, les sols, la boue, la paille, les grains ou les cadavres d'animaux [Broman *et al.*, 2010]. Des cas ont été rapportés de contamination par des aérosols telluriques lors de la tonte de gazon ou d'activités en lien avec la terre ou les poussières, [Mailles *et al.*, 2014 ; Maurin *et al.*, 2011 ; Weber *et al.*, 2012]. Ce réservoir environnemental ne semble pas encore être entièrement connu.

Aujourd'hui, en France, les réservoirs ne sont pas entièrement caractérisés. L'étude de l'InVS en 2013 a montré que les tiques, les rongeurs et les lagomorphes sont le plus souvent impliqués [Mailles *et al.*, 2014 ; Maurin *et al.*, 2011]. Les Suédois ont cherché à mettre en évidence les déterminants environnementaux de *F. tularensis* face aux épidémies de tularémie en lien avec les moustiques. Ils ont montré l'importance du réservoir hydrique, et ont mis en évidence des corrélations entre l'incidence des cas de tularémie et la surface totale en eau douce. Ils ont également montré la saisonnalité de la contamination et le lien avec l'altitude. On peut se demander devant cette contamination spécifique, si ces déterminants seraient transposables en France et dans le Monde [Desvars *et al.*, 2015 ; Eliasson *et al.*, 2007 ; Hestvik *et al.*, 2014].

Devant la réémergence de cette infection dans le monde, se traduisant par de récentes épidémies aux Etats-Unis, en Asie et en Europe, et le manque de

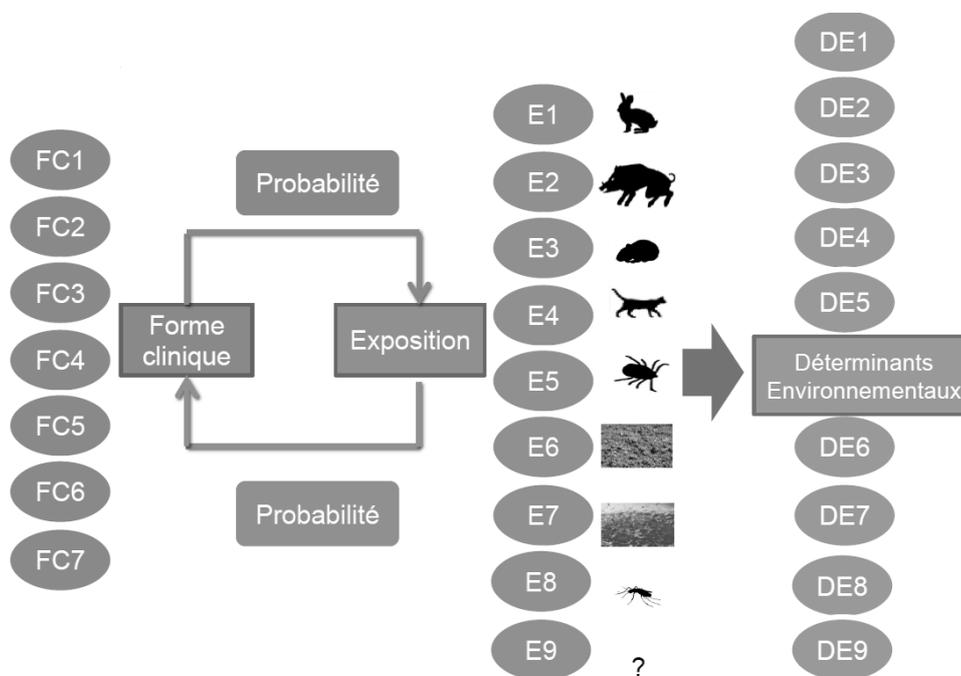
connaissances sur les réservoirs et les cycles de transmission de *F. tularensis*, l'étude des déterminants environnementaux semble primordiale pour mettre en place des mesures de prévention adaptées au risque réel, variable en fonction de la région géographique considérée. Aujourd'hui, il n'est pas possible de faire la relation directe entre la forme clinique d'un patient et les déterminants environnementaux présents dans le lieu de sa contamination. En revanche, connaissant son exposition, il est possible de les relier.

L'objectif principal de notre étude était de construire une matrice des relations probabilistes entre les formes cliniques et les expositions, et d'identifier les déterminants environnementaux liés à chaque exposition (figure 1). Les résultats de cette étude pourront être utilisés ensuite pour l'analyse de risque et la construction des cartes de risque et comprendre les différents cycles de transmissions impliqués par unité de lieu.

Figure 1

Schéma des relations entre les formes cliniques et les expositions jusqu'aux déterminants environnementaux

FC1 à FC7 représentent les différentes formes cliniques observées chez l'Homme, E1 à E9 les expositions recensées, et DE1 à DE9 les déterminants environnementaux associés aux expositions.



II - MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le Centre national de référence (CNR) des *Francisella* et de la tularémie a pour rôle d'expertiser les dossiers de patients suspects ou ayant un diagnostic confirmé de tularémie, et de réaliser une veille épidémiologique pour cette pathologie. Le Centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble est CNR depuis 2006. Le CNR reçoit environ 60 % des dossiers des cas humains

déclarés à l'InVS. Le médecin déclarant remplit une fiche précisant la localisation de l'exposition et le mode de contamination suspectés du patient, les symptômes, les expositions à risque retrouvées et les analyses biologiques effectuées. L'étude rétrospective des dossiers a donc été réalisée pour les patients ayant eu un diagnostic de tularémie entre 2006 et 2014.

1. DÉFINITION DES CAS

Un patient était considéré et classé comme cas confirmé de tularémie dans l'un des trois cas de figure suivant :

- La bactérie *Francisella tularensis* est isolée à partir d'un prélèvement clinique ;
- Une séroconversion ou une multiplication par 4 au moins des titres d'anticorps spécifiques est observée entre un sérum prélevé en phase aigüe et un sérum prélevé 15 jours plus tard ou en phase de convalescence (ou au contraire une décroissance équivalente du taux des anticorps) ;
- La PCR *F. tularensis* est positive sur un prélèvement clinique.

Le patient était classé comme cas probable lorsque :

- Soit les anticorps spécifiques sont mis en évidence dans un seul sérum avec un titre supérieur ou égal au seuil du laboratoire (≥ 160) [InVS, 2004 ; WHO, 2007] ;
- Ou que le taux d'anticorps spécifiques n'est pas atteint mais le patient présente une forme clinique et des expositions évoquant fortement la tularémie, et dans ce cas le dossier est revu avec un expert.

2. CLASSEMENT DES FORMES CLINIQUES

Le tableau clinique du patient était classé selon les six formes cliniques de la tularémie retrouvées dans la littérature : ganglionnaire, ulcéro-ganglionnaire, oro-pharyngée, oculo-ganglionnaire, pulmonaire ou typhoïdique [Guihot *et al.*, 2005 ; WHO, 2007].

Le patient était classé comme ayant une **forme ganglionnaire** s'il présentait des adénopathies avec ou sans fièvre, sans ulcérations ou nécrose cutanée.

La **forme ulcéro-ganglionnaire** consistait en la présence d'une ou de plusieurs ulcérations au site d'inoculation, pouvant prendre également l'aspect d'une escarre. Si le patient présentait une papule ou une pustule au site d'inoculation, il était également classé dans cette forme clinique, ces lésions étant des prémisses aux ulcérations. Cette forme clinique était caractérisée par l'association à des adénopathies pouvant devenir fluctuantes et se rompre.

La **forme oro-pharyngée** se traduisait par la présence d'une angine, d'une pharyngite, d'un abcès rétro pharyngé, d'une adénite suppurée régionale, d'ulcérations buccales, d'une épiglottite,

d'une otite ou bien de signes digestifs ou d'adénopathies mésentériques évoquant une contamination par ingestion.

La **forme oculo-ganglionnaire** consistait en la présence d'une conjonctivite purulente, de chémosis, d'œdème périorbitaire, de nodules ou d'ulcérations conjonctivaux associés à des adénopathies pré auriculaires, sous maxillaires, carotidiennes ou cervicales.

La **forme pulmonaire** était caractérisée par la présence d'une pneumopathie, d'épanchements pleuraux, d'adénopathies hilaires ou médiastinales. Une distinction était faite entre forme primitive et secondaire. Si le patient présentait un mode de contamination évoquant une inhalation il était classé comme ayant une forme pulmonaire primitive. En revanche s'il présentait une lésion cutanée ou une septicémie ayant une autre porte d'entrée que pulmonaire, il était classé comme ayant une forme pulmonaire secondaire.

Enfin la **forme typhoïdique** se traduisait par une fièvre élevée, un syndrome pseudo-grippal non spécifique avec ou sans diarrhées, vomissements, céphalées, frissons, myalgies, arthralgies, prostration et amaigrissement. Il ne devait pas y avoir d'atteintes pouvant évoquer une autre forme clinique (ulcérations, adénopathies, atteinte pulmonaire).

Si les manifestations cliniques évoquaient plusieurs formes cliniques, et qu'il était impossible de déterminer une porte d'entrée commune, le patient était classé en forme clinique combinée.

3. CLASSEMENT DES EXPOSITIONS

Nous avons considéré une exposition comme une situation de contact possible avec *F.tularensis* pouvant entraîner l'inoculation de la bactérie par l'homme. Pour chaque cas nous avons retenu l'exposition qui paraissait la plus cohérente par rapport au mode de contamination et à la porte d'entrée de la bactérie. Nous avons effectué une revue de la littérature sur les cycles de transmission et les expositions retrouvées dans les autres études, afin de déterminer les différentes classes d'exposition.

4. IDENTIFICATION DES DÉTERMINANTS ENVIRONNEMENTAUX

À partir de chaque classe d'exposition, nous avons identifié ses déterminants environnementaux, grâce aux données de la littérature.

5. CONSTRUCTION DE LA MATRICE DE RELATIONS

La matrice de relations entre formes cliniques et exposition a été construite à partir des cas humains de tularémie recueillis au CNR des *Francisella*. Pour chaque cas nous devons disposer de sa forme clinique et de l'exposition qui paraissait la plus

probable. Ensuite les proportions des cas correspondant à chaque couple forme clinique - exposition ont été calculées.

Les données ont été saisies sur Excel2010® à partir des fiches de recueil. Les analyses statistiques descriptives et la matrice ont été réalisées sous Rstudio® version 3.1.

III - RÉSULTATS

1. DESCRIPTION GÉNÉRALE

Deux cent quatre cas de tularémie ont été expertisés par le CNR des *Francisella* entre 2006 et 2014. L'analyse a porté sur 192 cas, composés de 125 hommes et 67 femmes. L'âge moyen était de 53 ans (Min = 6 ans, Max = 95 ans). Le diagnostic était certain pour 124 patients, le détail des tests diagnostiques réalisés est présenté dans la figure 2. Il était probable pour 68 patients.

2. FORMES CLINIQUES

La figure 3 représente la répartition des formes cliniques. Les formes ganglionnaires et ulcéro-ganglionnaires représentent plus de la moitié des cas. La forme pulmonaire qui est une forme sévère

est retrouvée chez 15 % des cas.

3. EXPOSITIONS

Une revue de la littérature a été effectuée sur la banque de données Medline/Pubmed, sur les sites du World Health Organization (WHO), de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), du Centers for Disease Control and Prevention (CDC), de l'InVS et du World Organisation for Animal Health (OIE). Le Catalogue et index des sites médicaux de langue française (CISMeF) du CHU de Rouen, le Catalogue Rugbis des bibliothèques universitaires de l'Université Joseph Fourier, et le portail documentaire de Vétagrosp (tableau 1) ont également été consultés.

Figure 2

Répartition des tests diagnostiques des cas ayant un diagnostic certain de tularémie

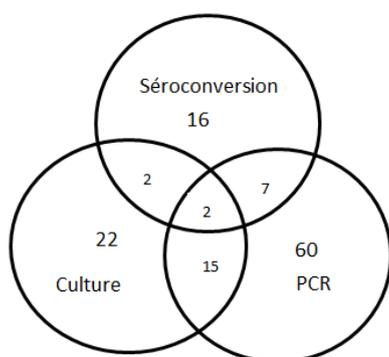


Figure 3

Répartition des formes cliniques

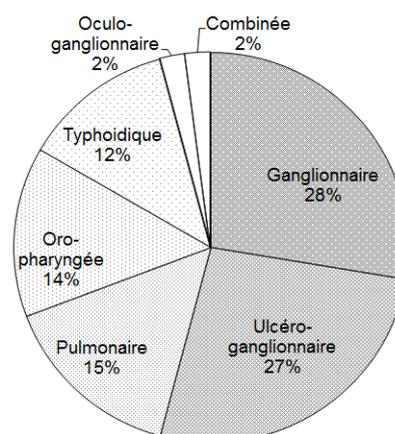
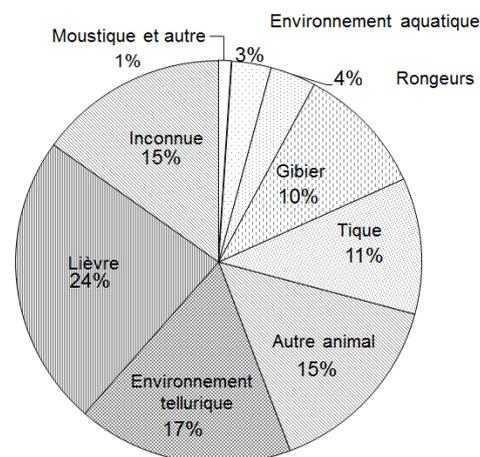


Tableau 1

Données de la littérature sur les expositions retrouvées chez des patients atteints de tularémie

Auteur	Revue ou article	Année	Pays des cas	Expositions retrouvées
Europe				
MAILLES <i>et al.</i>	Euro surveillance	2014	France	Professions à risque Contact direct avec des animaux : gibier (lièvre, sanglier, chevreuil), animaux d'élevage, animaux de compagnie ou de loisir, faune sauvage Loisirs de plein air (chasse, jardinage, sports, rénovation de maison) Morsure de tiques Piqûres de moustiques ou tabanidés
HESTVIK <i>et al.</i>	Epidemiology and Infection	2014	Europe	Nourriture, viande Eaux Lièvres, lapins Aérosols Petits rongeurs dont campagnols, rats, mulots Foin, paille, champs de betterave à sucre Moustiques Tiques Écrevisses rouges Professions : élevage, agriculture Loisirs : chasse, séjours à la campagne, loisirs de plein air, pêche
Etats-Unis				
WEBER <i>et al.</i>	Clinical Infectious Diseases	2012		Morsure de tiques, morsure de chat, tonte pelouse, manipulation de tissus animaux ou contact avec des animaux, aérosols ou poussières agricoles
AVASHIA <i>et al.</i>	Emerging Infectious Diseases	2002		Chiens de prairie

Figure 4
Répartition des 9 classes d'expositions



Les expositions ont été regroupées en neuf classes considérées les plus pertinentes suite à la revue de la littérature. Les classes étaient donc : exposition

au lièvre, exposition à du gibier autre que le lièvre, exposition à des rongeurs ou à des petits mammifères, exposition à un autre animal que ceux

cités précédemment, exposition à des tiques, exposition à des moustiques ou autres arthropodes, exposition à un environnement tellurique, exposition à un environnement aquatique, exposition inconnue.

Cent vingt-huit patients ont présenté une exposition unique ou avaient un mode de contamination très évocateur ; 35 patients avaient des expositions multiples, l'exposition retenue étant celle qui paraissait la plus probable ou bien la plus fréquente. Pour 29 patients l'exposition n'a pas été retrouvée ou n'a pas pu être classée (figure 4).

Concernant les 124 patients ayant un diagnostic certain, 79 ont eu une exposition unique ou avaient un mode de contamination très évocateur, 26 patients ont eu plusieurs expositions et pour 19 patients l'exposition était inconnue.

4. DÉTERMINANTS ENVIRONNEMENTAUX

Pour chaque exposition, les principaux déterminants environnementaux en France ont été identifiés à partir des données disponibles sur le site de l'Office national de la chasse et de la faune sauvage pour les lièvres et le gibier (sangliers, cerfs et chevreuils) [ONCFS, Le chevreuil, Le Lièvre d'Europe, Le sanglier] sur le site de Francelyme pour les tiques (FranceLyme, Association de lutte contre les maladies vectorielles à tiques, Distribution géographique des tiques) et à partir de l'ouvrage « Les Rongeurs de France » pour les rongeurs. La banque de données Medline/Pubmed et des thèses de doctorat en médecine vétérinaire ont été consulté pour les autres expositions [Broman *et al.*, 2010 ; Desvars *et al.*, 2015 ; Herbeuval, 2002 ; Hestvik *et al.*, 2014 ; Jourdain *et al.*, 2005 ; Pailley, 2007 ; Quéré *et al.*, 2011 ; Thelaus *et al.*, 2014].

Les déterminants environnementaux identifiés ont été regroupés en plusieurs classes (tableau 2).

Les résultats des associations retrouvées dans la littérature entre les expositions et les déterminants environnementaux (détaillés dans le tableau 2) sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 2
Déterminants environnementaux identifiés

Déterminants environnementaux	Détail
Milieus humides	Zones humides Lacs - plans d'eau Rivières - cours d'eau Salinité faible
Occupation des sols	Forêts Prairies Cultures de céréales (maïs, blé), de betteraves Zones rurales/urbaines
Climat	Saison Pluviométrie Humidité Température Ensoleillement
Altitude	
Tiques	
Rongeurs	Aquatiques Terrestres
Ongulés sauvages	Sangliers Cerfs Chevreuils
Lièvres	

Tableau 3
Matrice des associations exposition - déterminants environnementaux

Déterminants environnementaux Expositions	Occupation du sol	Climat	Altitude	Ongulés sauvages	Lièvres	Rongeurs
Lièvre	x	x	x			
Gibier	x	x	x			
Rongeurs	x	x	x			
Autre animal	x	x	x			
Tiques	x	x	x	x	x	x
Moustiques et autres arthropodes	x	x	x			
Environnement tellurique	x	x	x			
Environnement aquatique	x	x	x			

■ Expositions et déterminants environnementaux identiques

5. MATRICE DE RELATIONS FORME CLINIQUE - EXPOSITION

La matrice a été construite à partir des 192 cas ayant une forme clinique connue. La matrice

présentée dans le tableau 4 peut se lire par les deux entrées : identification des expositions possibles en connaissant la forme clinique (en blanc) ou détermination des formes cliniques possibles connaissant l'exposition (en gris).

IV -DISCUSSION

Ce travail a permis de quantifier les relations probabilistes entre les formes cliniques de tularémie et les expositions à *Francisella tularensis* chez l'Homme. Les résultats de l'analyse descriptive concordent avec les données de la littérature. On retrouve une part plus importante d'hommes par rapport aux femmes [Desvars *et al.*, 2015 ; Weber *et al.*, 2012] ; cela pourrait être lié à la différence entre les activités réalisées par les hommes et les femmes.

Comme plusieurs études l'ont montré, plus de la moitié des cas présentent des formes ganglionnaires et ulcéro-ganglionnaires. Les formes disséminées ou pulmonaires qui sont parfois sévères et graves apparaissent en revanche dans des proportions plus importantes que dans la littérature. Ces résultats pourraient être expliqués par le fait que le CNR ne reçoit qu'une partie (environ 60 %) des cas déclarés à l'InVS, en France. On pourrait supposer que les cas expertisés sont les plus graves ou les plus complexes. Ceci reste à être démontré.

Concernant les expositions, la tularémie en France est historiquement connue pour être liée aux lièvres et à la chasse [Decors *et al.*, 2011 ; Guihot *et al.*, 2005 ; Mörner *et al.*, 1992 ; Vaissaire *et al.*, 2005]. Il n'est donc pas étonnant de trouver une proportion importante des expositions au lièvre. On peut remarquer que l'exposition à un environnement tellurique est rapportée chez 17 % des cas. Cette exposition constitue donc la deuxième exposition la plus fréquente en France. On sait que la bactérie peut résister à des conditions climatiques difficiles dans l'environnement et survivre pendant plusieurs mois [Broman *et al.*, 2010 ; Guihot *et al.*, 2005]. Aujourd'hui les réservoirs dans l'environnement sont mal connus et pourraient être à l'origine de nombreux cas humains et animaux. Il serait donc important d'étudier ce réservoir environnemental afin de mieux comprendre les différents cycles de transmission de *Francisella tularensis* (cycles aquatique et terrestre). Cela permettrait également d'identifier les réservoirs, les hôtes et les vecteurs qui sont partiellement connus aujourd'hui.

Tableau 4
Matrice de relations entre les formes cliniques et les expositions

Forme clinique	Ganglionnaire	Ulcéro-ganglionnaire	Pulmonaire	Typhoïdique	Oro-pharyngée	Oculo-ganglionnaire	Combinée	Total
Exposition								
Lièvre	0,245	0,294	0,069	0,125	0,37	0,25	0,25	
	0,289	0,334	0,044	0,067	0,222	0,022	0,022	1
Autre gibier	0,113	0,078	0,069	0,125	0,074	0,25	0,5	
	0,3	0,2	0,1	0,15	0,01	0,05	0,1	1
Rongeurs	0,075	0,019	0,104	0	0,037	0	0	
	0,445	0,111	0,333	0	0,111	0	0	1
Autre animal	0,208	0,059	0,172	0,125	0,186	0	0	
	0,408	0,111	0,185	0,111	0,185	0	0	1
Tiques	0,151	0,137	0	0,208	0	0	0,25	
	0,381	0,333	0	0,238	0	0	0,048	1
Moustiques	0	0,039	0	0	0	0	0	
	0	1	0	0	0	0	0	1
Environnement tellurique	0,113	0,237	0,276	0,125	0,074	0,5	0	
	0,182	0,364	0,241	0,091	0,061	0,061	0	1
Environnement aquatique	0	0	0,069	0,042	0,111	0	0	
	0	0	0,333	0,167	0,5	0	0	1
Inconnue	0,095	0,137	0,241	0,25	0,148	0	0	
	0,172	0,241	0,241	0,207	0,139	0	0	1
Total	1	1	1	1	1	1	1	

Grâce à la mise en évidence des déterminants environnementaux à partir des expositions, il est désormais possible de faire le lien directement avec les différentes formes cliniques de la tularémie, en passant par la matrice. L'étude va se poursuivre afin de pouvoir réaliser des cartes de risque à partir des données géographiques relatives aux formes cliniques des cas de tularémie, et en utilisant les déterminants environnementaux mis en évidence. Les objectifs vont être également de comprendre les cycles de transmission impliqués dans chaque département. Une étude suédoise a montré que la particularité environnementale de la Suède, de par son important réservoir hydrique conduit à de nombreux cas de tularémie chaque année. Ces cas

présentent en majorité une forme ulcéro-ganglionnaire et l'exposition la plus fréquemment retrouvée est l'exposition aux piqûres de moustiques [Desvars *et al.*, 2015 ; Eliasson *et al.*, 2002 ; Eliasson *et al.*, 2007 ; Thelaus *et al.*, 2014]. Il peut donc exister une prédominance d'une forme clinique, d'une exposition selon les déterminants environnementaux présents dans un lieu donné.

La finalité de l'étude sera d'identifier les expositions à risque à partir des déterminants environnementaux présents dans chaque département afin d'apporter la connaissance nécessaire aux acteurs de terrain pour prévenir les transmissions et limiter le nombre de nouveaux cas.

BIBLIOGRAPHIE

- Avashia S.B., Petersen J.M., Lindley C.M., Schriefer M.E., Gage K.L., Cetron M. *et al.* - First Reported Prairie Dog-to-Human Tularemia Transmission, Texas, 2002. *Emerg. Infect. Dis.*, 2004, **10**, 483-486.
- Broman T., Thelaus J., Andersson A.C., Bäckman S., Wikström P., Larsson E. *et al.* - Molecular Detection of Persistent *Francisella tularensis* Subspecies *holarctica* in Natural Waters. *Int. J. Microb.*, 2010, pii: 851946, 1-10.
- Decors A., Lesage C., Jourdain E., Giraud P., Houbroun P., Vanhem P. *et al.* - Outbreak of tularaemia in brown hares (*Lepus europaeus*) in France, January to March 2011. *Euro. Surveill.*, 2011, **14**, 28-31.
- Desvars A., Furberg M., Hjertqvist M., Vidman L., Sjöstedt A., Rydén P. *et al.* - Epidemiology and ecology of tularemia in Sweden, 1984-2012. *Emerg. Infect. Dis.*, 2015, **21**, 32-39.
- Eliasson H., Bäck E. - Tularaemia in an emergent area in Sweden: an analysis of 234 cases in five years. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2007, **39**, 880-889.
- Eliasson H., Lindbäck J., Nuorti J.P., Arneborn M., Giesecke J., Tegnell A. - The 2000 Tularemia Outbreak: A Case-Control Study of Risk Factors in Disease-Endemic and Emergent Areas, Sweden. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 956-960.
- Friend M. - Tularemia, Circular 1297. U.S. Geological survey, Reston (USA). 2006, 68 pages.
- Guihot A., Bricaire F., Bossi P. - Tularémie. In : Encyclopédie médico-chirurgicale : Maladies infectieuses, Elsevier, Paris, 2005, 1-8.
- Hestvik G., Warns-Petit E., Smith L.A., Fox N.J., Uhlhorn H., Artois M. *et al.* - The status of tularemia in Europe in a one-health context: a review, *Epidemiol. Infect.*, 2014, **30**, 1-24.
- Institut de veille sanitaire (InVS) - Tularémie : définition de cas. InVS, Saint-Maurice, 2004 (mise à jour 2013). Consulté le 15 février 2015. Accessible au <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Zoonoses/Tularemie/Comment-signaler-et-notifier-cette-maladie>.
- FranceLyme, Association de lutte contre les maladies vectorielles à tiques, Distribution géographique des tiques. Consulté le 2 avril 2015. Accessible au <http://francelyme.fr/mediatiques/les-tiques/distribution-geographique-des-tiques>.
- Herbeuval D. - Les bactéries hémotropes chez le chat. Thèse de Doctorat : Médecine Vétérinaire : Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort, 2002, 128 pages.
- Jourdain E., Bicout D., Balducci F., Deshayes F., Schmitt M., Artois M. - Incidence d'une maladie réémergente : la borréliose de Lyme en Alsace. *Environnement, Risques et Santé*, 2005, **4**, 119-124.

- Mailles A., Vaillant V. - 10 years of surveillance of human tularemia in France. *Euro. Surveill.*, 2014, **19**, 1-11.
- Maurin M., Pelloux I., Brion J.P., Del Baño J.N., Picard A. - Human tularemia in France, 2006-2010. *Clin. Infect. Dis.*, 2011, **53**, 133-141.
- Mörner T. - The ecology of tularaemia. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.*, 1992, **11**, 1123-1130.
- Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS). - Le Chevreuil. Consulté le 2 avril 2015. Accessible au <http://www.oncfs.gouv.fr/Connaitre-les-especes-ru73/Le-Chevreuil-ar977>.
- Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage (ONCFS). - Le Lièvre d'Europe. Consulté le 2 avril 2015. Accessible au <http://www.oncfs.gouv.fr/Connaitre-les-especes-ru73/Le-Lievre-dEurope-ar649>.
- Office National de la Chasse et de la Faune Sauvage. - Le Sanglier. Consulté le 2 avril 2015. Accessible au <http://www.oncfs.gouv.fr/Connaitre-les-especes-ru73/Le-Sanglier-ar994>.
- Pailley J. - Les bactéries hémotropes des ruminants transmises par les arthropodes hématophages en France. Thèse de Doctorat : Médecine Vétérinaire : Ecole Vétérinaire de Maisons-Alfort, 2007, 128 pages.
- Quéré. J.P., Le Louarn H. - Les rongeurs de France : faunistique et biologie. Quae, Versailles, 2011, 311 pages.
- Reintjes R., Dedushaj I., Gjini A., Jorgensen T.R., Cotter B., Lieftucht A. *et al.* - Tularemia Outbreak Investigation in Kosovo : Case Control and Environmental Studies. *Emerg. Infect. Dis.*, 2002, **8**, 69-73.
- Thelaus J., Andersson A., Broman T., Bäckman S., Granberg M., Karlsson L. *et al.* - *Francisella tularensis* Subspecies *holarctica* occurs in Swedish mosquitoes, persists through the developmental stages of laboratory-infected mosquitoes and is transmissible during blood feeding. *Microb. Ecol.*, 2014, **67**, 96-107.
- Vaissaire J., Mendy C., Le Doujet C., Le Coustumier A. - Tularemia: the disease and its epidemiology in France. *Méd. Mal. Infect.*, 2005, **35**, 273-80.
- Weber I.B., Turabelidze G., Patrick S., Griffith K.S., Kugeler K.J., Mead P.S. - Clinical Recognition and Management of Tularemia in Missouri: A Retrospective Records Review of 121 Cases. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, **55**, 1283-1290.
- World Health Organization - Epidemic and pandemic alert response, Guidelines on Tularaemia, WHO, Geneva, 2007, 115 pages. Consulté le 2 avril 2015. Accessible au http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf.



Remerciements

Nous remercions le Dr. Isabelle Pelloux et les techniciens du laboratoire de bactériologie, l'InVS et notamment Alexandra Mailles pour leur soutien au Centre national de référence des *Francisella* et Sylvette Liaudy pour son aide dans la recherche bibliographique.