

Année 2021/2022

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Olivier BAHUAUD

Né le 22 Juin 1990 à NANTES (44)

Analyse de la réponse immune contre *Francisella tularensis* et caractéristiques de la Tularémie chez les patients immunodéprimés

Présentée et soutenue publiquement le 04 Février 2022 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur François MAILLOT, Médecine Interne et Immunologie clinique, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Philippe LANOTTE, Bactériologie – Virologie – Hygiène hospitalière, Faculté de Pharmacie – Tours

Professeur Antoine GUILLON, Médecine Intensive et Réanimation, Faculté de Médecine – Tours

Directeurs de thèse :

Docteur Adrien LEMAIGNEN, MCU-PH, Médecine Interne et Maladies Infectieuses, Faculté de Médecine – Tours.

Docteur Cécile LE BRUN, Bactériologie – Virologie – Hygiène hospitalière, Tours.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Pr Henri MARRET

ASSESSEURS
Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens - relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE
Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Pr Emile ARON (†) - 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND - 1994- 2004
Pr Dominique PERROTIN - 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ - P. ARBEILLE - A. AUDURIER - A. AUTRET - P. BAGROS - P. BARDOS - C. BARTHELEMY - J.L. BAULIEU - C. BERGER - JC. BESNARD - P. BEUTTER - C. BONNARD - P. BONNET - P. BOUGNOUX - P. BURDIN - L. CASTELLANI - A. CHANTEPIE - B. CHARBONNIER - P. CHOUTET - T. CONSTANS - P. COSNAY - C. COUET - L. DE LALANDE DE CALAN - J.P. FAUCHIER - F. FETISSOF - J. FUSCIARDI - P. GAILLARD - G. GINIES - A. GOUDEAU - J.L. GUILMOT - O. HAILLOT - N. HUTEN - M. JAN - J.P. LAMAGNERE - F. LAMISSE - Y. LANSON - O. LE FLOCH - Y. LEBRANCHU - E. LECA - P. LECOMTE - AM. LEHR-DRYLEWICZ - E. LEMARIE - G. LEROY - M. MARCHAND - C. MAURAGE - C. MERCIER - J. MOLINE - C. MORAINÉ - J.P. MUH - J. MURAT - H. NIVET - L. POURCELOT - P. RAYNAUD - D. RICHARD-LENOBLE - A. ROBIER - J.C. ROLLAND - D. ROYERE - A. SAINDELLE - E. SALIBA - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - D. SIRINELLI - J. WEIL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUET Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive - réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive - réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier.....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine Interne et Immunologie Clinique
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs |

POTIER Alain

 Médecine Générale |

ROBERT Jean

 Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....

 Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra

 Médecine interne |

BARBIER Louise.....

 Chirurgie digestive |

BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric.....	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie - gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie - histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae - UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS - EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Directrice de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100

KORKMAZ BriceChargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
 LATINUS MarianneChargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
 LAUMONNIER FrédéricChargé de Recherche - UMR Inserm 1253
 LE MERREUR JulieDirectrice de Recherche CNRS - UMR Inserm 1253
 MAMMANO FabrizioDirecteur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
 MEUNIER Jean-ChristopheChargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1259
 PAGET Christophe.....Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
 RAOUL WilliamChargé de Recherche Inserm - UMR CNRS 1069
 SI TAHAR MustaphaDirecteur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1100
 SUREAU CamilleDirectrice de Recherche émérite CNRS - UMR Inserm 1259
 WARDAK ClaireChargée de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE ClaireOrthophoniste
 GOUIN Jean-MariePraticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste
 SALAME Najwa.....Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE BéatricePraticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Texte revu par l'Ordre des médecins en 2012

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

À Monsieur le Professeur François MAILLOT que je remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Merci de m'avoir accueilli d'abord et d'avoir accepté mon changement de famille médicale ensuite. Votre soutien et votre bienveillance m'ont aidé dans les moments de doute et votre reconnaissance et vos encouragements ont particulièrement compté pour la fin de mon internat. Je me souviendrai longtemps de mon dernier semestre dans le service ! Je referais d'ailleurs avec plaisir un « Staff couloir » du vendredi soir à l'occasion.

À Monsieur le Professeur Philippe LANOTTE : Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour ce semestre de l'autre côté du tube et pour les discussions « leptospires » qui ont suivi. Mener ce travail à bien avec vous était un réel plaisir. Je n'oublierai pas les tours de paillasse dans la bonne humeur et je raconterai l'histoire de la prodigiosine de *Serratia* à qui veut bien l'entendre !

Je tiens également à remercier Monsieur le Professeur Antoine GUILLON de me faire l'honneur de juger mon travail. Merci Antoine pour ta gentillesse, ta sympathie et les encouragements que tu m'as donnés. Ta philosophie au travail et l'équilibre que tu maintiens entre tes différentes activités sont un modèle pour moi. Enfin je garde un souvenir ému de ton soutien sans faille dans l'affaire de la flexiseal post-propofol.

À Madame la Docteure Cécile LE BRUN qui sera référencée comme il faut même à la dernière minute, il aurait été dommage que nous ne soyons pas associés pour la postérité de ce travail ! Merci beaucoup de m'avoir encadré pour la réalisation de cette thèse, je suis fier et heureux de l'avoir fait avec vous deux. Je risquerais de te répéter un certain nombre de fois MERCI si je devais le faire pour tous les bons moments passés au labo, dans le service, au téléphone ou autour d'une bière. Je te remercie donc simplement d'avoir participé à rendre mon internat significativement plus agréable. J'ai également énormément appris grâce à toi, à tes coups de fils et à tes quizz qui je l'espère ne s'arrêteront pas alors que je suis sous d'autres latitudes. Je vous souhaite de retravailler ensemble un jour mais surtout de boire ce verre qui se fait attendre depuis longtemps.

À Monsieur le Docteur Adrien LEMAIGNEN. Merci pour tout. Je suis infiniment reconnaissant de ce que tu as fait pour moi durant ces 6 années. Je n'aurais probablement pas pu faire ce que j'ai fait sans ton soutien et ton aide. MERCI. Merci de m'avoir encadré pour ce travail que tu nous as proposé en nous disant « je n'aurai pas le temps » et pour lequel tu as, comme d'habitude, fini par en trouver. Je te remercie également pour tout ce que tu m'as appris et continues à m'apprendre dans la bonne humeur (pas toujours), le sérieux (non plus) et avec bienveillance et gentillesse (toujours). J'ai bien ri en suivant tes déambulations téléphoniques et j'ai aimé les

(nombreux ?) craquages de 19h alors qu'il reste 15 avis à donner, les CV visite sur table et les coups de fils improbables... Un grand merci pour ces moments et tous les autres. J'espère que l'avenir nous en garde encore en réserve.

A Monsieur le Professeur Louis BERNARD, merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A Madame la Professeure Florence ADER, merci de m'avoir ouvert les portes de ton service et de m'embarquer avec toi dans cette aventure TB. Je suis honoré de la confiance que tu me portes et de la bienveillance avec laquelle tu nous engages dans ce projet !

À la team Mal Inf qui m'a accueilli et fait aimer toujours plus les maladies infectieuses. Aux chefs : Frédéric, Zoha, Guillaume, Claudia, François, Marion, et Laëtitia. À mes cointernes Anaëlle, Simon, Nived, Yoann, Chemsal et Robin. A Véro, la maman du service ! et à toute l'équipe IDE et Aide soignant.e.s

J'y associe la team labo : Karl évidemment, n'hésite pas à rater la réservation de nouveau, José un merci majeur ! Et bien sûr Laurent, Adeline, Catherine et Julien.

À la team Médecine Interne : Nicole, Julie, Alexandra et Stéphanie, merci pour vos enseignements et vos conseils. Adrien : J'ai appris à travailler avec toi, et j'ai fini par adorer. Merci pour les blagues nulles (l'IF !) et les nombreuses tentatives d'explication des voies métaboliques. Je n'ai toujours pas compris le cycle de l'urée... Mention spéciale à Elisabeth : le début du chemin a été cahoteux mais la suite en valait la peine ! J'ai énormément appris à vos côtés. Merci de l'attention que vous portez aux internes, j'espère vous l'avoir rendue.

Et à mes cointernes : les plus vieux qui ont quitté Tours et qui me manquent : Julien, Anne-Laure, Marine et Max, et les moins vieux qui restent : Léa, MC. Merci de m'avoir aidé à traverser l'internat (et Lille) sans encombre. Les plus jeunes : Sarah et Chloé, les plus B... Merci pour les fous rires ! John W So, Alexis, Simon et Maelenn vous êtes loin d'être des nazes ;-)

Charlotte et Sami, vous méritez bien votre paragraphe ! J'espère que la flamme (du briquet ?) se maintiendra. Vous me manquez même si vous n'êtes pas dans des zones (51 ?) si reculées. Vous êtes les vrais, les premiers, et j'en suis ravi. Merci pour tout.

Je n'oublie pas les anciens de la Cesour : Les nantais Jerem', Matt' (je pourrai remercier les whiskys qui nous ont soutenus) Juliette et Anna. Les niçois Thibaud et Wassim. Alice et son réveil difficile, Wajma, Léa et Florent. Cet internat aurait été plus fade sans vous à mes côtés, merci !

Aux Picoco : Alexia, Aubin et Raph, merci d'avoir rendu l'arrivée à Lyon aussi cool et de continuer !

Aux membres du clan Whisky and Cards (d'abord select puis étendu au fond de la Gorge) : Frémingué, Charcob et Bovelot. Les années passeront mais l'étoilé sera toujours cheaté, le gout des choses ne changera pas, et le whisky sera toujours bu avec ou sans cartes. C'est un bonheur de vous retrouver à chaque fois, je souhaite qu'il dure longtemps. Merci les Amis, pour les années passées et celles à venir.

A la team Interville qui continue de s'agrandir, et de faire mentir Zaza année après année. Micky, Lucien et Popo, Camille, Vincent, Paul (de son nom d'emprunt) Chloé et Anna, Juliette, Jean, Agathe et Margot, Alex, Domich et Saucisse. Vous êtes là depuis le début de l'histoire et vous en avez écrit une grande partie avec moi. Rien ne change, vous êtes merveilleux ! I feel like you.

Pierre tu as ta place ici, pour toutes ces heures passées à stresser ensemble au téléphone au milieu de la nuit et toutes les autres passées sur la play ou derrière une bière ! Merci, pour ça et pour la suite.

Aux Scoobymigos, Slipos Amigos ! Merci de vous être accrochés, d'avoir compris et accepté mes absences, merci d'avoir insisté aussi parfois (une bière au pied de la BU ?) et merci d'avoir passé du temps à m'encourager même au Mexique. Merci, surtout, de me faire pleurer de rire depuis si longtemps et d'avoir la tête aussi dure pour m'éviter de pleurer tout court ! Merci pour les 7Wonders du dimanche soir dans le triangle des Bermudes. Enfin, merci les filles d'avoir enterré la virilité pour de bon et relevé le niveau de ce groupe. Il me reste mille choses à vous dire mais je crois qu'après 6 merci il faut savoir s'arrêter. Vous êtes des frères pour moi, non ironiquement.

Aux JoJoBards : Mamie Léone, merci de me garder un solde de points toujours positif. C'est un plaisir de continuer à en gagner année après année ! PapyJim et MamieKat, merci de m'avoir mis à l'aise et de me faire sentir pleinement membre de cette « belle » famille. Vous avez été un soutien précieux durant ces études et continuez de l'être encore aujourd'hui. JM, la suite ne parle pas de lipoprotéines mais je ne doute pas que vous trouverez matière à faire le lien. A PAB et Fab mes chers beauf, MPGistes experts (à discuter...) du daronage et à Laur et Julie mes chères belles-sœurs, merci de rendre ces moments en famille si agréables et drôles. A mes neveux, magiques, Romain, Hugo et Maël, ne changez pas !

A René, Jacqueline, Patrick, Valérie, Claude et Marielle. A Armand et Léa et à toute la bande des petits idiots : Karine, Valérie, Benoit, Thomas, Emilien, Carole, Mich (je n'ai pas pu faire autrement) et les petits Mathis, Théo, Lenny, Lou, Mya, Giulia, Enzo, Ylann et Nathan. Merci de la compréhension dont vous avez fait preuve toutes ces années pour les moments que j'ai ratés.

Carole et Céline : Vous tenez une place particulière ! Il vous suffit d'un mot ou d'un regard pour me faire repartir 20 ans en arrière et me marrer. Merci pour toutes ces histoires

A ma Mamie adorée : Ton petit idiot a fait du chemin. Mes premières expériences c'est avec toi que je les ai faites : le fil et l'aiguille, mon premier plâtre, les premières (et dernières !!) souris sacrifiées et les préparations « alambiquées ». Merci pour ton sourire et pour tout l'amour que tu nous donnes.

A ceux qui ne sont plus et pour qui il est si difficile d'écrire : Anne, Jean-Louis vous me manquez terriblement.

A mes sœurs que j'aime d'Amour. Del et Mat, merci d'être toujours présentes, quoi qu'il arrive, au moindre doute. Je sais la chance que j'ai de vous avoir eues comme modèles, et d'avoir grandi avec vos conseils dont j'ai toujours besoin aujourd'hui et pour longtemps encore. Merci d'avoir été si disponibles, d'avoir cru en moi au début et d'avoir montré votre fierté par la suite, vous m'avez porté et j'en ai tiré la force de continuer dans les moments difficiles. Merci d'avoir presque (avec un P comme poireau) toujours respecté mes révisions. Mais surtout merci d'être rentrée d'Australie plus tôt, merci d'avoir pleuré avec moi au téléphone en m'annonçant mon classement et merci d'être présentes avec moi pour cette dernière étape. Je vous aime.

A mes Beauf : Romain, merci pour les expertises pizzologiques, pour les bières sur le canap lors de mes sessions parisiennes, pour la montée de Montparnasse et pour tous les accents et les anglicismes qui nous régalent. Et Dam, merci pour l'overdose de maroilles, pour le rhum zamal, pour avoir fait honneur au Jaegermeister puis au Doliprane... Enfin à tous les deux merci pour mes neveux et nièce fantastiques : Léon, Noah et Anouk, vous êtes une source de bonheur inépuisable.

A mes parents sans qui je n'aurais pas pu faire tout ce chemin. Je sais tout ce que vous avez fait pour moi et vous suis éternellement reconnaissant. Merci pour toutes ces petites choses semblant anodines mais qui ont pourtant tant compté et pour lesquelles je ne vous ai sans doute pas assez remerciés. Les victuailles de Babin-Chevaye puis de la rue Laboureur, les petits plats maison, les pick-up et les crêpes, ils ont eu un impact considérable ! Merci de m'avoir offert les conditions idéales pendant ces 6 ans de fac. Merci d'avoir supporté mes humeurs et mes colères quand c'était dur. Merci papa d'avoir fait semblant d'aimer un kebab juste pour me tenir compagnie. Merci maman pour ton message la veille des ECN, 6 ans après mes yeux rougissent encore.

J'ai tellement de chance de vous avoir comme parents, j'espère vous rendre fiers de m'avoir comme fils et j'espère réussir à être, avec Basile, à la hauteur votre exemple. Je vous aime.

A Flo, merci, merci pour tout, toujours et pour toujours. Tout n'a de sens que si tu es avec moi.

Tu es la bulle dans laquelle rien ne m'atteint.

Merci d'avoir traversé tout ça avec moi depuis le début et d'avoir rendu chaque moment meilleur.

Merci de m'avoir donné le plus merveilleux des bébés.

Je ne savais pas que j'étais capable d'aimer autant et vous voilà tous les deux.

Basile, tes sourires me transportent,

Je suis à la fois effrayé et impatient de te voir grandir.

Analyse de la réponse immune contre *Francisella tularensis* et caractéristiques de la Tularémie chez les patients immunodéprimés

Résumé

Introduction : La Tularémie est une zoonose dont l'agent responsable est la bactérie *Francisella tularensis*. Cette infection est bien connue chez les patients immunocompétents mais peu décrite chez les patients immunodéprimés. Cependant, l'analyse des cas rapportés dans la littérature semble illustrer des différences de présentation qui peuvent entraîner un délai diagnostique responsable d'une perte de chance pour ces patients. La première partie de ce travail présente une revue de la littérature sur la réponse immune de l'hôte dirigée contre *Francisella tularensis* en évaluant l'impact de thérapies immunosuppressives ou de déficits immunitaires. Dans un second temps nous décrivons les particularités de la présentation clinique de la tularémie chez les patients immunodéprimés.

Méthode : Analyse rétrospective basée sur l'étude d'une série de cas de tularémie chez des patients immunodéprimés issus de la littérature ou pris en charge dans le service de Maladies Infectieuses du CHU de Tours.

Résultats : Parmi les 17 cas rapportés, les thérapies immunosuppressives représentaient 82% des cas d'immunodépression dont la majorité étaient des patients greffés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques. Les présentations cliniques étaient dominées par la forme pulmonaire dans 47% des cas. Les formes typhoïdales (atteinte systémique) et glandulaires représentait respectivement 29% et 24% des cas. Une atteinte radiologique pulmonaire était retrouvée chez 76% des patients. L'évolution était favorable dans 96% des cas.

Conclusion : La tularémie chez les patients immunodéprimés est caractérisée par une atteinte pulmonaire prépondérante. Cela suggère une contamination par inhalation favorisée par l'impact de l'immunosuppression sur la réponse immune anti-*Francisella*. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients immunodéprimés présentant une symptomatologie pulmonaire. Une politique de santé globale « One-Health » est indispensable afin de monitorer les zones à risque et prévenir la survenue d'épidémies, en particulier chez les patients immunodéprimés.

Mots clés : *Francisella tularensis*; Tularémie; Immunodépression; Relation hôte-pathogène

Host Immunity and *Francisella tularensis*: A Review of Tularemia in Immunocompromised Patients

Abstract

Tularemia, caused by the bacterium *Francisella tularensis*, is an infrequent zoonotic infection, well known in immunocompetent but poorly described in immunocompromised patients. Although there is no clear literature data about the specific characteristics of this disease in immunocompromised patients, clinical reports seem to describe a different presentation of tularemia in these patients. Moreover, atypical clinical presentations added to the fastidiousness of pathogen identification seem to be responsible for a delayed diagnosis, leading to a “loss of chance” for immunocompromised patients. In this article, we first provide an overview of the host immune responses to *Francisella* infections and discuss how immunosuppressive therapies or diseases can lead to a higher susceptibility to tularemia. Then, we describe the particular clinical patterns of tularemia in immunocompromised patients from the literature and local cases. We also provide hints of an alternative diagnostic strategy regarding these patients. In conclusion, tularemia should be considered in immunocompromised patients presenting pulmonary symptoms or unexplained fever. Molecular techniques on pathological tissues might improve diagnosis with faster results and a “One Health” approach should be recommended in order to prevent outbreaks, especially in immunocompromised patients.

Keywords : *Francisella tularensis*; tularemia; immunocompromised; host immunity

Table des matières

Préambule.....	18
1. Introduction	20
1.1. Host Immunity Against <i>Francisella</i>	21
2. Clinical and Epidemiological aspects of tularemia in Immunocompromised	24
2.1. Epidemiological Data.....	28
2.2. Clinical and Paraclinical Data	28
3. Discussion.....	29
4. Conclusion	32
5. References	34

Abréviations:

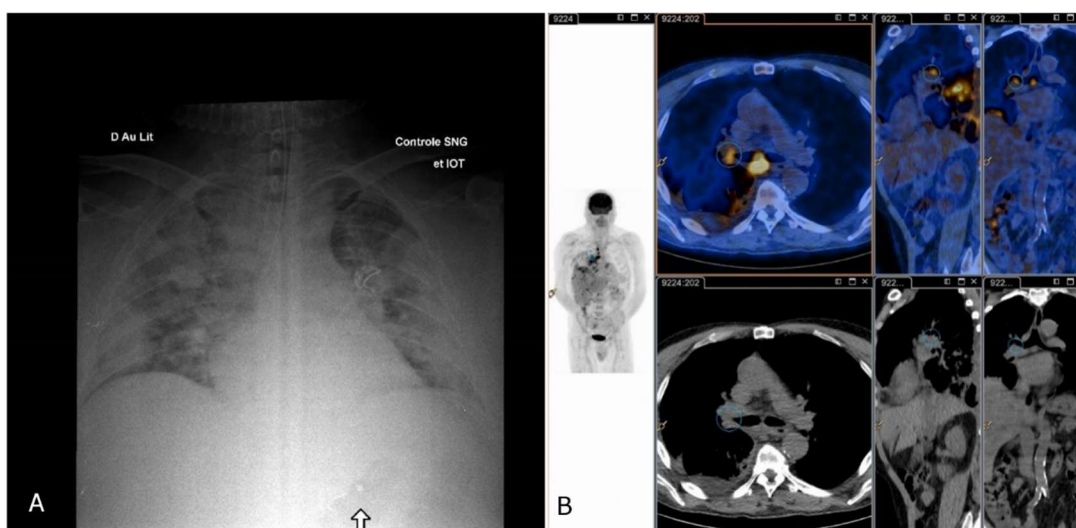
AIDS: Acquired ImmunoDeficiency Syndrome
CD4+: Cluster of Differentiation 4
CD8+: Cluster of Differentiation 8
CGD: Chronic granulomatous disease
CNi: Calcineurin inhibitors
CT scan: Computed Tomography scanner
ECDC: European Center for Disease and Prevention Control
EFSA: European Food Safety Authority
***F. tularensis* :** *Francisella tularensis*
FAO: Food and Agriculture Organization
HSCT: hematopoietic stem cell transplant
IFN γ : Interferon gamma
IL12: Interleukine 12
KO: Knock Out
LVS: live vaccine strain (souche de *Francisella tularensis*)
mTORi: mTOR inhibitors
NADPH: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NO: nitric oxide
OIE: World Organization for Animal Health
PCR: Polymerase Chain Reaction
ROS: reactive oxygen species
RNS: reactive nitrogen species
SOTR: Solid Organ Transplant Recipient
TNF α : Tumor Necrosis Factor
USA: United States of America
WHO: World Health Organization

Préambule

La tularémie est une zoonose causée par la bactérie *Francisella tularensis*. Elle est peu fréquente en France avec une incidence de 0.1/100 000 habitants. Ce taux d'incidence est variable selon les régions et les années avec un caractère épidémique notable. Les deux facteurs principaux favorisant l'émergence d'épidémies sont d'une part l'augmentation de la taille des réservoirs que constituent les espèces animales porteuses de la bactérie et d'autre part l'augmentation de la circulation de la bactérie au sein de ces réservoirs animaux. Ces deux facteurs sont directement impactés par les variations des conditions environnementales.

Les manifestations cliniques de la tularémie ont été largement décrites et sont dominées par la présence d'un ulcère d'inoculation associé à des adénopathies inflammatoires satellites caractéristiques de la forme ulcéro-glandulaire de cette maladie.

Le travail que nous présentons ici fait suite à l'observation de deux cas pris en charge dans le service de Maladies Infectieuses du CHU de Tours et dont la présentation clinique atypique a été à l'origine de difficultés diagnostiques. De manière intéressante ces deux patients recevaient des traitements immunosuppresseurs dans le cadre d'une greffe rénale et cardiaque respectivement. De ces observations a découlé le constat d'une littérature peu abondante au sujet de la tularémie chez les patients transplantés d'organe solide. La description de ces 2 cas a donné lieu à une première publication à partir de laquelle a émergé l'idée qu'une présentation clinique particulière semblait exister chez les patients transplantés avec des lésions pulmonaires radiologiques prépondérantes telles qu'illustrées sur la figure suivante.



Bahuaud, O et al.
BMC Infect Dis, 2019

Figure 2 issue de la publication des cas de tularémie chez les patients transplantés d'organe solide.
(Bahuaud, O et al. BMC Infect Dis, 2019. DOI : <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3863-0>)

Ainsi, compte tenu de signaux dans la littérature évoquant une réémergence de cette pathologie en Europe en lien avec des variations environnementales et suite aux observations chez les patients transplantés, nous avons souhaité réaliser ce travail combinant l'analyse de la réponse immune de l'hôte dirigée contre *Francisella tularensis* et la description de la présentation de la tularémie chez les patients immunodéprimés.

Host Immunity and *Francisella tularensis*: A Review of Tularemia in Immunocompromised Patients

Olivier BAHUAUD, Cécile LE BRUN, Adrien LEMAIGNEN.

Publié dans *Microorganisms*, Décembre 2021.

(DOI: 10.3390/microorganisms9122539)

1. Introduction

Tularemia is an infrequent zoonotic disease caused by Gram negative, intracellular coccobacillus *Francisella tularensis*. It comprises three subspecies, which vary in their pathogenicity and geographic distribution.

F. tularensis subsp. *tularensis*, the most virulent one, is found mainly in North America. It has recently (sporadically) been found in Europe [1,2]. A small number of bacteria are capable of causing severe disease in humans by the respiratory or cutaneous route, with a case-fatality rate of around 10% in the absence of specific antibiotic treatment. Due to its pathogenicity, this subspecies is considered a potential agent of bacteriological warfare [3]. *F. tularensis* subsp. *holarctica* is less pathogenic; it was, until 1998, the only one found in Europe, and it co-occurs in the northern USA and Canada with *F. tularensis* subsp. *tularensis*. The disease is identical to that induced by the previously mentioned subspecies, but less severe with a case fatality rate of 1% without treatment. *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* is mainly restricted to central Asia and the south part of Russia, and is comparable to *F. tularensis* subsp. *holarctica* in virulence. Regardless of the subspecies, human infection either occurs through direct contact with animal reservoir, arthropods bites, indirectly through inhalation of aerosolized particles, or contact with contaminated water or soil [2,4].

Clinical presentation varies according to the route of entry. Ulceroglandular presentation is the predominant form of tularemia. It combines ulceration on the inoculation site of the pathogen through the skin, with a satellite inflammatory lymphadenopathy. Oculoglandular and oropharyngeal forms are clinical variants of this presentation occurring after conjunctival or pharyngeal inoculation [2]. Pneumonic tularemia results from the inhalation of contaminated aerosols and is often associated with persistent fever, coughing,

and mediastinal lymph nodes, even though acute and rapidly fatal pneumonia can occur with type A strains [2,4]. Typhoidal tularemia refers to a severe systemic disease with acute fever but no symptoms of local inoculation and no evident portal of entry. This form can lead to septic shock and organ failure [5].

Diagnosis of tularemia is often delayed, as patients tend to present with mild and unspecific symptoms. Moreover, due to the fastidiousness of culture recovery of *Francisella tularensis*, diagnosis often relies on serological techniques for which results are obtained 10 to 15 days after sampling [6]. Thanks to the development of molecular techniques, quick and positive results are obtained with PCR-based methods [7–9]. However, the sensitivity of PCR in blood is low due to the presence of amplification inhibitors, and these techniques are most reliable on tissue, sputum, or exudate samples [7,10].

Host-pathogen interaction has been well described and numerous studies contributed to improving the knowledge of host immunity against *Francisella tularensis*. The understanding of the host defense mechanisms in vitro brings light to the risks endured by immunocompromised patients according to the type of immunosuppression. However, to date, available clinical and epidemiological data are insufficient to confirm this in vivo. Indeed, tularemia has been mandatorily notifiable in numerous countries, but there is no specific data on the immunological status of the patients [11]. Therefore, we lack knowledge on the clinical aspects and the burden of tularemia in immunocompromised patients. This is concerning, given the rising development and prescription of immunosuppressive therapies over the past decades, and the recent emergence or re-emergence of tularemia in several European countries [12,13,8,14]. In this article, we first provide an overview on the current knowledge on anti-tularemia immunity and highlight the interplay between immunosuppressive therapies and the host immune responses resulting in a higher susceptibility to *Francisella* in immunocompromised patients. We then review the clinical presentations, diagnostic challenges, and therapeutic approaches of tularemia in immunocompromised patients based on previous studies and case reports.

1.1. Host Immunity Against *Francisella*

To date, immunity to *Francisella* is not fully understood but the efforts focused on the development of a vaccine over the last decades unraveled the major steps of the host immune response upon *Francisella* infection. In addition to a better understanding of immune deficiency and related diseases, these decades also witnessed the development of

immunomodulatory and immunosuppressive therapies. We will discuss the different steps of anti-*Francisella* immune response, and how therapies or illnesses could interfere with these defense mechanisms.

After penetration in the organism, the initial interaction of *Francisella* with host cells occurs through macrophages, dendritic cells, or neutrophils. These host phagocytic cells play an important role in the development of infection through the ability to act as a replicative niche as *Francisella* evades the phagosome within the first hours following phagocytosis to replicate in the cytoplasm [15]. However, even though phagocytosis of *Francisella* is partially impaired, macrophages take a prominent role in anti-*Francisella* immune response. Indeed, within several hours following infection, macrophages are able to produce and release a large amount of pro-inflammatory and Th1-type cytokines, such as tumor necrosis factor α (TNF α), interferon gamma (IFN γ) and interleukin-12 (IL12) [16,17]. Interestingly, mice deficient in TNF α and IFN γ (KO or anti-cytokines monoclonal antibodies) succumbed faster, usually after a sublethal challenge by a vaccine strain with attenuated virulence in humans (live vaccine strain or LVS) of *Francisella tularensis*, suggesting a key role of these cytokines in the initial anti-*Francisella* immune response [18]. Th1-type cytokines, notably IFN γ stimulation, provides resistance to infection and ability to kill the intracellular bacteria to the stimulated macrophages (including alveolar macrophages). This IFN γ stimulation of alveolar macrophages also induces a recruitment of neutrophils to the lungs [19]. The major role played by cytokine production has been extensively reviewed elsewhere [17,20]. Thus, the initial control of infection requires the production of IL12, TNF α , and IFN γ by phagocytic cells. Based on these observations, it seems highly probable that the inhibition of one of these pro-inflammatory cytokines exposes to an increased susceptibility to *Francisella* infection. The progress in immunopathology over the past decades allowed the development of anti-TNF α treatments that provided remarkable therapeutic advances in the management of rheumatologic disorders, such as rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis [21,22]. As expected, these treatments are associated with a higher infectious risk. Concordant with this and with animal models [23], severe cases of tularemia in humans have been described in patients undergoing anti-TNF α therapy [24–26].

As macrophages, neutrophils are also capable of early Th1-type pro-inflammatory cytokine production upon *Francisella* infection [27]. These key innate immune cells are known to use production of reactive oxygen species (ROS) via respiratory burst to kill phagocytosed pathogens. However, *Francisella* has the ability to inhibit the NADPH oxidase and ROS production in neutrophils in vitro, thus contributing to the development of

replicative niches [28,29]. Nonetheless, in vivo, it appears clearly that neutrophil-depleted mice are more susceptible to a normally sublethal LVS challenge, succumb faster, and to a disseminated infection compared to wild type [30,31]. This susceptibility has also been described in humans. Sarria et al. reported a severe and fatal tularemia in a neutropenic patient after a bone marrow transplant [32].

Generation of ROS and reactive nitrogen species (RNS) are known mechanisms elicited by IFN γ that can inhibit the growth of intracellular pathogens. Even though *Francisella* is able to hijack the phagocytic cells degradation mechanisms to replicate in the cytosol, the production of free radicals, notably nitric oxide (NO), and respiratory burst have been described as effective ways of limiting *Francisella* infection [19,20]. Chronic granulomatous disease (CGD) is a hereditary disease caused by a mutation on a NADPH oxidase complex gene. In patients suffering from CGD, the respiratory burst, and thus phagocyte killing of bacteria through ROS is impaired. Hence, patients with CGD are expected to exhibit a higher susceptibility to *Francisella* infection. Maranan et al reported a case of severe and relapsing tularemia in a patient with CGD [33]. Furthermore, the association of CGD with *F.philomiragia*, a species genetically related (but epidemiologically distinct) to *F.tularensis* is another argument highlighting the importance of ROS production in controlling *Francisella* infection [34].

Although initial control relies on innate immunity, final clearance of the pathogen is dependent on adaptive immunity that only comes into play several days after the onset of infection [17]. Studies show that mice KO for CD4⁺ and CD8⁺ T-cells, and infected with LVS, do not completely clear the infection and develop a long-term chronic infection [35]. Among these adaptive responses, B cell response and antibody production have been thoroughly studied and proved helpful for the diagnosis of tularemia in humans. Indeed, diagnosis is often based on serological methods as antibodies are detected 2 to 3 weeks after the onset of symptoms [36]. Furthermore, opsonization of bacteria prior to engulfment by phagocytes improves their intracellular destruction, as Fc receptor mediated phagocytosis was associated with major superoxide production, a rapid NADPH dependent oxidative burst, and a restriction of the phagosomal escape [37]. A recent study showed a protective effect of opsonizing antibodies against highly virulent *Francisella tularensis* pulmonary infection in mice depleted in alveolar macrophages [38]. According to this information, patients with B cell depletion might present a higher susceptibility to tularemia.

Although B cells play an important role in adaptive immunity against *Francisella*, T cell mediated response is essential for the control of infection in mammals. Mechanisms

by which T cells are involved are not fully elucidated. However, the recruitment of circulating T cells to infected tissues seems to be required for the clearance of *F.tularensis* [39]. It also appears that cytokine production is a key factor of T-mediated response. In mice exposed to a primary sublethal LVS challenge, pulmonary T cells produced type 1 cytokines, such as IFN γ and IL17 [40]. The same Th1 type cytokine production in response to LVS antibody exposure is found in humans [17,41]. Moreover, it has been shown that IFN γ and TNF α contribute to the control of the bacterial growth in macrophage by CD4 $^{+}$ and CD8 $^{+}$ T cells after the initial contact with bacteria [42,43]. Interestingly, the two subsets of T cell respond differently to these factors since CD4 $^{+}$ rely more on IFN γ whereas CD8 $^{+}$ rely almost completely on TNF α [42,44]. Thus, T cells contribute to the control and final clearance of *F.tularensis* through a self-sustaining of pro-inflammatory cytokines (IFN γ and TNF α) and mainly through an amplification of the macrophagic response in a cytokine dependent manner. Therefore, we can assess that depletion or functional alteration of T cells by drugs, such as calcineurin inhibitors (CNI), mTOR inhibitors (mTORi), corticosteroids, and others might induce a higher susceptibility to *F.tularensis* in patients undergoing these therapies. A recent review of the immunological targets of immunosuppressive therapies and the related infectious risks has been published by Roberts and Fishman [45]. Among the immunosuppressive therapies, it is interesting to note that CNI, mTORi, and corticosteroids impair both T cell functions and cytokine production, two major tools in the control of *F.tularensis* infection.

2. Clinical and Epidemiological Aspects of Tularemia in Immunocompromised

To assess the specific characteristics of this infection in immunocompromised patients, we performed an exhaustive review of the cases reported in the literature using PubMed and Google Scholar with the following research algorithm without date limitation : “(tularemia OR *Francisella tularensis*) AND (immunocompromised OR Immunodeficient OR transplantation OR immunosuppression)”. Among the 97 articles obtained, we identified 15 case reports or case series with a description of 17 cases of tularemia in immunocompromised patients ranging from 1996 to 2019. The main epidemiological, clinical and biological characteristics of these cases are presented in table 1.

Table 1. Cases of tularemia in immunocompromised patients from literature.

Age Country	Gender	Year	Pathology / Immunosuppressive Therapy	Main Symptoms	Imaging Results	Biological Results	Treatment	Outcome	Author
12 USA	M	1996	AIDS: CD4 0/mm3	Fever; nausea; headaches; photophobia without meningismus; abdominal pain with hepatosplenomegaly; cough; tachypnea	<i>Chest radiograph</i> : left lower lobe infiltrate	Blood cultures: positives for <i>F. tularensis</i> after 13 days. Tularemia Serology: negative	Ceftazidime + Vancomycin IV 10 days Gentamicin + ampicillin IV 7 days first relapse Gentamicin 10 days then tetracycline 14 days second relapse tetracycline 21 days	Complete recovery (after 2 relapses)	[45]
14 USA	M	1997	Chronic granulomatous disease	Fever; unproductive cough; recurring after treatment and lobectomy	<i>Chest radiograph</i> : left lower-lobe infiltrate with pleural effusion. After 3 months <i>Chest CT scan</i> : necrotic area within the left lower lobe	Pleural and lung culture: negative Tularemia serology: positive	Doxycycline 7 days relapse Doxycycline 14 days Lower left lobe Lobectomy relapse Gentamicin + Ticar/ clav IV 21 days + Doxy 30 days	Complete recovery (after 2 relapses)	[33]
50 USA	M	1999	Liver transplant: Prednisolone, 10 mg/day Azathioprine, 75 mg/day	Fever, arthromyalgia, and pneumonia	<i>Chest radiograph</i> : right middle lobe infiltrate	Bronchoalveolar lavage fluid testing: negative Blood cultures: positives for <i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> after 9 days.	Levofloxacin: 500 mg/day, 21 days	Complete recovery (no relapse)	[46]
33 USA	M	1999	AIDS: CD4 220/mm3	Fever; dry cough; headache; myalgia; pneumonia and no modification of the previous lymphadenopathies	<i>Chest radiograph</i> : ill-defined bibasilar abnormalities	Blood cultures: positive for <i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> after 21 days. Urine and Sputum cultures: negative	Levofloxacin: 500 mg/day, 10 days	Complete recovery (no relapse)	[46]
61 USA	M	1999	7 months after peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia (AML) conditioning: busulfan + cyclophosphamide	Fever, chills and fatigue	<i>Chest CT scan</i> : right lower lobe nodule	Culture of nodule needle aspiration: positive for <i>F.</i> <i>tularensis</i> after 6 days	Imipenem IV 7 days then Ciprofloxacin 750 mg b.i.d 28 days	Complete recovery (no relapse)	[47]
43 USA	M	2003	Chemotherapy followed by bone marrow transplant for ALL Conditioning not precised	Fever, lethargy, inguinal lymph nodes expansion	none	Blood cultures positives after 4 days, identification of <i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> post mortem	Imipenem + vancomycin, 12 days with Gentamicin 5 days	Deceased (on d14 of symptoms)	[32]
69 USA	M	2004	Kidney transplant: mycophenolate mofetil rapamycin prednisone	Fever, chills, fatigue, vomiting, diarrhea	<i>Chest radiograph</i> : patchy infiltrate in the left lung	Blood culture positive for <i>F.</i> <i>tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> after 7 days	Doxycycline for 14 days	Complete recovery (no relapse)	[48]

Table 1. Cont.

Age Country	Gender	Year	Pathology / Immunosuppressive Therapy	Main Symptoms	Imaging Results	Biological Results	Treatment	Outcome	Author
59 USA	M	2005	11 years post kidney transplant: prednisone; mycophenolate mofetil; cyclosporine	Persistent fever	Chest CT-scan: multiple pulmonary nodules	Nodule biopsy cultures: positive for <i>F. tularensis</i>	Fluoroquinolone (dosage and duration unknown)	Clinical improvement	[49]
58 France	M	2009	Rheumatoid arthritis: methotrexate + adalimumab	Fever, plaque on the left leg with central necrotic area, enlarged left inguinal lymph node with skin fistula	None	Skin biopsy histopathology: epithelioid granulomas with giant cells and central necrosis. Tularemia serology: positive PCR for <i>F. tularensis</i> : positive on a lymph node biopsy	Doxycycline for 6 weeks	Complete recovery (no relapse)	[24]
54 Germany	M	2010	4 years after stem cell transplant for AML. With chronic graft-versus-host-disease: tacrolimus + steroids	Fever, chills, dyspnea	CT scan: large infiltrate in the right upper lobe	Blood culture: positive for <i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> after 7 days	Imipenem + levofloxacin for 8 days + Doxycycline for 8 days	Complete recovery	[50]
69 France	M	2010	15 years post kidney transplant: prednisolone; mycophenolate mofetil; cyclosporine a	Fever, chills, cough and sputum	Chest radiograph: bilateral interstitial infiltrates	Blood culture: positive for <i>F. tularensis</i> after 10 days. PCR on cultured colony: positive for <i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i>	Ciprofloxacin 500 mg/day (adapted to renal function) for 14 days	Complete recovery (no relapse)	[51]
24 Turkey	M	2012	12 months after kidney transplant. prednisolone; mycophenolate mofetil; tacrolimus	Cervical lymphadenopathy	none	Lymph node biopsy: chronic necrotizing granulomatous inflammation Real-time PCR-for tularemia on lymph node: positive. Serology: positive	Doxycycline for 10 days	Complete recovery (no relapse)	[52]
32 France	W	2014	Severe psoriatic arthritis: certolizumab; methotrexate	Fever, right elbow pain with functional impairment.	Initial Elbow CT scan: large collection in the right elbow. Second CT scan: communicating axillary collections compatible with necrotic confluent adenopathy	Glandular abscess aspirate culture: positive after 4 days. <i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> identified after amplification and sequencing of 16SrDNA	Ciprofloxacin + gentamicin for 14 days; then ciprofloxacin for 14 days relapse; ciprofloxacin + doxycycline for 4 months	Complete recovery (after 1 relapse)	[26]

Table 1. Cont.

Age Country	Gender	Year	Pathology / Immunosuppressive Therapy	Main Symptoms	Imaging Results	Biological Results	Treatment	Outcome	Author
51 France	M	2015	7 years after liver transplant: tacrolimus mycophenolate mofetil	Septic shock, acute respiratory distress syndrome, ketoacidosis,	<i>Chest radiograph:</i> bilateral alveolar opacities <i>Thoracic CT-Scan:</i> mediastinal lymphadenopathies and bilateral nodular lesions	Blood culture: positive after 5 days. Strain unidentified Amplification and sequencing allowed identification of <i>Francisella</i> <i>tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i>	Ciprofloxacin 500 mg b.i.d for 14 days	Complete recovery (no relapse)	[9]
64 France	M	2016	4 Years after heart transplantation: prednisolone cyclosporin mycophenolate mofetil	Fever, chills, night sweats, unproductive cough, progressive respiratory distress	<i>CT-scan:</i> pleural effusion and mediastinal lymphadenopathies <i>PET-scan:</i> hypermetabolism of mediastinal and celiacomesenteric lymphadenopathies and pulmonary parenchymatous lesions	Pleural liquid cultures: negative. PCR <i>F. tularensis</i> positive on two lymph node biopsies. Culture of lymph node biopsy: positive for <i>Francisella</i> <i>tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i>	Ciprofloxacin 750 mg b.i.d. + gentamicin 300 mg for 7 days; then ciprofloxacin for 14 days	Complete recovery (no relapse)	[9]
51 USA	M	2017	Rheumatoid arthritis: infiximab, leflunomide	Fever, fatigue, diarrhea, chest pain, confusion	<i>CT scan:</i> multiple pulmonary parenchymal nodules with mediastinal adenopathy and a right pleural effusion	Lung biopsy culture: positive for <i>Francisella</i> <i>tularensis</i>	Intravenous infusion of gentamicin and oral ciprofloxacin	Complete recovery (no relapse)	[24]
25 Switzerland	M	2019	Psoriasis adalimumab	Fever, chills, weight loss, night sweats, diarrhea, dysuria, headaches, painful neck lymph node	Chest CT scan: mass near the right hilus, infiltrations in the left and right upper lung lobe, mediastinal lymphadenopathy	Blood cultures: negative lymph nodes biopsy: central necrotizing epithelioid cell granulomas PCR of the biopsy was positive for <i>F. tularensis</i> ssp. <i>Holarctica</i> serology: positive	Ciprofloxacin 750 mg bid. For 18 days	Complete recovery	[53]

2.1. Epidemiological Data

Among the 17 cases, 9 were patients from the United States of America, 7 originated from Europe (5 in France, 1 in Germany and 1 in Switzerland) and one was from Turkey. Only 2 were pediatric cases while 15 were adult patients. The median age at diagnosis was 51 years old (range 12–69) and the sex ratio was noticeably in favor of male with only 1 woman out of 17 (6%). The leading cause of immunosuppression was immunosuppressive therapies in 14 patients (82%). Among these patients, seven (41%) were solid organ transplant recipients (SOTR), three (18%) were hematopoietic stem cell transplant (HSCT) recipients, and four (24%) were patients suffering from auto-immune diseases. In addition, two patients were living with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) (12%) and one suffered from CGD (6%).

2.2. Clinical and Paraclinical Data

Although clinical presentation might vary, similarities were found in these cases. Among the 17 patients, 16 (94%) presented with fever. General symptoms, such as fatigue and night sweats, were reported in six patients (36%). Respiratory symptoms, including cough and dyspnea with or without respiratory distress, were found in seven patients (41%), whereas abdominal symptoms, including diarrhea and abdominal pain, were found in four (24%). Among the cases reported, five patients (29%) presented with clinically identified enlarged lymph nodes or hepatomegaly. Overall, four patients (24%) presented with glandular or ulceroglandular form while eight (48%) presented with pneumonic form and five (29%) with typhoidal form.

Radiological examinations were performed in 14 patients (82%), 13 of which received thoracic imaging (76%). Interestingly they all showed pathological results with either bilateral (54%) or unilateral (46%) lesions. These lesions included infiltrates (54%), nodules (54%), pleural effusion (23%), mediastinal adenopathy (23%), and one necrotic lesion (7%).

Biological samples were drawn from blood or tissues for every patient. Among the 17 patients, 8 (48%) had positive blood culture allowing the recovery of *Francisella tularensis* with a median of 8 days (range 4–21) between sampling and identification. Culture performed on samples other than blood were positive for *F.tularensis* in 5 out of 11 samples corresponding to 5 patients among the 10 (50%) having been sampled. Among these positive

cultures, four were on lymph node biopsy and one was on lung tissue biopsy. The characterization of the subspecies was available in 10 cases with 8 subspecies *holarctica* and 2 *tularensis*. When considering the type of samples for which culture remained negative, we found two pleural liquid, one sputum, one bronchoalveolar lavage fluid, one urine, as well as one lung biopsy. Molecular detection of *F.tularensis* with PCR was performed on lymph node biopsy in five patients (29%) with positive result on every sample. Serology was performed on blood in five patients (29%) and was positive in four of them. Histological results on tissue biopsies were provided in only three cases (18%) and always showed epithelioid granuloma with necrosis.

The outcome was favorable in 16 (94%) out of the 17 patients with complete recovery following adequate antimicrobial therapy. Relapse followed by complete recovery with appropriate therapy occurred in 3 (18%) of the 16 patients. Even though the duration of treatment was heterogeneous, similar antimicrobial drugs were used in these patients. Fluoroquinolones were used in 11 patients (64%), 6 of which as a single agent. Among the seven patients (41%) receiving cyclins, four received a monotherapy. Thus, 10 patients (59%) were treated with a monotherapy of either fluoroquinolones or cyclins. Seven patients (41%) received combination therapies combining four different types of antibiotics: fluoroquinolones, cyclins, gentamicin, and penems.

3. Discussion

In recent decades, *F.tularensis* has been described as a re-emerging pathogen in Europe [4,11,13,14,55]. The European Food Safety Authority (EFSA) and the European Center for Disease and Prevention Control (ECDC) confirmed a global increase of the animal reservoir [56]. Interestingly animal reservoir and epizootic are strongly associated with human outbreaks of tularemia that often occur within months or year after an expansion of the animal reservoir in specific areas [11,13,14,57]. Moreover, studies showed a positive correlation between climate change and the spread of tularemia among different animal species as it might affect both the hosts and the vectors in terms of survival and activity, which in turn results in the expansion of the animal reservoir [14,58]. Indeed, climate change allows, among other things, the adaptation of disease-carrying animals, such as mosquitoes, biting midges, ticks, rodents, or bats to new geographical areas, which increases the spread of pathogens.

It is in this context that the concept of “One Health” has been developed and is supported by international institutions such as the World Health Organization (WHO), the World Organization for Animal Health (OIE), and the Food and Agriculture Organization (FAO). It promotes the consideration of all the factors involved in the emergence of a disease and requires an effective collaboration between research organizations working in fields such as human health, veterinary health, and environment. This encourages the development and reinforcement of the surveillance networks in addition to a better understanding of the epidemiological characteristics of the disease in animals and in human for the prevention of future outbreaks.

Several studies evaluated the impact of tularemia in general population at a national level (Table 2) [8,59-64]. Median age at diagnosis varied between the different studies. Ulceroglandular and glandular were the predominant forms of tularemia reported in these studies representing from 45% to 72% of the cases [8,59–63]. This is concordant with the historical descriptions of these being the most common forms of tularemia [2,5]. However, in one article reporting cases from one large outbreak in Spain, ulceroglandular and glandular forms represented only 38% of the cases while typhoidal form was the predominant type of tularemia 56% [64]. This exception might be explained by a difference in the definition of the typhoidal form in this study since most of the cases were still handled as outpatients. Among the patients described in our study, 24% presented with ulceroglandular or glandular forms while pneumonic form represented 47% of the cases. Moreover, typhoidal form was found in 29% of the patients. These findings are in contradiction with what was described in the other studies, which exhibited from 0 to 18% of pneumonic forms and from 0 to 20% of typhoidal forms. Turabelidze et al. (CDC report) described 39% of pneumonic forms among their patients. However, typhoidal forms were categorized as pneumonic forms.

Table 2. Comparison of the clinical presentations of tularemia in different studies.

	Darmon Cuti et al. [8]	Udurgucu et al. [58]	Appelt et al. [59]	Mailles et al. [60]	Pérez- Castrillon et al. [61]	Turabelidze et al. [62]	Martín et al. [63]	Present Study
Pneumonic form	18%	0%	12.1%	10%	3.5%	39%	7.7%	47%
Typhoidal form	7.9%	0%	1.1%	10%	20.4%	(combined)	56.6%	29%
Ulceroglandular form	34.5%	1.9%	15.6%	26%	61.3%	42%	16%	24%
Glandular form	27%	62.3%	29.7%	46%	9.2%	16%	12.1%	(combined)
Other forms	12.6%	35.8% (oropharyngeal)	17.7%	8%	5.6%	3%	7.6%	0%

Since pneumonic tularemia mainly results from the inhalation of aerosolized particles but also from hematogenous dissemination, pulmonary involvement either happens as the primary infection or occurs secondary to glandular or typhoidal form. In the general population, clinical manifestation can range from fever with a mild dyspnea or isolated cough to an acute respiratory disorder syndrome. Radiological findings are heterogeneous and sometimes represent the only sign of pulmonary involvement [65,66]. When considering the lesions identified on a computed tomography scanner (CT scan), 90% of the patients exhibit enlarged mediastinal lymph nodes or pulmonary infiltrates or nodules [66]. These findings are concordant with the description of the pulmonary lesions identified in FDG-positron emission tomography where hyper-metabolic lymph nodes are observed in 100% of the cases and pulmonary lesion and nodules in 74% [67]. However, the radiological diagnosis is complicated and often misleading as these lesions are not distinguishable from those of lung cancers or hematological malignancies [67].

Even though the clinical presentations of pneumonic tularemia in the immunocompromised patients described in this study are concordant with the description of this form in the general population, these results seem to highlight a different pattern in immunocompromised patients with preponderant pneumonic and typhoidal forms compared to the general population more frequently presenting with ulceroglandular or glandular forms. This predominance of the pneumonic form suggests that contaminations of immunocompromised patients mainly occur through inhalation even though secondary lung involvement due to hematogenous dissemination remains a possibility. There is no data providing a clear explanation for this pulmonary involvement on a cellular or molecular level. However, as stated above, immunosuppressive therapies impair the ability of the host immune system to control the infection. It appears highly probable that after the first contact with the bacteria, this lack of control leads to a facilitated parenchymal proliferation and dissemination. Interestingly, Roberts et al. observed that pulmonary T cells were inadequate for the complete control of tularemia infection in mice and that a recruitment of circulating T cells was required for the clearance of the bacteria from the lungs and to prevent the dissemination [39]. Hence, lymphopenia or functional alteration of lymphocytes induced by immunosuppressive therapies or diseases might favor parenchymal proliferation and dissemination from the lungs, even with a lower inoculum, and are possible explanations to the particular clinical pattern observed in this study.

To date, there is no gold standard for the diagnosis of tularemia and it still mainly relies on serological tests [6]. The isolation and identification of *F.tularensis* by culture are

fastidious and result with less than 10% of positive cultures in immunocompetent patient [4,8,10]. However, PCR based methods can be useful and provide an early diagnosis when performed on tissue, skin ulcer, and other type of biological samples [7,10]. In this study, 48% of the patients had positive blood cultures for *F.tularensis*. Interestingly, it has been previously reported that most of the cases of *F.tularensis* bacteremia were associated with pneumonic tularemia, which is consistent with our results [68]. This also highlights the severity of tularemia in immunocompromised patients, as bacteremia is associated with more pejorative outcomes [68,69]. Serological testing and PCR were both performed on 29% of the patients with positive results in 80% and 100%, respectively. These findings might suggest that the diagnosis was rarely suspected initially. However, when performed, these tests allowed the confirmation of the diagnosis. This emphasizes on the importance of a better knowledge of the characteristics of tularemia for physicians to suspect this diagnosis and set up the most relevant diagnostic strategy in concerned patients.

The treatment of tularemia relies on antimicrobial therapy with quinolones, cyclins, and aminoglycosides as the main class of antibiotics recommended. In this study, patients mainly received either one or a combination of these with a favorable outcome in 94% of the cases. Thus, we can expect a similarity in terms of susceptibility to antibiotics between immunocompromised patients and general population with respect of the heterogeneity of the treatment durations presented in our study.

4. Conclusion

In conclusion, we can expect, in future years, a persistent increase of the animal reservoir related to global warming. This includes a rise of hosts within a wide range of species, but also of the vectors, as it has already been witnessed for other infectious diseases in humans or animals (e.g., dengue virus, Lyme disease, blue tongue virus, etc.). Moreover, the development of novel immunosuppressive therapies will lead to an increasing number of immunocompromised patients. Thus, it appears important to highlight the characteristics of tularemia in immunocompromised patients.

We identified a more frequent pulmonary involvement among immunocompromised patients presenting tularemia. Diagnosis is often tedious with nonspecific clinical symptoms and radiological findings exhibiting pulmonary lesions or mediastinal adenopathy indistinguishable from malignancies. In this context, PCR-based methods are useful and allow a faster diagnosis than serological tests. Thus, tularemia should

be suspected in immunocompromised patients presenting with fever and respiratory symptoms or a history of potential exposure.

The pneumonic presentation suggests more frequent contamination through inhalation, emphasizing the importance of preventive measures in immunocompromised patients in areas of high risk of tularemia, such as the use of surgical masks in outdoor activities, and avoiding contact with dead animals. The monitoring of tularemia in wildlife via surveillance networks should be encouraged as it allows the identification of areas with high risks of outbreaks.

5. References

1. Foley, J.E.; Nieto, N.C. Tularemia. *Vet. Microbiol.* 2010, 140, 332–338, doi:10.1016/j.vetmic.2009.07.017.
2. Sjöstedt, A. Tularemia: History, Epidemiology, Pathogen Physiology, and Clinical Manifestations. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1105, 1–29, doi:10.1196/annals.1409.009.
3. Dennis, D.T.; Inglesby, T.V.; Henderson, D.A.; Bartlett, J.G.; Ascher, M.S.; Eitzen, E.; Fine, A.D.; Friedlander, A.M.; Hauer, J.; Layton, M.; et al. Tularemia as a Biological Weapon Medical and Public Health Management. *JAMA* 2001, 285, 2763–2773, doi:10.1001/jama.285.21.2763.
4. Maurin, M.; Gyuranecz, M. Tularaemia: Clinical Aspects in Europe. *Lancet Infect. Dis.* 2016, 16, 113–124, doi:10.1016/S1473-3099(15)00355-2.
5. Ellis, J.; Oyston, P.C.F.; Green, M.; Titball, R.W. Tularemia. *Clin. Microbiol. Rev.* 2002, 15, 631–646.
6. Maurin, M. *Francisella Tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, doi:10.3389/fcimb.2020.512090.
7. Tärnvik, A.; Chu, M.C. New Approaches to Diagnosis and Therapy of Tularemia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1105, 378–404, doi:https://doi.org/10.1196/annals.1409.017.
8. Darmon-Curti, A.; Darmon, F.; Edouard, S.; Hennebique, A.; Guimard, T.; Martin-Blondel, G.; Klopfenstein, T.; Talarmin, J.-P.; Raoult, D.; Maurin, M.; et al. Tularemia: A Case Series of Patients Diagnosed at the National Reference Center for Rickettsioses From 2008 to 2017. *Open Forum Infect. Dis.* 2020, 7, doi:10.1093/ofid/ofaa440.
9. Bahuaud, O.; Le Brun, C.; Chalopin, T.; Lacasse, M.; Le Marec, J.; Pantaleon, C.; Nicolas, C.; Barbier, L.; Bernard, L.; Lemaignan, A. Severe Infections Due to *Francisella Tularensis* Ssp. *Holarctica* in Solid Organ Transplant Recipient: Report of Two Cases and Review of Literature. *BMC Infect. Dis.* 2019, 19, 238, doi:10.1186/s12879-019-3863-0.
10. Hepburn, M.J.; Simpson, A.J. Tularemia: Current Diagnosis and Treatment Options. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008, 6, 231–240, doi:10.1586/14787210.6.2.231.
11. Hestvik, G.; Warns-Petit, E.; Smith, L.A.; Fox, N.J.; Uhlhorn, H.; Artois, M.; Hannant, D.; Hutchings, M.R.; Mattsson, R.; Yon, L.; et al. The Status of Tularemia in Europe in a One-Health Context: A Review. *Epidemiol. Infect.* 2015, 143, 2137–2160, doi:10.1017/S0950268814002398.
12. Martin, C.; Gallardo, M.T.; Mateos, L.; Vian, E.; Garcia, M.J.; Ramos, J.; Berjon, A.C.; Vina, M. del C.; Garcia, M.P.; Yanez, J.; et al. Outbreak of Tularaemia in Castilla y León, Spain. *Wkly. Releases 1997–2007* 2007, 12, 3302, doi:10.2807/esw.12.45.03302-en.
13. Faber, M.; Heuner, K.; Jacob, D.; Grunow, R. Tularemia in Germany-A Re-Emerging Zoonosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018, 8, 40, doi:10.3389/fcimb.2018.00040.
14. Seiwald, S.; Simeon, A.; Hofer, E.; Weiss, G.; Bellmann-Weiler, R. Tularemia Goes West: Epidemiology of an Emerging Infection in Austria. *Microorganisms* 2020, 8, doi:10.3390/microorganisms8101597.

15. Santic, M.; Al-Khodori, S.; Kwaik, Y.A. Cell Biology and Molecular Ecology of *Francisella Tularensis*. *Cell. Microbiol.* 2010, 12, 129–139, doi:<https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2009.01400.x>.
16. Fortier, A.H.; Green, S.J.; Polsinelli, T.; Jones, T.R.; Crawford, R.M.; Leiby, D.A.; Elkins, K.L.; Meltzer, M.S.; Nacy, C.A. Life and Death of an Intracellular Pathogen: *Francisella Tularensis* and the Macrophage. *Immunol. Ser.* 1994, 60, 349–361.
17. Elkins, K.L.; Cowley, S.C.; Bosio, C.M. Innate and Adaptive Immunity to *Francisella*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2007, 1105, 284–324, doi:[10.1196/annals.1409.014](https://doi.org/10.1196/annals.1409.014).
18. Leiby, D.A.; Fortier, A.H.; Crawford, R.M.; Schreiber, R.D.; Nacy, C.A. In Vivo Modulation of the Murine Immune Response to *Francisella Tularensis* LVS by Administration of Anticytokine Antibodies. *Infect. Immun.* 1992, 60, 84–89, doi:[10.1128/IAI.60.1.84-89.1992](https://doi.org/10.1128/IAI.60.1.84-89.1992).
19. Steiner, D.J.; Furuya, Y.; Jordan, M.B.; Metzger, D.W. Protective Role for Macrophages in Respiratory *Francisella Tularensis* Infection. *Infect. Immun.* 2017, 85, doi:[10.1128/IAI.00064-17](https://doi.org/10.1128/IAI.00064-17).
20. Cowley, S.C.; Elkins, K.L. Immunity to *Francisella*. *Front. Microbiol.* 2011, 2, 26, doi:[10.3389/fmicb.2011.00026](https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00026).
21. Ward, M.M.; Deodhar, A.; Gensler, L.S.; Dubreuil, M.; Yu, D.; Khan, M.A.; Haroon, N.; Borenstein, D.; Wang, R.; Biehl, A.; et al. 2019 Update of the American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2019, 71, 1599–1613, doi:[10.1002/art.41042](https://doi.org/10.1002/art.41042).
22. Singh, J.A.; Saag, K.G.; Bridges, S.L.; Akl, E.A.; Bannuru, R.R.; Sullivan, M.C.; Vaysbrot, E.; McNaughton, C.; Osani, M.; Shmerling, R.H.; et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 2016, 68, 1–26, doi:[10.1002/art.39480](https://doi.org/10.1002/art.39480).
23. Cowley, S.C.; Goldberg, M.F.; Ho, J.A.; Elkins, K.L. The Membrane Form of Tumor Necrosis Factor Is Sufficient to Mediate Partial Innate Immunity to *Francisella Tularensis* Live Vaccine Strain. *J. Infect. Dis.* 2008, 198, 284–292, doi:[10.1086/589620](https://doi.org/10.1086/589620).
24. Konstantinou, M.-P.; Abecassis-Cotta, S.; Valeyrie-Allanore, L.; Ortonne, N.; Maurin, M.; Roujeau, J.-C.; Revuz, J.; Bagot, M. [Severe tularemia mimicking glandular tuberculosis during adalimumab therapy]. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2009, 136, 718–722, doi:[10.1016/j.annder.2009.01.015](https://doi.org/10.1016/j.annder.2009.01.015).
25. Alias, T.; Fallahzadeh, M.K.; Berhe, M. Tularemia Presenting as Pulmonary Nodules in an Immunocompromised Patient. *Proc. Bayl. Univ. Med. Cent.* 2017, 30, 175–176, doi:[10.1080/08998280.2017.11929573](https://doi.org/10.1080/08998280.2017.11929573).
26. Calin, R.; Caumes, E.; Reibel, F.; Ali Mohamed, A.; Brossier, F.; Foltz, V.; Boussouar, S.; Fautrel, B.; Maurin, M.; Katlama, C.; et al. Severe Glandular Tularemia in a Patient Treated with Anti-Tumour Necrosis Factor for Psoriatic Arthritis. *Int. J. Infect. Dis. IJID Off. Publ. Int. Soc. Infect. Dis.* 2017, 60, 1–3, doi:[10.1016/j.ijid.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.04.014).

27. De Pascalis, R.; Taylor, B.C.; Elkins, K.L. Diverse Myeloid and Lymphoid Cell Subpopulations Produce Gamma Interferon during Early Innate Immune Responses to *Francisella Tularensis* Live Vaccine Strain. *Infect. Immun.* 2008, 76, 4311–4321, doi:10.1128/IAI.00514-08.
28. McCaffrey, R.L.; Allen, L.-A.H. *Francisella Tularensis* LVS Evades Killing by Human Neutrophils via Inhibition of the Respiratory Burst and Phagosome Escape. *J. Leukoc. Biol.* 2006, 80, 1224–1230, doi:10.1189/jlb.0406287.
29. Casulli, J.; Fife, M.E.; Houston, S.A.; Rossi, S.; Dow, J.; Williamson, E.D.; Clark, G.C.; Hussell, T.; D’Elia, R.V.; Travis, M.A. CD200R Deletion Promotes a Neutrophil Niche for *Francisella Tularensis* and Increases Infectious Burden and Mortality. *Nat. Commun.* 2019, 10, doi:10.1038/s41467-019-10156-6.
30. Sjöstedt, A.; Conlan, J.W.; North, R.J. Neutrophils Are Critical for Host Defense against Primary Infection with the Facultative Intracellular Bacterium *Francisella Tularensis* in Mice and Participate in Defense against Reinfection. *Infect. Immun.* 1994, 62, 2779–2783.
31. Elkins, K.L.; Rhinehart-Jones, T.R.; Culkin, S.J.; Yee, D.; Winegar, R.K. Minimal Requirements for Murine Resistance to Infection with *Francisella Tularensis* LVS. *Infect. Immun.* 1996, 64, 3288–3293, doi:10.1128/IAI.64.8.3288-3293.1996.
32. Sarria, J.; Vidal, A.; Kimbrough, R.; Figueroa, J. Fatal Infection Caused by *Francisella Tularensis* in a Neutropenic Bone Marrow Transplant Recipient. *Ann. Hematol.* 2003, 82, 41–43.
33. Maranan, M.C.; Schiff, D.; Johnson, D.C.; Abrahams, C.; Wylam, M.; Gerber, S.I. Pneumonic Tularemia in a Patient with Chronic Granulomatous Disease. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1997, 25, 630–633, doi:10.1086/513777.
34. Robles-Marhuenda, A.; Vaca, M.; Romero, P.; Ferreira, A.; López-Granados, E.; Arnalich, F. *Francisella Philomiragia*: Think of Chronic Granulomatous Disease. *J. Clin. Immunol.* 2018, 38, 257–259, doi:10.1007/s10875-018-0498-7.
35. Cowley, S.C.; Hamilton, E.; Frelinger, J.A.; Su, J.; Forman, J.; Elkins, K.L. CD4-CD8- T Cells Control Intracellular Bacterial Infections Both in Vitro and in Vivo. *J. Exp. Med.* 2005, 202, 309–319, doi:10.1084/jem.20050569.
36. Maurin, M. *Francisella Tularensis*, Tularemia and Serological Diagnosis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020, 10, doi:10.3389/fcimb.2020.512090.
37. Geier, H.; Celli, J. Phagocytic Receptors Dictate Phagosomal Escape and Intracellular Proliferation of *Francisella Tularensis*. *Infect. Immun.* 2011, 79, 2204–2214, doi:10.1128/IAI.01382-10.
38. Steiner, D.J.; Furuya, Y.; Metzger, D.W. Detrimental Influence of Alveolar Macrophages on Protective Humoral Immunity during *Francisella Tularensis* SchuS4 Pulmonary Infection. *Infect. Immun.* 2018, 86, doi:10.1128/IAI.00787-17.
39. Roberts, L.M.; Wehrly, T.D.; Ireland, R.M.; Crane, D.D.; Scott, D.P.; Bosio, C.M. Temporal Requirement for Pulmonary Resident and Circulating T Cells during Virulent *Francisella Tularensis* Infection. *J. Immunol. Baltim. Md* 1950 2018, 201, 1186–1193, doi:10.4049/jimmunol.1800052.

40. Woolard, M.D.; Hensley, L.L.; Kawula, T.H.; Frelinger, J.A. Respiratory Francisella Tularensis Live Vaccine Strain Infection Induces Th17 Cells and Prostaglandin E2, Which Inhibits Generation of Gamma Interferon-Positive T Cells. *Infect. Immun.* 2008, 76, 2651–2659, doi:10.1128/IAI.01412-07.
41. Surcel, H.M.; Syrjälä, H.; Karttunen, R.; Tapaninaho, S.; Herva, E. Development of Francisella Tularensis Antigen Responses Measured as T-Lymphocyte Proliferation and Cytokine Production (Tumor Necrosis Factor Alpha, Gamma Interferon, and Interleukin-2 and -4) during Human Tularemia. *Infect. Immun.* 1991, 59, 1948–1953, doi:10.1128/IAI.59.6.1948-1953.1991.
42. Cowley, S.C.; Elkins, K.L. Multiple T Cell Subsets Control Francisella Tularensis LVS Intracellular Growth Without Stimulation Through Macrophage Interferon γ Receptors. *J. Exp. Med.* 2003, 198, 379–389, doi:10.1084/jem.20030687.
43. Bradford, M.K.; Elkins, K.L. Immune Lymphocytes Halt Replication of Francisella Tularensis LVS within the Cytoplasm of Infected Macrophages. *Sci. Rep.* 2020, 10, doi:10.1038/s41598-020-68798-2.
44. Cowley, S.C.; Sedgwick, J.D.; Elkins, K.L. Differential Requirements by CD4+ and CD8+ T Cells for Soluble and Membrane TNF in Control of Francisella Tularensis Live Vaccine Strain Intramacrophage Growth. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* 2007, 179, 7709–7719, doi:10.4049/jimmunol.179.11.7709.
45. Roberts, M.B.; Fishman, J.A. Immunosuppressive Agents and Infectious Risk in Transplantation: Managing the “Net State of Immunosuppression.” *Clin. Infect. Dis.* 2020, doi:10.1093/cid/ciaa1189.
46. Gries, D.M.; Fairchok, M.P. TYPHOIDAL TULAREMIA IN A HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS-INFECTED ADOLESCENT. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996, 15, 838–840.
47. Limaye, A.P.; Hooper, C.J. Treatment of Tularemia with Fluoroquinolones: Two Cases and Review. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 1999, 29, 922–924, doi:10.1086/520458.
48. Naughton, M.; Brown, R.; Adkins, D. Tularemia—an Unusual Cause of a Solitary Pulmonary Nodule in the Post-Transplant Setting. *Bone Marrow Transplant.* 1999, 24.
49. Khoury, J.A.; Bohl, D.L.; Hersh, M.J.; Argoudelis, A.C.; Brennan, D.C. Tularemia in a Kidney Transplant Recipient: An Unsuspected Case and Literature Review. *Am. J. Kidney Dis.* 2005, 45, 926–929, doi:10.1053/j.ajkd.2005.02.006.
50. Mittalhenkle, A.; Norman, D.J. Tularemia in a Renal Transplant Recipient. *Clin. Transpl.* 2006, 574–575.
51. Weile, J.; Seibold, E.; Knabbe, C.; Kaufmann, M.; Splettstoesser, W. Treatment of Tularemia in Patient with Chronic Graft-versus-Host Disease. *Emerg. Infect. Dis.* 2013, 19, 771–773, doi:10.3201/eid1905.120377.
52. Faucon, A.-L.; Zamfir, O.; Dupouët, L.; Pruna, A. Pneumococcie et Tularémie Bactériémique Chez Un Patient Transplanté Rénal. *Presse Médicale* 2011, 40, 1199–1202.

53. Ozkok, A.; Karadenizli, A.; Odabas, A.R. Tularemia in a Kidney Transplant Recipient. *Am. J. Kidney Dis.* 2012, 60, 679, doi:10.1053/j.ajkd.2012.06.023.
54. Frischknecht, M.; Meier, A.; Mani, B.; Joerg, L.; Kim, O.C.-H.; Boggian, K.; Strahm, C. Tularemia: 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, 683–695, doi:10.1007/s15010-019-01269-7. Janse, I.; van der Plaats, R.Q.J.; de Roda Husman, A.M.; van Passel, M.W.J. Environmental Surveillance of Zoonotic *Francisella Tularensis* in the Netherlands. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018, 8, 140, doi:10.3389/fcimb.2018.00140.
55. Janse, I.; van der Plaats, R.Q.J.; de Roda Husman, A.M.; van Passel, M.W.J. Environmental Surveillance of Zoonotic *Francisella Tularensis* in the Netherlands. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018, 8, 140, doi:10.3389/fcimb.2018.00140.
56. European Centre for Disease Prevention and Control. Tularaemia. ECDC Annu. Epidemiol. Rep. 2016 Stockholm ECDC 2019 2016, 6.
57. Gurycová, D.; Výrosteková, V.; Khanakah, G.; Kocianová, E.; Stanek, G. Importance of Surveillance of Tularemia Natural Foci in the Known Endemic Area of Central Europe, 1991–1997. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2001, 113, 433–438.
58. Kevin, M.; Girault, G.; Caspar, Y.; Cherfa, M.A.; Mendy, C.; Tomaso, H.; Gavier-Widen, D.; Escudero, R.; Maurin, M.; Durand, B.; et al. Phylogeography and Genetic Diversity of *Francisella Tularensis* Subsp. *Holarctica* in France (1947–2018). *Front. Microbiol.* 2020, 11, 287, doi:10.3389/fmicb.2020.00287.
59. H., U. Analyses of Tularemia Cases and Their Long-Term Results. *Trop. Biomed.* 2021, 38, 130–134, doi:10.47665/tb.38.1.022.
60. Appelt, S.; Faber, M.; Köppen, K.; Jacob, D.; Grunow, R.; Heuner, K. *Francisella Tularensis* Subspecies *Holarctica* and Tularemia in Germany. *Microorganisms* 2020, 8, 1448, doi:10.3390/microorganisms8091448.
61. Mailles, A.; Vaillant, V. 10 Years of Surveillance of Human Tularaemia in France. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2014, 19, 20956.
62. Pérez-Castrillón, J.L.; Bachiller-Luque, P.; Martín-Luquero, M.; Mena-Martín, F.J.; Herreros, V. Tularemia Epidemic in Northwestern Spain: Clinical Description and Therapeutic Response. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am.* 2001, 33, 573–576, doi:10.1086/322601.
63. Tularemia ---Missouri, 2000--2007 Available online: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5827a3.htm> (accessed on 19 July 2021).
64. Martín, C.; Gallardo, M.T.; Mateos, L.; Vián, E.; García, M.J.; Ramos, J.; Berjón, A.C.; del Carmen Viña, M.; García, M.P.; Yáñez, J.; et al. Outbreak of Tularaemia in Castilla y León, Spain. *Euro Surveill. Bull. Eur. Sur Mal. Transm. Eur. Commun. Dis. Bull.* 2007, 12, E071108.1, doi:10.2807/esw.12.45.03302-en.
65. Thomas, L.D.; Schaffner, W. Tularemia Pneumonia. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2010, 24, 43–55, doi:10.1016/j.idc.2009.10.012.

66. Väyrynen, S.A.; Saarela, E.; Henry, J.; Lahti, S.; Harju, T.; Kauma, H. Pneumonic Tularaemia: Experience of 58 Cases from 2000 to 2012 in Northern Finland. *Infect. Dis. Lond. Engl.* 2017, 49, 758–764, doi:10.1080/23744235.2017.1341054.
67. Martinet, P.; Khatchatourian, L.; Saidani, N.; Fangous, M.-S.; Goulon, D.; Lesecq, L.; Gall, F.L.; Guerpillon, B.; Corre, R.; Bizien, N.; et al. Hypermetabolic Pulmonary Lesions on FDG-PET/CT: Tularemia or Neoplasia? *Infect. Dis. Now* 2021, S2666-9919(21)00423-1, doi:10.1016/j.idnow.2021.06.307.
68. Haristoy, X.; Lozniewski, A.; Tram, C.; Simeon, D.; Bevanger, L.; Lion, C. Francisella Tularensis Bacteremia. *J. Clin. Microbiol.* 2003, 41, 2774–2776, doi:10.1128/JCM.41.6.2774-2776.2003.
69. Karagöz, S.; Kiliç, S.; Berk, E.; Uzel, A.; Çelebi, B.; Çomoğlu, Ş.; Karagöz, A.; Akyar, I.; Can, S. Francisella Tularensis Bacteremia: Report of Two Cases and Review of the Literature. *New Microbiol.* 2013, 36, 315–323.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours Tours, le

BAHUAUD Olivier

41 pages – 2 tableaux – 1 figure

Résumé :

Introduction : La Tularémie est une zoonose dont l'agent responsable est la bactérie *Francisella tularensis*. Cette infection est bien connue chez les patients immunocompétents mais est peu décrite chez les patients immunodéprimés. Cependant, la description des cas rapportés dans la littérature semble illustrer des différences de présentation chez ces patients qui, associées aux difficultés d'identification et d'isolement du pathogène, peuvent entraîner un délai au diagnostic responsable d'une perte de chance pour ces patients. La première partie de ce travail présente une revue de la réponse immune de l'hôte dirigée contre *Francisella tularensis* en évaluant l'impact de thérapies immunosuppressives ou de certains déficits immunitaires. Dans un second temps nous décrivons les particularités de la présentation clinique de la tularémie chez les patients immunodéprimés.

Matériel et Méthode : Analyse rétrospective basée sur l'étude d'une série de cas de tularémie chez des patients immunodéprimés issus de la littérature ou pris en charge dans le service de Maladies Infectieuses du CHU de Tours.

Résultats : Parmi les 17 cas rapportés, l'immunodépression était induite par des thérapies immunosuppressives dans 82% des cas dont la majorité étaient des patients greffés d'organes solides ou de cellules souches hématopoïétiques. Les présentations cliniques étaient dominées par la forme pulmonaire dans 47% des cas. La forme typhoïdale représentait 29% des cas. Une atteinte pulmonaire était retrouvée chez 76% des patients. L'évolution était favorable dans 96% des cas.

Conclusion : La tularémie chez les patients immunodéprimés est caractérisée par une atteinte pulmonaire prépondérante. Cela suggère une contamination par inhalation favorisée par l'impact de l'immunosuppression sur la réponse immune anti-*Francisella*. Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients immunodéprimés présentant une symptomatologie pulmonaire. Une politique de santé globale « One-Health » est indispensable afin de monitorer les zones à risque et prévenir la survenue d'épidémies, en particulier chez les patients immunodéprimés.

Mots clés : *Francisella tularensis*; Tularémie; Immunodépression; Relation hôte-pathogène ;

Jury :

Président du Jury :	Professeur François MAILLOT
Directeurs de thèse :	Docteurs Adrien LEMAIGNEN et Cécile LE BRUN
Membres du Jury :	Professeur Philippe LANOTTE
	Professeur Antoine GUILLON

Date de soutenance : Vendredi 4 Février 2022