

Légionellose

Auteurs : Sophie Jarraud*, Monique Reyrolle, Hélène Meugnier, Françoise Forey, Jérôme Etienne¹

* Correspondance : Sophie Jarraud, Centre national de référence des légionelles, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69437 Lyon Cedex 03. Tél : 04 72 11 07 62 Fax : 04 72 11 07 64 sophie.jarraud@chu-lyon.fr

¹ Centre national de référence des légionelles, Hôpital Edouard Herriot, Lyon (69)

Editeur scientifique : Professeur Jean-Louis Vildé

Date de création : Février 2007

Résumé

Définition

Epidémiologie

Description clinique

Étiologie

Physiopathologie

Comment affirmer le diagnostic

Traitement

Prévention

Conclusion

Références

Résumé

La légionellose est une pneumonie bactérienne sévère due à une infection par Legionella qui est une bactérie de l'eau. La transmission à l'homme se fait par inhalation de gouttelettes d'eau contaminées par les légionelles. Les légionelloses sont dues surtout à Legionella pneumophila sérotype 1. Environ 1500 cas de pneumonies à légionelles sont diagnostiqués par an en France, l'incidence étant estimée à 2 pour 100 000 habitants par an. Le diagnostic initial repose sur la détection d'antigènes urinaires. Il existe une relation entre la rapidité de la prescription d'une antibiothérapie adaptée et la survie. Les macrolides (notamment l'érythromycine, et l'azithromycine préférée à l'érythromycine pour sa meilleure pénétration intracellulaire et une activité intracellulaire bactéricide) et les fluoroquinolones (notamment la lévofloxacine) de par leur très bonne activité intracellulaire sont les antibiotiques de choix pour le traitement des légionelloses sévères.

Définition

La légionellose ou maladie des légionnaires est caractérisée cliniquement par une pneumonie de gravité variable, parfois mortelle. Les signes associés les plus fréquents sont des troubles digestifs de type diarrhée et nausées, et des troubles neurologiques (confusion et délire). De manière exceptionnelle, des localisations bactériennes extrapulmonaires peuvent se voir,

associées ou non à une pneumonie. Un diagnostic et un traitement rapides permettent une amélioration du pronostic de la maladie.

Epidémiologie

Incidence

Les *Legionella spp.* sont clairement identifiées comme appartenant aux principaux agents étiologiques responsables de pneumonies communautaires sévères [1]. Leur rôle dans les formes les plus bénignes de pneumonies communautaires est controversé. La fréquence de *L. pneumophila* au sein des agents étiologiques des pneumonies communautaires est diversement appréciée, allant de 0,5 à 10 %. Chez les patients nécessitant une hospitalisation, le pourcentage de *Legionella spp.* augmente et atteint le second rang après *S. pneumoniae* dans plusieurs études. Une revue récente de 41 études portant sur les pneumonies communautaires identifie *Legionella spp.* comme l'agent causal chez 1,9 % des patients ambulatoires, 4,9 % des patients hospitalisés et 7,9 % des patients de réanimation [2]. En France, les données issues de la déclaration obligatoire en 2005 font état de 1 527 cas de légionellose déclarés, représentant une incidence de 2 cas pour 100 000 habitants. L'apparition de tests de diagnostic simple d'utilisation permettant la recherche d'antigènes spécifiques de *L. pneumophila* séro-groupe 1 dans les urines a largement favorisé le diagnostic de légionellose. L'incidence est néanmoins potentiellement sous-estimée car de nombreuses *Legionella spp.* et des sérogroupes de *L. pneumophila* ne peuvent être identifiés par les tests microbiologiques commercialisés actuellement.

Legionella impliquées

Plus de 50 espèces de *Legionella* sont actuellement caractérisées mais leur implication en pathologie humaine est fortement associée à une immunodépression importante des patients. La place de *L. pneumophila* séro-groupe 1 comme principal pathogène, responsable de plus de 80 % des cas de légionellose, a été décrite dans de multiples études et représente une réelle distribution mondiale. Seules l'Australie et la Nouvelle Zélande semblent avoir une particularité avec *L. longbeachae* qui représente plus de 30 % des isolats cliniques et associée le plus souvent à une exposition au compost contaminé. Certains auteurs ont décrit le rôle potentiel de *Legionella Like Amoebal Pathogens* (LLAP) comme agent étiologique de pneumonie communautaire ou nosocomiale [3].

Les LLAP représentent un sous-groupe de bactéries qui se développent exclusivement en intracellulaire dans les amibes et qui sont phylogénétiquement proches des *Legionella spp.* Des études sérologiques suggèrent qu'elles pourraient être potentiellement responsables d'infections humaines principalement comme agent de co-infection.

Description clinique

Le diagnostic de la légionellose s'appuie sur l'existence d'une pneumonie aiguë d'origine bactérienne confirmée radiologiquement. Elle peut être de gravité variable, parfois mortelle. La durée d'incubation de la légionellose (et donc la période d'exposition) varie de 2 à 10 jours. Des incubations longues, au-delà de 14 jours, ont été exceptionnellement rapportées au cours d'épidémies pour lesquelles des patients avaient une date unique d'exposition. Les signes cliniques s'installent de façon progressive sur 2 à 3 jours et associent une asthénie, une fièvre modérée au début qui s'élève à 39–40 °C vers le 3^e jour, des myalgies et des céphalées, une

toux initiale non productive, puis ramenant une expectoration mucoïde, parfois hémoptoïque. Des troubles digestifs avec diarrhées, nausées et vomissements ainsi que des troubles neurologiques (confusion et délire) peuvent être associés à la pneumonie. L'infection peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale aiguë, d'une rhabdomyolyse voire d'une atteinte multiviscérale. Des manifestations extrapulmonaires ont été décrites, elles sont rares et prédominent chez les immunodéprimés. Ces manifestations sont parfois associées à des localisations bactériennes confirmées par culture mais, le plus souvent, elles sont seulement associées à une augmentation des anticorps vis-à-vis de *Legionella*. Il a ainsi été décrit des atteintes neurologiques (encéphalite, neuropathie périphérique, polyradiculonévrite, abcès cérébraux, etc.), des atteintes cardiaques (péricardite, myocardite, endocardite sur prothèse), des atteintes digestives (péritonite, pancréatite, entérocolite nécrosante, abcès hépatique), des atteintes rénales (pyélonéphrite, abcès rénal), des atteintes musculaires, des atteintes cutanées de type cellulite et abcès et des atteintes articulaires. Le taux de mortalité est estimé à 7-10 % mais peut atteindre 80 % dans certains cas Il est influencé par la sévérité des signes cliniques, du statut immunitaire du patient, de la source de l'infection (acquisition communautaire ou nosocomiale) et du choix initial du traitement antibiotique empirique. Rapidement, l'efficacité thérapeutique joue un rôle crucial aussi bien dans les cas ambulatoires que dans les maladies plus sévères [4].

Les facteurs de mauvais pronostic identifiés comme les plus consistants sont :

- un score Apache 2 (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*) > 2 à l'admission (encadré 1) ;
- le recours à la ventilation assistée ;
- l'âge avancé ;
- les maladies rénales ;
- les cancers ;
- l'immunosuppression ;
- un délai d'administration d'un traitement approprié prolongé.

Étiologie

Mode de transmission

Les légionelles colonisent de façon ubiquitaire les eaux douces naturelles et les sols humides ainsi que de nombreux milieux artificiels. Les sources de contamination les plus souvent incriminées sont les installations dont la température de l'eau est comprise entre 25 et 42 °C et qui produisent des aérosols. Le mode de transmission est l'inhalation d'aérosol et plus rarement l'aspiration d'eau colonisée [5]. La contamination par ingestion d'eau n'a pas été démontrée. La transmission interhumaine n'a jamais été décrite.

ENCADRÉ 1

Le score Apache II

Le score Apache II (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*), comme tout score de gravité, n'a pas de valeur pronostique individuelle, mais constitue un outil fondamental de stratification des patients. Il repose sur l'attribution de points en fonction de paramètres cliniques, biologiques ou issus de l'anamnèse, identification de défaillances viscérales. Le score Apache II pourrait avoir un intérêt propre en réanimation respiratoire car il prend en compte l'existence d'une insuffisance respiratoire chronique sous-jacente.

Source : http://www.splf.org/bbo/outilspro/score_apache.htm

En environnement aquatique, les *Legionella* peuvent se présenter sous forme planctonique ou en biofilm. Pathogènes intracellulaires facultatifs, elles sont présentes à l'intérieur de protozoaires comme les amibes, dans des vacuoles intracytoplasmiques où les bactéries se divisent activement. Cette multiplication intracellulaire procure aux légionelles, outre les nutriments nécessaires à leur métabolisme, un environnement protecteur contre les agressions du milieu, et accroît leur virulence comme cela a été montré dans le modèle murin d'infection [6]. Par ailleurs, la résistance des légionelles aux molécules antibactériennes est augmentée après un cycle de développement intraprotzoaire. Toutes ces observations indiquent que l'interaction de *L. pneumophila* avec les protozoaires accroît la virulence bactérienne pour l'homme.

Génétique bactérienne et susceptibilité de l'hôte

Génétique bactérienne

Malgré des avancées récentes sur la compréhension de la réplication et la virulence de *Legionella*, ce pathogène humain restait l'un des derniers dont la séquence génomique n'était pas encore déterminée. Fin 2004 les séquences complètes de 3 génomes de *L. pneumophila* séro groupe 1 étaient disponibles : *L. pneumophila* "Philadelphia" responsable de l'épidémie qui a permis la description de ce genre bactérien [7], *L. pneumophila* Paris seule souche endémique décrite à ce jour et *L. pneumophila* Lens [8] responsable de la plus importante épidémie connue en France en 2003-2004 [9]. La principale information déduite de ces séquençages génomiques est que le génome de *Legionella* reflète la coévolution de cette bactérie avec des cellules eucaryotes telles que les protozoaires dans l'eau et les macrophages humains alvéolaires. Soixante-deux gènes codant des protéines ayant une similitude avec des protéines eucaryotes ont été identifiés, plus qu'il n'en a jamais été décrit dans les génomes bactériens déjà séquencés. Nombre d'entre eux possèdent des motifs d'interaction protéiques retrouvés essentiellement chez des eucaryotes. La présence de ces protéines suggère que *Legionella* est capable d'interagir avec son hôte et de moduler les fonctions de la cellule hôte pour les détourner à son profit. La deuxième grande information issue de ces études concerne la plasticité génomique de *Legionella*. Chaque souche possède 9 à 13 % de protéines spécifiques, proportion importante pour 3 souches d'une même espèce et d'un même séro groupe. Cette diversité bactérienne est retrouvée lors d'utilisation d'outils de typage moléculaire comme l'électrophorèse en champ pulsé (ou *Pulsed Field Gel Electrophoresis*, PFGE) à des fins d'épidémiologie, pour identifier les sources de contamination et définir l'existence de cas groupés. Ces outils, en association avec des données épidémiologiques cliniques, ont permis de caractériser plusieurs types de souches :

- les souches purement environnementales rarement ou jamais associées à des cas d'infection humaine ;
- les souches sporadiques responsables de cas humains isolés ;
- les souches épidémiques responsables de cas groupés dont la source unique de contamination peut être identifiée ;
- les souches endémiques responsables de plusieurs cas de légionellose sans lien épidémiologique : l'exemple le plus typique est celui de la souche Paris à l'origine de 10% des cas annuels en France et ayant une distribution environnementale européenne voire mondiale. Une seconde souche endémique, la souche Lorraine, semble émerger actuellement en France. Ainsi, il apparaît que toutes les souches *L. pneumophila* n'ont pas le même potentiel d'infection humaine et d'épidémicité [10].

Susceptibilité individuelle

Des facteurs individuels, permanents ou passagers, peuvent induire une plus grande sensibilité au risque d'infection [11]. Les facteurs à haut risque pour acquérir une légionellose sont la transplantation (notamment rénale) et une corticothérapie prolongée pendant 30 jours ou plus, ou récente et à haute dose. Les autres facteurs de risque comprennent l'âge avancé, le tabac, le diabète, les pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires ou l'insuffisance rénale et l'alcoolisme. Le lien entre le tabac et les légionelloses est maintenant bien documenté [11]. Les quelques données de travaux *in vitro* supportent une relation entre l'abus de cocaïne, l'utilisation de marijuana et les infections à légionelle. Des données de la littérature ont impliqué les traitements par anti-TNF (*Tumor Necrosis Factor*) alpha (infiximab) dans les légionelloses [12]. Cependant, des cas sévères de légionellose sont diagnostiqués chez des patients n'ayant aucun facteur de risque et l'absence de ces facteurs ne doit pas exclure le diagnostic de légionellose. La maladie du légionnaire est rare chez les personnes de moins de 20 ans. Elle est exceptionnelle chez l'enfant, quelques cas communautaires et nosocomiaux ayant été décrits mais chez des enfants fortement immunodéprimés, le plus souvent traités en oncologie. Des facteurs génétiques liés à l'hôte, qui peuvent moduler la réponse immunitaire, commencent à être documentés. Les études expérimentales chez la souris ont permis d'identifier un locus (*Lgn1*) codant une protéine de la famille des protéines NOD appelé Naip5 dont l'expression est associée à la capacité de réplication de *Legionella* au sein des macrophages. Ainsi, les macrophages issus de souris consanguines (à l'exception des macrophages de souris A/J) qui ne présentant pas le locus *Lgn1* sont non permissifs à la réplication intracellulaire de *Legionella* [13, 14]. Quelques études récentes ont montré que le polymorphisme génétique de TLR4 et TLR5 (*Toll Like Receptor*) pouvait influencer la susceptibilité de l'hôte au développement intracellulaire des *Legionella* [15, 16].

Physiopathologie

L'alvéole pulmonaire est le foyer de l'infection où *L. pneumophila* va rencontrer 2 grands types cellulaires : des phagocytes (que sont les macrophages alvéolaires) et les cellules épithéliales pulmonaires (pneumocytes de type I et II). L'interaction de *L. pneumophila* avec les macrophages est aujourd'hui bien documentée. D'autres cellules humaines comme les polynucléaires, les monocytes sanguins peuvent être infectés par des légionelles. Alors que les amibes sont les hôtes naturels des légionelles, contrairement à d'autres pathogènes pulmonaires (*Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* ou *Mycobacterium tuberculosis*), l'absence de transmission inter-humaine ne fait pas de l'homme un hôte naturel des légionelles [17]. Selon certains auteurs, les légionelles étaient initialement non pathogènes et uniquement intra-amibiennes, mais au cours de leur évolution, par un éventuel phénomène de sélection, elles sont devenues capables d'infecter l'homme. Ce caractère pathogène des légionelles vraisemblablement acquis au cours de leur multiplication intra-amibienne expliquerait le rôle des amibes dans l'émergence de souches de légionelles virulentes pour l'homme. Classiquement, la destruction des bactéries par les macrophages fait intervenir un mécanisme de fusion du phagosome et du lysosome. La multiplication intracellulaire des légionelles est liée, non pas à une inhibition de la fusion phagolysosomiale comme cela était décrit initialement, mais à un retardement de cette fusion. Ce délai permet à la bactérie de se multiplier, de devenir acidorésistante et donc de résister secondairement au contenu lysosomal. À la fin du cycle de multiplication, la mort cellulaire fait intervenir un mécanisme d'apoptose et/ou de nécrose et permet la libération des légionelles dans le milieu environnant. Au cours de la prolifération

intracellulaire, un “switch” phénotypique apparaît avec acquisition d’un phénotype dit virulent en fin de croissance permettant, comme c’est le cas pour d’autres bactéries à développement intracellulaire, la production après la lyse de la cellule hôte de légionelles plus aptes à envahir de nouvelles cellules (par exemple grâce à une augmentation de leur mobilité).

Comment affirmer le diagnostic

Critères cliniques et radiologiques

Le diagnostic de la légionellose s’appuie sur l’existence d’une pneumonie confirmée radiologiquement. La radiographie pulmonaire montre une pneumonie le plus souvent systématisée avec un syndrome alvéolaire ou alvéolo-interstitiel. La radiographie ne peut être distinguée de celle de pneumonies à autre étiologie bactérienne. Cette pneumonie est souvent bilatérale. Chez les immunodéprimés, la condensation alvéolaire peut s’accompagner d’une cavitation. Un épanchement pleural peut être observé chez 1/3 des patients.

Examens complémentaires

Anomalies biologiques non spécifiques

De nombreuses anomalies biologiques non spécifiques témoignent du caractère systémique de cette maladie. Il est fréquent d’observer une hyperleucocytose avec une formule inversée ou plus rarement dans les cas sévères une leucopénie et une thrombocytopénie. D’autres anomalies témoignent d’une atteinte rénale (protéinurie, hématurie, hyponatrémie et hypophosphatémie) ou d’une atteinte hépatique (élévation de l’aspartate-aminotransférase, des phosphatases alcalines et de la lactico-déshydrogénase). L’hypoxémie est proportionnelle au degré d’atteinte des poumons.

Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de légionellose peut être confirmé par différentes méthodes : l’isolement de légionelles par culture, la mise en évidence d’une réponse immunitaire, la

TABLEAU I
Sensibilité et spécificité des méthodes diagnostiques de la légionellose

Test	Délai de résultat	Échantillon	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Avantages	Inconvénients
Culture	3-10 jours	Respiratoire	< 10-80	100	Dépecte toutes les espèces et sérogroupes	Peu sensible pour être utilisée en pratique clinique
		Sang	< 10	100		
Immunofluorescence directe	< 4 h	Respiratoire	25-70	> 95		
Détection de l’antigène urinaire	< 1 h	Urine	70-90	> 99		Ne permet la détection que de <i>Legionella pneumophila</i> séro-groupe 1 Une concentration des urines avant analyse est recommandée
Sérologie	3-10 semaines	Sérum	60-80	> 95	Doit être utilisée en phase aiguë et de convalescence pour déterminer les séroconversions	Résultats à interpréter avec précaution
PCR	< 4 h	Respiratoire	80-100	> 90	Dépecte toutes les espèces	Technique non encore incluse dans les critères de définition des cas
		Sérum	30-50	> 90		
		Urine	46-86	> 90		

Source : Murdoch DR. Diagnosis of *Legionella* infection. Clin Infect Dis. 2003; 36: 64-9.
PCR : Polymerase Chain Reaction.

recherche d'antigènes solubles de légionelles dans les urines, l'examen direct des prélèvements par immunofluorescence (tableau I). La recherche d'antigènes urinaires est primordiale, car elle permet un dépistage précoce et rapide des cas à *Legionella pneumophila* sérotype 1 qui sont les plus fréquents (80 %). Une technique d'immunochromatographie sur membrane permet de mettre en évidence en quelques minutes la présence d'antigènes de légionelle, ceux-ci étant présents dans les urines 3 à 4 jours suivant l'apparition des symptômes. Un test urinaire négatif n'exclue pas une légionellose notamment à autre espèce ou sérotype de légionelles ; la sensibilité de ce test a de plus été associée à la sévérité clinique et aux sous-types de *L. pneumophila* sérotype 1 en cause. De plus, la durée d'excrétion des antigènes est variable selon les patients allant de quelques jours à 2 mois en moyenne. Il a été démontré qu'une concentration des urines avant analyse améliore nettement la sensibilité de cette technique. Enfin, le test urinaire n'est pas influencé par la mise en place d'une antibiothérapie. Seule une étude publiée a mis à défaut la spécificité de ce test ; elle concernait un patient ayant reçu un traitement antithymique. La mise en culture de prélèvements pulmonaires est primordiale car elle permet, outre un diagnostic de certitude, de confirmer la source de la contamination par comparaison moléculaire de la souche clinique avec les souches environnementales [18, 19]. L'analyse des profils de macrorestriction de l'ADN génomique des souches par électrophorèse en champ pulsé (ou PFGE) est la technique de référence utilisée en France. Cette technique a un fort pouvoir discriminant (> 98 %) pour typer des souches de *L. pneumophila*. La culture des légionelles est lente (de 3 à 4 jours jusqu'à 10 jours) et difficile, elle doit cependant être systématiquement mise en oeuvre en cas de positivité de la recherche des antigènes urinaires. Les prélèvements simples de type expectorations sont très bien adaptés à la culture de légionelles. Les techniques d'amplification de gènes spécifiques des légionelles à partir de prélèvements pathologiques (pulmonaires, urines et sang) permettent potentiellement un diagnostic rapide de légionellose, à toutes espèces de légionelles. Plusieurs publications ont décrit des PCR (*Polymerase Chain Reaction*) multiplex permettant d'associer la détection d'autres agents de pneumonies et potentiellement l'identification d'infections polymicrobiennes.

Traitement

Devant toute pneumonie grave, le diagnostic différentiel avec les autres agents responsables de pneumonie communautaire ou nosocomiale reste incertain et le choix d'une antibiothérapie probabiliste efficace contre les légionelles est souvent nécessaire. Les macrolides constituent le traitement historique de référence des légionelloses depuis l'épidémie de Philadelphie au cours de laquelle la mortalité des patients traités par macrolides fut moindre que celle des patients traités par bêtalactamines. Cependant, les données provenant des études *in vitro* (activité extra et intracellulaire), l'existence d'un effet post-antibiotique des quinolones, les données provenant de l'expérimentation animale, et certaines données cliniques certes parcellaires [20, 21], sont en faveur d'une meilleure efficacité des quinolones et en particulier de la lévofloxacine. Seule l'azithromycine et la télithromycine aurait une efficacité en clinique humaine égale aux quinolones [22-24]. La durée du traitement est classiquement de 14 à 21 jours chez les patients immunocompétents. Elle peut être allongée à 30 jours chez les patients immunodéprimés ou dans les formes sévères [25]. Le choix thérapeutique dépend de la sévérité de la maladie et du terrain. L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) recommande l'utilisation de macrolide ou de fluoroquinolone pour une légionellose de gravité légère à modérée, et l'association éventuelle de 2 antibiotiques parmi les 3 types de molécules

suivantes : macrolides, fluoroquinolones et rifampicine pour une gravité élevée et/ou en présence d'une immunodépression.

Prévention

Antibioprophylaxie

En milieu de soins, l'antibioprophylaxie de la légionellose n'est actuellement justifiée par aucun argument scientifique. Aucun traitement prophylactique n'est mis en oeuvre à titre systématique devant la présence de légionelles dans l'eau. Un traitement prophylactique ne pourrait se concevoir que chez les seuls patients à très haut risque, en cas d'épidémie, après avis du Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin) et avis du Comité des antibiotiques (avis du CSHPF du 16 avril 1999 sur la place de l'antibioprophylaxie dans la prévention des légionelloses nosocomiales). À ce jour, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France ne recommande pas d'antibioprophylaxie de la population générale ou des sujets à risque lors d'épidémie communautaire.

Surveillance de la légionellose

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1987, ce qui permet à la Ddass (Direction départementale des affaires sanitaires et sociales) de réaliser une enquête afin d'identifier les expositions à risque, de rechercher d'autres cas liés à ces expositions et de prendre les mesures environnementales de contrôle appropriées. La Ddass transmet les informations à l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui centralise toutes les données françaises. La France participe au réseau européen de la surveillance des légionelloses acquises lors des voyages, réseau EWGLI (*European Working Group for Legionella Infections*). Ce réseau, qui regroupe actuellement 36 pays, signale aux autorités sanitaires du pays concerné tout cas de légionellose survenu chez une personne ayant voyagé pendant la période d'incubation, en précisant les dates et lieux de séjour afin d'identifier les cas groupés.

Surveillance environnementale

Toute installation risquant d'exposer des personnes à des gouttelettes d'eau de taille inférieure à 5 mm doit faire l'objet de mesures préventives. L'objectif est d'éliminer les conditions favorables à la survie et à la prolifération des *Legionella spp.* et de limiter leur diffusion sous forme d'aérosols. Les réseaux d'eau chaude sanitaire et les tours aéroréfrigérantes (TAR) des systèmes de climatisation sont principalement visés, mais également les bains à remous ou à jets, les spas, les jacuzzis, les bains à bulles, les baignoires à brassage, les fontaines décoratives, les brumisateurs, les humidificateurs, les jeux d'eau, etc. Les établissements de santé et les établissements thermaux ont l'obligation réglementaire de mettre en oeuvre des moyens de prévention pour l'ensemble de ces installations à risque. Différentes recommandations dans ce sens ont été édictées [26-28]. Ces textes ont permis, en association avec d'autres mesures, de réduire de façon significative les cas de légionellose nosocomiaux (20 % en 1998 versus 7 % en 2005). Depuis novembre 2005, les mesures de prévention doivent être étendues à tous les réseaux d'eau chaude sanitaire des établissements accueillant du public et aux installations collectives [29, 30]. En ce qui concerne les tours aéroréfrigérantes, seules les installations à pulvérisation d'eau dans un flux d'air, visées par les rubriques 2920 et 2921 de la nomenclature des installations classées, sont réglementées. Ces TAR doivent être répertoriées et l'arrêté ministériel paru le 31 décembre 2004 exige une analyse mensuelle vis-à-vis des légionelles la première année de surveillance pour ces installations [31]. La surveillance

de l'état de contamination des installations se fait par la recherche et le dénombrement des *Legionella spp.* par mise en culture d'un litre d'eau ; cette analyse est réalisée par un laboratoire habilité en utilisant la méthode normalisée Afnor T90-431 (Agence française de normalisation) de 2003. La surveillance de l'eau par PCR quantitative en temps réel semble prometteuse mais des études supplémentaires sont indispensables pour établir la place réelle de cette technique ; elle n'est pas réglementaire actuellement en France.

Enfin, il est paru en 2005 la circulaire DGS 2005/323 qui a pour objectif de fournir aux services concernés (Ddass, Ddrass [Direction régionale des affaires sanitaires et sociales], Cire [Cellule interrégionale d'épidémiologie]) un Guide d'investigation et d'aide à la gestion d'un ou de plusieurs cas de légionelloses. Ce guide vise à indiquer la conduite à tenir en matière d'investigation épidémiologique et environnementale ainsi que des outils d'interprétation des données [32].

TABLEAU II

Actions préconisées selon les concentrations en *Legionella* dans les eaux chaudes sanitaires

Concentration en <i>L. pneumophila</i>	Actions subséquentes
< 10 ³ (UFC/L)	Niveau cible : - Entretien régulier des réseaux et équipements - Surveillance régulière de la température et des taux de <i>Legionella spp.</i>
≥ 10 ³ et < 10 ⁴ (UFC/L)	Niveau d'alerte : - Vérifier l'origine des écarts par rapport aux résultats d'analyses antérieures - Renforcer les mesures d'entretien - Renforcer les contrôles
≥ 10 ⁴ (UFC/L)	Niveau d'action : - Intervention technique pour supprimer l'exposition : interdiction des usages à risques - Mise en place de moyens curatifs immédiats (choc chloré, choc thermique)

Source : Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Gestion du risque lié aux légionelles, juillet 2001. <http://www.sante.gouv.fr/html/pointsur/legionellose/0leg.htm>.

Désinfection

Afin de limiter le développement des *Legionella* dans les réseaux d'eau chaude sanitaire, 3 types d'action doivent être engagés :

- lutter contre l'entartrage et la corrosion ;
- éviter la stagnation de l'eau ;
- maintenir l'eau à un niveau de température élevé (> 50 °C) depuis la production, et tout au long des circuits de distribution.

Le choix des désinfectants utilisables en pratique peut être limité par des contraintes réglementaires telles que la potabilité de l'eau. Les méthodes physiques disponibles à ce jour sont le choc thermique, les ultraviolets et les filtres à eau terminaux. Pour les méthodes chimiques, les désinfectants oxydants sont principalement représentés par le chlore, mais également le dioxyde de chlore, l'ozone, le peroxyde d'hydrogène, etc. Néanmoins les 2 méthodes reconnues par la Direction générale de la santé (DGS) pour la décontamination des réseaux de distribution d'eau sont actuellement le traitement chloré et le traitement thermique. La désinfection des tours aéroréfrigérantes est schématiquement réalisée au moyen de biocides, soit en permanence, soit selon une périodicité plus ou moins importante. Il a été défini des niveaux cibles au-delà desquels des actions doivent être engagées pour l'entretien des réseaux (tableau II). Dans les structures hospitalières, pour les patients dits "à haut risque" l'eau soutirée au niveau de points d'usage à risque doit respecter en permanence une concentration

en *L. pneumophila* inférieure à la limite de détection (< 250 UFC [Unités formant colonie]/L). Dans ces secteurs, des moyens spécifiques peuvent être déployés : microfiltres terminaux constitués d'une membrane de 0,2 mm, dispositifs de production autonome et instantanée d'eau chaude et traitements spécifiques de l'eau. Pour les tours aéroréfrigérantes, le niveau de concentration en *L. pneumophila* doit être inférieur à 10³ UFC/L (tableau III).

TABLEAU III
Actions préconisées selon les concentrations en *Legionella* dans les TAR

Concentration en <i>L. pneumophila</i>	Actions subséquentes
< 10 ³ (UFC/L)	Niveau cible : mesures d'entretien et de suivi normal
≥ 10 ³ et < 10 ⁵ (UFC/L)	Niveau d'alerte : mesures nécessaires pour abaisser la concentration en <i>Legionella</i> en dessous de 10 ³ UFC/L
≥ 10 ⁵ (UFC/L)	Niveau d'action : • arrêt du fonctionnement du système de refroidissement • information de l'inspection des installations classées de la Ddass • vidange, nettoyage et désinfection avant remise en service

TAR : tour aéroréfrigérante.

Conclusion

Le dispositif réglementaire de la légionellose en France a connu ces dernières années de nombreuses évolutions. Malgré une surveillance environnementale accrue et une amélioration des méthodes de prévention et des méthodes de diagnostic de la légionellose, le nombre de cas diagnostiqués chaque année augmente. Il n'existe pas d'aspects cliniques spécifiques de la pneumonie à *L. pneumophila*. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et épidémiologiques, et sur les examens paracliniques. La mortalité de la légionellose encore importante (10 %), impose un diagnostic précoce et devant toute pneumonie grave, le choix d'une antibiothérapie probabiliste efficace contre les légionelles.

Références

1. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 51: 1119-29.
2. Woodhead M. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *Eur Respir J Suppl.* 2002; 36: 20s-27s.
3. McNally C, Hackman B, Fields BS, Plouffe JF. Potential importance of *Legionella* species as etiologies in community acquired pneumonia (CAP). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2000; 38: 79-82.
4. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of *Legionella* pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996; 15: 286-90.
5. Fields BS, Benson RF, Besser RE. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15: 506-26.
6. Brieland JK, Fantone JC, Remick DG, LeGendre M, McClain M, Engleberg NC. The role of *Legionella pneumophila*-infected *Hartmannella vermiformis* as an infectious particle in a murine model of Legionnaire's disease. *Infect Immun.* 1997; 65: 5330-3.
7. Chien M, Morozova I, Shi S, Sheng H, Chen J, Gomez SM et al. The genomic sequence of the accidental pathogen *Legionella pneumophila*. *Science.* 2004; 305: 1966-8.

8. Cazalet C, Rusniok C, Bruggemann H, Zidane N, Magnier A, Ma L et al. Evidence in the *Legionella pneumophila* genome for exploitation of host cell functions and high genome plasticity. *Nat Genet.* 2004; 36: 1165-73.
9. Nguyen TM, Ille D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers—how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis.* 2006; 193: 102-11.
10. Aurell H, Etienne J, Forey F, Reyrolle M, Girardo P, Farge P et al. *Legionella pneumophila* serogroup 1 strain Paris: endemic distribution throughout France. *J Clin Microbiol.* 2003; 41: 3320-2.
11. Campese C, Jarraud S, Bitar D, Maine C, Che D. Les légionelloses survenues en France en 2004. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire;* 2005 (129-32).
12. Li Gobbi F, Benucci M, Del Rosso A. Pneumonitis caused by *Legionella pneumoniae* in a patient with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha therapy (infliximab). *J Clin Rheumatol.* 2005; 11: 119-20.
13. Wright EK, Goodart SA, Growney JD, Hadinoto V, Endrizzi MG, Long EM et al. Naip5 affects host susceptibility to the intracellular pathogen *Legionella pneumophila*. *Curr Biol.* 2003; 13: 27-36.
14. Fortier A, Diez E, Gros P. Naip5/Birc1e and susceptibility to *Legionella pneumophila*. *Trends Microbiol.* 2005; 13: 328-35.
15. Lettinga KD, Florquin S, Speelman P, van Ketel R, van der Poll T, Verbon A. Toll-like receptor 4 is not involved in host defense against pulmonary *Legionella pneumophila* infection in a mouse model. *J Infect Dis.* 2002; 186: 570-3.
16. Akamine M, Higa F, Arakaki N, Kawakami K, Takeda K, Akira S et al. Differential roles of Toll-like receptors 2 and 4 in in vitro responses of macrophages to *Legionella pneumophila*. *Infect Immun.* 2005; 73: 352-61.
17. Swanson MS, Hammer BK. *Legionella pneumophila* pathogenesis: a fateful journey from amoebae to macrophages. *Annu Rev Microbiol.* 2000; 54: 567-613.
18. Gaia V, Fry NK, Afshar B, Luck PC, Meugnier H, Etienne J et al. Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of *Legionella pneumophila*. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 2047-52.
19. Fry NK, Alexiou-Daniel S, Bangsberg JM, Bernander S, Castellani Pastoris M, Etienne J et al. A multicenter evaluation of genotypic methods for the epidemiologic typing of *Legionella pneumophila* serogroup 1: results of a pan-European study. *Clin Microbiol Infect.* 1999; 5: 462-77.
20. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Frances L, Ramos Guevara RM, Sanchez-Nieto JM, Segovia Hernandez M et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis.* 2005; 40: 800-6.
21. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community acquired legionellosis. *Chest.* 2004; 125: 2135-9.
22. Carbon C, van Rensburg D, Hagberg L, Fogarty C, Tellier G, Rangaraju M et al. Clinical and bacteriologic efficacy of telithromycin in patients with bacteremic community-acquired pneumonia. *Respir Med.* 2006; 100: 577-85.
23. Carbon C, Nusrat R. Efficacy of telithromycin in community-acquired pneumonia caused by *Legionella pneumophila*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2004; 23: 650-2.
24. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS, Herbert M, Inverso J, Knirsch C et al. Azithromycin in the treatment of *Legionella pneumonia* requiring hospitalization. *Clin Infect Dis.* 2003; 37: 1475-80.

25. Dedicoat M, Venkatesan P. The treatment of Legionnaires' disease. *J Antimicrob Chemother.* 1999; 43: 747-52.
26. Circulaire DGS/SD7A/DHOS/E4/2005/286 relative au référentiel d'inspection des mesures de prévention des risques liés aux légionelles dans les établissements de santé, du 20 juin 2005.
27. Circulaire DGS/SD7A/SD5C-DHOS/E4 n° 2002/ 243 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé, du 22 avril 2002.
28. Circulaire DGS n° 98/771 relative à la mise en oeuvre de bonnes pratiques d'entretien des réseaux d'eau dans les établissements de santé et aux moyens de prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements à risque et dans celles des bâtiments recevant du public, du 31 décembre 1998.
29. Arrêté modifiant l'arrêté du 23 juin 1978 relatif aux installations fixes destinées au chauffage et à l'alimentation en eau chaude sanitaire des bâtiments d'habitation, des locaux de travail ou locaux recevant du public, du 30 novembre 2005.
30. Circulaire N° DGS/SD7A-DHOS/E4-DGAS/ SD2/493 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements sociaux et médico-sociaux d'hébergement pour personnes âgées, du 28 octobre 2005.
31. Arrêtés ministériels relatifs aux installations de refroidissement par dispersion d'eau dans un flux d'air soumises à autorisation et à déclaration au titre de la rubrique 2921, du 13 décembre 2004.
32. Circulaire n° DGS/SD5C/SD7A/DESUS/ 2005/323 relative à la diffusion du guide d'investigation et d'aide à la gestion d'un ou plusieurs cas de légionellose. Le risque lié aux légionelles – Guide d'investigation et d'aide à la gestion, du 1er juillet 2005.

Presse Med. 2007; 36: 279-87