

LÉGIONELLOSE

Définition, diagnostic et traitement

Ce texte destiné aux professionnels de santé a été rédigé conjointement par la Société de pneumologie de langue française (SPLF), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Centre national de référence sur les Légionelles. Il a pour intention de réaliser une synthèse des connaissances médicales afin d'aider les médecins à mieux prendre en charge les patients susceptibles d'avoir contracté cette infection.

I – Qu'est-ce que la légionellose ?

a. Définition

- i. La légionellose est une maladie infectieuse bactérienne, connue depuis l'épidémie de 1976 survenue chez des combattants de l'American Legion réunis en congrès à Philadelphie.
- ii. La maladie peut revêtir deux tableaux : l'un bénin, pseudo-grippal appelé fièvre de Pontiac, passant le plus souvent inaperçu, guérissant spontanément ; l'autre plus sévère à type de pneumonie dont la gravité est liée au terrain et au retard du diagnostic et du traitement. De survenue perannuelle, on note cependant une recrudescence saisonnière estivo-automnale. La période d'incubation est habituellement comprise entre 2 et 10 jours.

b. Épidémiologie

- i. C'est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1987. En 2003, en France, 1 044 cas ont été déclarés (Institut de Veille sanitaire). La maladie reste encore sous-déclarée.
- ii. Il peut s'agir de pneumonies communautaires ou nosocomiales se présentant soit sous forme sporadique (la majorité) soit sous forme épidémique.
- iii. La légionellose représenterait 5 % des pneumonies aiguës communautaires, et jusqu'à 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation. Son incidence globale en France en 2003 a été de 1,8/100 000 habitants ; elle augmente avec l'âge, atteignant 5,6/100 000 habitants chez les sujets âgés de 70 ans ou plus.
- iv. La létalité globale en 2003 en France a été de 14 %. La mortalité augmente dès lors qu'il s'agit de cas nosocomiaux, de sujets âgés et/ou porteurs de facteurs de comorbidité (immunodépression notamment).

II – Quelles sont les particularités de cette bactérie ?

- a. La bactérie en cause est un bacille à Gram négatif, appelée *Legionella*. Il existe à ce jour plusieurs espèces et sérogroupes. *Legionella pneumophila* est le plus souvent en cause : 90 à 98 %, tout particulièrement le séro groupe 1 responsable de 84 à 90 % des cas déclarés.

- b. *C'est une bactérie ubiquiste* (largement répandue dans la nature), non commensale, à développement intracellulaire facultatif. *In vitro*, c'est une bactérie exigeante : elle ne pousse que sur des milieux spéciaux et lentement (3-4 jours et jusqu'à 10 jours).
- c. *Habitat naturel* : c'est une bactérie hydrotellurique (eau et sols). *Legionella* vit dans les eaux douces (lacs, rivières, eaux stagnantes...), mais aussi la terre humide et les composts. Elle se multiplie dans des protozoaires libres (amibes) de l'environnement avec lesquels elle vit en symbiose. Les températures optimales de multiplication sont entre 25 et 45 °C.
- d. *Réservoirs artificiels* :
- Réseaux d'eau chaude, surtout dans les collectivités (hôpitaux, hôtels, immeubles) du fait de certaines caractéristiques : taille et vétusté des circuits d'eau, bras morts, température plus basse, chlore < 1 ppm, présence d'un biofilm +++ : site de prolifération, certains matériaux tels que le fer, zinc, PVC.
 - Systèmes de climatisation « humides » : caissons d'humidification, aérocondenseurs, tours aéro-réfrigérantes.
 - Autres sources retrouvées : thermes, saunas, bains à remous, machines à glace, brumisateurs, fontaines, respirateurs, nébulisateurs, humidificateurs...

III – Quels sont les modes de contamination ?

- a. Voie aérienne par inhalation : c'est la seule voie de contamination démontrée à ce jour. Les légionelles infestent les macrophages alvéolaires. La douche est souvent incriminée en raison de la vapeur d'eau produite
- b. La contamination par ingestion est discutée chez les malades qui font des fausses-routes
- c. **Pas de contamination interhumaine**
- d. Pas de transmission manuportée
- e. Aucun isolement septique ne doit être prescrit pour un patient atteint

IV – Quels sont les facteurs de risque individuels et collectifs ?

- a. *Facteurs de risque individuels*
 - i. Intrinsèques : âge, sexe masculin, tabagisme, alcoolisme, diabète, morbidités respiratoire et cardiovasculaire, immunodépression (cancers, hémopathies, traitements immunosuppresseurs). Cependant un certain nombre de cas (17 %) s'observent et chez des sujets sains.
 - ii. Extrinsèques : ventilation et aérosolthérapie à domicile. Ce risque doit disparaître en recommandant l'utilisation d'eau stérile. On appréhende encore mal le risque de l'habitat individuel. Importance de l'entretien du réseau d'eau chaude (détartrage des pommeaux de douche, robinets...)

b. *Facteurs de risque collectifs*

- i. Tous les séjours dans des lieux où les réseaux d'eau sont collectifs et susceptibles d'être contaminés. Les endroits les plus à risque sont donc les hôpitaux, les hôtels, les campings, les stations thermales...
- ii. Les tours aéro-réfrigérantes qui émettent dans l'atmosphère parfois à plusieurs kilomètres des nuages d'eau contaminés.

Plusieurs circulaires et arrêtés récents visent à réduire ces risques (*cf.* chapitre IX et X)

V – Quand évoquer le diagnostic ?

- a. Il peut être évoqué devant toute pneumopathie car il n'y a pas de spécificité radioclinique. Tous les signes notés au cours d'une légionellose peuvent se voir dans une pneumonie d'autre nature, notamment pneumococcique. Néanmoins on peut évoquer le diagnostic plus particulièrement dans certains cas.
- b. Selon le contexte nosocomial ou épidémique, les « situations à risque » : voyage, thermes, exposition à de l'eau en aérosol...
- c. Selon le tableau clinique très évocateur (1/3 des cas) : pneumonie d'allure sévère, début aigu, pas de signes ORL, pouls dissocié, atteinte bilatérale. Présence de signes extra-thoraciques : digestifs (douleur abdominale, vomissements diarrhée) ; neurologiques (troubles de conscience, céphalées, pas de syndrome méningé).
- d. Si présence de signes biologiques évocateurs : cytolyse hépatique, syndrome glomérulaire et/ou insuffisance rénale, hyponatrémie, hypophosphorémie, élévation des CPK.
- e. Échec d'un traitement préalable aux bêtalactamines actives sur le pneumocoque.
- f. Patient présentant un terrain favorisant (cancer, hémopathie).

VI – Comment confirmer le diagnostic ?

a. Quels tests et quand ? (Tableau I)

Recherche d'antigène soluble urinaire (antigénurie) – Cette technique a transformé le diagnostic des légionelloses. Ce test est rapide et est accessible à tous. Son résultat peut être rendu en moins d'une heure, voire en 15 minutes pour le test par immunochromatographie, récemment proposé. Ce test est sensible (80 % sur des urines concentrées) et très spécifique (99 %). Il est positif dès le début de la maladie (2 à 3 jours après l'apparition des signes cliniques), et le reste pendant l'évolution (variable selon les patients : 2 mois en moyenne), même après institution d'un traitement antibiotique actif sur

Legionella. Il a permis une prise en charge adaptée et précoce des légionelloses et a contribué de ce fait à la diminution de la mortalité.

Cependant il ne permet de diagnostiquer que *Legionella pneumophila* séro groupe 1 (la plus souvent en cause), au risque de méconnaître les autres légionelloses.

Culture – Elle reste la méthode de référence, permettant d'identifier exactement le type de *Legionella*. Elle nécessite des milieux de culture appropriés sa demande doit être spécifiée au laboratoire. Elle peut se faire à partir de tout prélèvement respiratoire, le meilleur étant le lavage bronchoalvéolaire (LBA). Elle est parfois lente de 3 à 10 jours. Elle peut être négativée par la prise d'antibiotique efficace sur *Legionella*. Elle a une bonne spécificité mais une mauvaise sensibilité Il faut la demander chaque fois que possible, même si l'antigénurie est positive car elle seule permettra une identification précise de la souche (utile voire indispensable en cas d'épidémie et pour identifier une source de contamination).

Sérologie – Elle ne permet qu'un diagnostic tardif voire rétrospectif. Le mieux est d'obtenir une multiplication par 4 du taux initial. Un taux unique élevé, > 1/256 peut être suffisant pour retenir le diagnostic et déclarer un patient comme cas probable mais peu sensible (10 %) précocement. Elle permet, cependant, de faire le diagnostic pour les sérogroupes autres que Lp1 et est utile dans les enquêtes épidémiologiques lors d'épidémies.

Immunofluorescence directe sur prélèvements respiratoires – C'est une technique peu utilisée car peu sensible et peu spécifique. Elle permet théoriquement un diagnostic rapide (2 à 4 heures). Elle reste positive après le début du traitement. Il existe des faux positifs. Elle ne se pratique que dans des laboratoires spécialisés.

Les tests biologiques classiques (FN, VS, Bilan biologique standard) n'ont pas d'intérêt.

Tableau I

Méthodes	Sensibilité	Spécificité	Avantages	Inconvénients
Ag soluble urinaire	56-80 % ^(*)	99 %	Rapide, + précoce + même sous TT diagn et TT précoces dimin. mortalité	L.p. 1 Cher En routine ? Risque de sous diagn des autres L
Culture	60 %	100 %	Gold standard Toutes espèces 3-5 J	Milieux spéciaux Demande spécifique Négativation rapide peu sensible ss TT
Sérologie	80 %	97-99 %	épidémiologique	Peu d'intérêt en aigu
IFD	25 %	65 %	rapide	Labos spécialisés Réactions croisées

(*) 80 % si l'on ne considère que L.p. séro groupe 1

b. Quels tests en pratique de ville ?

- i. Le traitement d'une pneumopathie en ville reste en première intention probabiliste. Un échec d'une bêtalactamine à J3 doit conduire à modifier l'antibiothérapie en remplaçant la bêtalactamine ou en ajoutant un antibiotique actif sur les germes dits atypiques et sur la légionellose en particulier.
- ii. La recherche d'antigène soluble urinaire *Legionella pneumophila* sérotype 1 ne se conçoit en ville que dans un contexte épidémique ou devant une très forte présomption clinique et un échec aux bêtalactamines qui implique souvent une hospitalisation.
- iii. Devant une pneumonie d'allure sévère, l'hospitalisation s'impose et la recherche d'une légionellose est alors la règle.

c. Avantages et dangers de la recherche exclusive de l'antigène urinaire

Ce test ne permet de diagnostiquer que *L. pneumophila* sérotype 1, il existe donc des faux négatifs qui peuvent faire écarter à tort un diagnostic de légionellose. Il ne permet pas de confirmer une épidémie par comparaison des souches entre malades et environnement. Cependant il est très rapide contrairement à la culture. Il doit être systématique à l'hôpital devant tout signe respiratoire apparaissant en cours d'hospitalisation et absent à l'admission.

Définition d'un cas de pneumonie à Légionelle (d'après la fiche de notification en vigueur) :

En plus des signes cliniques et/ou radiologiques :

- **Cas confirmé :**
 - soit culture ou IF directe
 - soit antigénurie
 - soit multiplication par 4 du taux d'anticorps
- **Cas probable :** titre unique élevé d'anticorps ≥ 256

Définition de cas groupés de légionellose

- *Au moins deux cas, survenus dans un intervalle de temps inférieur à 6 mois, chez des personnes ayant fréquenté un même lieu d'exposition.*
- *Si l'intervalle de temps entre les cas est supérieur à 6 mois, on parlera de cas liés qui ont une importance épidémiologique moindre que les cas groupés.*

Définition d'un cas nosocomial de légionellose :

- **Cas certain :** patient qui a séjourné dans l'établissement pendant les 10 jours avant le début des signes cliniques
- **Cas probable :** patient qui a séjourné dans l'établissement au moins un jour pendant les 8 jours précédant l'apparition des signes cliniques

Tout cas nosocomial de légionellose doit faire l'objet en plus de la DO d'un signalement externe à la DDASS et au CCLIN.

VII – Quels sont les antibiotiques « utilisables » ou « actifs » ?

L'érythromycine est l'antibiotique historique de référence depuis l'épidémie de Philadelphie en 1976. Depuis lors plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques actifs ont été mis à disposition.

De nombreuses publications attestent de l'activité *in vitro* sur *Legionella pneumophila* des macrolides type roxithromycine (Rulid®) et clarithromycine (Zeclar®), azalide type azithromycine (Zithromax®), quinolones (y compris celles avec activité *in vitro* sur le pneumocoque), kétolide représenté par la télithromycine (Ketek®), et rifampicine. Les macrolides, azalides et quinolones se concentrent fortement au niveau des voies respiratoires basses. Les concentrations de ces antibiotiques sont très élevées en intracellulaire (en particulier pour l'azithromycine). Toutes les études sur des modèles cellulaires (macrophages alvéolaires humains en particulier) confirment l'efficacité intracellulaire bactéricide. L'activité des quinolones et de l'azithromycine, équivalente entre elles, est supérieure à celle de l'érythromycine. Quinolones et azithromycine exercent un effet post-antibiotique. Les modèles animaux permettent de conclure à la supériorité de l'azithromycine sur l'érythromycine et la clarithromycine et à l'équivalence entre télithromycine et érythromycine. Il y a une équivalence d'efficacité entre l'azithromycine et certaines quinolones (lévofloxacine). Il n'existe pas de données disponibles pour la moxifloxacine. Les données cliniques pèchent par leur nombre et leur qualité insuffisantes (études historiques anciennes, études rétrospectives ou de cohortes limitées ; analyse de patients inclus dans des protocoles avec des biais majeurs de sélection). Des publications rapportent des succès significatifs avec l'azithromycine, l'ofloxacine, la ciprofloxacine, la lévofloxacine.

On peut conclure d'après l'ensemble de ces données que :

- Les bêtalactamines sont totalement inactives ;
- l'érythromycine n'est plus l'antibiotique de choix
- la télithromycine ne fait pas mieux que l'érythromycine ;
- l'azithromycine s'avère particulièrement active dans cette indication mais n'a pas l'AMM en France ;
- les quinolones sont supérieures à l'érythromycine et aux macrolides en général (sauf l'azithromycine).

VIII – Quelles sont les modalités du traitement probabiliste ?

Les recommandations s'appliquent habituellement au traitement des pneumonies aiguës communautaires (PAC).

Les recommandations de l'AFSSAPS sont résumées sur la figure 1 et le tableau II. Le choix thérapeutique dépend de la sévérité de la maladie et du terrain (troubles hépatiques, digestifs, interférences médicamenteuses). Les voies d'administration injectable ou orale peuvent être utilisées, le choix dépendant de la gravité de la pathologie. L'existence de troubles digestifs même mineurs invite à recourir à la voie injectable. Les doses peuvent varier en fonction de la gravité de la légionellose et de la pathologie sous-jacente.

L'AFSSAPS recommande en cas de forme commune la monothérapie : soit un macrolide (clarithromycine ; dirithromycine ; josamycine ; roxithromycine ; spiramycine), soit une quinolone (ciprofloxacine ; lévofloxacine ; ofloxacine). La rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie. En cas de forme sévère ou chez un hôte immunodéprimé, l'AFSSAPS recommande d'associer par voie IV deux antibiotiques parmi les suivants :

macrolide (spiramycine, à défaut érythromycine) ; quinolone (ciprofloxacine ; lévofloxacine ; ofloxacine) ; rifampicine.

La durée de traitement est classiquement de 14 à 21 jours chez l'immunocompétent. Elle peut être allongée à 30 jours chez l'immunodéprimé ou dans les formes sévères.

Figure 1 – Antibiothérapie des légionelloses : Recommandations de l'AFSSAPS

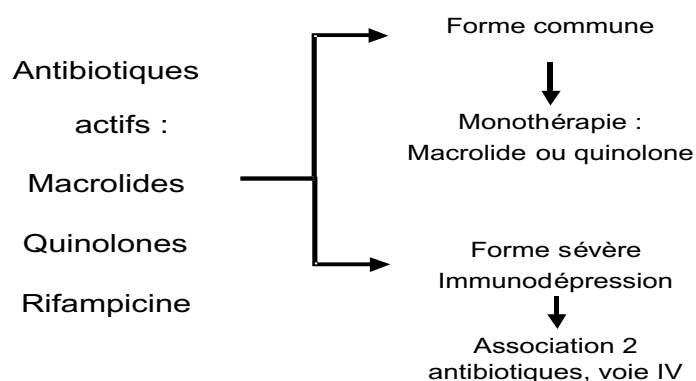


Tableau II – Antibiothérapie des légionelloses d'après les recommandations de l'AFSSAPS

Gravité/terrain	Choix antibiotique																						
Forme commune Gravité légère à modérée	<ul style="list-style-type: none"> Macrolide : érythromycine, clarithromycine, dirithromycine, josamycine, roxithromycine, spiramycine. Fluoroquinolone : ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine. 																						
Forme sévère Gravité élevée et/ou immunodépression	Association éventuelle de 2 antibiotiques au sein des 3 types de molécules suivantes : <ul style="list-style-type: none"> érythromycine, spiramycine (IV) fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, ofloxacine) rifampicine 																						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Principes actifs</th> <th>Posologie quotidienne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>érythromycine</td> <td>IV : 1 g 3 à 4 fois PO : 1 g 3 fois</td> </tr> <tr> <td>clarithromycine</td> <td>PO : 500 mg 2 fois</td> </tr> <tr> <td>dirithromycine</td> <td>PO : 500 mg en une prise</td> </tr> <tr> <td>josamycine</td> <td>PO : 1 g 2 fois</td> </tr> <tr> <td>roxithromycine</td> <td>PO : 150 mg 2 fois</td> </tr> <tr> <td>spiramycine</td> <td>IV : 1.5 M UI 3 fois PO : 6 à 9 M UI en 2 ou 3 prises</td> </tr> <tr> <td>ciprofloxacine</td> <td>IV : 400 mg 2 à 3 fois PO : 500 à 750 mg 2 fois</td> </tr> <tr> <td>lévofloxacine</td> <td>IV ou PO : 500 mg ou 1 g une fois</td> </tr> <tr> <td>ofloxacine</td> <td>IV ou PO : 400 à 800 mg en 2 à 3 prises</td> </tr> <tr> <td>rifampicine</td> <td>IV ou PO : 20 à 30 mg/kg en 2 prises</td> </tr> </tbody> </table>	Principes actifs	Posologie quotidienne	érythromycine	IV : 1 g 3 à 4 fois PO : 1 g 3 fois	clarithromycine	PO : 500 mg 2 fois	dirithromycine	PO : 500 mg en une prise	josamycine	PO : 1 g 2 fois	roxithromycine	PO : 150 mg 2 fois	spiramycine	IV : 1.5 M UI 3 fois PO : 6 à 9 M UI en 2 ou 3 prises	ciprofloxacine	IV : 400 mg 2 à 3 fois PO : 500 à 750 mg 2 fois	lévofloxacine	IV ou PO : 500 mg ou 1 g une fois	ofloxacine	IV ou PO : 400 à 800 mg en 2 à 3 prises	rifampicine	IV ou PO : 20 à 30 mg/kg en 2 prises
Principes actifs	Posologie quotidienne																						
érythromycine	IV : 1 g 3 à 4 fois PO : 1 g 3 fois																						
clarithromycine	PO : 500 mg 2 fois																						
dirithromycine	PO : 500 mg en une prise																						
josamycine	PO : 1 g 2 fois																						
roxithromycine	PO : 150 mg 2 fois																						
spiramycine	IV : 1.5 M UI 3 fois PO : 6 à 9 M UI en 2 ou 3 prises																						
ciprofloxacine	IV : 400 mg 2 à 3 fois PO : 500 à 750 mg 2 fois																						
lévofloxacine	IV ou PO : 500 mg ou 1 g une fois																						
ofloxacine	IV ou PO : 400 à 800 mg en 2 à 3 prises																						
rifampicine	IV ou PO : 20 à 30 mg/kg en 2 prises																						

D'après AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/legion.pdf>

IX – Quelles sont les mesures de prévention à prendre au domicile et en collectivité ?

a. *Au domicile* : un détartrage annuel des robinets, pommeaux de douches par trempage dans du vinaigre blanc

b. *Dans les établissements de santé*, la prévention repose sur la maintenance et le contrôle régulier des réseaux d'eau (Circulaire du 22 avril 2002) :

- i. nettoyage pour éliminer le tartre, suppression des boucles et bras morts
- ii. température suffisante (60 °C à la production, 50 °C aux points d'usage)
- iii. taux de chlore suffisant (1-1,5 ppm)
- iv. les contrôles bactériologiques doivent révéler un taux $< 10^3$ UFC/L dans tous les services sauf ceux hébergeant des patients à haut risque (immunodépression sévère après transplantation, corticothérapie prolongée ou à haute dose) où le seuil doit être < 50 UFC/L qui est le seuil de détection de la méthode bactériologique (par filtration, seule méthode de référence devant être utilisée).

c. *Les propriétaires de tours aéro-réfrigérantes* doivent également nettoyer régulièrement ces tours et les contrôler : ici, le seuil d'alerte et d'intervention est $\geq 10^3$ UFC/L et le seuil d'arrêt immédiat des tours est $\geq 10^5$ UFC/L.

Quand les contrôles sont positifs il convient de désinfecter le réseau ; trois types de traitement sont possibles : chloration continue avec 2 ppm, choc chloré ou choc thermique.

Lors d'un cas nosocomial, il convient :

- d'interdire l'usage de tous les points d'eau du service jusqu'à ce que les taux soient redevenus normaux
- de surveiller tous les patients hospitalisés et ayant été exposés au même risque, afin de les traiter rapidement si nécessaire
- d'administrer une antibioprofylaxie avec un macrolide aux sujets à risque en cas de suspicion d'épidémie

Les légionelles sont des bactéries normalement présentes dans l'eau et il est donc impossible de les éradiquer complètement. La seule garantie serait une filtration terminale de tous les points d'usage.

Il est formellement interdit dans un établissement de santé d'utiliser de l'eau de réseau soit pour l'humidification de l'oxygénothérapie soit pour la reconstitution des aérosols.

Il est fortement recommandé de purger le circuit d'eau de temps en temps lorsqu'il y a fermeture de lits.

Le taux de légionelles dans le réseau d'un hôpital est un indicateur de qualité de la structure et il fait partie de l'aquavigilance. Le CLIN doit s'efforcer de mettre en place et de faire appliquer les procédures pour éviter le risque Légionelle.

X – Quels sont les textes réglementaires ?

Sites :

- Recommandations, circulaires : <http://www.sante.gouv.fr>

Textes :

- Avis du 16 avril 1999 du CSHPF sur la place de l'antibioprophylaxie dans la prévention des légionelloses nosocomiales
- Circulaire DHOS-DGS n° 2001/383 du 30 juillet 2001 relative au signalement des infections nosocomiales et à l'information des patients en matière d'infection nosocomiale dans les établissements de santé
- Circulaire DGS-DHOS n° 2002/243 du 22 avril 2002 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les établissements de santé
- Circulaire DGS-DHOS n° 2003/306 du 26 juin 2003 relative à la prévention du risque lié aux légionelles dans les tours aéro-réfrigérantes des établissements de santé
- Circulaire interministérielle DGS/DPPR du 6 août 2004 relative à la prévention du risque sanitaire lié aux légionelles dû aux tours aéro-réfrigérantes humides
- Circulaire DHOS/E4/E2/DGAS/2C/DGS/7A n° 377 du 3 août 2004 relative aux matériels de prévention et de lutte contre les fortes chaleurs dans les établissements de santé et les établissements d'hébergement pour personnes âgées
- Circulaire DGS n° 2002/273 du 2 mai 2002 relative à la diffusion du rapport du Conseil Supérieur d'hygiène publique de France relatif à la gestion du risque lié aux légionelles.
- Gestion du risque lié aux légionelles ; rapport du CSHPF (novembre 2001)
- Guide des bonnes pratiques : *Legionella* et tours aéro-réfrigérantes (juin 2001)

XI – Repères bibliographiques

Sites :

- Épidémiologie : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/legionellose/default.htm>
<http://www.eurosurveillance.org>
- Legionella : <http://www.microbes-edu.org/professionnel/prof.html>
- Recommandations AFSSAPS : <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/10/legion.pdf>

Textes :

- BEH n° 30-31/2002 : numéro spécial consacré à la légionellose : <http://www.invs.sante.fr/beh/>
- Guide : gestion du risque lié aux légionelles, CSHPF, novembre 2001

Source : Ce texte a été réalisé conjointement par la Société de pneumologie de langue française (SPLF), la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Centre national de référence sur les Légionelles. Ont participé à la rédaction :

- D. Benhamou
- J.-P. Bru
- C. Chidiac
- J. Etienne
- P. Léophonte
- N. Marty
- R. Poirier
- R.-M. Rouquet

État des connaissances : août 2004