



Hôpitaux de Lyon



PROCOLE D'ETUDE SUR LES FACTEURS PRONOSTIQUES ASSOCIES À LA MORTALITE DE LA LEGIONELLOSE EN FRANCE

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Collège des Professeurs de Maladies Infectieuses et Tropicales

En partenariat avec

Département d'Hygiène, Epidémiologie et Prévention - Hôpital Edouard Herriot (Lyon)
Centre National de Référence des légionelles
Institut de Veille Sanitaire

Société de Réanimation de Langue Française
Société de Pneumologie de Langue Française

Investigateur Principal

Pr Christian Chidiac (Hôpital de la Croix Rousse, Lyon)

Investigateurs associés

Pr Philippe Vanhems (Hôpital Edouard Herriot, Lyon)

Pr Jérôme Etienne (Hôpital Edouard Herriot, Lyon)

Dr Didier Che (Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice)

Comité de Pilotage : JP Bédos, C Brun-Buisson, P Chavanet, C Chidiac, C Campese, D Che, JC Desenclos, J Etienne, S Jarraud, P Léophonte, G Potel, RM Rouquet, M Roussel-Delvallez, R Poirier, JP Sollet, P Vanhems, P Weinbreck.

Introduction

Depuis le renforcement de la surveillance en 1997, le nombre de cas de légionellose déclarés ne cesse d'augmenter. Entre 2000 et 2004 le nombre de cas a été multiplié par deux, passant de 610 à 1202 cas de légionellose. Ceci reflète les efforts entrepris pour améliorer le diagnostic des cas et l'importante mobilisation des déclarants.

Les connaissances sur l'histoire clinique de cette infection, la fréquence des formes graves, la létalité et les séquelles ainsi que leurs déterminants sont peu documentés. Notamment, les rôles joués par les facteurs de l'hôte (pathologies sous-jacentes, étiologie mixte...), le délai du diagnostic et de la mise sous traitement efficace, des schémas thérapeutiques utilisés ou la génétique des souches isolées sont peu connus.

Dans ce contexte, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) en collaboration avec la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), la Société de Pneumonie de Langue Française (SPLF) et le Centre National de Référence des Légionelles (CNR) réalisent une étude nationale, afin d'identifier les facteurs pronostiques associés à la mortalité liée à la Légionellose.

Cette étude a comme objectifs principaux d'explorer ces différents points, ainsi que d'établir un suivi de cohorte pour décrire les séquelles à long terme et l'impact de la légionellose sur la qualité de vie.

Méthodes :

Dans cette étude nous allons inclure prospectivement toute personne ayant un diagnostic clinique et radiologique de pneumonie à *Legionella pneumophila* séro-groupe 1, hospitalisés en France métropolitaine au cours d'une l'année calendaire. Le patient, ou sa famille lorsque celui-ci ne peut répondre, aura à donner son accord de participation après avoir été informé des objectifs et modalités de l'étude. Les informations recueillies seront de nature démographiques, cliniques, radiologiques, biologiques et thérapeutiques. Un questionnaire de qualité de vie sera aussi proposé. Un suivi à 3 mois, 6 mois et tous les ans pendant 5 ans est prévu afin de décrire le pronostic et les éventuelles complications à distance.

Les données recueillies seront saisies sous Epi info avec un numéro d'ordre sur un ordinateur sécurisé. L'ensemble de données fera l'objet du traitement statistique approprié.

Résultats attendus :

Cette étude nous permettra de connaître le statut vital du patient, l'apparition de pathologies inexistantes auparavant, l'aggravation de pathologies pré-existantes, ainsi que des données sur sa qualité de vie. Les résultats de cette étude nous permettront également de faire des propositions pour améliorer la prise en charge médicale et thérapeutique des patients afin de réduire la létalité liée à la légionellose.

Cette étude a été recommandée dans le cadre du « Plan d'action de prévention des légionelloses » mis en place par les Ministères de la Santé et de la protection sociale et de l'Ecologie et du développement durable.

1.	Contexte général	4
2.	Justification de l'étude	4
2.1	Fréquence de la légionellose en France	4
2.2	Mortalité-morbidité	4
2.3	Etiologie mixte	5
2.4	Antibiothérapie optimale.....	6
2.5	Facteurs de virulence	6
2.6	Qualité de vie.....	7
2.7	Justification de l'étude	7
3.	Objectifs	8
3.1	Objectifs principaux	8
3.2	Objectifs secondaires	8
4.	Résultats attendus.....	8
5.	Méthodes	8
5.1	Schéma d'étude	8
5.2	Population	8
5.3	Définition de cas.....	8
5.4	Modalités de recrutement des cas	9
5.5	Recueil de données médicales et personnelles	9
5.6	Monitoring de l'étude	10
5.7	Réalisation des questionnaires.....	10
5.8	Suivi des patients.....	11
5.9	Analyse statistique	11
5.10	Nombre de cas nécessaire et durée de l'étude.....	12
5.11	Aspects éthiques et légaux	12
6.	Plan de travail	12
6.1	Organisation et suivi de l'étude	12
6.2	Calendrier prévisionnel	13
6.3	Moyens nécessaires.....	13
6.4	Publication	13

1. Contexte général

La découverte des légionelloses date du mois de juillet 1976 lorsqu'une épidémie de pneumonies aiguës frappa un groupe de vétérans de l'American Legion, réunis pour leur congrès annuel à Philadelphie. Sur les 4400 participants, 182 personnes furent touchées par la maladie et 29 décédèrent. L'agent causal fut identifié environ 6 mois plus tard et reçu le nom de *Legionella pneumophila* (1).

Les *Legionella* sont à l'origine de deux types de maladies humaines : la maladie des légionnaires et la fièvre de Pontiac. Ces deux affections sont initialement caractérisées par une asthénie, une fièvre élevée, des myalgies et des céphalées. La fièvre de Pontiac a une allure de syndrome grippal, ne s'accompagne pas de pneumonie et ne met pas le pronostic vital en jeu. La guérison est habituellement spontanée en 2 à 5 jours. La maladie des légionnaires se caractérise surtout par des manifestations pulmonaires aiguës. Cette infection peut entraîner une insuffisance respiratoire et des manifestations extra-pulmonaires (endocardite, abcès rénaux...) (2).

Dans ce protocole, "légionellose" correspondra à la maladie des légionnaires.

2. Justification de l'étude

2.1 Fréquence de la légionellose en France

En France, les données issues de la déclaration obligatoire en 2004 font état de 1202 cas de légionellose déclarés (3).

La légionellose est une cause non rare de pneumonie communautaire, plus fréquente chez les patients hospitalisés ayant une forme sévère de pneumonie, et dont la mortalité peut être importante.

La fréquence de *L. pneumophila* au sein des agents étiologiques des pneumonies communautaires est diversement appréciée, allant de 0.5% à 10% (4-8).

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 (9;10).

2.2 Mortalité-morbidité

En France, les données issues de la déclaration obligatoire en 2004 font état de 138 décès sur 1013 cas documentés, soit une létalité de 14% (3), compatible avec les données de la littérature (11).

La mortalité de la légionellose est très variable, et peut atteindre 80% (12). Elle est évaluée au cours d'une épidémie nosocomiale chez des patients immunodéprimés traités par érythromycine à 24%(13). Elle atteint 33% chez des patients de réanimation (14). Ces données parcellaires, provenant d'études rétrospectives, ou de courtes séries, parfois avec un biais de recrutement, méritent d'être précisées par une étude prospective valide.

Les études françaises et internationales réalisées ont par ailleurs permis de mettre en évidence que le recours à une ventilation assistée, l'allongement du délai de mise sous traitement efficace, l'acquisition nosocomiale de la maladie ou une pathologie rénale étaient associés à une plus forte létalité (14-20) (tableau 1). Cependant, ces études étaient réalisées sur de petits effectifs et concernaient pour certaines des patients sévères et aucune étude prospective n'a encore été réalisée en France à l'échelle nationale.

Tableau 1 Etudes publiées sur les facteurs de risque associés à la létalité de la légionellose

Auteur	référence	Caractéristiques des patients	Méthodologie	Nombre de sujets inclus	Facteurs de risque associés à la létalité
--------	-----------	-------------------------------	--------------	-------------------------	---

Gacouin A	Intens Care Med 2002 Jun ;28(6) :686-91	Patient admis en service de réanimation	rétrospective	43	Saps II>46 Durée des symptômes avant admission en réanimation > 5 jours Délai de mise sous fluoroquinolones en réanimation > 8h
Lettinga KD	Emerg Infect Dis 2002 ;8(12) :1448-54	Patient hospitalisés	prospective	141 (dont 21 cas probables)	Tabac Infiltrats bilatéraux Délai de mise sous traitement adapté > 24h
Tkatch LS	Clin Infect Dis 1998 ;27(6):1479-86	Patients hospitalisés	rétrospective	40	Acquisition nosocomiale Intubation Abscess pulmonaire Effusion pleurale
Pedro-Botet ML	Clin Infect Dis 1998 ;26(1) :14-9	Patients immunodéprimés	rétrospective (pas de régression)	78	Insuffisance rénale Syndrome de choc, Recours à la ventilation assistée
Ei Ebiary M	Am J Resp Crit Care Med 1997 ;156(5) :1467-72	Patient admis en service de réanimation	prospective	84	Apache II à l'admission >15 Natremie <= 136
Heath CH	Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15(4):286-90	Patients hospitalisés (confirmation sérologique)		39	Délai signes-hospitalisation

Une analyse exploratoire des données issues de la déclaration obligatoire sur la période 2002-2004 a également mis en évidence certains facteurs associés à la létalité (données non publiées) : l'acquisition nosocomiale de la maladie, une pathologie sous jacente (rénale, ou hémopathie), ainsi que des facteurs liés à l'âge (vie en institution). Cette analyse, réalisée à partir de données recueillies dans un but différent de celui de l'étude, comporte de nombreux biais méthodologiques, mais les résultats sont cependant cohérents avec les données de la littérature et confirment l'intérêt d'une étude prospective dont la méthodologie est adaptée aux objectifs.

Mortensen a comparé la mortalité à long terme des patients hospitalisés pour pneumonie aigüe communautaire, toutes étiologies microbiennes confondues, à des patients témoins, en fonction du score de gravité selon Fine ; ce score de gravité (de I à V) est significativement corrélé à une réduction de la survie à long terme (log-rank test), qui est à cinq ans de 94.4% pour le score I et 21.6% pour le score V (21).

Enfin, les données de la littérature sont très pauvres quant à la morbidité associée à la légionellose et aux séquelles à court / moyen terme (22-25).

2.3 Etiologie mixte

Selon certains auteurs, il existerait des pneumonies communautaires d'étiologie bactérienne mixte (26-29).

Plusieurs travaux récents témoignent d'une mortalité moindre des pneumonies bactériémiques à *S. pneumoniae* lorsqu'un macrolide est ajouté à une bétalactamine. Il s'agit de travaux rétrospectifs, non indemnes de critiques méthodologiques, mais une des explications aux observations recueillies seraient l'existence d'étiologies mixtes (30). Au total, il serait intéressant de documenter de manière prospective cet aspect : en particulier, la découverte d'une antigénurie positive ne doit pas dispenser, dans l'étude proposée, la réalisation des prélèvements habituels respiratoires et hémocultures permettant de rechercher les pathogènes associées à *L. pneumophila*.

2.4 Antibiothérapie optimale

L'antibiothérapie optimale de la légionellose demeure controversée en 2005.

Macrolides ou quinolones ?

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 (1). Cependant, les données provenant des études *in vitro*, l'existence d'un effet post-antibiotique des quinolones (31), les données provenant de l'expérimentation animales (10), et certaines données cliniques certes parcellaires, peuvent laisser penser que les quinolones et en particulier la lévofloxacine seraient plus efficaces. Seule l'azithromycine aurait une efficacité égale aux quinolones. Les données cliniques sont en effet parcellaires et limitées. Les molécules les mieux documentées au plan clinique sont l'azithromycine (7;32) et la lévofloxacine (33-35).

Monothérapie ou bithérapie ?

Les données obtenues *in vitro*, ou sur modèles animaux ne permettent pas de conclusion sur l'intérêt d'une bithérapie. Cependant, il existe des variations importantes dans les habitudes des prescripteurs. Ainsi dans l'étude récente publiée suite à l'épidémie de Murcia (Espagne), la majorité des patients sont traités en monothérapie. Les bithérapies associent macrolide et rifampicine, quinolone et rifampicine (35). A l'inverse, l'étude rétrospective réalisée en France rapporte une fréquence élevée de bithérapie associant macrolide et quinolones, soit 46% des patients (Chidiac C ECC RICAI, Paris, December 1-3, 2004 - 302/680).

Bien que n'étant pas un essai thérapeutique comparatif avec groupe de référence, le recueil de données prospectives devrait permettre : de décrire fidèlement les habitudes des prescripteurs en France et d'évaluer a minima la relation entre les types de traitements antibiotiques, ainsi que leurs modalités d'administration, et la mortalité de la légionellose.

2.5 Facteurs de virulence

Les facteurs de virulence de la bactérie sont des éléments indispensables à prendre en compte. Les souches *Legionella pneumophila* sérogroupe 1 sont associées à la grande majorité des cas de légionellose.

- Ces souches sont caractérisées par leur profil de restriction de l'ADN génomique obtenu par électrophorèse en champ pulsé (PFGE) et par leur Sequence Type (profil déterminé par la méthode de « Sequence Based Typing » correspondant à l'analyse des séquences de 6 gènes du métabolisme de base) (36;37). L'analyse des souches de légionelles a permis de caractériser trois types de souches :
 - les souches sporadiques responsables de cas isolés et caractérisés par des pulsotypes uniques. Ces souches représentent plus de 90% des cas,
 - les souches épidémiques responsables de cas épidémiologiquement reliés et caractérisées par un pulsotype particulier,
 - les souches endémiques responsables de cas de légionellose non reliés épidémiologiquement mais dus à des souches au pulsotype identique. Deux souches endémiques ont été identifiées en France et sont disséminées dans tout le territoire Français et dans certains pays européens ; la souche Paris responsable d'environ 10 % des cas de légionellose en France par culture et la souche Lorraine qui semble émerger depuis 2004.

Un des objectifs de cette étude sera de déterminer s'il existe une relation entre le caractère épidémique et endémique des souches et les facteurs de risques associés à la gravité et à l'évolution de la maladie.

- Les souches *L. pneumophila* sérogroupe 1 pourront être sous typées à l'aide d'anticorps monoclonaux appelés Mabs 3/1 (38). Parmi les souches Lp1, un sous groupe monoclonal décrit par des études épidémiologiques comme associé à la virulence, présente un épitope reconnu

par les anticorps monoclonaux Mabs 3/1. Ces souches sont plutôt responsables de cas communautaires et reliés au voyage que de cas nosocomiaux. La plupart des souches Lp1 isolées de l'environnement ne sont pas reconnues par ces anticorps monoclonaux.

Un des objectifs de cette étude sera de déterminer s'il existe une relation entre ce sous groupe monoclonal de souches Lp1 et les facteurs de risque associés à la gravité et à l'évolution de la maladie.

- Actuellement, aucun déterminant génétique n'a été identifié permettant de différencier parmi les *L. pneumophila* séro groupe 1 les souches les plus virulentes des autres souches. Un des objectifs de l'étude sera de déterminer la carte d'identité génomique de chaque souche isolée de patients inclus dans l'étude à l'aide de puce à ADN et de rechercher une éventuelle relation entre les caractéristiques de ces souches et l'évolution de la maladie.

Cette puce à ADN « biodiversité *Legionella* » mise au point pour l'analyse génomique d'un grand nombre de souches de *Legionella* (collaboration avec la Génopole Pasteur et le CNR de Lyon) permet d'étudier la présence de 1388 gènes. Ces marqueurs correspondent à tous les gènes variables identifiés entre les trois souches *L. pneumophila* séro groupe 1 séquencées (souche Paris, Lens et Philadelphia), et à des gènes conservés mais présentant un lien fonctionnel avec la virulence de *L. pneumophila* (39).

2.6 Qualité de vie

Très peu d'étude ont été réalisées permettant de documenter les séquelles à long terme et l'impact de l'épisode de légionellose sur la qualité de vie (22). Il est donc important que chaque cas puisse faire l'objet d'un suivi régulier qui documente : le statut vital, l'aggravation de pathologies préexistantes ou l'apparition de pathologies. Enfin, les mesures d'impact de l'épisode de légionellose sur la qualité de vie devront être évaluées au cours du suivi. Pour cela, il est proposé qu'un suivi régulier à 3 mois, 6 mois et tous les ans pendant 5 ans après la date du diagnostic soit réalisé à l'aide du questionnaire généraliste SF36 (Medical Outcome Short Form Health Survey) et d'un auto-questionnaire envoyés au patient.

2.7 Justification de l'étude

Les connaissances sur l'histoire clinique de l'infection, la fréquence des formes graves, la létalité et les séquelles ainsi que leurs déterminants sont parcellaires. Notamment, le rôle des facteurs d'hôtes (pathologies sous-jacentes, étiologie mixte, bilan biologique d'entrée...), du délai au diagnostic et à la mise sous un traitement efficace, des schémas thérapeutiques utilisés (mono ou bithérapie, macrolides ou quinolones, posologies...) ou des profils génétiques des souches isolées sont très peu documentés à ce jour.

Au total et pour améliorer les connaissances sur l'histoire de la maladie, la fréquence des formes graves et les déterminants liés à la létalité, il est important de réaliser une étude prospective à l'échelle nationale dont la méthodologie aura été validée. Cette étude devra nécessairement associer les cliniciens, les microbiologistes et les épidémiologistes impliqués par la prise en charge des patients et la surveillance de la maladie.

Les études ayant été publiées jusqu'à présent n'ont été réalisées que sur de petits effectifs (<150). Au regard du système de surveillance de la légionellose en France et du nombre de cas déclarés chaque année (>1000 depuis 2002), il paraît pertinent qu'une telle étude soit réalisée en France. L'inclusion probable d'un nombre important de cas permettra d'affiner les résultats des études antérieures et d'identifier de nouveaux facteurs de risque. Par ailleurs, et d'autant plus que le nombre de cas inclus sera important, des analyses par sous groupe seront réalisées.

Par ailleurs, les résultats de cette étude permettront de faire des propositions pour améliorer la prise en charge des patients afin de réduire la létalité liée à la légionellose.

Enfin, cette étude a été recommandée dans le cadre du « Plan d'action de prévention des légionelloses » mis en place par les Ministères de la Santé et de la protection sociale et de l'Ecologie et du développement durable.

3. Objectifs

3.1 Objectifs principaux

- Identifier les facteurs pronostiques associés à la létalité de la légionellose, en distinguant les facteurs liés à l'hôte, à sa prise en charge et les facteurs liés à la bactérie,
- Etablir un suivi de cohorte pour documenter les séquelles à long terme et l'impact de la légionellose sur la qualité de vie

3.2 Objectifs secondaires

- Caractériser les formes graves de légionellose,
- Documenter les co-infections,
- Faire l'état des lieux des pratiques de prise en charge de la légionellose en France, en termes de délai diagnostic, délai de mise sous traitement et schémas thérapeutiques utilisés [(antibiothérapie, traitements médicamenteux associés, traitements physiques associés, (...)],

4. Résultats attendus

Les résultats de cette étude permettront :

- d'améliorer les connaissances sur l'histoire de la maladie, et notamment sur la fréquence des formes graves, les co-infections, les séquelles à long terme et l'impact de l'épisode de légionellose sur la qualité de vie,
- de décrire les pratiques diagnostiques, thérapeutiques et de prise en charge des malades,
- d'identifier des facteurs de virulence des souches,
- de déterminer les facteurs associés à la létalité de la légionellose.

Les résultats permettront ainsi de faire des propositions pour améliorer la prise en charge médicale et thérapeutique des patients afin de réduire la mortalité de la légionellose.

5. Méthodes

5.1 Schéma d'étude

Cohorte prospective multicentrique nationale de patients recrutés au niveau des services cliniques (Centres Hospitaliers, cliniques...) et suivis depuis la date de diagnostic jusqu'à 5 ans après cette date.

5.2 Population

Population d'étude : les cas de légionellose à *Legionella pneumophila* séro groupe 1, hospitalisés en France métropolitaine au cours d'une année calendaire.

5.3 Définition de cas

Critères d'inclusion

Un cas est défini comme toute personne ayant un diagnostic clinique et radiologique de pneumonie aiguë et un diagnostic microbiologique de légionellose à *L. pneumophila* sg 1 reposant sur au moins un des critères biologiques suivants :

- isolement de *Legionella* dans un prélèvement clinique (respiratoire ou hémoculture),
- immunofluorescence directe positive,
- présence d'antigène soluble urinaire,
- augmentation du titre d'anticorps (x 4) avec un deuxième titre minimum de 128.

Ne seront inclus dans l'étude que les patients ayant été hospitalisés.

Critère d'exclusion

Les cas probables (titre unique élevé ≥ 256) ne seront pas inclus dans l'étude ainsi que les cas autres que *L. pneumophila* séro groupe 1. Ce choix est motivé par le fait que le faible nombre de cas à *Legionella* d'autres espèces ou serogroupes rendrait difficile l'analyse stratifiée par sous groupe (en France en 2004, 90% des cas étaient dus à *Legionella pneumophila* serogroupe 1).

Les cas n'ayant pas été hospitalisés ne seront pas inclus dans l'étude.

Décès : sera considéré décédé tout cas de légionellose décédé dans le mois qui suit la date du diagnostic de légionellose.

5.4 Modalités de recrutement des cas

Les cliniciens auront au préalable été informés de cette étude et de son déroulement par les sociétés savantes et investigateurs participants. Par ailleurs, l'ensemble des documents (protocole, questionnaire initial, fiche de suivi et lettre d'information au patient) seront téléchargeable sur les sites des sociétés savantes participantes.

SPILF : www.infectiologie.com
CNR : <http://dm3.univ-lyon1.fr/legio/LEGIONELLES0.htm>
SPLF : www.splf.org
SRLF : www.srlf.org
Hospices : www.chu-lyon.fr

Les cas seront recrutés par les cliniciens prenant en charge le patient au moment du diagnostic. Les cas devront répondre à la définition de cas établie. Si le clinicien n'a pas connaissance de l'étude, il doit transmettre la Déclaration Obligatoire (DO) à la DDASS et sera sollicité par le moniteur de l'étude pour l'inclusion du patient.

5.5 Recueil de données médicales et personnelles

Le questionnaire initial (voir infra) est à compléter en complément de la fiche de Déclaration Obligatoire. La fiche de DO doit être faite dès que le diagnostic de légionellose est suspecté (voir définition de cas probable) ou confirmé (voir définition de cas confirmé) et transmise à la DDASS sans délai. Une fois complété, le questionnaire doit être adressé à :

*Département d'Hygiène, Epidémiologie et Prévention
A l'attention du Professeur Philippe Vanhems
Bâtiment 1 - Hôpital Edouard Herriot
5, place d'Arsonval
69437 LYON Cedex 03*

Lors du transfert du patient, au sein de l'hôpital ou entre hôpitaux, le questionnaire initial doit être joint au dossier médical, et le clinicien recevant le patient doit être informé de l'inclusion de celui-ci dans l'étude, afin de garantir le suivi du recueil d'information.

Le service d'origine doit quoiqu'il en soit conserver un exemplaire du questionnaire initial avant le transfert du patient.

Lors de son hospitalisation, le patient doit recevoir une information écrite quant aux objectifs de l'étude, aux modalités de recueil de l'information et à l'accès aux données le concernant. Le patient, ou sa famille lorsque celui-ci ne peut répondre, doit donner son accord pour participer à cette étude.

Un dossier d'enquête est par ailleurs remis à chaque patient (ou famille) incluant :

- une lettre d'information sur l'étude,
- les coordonnées de la personne auprès de qui la demande d'accès aux données doit être formulée,
- une fiche de consentement.

5.6 Suivi de l'étude

Un moniteur d'étude à mi temps pendant 18 mois sera chargé du suivi de l'étude et des liens avec les cliniciens, le CNR, et l'InVS.

Les déclarations obligatoires sont reçues par les DDASS puis transmises à l'InVS. Dès qu'une déclaration obligatoire est reçue à l'InVS, l'InVS en transmet une copie au moniteur de l'étude.

Le moniteur est ensuite chargé de contacter le clinicien déclarant pour discuter de l'inclusion du patient. Le moniteur transmet le questionnaire initial au clinicien déclarant, ainsi que le dossier d'enquête pour qu'il puisse faire l'information du patient, son inclusion et remplir le questionnaire initial.

Une fois les patients inclus, le moniteur est chargé du suivi de chaque dossier : réception et validation des questionnaires puis saisie des informations.

Pour rappel, les documents peuvent être directement téléchargés par les cliniciens sur les sites des sociétés savantes.

Au terme du recrutement des cas, le moniteur d'étude devra organiser les relances des patients, ou de leurs médecins traitants, afin de recueillir l'information annuellement sur le devenir des patients pendant les 5 années qui suivent leur diagnostic. Il est prévu que les patients remplissent les premières fiches de suivi au plus tard dans les 3 mois qui suivent le diagnostic puis 6 mois après la date de diagnostic, et tous les ans pendant 5 ans.

Ainsi pour chaque cas :

- réception de la DO à l'InVS

- transmission de la DO au moniteur d'étude par l'InVS

- appel du clinicien par le moniteur pour inclusion dans l'étude et envoi du questionnaire initial + dossier d'enquête

- envoi des fiches de suivi + questionnaire de qualité de vie au patient avec enveloppe T de réponse 3 mois + 6 mois après la date du diagnostic et tous les ans pendant 5 ans.

- réception du questionnaire directement du clinicien vers le moniteur

- le moniteur s'assure que la DO a été faite et que le patient a reçu l'information concernant l'étude

- envoi des fiches de suivi + questionnaire de qualité de vie au patient avec enveloppe T de réponse 3 mois + 6 mois après la date du diagnostic et tous les ans pendant 5 ans.

5.7 Réalisation des questionnaires

Les questionnaires ont été élaborés et validés par le comité de pilotage.

Les données recueillies seront validées par la personne en charge du monitoring de l'étude puis saisies sous Epi info. Elles concerneront :

- les caractéristiques socio-démographiques,
- les antécédents médicaux,
- la symptomatologie initiale de la légionellose,
- le bilan clinique, biologique et radiologique d'entrée,
- les critères de diagnostic biologique de la légionellose,
- la mise sous traitement : type d'antibiotiques depuis hospitalisation avec dose et durée et information sur les modifications éventuelles de traitement, ainsi que les traitements associés (corticoïdes...),
- la prise en charge médicale (service d'hospitalisation, transfert...),
- les pratiques médicales au décours de l'hospitalisation (réanimation, ventilation assistée...),
- l'évolution sous traitement,
- le décès,
- le bilan à 3 mois post-diagnostic, 6 mois, puis suivi tous les ans jusqu'à cinq ans (réalisé via lettre réponse des patients),
- les données de qualité de vie 3 mois post-diagnostic, 6 mois, puis suivi tous les ans jusqu'à cinq ans via une « lettre réponse » type adressée aux patients.

Le questionnaire est joint en annexe.

Les variables permettant de caractériser les facteurs de virulence de la bactérie seront communiquées au moniteur de l'étude par le Centre national de référence des légionelles.

5.8 Suivi des patients

Une cohorte prospective permettra le suivi de chaque patient inclus dans l'étude pour une durée maximale de 5 ans à partir de la date de diagnostic.

Pour ce suivi, un rappel des patients à 6 mois puis une fois par an à date fixe pour l'ensemble de la cohorte permettra de connaître :

- o le statut vital,
- o l'apparition de pathologies inexistantes auparavant,
- o l'aggravation de pathologies pré-existantes,
- o des données sur la qualité de vie.

Ce rappel sera fait chaque année et pendant 5 ans à compter de la date de diagnostic des cas, par envoi postal d'un questionnaire au patient avec enveloppe T pour la réponse. En cas de non réponse, un envoi sera fait au médecin traitant du patient. En cas de non réponse du médecin, pas de nouvel envoi.

La fiche de suivi des cas et le questionnaire de qualité de vie sont joints en annexe.

5.9 Analyse statistique

Une analyse descriptive simple de la population sera dans un premier temps réalisée. Elle concernera les signes cliniques, radiologiques et biologiques à l'admission, les pratiques médicales et thérapeutiques ainsi que l'évolution sous traitement.

Une analyse sera ensuite effectuée afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité. Une analyse univariée sera faite dans un premier temps afin de déterminer quelles variables devront être incluses dans l'analyse multivariée (test *t* de Student ou χ^2 exact de Fisher selon le cas). Un seuil conservateur de 0,2 sera utilisé. L'analyse multivariée consistera à comparer les cas de légionellose décédés aux cas de légionellose non décédés, par le calcul de l'Odds Ratio pour les différentes variables recueillies. L'hypothèse que l'OR est statistiquement supérieur à 1 pour les variables recueillies au seuil de 5% sera testée par régression logistique multiple. L'analyse statistique sera réalisée à l'aide du logiciel STATA,

L'analyse des données concernant le statut vital au cours des 5 années de suivi sera faite grâce à l'estimation des taux de survie selon la méthode de Kaplan-Meier. Le calcul du risque relatif de décès appliqué à différentes variables d'intérêt sera fait par modélisation de Cox après vérification des hypothèses d'application de la méthode (risques proportionnels).

5.10 Nombre de cas nécessaire et durée de l'étude

Sur la base d'un millier de cas déclarés chaque année, d'une létalité de 15% environ, de la mobilisation des cliniciens et biologistes, une durée d'un an minimum est nécessaire pour inclure un nombre de sujets décédés suffisant et permettre le cas échéant des analyses stratifiées.

5.11 Aspects éthiques et légaux

- Traitement informatisé des données et confidentialité : à développer

Cette étude fera l'objet d'une demande d'autorisation de traitement des données auprès de la CNIL. Un numéro d'ordre, identifiant unique, sera attribué à chaque patient par le moniteur de l'étude. Les données recueillies seront saisies anonymement avec ce numéro d'ordre dans une base de données au fur et à mesure de leur réception sur un ordinateur sécurisé.

- Comité de pilotage

Ce protocole sera validé par un comité de pilotage multidisciplinaire et par les investigateurs et le promoteur de l'étude.

Un comité de pilotage sera mis en place et sera composé de représentants de chacune des structures partenaires et de partenaires non impliqués directement dans l'étude. Ce comité aura pour mission :

- le suivi de l'étude,
- la validation et discussion des résultats,
- l'élaboration de propositions pour améliorer la prise en charge des patients atteints de légionellose,
- la validation du rapport.

Constitution : JP Bédos, C Brun-Buisson, P Chavanet, C Chidiac, C Campese, D Che, JC Desenclos, J Etienne, S Jarraud, P Léophonte, G Potel, RM Rouquet, M Roussel-Delvallez, R Poirier, JP Sollet, P Vanhems, P Weinbreck.

6. Plan de travail

6.1 Organisation et suivi de l'étude

Les partenaires de cette étude sont :

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)
Société de Pneumologie de Langue française (SPLF)
Société de Réanimation de Langue française (SRLF)
Université Claude Bernard Lyon 1, Laboratoire d'Epidémiologie et de Santé Publique
Centre National de Référence des Légionelles
Hospices Civils de Lyon (HCL)
Institut de Veille Sanitaire (DMI)

6.2 Calendrier prévisionnel

Le calendrier prévisionnel de l'étude s'organise sur une période de 6 ans à compter de l'inclusion du premier cas :

Septembre 2005 – avril 2006 : phase de préparation : rédaction du protocole, constitution du comité de pilotage, validation du protocole, préparation du matériel de recueil, test des questionnaires, mobilisation des partenaires et des ressources nécessaires.

Avril 2006 – avril 2007 : mise en œuvre opérationnelle, inclusion des cas et recueil des données, saisie.

2007 : analyse, rapport provisoire, publication

2007-2011 : suivi de cohorte pendant 5 ans

2011 : analyse des données de cohorte, rapport définitif, publication

6.3 Moyens nécessaires

Budget estimé :

Personnel :

- Moniteur à temps partiel pendant 18 mois soit 5 vacations par semaine pour 18 mois : 27500 € Brut.
- Elaboration du masque de saisie : 1000 €
- Analyses statistiques complémentaires : 10000 €

Matériel :

- PC-Portable et accessoires : 1500 €
- Abonnement téléphone portable : 124 €/mois, soit un total de 2976 €/24 mois.
- Enveloppes pré-timbrées (50g) : 0,98 €/unité, soit 490 € pour 500 enveloppes.
- Enveloppes pré-timbrées (20g) : 0,59 €/unité, soit 59 € pour 100 enveloppes.

Impression et administration : 500 €

Déplacements :

Deux réunions annuelles seront réalisées avec le comité de pilotage, c'est-à-dire, 18 personnes à 200,00 € le coût unitaire moyen. Soit un total de 7200,00 € par an pour 2 réunions.

Poste de dépenses	Total
Personnel	38500 €
Matériel	5025 €
Impression et administration	500 €
Déplacements	7200 €
TOTAL BUDGET	51225 €

6.4 Publication

Les données seront conservées par le Département d'Hygiène, Epidémiologie et Prévention de l'Hôpital Edouard Herriot. L'analyse principale de l'étude sera validée par le comité de pilotage avant publication. L'ensemble des membres du comité de pilotage devra figurer sur la publication.

Toute étude complémentaire devra faire l'objet d'une demande spécifique au comité de pilotage en précisant les objectifs, les résultats attendus et la méthodologie d'analyse employée. Le comité de pilotage se réserve le droit de mettre à disposition toute ou partie de la base de données au(x) partenaire(s) demandeur(s). Les résultats qui découleraient d'une analyse complémentaire devront faire l'objet d'une validation par le comité de pilotage et les membres de ce comité devront être associés aux éventuels travaux (publications, communications) dans leur champ de compétence.

Références

- (1) Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W et al. Legionnaires disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297(22):1189-1197.
- (2) Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337(10):682-687.
- (3) Campese C, Jarraud S, Bitar D, Maine C, Che D. Les légionelloses survenues en France en 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2005;(26):129-132.
- (4) Breiman RF, Butler JC. Legionnaires disease: clinical, epidemiological, and public health perspectives. *Semin Respir Infect* 1998; 13(2):84-89.
- (5) File TM, Jr., Segreti J, Dunbar L et al. A multicenter, randomized study comparing the efficacy and safety of intravenous and/or oral levofloxacin versus ceftriaxone and/or cefuroxime axetil in treatment of adults with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41(9):1965-1972.
- (6) Plouffe J, Schwartz DB, Kolokathis A et al. Clinical efficacy of intravenous followed by oral azithromycin monotherapy in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. The Azithromycin Intravenous Clinical Trials Group. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44(7):1796-1802.
- (7) Plouffe JF, Herbert MT, File TM, Jr. et al. Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(5):1175-1179.
- (8) Tremolieres F, de Kock F, Pluck N, Daniel R. Trovafloxacin versus high-dose amoxicillin (1 g three times daily) in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17(6):447-453.
- (9) Woodhead MA. Community-acquired pneumonia in Europe: causative pathogens and resistance patterns. *European Respiratory Journal* 2002;20s-27s.
- (10) Roig J, Rello J. Legionnaires disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(5):1119-1129.
- (11) Joseph CA. Legionnaires disease in Europe 2000-2002. *Epidemiol Infect* 2004; 132(3):417-424.
- (12) Edelstein PH, Cianciotto NP. Legionella. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice in Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, 2005: 2711-2724.
- (13) Kirby BD, Snyder KM, Meyer RD, Finegold SM. Legionnaires disease: report of sixty-five nosocomially acquired cases of review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(3):188-205.
- (14) Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2002; 28(6):686-691.

- (15) el Ebiary M, Sarmiento X, Torres A et al. Prognostic factors of severe Legionella pneumonia requiring admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5):1467-1472.
- (16) 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(4):286-290.
- (17) Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ et al. Legionnaires disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(12):1448-1454.
- (18) Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154(21):2417-2422.
- (19) Pedro-Botet ML, Sabria-Leal M, Sopena N et al. Role of immunosuppression in the evolution of Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1998; 26(1):14-19.
- (20) Tkatch LS, Kusne S, Irish WD, Krystofiak S, Wing E. Epidemiology of legionella pneumonia and factors associated with legionella-related mortality at a tertiary care center 17. *Clin Infect Dis* 1998; 27(6):1479-1486.
- (21) Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37(12):1617-1624.
- (22) Lettinga KD, Verbon A, Nieuwkerk PT et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of an outbreak of Legionnaires disease. *Clin Infect Dis* 2002; 35(1):11-17.
- (23) Jonkers RE, Lettinga KD, Pels Rijcken TH et al. Abnormal radiological findings and a decreased carbon monoxide transfer factor can persist long after the acute phase of Legionella pneumophila pneumonia. *Clin Infect Dis* 2004; 38(5):605-611.
- (24) Blackmon JA, Harley RA, Hicklin MD, Chandler FW. Pulmonary sequelae of acute Legionnaires' disease pneumonia 2. *Ann Intern Med* 1979; 90(4):552-554.
- (25) Chastre J, Raghu G, Soler P, Brun P, Basset F, Gibert C. Pulmonary fibrosis following pneumonia due to acute Legionnaires' disease. Clinical, ultrastructural, and immunofluorescent study. *Chest* 1987; 91(1):57-62.
- (26) Brown RB, Sands M, Ryczak M. Community-acquired pneumonia caused by mixed aerobic bacteria. *Chest* 1986; 90(6):810-814.
- (27) Garcia PE, Padilla N, I, Vidal-Quadras I, Cornudella R. [Mixed community-acquired pneumonia due to anaerobic bacteria]. *Rev Clin Esp* 1992; 190(8):434-435.
- (28) Kobashi Y, Ohba H, Yoneyama H, Okimoto N, Matsushima T, Soejima R. [Clinical analysis of patients with community-acquired pneumonia caused by a mixed infection of polymicrobial agents--including a comparative study of an infectious group with monomicrobial agents and an infectious group with unknown agents]. *Kansenshogaku Zasshi* 2001; 75(4):283-290.
- (29) Korppi M. Mixed microbial aetiology of community-acquired pneumonia in children. *APMIS* 2002; 110(7-8):515-522.
- (30) Martinez JA, Horcajada JP, Almela M et al. Addition of a macrolide to a beta-lactam-based empirical antibiotic regimen is associated with lower in-hospital mortality for patients with bacteremic pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 36(4):389-395.
- (31) Dubois J, St-Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against Legionella spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000 Apr;45 Suppl 1:41-6 2000; 45:Suppl 1:41-6.

- (32) Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS et al. Azithromycin in the treatment of Legionella pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11):1475-1480.
- (33) Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125(6):2135-2139.
- (34) Chidiac C, Bru JP, Safran JC. Clinical Aspect of Legionella pneumoniae: a retrospective study assessing the efficacy and safety of levofloxacin monotherapy in 13 patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 47(5 (Suppl)):45.
- (35) Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany FL et al. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6):800-806.
- (36) Gaia V, Fry NK, Afshar B et al. Consensus sequence-based scheme for epidemiological typing of clinical and environmental isolates of Legionella pneumophila. *J Clin Microbiol* 2005; 43(5):2047-2052.
- (37) Aurell H, Etienne J, Forey F et al. Legionella pneumophila serogroup 1 strain Paris: endemic distribution throughout France. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7):3320-3322.
- (38) Helbig JH, Engelstadter T, Maiwald M, Uldum SA, Witzleb W, Luck PC. Diagnostic relevance of the detection of Legionella DNA in urine samples by the polymerase chain reaction. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1999; 18(10):716-722.
- (39) Cazalet C, Rusniok C, Bruggemann H et al. Evidence in the Legionella pneumophila genome for exploitation of host cell functions and high genome plasticity. *Nat Genet* 2004; 36(11):1165-1173.

Annexe I : Note d'information au patient

Etude sur les Facteurs Pronostiques Associés à la Mortalité de la Légionellose en France

NOTE D'INFORMATION AU PATIENT

Madame, Monsieur,

La légionellose est une infection pulmonaire grave causée par une bactérie nommée *Legionella*. Cette bactérie est présente dans le milieu naturel et peut proliférer dans les sites hydriques artificiels lorsque les conditions de son développement sont réunies, particulièrement entre 25 et 45 °C. La contamination se fait par voie respiratoire et par inhalation d'eau contaminée diffusée en gouttelettes. Cette maladie affecte essentiellement les adultes et touche particulièrement les personnes présentant les facteurs suivants : âge avancé, maladies respiratoires chroniques, diabète, maladies entraînant une baisse des défenses immunitaires, traitements immunosuppresseurs, tabagisme, éthylisme.

La légionellose se traduit par un état grippal fébrile et une toux initialement non productive. Cet état grippal s'aggrave rapidement et fait place à une pneumonie sévère. Dans certains cas, cette pneumonie peut entraîner un décès.

Les connaissances sur l'histoire clinique de cette maladie, la fréquence des formes graves, la mortalité et les séquelles ainsi que leurs déterminants sont peu documentés. Notamment, les rôles joués par les facteurs de l'hôte (pathologies sous-jacentes, étiologie mixte...), le délai du diagnostic et de la mise sous traitement, ou la génétique des souches isolées sont peu connus. Dans ce contexte, la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), la Société de Réanimation de Langue Française en collaboration avec d'autres organismes scientifiques réalisent actuellement une étude nationale, afin d'identifier les facteurs pronostiques associés à la mortalité liée à la légionellose. Cette étude a comme objectifs principaux d'explorer ces différents points, ainsi que d'établir un suivi pour décrire les séquelles à long terme de la légionellose.

Dans le cadre de cette étude pour laquelle nous sollicitons votre participation et après accord de votre part, votre médecin complétera un questionnaire médical vous concernant. Pour cela, nous vous recontacterons régulièrement afin de notifier d'éventuelles apparitions de maladies inexistantes auparavant ou aggravation de maladies pré-existantes. Ce contact sera fait par l'envoi d'un questionnaire avec enveloppe pré-timbrée pour votre réponse.

Nous vous recontacterons pour prendre de vos nouvelles 3 mois après votre hospitalisation, puis à 6 mois et enfin 1 fois par an pendant 5 ans.

En cas de non réponse de votre part, un envoi sera fait à votre médecin traitant. Nous pourrions ainsi évaluer votre état de santé dans les suites de cette maladie.

Voici d'autres informations que vous devez connaître à propos de cette étude :

- Conformément aux dispositions de la Loi Informatique et Libertés, vous êtes entièrement libre d'accepter ou de refuser cette étude. Un refus de votre part ou même un désistement au cours de l'étude n'aura aucune conséquence négative sur votre prise en charge médicale.

- Il ne s'agit pas d'une étude thérapeutique, c'est-à-dire qu'aucun médicament ni vaccin sera expérimenté sur vous.

- Les données obtenues au cours de cette étude resteront strictement confidentielles. En aucun cas votre identité ne sera révélée dans les rapports ou publications scientifiques résultant de cette étude. Seul le personnel responsable de cette étude, pourra avoir accès à ces données confidentielles.

- Conformément au « Livret I – titre 2 et 3 du code de la Santé Publique » (Loi Huriet-Sérusclat) et à la Loi « Informatique et Libertés » le fichier informatique utilisé pour réaliser cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la Commission National de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les données ainsi recueillies vous concernant feront l'objet d'un traitement informatique et seront transmises uniquement aux autorités réglementaires habilitées dans des conditions garantissant leur confidentialité. Selon

l'article 32 de la loi vous pourrez exercer vos droits d'accès et de rectification auprès de votre médecin ou des médecins responsables de l'étude (cités ci-dessous) :

Professeur Christian CHIDIAC

Hôpital de la Croix Rousse-Service de Maladies Infectieuses et Tropicales
103 Grande Rue de la Croix Rousse 69317 Lyon Cedex 04
tél. : 04 72 07 17 45
fax : 04 72 07 17 50
e-mail : christian.chidiac@chu-lyon.fr

Professeur Philippe VANHEMS

Département Hygiène Epidémiologie et Prévention - Bâtiment 1
Hôpital Edouard Herriot - Place Arsonval - 69437 Lyon cedex 03
tél. : 04 72 11 07 21
fax : 04 72 11 07 26
e-mail : philippe.vanhems@chu-lyon.fr

Professeur Jérôme ETIENNE

Centre National de Références des Légionelles
Laboratoire de Microbiologie
Hôpital Edouard Herriot - Place Arsonval - 69437 Lyon cedex 03
tél. : 04 72 11 07 62
fax : 04 72 11 07 64
e-mail : jerome.etienne@chu-lyon.fr

Docteur CHE Didier

Institut de Veille Sanitaire
Unité Tuberculose - Légionellose - Maladies d'importation 12, rue du Val d'Osne
94 415 Saint Maurice cédex
fax : 00 (33) 1 41 79 67 69
tél : 00 (33) 1 41 79 67 30
e-mail : d.che@invs.sante.fr

En vous remerciant d'avance de l'aide que vous pourrez apporter dans la réalisation de cette étude, nous vous prions de bien vouloir signer la fiche de consentement ci-jointe.

Pr Christian CHIDIAC

Annexe II : Fiche de consentement

FICHE DE CONSENTEMENT

Facteurs Pronostiques Associés à la Mortalité de la Légionellose en France

Je soussigné (e), Mme, Mlle, M _____ (nom, prénom)
avoir pris connaissance des informations délivrées par le
Dr : _____ concernant :

- les objectifs de l'étude ;
- la possibilité qui m'est réservé de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information jointe.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. J'autorise leur consultation par les personnes qui collaborent à l'étude et éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et j'accepte donc que les données recueillies, à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé rendu anonyme.

Date :

Signature

Document à conserver par le patient.

FICHE DE CONSENTEMENT

Facteurs Pronostiques Associés à la Mortalité de la Légionellose en France

Je soussigné (e), Mme, Mlle, M _____ (nom, prénom)
avoir pris connaissance des informations délivrées par le
Dr. : _____ concernant :

- les objectifs de l'étude ;
- la possibilité qui m'est réservé de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information jointe.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. J'autorise leur consultation par les personnes qui collaborent à l'étude et éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et j'accepte donc que les données recueillies, à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé rendu anonyme.

Date :

Médecin

Document à conserver par le médecin.

FICHE DE CONSENTEMENT

Facteurs Pronostiques Associés à la Mortalité de la Légionellose en France

Je soussigné (e), Mme, Mlle, M _____ (nom, prénom)
avoir pris connaissance des informations délivrées par le
Dr. : _____ concernant :

- les objectifs de l'étude ;
- la possibilité qui m'est réservé de refuser de participer à cette étude ou de retirer mon consentement à tout moment, quelle qu'en soit la raison et sans avoir à la motiver.

J'accepte librement et volontairement de participer à cette étude dans les conditions précisées dans la note d'information jointe.

Les données qui me concernent resteront strictement confidentielles. J'autorise leur consultation par les personnes qui collaborent à l'étude et éventuellement un représentant des autorités de santé.

J'ai bien noté que cette étude a fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et j'accepte donc que les données recueillies, à l'occasion de cette étude fassent l'objet d'un traitement informatisé rendu anonyme.

Date :

Centre

Document à envoyer au centre coordinateur :

Département Hygiène Epidémiologie et Prévention - Bâtiment 1
A l'intention du Pr Philippe Vanhems
Hôpital Edouard Herriot - Place Arsonval - 69437 Lyon cedex 03
tél. : 04 72 11 07 21
fax : 04 72 11 07 26
e-mail : philippe.vanhems@chu-lyon.fr

Annexe III : Fiche initiale

Etude sur les facteurs pronostiques associés à la mortalité

de la légionellose en France



Questionnaire initial à compléter par le clinicien et à envoyer au :

Département d'Hygiène, Epidémiologie et Prévention
A l'attention du Professeur Philippe Vanhems
Bâtiment 1 - Hôpital Edouard Herriot
5, place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03

N | | | | | | | | | |

Ne pas remplir

Téléphone 04.72.11.07.21 ou 06 00 00 00 Télécopie : 04.72.11.07.26 email : philippe.vanhems@chu-lyon.fr

Ce questionnaire sera par la suite couplé à la déclaration obligatoire (DO) que vous adressez selon la procédure réglementaire habituelle, au Médecin Inspecteur de santé publique de la DDASS de votre département.

Section 1 Identification du patient

Nom | | | | | | | | | | Prénom | | | | | | | | | |

Date de naissance / / / / / / Sexe M F

Profession : | | | | | | | | | |

Adresse du domicile : | | | | | | | | | |

Code postal : | | | | | | Ville : | | | | | |

Nom et adresse du médecin traitant : | | | | | | | | | |

Code postal : | | | | | | Ville : | | | | | |

Provenance du patient Domicile Maison de retraite Autre hôpital Même hôpital Autre

Section 2 Facteurs favorisant au moment du diagnostic (autres que ceux figurant sur la fiche de DO)

Alcoolisme chronique* Oui Non * > 3 verres/jour pour un homme
ou > 2 verres/j pour une femme depuis au moins un an

Tabagisme actuel Oui Non **si oui**, nombre de paquets-année : | | | | |

Corticothérapie en cours Oui Non **si oui** : voie générale inhalée

Spécialité :

Posologie /24h :

Date de début :

Indication :

Anti-TNF Oui Non **si oui**, précisez :

Autres facteurs favorisant Oui Non **si oui**, précisez :

Section 3 Manifestations cliniques initiales avant l'admission

Date des premiers signes /___/___/___/

Date de la 1^{ère} consultation /___/___/___/

Lieu de cette consultation Ville Hôpital

Nature des premiers signes et symptômes

- | | | | |
|---|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> T° >38,5°C | <input type="checkbox"/> Myalgies | <input type="checkbox"/> Dyspnées | <input type="checkbox"/> Céphalées |
| <input type="checkbox"/> Frissons | <input type="checkbox"/> Diarrhées (> 3 selles/jour) | <input type="checkbox"/> Expectations | <input type="checkbox"/> Confusions |
| <input type="checkbox"/> Anorexie | <input type="checkbox"/> Nausées, vomissements | <input type="checkbox"/> Toux | <input type="checkbox"/> Autres signes neurologiques |
| <input type="checkbox"/> Amaigrissement | <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> Hémoptysie | Préciser : _____ |
| | | <input type="checkbox"/> Douleurs thoraciques | _____ |
| | | <input type="checkbox"/> Douleurs pleurales | |

Section 4 Signes cliniques et biologiques à l'admission à l'hôpital ou pour les cas nosocomiaux au moment de la suspicion de la maladie

Date et lieu d'hospitalisation /___/___/___/ Urgence Réanimation
 Pneumo. Mal. Infectieuses Autre

Poids /___/ kg Taille /___/ cm

Température la plus élevée au cours des 12 premières heures /___/ Fréquence respiratoire /___/cycles/min

Fréquence cardiaque /___/ bpm TA /___/___/ mmHg
maxi/ mini

Gaz du sang Non faits Faits **si faits** : Air ambiant O2 |___| litres/min

SaO2 /___/ % PaO2 /___/ PaO2/FiO2 /___/

Natrémie /___/ mmol/L	CPK /___/ UI/L	Lymphocytes /___/ G/L
CRP /___/ mg/LI	ASAT /___/ UI/L	Polynucléaires /___/ G/L
Créatinémie /___/ mg/L	ALAT /___/ UI/L	Neutrophiles /___/ G/L

Transmettre
une copie des
résultats
biologiques à
l'admission

Nature des signes et symptômes

- | | | |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Frissons | <input type="checkbox"/> Dyspnées | <input type="checkbox"/> Céphalées |
| <input type="checkbox"/> Myalgies | <input type="checkbox"/> Expectations | <input type="checkbox"/> Confusions |
| <input type="checkbox"/> Diarrhées (> 3 selles/jour) | <input type="checkbox"/> Toux | <input type="checkbox"/> Autres signes neurologiques |
| <input type="checkbox"/> Nausées, vomissements | <input type="checkbox"/> Hémoptysie | Préciser : _____ |
| <input type="checkbox"/> Douleurs abdominales | <input type="checkbox"/> Douleurs thoraciques | _____ |
| | <input type="checkbox"/> Douleurs pleurales | |

Score de Fine à l'admission, ou à défaut dans les 24 premières heures après l'admission à l'hôpital

Se référer au tableau situé en fin de questionnaire

Non calculé Calculé (entourer): II III IV V

Section 5 Prélèvements à visée diagnostique et date des prélèvements

Antigénurie légionelle positive Oui Non **si oui** Date du prélèvement /___/___/___/

Prélèvement pour mise en culture effectué Oui Non **si oui** Date du prélèvement /___/___/___/

Culture positive Oui Non Type du prélèvement : _____

Séroconversion Oui Non **si oui** Date 1^{ère} sérologie /___/___/___/

(Augmentation du titre d'anticorps X4 avec un 2^{ème} titre minimum à 128) Date 2^{ème} sérologie /___/___/___/

Autre(s) agent(s) infectieux respiratoire(s) isolé(s) simultanément au diagnostic de légionellose (≤ 72 heures) Oui Non

Si oui : agent(s) : _____ / _____ Date du prélèvement : / ___ / ___ / ___

Diagnostic sur Culture PCR Sérologie Autre

Antigénurie pneumococcique Positive Négative Non faite

Section 6 Aspects radiologiques initial et suivi

Date de la 1^{ère} radiographie pulmonaire : / ___ / ___ / ___ / ___

Image radiologique	Dans les 24 H qui suivent l'admission		Site	Dans les 24 H qui suivent l'admission	
Normale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unilobaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumonie interstitielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Multilobaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumonie alvéolo-interstitielle	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Unilatérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pneumonie alvéolaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Bilatérale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Epanchement pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
Abcès	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Section 7 Diagnostic et déclaration

Date de diagnostic : / ___ / ___ / ___ / Déclaration Obligatoire effectuée : Oui Non

Légionellose nosocomiale Oui Non

Section 8 Thérapeutique (indiquer tous les antibiotiques administrés au patient)

Nom de la spécialité	Voie		Nombre de prises / 24 h	Posologie / 24 h	Date de début de traitement	Date de fin de traitement
	PO	IV/IM				
Antibiothérapie probabiliste ambulatoire (avant hospitalisation)						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
Antibiothérapie probabiliste pour la pneumopathie à l'admission à l'hôpital						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
Antibiothérapie après diagnostic de légionellose confirmé						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /

Section 9 Autres aspects thérapeutiques (hors anti-infectieux)

Nom de la spécialité	Voie		Nombre de prises / 24 h	Posologie / 24 h	Date de début de traitement	Date de fin de traitement
	PO	IV/IM				
AINS						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			/ /	/ /

	Voie		Nombre de prises / 24 h	Posologie / 24 h	Date de début de traitement	Date de fin de traitement
	PO	IV/IM				
Antipyrétiques (hors AINS)						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __
Corticostéroïdes (voie générale)						
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			__ / __ / __	__ / __ / __

Thérapie respiratoire	Date de début	Date de fin
Oxygénothérapie	__ / __ / __	__ / __ / __
	__ / __ / __	__ / __ / __
Ventilation non invasive	__ / __ / __	__ / __ / __
	__ / __ / __	__ / __ / __
Ventilation invasive	__ / __ / __	__ / __ / __
	__ / __ / __	__ / __ / __

Section 10 Historique de l'hospitalisation

Hospitalisation aux urgences du ___/___/___ / au ___/___/___ /

Hospitalisation en médecine du ___/___/___ / au ___/___/___ /
du ___/___/___ / au ___/___/___ /

Hospitalisation en réanimation du ___/___/___ / au ___/___/___ /

Section 11 Evolution en cours d'hospitalisation

Evolution Guérison Oui Non Date apyréxie ___/___/___ /

Complication Oui Non

Décès Oui Non Date du décès ___/___/___ /

Si complication(s) : (merci de préciser)		Date des complications	Préciser les types de complications
<input type="checkbox"/>	Infectieuse pulmonaire	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Infectieuse non pulmonaire	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Cytolyse hépatique	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Thrombo-embolique	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Iatrogène médicamenteuse	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Iatrogène invasive non infectieuse	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Décompensation maladie pré-existante	__ / __ / __	_____
<input type="checkbox"/>	Autres	__ / __ / __	_____

Si décès

Imputable à la légionellose Oui Non préciser : _____

Imputable à une complication Oui Non préciser : _____

Autres causes Oui Non préciser : _____

Section 12 Sortie de l'hôpital

Date de sortie / ___ / ___ / ___ /

Retour domicile Oui Non

Long et moyen séjour Oui Non

Section 13 Questionnaire

Date de clôture du questionnaire : / ___ / ___ / ___ /

Nom de la personne ayant rempli le questionnaire **Nom :**

Adresse email :

Email :

Numéro de téléphone

Tél

/ ___ / ___ / ___ / ___ / ___ /

Tampon du service / hôpital :

Une fiche de suivi (jointe en page 6) est à compléter dans les 3 mois qui suivent le diagnostic par :
le clinicien du service si le patient est toujours hospitalisé
le patient si possible avec l'aide son médecin, lors de la consultation de suivi

Merci de votre participation

Calcul du score de Fine (somme des points)

Facteurs démographiques	Points	Données de l'examen physique	Points
Homme	Age	Atteinte des fonctions supérieures	+20
Femme	Age -10	Fréquence respiratoire ≥ 30 /mn	+20
Vie en institution	+10	TA systolique < 90 mm Hg	+20
		Température < 35°C ou $\geq 40^\circ\text{C}$	+15
		Fréquence cardiaque ≥ 125 /mn	+10
Comorbidités		Données biologiques et radiologique	
Maladie néoplasique	+30	pH artériel < 7,35	+35
Maladie hépatique	+20	Urée ≥ 11 mmol/l	+20
Insuffisance cardiaque congestive	+10	Na < 130 mmol/l	+20
Maladie cérébrovasculaire	+10	Glycémie ≥ 14 mmol/l	+10
Maladie rénale	+10	Hématocrite $\leq 30\%$	+10
		PaO ₂ < 60 mmHg	+10
		Epanchement pleural	+10
Score	< 71 points	>	classe II
	71 à 90 points	>	classe III
	91 à 130 points	>	classe IV
	> 130 points	>	classe V

Annexe IV : Fiche de suivi

Etude sur les facteurs pronostiques associés au devenir des patients ayant présenté une légionellose en France

F 3 mois

Fiche de suivi 1 (dans les 3 mois après le diagnostic)

Fiche de suivi à compléter dans les 3 mois suivant le diagnostic, par le patient ou par sa famille avec si possible l'aide du médecin et à envoyer au :

Département d'Hygiène, Epidémiologie et Prévention
A l'attention du Professeur Philippe Vanhems
Bâtiment 1 - Hôpital Edouard Herriot
5, place d'Arsonval 69437 LYON Cedex 03

N |__|__|__|__|__|__|__|__|
Ne pas remplir

Téléphone : 04.72.11.07.21 ou 06 00 00 00 Télécopie : 04.72.11.07.26 email : philippe.vanhems@chu-lyon.fr

Fiche remplie par : Le patient Sa famille Le médecin

Nom _____ Prénom _____

Adresse du domicile : _____

Code postal : |__|__|__|__|__| Ville : _____

Numéro de téléphone : /__ / __ / __ / __ / __

Nom et adresse du médecin traitant : _____

Code postal : |__|__|__|__|__| Ville : _____

Date de rédaction de la fiche /__ / __ / __ / __ /

Depuis l'hospitalisation pour légionellose, la personne est : Vivante

Décédée date du décès : /__ / __ / __ /

Cause du décès : _____

Nombre d'hospitalisations depuis l'épisode de légionellose |____|

Apparition de maladie(s) depuis l'épisode de légionellose

Oui **Si oui**, précisez : _____
 Non _____

Aggravation de maladie(s) depuis l'épisode de légionellose

Oui **Si oui**, précisez : _____
 Non _____

Nous vous remercions de votre participation à cette étude. Vous recevrez une fiche identique à remplir dans les prochains mois puis tous les ans pendant 5 ans.
Merci de nous indiquer tout changement d'adresse.