

# *Legionella pneumophila*

## **Items de l'ECN concernés**

- N°142 Surveillance des maladies infectieuses transmissibles
- N°151 Infections broncho pulmonaires communautaires de l'adulte et de l'enfant

# 1. Classification

---

Phylum : Protéobacteria  
Ordre : Legionellale  
Famille : *Legionellaceae*  
Genre : *Legionella*  
Espèce : *Legionella pneumophila*

Le genre *Legionella* comprend environ 60 espèces. L'espèce « type » est *Legionella pneumophila* responsable de 90% des cas de légionellose, parmi lesquels le séro groupe 1 de cette espèce prédomine (85% des cas).

# 2. Modes de transmission et épidémiologie

---

Les légionelles sont ubiquitaires, présentent en faibles concentrations dans les milieux hydro-telluriques naturels.

**La contamination** des personnes exposées se fait essentiellement par inhalation d'aérosol d'eau contaminée.

Les conditions favorables à leur prolifération sont retrouvées dans les écosystèmes artificiels associés à l'activité humaine (température de l'eau comprise entre 25°C et 45°C et complexité des réseaux d'eau chaude sanitaire favorisant la stagnation de l'eau et la formation de biofilms). Les sources de contamination sont très variées. Les douches, robinets des systèmes de distribution d'eau potable, bains à remous et panaches des tours aéro-réfrigérantes sont les sites les plus souvent mis en cause. La dose nécessaire pour provoquer une infection chez l'Homme n'est pas clairement définie. Le taux d'attaque de la maladie est faible (0,1 à 5 %). Le déclenchement d'une infection dépend à la fois de la pathogénie de la souche, de l'état immunitaire du sujet exposé et de la concentration en légionelles dans l'eau. Les facteurs de risque identifiés sont l'âge (supérieur à 50 ans), le sexe (masculin), le tabagisme, le diabète, les traitements immunosuppresseurs, la corticothérapie prolongée et les maladies sous-jacentes, ainsi que l'exposition plus ou moins prolongée ou fréquente à des sources de contamination (voyages, hôtels, centres de loisirs ou de soins...). Les principales caractéristiques épidémiologiques des légionelloses déclarées en France sont décrites par Santé Publique France ([www.santepubliquefrance.fr](http://www.santepubliquefrance.fr)).

Enfin, la contamination par ingestion d'eau n'a jamais été démontrée à l'exception du contexte de fausse route. Il n'y a pas de transmission inter-humaine (1 seule suspicion décrite dans la littérature).

## **La légionellose parmi les pneumonies**

La légionellose est associée à des pneumonies aiguës communautaires (PAC) graves. La totalité (98%) des cas déclarés en France sont hospitalisés et la mortalité globale est de 15% (30% pour les patients immunodéprimés). La grande majorité des cas (90 %) est communautaire. L'origine nosocomiale est associée à une mortalité accrue (30%).

La légionellose se situe au 3<sup>ème</sup> ou 4<sup>ème</sup> rang des étiologies des PAC hospitalisées. Elle représente 2 à 15 % des PAC nécessitant une hospitalisation. Un total de 1200 à 1500 cas est déclaré chaque année en France (incidence de 2 cas / 100 000 habitants par an).

La légionellose est une **maladie à déclaration obligatoire** (UE6-142). Tous les cas de légionellose diagnostiqués doivent être déclarés à la fois par les médecins et les biologistes aux autorités sanitaires locales (Agences Régionales de Santé (ARS)) du lieu d'hospitalisation du cas. A la réception de la fiche de notification, le patient, ou son entourage, est interrogé par une personne de l'ARS à l'aide d'un questionnaire standardisé qui permet de recueillir des informations complémentaires relatives aux caractéristiques du patient et à ses activités pendant la période d'incubation (jusqu'à 10 jours) et de rechercher d'autres cas liés aux expositions à risque identifiées. La durée d'incubation de la légionellose (et donc la période pendant laquelle l'exposition a eu lieu) est classiquement de 2 à 10 jours. Les informations recueillies sont transmises à Santé Publique France afin de centraliser les données et détecter des cas groupés qui ne pourraient pas être identifiés au niveau local. Une enquête environnementale autour du/des cas peut être menée en complément.

### 3. Physiopathologie

---

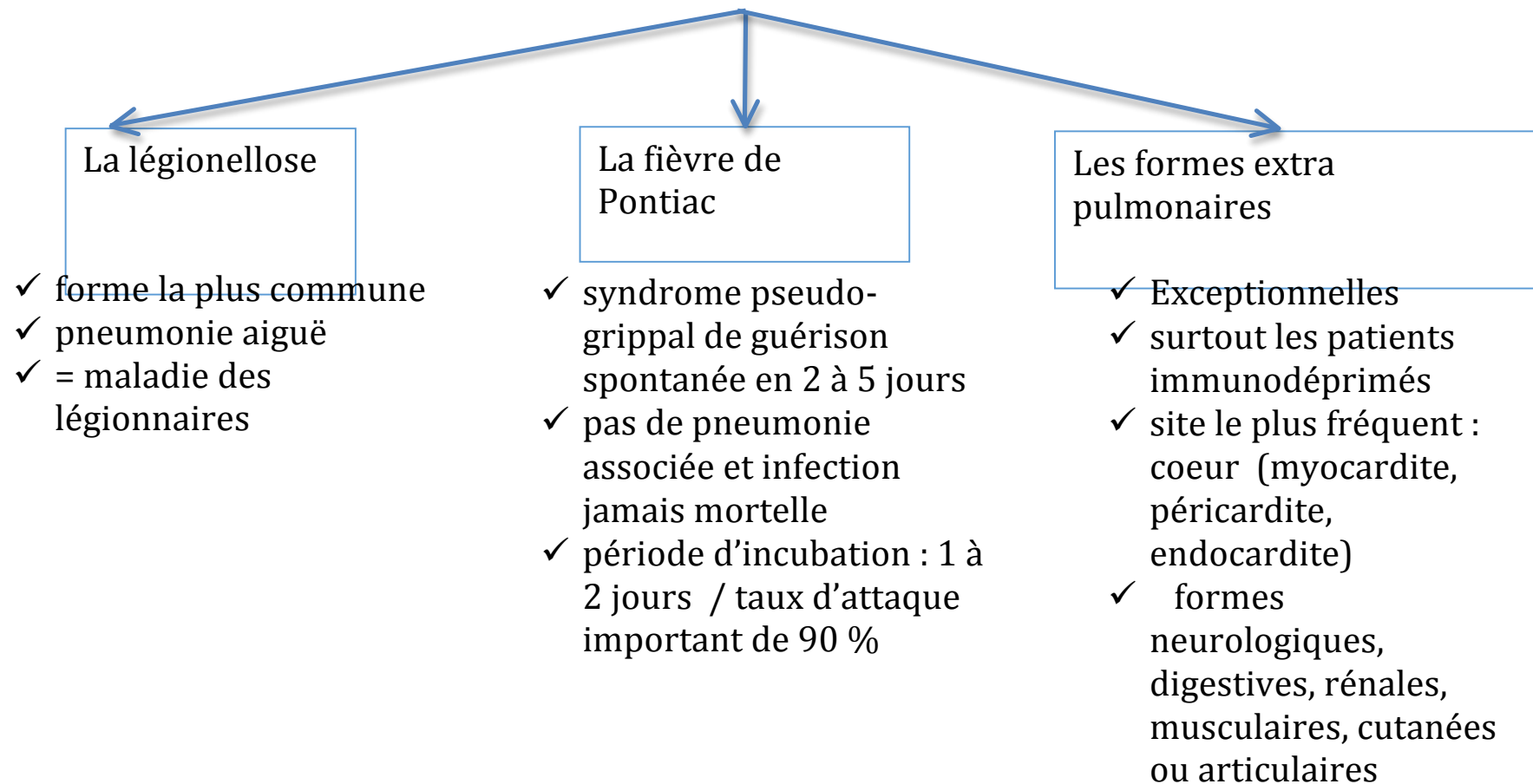
*Legionella* est une bactérie intracellulaire facultative environnementale qui est capable de se multiplier dans des protozoaires, notamment les amibes, jusqu'à entraîner leur lyse. *Legionella* est un pathogène opportuniste qui infecte accidentellement l'Homme en se multipliant dans les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales pulmonaires suite à l'inhalation de micro-gouttelettes d'eau contaminées. La capacité de *Legionella* à infecter ces cellules hôtes, amibes ou macrophages, est dépendante d'un système de sécrétion de type IV (SST4) appelé Dot/Icm, qui assure la sécrétion de près de 300 protéines bactériennes, appelées effecteurs, dans le cytosol de la cellule hôte. Ces effecteurs sont impliqués dans la modulation du trafic vésiculaire de la cellule hôte et des voies de maturation endosomale (avec notamment inhibition de la fusion du phagosome et des vacuoles lysosomiales) permettant la création d'une niche de réplication, la multiplication intracellulaire de la bactérie et la lyse des cellules. Les bactéries se retrouvent alors dans le milieu extracellulaire, où elles sont libres d'infecter les cellules avoisinantes pour effectuer un nouveau cycle de réplication.

### 4. Clinique

---

*Legionella* est responsable de 3 entités cliniques distinctes : la légionellose ou maladie des légionnaires, la fièvre de Pontiac et les formes extrapulmonaires (Figure 1).

### 3 entités cliniques associées à *Legionella*



**La légionellose** proprement dite, l'infection la plus commune est caractérisée par une pneumonie aiguë.

**Clinique.** Après une période d'incubation de 2 à 10 jours, le début est progressif, les patients présentent un syndrome pseudo-grippal avec une fièvre, des céphalées, des myalgies, une anorexie. A la phase d'état, le tableau associe une fièvre élevée à 40°C, une dyspnée et une toux importante pouvant s'accompagner d'expectorations. La pneumonie est souvent associée à des signes digestifs (50%) à type de diarrhée ou douleurs abdominales et à des signes neurologiques (40%) de type confusion, hallucination(s), signe(s) de focalisation, coma. Elle peut s'accompagner dans les formes sévères de signes de défaillance multi-viscérale. Ces signes sont aspécifiques et leur absence n'écarte pas le diagnostic.

#### **Examens complémentaires.**

La radiographie thoracique objective des opacités alvéolaires ou alvéolo-interstitielle non systématisées souvent bi-lobaires et extensives. L'apparition d'un épanchement pleural est retrouvée chez un tiers des patients. La constitution d'abcès pulmonaires est une complication rare retrouvée quasi exclusivement chez des sujets immunodéprimés.

De nombreuses anomalies biologiques non spécifiques témoignent du caractère systémique de cette pathologie. Il est fréquent d'observer une hyperleucocytose à PNN ou plus rarement dans les cas sévères une leucopénie et une thrombocytopénie. D'autres anomalies témoignent d'une atteinte rénale (hyponatrémie, protéinurie, insuffisance rénale) ou d'une atteinte hépatique (élévation de l'aspartate aminotransférase, des phosphatases alcalines et de la lactate déshydrogénase). L'élévation des CPK signe la présence d'une rhabdomyolyse. L'hypoxémie est souvent proportionnelle au degré d'atteinte des poumons. La CRP est élevée à très élevée. Une valeur de CRP  $\geq 500$  mg/L ainsi que l'apparition d'une insuffisance rénale sont des facteurs de mauvais pronostic.

Au final, les manifestations cliniques, biologiques et radiologiques de pneumonie à légionelles ne sont pas spécifiques. La distinction avec les autres étiologies de pneumonies notamment à pneumocoque, est difficile voire impossible. Le diagnostic des légionelloses repose donc sur des examens bactériologiques spécifiques.

## **5. Diagnostic bactériologique**

---

### **1- Quand prescrire un diagnostic microbiologique de légionellose ?**

En présence d'une PAC associée à un faisceau d'arguments :

- absence d'amélioration sous traitement par bêta-lactamine correctement prescrite,
- patient présentant un terrain favorisant,
- présence de signes extra-respiratoires (digestifs, neurologiques),
- contexte épidémique,
- situations favorisantes : notions d'expositions à l'eau sous forme d'aérosol, notion de voyages

La légionellose devra aussi être évoquée devant toute pneumonie nosocomiale.

### **2- Nécessité d'un diagnostic de certitude**

Le diagnostic de certitude doit être réalisé le plus rapide possible car :

- la mortalité importante est dépendante de la précocité de la mise en route d'une antibiothérapie adaptée (inefficacité des bêta-lactamines),
- il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire (MDO). Les eaux contaminées peuvent être à l'origine de phénomènes épidémiques. Un diagnostic précoce et de certitude associé à une surveillance épidémiologique la plus réactive possible permet d'agir au plus vite sur toutes les sources de contamination en cause et d'enrayer l'apparition de cas groupés.

Les critères de définition des cas sont les suivants :

Toute personne présentant une **pneumopathie** accompagnée d'au moins un des signes biologiques suivants :

➤ **Cas confirmé**

- isolement de *Legionella* spp. dans un prélèvement clinique,
- augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un 2ème titre minimum de 128,
- présence d'antigènes solubles urinaires.

➤ **Cas probable :**

- titre(s) d'anticorps  $\geq$  256,
- PCR positive.

Deux méthodes sont essentielles au **diagnostic rapide** des légionelloses :

- **La détection des antigènes de Legionella dans les urines** est le test de 1<sup>ère</sup> ligne permettant de poser un diagnostic rapide, précoce et simple à l'aide de tests immuno-chromatographiques. Le diagnostic reste possible même après un traitement antibiotique adapté. Cette méthode présente cependant quelques limites. Ce test est limité à *L. pneumophila* séro groupe 1 (Lp1), mais 80 à 90% des cas de légionellose sont dus à ce séro groupe ; La sensibilité des tests est estimée entre 70 et 90 % selon les fournisseurs. Leur spécificité étant excellente, la détection d'antigènes dans les urines est suffisante pour effectuer la déclaration obligatoire. Les antigènes détectés sont des lipopolysaccharides (LPS) appartenant à la membrane externe des légionelles.
- **La PCR Legionella** réalisée sur prélèvements pulmonaires permet d'améliorer le diagnostic car elle permet la détection d'autres sérogroupes de *L. pneumophila* et d'autres espèces notamment lorsque les tests urinaires sont négatifs. Les tests PCR montrent une sensibilité supérieure à la culture et une excellente spécificité. Si on s'intéresse aux cas à Lp1, la sensibilité de la PCR n'est pas meilleure que celle des tests urinaires.

La place de **la sérologie** est limitée car elle ne permet qu'un **diagnostic rétrospectif**. Pour son interprétation elle impose de mettre en évidence une séroconversion (= élévation du titre des anticorps x4 sur 2 échantillons de sang), les anticorps apparaissant le plus souvent deux semaines voire cinq semaines après le début de l'infection. Elle ne doit être pratiquée qu'exceptionnellement, dans le cas où la PCR ne peut être réalisée par défaut d'échantillon respiratoire et que l'identification de l'étiologie de la pneumonie est importante.

**Rôle du clinicien pour identifier les sources de contamination**

La **mise en culture** d'échantillon respiratoire pour recherche de *Legionella* est **fortement recommandée** en cas d'antigénurie positive ou de PCR positive, pour réaliser les investigations épidémiologiques (typage moléculaire des souches) permettant d'identifier la source de contamination et/ou de documenter le caractère groupé des cas.

Il est possible d'isoler des légionelles à partir de tout type de prélèvements pulmonaires (aspirations trachéales et bronchiques, expectorations, lavage broncho-alvéolaire, biopsies pulmonaires, liquide pleural...). La demande de recherche de légionelles doit être spécifiée car la culture de légionelles nécessite l'utilisation de milieux spécifiques. Celle-ci est lente (délai de réponse minimum de 3 à 5 jours) et la sensibilité est faible de 50 à 60%.

Cette recherche permettra de comparer, par des outils moléculaire et génomique, les souches isolées de l'échantillon respiratoire aux souches isolées des environnements identifiés comme étant des expositions à risque pour le patient.

## 6. Sensibilité aux antibiotiques et traitement

---

L'antibiothérapie fait appel à 3 classes d'antibiotiques à activité intracellulaire : macrolides, fluoroquinolones et rifampicine (figure 2).

*Legionella* est caractérisée par une **sensibilité constante *in vitro*** à ces 3 antibiotiques. A ce jour, une seule souche de *L. pneumophila* séro groupe 1 résistante aux fluoroquinolones a été récemment isolée dans une situation d'infection. L'acquisition de résistance apparaît donc exceptionnelle. Des échecs thérapeutiques, définis à la fois par une absence d'amélioration clinique et/ou radiologique et par la persistance de *Legionella pneumophila* dans les prélèvements malgré une antibiothérapie adaptée sont pourtant régulièrement rapportés chez des patients notamment immunodéprimés. La réalisation systématique d'un antibiogramme n'est pas recommandée. Néanmoins, l'indication d'un antibiogramme est justifiée pour les patients en échec thérapeutique pour lesquels une résistance est suspectée et devra être réalisé par un centre spécialisé.

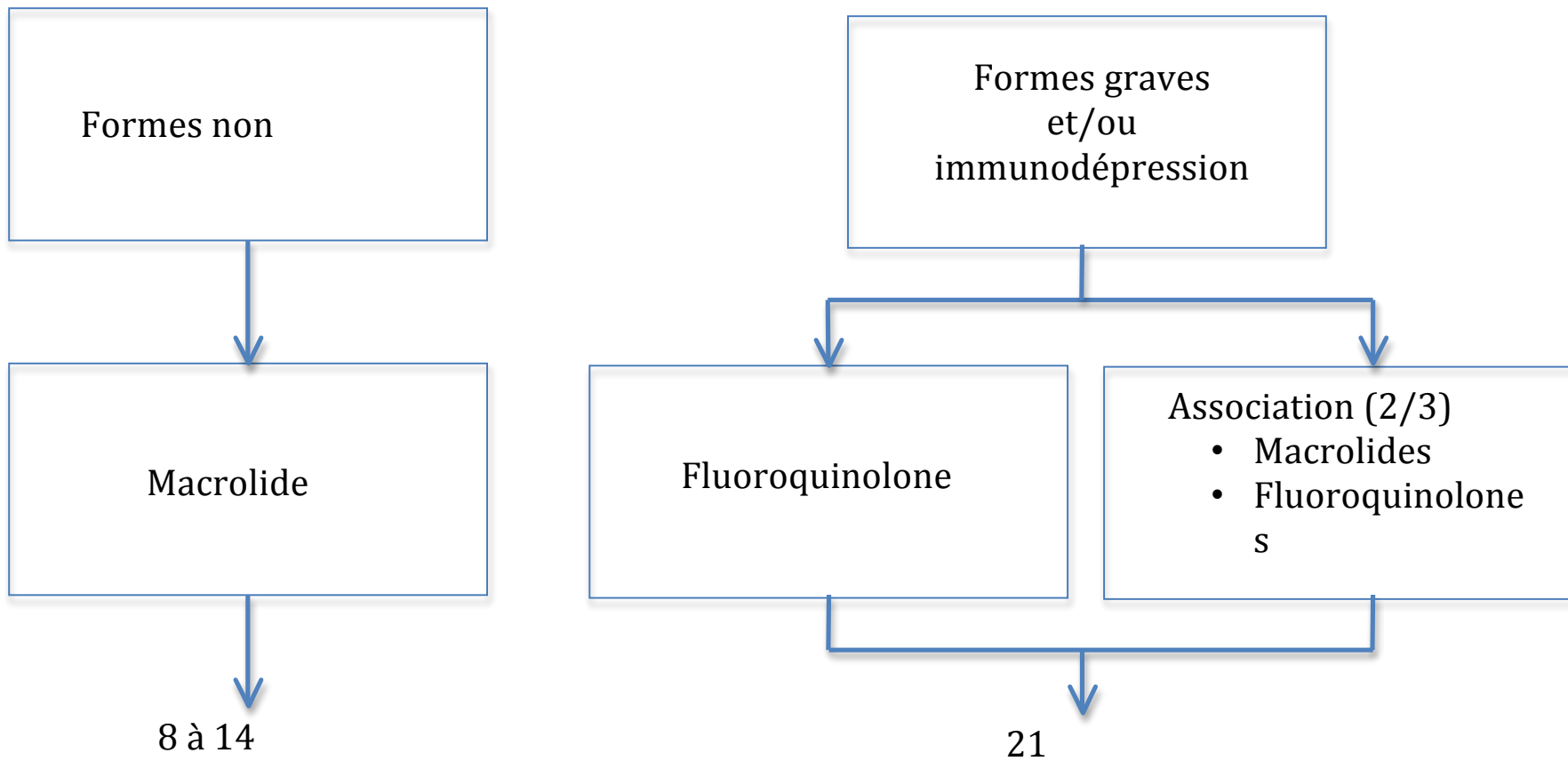


Figure 2. Traitement des légionelloses d'après les recommandations de l'Afssaps (mise au point – Juin 2011)



## 7. Prophylaxie-vaccinations

---

### Prévention

La prévention de la légionellose repose sur une **surveillance environnementale**. De nombreuses circulaires imposent notamment aux établissements de santé et aux établissements recevant du public (hôtels, camping, bateaux de croisière, ...) de mettre en place des mesures pour assurer le contrôle et la prévention des légionelloses. Celles-ci nécessitent un programme d'entretien régulier des réseaux (nettoyage pour éliminer le tartre), une circulation permanente de l'eau avec élimination des bras morts et nécessité d'une température suffisante de l'eau chaude (60°C au site de production et 50°C aux points d'usage). Des contrôles avec quantification des légionelles dans l'eau y sont associés. Les propriétaires des tours aéro-réfrigérantes doivent également appliquer un protocole de nettoyage et d'entretien de ces tours. L'éradication des légionelles dans l'eau reste difficile. Les bactéries peuvent être tuées soit par choc thermique, soit par choc chloré ou par chloration continue.

**La déclaration** immédiate des cas communautaires assure l'identification le plus rapidement possible des cas reliés ou groupés. **En cas de légionellose nosocomiale**, il est recommandé de mettre en place une **surveillance clinique de tous les patients hospitalisés susceptibles d'avoir été exposé**, afin de mettre en œuvre très rapidement le traitement approprié si cela s'avère nécessaire.

### Prophylaxie

Les connaissances actuelles ne permettent pas de justifier la mise en place d'une antibioprofylaxie des personnes ayant été exposées à des aérosols contaminés. L'avis du CSHPF du 16 mars 1999 indique cependant qu'en cas d'épidémie de légionellose nosocomiale une antibioprofylaxie par un macrolide peut se concevoir chez les sujets à risque.

Il n'existe **pas à ce jour de vaccination** contre *Legionella*.

## 8. Points clefs à retenir

---

- Pneumonie communautaire sévère / incidence faible (1500 cas /an en France)
- Origine nosocomiale possible
- Bactérie opportuniste atteignant plus souvent les patients immunodéprimés
- Inhalation d'aérosols d'eau contaminés – risque épidémique
- Pas de transmission interhumaine
- Maladie à déclaration obligatoire
- *Legionella pneumophila* séro groupe 1 (Lp1) = 90% des légionelloses
- Diagnostic rapide par : détection des antigènes dans les urines (uniquement Lp1) et/ou PCR spécifique sur prélèvements pulmonaires
- Prescription indispensable d'un prélèvement pulmonaire comme le crachat (pour mise en culture) même si le diagnostic est déjà fait pour identifier la source de contamination

- Traitement par antibiotique à activité intracellulaire : macrolides / Fluoroquinolones / Rifampicine - Inefficacité des bêta-lactamines