



# Légionelloses

L. DUBREUIL - UNIVERSITÉ DE LILLE

J. FRENEY - UNIVERSITÉ DE LYON

STIC - UNIVERSITÉ D'ANGERS (MÉDIATISATION)

Février 2011

Version 1



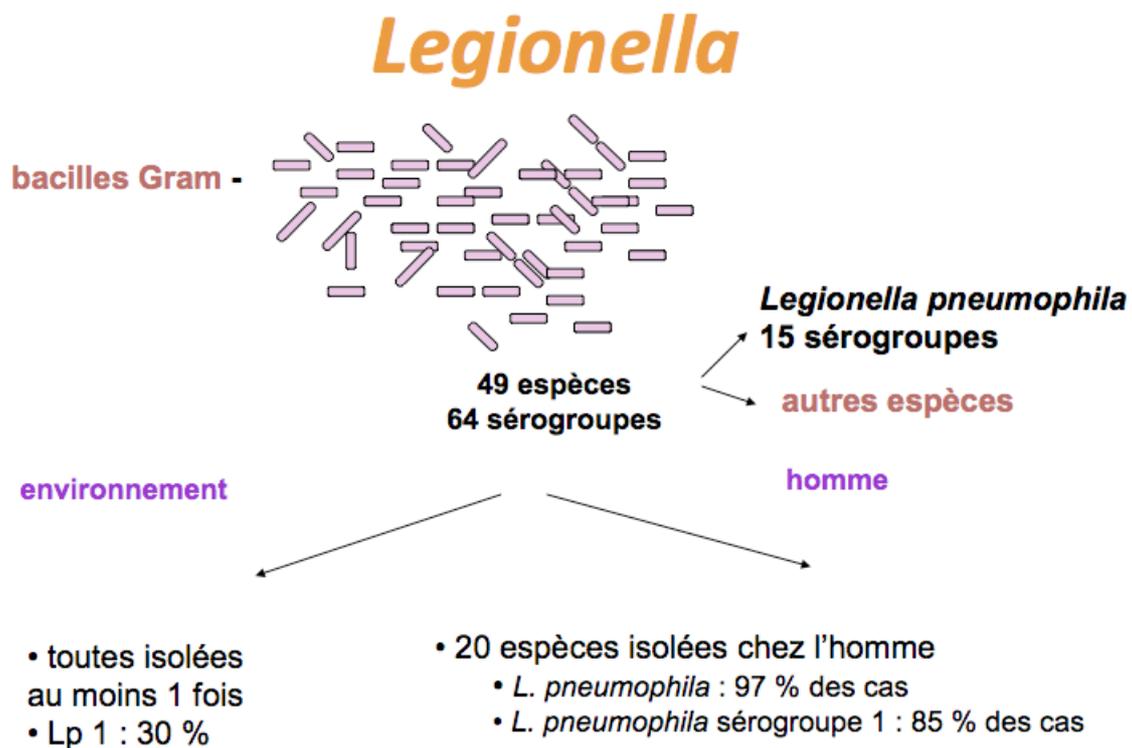
*Legionella pneumophila* (Photo Pfizer)

# Légionelloses

## Historique

La première épidémie de légionellose a eu lieu le 24 Juillet 1976 lors du congrès de l'American Legion à Philadelphie (association d'anciens combattants). Sur les 3700 participants il y eut 149 cas de pneumonies et 29 décès. La recherche de l'agent de cette épidémie avait montré la présence de bacille à Gram négatif peu colorable dans l'œuf embryonné.

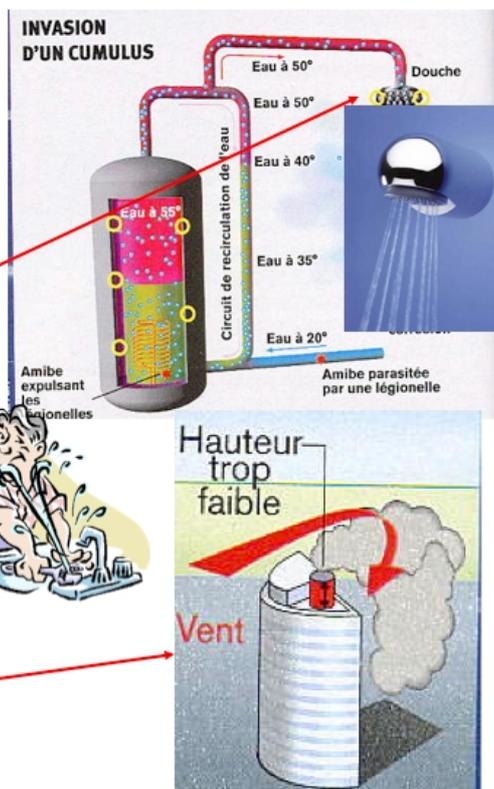
Les légionelles sont extrêmement répandues dans l'environnement (eaux, sols). C'est l'espèce *L. pneumophila* sérotype LP1 qui est la plus fréquemment impliquée en pathologie.



La contamination se fait par voie aérienne le plus souvent par aérosol : travaux de terrassement, systèmes de climatisation, douches à l'hôpital, tour aéro-réfrigérante industrielle, fontaines, respirateurs etc. Les séjours dans des lieux ou les réseaux d'eau sont collectifs et susceptibles d'être contaminés sont les hôpitaux, les hôtels, les campings et stations thermales.

## Origine des aérosols d'eau chaude

- Salle de bain : pommeau de douche
- Robinets
- Tour aéro-réfrigérante :



Les cas groupés surviennent lors d'arrivée de touristes dans une région d'endémie. La gravité augmente avec l'âge. Les facteurs prédisposants sont l'âge plus de 55 ans, l'alcool-tabagisme, l'immunodépression (affections malignes, corticothérapie, chimiothérapie). Cependant un certain nombre de cas surviennent chez le sujet sain.

### Facteurs prédisposants parmi les cas de légionellose, en France

Facteurs prédisposants	N	(%)
Cancer / Hémopathie	81	(13)
Cortico. / Immunosup.	78	(13)
Diabète	67	(11)
Tabac	244	(40)
Autres	128	(21)
? 1 Facteur	436	-71

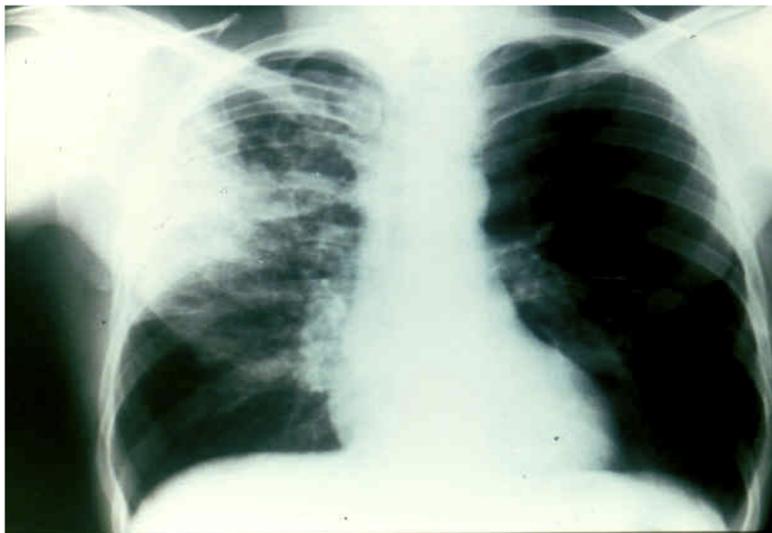
IL existe des formes sévères chez les immunodéprimés et des formes frustes telle la fièvre de Pontiac qui ressemble d'avantage à un syndrome pseudo-grippal.

A noter que l'assèchement ou l'hyperchloration des condenseurs de climatisation augmentent le risque de développement des légionelles dans l'eau.

## Pathologie

La maladie des légionnaires est une pneumopathie fébrile ( $T^{\circ}$  de 39 à 40,5°C).

La phase d'invasion est constituée d'un état grippal avec céphalées myalgies, malaise général et toux sèche. Le cliché de radiographie standard face, profil montre des opacités parenchymateuses alvéolaires, plurifocales extensives avec parfois épanchement pleural.



L'incubation de la maladie est habituellement entre 2 et 10 jours.

À la phase d'état la maladie associe au syndrome infectieux et respiratoire un ou plusieurs syndromes : neurologique, digestif et rénal.

Le syndrome digestif est constitué de nausées, vomissements, diarrhées aqueuses et douleurs abdominales.

Le syndrome neurologique se présente sous forme d'obnubilation, confusion, agitation ou délire.

Le syndrome rénal montre une protéinurie, hyponatrémie, élévation de la créatinine et de l'urée sanguine.

On observe au niveau biologique une hyperleucocytose modérée 11.7 G/L (4,5 à 20,4G/L) et une lymphopénie ; la procalcitonine est en moyenne à 13,5ng/ml, la CRP à 400 mg/L (170-600mg/L). On peut observer une élévation des CPK.



### Complément : Description clinique

Pneumopathie aiguë fébrile d'allure sévère, incubation 2 à 10 jours.

Invasion : céphalées, myalgies, malaise général, toux sèche puis :

- Syndrome infectieux: Fièvre à 39-40,5°C, Hyperleucocytose, lymphopénie ;
- Syndrome respiratoire : toux sèche, dyspnée, douleurs thoraciques ;
- radio : opacité parenchymateuse, parfois atteinte pleurale ;
- Syndrome neurologique : obnubilation, confusion, agitation, délire ;
- Syndrome digestif : nausées vomissements, diarrhées aqueuses ;
- Syndrome rénal : urée et créatinine sanguine, protéinurie, hyponatrémie.

En pratique clinique la maladie des légionnaires est évoquée en présence d'une pneumonie très fébrile accompagnée de signes neurologiques, digestifs et rénaux.



### Attention

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire.

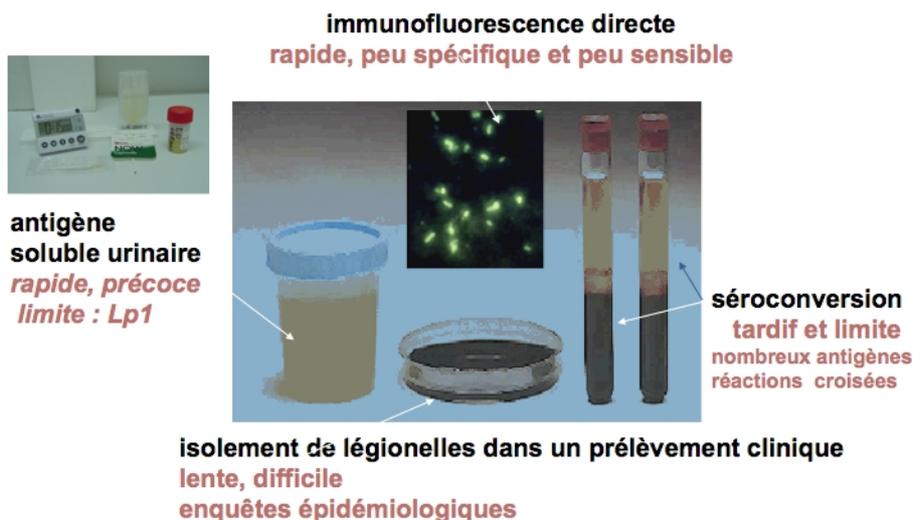
## Le diagnostic biologique

Bactérie de croissance difficile, peu colorable par les procédés classiques sauf imprégnation argentique.

On pensera à la recherche de légionelles devant un tableau clinique évocateur, une négativité de la bactériologie standard, une inefficacité des  $\beta$ -lactamines.

**Le diagnostic direct** par **immunofluorescence** sur le crachat a été abandonné faute de spécificité et de sensibilité.

## Diagnostic biologique des légionelloses



La **mise en culture** peut être réalisée sur des milieux spéciaux en effet cette bactérie ne cultive pas sur une gélose au sang. On utilise un milieu Mueller Hinton supplémenté d'hémoglobine, du supplément vitaminique isovitale, de fer et de cystéine.

Le milieu le plus employé est le CYE (charbon, extrait de levure, cystéine).

Les prélèvements peu contaminés (liquide d'aspiration bronchique, liquide pleural) sont ensemencés sur milieu CYE et incubés 3 à 4 jours à 35°C sous 2,5 à 5% de CO<sub>2</sub>.

Les prélèvements contaminés (crachats, ponctions trans-trachéales) sont ensemencés sur CYE rendu sélectif par addition d'un cocktail antibiotiques (polymyxine, vancomycine et anisomycine).

Les prélèvements très contaminés (autopsies) sont administrés au cobaye. Celui-ci fait de la fièvre après 48 heures. Et l'on isole les légionelles à partir de la rate du cobaye sur milieu CYE.

Les souches pigmentent et la pigmentation croît avec la durée d'incubation. La pigmentation engendre une fluorescence sous U.V.

La confirmation du diagnostic se fait essentiellement par la recherche **d'antigène soluble urinaire**.

Ce test positif dès le 2 ou 3<sup>e</sup> jour de la maladie, réalisé par une technique rapide (15 minutes) d'immunochromatographie, reste positif pendant deux mois. Il ne distingue que le sérotype 1 (heureusement le plus souvent en cause >90% des cas).

Ce test très sensible et spécifique reste onéreux. Certains hôpitaux limitent son utilisation aux seuls services de réanimation ou d'urgences.

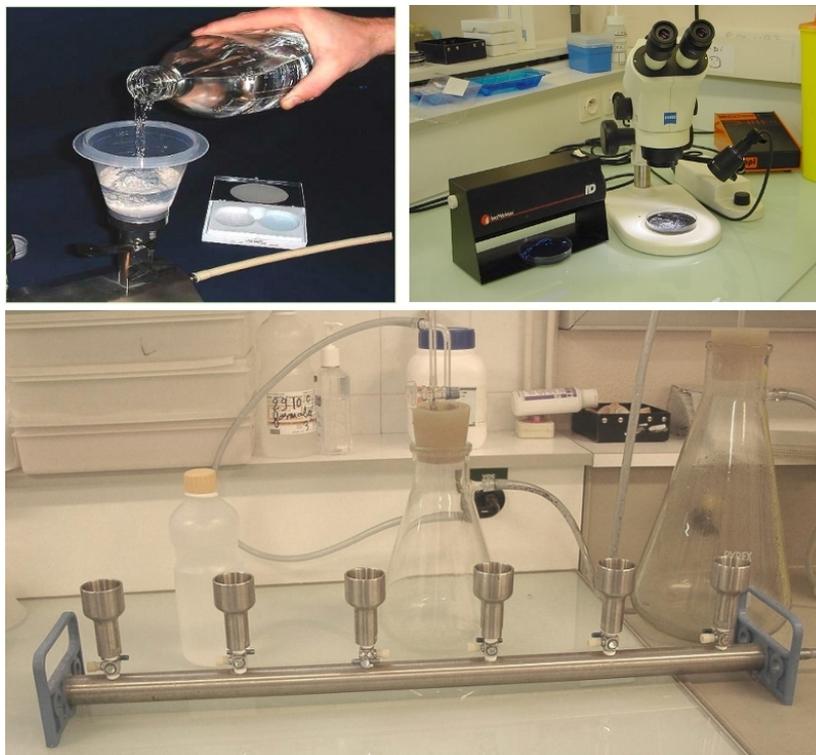


### Le diagnostic indirect

La sérologie ne permet qu'un diagnostic tardif voire rétrospectif, les anticorps anti-légionelles n'apparaissent qu'après deux semaines de la maladie. Un taux unique d'anticorps  $\geq 256$  (en immunofluorescence indirecte ou ELISA) est significatif. Dans les autres cas, compte tenu de l'exposition des patients aux légionelles, une multiplication du taux initial d'anticorps par 4 (à trois semaines d'intervalle) est en faveur d'une légionellose.

### Mesures de prévention

Au domicile, le détartrage des robinets et l'entretien des chauffe-eaux doit être régulièrement effectué. Dans les établissements de santé la température doit être suffisante ( $60^{\circ}\text{C}$ ) à la production et aux points d'usage ( $50^{\circ}\text{C}$ ). Des contrôles bactériologiques seront effectués régulièrement par dénombrement des légionelles dans l'eau après filtration et devront respecter les seuils 103 UFC/ml sauf services particuliers.



### Sensibilité et résistance aux antibiotiques

Legionella possède une  $\beta$  lactamase qui inactive la quasi totalité des  $\beta$ -lactamines. La bactérie est intracellulaire facultative.

Les antibiotiques qui sont utilisables sont les macrolides, la doxycycline, les fluoroquinolones (ofloxacine, lévofloxacine, moxifloxacine), la rifampicine, cette dernière ne devant jamais être prise isolément.. Dans certaines formes sévères on prescrit une bithérapie ; souvent on associe la rifampicine avec l'un des antibiotiques précédents.

L'érythromycine intraveineuse a l'inconvénient d'abîmer les veines du malade ; dans les hôpitaux parisiens on lui préfère la spiramycine injectable.



#### Remarque

À noter que l'azithromycine, très largement employée aux USA n'a pas d'A.M.M. déposée en France pour les infections respiratoires dont la légionellose.

## En pratique clinique face à une pneumopathie : légionelle ou pneumocoque ?

Il existe des cas assez limités où la légionellose est évoquée d'emblée soit sur la base de signes cliniques très évocateurs ou devant des pneumopathies sévères en présence d'une antigénurie à légionelle positive.

En dehors de ce contexte les consensus infectieux sur les pneumopathies distinguent les pneumonies communautaires avec ou sans comorbidité ou/et signes de gravité.

### En cas de pneumonie communautaire :

#### Soit la pathologie évoque un pneumocoque :

Le traitement sera amoxicilline 1g X 3 fois/j (de façon à être actif sur les souches de sensibilité diminuée aux pénicillines), amoxicilline + acide clavulanique si sujets âgés ou ceftriaxone 1g/J si sujets en institution ; en cas d'allergie aux  $\beta$ -lactamines la télithromycine (800mg/j) ou la pristinamycine (1gX3/j per os) sont utilisables, voire la lévofloxacine.

#### Soit elle évoque une pneumopathie atypique :

(*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*) est le macrolide constitue le traitement de référence. Mycoplasmes, légionelles sont préférentiellement traitées par les macrolides tandis que Chlamydia, Chlamydomphila et Coxiella seront traités par les tétracyclines. Les fluoroquinolones étant actives dans ces deux situations.

En cas de pneumopathie atypique chez un sujet fragile il est prudent de traiter comme s'il s'agissait d'une légionellose sans attendre la confirmation étiologique.

En cas d'échec d'amoxicilline ou autre  $\beta$ -lactamine après 48h de traitement on remplace la  $\beta$ -lactamine par un macrolide, la pristinamycine ou la télithromycine chez le sujet jeune sans comorbidités dans les autres cas, on substitue une fluoroquinolone antipneumococcique lévofloxacine 500mg/j per os ou moxifloxacine 400mg/J per os.

### Antibiothérapie probabiliste des PAC en ambulatoire

	1 <sup>er</sup> choix	Échec amoxicilline à 48 h
<b>Sujets jeunes</b> sans comorbidité	amoxicilline 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/jPO <b>Ou</b> télithromycine 800 mg/j PO	macrolide <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/jPO <b>Ou</b> télithromycine 800 mg/j PO
<b>Sujets âgés</b> sans comorbidité	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO	FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO <b>Ou</b> moxifloxacine 400 mg/j PO
<b>Sujets âgés</b> <b>institution</b>	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IM/IV/SC <b>Ou</b> FQAP = lévofloxacine 500 mg/j PO moxifloxacine 400 mg/j PO	FQAP lévofloxacine 500 mg/j PO <b>Ou</b> moxifloxacine 400 mg/j PO

Dans les formes sévères nécessitant une hospitalisation ce sont les mêmes antibiotiques qui sont employés mais par voie injectable et en cas d'échec d'une  $\beta$ -lactamine on peut soit substituer soit associer un macrolide.

### Antibiothérapie probabiliste des PAC non sévères hospitalisées (SAU, service de médecine)

	Arguments en faveur du pneumocoque	Pas d'arguments en faveur du pneumocoque	
		1 <sup>er</sup> choix	Si échec $\beta$ -lactamine à 48 h
<b>Sujets jeunes</b> sans comorbidité	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perf IV <b>Ou</b> pristinamycine 1 g x 3/j PO <b>Ou</b> télichromycine 800 mg/j PO	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par télichromycine ou pristinamycine
<b>Sujets âgés</b> sans comorbidité	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j PO/perf IV <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IV <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par télichromycine ou pristinamycine
<b>Sujets âgés</b> avec comorbidité(s)	amoxicilline 1 g x 3/j PO/perfusion IV	amoxicilline ac. clav. 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> céfotaxime 1 g x 3/j perf IV <b>Ou</b> ceftriaxone 1 g/j IV <b>Ou</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 1 à 2/j PO ou moxifloxacine 400 mg/j PO)	Associer un macrolide <b>Ou</b> substitution par télichromycine ou pristinamycine

Enfin, dans les pneumonies sévères de réanimation ou de soins intensifs c'est une association systématique d'une céphalosporine 3 génération injectable (ceftriaxone 2g/j ou cefotaxime (2 à 6g/j) et de la lévofloxacine (500mgX2 /J I.V) qui sera prescrite.

### Antibiothérapie probabiliste des PAC sévères (Unités de soins intensifs ou réanimation)

	1 <sup>er</sup> choix
<b>Sujets jeunes</b> sans comorbidité	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> (macrolides IV ou FQAP IV : lévofloxacine 500 mg 2/j IV)
<b>Sujets âgés</b> sans comorbidité	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)
<b>Sujets</b> avec comorbidité(s)	(céfotaxime 1-2 g x 3/j perf IV <b>ou</b> ceftriaxone 1-2 g/j IV) <b>plus</b> FQAP (lévofloxacine 500 mg x 2/j IV)  <b>si suspicion de pyocyanique :</b> (pipéracilline-tazobactam 4 g x 3/j IV ou céfépime 2 g x 2/j IV ou imipénème 1 g x 3/j IV)  <b>en association avec</b> un aminoside <b>et</b> un antibiotique actif sur les germes intracellulaires (macrolide ou fluoroquinolone)