



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Intérêt de l'antigénurie légionelle : enquête de pratique et analyse des performances en réanimation**

Présentée et soutenue publiquement le 1<sup>er</sup> Avril 2016 à 18h00  
au Pôle Formation  
**Par Camille Thieffry**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Daniel Mathieu**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Raphaël Favory**

**Monsieur le Docteur Frédéric Wallet**

**Madame le Docteur Erika Parmentier**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur Docteur Julien Poissy**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

AFFSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
CNR	Centre National de Référence
CPK	Créatine-Phospho-Kinase
CRP	Protéine C Réactive
ECBC	Examen Cytobactériologique des Crachats
EBCT	Examen Cytobactériologique Trachéal
IGS II	Indice de Gravité Simplifié II
IL	Interleukine
InVS	Institut de Veille Sanitaire
<i>L. pneumophila</i>	<i>Legionella pneumophila</i>
LDH	Lactate Déshydrogénase
LPS	Lipopolysaccharide
NLRs	NOD-Like Receptors
PCR	Polymerase Chain Reaction
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SPILF	Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française
SPLF	Société de Pneumologie de Langue Française
TFSS	Type Four Secretion System
TLRs	Toll-Like Receptors
TGO	Glutamate-Oxaloacétate Transaminase
TGP	Glutamate-Pyruvate Transaminase
TNF $\alpha$	Tumor Necrosis Factor alpha

## Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>2</b>
<b>Revue générale.....</b>	<b>3</b>
<b>I. Historique .....</b>	<b>3</b>
<b>II. Epidémiologie.....</b>	<b>3</b>
<b>III. Agent pathogène.....</b>	<b>5</b>
A. Taxonomie .....	5
B. Bactériologie.....	5
C. Ecologie .....	5
<b>IV. Pathogénicité.....</b>	<b>6</b>
<b>V. Diagnostic.....</b>	<b>7</b>
A. Présentation clinique, biologique et radiologique.....	7
B. Méthodes diagnostiques spécifiques.....	9
<b>VI. Traitement.....</b>	<b>10</b>
<b>VII. Pronostic .....</b>	<b>12</b>
<b>Objectifs.....</b>	<b>13</b>
<b>Matériels et méthodes .....</b>	<b>14</b>
<b>I. Caractéristiques de l'étude.....</b>	<b>14</b>
<b>II. Population .....</b>	<b>14</b>
A. Sélection des patients.....	14
B. Critères d'inclusion .....	14
C. Critère d'exclusion .....	15
<b>III. Paramètres étudiés .....</b>	<b>15</b>
A. Données socio-démographiques et antécédents à l'admission.....	15
B. Données clinico-biologiques et radiologiques à l'admission .....	16
<b>IV. Diagnostic et définitions.....</b>	<b>16</b>
<b>V. Antigénurie <i>Legionella pneumophila</i> .....</b>	<b>17</b>
<b>VI. Analyse statistique .....</b>	<b>17</b>
<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
<b>I. Caractéristiques des patients à l'entrée en Réanimation .....</b>	<b>18</b>
<b>II. Comparaison des patients présentant une pneumonie à légionelle et des patients présentant une pneumonie sans légionelle.....</b>	<b>22</b>
<b>III. Comparaison des patients présentant une pneumonie à légionelle et des patients présentant une pneumonie communautaire sans légionelle.....</b>	<b>23</b>
<b>IV. Courbes ROC des variables significativement associées aux pneumonies à légionelle.....</b>	<b>25</b>
<b>Discussion .....</b>	<b>26</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>31</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>32</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>39</b>

## RESUME

**Contexte** : La légionellose est une pneumonie infectieuse rare mais grave dont le diagnostic de certitude est difficile en routine. L'antigénurie légionelle est un test diagnostique rapide et spécifique, largement prescrit devant un tableau évocateur d'une pneumopathie aiguë grave. Le but de cette étude est d'évaluer la rentabilité de cet examen afin d'envisager une optimisation de sa prescription.

**Méthode** : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée dans l'unité d'accueil et de déchocage médical du CHRU de Lille du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2015.

**Résultats** : Mille cent quarante deux antigénuries légionelle ont été réalisées chez 1002 patients. Trois antigénuries étaient positives, soit une positivité de 0,26%. Cinq-cents soixante neuf patients présentaient une pneumopathie, 433 en étaient indemnes. Parmi les patients ne présentant pas de pneumopathie, on comptait notamment 137 bronchites aiguës (hors BPCO) et 123 exacerbations de BPCO. Les 3 patients présentant une légionellose différaient significativement des autres types de pneumopathies par le pourcentage d'intubation ( $p=0,043$ ), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p=0,0107$ ), la durée de ventilation mécanique ( $p=0,0062$ ), la natrémie ( $p=0,0125$ ), le taux de CPK ( $p=0,0225$ ) et le taux de TGO ( $p=0,0157$ ).

**Conclusion** : Il est fondamental de mieux sélectionner les patients bénéficiant d'une antigénurie légionelle au déchocage médical. L'élaboration d'une fiche de recommandation de prescription de cet examen pourrait être une solution afin de sensibiliser les équipes médicales et d'améliorer la rentabilité de ce test diagnostique.

## INTRODUCTION

La Légionellose est une pneumopathie infectieuse rare dont le diagnostic doit systématiquement être soupçonné devant toute pneumonie grave. Malgré un traitement antibiotique efficace, elle reste grevée d'une lourde morbi-mortalité dans les pays développés, particulièrement en cas d'épidémies de grande ampleur (1).

Le diagnostic précoce de cette pathologie est donc fondamental. Les examens usuels tels que les cultures bactériennes ou la sérologie sont longs et complexes (2). L'amplification génique, méthode diagnostique de référence est à l'heure actuelle réservée aux centres experts. L'antigénurie légionelle a révolutionné ce diagnostic du fait de sa simplicité et de sa rapidité. Extrêmement spécifique, ce test repose sur les caractéristiques spécifiques de la paroi bactérienne de *Legionella pneumophila* (*L. pneumophila*) (3,4). Sa sensibilité globale moyenne et son incapacité à détecter les différents sérotypes bactériens lui confèrent néanmoins certaines limites (5).

Certains travaux soulignent de probables sous-diagnoses de Légionellose et préconisent une réalisation systématique de ce test devant tout tableau de pneumonie aiguë communautaire (6,7). Or, son impact est discuté puisque certains auteurs ne rapportent pas de bénéfice pronostique à l'adaptation de l'antibiothérapie en fonction des résultats de l'antigénurie (8,9). D'autres auteurs affirment que l'explosion de la prescription de ce test diagnostique est à l'origine d'une augmentation considérable des dépenses qui lui sont liées, avec un rapport coût/bénéfice peu favorable (10).

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée à l'évaluation de la prescription de l'antigénurie légionelle au sein d'une cohorte de patients hospitalisés pour une pneumonie grave. Le but de ce travail était donc double :

1. Réaliser une enquête de pratique sur la prescription de cet examen chez les patients admis dans une unité de déchocage médical.
2. En évaluer les performances dans notre centre en rapport avec notre épidémiologie.

## REVUE GENERALE

### I. Historique

La légionellose ou « maladie des légionnaires » est une pathologie infectieuse à déclaration obligatoire qui doit son nom à la première épidémie décrite, lors du 58ème congrès de « l'American Legion » dans l'hôtel Bellevue-Stratford de Philadelphie en 1976. Sur les 4400 participants à ce congrès, 221 cas de cette pneumopathie grave avaient été dénombrés dont 34 furent fatals (11). L'agent causal de cette épidémie fut découvert 6 mois plus tard : il s'agissait de *Legionella pneumophila* une bactérie déjà connue pour causer une fièvre bénigne nommée Fièvre de Pontiac (12). Différentes études rétrospectives permirent de déterminer que cette bactérie avait été à l'origine d'autres épidémies communautaires ou nosocomiales dans les années 1950 – 1960 et dont la nature était restée inconnue (13). En l'absence de réservoir connu, de nouvelles épidémies communautaires mais aussi nosocomiales furent rapportées dans les années 1980 (14). L'identification de cette maladie a finalement permis d'en préciser l'épidémiologie.

### II. Epidémiologie

La Légionellose est une pathologie à déclaration obligatoire. Selon l'Institut de Veille Sanitaire (InVS), 1348 cas de Légionellose ont été signalés en France en 2014, soit une prévalence de 20,8 cas par million d'habitants. Après une nette augmentation du nombre de cas entre 1996 et 2006, probablement due à un meilleur dépistage, l'incidence tend à se stabiliser (Annexe 1) L'âge médian était de 63 ans, avec un ratio homme/femme de 2,7. La létalité était élevée avec un taux de 10,7%. Dans son rapport 2015, le Centre National de Référence (CNR) pour *L. Pneumophila* met en avant une très probable sous-déclaration des cas due au traitement

antibiotique empirique, aux faux négatifs des examens diagnostiques et à la non-déclaration des cas confirmés.

Décrit pour la première fois en 1980, le mode de transmission de la pathologie est une inhalation de bactéries aérosolisées à partir d'une eau contaminée (15). Dans un pourcentage non connu de cas nosocomiaux, il s'agit plutôt de micro-aspirations que d'une véritable inhalation (16). Les légionelles n'ont pas de réservoir humain ou animal. Aucune transmission interhumaine n'avait jamais été rapporté jusqu'à une publication récente faisant état d'une telle situation (17). Néanmoins le risque d'une transmission interhumaine est considéré comme exceptionnel (10).

Les facteurs de risque d'infection à *Legionella* sont nombreux et retrouvés dans 74% des cas. Le plus fréquent est la notion d'un voyage récent (19%). Les facteurs de risques de l'hôte sont : le sexe masculin, un âge > 50 ans, un tabagisme actif, une insuffisance cardiaque / respiratoire / rénale chronique, un antécédent de transplantation d'organe, un contexte post-opératoire (18), un traitement immunosuppresseur par corticothérapie ou anti-tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) (19) ou un cancer évolutif (20). Les facteurs de risque environnementaux sont : un voyage récent, la réalisation de travaux de plomberie domestique récents, la présence d'un chauffe-eau électrique, la fréquentation de SPAs et la vie à proximité de tours aéro-réfrigérantes ou de fontaines publiques (21,22).

En outre, 5% des cas rapportés en 2014 ont été contractés lors d'une hospitalisation. La moitié de ces infections étaient considérées comme nosocomiales, toujours selon l'InVS. Quelques facteurs de risques spécifiques dans cette situation sont rapportés tels que l'utilisation d'eau contaminée pour nébuliseurs, réchauffeurs d'oxygène, circuits de ventilation ou d'hydratation par sonde d'alimentation entérale (23).

A l'échelle internationale, la Légionellose représente 2 à 15% des pneumopathies communautaires (1) et la mortalité s'avère être extrêmement variable : de 1 à 80% selon les séries, les comorbidités des patients, la rapidité d'initiation du traitement et la nature communautaire ou nosocomiale de la pathologie (24). Une nette diminution de la mortalité est notée depuis les 20 dernières années (25). Cela

est expliqué par une reconnaissance plus fiable et plus précoce de la pathologie mais aussi par une utilisation large d'une antibiothérapie probabiliste ciblant *L. pneumophila* (26).

### III. Agent pathogène

#### A. Taxonomie

Les *Legionella* appartiennent à la famille des *Legionellaceae* qui comporte un seul genre *Legionella* et 42 espèces et 64 sérotypes, dont 20 sont pathogènes pour l'Homme (27). Cependant, le sérotype 1 est à l'origine de la pathologie humaine dans 80 à 90% des cas.

#### B. Bactériologie

Les légionelles sont de petits bacilles à Gram négatif, aérobies, non-encapsulés et mesurant 0,3 à 0,9µm de large pour 2 à 5µm de long. Ils ne sporulent pas et la plupart sont mobiles grâce à un flagelle polaire ou sous-polaire. En microscopie électronique, on retrouve de nombreux pili à leur surface (28).

Difficilement cultivables, ce sont des organismes intracellulaires qui nécessitent jusqu'à 14 jours d'incubation avec une température optimale de 35°C et un pH de 6,8 à 7. Cette culture requiert des milieux spéciaux enrichis en L-cystéine et en sels de fer (28).

#### C. Ecologie

Ubiquitaires, les légionelles ont pour habitat naturel l'eau et ont été isolées dans la plupart des milieux aquatiques naturels. Elles sont également retrouvées dans le sol. Leur température optimale de croissance est de 35° à 40°C. A partir de 45°C, la multiplication ralentit mais il faut une température d'environ 60°C pour aboutir à une lyse bactérienne. A l'inverse, en dessous de 35°C, la multiplication est ralentie puis stoppée mais il n'y a pas de destruction bactérienne. Leur capacité à survivre dans une large gamme de conditions physiques explique leur vaste distribution dans l'environnement hydrique (29). Cependant, ces réservoirs naturels ne semblent être

qu'exceptionnellement impliqués dans la pathogénicité de la légionellose, à la différence des eaux sanitaires (30).

C'est à partir de ces réservoirs naturels que les légionelles colonisent les systèmes de distribution d'eaux domestiques. Elles y trouvent des écosystèmes favorables puisque les réseaux d'eau chaude sanitaires ont une température idéale pour leur prolifération. C'est cet habitat particulier qui est le plus souvent retrouvé lors des cas sporadiques ou épidémiques (31,32). *Legionella* s'avère être particulièrement difficile à éradiquer de ces réservoirs, du fait de son interaction avec les protozoaires. En effet, cinq genres d'amibes (*Acanthamoeba*, *Echinamoeba*, *Naegleria*, *Hartmannella* et *Vahlkampfia*) permettent un développement intracellulaire des légionelles selon un gradient de température (33). A 20°C, les amibes ont la capacité de phagocyter les bactéries (y compris les légionelles) afin de les consommer comme source de nutriments. Cependant, à partir de 35°C, *Legionella* n'est plus dégradée une fois phagocytée et acquiert la capacité de se multiplier à l'intérieur de son hôte (34). Ainsi, ces protozoaires sont utilisés comme un vecteur des légionelles dans l'environnement, en augmentant considérablement leur résistance aux modifications physico-chimiques de leur milieu (température, pH, osmolarité etc.). Cette capacité accroît donc la résistance de ces bactéries aux différents moyens de décontamination de des réservoirs domestiques que sont les chocs thermiques et la chloration de l'eau (35).

#### **IV. Pathogénicité**

Pour être pathogène, *Legionella* requiert la conjonction de plusieurs facteurs : la présence d'une souche virulente d'une part, un environnement propice à la survie de la bactérie et à son inhalation d'autre part, mais aussi un moyen de dissémination tel que l'aérosolisation par exemple. L'inoculum minimal requis pour provoquer la maladie n'est pas connu (36). Une fois la bactérie arrivée au sein du parenchyme pulmonaire, elle est phagocytée par les macrophages alvéolaires et internalisée par les cellules épithéliales respiratoires. Après une phase de croissance et de multiplication intracellulaire, on assiste à la lyse du macrophage et à une libération dans l'environnement extracellulaire. S'en suit une nouvelle phagocytose par un

macrophage et un nouveau cycle, ce qui constitue la phase d'amplification majeure de l'inoculum initial (37).

Durant ces phases d'invasion et d'amplification, les nombreux facteurs de virulences de *L. pneumophila* jouent un rôle prépondérant. Parmi eux figurent notamment les pili de type IV qui favorisent l'adhésion aux macrophages et aux cellules endothéliales, le lipopolysaccharide (LPS) membranaire, le flagelle, la porine et le système de sécrétion de type IV (TFSS) (38). Le TFSS permet notamment à la bactérie d'injecter plus de 300 protéines effectrices au sein de la cellule-cible afin d'en perturber son trafic intracellulaire (39). Ceci permet une multiplication bactérienne optimale après internalisation et, à terme, une modulation de l'environnement du pathogène.

Chez l'hôte, le contact entre le pathogène et les cellules de l'immunité innée aboutit à l'activation d'effecteurs membranaires, tels les récepteurs toll-like (TLRs) et les récepteurs NOD-like (NLRs) (40,41). Ainsi, le TLR2 permet la détection du LPS membranaire, le TLR5 et NLRC4 reconnaissent la flagelline et NLRC4 le TFSS. Une fois ces récepteurs activés, une plateforme protéique intra-cellulaire nommée inflammasome permet une synthèse massive des interleukines pro-inflammatoires  $1\beta$  et IL-18 (42,43). Les chémokines et cytokines CXCR-1, TNF $\alpha$ , IL-12 et interféron gamma sont également relarguées en quantité. A l'échelle tissulaire, cet enchaînement aboutit à une attraction cellulaire majeure et à une inflammation pulmonaire, responsable de l'aspect macroscopique retrouvé lors d'autopsies. Enfin, au niveau systémique, cette cascade entraîne également une réaction inflammatoire.

L'immunité adaptative et la réponse humorale secondaires ne joueraient qu'un rôle modeste dans la défense de l'hôte (37).

## V. Diagnostic

### A. Présentation clinique, biologique et radiologique

Le tableau clinique de l'infection à *L. pneumophila* est celui d'une pneumopathie aiguë grave hypoxémiante. Pour certains auteurs, l'atteinte pulmonaire de cette bactérie ne peut être initialement distinguée d'une infection à *Streptococcus pneumoniae* : seuls des examens paracliniques spécifiques permettraient donc de poser un diagnostic précocement (44,45). Cependant, l'analyse de la littérature

semble faire émerger un syndrome particulier. La période d'incubation varie de 2 à 10 jours puis la maladie débute brutalement par une altération de l'état général accompagnée d'un syndrome pseudo-grippal avec céphalées et myalgies. Une fièvre dépassant fréquemment 40°C apparaît 24 heures plus tard associée à des frissons et à une bradycardie relative. Les symptômes respiratoires débutent par une toux rarement productive et des expectorations peu purulentes. L'auscultation pulmonaire pourra retrouver des râles bronchiques et des foyers de crépitations. La gravité de cette pathologie tient notamment au fait qu'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) pourra se développer jusque dans un tiers des cas de Légionellose admis en unité de soins intensifs (46). Des symptômes digestifs sont fréquemment rapportés avec des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et des diarrhées. Par ailleurs, une symptomatologie neurologique est fréquente, pouvant aller de la confusion au coma en passant par l'obnubilation avec présence d'hallucinations (1).

Un grand nombre d'anomalies sont susceptibles d'apparaître dans le bilan biologique réalisé en routine pour une pneumonie aiguë. Ainsi, une insuffisance rénale aiguë caractérisée par une élévation de la créatininémie, une hyponatrémie, une hypophosphorémie, une cytolyse hépatique, une hyperbilirubinémie, une leucopénie ou une hyperleucocytose, une thrombopénie et une rhabdomyolyse avec une hausse de la créatine phospho-kinase (CPK) et de la lactate déshydrogénase (LDH) peuvent être retrouvées (1).

La radiographie de thorax peut-être un piège diagnostique lorsqu'elle est réalisée précocement. Elle peut être normale ou ne mettre alors en évidence qu'un infiltrat parenchymateux discret et aspécifique. Néanmoins, elle peut également être une aide précieuse au diagnostic en retrouvant un syndrome interstitiel bilatéral ou, moins fréquemment, un aspect de pneumonie franche lobaire aiguë (47). Enfin, le scanner thoracique retrouvera fréquemment un aspect en verre dépoli bilatéral dans les zones atteintes mais également des signes de condensation pulmonaire (48).

Néanmoins, bien que le syndrome décrit ci-dessus soit fréquemment retrouvé dans la Légionellose, il semble n'être ni suffisamment spécifique ni suffisamment fréquent pour distinguer cette pathologie des autres étiologies de pneumonies graves

(25,49,50). Ainsi, même si des scores clinico-biologiques ont pu être développés, aucun ne s'est avéré suffisamment sensible ou spécifique en pratique clinique courante pour être recommandé à l'heure actuelle (51,52).

## B. Méthodes diagnostiques spécifiques

Les méthodes diagnostiques sont nombreuses : elles comprennent, outre la recherche de l'antigène soluble urinaire, la culture sécrétions des voies aériennes basses recueillies par la réalisation d'un examen cytobactériologique de crachats (ECBC) ou d'aspirations trachéales (ECBT), la recherche d'une antigénurie par technique immuno-enzymatique, la réalisation d'une immunofluorescence directe sur les tissus ou liquides prélevés, la recherche d'anticorps spécifiques anti-*L. pneumophila* par technique immuno-enzymatique ou encore la détection de l'ADN bactérien par amplification génique (2,53) (Annexe 2). La culture des sécrétions des voies aériennes basses est une technique longue (3 à 5 jours), globalement peu sensible et affectée par une éventuelle antibiothérapie préalable. Leur positivité ne dépend pas du sérotype de bactérie en cause mais de la sévérité de la pathologie, avec des taux de sensibilité variant de 15 à 25% pour les pneumonies non-graves jusqu'à plus de 90% dans les pneumonies sévères. La recherche des anticorps spécifiques par méthode immuno-histochimique est peu utilisée en routine car trop peu sensible et peu spécifique. De même, l'immunofluorescence indirecte est une technique quasiment abandonnée à l'heure actuelle du fait de sa complexité. La détection de *L. pneumophila* par amplification génique ou Polymerase Chain Reaction (PCR) est la méthode diagnostique la plus récente, décrite pour la première fois en 1992 (54). Non réalisée en routine, elle est la technique la plus sensible et la plus spécifique. Outre sa capacité à réaliser un diagnostic précoce de la maladie, elle possède en plus l'avantage de ne pas être limitée par le sérotype de la bactérie. Si certains auteurs préconisent une utilisation large de ce test, la principale limite à son développement reste son coût élevé (55).

A l'inverse, la détection de l'antigène soluble urinaire est à ce jour la principale méthode diagnostique de l'infection à *L. pneumophila*. Selon le CNR Légionelle, 96% des cas déclarés de cette infection ont été diagnostiqués par cette technique en 2014. Développé rapidement après l'épidémie initiale de Philadelphie, ce test diagnostique détecte une fraction spécifique du lipopolysaccharide de la paroi

bactérienne par une méthode radio-immunologique, immuno-enzymologique, immuno-fluorescente ou immuno-chromatographique (3,4). De par cette caractéristique, le test est donc extrêmement sensible (à plus de 90%) pour l'antigène de type MAB 2+ du sérotype 1 de *L. pneumophila* mais n'a qu'une sensibilité d'environ 60% pour les autres antigènes de ce sérotype. Il est enfin très peu sensible (environ 5%) pour les autres sérotypes de *L. pneumophila*. Cependant, la prévalence du sérotype 1 de *L. pneumophila* dans les pneumonies communautaires étant extrêmement élevée (plus de 90% des cas), la sensibilité moyenne de ce test est estimée à 75% pour une spécificité supérieure à 99% (5). Les avantages de ce mode de diagnostic sont nombreux : précocité de la réaction (dès le 3ème jour de l'infection), rapidité de la technique (15 minutes), détection de l'antigène malgré la prise préalable d'une antibiothérapie et surtout simplicité de mise en œuvre (recueil des urines aisé). Enfin, ce test possède, dans une moindre mesure, une qualité pronostique puisqu'il a été rapporté qu'une antigénurie positive est associée à une forme plus sévère de la pathologie (56).

## VI. Traitement

Le traitement de l'infection à *L. pneumophila* repose sur une antibiothérapie active sur les germes intracellulaires. Selon la Conférence de Consensus de Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent de 2006, *Legionella* doit être couverte par la stratégie thérapeutique en cas de pneumonie chez les patients à risque et/ou en cas de formes graves (Annexe). Ainsi, les macrolides sont le traitement historique de référence de la Légionellose. Utilisés depuis l'épidémie de Philadelphie, leur efficacité clinique n'a jamais été prise en défaut dans cette indication. En effet, ils partagent, avec les fluoroquinolones et la rifampicine, une capacité de bactéricidie vis à vis de *Legionella* en remplissant les critères de diffusion intracellulaire et tissulaire dans des modèles expérimentaux (6). Cette nécessité de prendre en compte dans l'antibiothérapie probabiliste des pneumonies communautaires sévères les légionelles et autres intra-cellulaires est reprise par les recommandations internationales, mais des protocoles variables, ce qui est représenté dans le tableau Tableau 1.

**Tableau 1 : Antibiothérapies de première intention pour les pneumonies aiguës communautaires graves recommandées par les sociétés savantes.**

	<b>IDSA / ATS</b>	<b>CIDS / CTS</b>	<b>ERS</b>	<b>BTS</b>	<b>Suède</b>	<b>SPILF</b>
<b>β-lactamine + macrolide ou fluoroquinolone pulmonaire</b>	X					X
<b>β-lactamine + fluoroquinolone pulmonaire</b>		X				
<b>C3G + macrolide</b>			X		X	
<b>β-lactamine + macrolide +/- fluoroquinolone pulmonaire</b>				X		
<b>Pénicilline G + fluoroquinolone pulmonaire</b>					X	

IDSA / ATS : Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society (57) ; CIDS / ATS : Canadian Infectious Diseases Society / Canadian Thoracic Society (58) ; ERS : European Respiratory Society (59) ; BTS : British Thoracic Society (60) ; SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (61)

Cependant, il n'existe pas d'essais prospectifs randomisés de forte puissance pour cette pathologie (25,62). Selon la Mise au point sur le traitement antibiotique de la Légionellose chez l'adulte de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFFSAPS) de 2011, il n'existe pas de recommandation concernant l'usage préférentiel d'une famille d'antibiotique particulière, la rifampicine ne devant jamais être utilisée en monothérapie. La bithérapie est réservée aux formes graves de Légionellose et/ou des sujets immunodéprimés mais sans preuve de supériorité par rapport à une monothérapie. De nombreuses études non-contrôlées et de faible puissance rapportent une mortalité inférieure à 10% lors d'épidémies avec un traitement optimal, une étude rétrospective notant même une efficacité supérieure de la Lévofoxacine si elle était administrée dans les 8 heures après l'admission en unité de soins intensifs (63). D'autres études non-contrôlées

retrouvent une supériorité de la Lévoﬂoxacine comparativement à la Clarithromycine et à l'Erythromycine en terme de durée d'hospitalisation, de temps de retour à l'apyrexie et de complications sans que la mortalité en soit affectée (64,65). Cependant, une étude récente n'a pas retrouvé ces éléments de supériorité (66). Enfin, des cas de souches résistantes aux fluoroquinolones commencent à être décrits dans la littérature (67).

La plupart des patients ont une réponse rapide au traitement : une amélioration des symptômes généraux étant notée dès 12 à 24 heures. En cas de non-réponse, la question de la validité du diagnostic ainsi que l'éventualité d'une co-infection devront être abordées. En effet, jusqu'à 10% des patients infectés par *L. pneumophila* souffrent d'une co-infection par d'autres pathogènes tels les virus *Influenzae* mais aussi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ou encore *Staphylococcus aureus* (68).

## VII. Pronostic

Dans une étude française récente portant sur de 540 cas, une mortalité de 8,1% (soit 44 patients) était rapportée (69). Ceci concorde avec les principales études de cohortes internationales (1). Les principaux facteurs de risque de mortalité retrouvés étaient l'âge, le sexe féminin, une admission en réanimation ainsi que la sévérité de la pathologie (69).

## **OBJECTIFS**

Nous nous sommes posé la question de savoir quelle était, dans le contexte de notre épidémiologie locale, la véritable rentabilité des antigénuries légionelles faites systématiquement afin d'adapter l'antibiothérapie des pneumonies communautaires sévères. Pour ce faire, nous avons réalisé rétrospectivement une analyse des pratiques de prescription dans l'Unité d'Accueil et de Déchocage Médical de notre centre, ainsi que la description des performances du test dans la catégorie de patients admis dans notre centre présentant effectivement une pneumonie communautaire grave.

## MATERIELS ET METHODES

### I. Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle, rétrospective et monocentrique. Cette étude a été réalisée dans le Pôle de Réanimation du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Lille et menée sur une période de 3 ans, du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2015.

### II. Population

#### A. Sélection des patients

Tous les patients admis dans l'Unité d'Admission et de Déchocage Médical (UADM) du Pôle de Réanimation du CHRU de Lille pendant la période de l'étude et ayant bénéficié d'une antigénurie légionelle ont été inclus.

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données informatisée du Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille où était réalisée cette analyse.

#### B. Critères d'inclusion

Ont été inclus :

- Les patients âgés de plus de plus de 18 ans
- Ayant bénéficié d'une antigénurie *L. pneumophila* à leur admission au déchocage médical
- Quelque soit le diagnostic suspecté à l'entrée

### **C. Critère d'exclusion**

Les patients âgés de moins de 18 ans à leur admission ont été exclus de notre étude.

Selon la loi française, aucun consentement écrit n'était recueilli auprès des patients car il s'agissait d'une étude observationnelle ne modifiant par les modalités diagnostiques ou les stratégies thérapeutiques déjà établies. Les données ont été recueillies de façon anonyme.

## **III. Paramètres étudiés**

Les paramètres étudiés ont été recueillis à partir des dossiers médicaux informatisés des patients.

### **A. Données socio-démographiques et antécédents à l'admission**

Données démographiques : âge, sexe et poids

Présence de comorbidités :

- Tabagisme
- Ethylisme
- Insuffisance cardiaque chronique
- Insuffisance respiratoire chronique
- Broncho-pneumopathie obstructive chronique (BPCO)
- Insuffisance rénale chronique
- Diabète
- Cancer évolutif ou diagnostiqué moins de 5 ans auparavant

Présence de facteurs de vulnérabilité :

- Prise d'un traitement immunosuppresseur ou d'une corticothérapie de plus de 3 mois
- Antécédent de transplantation d'organe ou de moelle osseuse
- Un contexte post-opératoire récent

Le caractère communautaire ou nosocomial de l'infection

## B. Données clinico-biologiques et radiologiques à l'admission

- Température corporelle
- Administration d'oxygène / intubation oro-trachéale
- Présence d'une toux
- Présence d'expectorations
- Présence d'une pneumopathie radiologique avec caractérisation sémiologique en :
  - o pneumonie franche lobaire aiguë
  - o pneumonie interstitielle
  - o pneumonie bilatérale
- Présence d'une insuffisance rénale aiguë

Les valeurs biologiques suivantes ont été relevées : créatininémie, natrémie, Protéine C Réactive (CRP), Procalcitonine (PCT), Créatine Phospho-kinase (CPK), Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (TGO) et Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP) étaient également recueillies.

La gravité des patients a été évaluée par l'Indice de Gravité Simplifié (IGSII) couplant 12 variables physiologiques et 3 pathologies sous-jacentes potentielles (Annexe 3) ainsi que par le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en mmHg et la durée de ventilation mécanique.

Enfin, nous avons relevé le nombre d'antigénurie réalisé pour un même patient.

## IV. Diagnostic et définitions

Les données ont été analysées afin d'établir rétrospectivement un diagnostic de pneumonie et/ou d'exacerbation aiguë de BPCO.

La présence d'une pneumonie était définie par 2 ou plus des caractéristiques suivantes : fièvre, toux, expectorations purulentes ou une auscultation retrouvant des signes de condensation pulmonaire associée à la présence d'un infiltrat radiographique compatible avec une infection aiguë.

Le diagnostic d'exacerbation aiguë de BPCO était porté chez un patient ayant un antécédent avéré de BPCO et présentant une aggravation des symptômes respiratoires nécessitant le recours à une corticothérapie, des antibiotiques ou les deux et/ou une hospitalisation due aux symptômes respiratoires.

Les autres diagnostics retenus ont également été collectés.

## **V. Antigénurie *Legionella pneumophila***

Le kit d'antigénurie utilisé au CHRU de Lille dans le service de Bactériologie du Centre de Biologie Pathologie est le kit Alere BinaxNOW *Legionella* (Alere, USA).

## **VI. Analyse statistique**

Pour l'analyse descriptive, les variables quantitatives ont été évaluées par leur médiane et leur intervalle interquartile 25 – 75 (IIQ 25 – 75). Pour les variables qualitatives, nous avons déterminé les pourcentages de chaque catégorie. Les tests statistiques univariés utilisés sont respectivement le test de Mann-Whitney, Wilcoxon et le test du  $X^2$  exact de Fisher, de manière bilatérale (logiciel Epi-info). Nous avons aussi déterminé les courbes ROC des variables d'intérêt significativement associées à la légionellose (logiciel Prism 6 Graphpad Software Inc, San Diego, California, USA).

## RESULTATS

### I. Caractéristiques des patients à l'entrée en Réanimation

Entre le 1er janvier 2013 et le 31 décembre 2015, 1142 antigénuries Légionelle ont été réalisées à l'admission de 1002 patients dans l'Unité d'Accueil et de Déchocage Médical du Pôle de Réanimation du CHRU de Lille. Trois antigénuries se sont avérées positives sur cette période. L'examen a été réalisé à deux reprises chez 124 patients au cours de la même hospitalisation et à 3 reprises chez 16 patients. Les caractéristiques démographiques des patients sont détaillées dans le Tableau 2.

Cette cohorte était majoritairement masculine (60%) et l'âge médian était de 64 ans (IIQ = 52 – 74). Quatre-vingt six pour cent des patients présentaient au moins une des comorbidités recueillies. Ces dernières étaient notamment un antécédent de tabagisme dans 59% des cas, une BPCO dans 37% des cas, un cancer dans 22% des cas et un traitement immunodépresseur dans 18% des cas. L'index de gravité IGSII médian était de 43 (IIQ = 33 – 56). Le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> médian était de 300 mmHg (IIQ = 194 – 391) et la durée de ventilation mécanique médiane de 1 jour (IIQ = 0 – 4).

**Tableau 2 : Caractéristiques démographiques des patients à l'entrée en réanimation.**

<b>Caractéristiques démographiques</b>	<b>Total n = 1002</b>
<b>Sexe (homme), n (%)</b>	602 (60)
<b>Age (années), médiane (IIQ)</b>	64 (52 – 74)
<b>Poids (kg), médiane (IIQ)</b>	75 (61 – 87)
<b>IGS II, médiane (IIQ)</b>	43 (33 – 56)
<b>Contexte communautaire, n (%)</b>	696 (69)
<b>Contexte nosocomial, n (%)</b>	272 (27)
<b>Comorbidité, n (%)</b>	858 (86)
Tabagisme, n (%)	597 (85)
Ethylisme, n (%)	205 (20)
Insuffisance cardiaque chronique, n (%)	173 (17)
BPCO, n (%)	372 (37)
Insuffisance respiratoire chronique, n (%)	250 (25)
Insuffisance rénale chronique, n (%)	105 (10)
Transplantation, n (%)	46 (5)
Traitement immunodépresseur, n (%)	179 (18)
VIH / SIDA, n (%)	4 (0,4)
Cancer, n (%)	226 (23)
Contexte post-opératoire, n (%)	2 (0,2)

IIQ : Intervalle interquartile ; IGS II : Indice de gravité simplifié ; BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Sur les 1002 patients ayant bénéficié d'une antigénurie Légionnelle, 569 (57%) présentaient une pneumopathie infectieuse, ce qui était également à l'origine d'une exacerbation de BPCO pour 65 d'entre eux. Quatre cent trente trois patients (43%) ne présentaient pas de pneumopathie. Parmi eux 123 patients souffraient d'une exacerbation de BPCO et 310 patients étaient hospitalisés pour un autre motif. Outre l'exacerbation de BPCO, les autres pathologies retrouvées chez les patients ayant eu une antigénurie légionnelle sont : bronchite, d'œdème aigu pulmonaire, d'intoxication médicamenteuse et asthme aigu grave (Tableau 3).

**Tableau 3 : Diagnostics à l'admission des patients en réanimation.**

<b>Diagnostics</b>	<b>Total n = 1002</b>
<b>Pneumopathie, n (%)</b>	<b>569 (57)</b>
<b>Absence de pneumopathie, n (%)</b>	<b>433 (43)</b>
Exacerbation de BPCO, n (%)	123 (12)
Autres, n (%)	310 (31)
- Bronchite, n (%)	137 (14)
- Œdème aigu pulmonaire, n (%)	31 (3)
- Intoxication médicamenteuse, n (%)	21 (2)
- Asthme aigu grave, n (%)	14 (1)
- Divers, n (%)	107 (11)

BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

Les données démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques sont décrites dans les tableaux 4 pour l'ensemble des patients, 5 pour les patients présentant une pneumonie avérée à leur admission, et 6 pour les patients sans pneumonie à leur admission.

**Tableau 4 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients à l'entrée en réanimation.**

<b>Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques</b>	<b>Total n = 1002</b>
Température (°C), médiane (IIQ)	37 (36,4 – 37,9)
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , médiane (IIQ)	300 (194 – 391)
Durée de ventilation mécanique, médiane (IIQ)	1 (0 – 4)
Administration d'oxygène, n (%)	972 (97)
Ventilation mécanique, n (%)	306 (31)
Pneumopathie clinique, n (%)	471 (47)
Pneumopathie radiologique, n (%)	573 (57)
Pneumopathie bilatérale, n (%)	262 (26)
Pneumonie franche lobaire aiguë, n (%)	477 (48)
Syndrome interstitiel, n (%)	146 (15)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	331 (33)
Créatininémie (mg/L), médiane (IIQ)	10 (7 – 16)
Natrémie (mEq/L), médiane (IIQ)	138 (134 – 141)
CRP (mg/L), médiane (IIQ)	80 (29 – 184)
PCT (ng/mL), médiane (IIQ)	0,61 (0,17 – 6,10)
CPK (UI/L), médiane (IIQ)	113 (51 – 288)
TGO (UI/L), médiane (IIQ)	34 (22 – 72)
TGP (UI/L), médiane (IIQ)	27 (16 – 52)

IIQ : Intervalle interquartile. BPCO : broncho-pneumopathie chronique obstructive.

**Tableau 5 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients présentant une pneumonie à l'entrée en réanimation.**

<b>Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques</b>	<b>Total n = 569</b>
Age (années), médiane (IIQ)	64 (53 – 75)
Poids (kg), médiane (IIQ)	74,5 (62 – 87)
IGS II, médiane (IIQ)	45 (36 – 58)
Température (°C), médiane (IIQ)	37,3 (36,5 – 38)
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , médiane (IIQ)	273 (169 – 359)
Durée de ventilation mécanique, médiane (IIQ)	2 (0 – 6)
Administration d'oxygène, n (%)	569 (100)
Ventilation mécanique, n (%)	197 (35)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	223 (39)
Créatininémie (mg/L), médiane (IIQ)	11 (7 – 17)
Natrémie (mEq/L), médiane (IIQ)	138 (134 – 141)
CRP (mg/L), médiane (IIQ)	98 (41 – 208)
PCT (ng/mL), médiane (IIQ)	0,72 (0,20 – 7,14)
CPK (UI/L), médiane (IIQ)	108 (48 – 322)
TGO (UI/L), médiane (IIQ)	35 (22 – 78)
TGP (UI/L), médiane (IIQ)	26 (16 – 52)

IIQ : Intervalle interquartile.

**Tableau 6 : Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients ne présentant pas de pneumonie à l'entrée en réanimation.**

<b>Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques</b>	<b>Total n = 434</b>
Age (années), médiane (IIQ)	63 (50 – 73)
Poids (kg), médiane (IIQ)	75 (60 – 87)
IGS II, médiane (IIQ)	41 (31 – 52)
Température (°C), médiane (IIQ)	36,8 (36,25 – 37,5)
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , médiane (IIQ)	333 (237 – 438)
Durée de ventilation mécanique, médiane (IIQ)	0 (0 – 3)
Administration d'oxygène, n (%)	404 (93)
Ventilation mécanique, n (%)	106 (24)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	105 (24)
Créatininémie (mg/L), médiane (IIQ)	9 (7 – 15)
Natrémie (mEq/L), médiane (IIQ)	138 (135 – 141)
CRP (mg/L), médiane (IIQ)	49 (18 – 139)
PCT (ng/mL), médiane (IIQ)	0,40 (0,11 – 4,32)
CPK (UI/L), médiane (IIQ)	125 (54 – 267)
TGO (UI/L), médiane (IIQ)	32 (21 – 67)
TGP (UI/L), médiane (IIQ)	27 (16 – 53)

IIQ : Intervalle interquartile.

## II. Comparaison des patients présentant une pneumonie à légionelle et des patients présentant une pneumonie sans légionelle.

Parmi les caractéristiques clinico-biologiques et radiologiques étudiées, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (107,5 [IIQ :84-120] vs 274,5 [IIQ : 170,5-360-5] ; p = 0,0107) et la natrémie (129,5 [125-131] vs 138 [134,5-141,5] ; p = 0,0125) étaient significativement plus bas chez les patients souffrants d'une légionellose. La durée de ventilation mécanique (27,5 [14-31] vs 2,5 [0-6] ; p = 0,0062), le pourcentage de patients intubés (100% vs 34,93% ; p = 0,043) ainsi que les valeurs de CPK (16 125 [198-24 270] vs 106 [48,5-309] p = 0,0225) et de TGO (251 [198-303] vs 35 [22-74] ; p = 0,0157) étaient significativement plus élevés chez les patients souffrant d'une légionellose comparativement aux patients admis pour une pneumonie sans légionelle (Tableau 7).

**Tableau 7 : Caractéristiques clinico-biologiques significativement différentes entre les patients admis pour une pneumonie à légionelle et les patients admis pour une pneumonie sans légionelle. Analyse univariée.**

Variables	Pneumonie à légionelle n = 3	Autres pneumonies n = 566	p
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , médiane (IIQ)	107,5 (84 – 120)	274,5 (170,5 – 360,5)	0,0107
Intubation (%)	100%	34,93%	0,043
Durée de ventilation mécanique (j), médiane (IIQ)	27,5 (14 – 31)	2,5 (0 – 6)	0,0062
Natrémie (mEq/L), médiane (IIQ)	129,5 (125 – 131)	138 (134,5 – 141,5)	0,0125
CPK (UI/mL), médiane (IIQ)	16125 (198 – 24270)	106 (45,8 – 309)	0,0225
TGO (UI/mL), médiane (IIQ)	251 (198 – 303)	35 (22 – 74)	0,0157

A l'inverse, il n'existait pas de différence significative entre ces groupes concernant les caractéristiques démographiques étudiées : l'âge (51,5 [33-55] vs 64,5 [53-75] ; p=0,565) et le poids (107,5 [67-129] vs 74 [62-87] ; p=0,25).

Le score IGS II (61,5 [40-64] vs 45,5 [36,5-58] ; p=0,3591) ou des antécédents de tabagisme (66,67% vs 60,18% ; p=1), d'éthylisme chronique (0% vs 19,8% ; p=1),

d'insuffisance cardiaque (0 vs 19,29 % ; p=1) / respiratoire (0% vs 34,77% ; p=0,55) / rénale chronique (0% vs 9,14% ; p=1), de diabète (0 vs 19,54% ; p=1) ou encore d'immunodépression (33,33% vs 20,32% ; p=0,31) n'étaient pas non plus retrouvés comme étant significativement différents entre les deux groupes.

Enfin, la température (37,9 [36,3-39] vs 37,35 [36,55-38,05] ; p=1), un aspect radiographique de syndrome interstitiel (66,67% vs 16,43% ; p=0,073) ou de PFLA (33,33% vs 81,10% ; p=0,095) ainsi que les taux de CRP (309,5 [143-320] vs 97 [41-207] ; p=0,062), de PCT (14,3 [0,2-14,5] vs 0,7 [0,2-6,8] ; p=0,48), de créatinine (22 [15-27] vs 11,5 [7-17,5] ; p=0,0993) et de TGP (94 [8-128] vs 26 [16,5-52,5] ; p=0,6264) ne différaient pas significativement entre les groupes.

### **III. Comparaison des patients présentant une pneumonie à légionelle et des patients présentant une pneumonie communautaire sans légionelle**

Parmi les caractéristiques clinico-biologiques et radiologiques étudiées, le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (107,5 [84-120] vs 281 [178,5-360-5] ; p = 0,0104) et la natrémie (129,5 [125-131] vs 138,5 [134-141] ; p = 0,0153) étaient significativement plus bas chez les patients souffrant d'une légionellose. La durée de ventilation mécanique (27,5 [14-31] vs 2 [0,5-5] ; p = 0,0051), le pourcentage de patients intubés (100% vs 35,11% ; p = 0,044) ainsi que les valeurs de CPK (16 125 [198-24 270] vs 139[60,5-465] ; p = 0,0357) et de TGO (251 [198-303] vs 37 [23-83,5] ; p = 0,0198) étaient significativement plus élevés chez les patients souffrant d'une légionellose comparativement aux patients admis pour un autre type de pneumopathie (Tableau 8).

**Tableau 8 : Caractéristiques clinico-biologiques significativement différentes entre les patients admis pour une pneumopathie à légionelle et les patients admis pour une pneumopathie communautaire.**

Variables	Pneumonies à légionelle n = 3	Pneumonies communautaires sans légionelle n = 693	p
Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> , médiane (IIQ)	107,5 (84 – 120)	281(178,5 – 360,5)	0,0104
Intubation (%)	100%	35,11%	0,044
Durée de ventilation mécanique (j), médiane (IIQ)	27,5 (14 – 31)	2 (0,5 – 5,5)	0,0051
Natrémie (mEq/L), médiane (IIQ)	129,5 (125 – 131)	138,5 (134 – 141)	0,0153
CPK (UI/mL), médiane (IIQ)	16125 (198 – 24270)	139 (60,5 – 465)	0,0357
TGO (UI/mL), médiane (IIQ)	251 (198 – 303)	37 (23 – 83,5)	0,0198

Une nouvelle fois, on ne retrouvait pas de différence significative entre ces groupes concernant les caractéristiques démographiques étudiées : l'âge (51,5 [33-55] vs 64 [52-75,5] ; p=0,0641) et le poids (107,5 [67-129] vs 75,5 [63-88] ; p=0,2782).

Le score IGS II (61,5 [40-64] vs 44 [34,5-57,5] ; p=0,3221) ou des antécédents de tabagisme (66,67% vs 60,66% ; p=1), d'éthylisme chronique (0% vs 19,43% ; p=1), de BPCO (0% vs 33,57% ; p=0,55), d'insuffisance cardiaque (0 vs 18,73 % ; p=1) / respiratoire (0% vs 20,85% ; p=1) / rénale chronique (0% vs 10,07% ; p=1), de diabète (0 vs 19,61% ; p=1) ou encore d'immunodépression (33,33% vs 11,42% ; p=0,31) n'étaient pas non plus retrouvés comme étant significativement différents entre les deux groupes.

Enfin, la température (37,9 [36,3-39] vs 37,25 [36,4-38,05] ; p=1), un aspect radiographique de syndrome interstitiel (66,67% vs 16,75% ; p=0,077) ou de PFLA (33,33%) vs 80,71% (p=0,1) ainsi que les taux de CRP (309,5 [143-320] vs 90,5 [36,5-202] ; p=0,062), de PCT (14,3 [0,2-14,5] vs 0,7 [0,2-7,2] ; p=0,46), de créatinine (22 [15-27] vs 10 [6,5-16,5] ; p=0,0796) et de TGP (94 [8-128] vs 26 [16-54] ; p=0,6263) ne différaient pas significativement entre les groupes.

#### IV. Courbes ROC des variables significativement associées aux pneumonies à légionelle

Ces courbes, déterminées pour la natrémie, le taux de TGO et le taux de CPK sont représentées sur la Figure 1. Elles nous permettent de déterminer les valeurs de sensibilité (Se) et de spécificité (Sp) en % pour les seuils suivants:

-Natrémie (mEq/L): meilleur seuil inférieur à 131 (Se/Sp=100/84,2). Aire sous la courbe=0,92 [0,89-0,94],  $p<0,0001$ .

-TGO (UI/L): meilleur seuil supérieur à 191 (Se/Sp=100/89,6). Aire sous la courbe=0,90 [0,88-0,93],  $p=0,0157$ . Pour un seuil à 271, Se/Sp=33,33/90.

-CPK (UI/L): meilleur seuil à supérieur à 195 (Se/Sp=100/66,5). Aire sous la courbe=0,88 [0,71-1,06],  $p=0,0225$ . Pour un seuil à 1500, (Se/Sp=66,67/90).

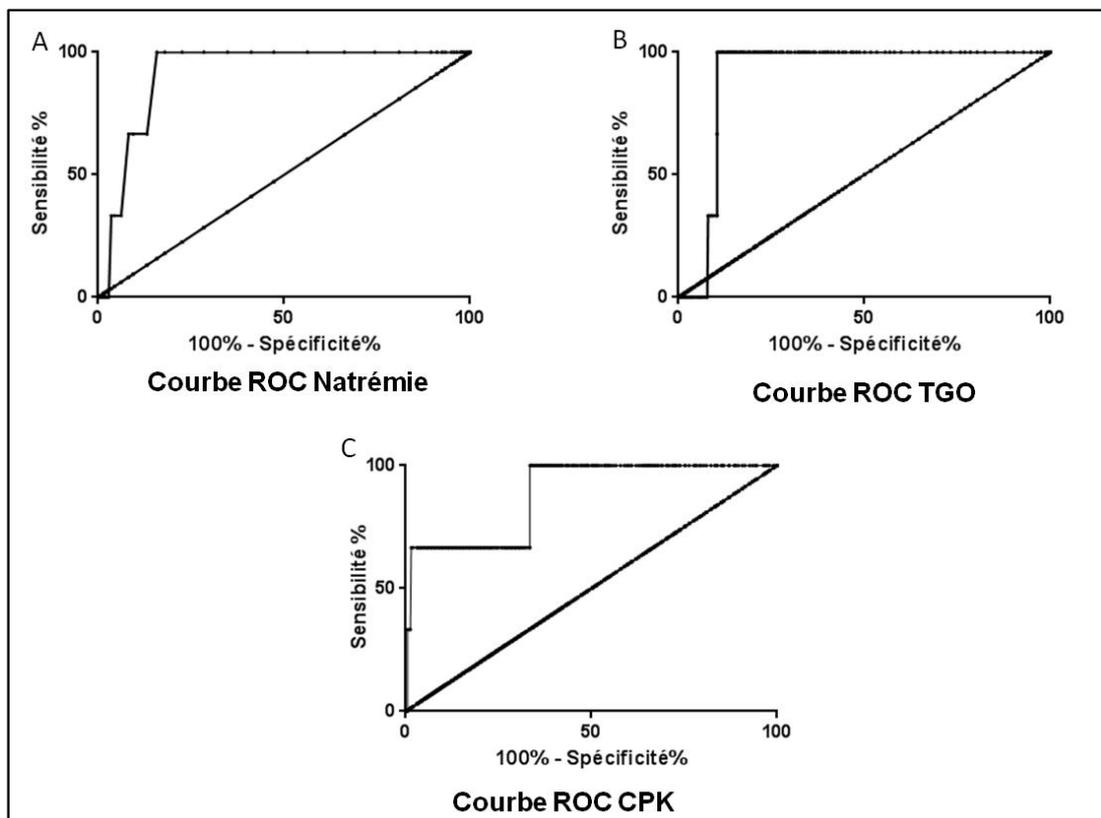


Figure 1 : Courbes ROC des variables natrémie (A), TGO (B) et CPK (C)

## DISCUSSION

Notre travail a permis de montrer que l'intérêt de l'antigénurie légionelle chez les patients hospitalisés en réanimation est modéré.

En effet, le taux de positivité de cet examen dans notre centre n'est que de 0,26% sur la période de janvier 2013 à décembre 2015 car seuls 3 patients ont eu un examen positif. De plus, nous retrouvons une prescription trop large de cet examen, 433 tests ayant notamment été prescrits en l'absence de toute pneumopathie infectieuse. La nécessité d'une meilleure sélection des patients pouvant bénéficier de cet examen est donc avérée.

Parmi les variables analysées, nous retrouvons plusieurs caractéristiques significativement associées à la légionellose. Il est possible de les regrouper en facteurs de gravités, tels qu'un rapport de  $PaO_2/FiO_2$  significativement plus bas, un taux d'intubation plus élevé et une durée de ventilation mécanique plus longue. Les signes biologiques classiquement associés à la légionellose diffèrent aussi significativement entre les patients sans et avec légionellose : hyponatrémie, élévation des CPK témoignant d'une rhabdomyolyse et une cytolyse hépatique avec une élévation des TGO étaient retrouvés. Probablement du fait du faible nombre de patients présentant une légionellose avérée durant la période d'étude, la significativité n'est pas atteinte pour les variables suivantes : présence d'un syndrome interstitiel radiologique, taux de CRP et de créatininémie élevés, mais on note une tendance statistique. L'exclusion des pneumonies nosocomiales de cette analyse statistique ne modifiait pas la significativité de nos résultats.

Ces marqueurs de gravité et ces signes évocateurs sont largement retrouvés dans la littérature (1,10). Comme évoqué précédemment, la légionellose se déclare le plus souvent sous la forme d'une pneumonie communautaire hypoxémiante grave, rapidement compliquée d'une atteinte rénale et/ou hépatique et/ou musculaire. L'enjeu d'un diagnostic rapide de cette pathologie est fondamental, le retard à la prescription d'une antibiothérapie adaptée étant retrouvé comme un des principaux facteurs de mortalité de cette pathologie (69). Or, à l'inverse de la pneumopathie à

pneumocoque, la légionellose est une pathologie pour laquelle les examens diagnostiques usuels (telles les cultures ou la sérologie) sont particulièrement peu sensibles et sont longs et difficiles à mettre en œuvre. L'antigénurie légionelle apparaît donc comme un moyen rapide, assez sensible et très spécifique de diagnostiquer cette pathologie en routine.

Néanmoins, le contexte général de prescription de l'antigénurie légionelle reste relativement discuté. La Conférence de Consensus de Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'adulte immunocompétent de 2006 éditée par la SPILF et la SPLF ne donne aucune recommandation quant à l'utilisation des examens diagnostiques et notamment sur les antigénuries. Les recommandations élaborées par The European Respiratory Society, The Infectious Diseases Society of America / The American Thoracic Society préconisent, elles, un dépistage systématique de la Légionellose uniquement en cas de pneumopathie grave nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs (57) (70).

Le sous-diagnostic de légionellose retrouvé lors d'études épidémiologiques (71) ou thérapeutiques (6) de grande ampleur a amené certains auteurs à préconiser une réalisation systématique de ce test devant toute pneumonie aiguë communautaire (7,72). Ce postulat conjugué à la simplicité de réalisation et à la rapidité de ce test diagnostique a induit une augmentation considérable du nombre d'antigénuries réalisées en l'espace d'une décennie. En 1995, année durant laquelle est paru l'article princeps sur l'utilisation en routine de ce test, l'antigénurie était à l'origine de 15% des diagnostics de Légionellose (73). En 1998, ce taux avait augmenté à 33% puis à 74% en 2004 et enfin, en 2006, plus de 90% des cas déclarés de Légionellose avaient été diagnostiqués de cette façon (10).

En France 96% des cas déclarés en 2014 avaient été diagnostiqués de la sorte, selon le CNR légionelle.

Or, l'impact de ce test diagnostique sur la thérapeutique administrée aux patients, et plus encore sur leur pronostic, demeure controversé. Deux études axées sur la thérapeutique ont évalué l'intérêt d'une antibiothérapie guidée par cet examen plutôt qu'une antibiothérapie probabiliste en cas de pneumonies aiguës communautaires. Elles n'ont pas trouvé de bénéfice à cette démarche (8,74).

En effet, lors d'une pneumonie grave, en cas de positivité du test, restreindre d'emblée le spectre de l'antibiothérapie au profit d'antibiotiques ciblant spécifiquement *L. pneumophila* semble déraisonnable. D'une part, cette restriction pourrait s'avérer délétère si une coinfection avec *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou un autre germe sensible aux  $\beta$ -lactamines était présente, ce qui correspond à 10% des cas (68). D'autre part, le bénéfice d'une bi-antibiothérapie dirigée contre *L. pneumophila* demeure incertain. Dans la littérature, on ne retrouve qu'une étude observationnelle d'effectif limité étudiant la question. Celle-ci a montré une moindre efficacité d'une bi-antibiothérapie Clarithromycine + Rifampicine par rapport à un traitement par Clarithromycine seule (75). Compte tenu des nombreuses interactions médicamenteuses potentielles induites par la Rifampicine et de l'absence de bénéfice clinique, la Mise au Point sur le traitement antibiotique de la légionellose de l'Afssaps datée de 2011 ne recommandait pas l'usage d'une bithérapie. A ce manque d'efficacité prouvée s'ajoute une toxicité non-négligeable. En effet, l'association de fluoroquinolones et de macrolide doit être utilisée avec précaution du fait d'un risque d'allongement de l'espace QT (62).

A l'inverse, si l'antigénurie initiale est négative, aucune décision de désescalade ne peut être prise dans le contexte de pneumonie grave. D'une part parce que les autres bactéries intracellulaires devant être prises en compte dans les pneumonies communautaires graves d'après recommandations des sociétés savantes ne sont pas dépistées par ce test. D'autre part, car le taux de faux négatif peut s'élever jusqu'à 25% (10). En cas de forte présomption clinique, il semble par contre licite de proposer la réalisation d'une seconde antigénurie. L'excrétion urinaire de l'antigène de *L. pneumophila* apparaît jusqu'à 72 heures après l'infection. Dans cette situation, un second test pourrait-être plus sensible. Il conviendrait alors également de multiplier les prélèvements et les techniques diagnostiques afin de ne pas méconnaître un autre sérotype pathogène de *L. pneumophila* non détecté par cet examen. L'apport de la PCR après envoi de prélèvements de bonne qualité (prélèvements bronchiques réalisés sous fibroscopie, LBA) au CNR Légionelle pourrait être intéressant dans ce cadre.

Concernant les pneumonies nosocomiales, qui représentaient 172 cas dans notre étude, les choses semblent être différentes. En effet, selon le Rapport de l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS) concernant les cas de Légionellose en

2014, 5% des cas déclarés (soit 72 cas) étaient en lien avec une hospitalisation. Parmi eux, 50% (36 cas) étaient des cas nosocomiaux, hospitalisés durant toute la période d'exposition à la maladie. Ainsi, il semble que la réalisation d'une antigénurie légionelle soit pleinement justifiée dans le cas d'une pneumonie nosocomiale.

Mieux cibler les patients pouvant bénéficier d'une antigénurie Légionelle lors de leur admission dans l'Unité d'Accueil et de Déchocage Médical du CHRU de Lille est fondamental. A ce titre, l'expérience bordelaise rapportée par *Bessède et al* en 2014 est intéressante. En 2012, 3922 antigénuries *L. pneumophila* avaient été réalisées sur l'ensemble du CHU de Bordeaux pour 8 examens positifs, soit une positivité de 0,20%. Après constitution d'un groupe de travail composé de cliniciens et de microbiologistes, une fiche de recommandation encadrant la prescription de ce test avait été réalisée. En dehors d'un contexte d'alerte épidémiologique, la prescription de l'antigénurie légionelle n'était recommandée que s'il existait un tableau de pneumonie aiguë et un contexte pouvant évoquer une légionellose : signes clinico-biologiques extra-respiratoires et/ou une sévérité clinique imposant l'hospitalisation en unité de soins intensifs et/ou un contexte épidémiologique évocateur et/ou un échec d'une première ligne d'antibiothérapie par  $\beta$ -lactamines. Un an après l'élaboration de cette fiche de recommandation, la prescription du test a été diminuée de 35%. Les « performances » diagnostiques des anomalies de natrémie, CPK et TGO attestées par les courbes ROC de notre travail vont dans le sens de ces recommandations. A noter, une fois encore, que de nombreux patients sans pneumonie se sont vus prescrire la réalisation d'une antigénurie légionelle. L'application du simple critère de sélection « pneumonie » dans notre centre aurait permis d'éviter la prescription de 433 examens en 3 ans.

Nous avons donc élaboré une fiche de recommandation de prescriptions analogue, basée sur les données de ce travail et adaptée à notre recrutement (Annexe 4). Cette fiche pourrait permettre de mieux sélectionner les patients pouvant bénéficier d'une antigénurie légionelle.

D'un point de vue financier, le coût total des 1142 antigénuries légionelles prescrites sur ces 3 années pour le seul Pôle de Réanimation était de 27751 euros, à raison de 24,3 euros par examen selon la Nomenclature des Actes de Biologie

Médicale. Selon nous, 433 examens n'avaient pas lieu d'être compte tenu de l'absence de critères « durs » pour leur prescription, soit un surcoût de 10522 euros.

Notre étude présente des limites qu'il convient de mentionner. Tout d'abord, cette étude est rétrospective ce qui a entraîné de probables biais, notamment un biais de recueil. Toutefois, la traçabilité informatisée de chaque antigénurie réalisée au CHRU de Lille et l'informatisation des dossiers médicaux dans les unités du Centre de Réanimation a permis de limiter les biais d'information. Néanmoins, les critères cliniques ne pouvaient être vérifiés lors du recueil des données.

D'autre part, le caractère monocentrique inhérent à une étude de pratique au sein d'un centre réduit également la puissance et l'extrapolation de nos résultats. En effet, notre étude s'est déroulée au sein du CHRU de Lille qui présente la particularité de posséder un déchocage médical au sein même du Centre de Réanimation. Tous les tableaux de pneumonie admis dans notre centre sont donc d'emblée à considérer comme grave et nécessitant une hospitalisation en unité de soins intensifs, de surveillance continue ou de réanimation. De plus, il est à noter que, du fait de l'informatisation des prescriptions médicales dans notre centre, un nombre limité d'examen a pu être demandé « par erreur ». L'antigénurie légionelle faisait initialement partie du bilan biologique dit « d'entrée » du patient au déchocage médical, probablement prescrit abusivement lors de l'ouverture du Centre de Réanimation et dans les mois qui ont suivi. Cela pourrait en partie expliquer le nombre important de prescriptions non justifiées ainsi que la tendance à la baisse observée dans la prescription de cet examen lors des 3 années de notre étude.

L'effectif de notre étude, avec seulement 3 cas de Légionelloses réduit également la puissance de notre étude et l'interprétation des données statistiques qui en découlent.

## CONCLUSION

Notre étude est la première s'étant intéressée à l'apport de l'antigénurie légionelle au sein d'un service de déchocage médical.

Il s'agit d'un examen fiable, dont la simplicité et la grande spécificité sont intéressantes afin de guider la démarche diagnostique.

De la gravité de cette pathologie découle la nécessité d'une prise en charge urgente. Ainsi, en cas de pneumonie grave, les sociétés savantes recommandent de cibler systématiquement *L. pneumophila* dans le schéma d'antibiothérapie probabiliste. Face à cet impératif du traitement précoce, la pertinence d'un diagnostic d'urgence peut être discutée.

A la lumière des données apportées par ce travail, il est licite de proposer de mieux sélectionner les patients bénéficiant de cet examen, sur des critères clinico-biologiques simples.

A l'ère de la médecine technicienne et du règne des examens complémentaires, il semble nécessaire de se souvenir de la primauté de l'examen clinique et de l'interrogatoire du patient. Si être systématique est impératif en médecine, et plus encore en réanimation, il semble nécessaire de rappeler que le systématique qui ne passe pas par le prisme de la clinique est préjudiciable.

Comme pour tout examen diagnostique, l'utilisation raisonnée de l'antigénurie légionelle est impérative sous peine de voir sa rentabilité réduite et, *in fine*, son intérêt largement diminué. Cela passe par une meilleure information des équipes médicales, par exemple par l'élaboration de fiches de recommandations, mais aussi par une meilleure sensibilisation des soignants aux avantages et aux limites des examens qu'ils prescrivent au quotidien.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med*. 1997 Sep 4;337(10):682–7.
2. Murdoch DR. Diagnosis of Legionella infection. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2003 Jan 1;36(1):64–9.
3. Berdal BP, Farshy CE, Feeley JC. Detection of Legionella pneumophila antigen in urine by enzyme-linked immunospecific assay. *J Clin Microbiol*. American Society for Microbiology (ASM); 1979 May;9(5):575–8.
4. Williams A, Lever MS. Characterisation of Legionella pneumophila antigen in urine of guinea pigs and humans with Legionnaires' disease. *J Infect*. 1995 Jan;30(1):13–6.
5. Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2009 Dec;136(6):1576–85.
6. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, Stout JE, Khashab MM, Olson WH, et al. Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2135–9.
7. Yu VL, Stout JE. Community-acquired legionnaires disease: implications for underdiagnosis and laboratory testing. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2008 May 1;46(9):1365–7.
8. Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2010 Feb;65(2):101–6.
9. Mandell L. Prospective randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2010 Feb;65(2):93–4.
10. Diederer BMW. Legionella spp. and Legionnaires' disease. *J Infect*. Elsevier; 2008 Jan;56(1):1–12.
11. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med*. 1977 Dec 1;297(22):1189–97.
12. McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR.

- Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. *N Engl J Med*. 1977 Dec 1;297(22):1197–203.
13. Thacker SB, Bennett JV, Tsai TF, Fraser DW, McDade JE, Shepard CC, et al. An outbreak in 1965 of severe respiratory illness caused by the Legionnaires' disease bacterium. *J Infect Dis*. 1978 Oct;138(4):512–9.
  14. Best M, Yu VL, Stout J, Goetz A, Muder RR, Taylor F. Legionellaceae in the hospital water-supply. Epidemiological link with disease and evaluation of a method for control of nosocomial legionnaires' disease and Pittsburgh pneumonia. *Lancet*. 1983 Aug 6;2(8345):307–10.
  15. Fraser DW. Legionellosis: evidence of airborne transmission. *Ann N Y Acad Sci*. 1980;353:61–6.
  16. Marrie TJ, MacDonald S, Clarke K, Haldane D. Nosocomial legionnaires' disease: lessons from a four-year prospective study. *Am J Infect Control*. 1991 Apr;19(2):79–85.
  17. Correia AM, Ferreira JS, Borges V, Nunes A, Gomes B, Capucho R, et al. Probable Person-to-Person Transmission of Legionnaires' Disease. *N Engl J Med*. 2016 Feb 4;374(5):497–8.
  18. Korvick JA, Yu VL. Legionnaires' disease: an emerging surgical problem. *Ann Thorac Surg*. 1987 Mar;43(3):341–7.
  19. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Céron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of Legionella pneumophila pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2006 Nov 15;43(10):e95–100.
  20. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med*. 1994 Nov 14;154(21):2417–22.
  21. Shands KN, Ho JL, Meyer RD, Gorman GW, Edelstein PH, Mallison GF, et al. Potable water as a source of Legionnaires' disease. *JAMA*. 1985 Mar 8;253(10):1412–6.
  22. Nygård K, Werner-Johansen Ø, Rønsen S, Caugant DA, Simonsen Ø, Kanestrøm A, et al. An outbreak of legionnaires disease caused by long-distance spread from an industrial air scrubber in Sarpsborg, Norway. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2008 Jan 1;46(1):61–9.
  23. Marrie TJ, Haldane D, Bezanson G. Nosocomial Legionnaires' disease: Clinical and radiographic patterns. *Can J Infect Dis*. 1992 Sep;3(5):253–60.
  24. Benin AL, Benson RF, Besser RE. Trends in legionnaires disease, 1980-1998: declining mortality and new patterns of diagnosis. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2002 Nov 1;35(9):1039–46.
  25. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother*. Oxford University Press; 2003 May;51(5):1119–29.

26. Heath CH, Grove DI, Looke DF. Delay in appropriate therapy of Legionella pneumonia associated with increased mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996 Apr;15(4):286–90.
27. Muder RR, Yu VL. Infection due to Legionella species other than *L. pneumophila*. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2002 Oct 15;35(8):990–8.
28. Jarraud S, Descours G, Ginevra C, Lina G, Etienne J. Identification of legionella in clinical samples. *Methods Mol Biol*. Totowa, NJ: Humana Press; 2013;954(Chapter 2):27–56.
29. Fliermans CB, Cherry WB, Orrison LH, Smith SJ, Tison DL, Pope DH. Ecological distribution of Legionella pneumophila. *Appl Environ Microbiol*. American Society for Microbiology (ASM); 1981 Jan;41(1):9–16.
30. Joly JR. Legionella and the environment. *Can J Public Health*. 1984 Jan;75(1):57–60.
31. Stout JE, Yu VL, Muraca P. Legionnaires' disease acquired within the homes of two patients. Link to the home water supply. *JAMA*. 1987 Mar 6;257(9):1215–7.
32. Stout JE, Yu VL, Muraca P, Joly J, Troup N, Tompkins LS. Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired legionnaires' disease. *N Engl J Med*. 1992 Jan 16;326(3):151–5.
33. Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev*. 2002 Jul;15(3):506–26.
34. Harb OS, Venkataraman C, Haack BJ, Gao LY, Kwaik YA. Heterogeneity in the attachment and uptake mechanisms of the Legionnaires' disease bacterium, Legionella pneumophila, by protozoan hosts. *Appl Environ Microbiol*. 1998 Jan;64(1):126–32.
35. Nahapetian K, Challemel O, Beurtin D, Dubrou S, Gounon P, Squinazi F. The intracellular multiplication of Legionella pneumophila in protozoa from hospital plumbing systems. *Res Microbiol*. 1991 Jul;142(6):677–85.
36. Garduño RA, Garduño E, Hiltz M, Hoffman PS. Intracellular growth of Legionella pneumophila gives rise to a differentiated form dissimilar to stationary-phase forms. *Infect Immun*. 2002 Nov;70(11):6273–83.
37. Cianciotto NP. Pathogenicity of Legionella pneumophila. *Int J Med Microbiol*. 2001 Nov;291(5):331–43.
38. Jermy A. Bacterial pathogenesis: legionella effector under friendly fire. *Nat Rev Microbiol*. 2011 Feb;9(2):80.
39. Treacy-Abarca S, Mukherjee S. Legionella suppresses the host unfolded protein response via multiple mechanisms. *Nat Commun*. 2015;6:7887.
40. Franchi L, Park J-H, Shaw MH, Marina-Garcia N, Chen G, Kim Y-G, et al. Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cell*

- Microbiol. Blackwell Publishing Ltd; 2008 Jan;10(1):1–8.
41. Franchi L, Eigenbrod T, Muñoz-Planillo R, Núñez G. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis. *Nat Immunol.* 2009 Mar;10(3):241–7.
  42. Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007 Jan;7(1):31–40.
  43. Franchi L, Muñoz-Planillo R, Núñez G. Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol.* 2012;13(4):325–32.
  44. Granados A, Podzamczek D, Gudiol F, Manresa F. Pneumonia due to *Legionella pneumophila* and pneumococcal pneumonia: similarities and differences on presentation. *Eur Respir J.* 1989 Feb;2(2):130–4.
  45. Roig J, Aguilar X, Ruiz J, Domingo C, Mesalles E, Manterola J, et al. Comparative study of *Legionella pneumophila* and other nosocomial-acquired pneumonias. *Chest.* 1991 Feb;99(2):344–50.
  46. Kojicic M, Li G, Hanson AC, Lee K-M, Thakur L, Vedre J, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with infectious pneumonia. *Crit Care.* 2012;16(2):R46.
  47. Muder RR, Yu VL, Parry MF. The radiologic manifestations of *Legionella* pneumonia. *Semin Respir Infect.* 1987 Dec;2(4):242–54.
  48. Sakai F, Tokuda H, Goto H, Tateda K, Johkoh T, Nakamura H, et al. Computed tomographic features of *Legionella pneumophila* pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr.* 2007 Jan;31(1):125–31.
  49. Woodhead MA, Macfarlane JT. Comparative clinical and laboratory features of legionella with pneumococcal and mycoplasma pneumonias. *Br J Dis Chest.* 1987 Apr;81(2):133–9.
  50. Sopena N, Sabrià-Leal M, Pedro-Botet ML, Padilla E, Dominguez J, Morera J, et al. Comparative study of the clinical presentation of *Legionella* pneumonia and other community-acquired pneumonias. *Chest.* 1998 May;113(5):1195–200.
  51. Gupta SK, Imperiale TF, Sarosi GA. Evaluation of the Winthrop-University Hospital criteria to identify *Legionella* pneumonia. *Chest.* 2001 Oct;120(4):1064–71.
  52. Fernández-Sabé N, Rosón B, Carratalà J, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Clinical diagnosis of *Legionella* pneumonia revisited: evaluation of the Community-Based Pneumonia Incidence Study Group scoring system. *Clin Infect Dis.* Oxford University Press; 2003 Aug 15;37(4):483–9.
  53. Mercante JW, Winchell JM. Current and emerging *Legionella* diagnostics for laboratory and outbreak investigations. *Clin Microbiol Rev.* American Society for Microbiology; 2015 Jan;28(1):95–133.

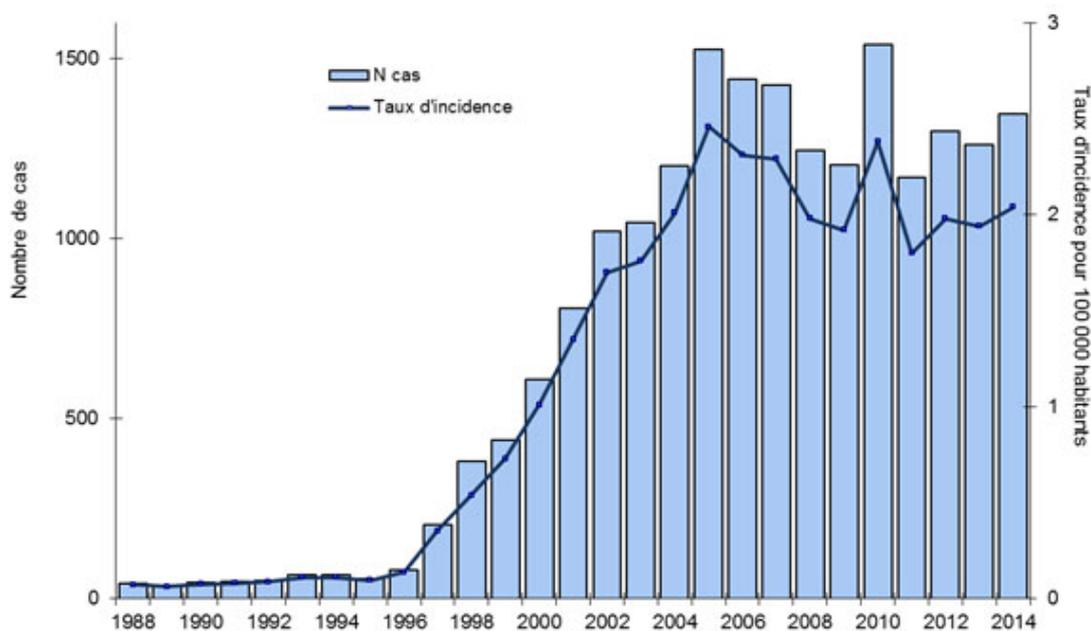
54. Jaulhac B, Nowicki M, Bornstein N, Meunier O, Prevost G, Piemont Y, et al. Detection of Legionella spp. in bronchoalveolar lavage fluids by DNA amplification. *J Clin Microbiol. American Society for Microbiology (ASM)*; 1992 Apr;30(4):920–4.
55. Murdoch DR, Podmore RG, Anderson TP, Barratt K, Maze MJ, French KE, et al. Impact of routine systematic polymerase chain reaction testing on case finding for Legionnaires' disease: a pre-post comparison study. *Clin Infect Dis. Oxford University Press*; 2013 Nov;57(9):1275–81.
56. Lettinga KD, Verbon A, Weverling G-J, Schellekens JFP, Boer Den JW, Yzerman EPF, et al. Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerging Infect Dis.* 2002 Dec;8(12):1448–54.
57. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Oxford University Press*; 2007. pp. S27–72.
58. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF, Chow AW, Hyland RH. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. The Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. Oxford University Press*; 2000. pp. 383–421.
59. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Leven M, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *The European respiratory journal. European Respiratory Society*; 2005. pp. 1138–80.
60. Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society*; 2009. pp. iii1–55.
61. Chidiac C. [Management of lower respiratory tract infections in immunocompetent adults (community-acquired pneumonia and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease): The challenge of a new consensus conference]. *Med Mal Infect.* 2006 Nov;36(11-12):535–7.
62. Edelstein PH. Antimicrobial chemotherapy for legionnaires' disease: a review. *Clin Infect Dis.* 1995 Dec;21 Suppl 3:S265–76.
63. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, Camus C, Hoff J, Bassen R, et al. Severe pneumonia due to Legionella pneumophila: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med. Springer-Verlag*; 2002 Jun;28(6):686–91.
64. Sabrià M, Pedro-Botet ML, Gómez J, Roig J, Vilaseca B, Sopena N, et al. Fluoroquinolones vs macrolides in the treatment of Legionnaires disease. *Chest.* 2005 Sep;128(3):1401–5.

65. Blázquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany Francés L, Ramos Guevara RM, Sánchez-Nieto JM, Segovia Hernández M, et al. Antimicrobial chemotherapy for Legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2005 Mar 15;40(6):800–6.
66. Gershengorn HB, Keene A, Dzierba AL, Wunsch H. The association of antibiotic treatment regimen and hospital mortality in patients hospitalized with Legionella pneumonia. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2015 Jun 1;60(11):e66–79.
67. Bruin JP, Koshkolda T, IJzerman EPF, Lück C, Diederer BMW, Boer Den JW, et al. Isolation of ciprofloxacin-resistant Legionella pneumophila in a patient with severe pneumonia. *J Antimicrob Chemother*. Oxford University Press; 2014 Oct;69(10):2869–71.
68. Rizzo C, Caporali MG, Rota MC. Pandemic influenza and pneumonia due to Legionella pneumophila: a frequently underestimated coinfection. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2010 Jul 1;51(1):115–5.
69. Chidiac C, Che D, Pires-Cronenberger S, Jarraud S, Campèse C, Bissery A, et al. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J*. European Respiratory Society; 2012 Apr;39(4):963–70.
70. Strålin K. Usefulness of aetiological tests for guiding antibiotic therapy in community-acquired pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. Elsevier; 2008 Jan;31(1):3–11.
71. Baum von H, Ewig S, Marre R, Suttorp N, Gonschior S, Welte T, et al. Community-acquired Legionella pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. Oxford University Press; 2008 May 1;46(9):1356–64.
72. Formica N, Yates M, Beers M, Carnie J, Hogg G, Ryan N, et al. The impact of diagnosis by legionella urinary antigen test on the epidemiology and outcomes of Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect*. Cambridge University Press; 2001 Oct;127(2):275–80.
73. Plouffe JF, File TM, Breiman RF, Hackman BA, Salstrom SJ, Marston BJ, et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease: use of the urinary antigen assay. Community Based Pneumonia Incidence Study Group. *Clin Infect Dis*. 1995 May;20(5):1286–91.
74. van der Eerden MM, Vlaspolder F, de Graaff CS, Groot T, Bronsveld W, Jansen HM, et al. Comparison between pathogen directed antibiotic treatment and empirical broad spectrum antibiotic treatment in patients with community acquired pneumonia: a prospective randomised study. *Thorax*. BMJ Publishing Group Ltd and British Thoracic Society; 2005 Aug;60(8):672–8.
75. Grau S, Antonio JM-D, Ribes E, Salvadó M, Garcés JM, Garau J. Impact of rifampicin addition to clarithromycin in Legionella pneumophila pneumonia. *Int J Antimicrob Agents*. Elsevier; 2006 Sep;28(3):249–52.



## ANNEXES

### Annexe 1 : Evolution du nombre de cas et du taux annuel d'incidence pour 100 000 habitants des cas notifiés de légionellose en France entre 1988 et 2014.



Adapté du Rapport annuel de L'InVS : Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2014.

## Annexe 2 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des examens diagnostiques de la légionellose.

Méthodes	Délai de résultats	Echantillon	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Avantages	Inconvénients
Ag soluble urinaire	< 1 h.	Urine	56-80 (80 si on considère Lp1)	> 99	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic rapide et précoce</li> <li>- Une concentration des urines avant analyse est recommandée.</li> <li>- Reste positif même sous traitement</li> </ul>	- Ne permet la détection fiable que de Lp1
Culture	3 à 10 jours	Respiratoire	10-80	100	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Permet un diagnostic de certitude</li> <li>- Détecte toutes les espèces et sérogroupes</li> <li>- Indispensable pour les enquêtes épidémiologiques</li> </ul>	- Méthode lente et peu sensible - Négativation sous traitement
		Sang	< 10	100		
PCR (Polymerase Chain Reaction)	24 h.	Respiratoire	80-100	> 90	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détecte toutes les espèces et sérogroupes</li> <li>- Technique rapide</li> </ul>	- Laboratoires spécialisés
		Sérum	30-50			
		Urine	46-86			
Sérologie	3 à 10 semaines	Sérum	60-80	> 95	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identification des sérogroupes et de certaines autres espèces</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Peu d'intérêt en aigu</li> <li>- Doit être interprétée avec précaution</li> <li>- Diagnostic rétrospectif (pas toutes les espèces)</li> </ul>
Immunofluorescence directe (IFD)	< 4 h.	Respiratoire	25-70	> 95	- Technique rapide	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Laboratoires spécialisés</li> <li>- Peu utilisée en pratique</li> </ul>

Adapté du rapport du Haut Conseil de la santé publique, Juillet 2013.

## Annexe 3 : Indice de gravité simplifié (IGS) II.

### Définition des variables :

**Age** : Age du patient en années selon le dernier anniversaire.

**Fréquence cardiaque** : Prendre la valeur la plus défavorable qu'il s'agisse de tachycardie ou de bradycardie. Si le rythme a varié de l'arrêt cardiaque (11 points) à la tachycardie (7 points), compter 11 points.

**Pression artérielle systolique** : Utiliser la même méthode que pour le rythme cardiaque. Si la pression a varié de 60 à 195mmHg, compter 13 points.

**Température centrale** : Tenir compte de la température la plus élevée.

**PaO<sub>2</sub>/ FIO<sub>2</sub>** : Si le malade est ventilé ou sous CPAP, prendre la valeur la plus basse du rapport. Compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

**Diurèse** : Si le patient reste moins de 24 heures, faire le calcul pour 24 heures (Ex : un litre en 8 heures équivaut à 3 litres par 24 heures).

**Urée sanguine** : Prendre la valeur la plus élevée en mmol/L ou g/L.

**Globules blancs** : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) selon l'échelle de score.

**Kaliémie** : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

**Natrémie** : Prendre la plus mauvaise valeur (haute ou basse) en mEq/L selon l'échelle de score.

**Bicarbonatémie** : Prendre la valeur la plus basse en mEq/L.

**Bilirubine** : Prendre la valeur la plus haute en micromol/L ou mg/L.

**Score de Glasgow** : Prendre la valeur la plus basse des 24 premières heures. Si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

### **Type d'admission :**

- Malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation.
  - Malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 h qui précèdent l'intervention.
  - Malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 h à l'avance.
  - Malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation.
- Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

### **Pathologie**

- SIDA : malade HIV positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme.
- Maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aigue, myélome multiple.
- Cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou tout autre méthode.

**Si le malade reste moins de 24 heures** : noter les valeurs les plus défavorables de chaque élément, calculer la diurèse des 24 heures en fonction de la diurèse observée.

**En cas d'arrêt cardiaque**, compter un rythme cardiaque à 0 (11 points), une pression systolique nulle (13 points), un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

	Age (années)	Glasgow	FC (btl/min)	PAS (mmHg)	T° (°C)	PaO <sub>2</sub> /FIO <sub>2</sub>	Diurèse (l)	Urée (g/l)	Na <sup>+</sup> (mEq/l)	K <sup>+</sup> (mEq/l)	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	Bilirubine (mg/l)	GB <sub>3</sub> (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	Maladie chronique	Admission	Total
26		< 6														
13		6-8		< 70												
12							< 0.5						< 1.0			
11			< 40			< 100										
9				100-199												
7		9-10														
6						≥ 200			< 125		< 15					
5		11-13		70-99												
4							0.5-0.99									
3										< 3	15-19					
2			40-69													
0	< 40	14-15	70-119	100-199	< 39		≥ 1	< 0.6	125-144	3-4.9	≥ 20	< 40	1.0-19.9		Chirurgie	
1									≥ 145							
2				≥ 200												
3					≥ 39					≥ 5			≥ 20			
4			120-199												Méd	
6								0.6-1.79								
7	40-59		≥ 160													
8															Chirurgie	
9																
10																
12	60-69															
15	70-74															
16	75-79															
17																
18	≥ 80															

FC : fréquence cardiaque ; PAS : pression artérielle systolique ; GB : globules blancs ; SIDA : syndrome d'immunodéficience humaine

Référence : Le Gall JR et coll. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA. 1993; 270: 2957-296

**Annexe 4 : Proposition de fiche de recommandation concernant la prescription de l'antigénurie légionelle au déchocage médical du CHRU de Lille (adapté de *Bessède et al*).**

Hors alerte épidémique spécifique,  
**la réalisation d'une antigénurie légionelle est justifiée uniquement s'il existe :**

**une pneumonie aiguë** :  $\geq 2$  ou plus des caractéristiques suivantes :  
fièvre, toux, expectorations purulentes, signes auscultatoires – crépitants, souffle tubaire, frottement pleural -  
ET des signes radiologiques : syndrome alvéolaire et/ou interstitiel uni ou bilatéral.

**ET**

**un contexte évocateur d'une légionellose :**

des signes clinique extra-respiratoires : myalgies, diarrhées, confusion, céphalées

et/ou

des signes paracliniques :

- de gravité :  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg ; ventilation mécanique  
- évocateurs : hyponatrémie ; CPK ; cytolyse sur les TGO

et/ou

un contexte épidémiologique : voyage, exposition à une aérosolisation d'eau

et/ou

un échec d'une première ligne antibiotique par  $\beta$ -lactamines

**ET**

**après élimination des diagnostics alternatifs évidents (pneumonies d'inhalation etc.)**

**AUTEUR : Nom : Thieffry**

**Prénom : Camille**

**Date de Soutenance : 01/04/2016**

**Titre de la Thèse : Intérêt de l'antigénurie légionelle : enquête de pratique et analyse des performances en réanimation**

**Thèse - Médecine - Lille 2016**

**Cadre de classement : Réanimation**

**DES + spécialité : Néphrologie, Réanimation**

**Mots-clés : Légionellose, Antigénurie, Examen diagnostique, Enquête de pratique**

**Résumé :**

**Contexte :** La légionellose est une pneumonie infectieuse rare mais grave dont le diagnostic de certitude est difficile en routine. L'antigénurie légionelle est un test diagnostique rapide et spécifique, largement prescrit devant un tableau évocateur d'une pneumopathie aiguë grave. Le but de cette étude est d'évaluer les pratiques de prescription et la rentabilité de cet examen afin d'envisager une optimisation de sa prescription.

**Méthode :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, menée dans l'unité d'accueil et de déchocage médical du CHRU de Lille du 1<sup>er</sup> janvier 2013 au 31 décembre 2015.

**Résultats :** Mille cent quarante deux antigénuries légionelle ont été réalisées chez 1002 patients. Trois antigénuries étaient positives, soit une positivité de 0,26%. Cinq-cents soixante neuf patients présentaient une pneumopathie, 433 en étaient indemnes. Parmi les patients ne présentant pas de pneumopathie, on comptait notamment 137 bronchites aiguës (hors BPCO) et 123 exacerbations de BPCO. Les 3 patients présentant une légionellose différaient significativement des autres types de pneumonies par le pourcentage d'intubation ( $p=0,043$ ), le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $p=0,0107$ ), la durée de ventilation mécanique ( $p=0,0062$ ), la natrémie ( $p=0,0125$ ), le taux de CPK ( $p=0,0225$ ) et le taux de TGO ( $p=0,0157$ ).

**Conclusion :** Il est fondamental de mieux sélectionner les patients bénéficiant d'une antigénurie légionelle au déchocage médical. L'élaboration d'une fiche de recommandation de prescription de cet examen, basée sur des critères clinico-biologiques simples, pourrait être une solution afin de sensibiliser les équipes médicales et d'améliorer la rentabilité de ce test diagnostique.

**Composition du Jury :**

**Président :**

Monsieur le Professeur Daniel Mathieu

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Raphaël Favory

Monsieur le Docteur Frédéric Wallet

Madame le Docteur Erika Parmentier

**Directeur de thèse :**

Monsieur le Docteur Julien Poissy