

La prise en charge actuelle de la légionellose est-elle appropriée?

Legionella pneumophila – atypique, mais dans l'air du temps ...

Dr méd. Anca Tulbu^a, Dr méd. Frank Bally^b, Dr méd. Grégoire Christen^a

^a Service de médecine interne et soins intensifs, Hôpital Riviera-Chablais, ^b Service de Maladies Infectieuses, Hôpital du Valais et Hôpital Riviera-Chablais

En créant des systèmes de distribution d'eau chaude, bains et climatisation, l'homme a généré des écosystèmes propices à la multiplication et dissémination des légionelles, ce qui a fait de la maladie du légionnaire un problème de santé publique.

Introduction

Legionella pneumophila a été décrite pour la première fois en 1976 suite à une épidémie de pneumonie (182 cas) lors d'une réunion d'anciens soldats américains. Après 6 mois d'enquête épidémiologique une exposition commune à des aérosols contaminés provenant d'une climatisation a été incriminée. La cause, une nouvelle bactérie dénommée *Legionella pneumophila*, a été identifiée peu après [1].

Legionella est responsable principalement de deux tableaux cliniques:

- la fièvre de Pontiac, souvent épidémique et auto-résolutive, se manifestant par un état fébrile, des myalgies et parfois des symptômes neurologiques;
- la maladie du légionnaire (légionellose) sous forme de pneumonie.



Anca Tulbu

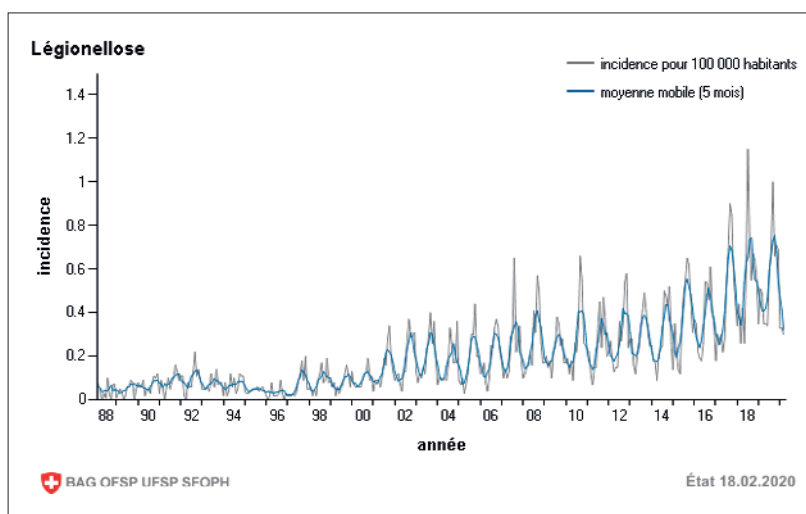


Figure 1: Evolution des cas de légionellose déclarés en Suisse entre 1988–2020: Incidence mensuelle pour 100 000 habitants, état 18.02.2020 (source: Office fédéral de la santé publique [OFSP], reproduction avec l'aimable autorisation de l'OFSP).

La fièvre de Pontiac, une maladie bénigne qui n'est souvent pas diagnostiquée, ni traitée, n'est pas abordée dans le cadre de cet article.

Legionella pneumophila est l'espèce pathogène principale chez l'homme et le sérotype 1 prédomine dans les pays occidentaux. Les cas de *Legionella* non-pneumophila (p. ex. *Legionella micdadei*, *Legionella longbeachae*) sont rares dans nos contrées et chez le patient immunocompétent. Des atteintes extrapulmonaires peuvent être retrouvées surtout chez les patients immunosupprimés (infections de la peau et des tissus mous, arthrites septiques natives ou sur prothèse, ostéomyélites, endocardites, myocardites, péritonites, méningites) [2, 3]. Généralement, les infections à *Legionella* spp. sont sporadiques, mais elles peuvent aussi se présenter sous forme d'épidémie suite à une exposition collective. Le nombre d'infections rapportées est plus important durant les mois d'été et au début de l'automne [4].

La légionellose est une maladie à la déclaration obligatoire en Suisse (par le médecin et le laboratoire) depuis 1988. Entre 2008 et 2017 les cas répertoriés par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) ont plus que doublé, passant de 219 rapportés en 2008 à 464 en 2017 (fig. 1). Des meilleurs outils diagnostiques (antigène urinaire, «polymerase chain reaction» [PCR]) expliquent en partie l'augmentation au début des années 2000, mais pas celle des dernières années. Entre 2008 et 2017, 81% des diagnostics ont été posés par la détection de l'antigène urinaire, 9% par PCR, 8% par culture et 2% par la sérologie, avec une tendance à l'augmentation du diagnostic par PCR [4].

En Suisse, 70% des cas déclarés concernent le sexe masculin, l'âge moyen de déclaration est de 63 ans et 90% des diagnostics de légionellose sont posés chez les patients hospitalisés.

Des études effectuées en Europe et aux Etats-Unis ont montré que *Legionella* spp. est à l'origine de 2 à 15% des

pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation. Le taux de mortalité est de 5 à 15%, dû surtout aux complications (environ 25% des cas) comme l'insuffisance respiratoire, le choc septique avec défaillance multiorganique ou rarement l'empyème pleural [4].

Microbiologie, transmission et prévention de l'infection

Legionella, un bacille à Gram négatif intracellulaire, vit en symbiose à l'intérieur des amibes dans des milieux aquatiques naturels (lacs, rivières) ou artificiels (eau courante, stagnante) et dans le sol. Supportant des températures entre 5 °C et 50 °C, la multiplication se fait principalement entre 25 °C et 40 °C, notamment dans les réseaux d'eau chaude et les dispositifs de refroidissements qui représentent un réservoir important [4, 5]. La capacité de se multiplier à l'intérieur des amibes favorise la propagation et la résistance aux mesures habituelles de désinfection de l'eau.

Il existe plus de 60 espèces de *Legionella* et plus de 70 sérogroupes [6]. *Legionella pneumophila* séro groupe 1 est responsable de la plupart des cas diagnostiqués en Europe, et aux Etats-Unis (>88%), mais les sérogroupes 2 à 6 ont été aussi isolés chez les patients avec des pneumonies communautaires. La deuxième espèce par ordre de prévalence, *Legionella longbeachae*, est responsable d'infections en Australie, Nouvelle-Zélande et au Japon (30,4% des cas) [7].

La transmission se fait par l'inhalation des aérosols dérivés de l'eau ou du sol contaminés, et non par ingestion. En règle générale, il n'y a pas de transmission interhumaine des légionelles. Un seul cas d'une possible transmission a été décrite dans la littérature.

Ainsi, les patients hospitalisés pour une légionellose ne nécessitent pas de mesures d'isolement [4].

En Suisse, les hôpitaux et établissements de séjour de longue durée réalisent un autocontrôle des réseaux d'eau tel que préconisé par l'unité de prévention de l'infection, en général au moins un ou deux contrôles annuels [4].

Présentation clinique

La durée d'incubation pour la maladie du légionnaire est entre 2 et 10 jours. Les facteurs de risque sont un âge supérieur à 50 ans, le tabagisme, l'immunosuppression (infection HIV, maladies oncologiques, patients transplantés), les pathologies chroniques cardio-respiratoires, le diabète, l'insuffisance rénale et certains traitements immunomodulateurs [8, 9]. L'été par temps humide (pluie) et les travaux de jardin favorisent l'acquisition, plus que les voyages [10, 11].

Vignette clinique

Un patient de 53 ans sans comorbidités se présente aux urgences pour des céphalées, un état fébrile à 39 °C, une dyspnée et inappétence depuis 5 jours. Il n'y a pas de voyage ou exposition particulière durant les 2 dernières semaines. L'examen clinique retrouve des râles crépitants à la base pulmonaire gauche. Le laboratoire met en évidence une leucocytose à 10,1 G/l, une protéine C-réactive (CRP) à 480 mg/l, une natrémie à 127 mmol/l, une créatinine à 321 µmol/l et une hépatocytolyse avec des transaminases 2 fois supérieures à la valeur normale. La radiographie du thorax et le CT scanner thoracique sont montrés dans les figures 2A et B.

Le patient est hospitalisé et un traitement empirique par ceftriaxone et clarithromycine est débuté initialement. L'antigène urinaire pour *Legionella pneumophila* séro groupe 1 est positif. Un diagnostic de légionellose est retenu et le traitement est changé pour la lévofloxacine p.o., adapté à la fonction rénale. La durée totale de traitement a été de 14 jours avec une bonne évolution.

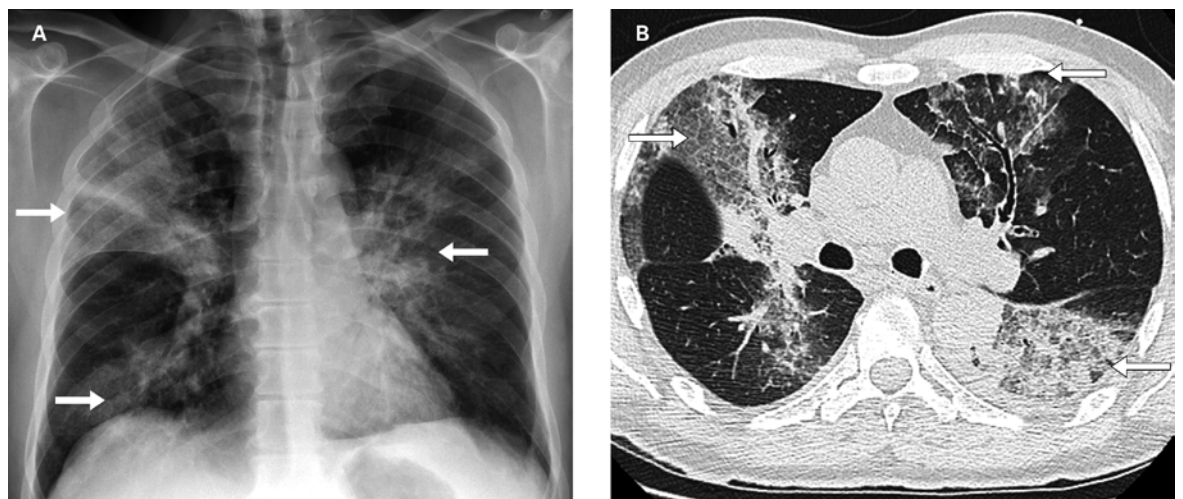


Figure 2: A) Radiographie du thorax: infiltrats pulmonaires bilatéraux et multilobaires; apical et basal droit, hilaire gauche. B) CT scanner du thorax: condensations pulmonaires multilobaires avec un bronchogramme aérique.

Les symptômes d'une pneumonie à *Legionella pneumophila* sont la fièvre, la toux sèche et la dyspnée. D'autres manifestations extra-pulmonaires notamment gastro-intestinales (nausées, vomissements, diarrhées) ou neurologiques (troubles de l'état de conscience, confusion ou ataxie) peuvent dominer le tableau clinique [12].

Au niveau biologique, on peut retrouver une augmentation des marqueurs biologiques d'inflammation, une hyponatrémie, une hépatocytolyse légère ou modérée et une rhabdomyolyse. En plus de l'atteinte pulmonaire, la légionellose peut toucher d'autres organes provoquant: une hépatite ou pancréatite, une encéphalite ou myélite, une myocardite ou endocardite, une insuffisance rénale aiguë, glomérulonéphrite, pyélonéphrite ou vasculite rénale [13].

Sinon, la présentation d'une légionellose n'est pas différente de toute autre pneumonie acquise en communauté.

Diagnostic

Le diagnostic est clinique et confirmé par un infiltrat sur la radiographie pulmonaire indiquée dans tous les cas. D'autres paramètres (formule sanguine, glucose, créatinine, tests hépatiques) restent réservés au cas particuliers ou plus sévères.

Quel patient devrait-on tester pour une possible légionellose?

Il n'est pas utile de chercher une légionellose chez tous les patients se présentant pour une pneumonie acquise en communauté, notamment pas chez les patients en bonne santé, jeunes (<50 ans) et dans le cas d'une pneumonie non sévère. Le diagnostic microbiologique est recommandé pour les cas graves, chez les patients hospitalisés, immunosupprimés, les cas où l'infection est suspectée sur une base épidémiologique (voyage, épidémie) [14–16] et les cas de pneumonie qui ne répondent pas au traitement par des bêta-lactamines.

Fiumefreddo et al. ont démontré que 6 paramètres cliniques et biologiques sont corrélés avec la présence d'une infection par *Legionella*: une fièvre haute, une CRP et une lactate déshydrogénase (LDH) élevées, une hyponatrémie, une toux sèche et une thrombopénie. Quand moins de 2 paramètres sont présents, une pneumonie à *Legionella* est peu probable (3% des patients étudiés). Une hyponatrémie (Na <131 mmol/l) était présente chez 46% des cas avec une légionellose, mais aussi chez 14% des cas avec d'autres pneumonies [17].

Il n'y a pas d'atteinte radiologique spécifique de la légionellose. On observe classiquement des infiltrats alvéolaires, occasionnellement bilatéraux, qui progressent vers une consolidation.

Plusieurs tests diagnostiques microbiologiques sont disponibles, mais la détection de l'ADN bactérien par PCR est préférée pour sa très bonne sensibilité et spécificité. La PCR a une sensibilité supérieure comparé à l'antigène urinaire, mais nécessite un prélèvement pulmonaire profond de bonne qualité qui est parfois difficile à obtenir [18, 19]. Les performances des tests diagnostiques sont détaillées dans le tableau 1.

- **La PCR** se fait sur un prélèvement pulmonaire: expectoration profonde, aspiration ou lavage broncho-alvéolaire. La PCR sur un frottis de gorge ou nasopharyngé est déconseillée car moins sensible. La PCR détecte, en général, uniquement l'espèce *Legionella pneumophila*. Le test doit être effectué au laboratoire ce qui augmente le délai jusqu'à la réception du résultat.
- **L'antigène urinaire** est détecté dès l'apparition des symptômes et il reste en général positif plusieurs semaines. Le test peut être effectué au lit du malade et les résultats sont disponibles rapidement. Il détecte uniquement *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 avec une bonne sensibilité, mais inférieure à la PCR. L'antigène urinaire est ainsi un test acceptable dans les pays européens et nord-américains où *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 est responsable de plus de 80% des infections. Pour les pneumonies sévères ou nosocomiales et dans les régions

Tableau 1: Caractéristiques des tests diagnostiques [18–21].

Caractéristique	PCR* sur prélèvement bronchique	Antigène urinaire	Culture
Sensibilité	83–90%	70–80%*	Très variable: entre 10% et 80%
Spécificité	>99%	>99%	100%
Délai avant résultat	Quelques heures à un jour en fonction du laboratoire	<1 heure	>3 jours
Espèces détectées	Tous les sérogroupes de <i>Legionella pneumophila</i>	Uniquement <i>Legionella pneumophila</i> séro-groupe 1	Toutes les espèces et sérogroupes

* La sensibilité varie en fonction du test utilisé.

où les légionelles d'autres sérogroupes sont plus fréquentes, la PCR est préférable.

- **La culture** des expectorations se fait sur des milieux spéciaux, mais sa sensibilité est faible, ce qui la rend peu utile dans la pratique clinique. La culture reste le «gold standard» pour les études épidémiologiques car elle permet l'identification de l'espèce et le typage.
- **Les hémocultures** ont une sensibilité très faible et ne contribuent pas au diagnostic.
- **La sérologie** nécessite deux prises de sang à un intervalle de 3–4 semaines. Elle est surtout utilisée pour le diagnostic rétrospectif dans les épidémies.

L'antigène urinaire négatif n'exclut pas la légionellose et, selon la sévérité de la pneumonie, une PCR des sécrétions bronchiques est nécessaire. Si la PCR ou l'antigène urinaire est positif, une culture devrait être effectuée pour des raisons épidémiologiques. Les antibiotiques ciblant *Legionella* peuvent être arrêtés si l'antigène urinaire est négatif (sauf en cas de pneumonie sévère) ou en tous les cas si la PCR est négative.

Traitement

Est-ce qu'un traitement antibiotique empirique, efficace contre *Legionella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., est justifié pour toute pneumonie?

L'introduction rapide d'un traitement antibiotique adapté peut avoir un impact sur l'évolution clinique et la survie [22, 23]. Il repose principalement sur deux classes d'antibiotiques: les quinolones et les macrolides. Les tétracyclines peuvent aussi être utilisées chez nous où la prévalence de *Legionella longbeachae* est

basse (risque de résistances). Les principales stratégies de traitement sont résumées dans le tableau 2.

Les guidelines des sociétés américaines de 2019 («American Thoracic Society» [ATS] et «Infectious Diseases Society of America» [IDSA]) recommandent une monothérapie empirique par amoxicilline (sans effet sur *Legionella*) ou doxycycline pour le patient en bonne santé traité en ambulatoire visant en premier un traitement efficace contre les pneumocoques. Un macrolide seul, efficace contre *Legionella*, n'est recommandé que si la résistance locale du pneumocoque est <25% (Genève, Hôpitaux Universitaires de Genève [HUG] 34%; Vaud – Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV] 23%; Valais 14%) [14, 24]. Les sociétés anglaises proposent d'introduire une antibiothérapie ciblant *Legionella* uniquement pour les pneumonies modérées à sévères (score CURB-65 ≥1 ou «Pneumonia Severity Indices» [PSI] >II) ou quand il y a une suspicion clinique d'infection par *Legionella* [25]. Pour le patient avec des multiples comorbidités, de même que pour tout patient hospitalisé, une association empirique de co-amoxicilline avec un macrolide ou une quinolone seule reste recommandée par la Société Suisse d'Infec-tiologie et l'IDSA/ATS [24].

La durée recommandée de traitement pour une pneumonie non-sévère est entre 5 à 7 jours. Elle s'adapte en fonction de la réponse clinique, de la gravité ou la présence de complications. Un traitement allant jusqu'à 21 jours peut être envisagé dans les formes graves ou chez les patients immunosupprimés (10 jours pour l'azithromycine) [27, 28]. L'attitude actuelle tend vers un traitement antibiotique plus court des pneumonies, y compris pour les infections à *Legionella* [24].

L'étude de Garcia-Vidal et al. en 2017 n'a pas trouvé de différence significative entre le traitement par lévofloxacine et celui par azithromycine concernant l'efficacité et la durée du séjour hospitalier [23]. Une étude documente la haute efficacité de l'azithromycine [29]. Par contre, la clarithromycine a été associée à des durées de traitement i.v. et de séjour plus longues comparée à la lévofloxacine ou azithromycine [23].

Une autre étude réalisée par Cecchini et al. en 2017 sur des pneumonies sévères à *Legionella pneumophila* aux soins intensifs a montré que les patients traités par fluoroquinolones présentent une mortalité inférieure durant le séjour aux soins intensifs par rapport à ceux traités par d'autres classes d'antibiotiques. La durée médiane de traitement a été longue de 21 jours [26].

Dans une méta-analyse, les patients traités par quinolones ont une durée d'hospitalisation significativement plus courte que ceux traités par des macrolides (3 études). Une tendance vers une mortalité plus basse, un taux de succès clinique plus élevé, un temps à la

Tableau 2: Le traitement antibiotique de la légionellose (documentée par antigène, PCR ou culture positive) [14–16, 23, 26–28].

Antibiotiques	Posologie
Quinolones	
<i>Premier choix:</i>	
Lévofloxacine	500 mg une à deux fois par jour p.o. ou i.v.
<i>Second choix:</i>	
Moxifloxacine	400 mg une fois par jour p.o.
Ciprofloxacine	500 mg 2 fois par jour p.o. ou 750 mg 2 fois par jour si forme sévère
Macrolides	
<i>Premier choix:</i>	
Azithromycine	500 mg une fois par jour p.o.
<i>Second choix:</i>	
Clarithromycine	500 mg 2 fois par jour p.o. ou i.v.
Tétracyclines	
Doxycycline	Une dose initiale de 200 mg, puis 100 mg 2 fois par jour p.o.

Correspondance:
Dr méd. Anca Tulbu
Service des Soins Critiques
Hôpital Riviera-Chablais
Route du Vieux Séquoia 20
CH-1847 Rennaz
anca.tulbu[at]
hopitalrivierachablais.ch

déferescence plus court et une diminution de complications ont été observés (1 à 2 études pour chaque paramètre). La proportion de patients traités par érythromycine, moins efficace in vitro que l'azithromycine, et une maladie plus sévère en moyenne dans le groupe des macrolides pourraient avoir favorisé les quinolones [30].

Vu la très bonne biodisponibilité surtout des quinolones, mais aussi des macrolides, la voie orale doit être privilégiée. L'administration intraveineuse reste réservée aux patients avec des pneumonies sévères ou ceux

chez lesquels une prise orale est impossible. L'association de plusieurs antibiotiques ne semble pas apporter un bénéfice [31].

Le traitement empirique combiné lors d'une pneumonie justifiant une hospitalisation se porte souvent sur la clarithromycine (en l'absence de disponibilité de la forme intraveineuse de l'azithromycine) plutôt qu'une quinolone pour prévenir l'émergence de résistances à cette classe d'antibiotiques. Cependant, si le diagnostic de légionellose est confirmé, un traitement par une quinolone (de préférence la lévofloxacine) ou un macrolide de nouvelle génération (idéalement l'azithromycine) est préférable [26].

L'essentiel pour la pratique

- La légionellose est une infection parfois sévère dont l'incidence est en augmentation. Le début rapide d'une antibiothérapie adaptée réduit le risque de complications et la mortalité.
- La présentation clinique n'étant pas spécifique, le diagnostic doit être évoqué en cas de pneumonie sévère, chez des patients avec des comorbidités, en cas de retour de voyage, d'épidémie ou en absence de réponse au traitement par bêta-lactamines. Le diagnostic spécifique repose principalement sur l'antigène urinaire et la «polymerase chain reaction» (PCR) des sécrétions bronchiques profondes.
- Il n'existe pas d'étude randomisée à l'heure actuelle qui compare l'efficacité des différents antibiotiques, mais les 2 classes à privilégier sont les fluoroquinolones (lévofloxacine, moxifloxacine) et les macrolides (azithromycine notamment).
- Les guidelines suisses recommandent un traitement empirique combiné incluant la clarithromycine pour les pneumonies sévères. Toutefois, si une légionellose est confirmée, un traitement par une quinolone (lévofloxacine, moxifloxacine) ou un changement pour l'azithromycine semble préférable.

Perspectives

Concernant l'avenir, le défi est de reconnaître les raisons pour l'augmentation de la prévalence des légionelloses et de trouver des méthodes diagnostiques qui apportent un bénéfice en médecine de premier recours.

Remerciements

Nous aimerions adresser des remerciements à la Dre. Elodie Senggen, Service d'imagerie médicale de l'Hôpital Riviera-Chablais, pour sa contribution et interprétation des examens radiologiques ainsi que le Dr Alexis Dumoulin, Biologiste chef adjoint à l'Institut Central des Hôpitaux à Sion, laboratoire de microbiologie, pour sa contribution concernant les caractéristiques des différents tests diagnostics utilisés pour la légionellose.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2020.08482>.