



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V
DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 410

MALADIE DU LÉGIONNAIRE : DU DIAGNOSTIC AU TRAITEMENT

THESE

Présentée et soutenue publiquement le: .../.../.....

PAR

Mr. AL JA'BARY BASHAR RATEB SALEEM
Né le 15 février 1994 à AMMAN (Royaume de Jordanie)

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés: *Legionella pneumophila- Maladie du légionnaire - Légionellose*

Membres du Jury :

Monsieur ZOUHDI Mimoun

Professeur de Microbiologie

Monsieur SEKHSOKH Yessine

Professeur de Microbiologie

Monsieur GAOUZI Ahmed

Professeur de Pédiatrie

Madame TELLA Saida

Professeur de Biochimie Clinique.

Président

Rapporteur

Juge

Juge



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen *Professeur Mohamed ADNAOUI*
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines
Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général
Mr. Mohamed KARRA

* *Enseignants Militaires*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ez zohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génycologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



DEDICACES





REMERCIEMENTS





LISTE DES ABREVIATIONS



Liste des abréviations

µm : Micromètre

ACES : N-[2-acetamino]-2-amino-ethanesulfonic acid

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

BCYE : Buffered Charcoal Yeast Extract

CAP : Competence and adherence associated pili

CDC : Center for Disease Control and Prevention

Ddass : Direction départementale des affaires sanitaires et sociales

Dot : Defective in Organelle Trafficking

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay

E. coli : Escherichia coli

eml : early stage macrophage-induced locus

enh : enhanced entry

EWGLI : European Working Group for Legionella Infection

Da : Dalton

FP : Fièvre de Pontiac

G-C : Guanine-Cytosine

Hsp : Heat shock proteins
H.R. : Humidité relative
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IV : Intraveineus
icm : Intra-Cellular Multiplication
IFD : Immunofluorescence directe
IFI : Immunofluorescence indirecte
kDa : kilodalton
L. sp. : Legionella species
Lp : L. pneumophila

LLAPs : Legionella-Like Amoebal pathogens
Log : Log
LPS : Lipopolysaccharides
nm : nanomètre
MDO : Maladies à déclaration obligatoire
MOMP : Major Outer Membran Protein
Mip : Macrophage Infectivity Potentiator

mg : milligramme
O.A.F. : Open air factor
OMP : Outer Membrane Protein
OMS : Organisation mondiale de la santé
OFSP
PCR : Polymérase Chain Reaction
PE : Polyéthylène
PEX : Polyéthylène réticulé
pmi : protozoa and macrophage infectivity
PNA : Peptide Nucleic acid

PO : Per os

PP : Polypropylène

ptsP : Phosphoenolpyruvate-dependent phosphotransferase system

PVC : PolyVinylChloride

Sg : Sérogroupes

sp. : species

ssp. ou **subsp.** : sub-specie ou sous-espèce

TAR : Tour Aéroréfrigérente

UFC : Unité Formant Colonie

U.V. : Ultraviolet

Liste des figures

Figure I. Evolution du nombre et du taux d'incidence annuels des cas notifiés de légionellose en France, 1988-2018.

Figure II. Nombre de cas mensuel cas notifiés de légionellose en France selon la date de début des signes, 2010-2018.

Figure III: Images microscopiques électroniques de souches de type sauvage de *Legionella* flagellées et non flagellées comme souche mutante de flagelles.

Figure IV:Examen microscopique électronique de l'expression des pili par *L. pneumophila* AA100.

Figure V:Colonies de légionelles obtenues par culture sur milieu BCYE α

Figure VI : Radiographie du thorax montrant la condensation du lobe supérieur droit le jour de l'admission.

Figure VII:Radiographie thoracique standard de face, montrant des opacités alvéolo-interstitielles diffuses non systématisées prédominant à droite.

Figure VIII: Radiographie thoracique standard de face, chez un homme de 58 ans auparavant en bonne santé a développé un essoufflement et une toux productifs de crachats verdâtres liés à une infection à *Legionella*.

FigureIX : Un homme immunodéprimé de 43 ans présentant une fièvre soudaine, des frissons, des malaises, une toux non productive et des palpitations.

Figure X: La TDM thoracique montre une cavitation complexe avec un petit épanchement pleural gauche partiellement localisé.

Figure XI : Répartition des méthodes de diagnostic des cas de légionellose, France, 1988-2018

Liste des tableaux

Tableau I : Nombre de cas de la légionellose, déclarés en 2018 dans les pays de l'UE.

Tableau II : Espèces *Legionella* recensées.

Tableau III : Fréquence des facteurs favorisant des cas de légionellose notifiés en France, 2016-2018.

Tableau IV: Expositions à risque parmi les cas de légionellose survenus en France, 2016-2018.

Tableau V: Manifestations classiques de la légionellose.

Tableau VI: Manifestations radiologiques chez 159 patients atteints de légionellose.

Tableau VII: Tests utilisés dans le diagnostic de la maladie du légionnaire et leurs caractéristiques.

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques

Tableau IX: Stratégie du choix antibiotique

Tableau X: schémas d'administration des antibiotiques recommandés chez l'adulte

Tableau XI : Concentration en *L. pneumophila* dans le réseau d'eau sanitaire et mesures à prendre

Tableau XII: Points à observer lors d'une évaluation des risques

Tableau XIII : Types de bâtiments et niveaux de risque



SOMMAIRE



SOMMAIRE

I.	Introductions.....	00
II.	Historique.....	00
	1. La maladie des légionnaires.....	00
	2. La fièvre de Pontiac.....	00
III.	Epidémiologie.....	00
	1. Incidence et prévalence.....	00
	1.1 Maladie des légionnaires.....	00
	1.2 Fièvre de Pontiac.....	00
	2. Variation géographique.....	00
	3. Saisonnalité.....	00
	4. Agent pathogène: legionella.....	00
	4.1 Classification.....	00
	4.2 Morphologie.....	00
	4.3 Caractéristiques biochimiques et enzymatiques.....	00
	4.4 Caractéristiques culturelles.....	00
	5. Écologie des légionelles.....	00
	5.1. Les réservoirs de Legionella.....	00
	5.1.1. Réservoirs naturels.....	00
	5.1.1.1. Les milieux hydriques.....	00
	5.1.1.2. Les sols et composts.....	00
	5.1.2. Réservoirs artificiels: les systèmes hydriques.....	00
	5.1.2.1. Les systèmes de distribution d'eau potable	
	5.1.2.2. Tours aérorefrigérantes.....	00
	5.1.2.3. Autres installations.....	00
	6. Les modes de transmission.....	00
	7. Facteurs de risque.....	00
	7.1. Facteurs de risque individuels.....	00
	7.2. Facteurs de risque collectifs.....	00
IV.	Tableaux cliniques.....	00
	1. La maladie du légionnaire.....	00
	2. La fièvre de Pontiac.....	00
	3. Les légionelloses extra pulmonaires.....	00
	3.1. Manifestations neuropsychiatriques.....	00
	3.2. Manifestations cardiaques.....	00
	3.3. Manifestations hépatiques.....	00
	3.4. Manifestations pancréatiques.....	00
	3.5. Manifestations rénales.....	00
	3.6. Manifestations musculo-squelettiques.....	00
V.	Méthodes diagnostiques.....	00
	1. Diagnostic radiologique.....	00
	2. Diagnostic biologique.....	00
	2.1. Types de prélèvements.....	00

	2.2. Techniques utilisées.....	00
	2.2.1. Recherche d'antigènes solubles urinaires (antigénurie)	00
	2.2.2. Culture.....	00
	2.2.3. Immunofluorescence directe (IFD)	00
	2.2.4. Sérologie.....	00
	2.2.5. L'amplification en chaîne par polymérase (PCR).....	00
VI.	Diagnostic différentielles.....	00
VII.	Traitement.....	00
	1. Principes du traitement antibiotique.....	00
	1.1. Rationnel du choix des antibiotiques et de leurs association....	00
	1.1.1. Macrolides.....	00
	1.1.2. Fluoroquinolones.....	00
	1.1.3. Rifampicine.....	00
	1.1.4. Associations antibiotiques.....	00
	2. Stratégie thérapeutique (en cas de légionellose confirmée).....	00
VIII.	Pronostic.....	00
IX.	Conclusion.....	00
X.	Bibliographies.....	00

Introduction

I. Introduction

La légionellose est une maladie infectieuse bactérienne, connue depuis l'épidémie de 1976 survenue chez des militaires américains réunis en congrès à Philadelphie.

Le terme légionellose inclut la maladie des légionnaires, la fièvre de Pontiac et les formes extra pulmonaires impliquant les espèces *Legionella*.

La maladie des légionnaires est une infection pulmonaire aigue grave, dont la gravité est liée au terrain et au retard du diagnostic et du traitement. La fièvre de Pontiac est un syndrome pseudo-grippal, simple et bénin, passant le plus souvent inaperçu, guérissant spontanément en deux à cinq jours.

Les légionelloses extra pulmonaires sont rares, mais les manifestations cliniques sont dramatiques. *Legionella pneumophila* est l'espèce gène dans 90% des cas.

Pour le clinicien, le diagnostic est difficile car les signes pulmonaires, tant cliniques que radiologiques, bien qu'évocateurs de la maladie des légionnaires, ne sont pas spécifiques de cette pathologie. Le diagnostic biologique prend alors toute son importance.

La recherche de l'antigène légionelle urinaire, permettant la détection rapide de de *L. pneumophila* sérotype 1 (responsable de plus de 90 % des cas chez l'homme), a révolutionné le diagnostic de cette infection.

Les légionelloses se présentent sous la forme de cas sporadiques ou d'épidémies, d'infections communautaires ou nosocomiales.

Les légionelles sont des bacilles à Gram négatif, Ces bactéries sont naturellement présentes dans tous les environnements hydriques et humides,

comme les eaux douces naturelles et les eaux souterraines, et colonisent les environnements artificiels comme les réseaux d'eau chaude sanitaire ou encore les circuits de refroidissement avec tour aérorefrigérante. Ces installations constituent aujourd'hui les principaux réservoirs à l'origine des cas de légionelloses, la transmission à l'homme s'effectuant essentiellement par l'inhalation d'aérosols contaminés.

Legionella est une bactérie intracellulaire facultative environnementale qui est capable de se multiplier dans des protozoaires, notamment les amibes, jusqu'à entraîner leur lyse.

Legionella est un pathogène opportuniste qui infecte accidentellement l'Homme en se multipliant dans les macrophages alvéolaires et les cellules épithéliales pulmonaires.

La survenue d'une légionellose dépend de plusieurs facteurs liés au type et à l'intensité de l'exposition, à l'âge du patient et à son statut immunitaire. Cette maladie cosmopolite est particulièrement grave chez les sujets âgés et immunodéficients ; La légionellose est exceptionnelle chez l'enfant.

Une prise en charge rapide des patients atteints permet de limiter la gravité de la maladie notamment par la mise en place précoce d'un traitement antibiotique adapté.

L'objectif de ce travail est de faire une revue de littérature sur les aspects épidémiologique, physiopathologique, clinique, thérapeutique de la maladie du légionnaire.

II. Historique

1. La maladie des légionnaires

La première description de la " Maladie des légionnaires " a été réalisée au cours du 58^{ème} convention annuelle des vétérans de la Légion américaine à Philadelphie, Pennsylvannie (États-Unis), en juillet 1976 [1].

Une épidémie d'affections respiratoires graves s'était produite parmi les 4400 participants à cette convention, logeant à l'hôtel Bellevue-Stratford du 21 au 24 juillet 1976. 182 cas de pneumopathie aigue fébrile avaient été recensés dont 29 furent mortels. Le taux de létalité atteignait 15,9%.

D'autres cas furent observés chez des personnes n'ayant pas participé au congrès et n'ayant pas entré à l'hôtel mais qui se trouvaient dans la rue, à proximité de l'établissement [1]. L'hypothèse de la contamination par voie aérienne avait été rapidement évoquée.

Le 18 janvier 1977, le Centre For disease control (CDC) d'Atlanta annonça la découverte par Mac Dade et son équipe d'une nouvelle espèce bactérienne [2].

La bactérie en question est caractérisée par des particularités de coloration et de culture qui expliquent qu'il ait fallu attendre 1977 pour la découvrir. Le rôle étiologique de ce micro-organisme dans l'épidémie de Philadelphie a été démontré au moyen d'un test d'immunofluorescence indirecte réalisé avec des sérums de convalescents de la maladie [3].

Il s'agissait d'une bactérie Gram négatif isolée à partir de fragments de tissu pulmonaire de quatre des sujets décédés de la maladie de la légionnaires.

Compte tenu des circonstances, la maladie causée par ce micro-organisme fut appelée la « maladie du légionnaire » (ou légionellose), la bactérie fût nommée

Legionella en référence aux légionnaires victimes de cette première épidémie et pneumophila en référence à son site d'infection privilégié.

L'enquête a montré que le système de climatisation de l'hôtel dans lequel étaient logés les vétérans était en cause dans la contamination des sujets atteints.

La découverte de la bactérie responsable et la mise au point de techniques immunologiques de diagnostic ont permis de démontrer que plusieurs épidémies d'affections non encore étiquetées, comme celle apparue dans un hôpital psychiatrique de Washington D.C en 1965 [4] ou celle survenue à Philadelphie en 1976 [1], était en réalité des épidémies de légionellose. Un pas significatif venait d'être franchi en pathologie infectieuse et notamment dans le domaine des pneumopathie aiguës.

Des recherches menées dans diverses sérothèques ont permis de confirmer d'autres épisodes épidémiques antérieurs imputables à Legionella spp., dont la plus ancienne remonte à 1947.

A l'origine, les premières souches de Legionella furent en fait isolées chez le cobaye en 1943 par Tatlock qui avait alors utilisé des procédés destinés à l'isolement de Rickettsia [5] ; - et nommées *Rickettsia-like* -, ces isolats n'ont été caractérisés comme étant des légionelles que rétrospectivement. En effet, ces bactéries n'ont fait l'objet d'aucune étude approfondie jusqu'en 1976 [2].

2. La fièvre de Pontiac

En juillet 1968, une épidémie explosive de maladie fébrile aiguë s'est produite dans un établissement du département de la santé du comté de Pontiac, Michigan [6].

La maladie, qui n'avait causé aucun décès, s'était manifestée par une forte fièvre (d'où le nom de fièvre de Pontiac) accompagnée de myalgies, des maux de tête, et des malaises et de symptômes neuropsychiques comme la confusion mentale a touché au moins 144 personnes, dont 95 personnes sont employées dans le bâtiment du service de santé [6].

La période d'incubation moyenne était d'environ 36 heures. La maladie était spontanément résolutive, et durait généralement de deux à cinq jours.

Un système de climatisation défectueux a été impliqué comme source et mécanisme de propagation du facteur causal. Cependant, des recherches approfondies en laboratoire et dans, l'environnement n'ont pas permis d'identifier l'agent étiologique [6].

Depuis ces enquêtes, une bactérie similaire ou identique à l'agent responsable de la maladie des légionnaires a été isolée de cobayes exposés au bâtiment du service de santé de Pontiac.

Description de l'épidémie

L'épidémie de maladie fébrile aiguë à l'établissement de Pontiac du Département de santé du comté d'Oakland a commencé le 1er juillet 1968.

Les employés des services de santé se présentant au travail le lundi matin 1er juillet ne sont pas tombés malades pendant les heures normales de travail ; cependant, le premier cas s'est produit ce soir-là. À la fin du 2 juillet, 67 cas s'étaient développés et le mercredi 3 juillet, 22 employés et 15 visiteurs supplémentaires dans le bâtiment étaient tombés malades.

Le 4 juillet, le bâtiment a été fermé pour les vacances et a été rouvert brièvement le lendemain matin. Entre-temps, une enquête préliminaire a été ouverte par du personnel qui se trouvait lui-même.

Le samedi matin 6 juillet, les composants de fonctionnement du système de climatisation ont été éteints pour le week-end, tandis que trois enquêteurs médicaux nouvellement arrivés travaillaient dans le bâtiment. Le bâtiment a été rouvert le lundi 8 juillet, avec le système de climatisation en fonctionnement.

Les trois médecins qui étaient restés bien après l'exposition le week-end, mais qui ont continué à travailler dans l'immeuble lundi, sont tous tombés malades mardi soir. Le jeudi 11 juillet, trois enquêteurs supplémentaires ont d'abord travaillé dans le bâtiment ; environ 36 heures après, ils ont eux aussi développé le syndrome. Le bâtiment du service de santé a été complètement fermé au public après le vendredi 12 juillet.

Les seuls cas ultérieurs se sont produits dans deux enquêteurs supplémentaires qui ont travaillé dans le bâtiment au cours de la première semaine d'août.

Au total, 144 cas se sont produits, 95 sur 100 employés et 49 sur 170 visiteurs de l'immeuble [6].

III. Épidémiologie

1. Incidence et prévalence

1.1. Maladie des légionnaires

La légionellose est une maladie répartie à travers le monde. Toutefois, elle est plus fréquente dans les pays industrialisés. L'incidence déclarée de la maladie du légionnaire est d'environ 1,4 à 1,8 cas pour 100.000 habitants aux États-Unis, en Europe et en Australie [7-9]. Dans ces régions, les taux locaux varient d'environ 0,4 à 5,0 cas pour 100 000 habitants.

L'incidence la plus élevée signalée (5,3 cas pour 100 000 habitants) est en Nouvelle-Zélande, où *L. longbeachae* est à l'origine de la majorité des maladies [10,11].

En 2018, 11 343 cas de légionelloses ont été recensés dans l'Union Européenne. Les personnes affectées étaient principalement situées en Italie, en France, en Espagne et en Allemagne [12]. En France, les légionelloses sont surveillées dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire (MDO) depuis 1987.

La surveillance s'est considérablement renforcée à partir de 1997 et, depuis 2003, le signalement immédiat des cas s'effectue par le clinicien ou le biologiste à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui réalise une enquête afin d'identifier les expositions à risque et de détecter d'éventuels cas groupés. Ces notifications sont centralisées au niveau national au Département des maladies infectieuses (DMI) de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

En France, 2 133 cas de légionellose ont été rapportés en 2018 correspondant à un taux d'incidence de 3,2 cas pour 100 000 habitants

(France métropolitaine). L'âge médian des cas était de 64 ans et le sexe ratio homme/femme était de 2,7 (1551 hommes et 582 femmes). L'incidence augmentait avec l'âge et les taux d'incidence les plus élevés ont été observés chez les personnes de plus de 80 ans (10,4 / 100 000) [13].

Au Maroc, peu de données épidémiologiques sont disponibles sur la Légionellose, mise à part quelques études ponctuelles. A ce jour, la Légionellose ne fait pas partie des maladies à déclaration obligatoire, seule une circulaire (N°2204 DELM/12-décembre 1998) oblige la recherche des légionelles dans les circuits des établissements recevant du public à risque (hôtels et stations d'eaux thermales).

Une étude épidémiologique sur la prévalence de *Legionella pneumophila* dans les eaux chaudes sanitaires au Maroc, prélevées à partir de 34 hôtels et 6 domiciles au Maroc, et faite en 2009 par l'Institut Pasteur du Maroc, a confirmé que les réseaux d'eau chaude sanitaire marocains sont également colonisés par *Legionella pneumophila*.

Les résultats obtenus ont montré que *Lp* était détectée dans 32,5% du total des échantillons analysés, dont 62% présentaient une exposition supérieure à la valeur limite tolérée par la réglementation. L'étude a montré que *Lp* est présente dans 29% des échantillons prélevés dans les hôtels.

En ce qui concerne les échantillons prélevés à domicile, 50% ont constaté que la présence de *Lp* sérotype 1 était inférieure à la limite autorisée par la réglementation [14].

La contamination des bains maures de la ville de Rabat par *L. pneumophila* est de 13% [15].

La maladie du légionnaire peut s'agir de pneumonies communautaires ou nosocomiales se présentant soit sous forme sporadique (la majorité), soit sous forme épidémique.

- **Pneumonie communautaire**

La légionellose représente environ 2.7% des cas de pneumonie communautaire (PAC) [16].

- **Pneumonie nosocomiale**

En France, 111 cas (5% de l'ensemble des cas) avaient été hospitalisés pendant la période d'incubation de 2018. Parmi ces derniers cas, 54% (60/111) ont été classés comme des cas nosocomiaux certains [17].

Aux États-Unis en 2015, environ 20% des cas de légionellose ont été contractés dans les hôpitaux ou les établissements de soins de longue durée [17].

1.2. Fièvre de Pontiac

L'incidence de la fièvre de Pontiac est inconnue. Du fait du caractère bénin et du manque de manifestations spécifiques, la maladie est sans doute sous-rapportée. La FP se caractérise par un taux d'attaque élevé (nombre de patients affectés / nombre de personnes exposées) allant jusqu'à 95% et l'évolution spontanément favorable.

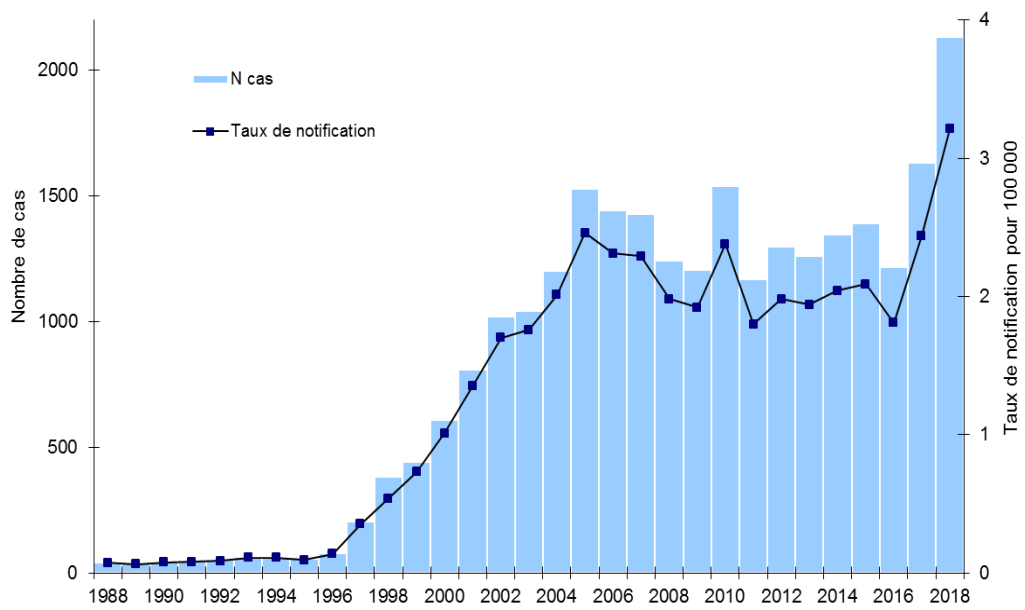


Figure I. Evolution du nombre et du taux d'incidence annuels des cas notifiés de légionellose en France, 1988-2018 [13].

Tableau I : Nombre de cas de la légionellose, déclarés en 2018 dans les pays de l'UE [12]

Région	Nombre de cas	Incidence pour 100 000 habitants (par année)	Nombre de décès	Taux de mortalité
Union européenne	11343	2.19	696	7.76
Allemagne	1442	1.75	63	4.43
Autriche	237	2.70	11	4.64
Belgique	270	2.38	11	
Bulgarie	11	0.15	1	
Croatie	43	1.04	4	9.30
Chypre	5	0.58	0	
Danemark	264	4.59	29	10.98
Espagne	1513	3.25	91	7.12
Estonie	18	1.37	4	
Finlande	24	0.44		
France	2133	3.18	167	8.05
Grèce	65	0.60	8	
Hongrie	75	0.76	10	14.08
Islande	5	1.48	1	
Irlande	25	0.52	1	
Italie	2962	4.89	132	
Lettonie	37	1.90	8	21.62
Lituanie	21	0.74	2	
Luxembourg	10	1.69	0	
Malte	13	2.82	1	
Norvège	69	1.31	8	14.29
Pays-Bas	584	3.42	29	4.97
Pologne	70	0.18	11	15.71
Portugal	211	2.05	16	7.88
Roumanie	62	0.32	3	4.84
Royaume-Uni	532	0.81	27	5.10
Slovaquie	54	0.99	4	7.41
Slovénie	160	7.74	7	4.38
Suède	198	1.98	17	8.59
Tchéquie	231	2.18	30	12.99

2. Variation géographique

L'espèce la plus fréquemment en cause chez l'homme est *L. pneumophila* qui représente 96,3 % des infections [18-20].

Le sérotype 1 est le plus fréquent et le plus virulent, La majorité des cas de légionellose déclarée en France était due à l'espèce *Legionella pneumophila* de sérotype 1 (Lp1) [13].

Ces données épidémiologiques sont fortement biaisées par le fait que le diagnostic est fondé dans l'immense majorité des cas sur l'antigénurie, ne détectant que *L. pneumophila* de sérotype 1.

La prévalence des espèces *L. non pneumophila* était estimée entre 2011 et 2015 en Europe et en France respectivement à 1% et 0% pour *L. longbeachae*, 0,4% et 0,3% pour *L. bozemanii*, 0,3 et % et 0,6 % pour *L. micdadei*, 0% et 0,3% pour *L. macaechernii* [18].

L. longbeachae est responsable d'environ 30 % des cas de légionellose en Australie, Nouvelle-Zélande, Nouvelle Calédonie [21] et d'environ 50 % au sud de l'Australie et en Thaïlande [22].

3. Saisonnalité

L'infection à *Legionella* est une maladie à prédominance estivale ou automnale [18-23].

En août 2018, 1312 cas ont été déclarés en France contre 850 en août 2017, soit une augmentation de 64% [20].

Ces variations pourraient être expliquées par la forte influence des facteurs météorologiques sur la survenue de cas de légionellose retrouvée dans la littérature [20].

L'augmentation du taux de précipitation [24-27], d'humidité, de pression partielle de vapeur [28] et de la température moyenne [24,27-29] est associée à une augmentation de l'incidence des cas sporadiques de légionelloses dans différents pays d'Europe.

Ces facteurs pourraient avoir un rôle clé dans la survie et la dissémination de *Legionella* sous forme d'aérosol [20,29].

Pour certains auteurs, il existerait une association entre le réchauffement climatique et l'augmentation des taux d'incidence de la maladie [20,26].

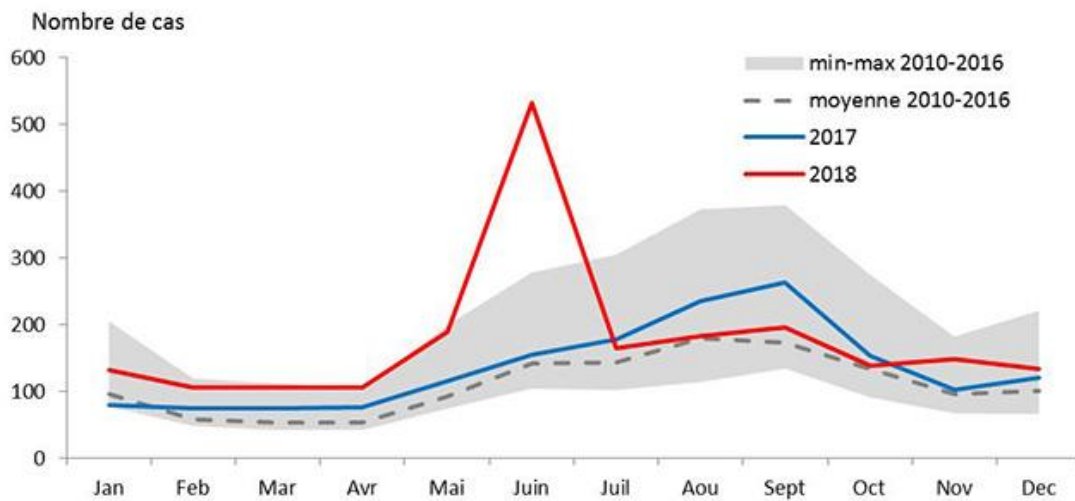


Figure II. Nombre de cas mensuel cas notifiés de légionellose en France selon la date de début des signes, 2010-2018[13].

4. L'agent bactérien : Legionella

4.1 Classification

Le genre *Legionella* fut établi en 1979 et appartient à la famille des *Legionellaceae*. Ce genre est placé dans l'ordre des Legionellales et appartient à la classe des Gammaproteobacteria.

Si par le passé certains auteurs ont suggéré de séparer cette famille en trois genres (*Legionella*, *Fluoribacter* et *Tatlockia*) [30,31], certaines études ont confirmé, à l'aide de l'analyse de l'ARN 16S, qu'elle n'en contient qu'un, le genre *Legionella* [32,33].

Le nombre d'espèces et de sérogroupes de *Legionellae* identifiés ne cesse d'augmenter. A l'heure actuelle, il existe plus de 60 espèces [34], Ces espèces sont sub-divisées en sérogroupes (environ 70 sérogroupes actuellement connus) [35,36] (Tableau II).

Parmi elles, au moins 24 ont été identifiées comme pathogènes de l'homme (maladie du légionnaire et/ou fièvre de Pontiac) ; les autres n'ont été isolées qu'à partir de prélèvements environnementaux [36-38].

Legionella pneumophila est la plus fréquemment identifiée lors des épidémies de légionellose (80 à 85 % des cas). Elle comprend 16 différents sérogroupes [39] parmi lesquels les sérogroupes 1 (Sg. 1) et 6 qui sont responsables de deux tiers des infections [40,21].

Les espèces autres que *L. pneumophila* ne sont impliquées que dans environ 20% des infections [41]. Les plus connues sont (par ordre alphabétique) : *L. anisa*, *L. bozemanii*, *L. cincinnatiensis*, *L. dumoffii*, *L. feeleii*, *L. gormanii*, *L. jordanis*, *L. longbeachae*, *L. micdadei* (Pittsburgh Pneumonia Agent), *L. oakridgensis*, *L. parisiensis*, *L. tucsonensis* et d'autres encore. Ces bactéries ont été isolées principalement chez des malades immunodéprimés [42].

La diversité des sérogroupes de *L. pneumophila* et la différence mesurée entre les caractères phénotypiques et les caractères génotypiques pour ces souches ont conduit Brenner et coll. [43] à subdiviser l'espèce *Legionella pneumophila* en 3 sous-espèces : *L. pneumophila* subsp. *Pneumophila* regroupant la souche type Philadelphia-1 et des souches des sérogroupes 1 à 14 ; *L. pneumophila* subsp. *Fraseri* regroupant la souche Los Angeles-1 (souche type du séro groupe 4) et des souches des sérogroupes 1, 4, 5 et lansing-3 ; et *L. pneumophila* subsp. *Pascullei* regroupant les souches du séro groupe 5 dont la souche type est U8W [43]. Néanmoins, les outils pour distinguer les sous-espèces ne sont pas disponibles dans les laboratoires de routine et donc ces subdivisions sont rarement signalées.

L'espèce la plus proche phylogénétiquement des *Legionellaceae* est *Coxiella burnetii*, l'agent de la fièvre Q (zoonose d'origine animale), qui présente des caractéristiques communes avec *Legionella pneumophila* [44].

Certains isolats bactériens ont fait l'objet d'une classification particulière, essentiellement sur des bases écologiques. Ces bactéries contrairement aux autres espèces de *Legionella*, sont des parasites obligatoires d'amibes et ne poussent pas, ou très peu, sur milieu synthétique in vitro [45].

Elles ont été qualifiées de Legionella like Amoebal Pathogens (LLAPs). Toutefois, des analyses phylogénétiques récentes basées sur les séquences du gène codant l'ARN ribosomique 16S ou du gène mip, codant une protéine appelée Macrophage Infectivity Potentiator impliquée dans le pouvoir pathogène de *Legionella*, ont conduit à une nouvelle classification de certains LLAPs dans le genre *Legionella* [46].

Ces isolats LLAPs ont ainsi été renommés *Legionella drozanskii*, *L. fallonii* et *L. rowbothamii* et *L. lytica*. À ce jour, le rôle des LLAPs comme agents pathogènes pour l'homme reste mal connu. Cependant, le titrage d'anticorps spécifiques de LLAPs par immunofluorescence indirecte dans les sérums de certains patients atteints de pneumonie permet de penser que ces bactéries peuvent avoir un rôle dans les pneumopathies communautaires acquises [47].

Par ailleurs, une étude a récemment suggéré que les LLAPs pouvaient également agir comme agents de co-infection d'une amibiase résistante aux antibiotiques [48].

Tableau II : Espèces Legionella recensées.

Espèce	Date de publication	Espèce	Date de publication
L. adelaidensis	1991	L. londoniensis (2)	1993
L. anisa*	1985	L. longbeachae*(2)	1982
L. beliardensis	2001	L. lytica	1996
L. birminghamensis*	1988	L. macaechernii*	1985
L. bozemanii* (2)	1980	L. massiliensis	2012
L. brunensis	1989	L. micdadei*	1980
L. busanensis	2003	L. moravica	1989
L. cardiaca*	2012		
L. cherrii*	1985	L. nagasaki/nagasakiensis	2012
L. cincinnatiensis*	1989	L. natarum	1993
L. clemsonensis*	2016	L. norrlandica	2015
		L. oakridgensis*	1983
L. drancourtii	2004	L. parisiensis*	1985
L. drozanskii	2001	L. pneumophila* (15)	1979
L. dumoffii*	1980	L. qingyii	2019
L. dresdenensis	2010	L. quateirensis	1993
L. erythra* (2)	1985	L. quinlivanii (2)	1990
L. fairfieldensis	1991	L. rowbothamii	2001
L. fallonii	2001	L. rubrilucens*	1985
L. feeleii*(2)	1984	L. sainthelensi* (2)	1984
L. geestiana	1993	L. santicrusis	1985
L. gormanii*	1980	L. saoudiensis	2016
L. gratiana	1980	L. shakespearei	1992
L. gresilensis	1991	L. spiritensis (2)	1985
L. haeckeliae* (2)	2001	L. steelei	2012
L. impletisoli	1985	L. steigerwaltii	1985
L. israelensis	2007	L. taurinensis	1999
L. jamestowniensis	1986	L. thermalis	2016
L. jeonii	1985	L. tusconensis*	1990
L. jordanis*	2004	L. tunisiensis	2012
L. lansingensis*	1982	L. wadsworthii*	1983
	1994	L. waltersii	1996
		L. worsleiensis	1993
		L. yabuuchiae	2007

* Espèces associées à des cas cliniques. () Nombre de sérogroupes [49,36,50].

4.2 Morphologie

Legionella spp. Est un bacille à Gram négatif, aérobic stricte, non sporulé, non acido-résistant et non capsulé, rarement visible à la coloration de Gram dans les produits pathologiques.

Sa taille varie entre 0,3 à 0,9 μm de large et 2 à 20 μm (ou plus) de long [51]. Ces variations de taille sont en partie dues, pour les légionelles comme pour la plupart des bactéries, à la modification des conditions environnementales [52]. De plus, chez les légionelles, la taille de la bactérie est significativement réduite, avec des longueurs de moins 1 μm , après leur passage intra-amibien [53].

A l'exception de trois espèces (*L. oakridgensis*, *L. nautarum* et *L. londiniensis*), les légionelles sont mobiles grâce à la présence d'un flagelle en position polaire [54]. Cependant, là encore, la flagellation des légionelles est variable : la présence ou non du flagelle dépendrait de la température du milieu puisqu'il est absent au-delà de 37°C [55]. De plus, le flagelle est absent lorsque la bactérie se trouve à l'intérieur des macrophages ou protozoaires [53,56]. Ce flagelle peut atteindre 8 μm de long et 14 à 25 μm de diamètre [51,56] et est attaché à la paroi cellulaire par un corps basal formant un crochet comme c'est le cas pour les autres bactéries à Gram négatif.

À côté du système flagellaire régulier, un deuxième système flagellaire putatif a été suspecté pour deux espèces de *Legionella* : *Legionella fallonii* et *L. micdadei* [57].

Plus de 50 gènes sont impliqués dans l'expression des flagelles fonctionnels, et en raison des coûts métaboliques élevés, une régulation stricte est essentielle [58-60].

Récemment, il a été publié que les souches de *L. feelei* qui causent la maladie des légionnaires sont flagellées tandis que les souches de *L. feelei* qui causent la fièvre de Pontiac ne sont pas flagellées [61].

La microscopie électronique a également permis de détecter la présence de pili répartis à la surface de la bactérie [56]. Les pili peuvent être classés comme courts (0,1 à 0,6 μm) ou longs (0,8 à 1,5 μm) [62]. Un pili nommé pili de type IV serait à l'origine du déplacement des légionelles grâce à une extension de ce pili suivie d'un attachement au support et enfin d'une rétractation, permettant ainsi l'avancée de la bactérie par « twitching » [63].

Stewart et ses collègues (2009) [64] observent une autre forme de déplacement par « glissement » qui ne serait dû ni aux pili ni aux flagelles mais à la présence d'un système de sécrétion appelé système de sécrétion de type II en présence d'un surfactant de composition inconnue.

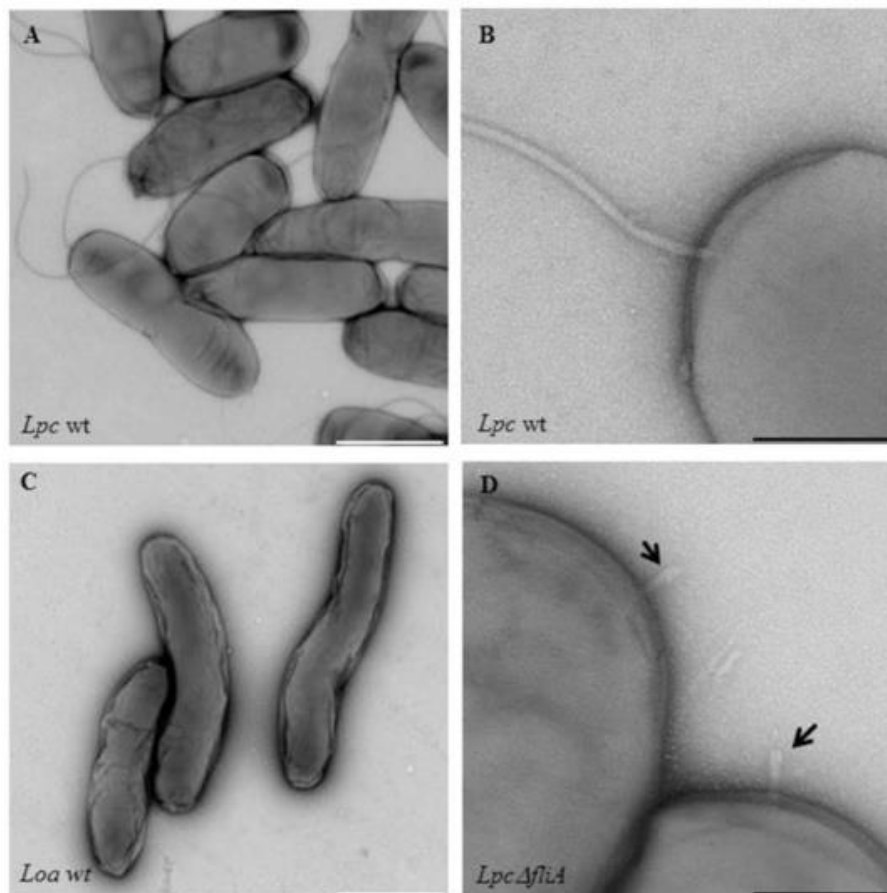


Figure III: Images microscopiques électroniques de souches de type sauvage de Legionella flagellées et non flagellées comme souche mutante de flagelles.

Les souches de type sauvage (A, B) ; *Legionella pneumophila* Corby (Lpcwt) et (C) *Legionella oakridgensis* (Loa wt) sont représentatives de *Legionella* flagellées ou non flagellées.

Une image microscopique électronique d'une souche mutante de *fliA* *L. pneumophila* (Lpc Δ fliA) est également présentée (D). La structure en crochet droit de la souche mutante est indiquée par des flèches noires (D)[65].

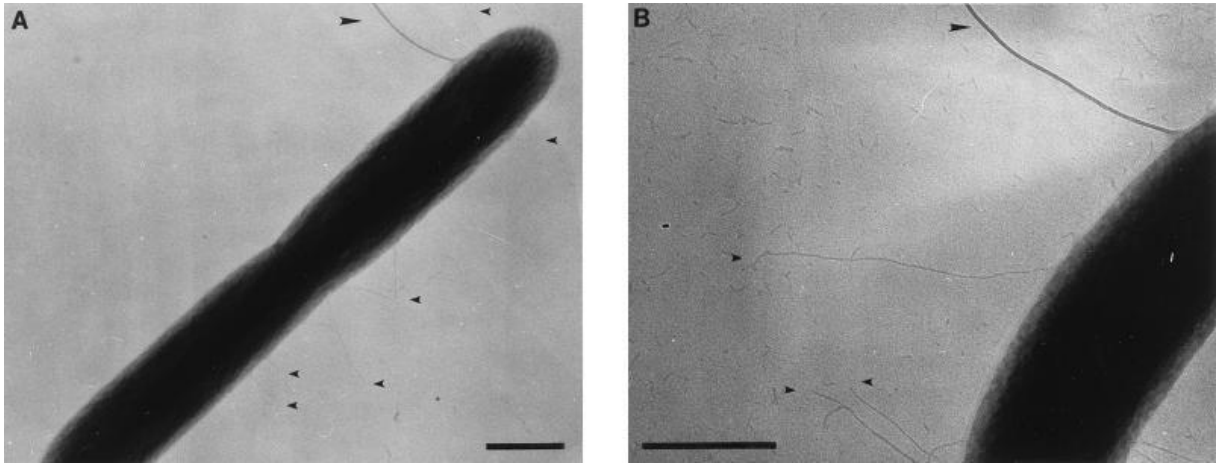


Figure IV :Examen microscopique électronique de l'expression des pili par *L. pneumophila* AA100.

La souche AA100 de *L. pneumophila* de type sauvage exprime des pili courts (0,1 à 0,6 μm) (A) et longs (0,8 à 1,5 μm) (B). Les pili sont indiqués par de petites pointes de flèches. Les flagelles sont nettement plus épais que les pili observés et sont indiqués par de grosses pointes de flèches [62].

4.3 Caractéristiques biochimiques et enzymatiques

Les *Legionella* sont toutes uréase-négatives et non fermentatives. Elles sont toutes catalase-positives à l'exception de *L. worsleiensis* et la plupart des espèces produisent une β -lactamase.

L'oxydase est le plus souvent négative sauf pour *L. anisa*. De plus, certaines espèces, dont *L. pneumophila*, se distinguent par leur capacité à hydrolyser l'hippurate ; ce test peut donc être utilisé comme critère présomptif pour distinguer quelques espèces de *Legionella* des autres.

La paroi des *Legionella* présente quelques spécificités au niveau de sa composition en acides gras, du peptidoglycane et des ubiquinones (coenzyme Q, enzymes spécifiques de l'activité respiratoire).

Ces bactéries synthétisent plus d'acides gras ramifiés que d'acides gras non ramifiés. Elles présentent de 40 à 90% d'acides gras insaturés dans la paroi [66,67], ce qui est assez inhabituel pour une bactérie à Gram négatif.

De plus, *Legionella* se caractérise par la présence des acides gras ramifiés i-14:0, 12-méthyl tétradécanoïque (a-15:0), 14- méthyl pentadécanoïque (i-16:0), hexadécanoïque (i-16:1), et méthyl hexadécanoïque (a-17:0). Cela peut s'avérer être une méthode rapide et précise pour identifier *Legionella* dans un prélèvement suspect [66].

L'absence ou la présence en très faible quantité (<0,5% à 5% selon les espèces de *Legionella*) d'hydroxyacides est remarquable [66,68].

Son peptidoglycane est majoritairement constitué d'acide muramique, de glucosamine, d'acide glutamique, d'alanine et d'acide meso-diaminopimélique. Il serait doué d'une plus grande résistance physique du fait de la liaison de 80 à 90% des résidus de l'acide diaminopimélique [69].

Enfin, *Legionella* possède des ubiquinones particulières puisqu'elles sont composées de longues chaînes latérales de 10 à 14 unités (habituellement constituées de 7 à 10 unités) en mélange complexe [66,67]. Elles ont un rôle majeur dans le transport des électrons et la phosphorylation oxydative. En plus, couplée à la caractérisation des acides gras, l'étude des ubiquinones permet d'identifier la plupart des légionelles [66].

Les données relatives au génome de *Legionella* concernent avant tout *L. pneumophila* (la plus étudiée car le plus souvent en cause en pathologie humaine). Le génome de quatre souches de *L. pneumophila* a été séquencé : *Lp.* souches Paris et Lens [70], *Lp.* souche Philadelphia [71] et *Lp.* souche Corby [72]. Les quatre souches ont un unique chromosome circulaire et les souches Paris et Lens possèdent en plus un plasmide. Le génome de *Lp.* est d'une taille très importante par rapport à d'autres agents pathogènes intracellulaires tels que *Rickettsia*, *Bartonella* ou *Chlamydia* sp. (Lens et Philadelphia : 3,3 Mb et Paris et Corby : 3,5 Mb) [73-75]. Cela résulte du grand nombre de gènes présents chez *Legionella* et reflète probablement la capacité de la bactérie à s'adapter aux conditions environnementales et aux hôtes qu'elle infecte [76].

Les quatre souches de *L. pneumophila* présentent un degré élevé de similarité dans leur composition en base G-C (GC%) : 38 % des régions codantes. De plus, hormis l'inversion d'un ensemble de gènes chez *L. pneumophila* souche Lens par rapport aux trois autres souches, l'ordre des gènes est hautement conservé parmi ces quatre génomes [76].

4.4 Caractéristiques culturelles

Compte tenu des conditions requises pour la culture de la bactérie en laboratoire, on comprend mieux les raisons de son identification tardive en 1977.

Les légionelles sont des germes à métabolisme aérobies strict dont les exigences de culture sont très strictes et rigoureuses. En effet, *Legionella* est incapable de se développer sur des milieux de culture bactériologiques classiques (y compris sur la gélose au sang) mais a au contraire besoin de conditions de culture très particulières.

Dans les conditions de laboratoire, *Legionella* est une bactérie dont la croissance est optimale pour un pH proche de la neutralité : pH=6,9 [78], et pour la majorité des espèces, pour une température de 36°C +/- 1°C.

A 45°C leur multiplication se ralentit et il faut atteindre une température supérieure à 60°C pour les détruire. Inversement, quand la température diminue, les légionelles ralentissent ou stoppent leur multiplication mais survivent.

Ces bactéries sont chimio-organotrophes, c'est-à-dire que leur énergie provient de l'oxydation de molécules organiques [33]. Ainsi, elles utilisent des acides aminés (arginine, acide L-glutamique) comme source d'énergie et de carbone et leur croissance est favorisée en atmosphère enrichie en CO₂ (2,5 %).

De plus, leur développement sur milieux de culture nécessite qu'ils soient enrichis en fer et L-cystéine car elles sont déficientes en cet acide aminé [36,79].

En laboratoire, la culture est classiquement réalisée sur gélose BCYE- α (Buffered Charcoal Yeast Extract α -cétoglutarate) contenant du charbon (détoxifiant, absorbant les acides gras inhibiteurs), un tampon ACES (tampon acide permettant de stabiliser le pH à 6,9), de la L-cystéine et du fer (sous forme de phosphate ferrique) [80].

Après 3 à 7 jours de culture sur milieu gélosé apparaissent des colonies grisâtres, de consistance muqueuse.

Enfin, Legionella se caractérise par son polymorphisme et son aspect dit « en verre-brisé » à la loupe binoculaire.



Figure V :Colonies de légionelles obtenues par culture sur milieu BCYE α .

[81]

5. Écologie des légionelles

5.1. Les réservoirs de Legionella

Legionella étant un agent d'origine hydro-tellurique, elle est capable de coloniser des biotopes aquatiques, naturels et artificiels, en raison de la présence de facteurs favorables à son développement.

Les milieux hydriques naturels sont rarement à l'origine de maladie, à la différence des eaux domestiques qui sont des sites de prolifération et de dissémination.

A partir du milieu naturel, les bactéries colonisent des sites hydriques artificiels lorsque les conditions de leur développement sont réunies.

5.1.1. Réservoirs naturels

5.1.1.1. Les milieux hydriques

Legionella est ubiquitaire dans les milieux aquatiques et ils constituent son principal réservoir [142,167-170].

Elles sont naturellement présentes dans les lacs [167,171], au niveau de rivières et de leurs rives [167], et dans les sources thermales [167,172] et dans les étangs.

D'autres études ont démontré la présence de la bactérie dans les eaux souterraines [173-175], les eaux de pluie (en faible proportion) [176], ou encore de sols humides.

La présence des légionelles a également été démontrée dans l'eau de mer; cependant, Legionella y est moins résistante que dans l'eau douce en raison de l'action délétère de la salinité et des rayonnement solaire sur sa survie [177].

Dans ces environnements, les concentrations en légionelles peuvent être variables et fluctuantes dans le temps et la diversité des espèces peut être très importante avec notamment la présence d'espèces de légionelles non-décrites encore à ce jour et mises en évidence au moyen de méthodes moléculaires.

5.1.1.2. Les sols et composts

L'exposition au sol, aux terreaux et au compost est également un facteur de risque d'infection à Legionella, en particulier pour *L. longbeachae*.

Très peu d'études rapportent l'isolement de Legionella dans des sols [178]. Cependant, Elle a été isolée de sable ou encore d'un sol humide bordant un ruisseau [179].

Stelle et ses collaborateurs (1990) ont montré la multiplication de *L. longbeachae* dans un sol, en étudiant une épidémie de maladie du légionnaire survenue dans le sud de l'Australie entre 1988 et 1989, ces mêmes auteurs ont découvert la présence de la bactérie dans du compost, la bactérie étant capable d'y survivre pendant 7 mois à température ambiante.

D'autres auteurs ont également observé l'existence de Legionella dans ce type de milieu [180-185].

Ainsi, la présence et la survie prolongée de Legionella dans les composts suggèrent que ce sol, probablement du fait de la présence d'eau, pourrait être un habitat naturel de la bactérie et constituer une source d'exposition pour l'homme.

L. longbeachae a d'ailleurs été associée à plusieurs cas d'infection lors de la manipulation de matières terreuses ou de terreau pour transplanter les plantes [186-191]. L'infection se manifeste par des signes cliniques similaires à ceux des infections par *L. pneumophila*, et les facteurs de risque sont les mêmes.

Cependant, aucun cas de légionellose attribuable à *L. longbeachae* n'est lié à une contamination de l'eau [189].

Le jardinage et en particulier le fait de ne pas se laver les mains après le jardinage sont associés à une probabilité accrue d'infection par *L. longbeachae*.

5.1.2. Réservoirs artificiels : les systèmes hydriques

Legionella, du fait de son ubiquité dans les milieux hydriques naturels, peut coloniser des environnements hydriques artificiels lorsque les conditions sont favorables: des températures d'eau comprises entre 35°C et 45°C, une éventuelle stagnation de l'eau, la présence de certains minéraux (fer, silicone), les dépôts de tartre, la présence d'autres micro-organismes... [142,192,193].

Les installations à risques sont généralement celles dont la température de l'eau est comprise entre 25 et 42°C ; bassin d'eau chaude (piscines, jacuzzi, baignoire à jets, hammam), fontaines décoratives, système de climatisation, tour aéroréfrigérantes et circuits de distribution d'eau chaude sanitaire alimentant les douches. Ces derniers types d'installation semblent le plus fréquemment mis en cause lors d'épidémies. Si le risque environnement.

5. 1.2.1. Les systèmes de distribution d'eau potable

De nombreuses études ont montré la présence de la bactérie dans les systèmes de distribution d'eau potable aussi bien dans des hôpitaux, des établissements communautaires (hôtel, immeuble), que dans des réseaux municipaux.

L'OMS [194] rapporte que les réseaux d'eau potable peuvent contenir quelques légionelles, en nombre peu élevé, pouvant éventuellement coloniser des équipements (ex. : chauffe-eau, tuyaux d'eau chaude) sous l'effet de la température plus élevée de l'eau.

C'est par aérosolisation (fines gouttelettes) de l'eau chaude contaminée, notamment au niveau des aérateurs de robinet et, surtout, des pommes de douche, que les personnes peuvent être contaminées [194].

En raison de leur conception, les chauffe-eaux électriques créent des inégalités de température entre le bas et le haut ainsi que de l'accumulation de dépôts à leur base. Les chauffe-eaux à l'huile ou au gaz ne permettent pas la croissance de la légionelle puisque le brûleur se trouve sous le réservoir, contrairement aux chauffe-eaux électriques, de telle sorte que le bas du réservoir est à une température de 60°C. De plus, de façon générale, la température moyenne maximale observée est plus élevée dans le chauffe-eau à l'huile ou au gaz que dans le chauffe-eau à l'électricité [195,196].

Dans l'étude de Dewailly et Joly (1991) [248], les concentrations de *Legionella* variaient entre 10 et plus de 1000 UFC/L dans le chauffe-eau et étaient inférieures à 500 UFC/L dans les robinets.

L'usage de robinets électroniques s'est d'abord répandu dans les hôpitaux, puis dans l'ensemble des lieux publics dans un souci d'hygiène, compte tenu de l'absence de contact avec les poignées, et d'économie d'eau. Il a cependant été mis en évidence que ce type d'équipement peut favoriser la multiplication des légionelles. Cette situation est notamment attribuable à la valve qui permet le prémélange d'eau froide et d'eau chaude, atteignant le plus souvent une température de l'ordre de 35°C, donc idéale pour la croissance de *Legionella* spp.

Keane (2012) [249] rapporte qu'une étude réalisée à la suite d'une épidémie de légionellose dans un hôpital récemment construit a montré que 61% des robinets électroniques étaient contaminés, comparativement à 13% des valves thermostatiques de douche (non électroniques) et à aucun des robinets traditionnels.

La colonisation des réseaux d'eau semble en partie déterminée par la température. Des études réalisées en milieu hospitalier ont montré que la présence des bactéries était plus fréquente lorsque la température de l'eau circulant dans les tuyaux était inférieure à 50°C ou 60°C [197,198]. De même, une étude réalisée sur 55 résidences aux Etats-Unis a montré que les réseaux d'eau contaminés par *Legionella* présentaient en moyenne une température de 40,5°C [199]. S'ajoutent à cela le mauvais entretien et l'ancienneté des ballons de stockage d'eau chaude des installations [198,200].

Enfin, les matériaux utilisés dans les réseaux de distribution jouent également un rôle. Le cuivre semble limiter plus ou moins durablement la colonisation à l'inverse des matériaux plastiques (PVC, PE, PEX) qui semblent la favoriser [201-203].

5.1.2.2. Tours aéroréfrigérantes

Les tours aéroréfrigérantes des systèmes de climatisation ont été impliquées de nombreuses fois dans des épidémies de légionellose.

Les tours aéroréfrigérantes (TAR) sont des systèmes de refroidissement d'eau. Il en existe deux types : par voie humide et par voie sèche. Ces dernières ne présentent aucun risque de dissémination de *Legionella* puisqu'elles ne permettent pas de pulvérisation d'eau dans l'air. Au contraire, les TAR par voie humide présentent un réel risque de dissémination du fait de leur mode de fonctionnement.

Elles constituent des échangeurs de chaleur « air/eau » dans lesquels l'eau à refroidir est en contact direct avec l'air ambiant. A l'intérieur d'une TAR, l'eau à refroidir est pulvérisée en fines gouttelettes en partie haute de la tour.

Elle s'écoule ensuite sur une surface d'échange thermique qui, de par sa structure, augmente les surfaces de contact entre l'air et l'eau et donc l'échange thermique. L'eau refroidie est collectée dans un bassin de rétention en bas de la tour avant de retourner vers l'échangeur ou le procédé à refroidir.

Dans ce système, l'air est mis en mouvement par un ventilateur (tirage forcé) ou par un courant d'air (tirage naturel). Ce flux d'air se charge en humidité et entraîne les gouttelettes d'eau. Pour limiter le plus possible ce phénomène, un séparateur de gouttelettes est placé en haut de la tour.

La température de l'eau dans les TRE est habituellement idéale pour favoriser la croissance de la légionelle. Les gouttelettes ou les aérosols entraînés par le mouvement de l'air dans la tour ainsi que par le vent servent alors de véhicules pour ces bactéries. L'inhalation de ces aérosols contaminés peut se faire à l'extérieur lors d'un passage à proximité du bâtiment ou par diffusion à l'intérieur du bâtiment par l'intermédiaire de prises d'air de climatisation situées à proximité des tours.

L'OMS rapporte que les TRE ont été impliquées dans de nombreuses éclosions de légionellose [194,204]. Walser et al. [204], qui ont analysé 19 rapports d'éclosions de légionellose associées à des TRE, rapportent des concentrations très variables de *Legionella*, soit de 10^3 à 10^{10} UFC/L dans l'eau des TRE, mais généralement supérieures à 10^6 . Il importe de noter que, jusqu'à ce jour, toutes les éclosions de légionellose rapportées et attribuables à des TRE ont été associées à *L. pneumophila* (le plus souvent du sérotype 1), ce qui a incité l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail de la France (ANSES) à proposer de rechercher spécifiquement cette espèce dans les TRE plutôt que l'ensemble de toutes les légionelles [205].

La distance à laquelle une TRE peut contaminer les personnes est un aspect important lié à ce problème. Le risque d'infection par les aérosols décroît avec la distance parcourue. Même si des personnes atteintes de légionellose ont déjà été recensées à plus de 10 kilomètres (km) de la source, la plupart se trouvaient dans un rayon de 3 km ou moins de la source, le plus souvent entre 0,5 et 3 km [206-210].

Les dépôts de corrosion, de calcaire et d'autres nutriments sont des facteurs favorisant l'établissement de biofilm ainsi que la prolifération de protozoaires et de Legionella dans les circuits des TRE. De plus, l'exploitation intermittente et la présence de bassins de collecte d'eau (sous la tour) ainsi que de longues canalisations et des bras morts dans la tuyauterie, qui serpentent dans les édifices, sont des facteurs additionnels de risque [211].

La mise en place d'un programme d'entretien et de traitement de prévention de l'entartrage et, surtout, l'application de biocides contribuent à contrôler les risques de prolifération de Legionella [212,213].

5.1.2.3. Autres installations

Les piscines (récréatives ou thermales) et les spas constituent un très bon habitat pour Legionella car ils sont maintenus à des températures favorisant leur croissance [214]. Ces installations peuvent produire des gouttelettes d'eau de taille respirable (< à 5µm) susceptibles de transmettre la Legionella à l'homme [215,216].

La bactérie peut également être trouvée dans d'autres d'autres installations comme les fontaines décoratives [217-219], les bains à remous, les saunas [220], les machines à glace [221,222], les nébulisateurs [223-225], les équipements de thérapie respiratoire [226-228], notamment les nébuliseurs utilisés pour faciliter la diffusion de médicaments dans le système respiratoire, les tubulures des unités dentaires [229], les humidificateurs [230,224].

La présence de *Legionella spp.* Dans les bassins de traitement biologique des eaux usées a été rapportée dès 1985 par l'Agence de protection environnementale des États-Unis [231].

Palmer et al. (1993)[250] ont montré la présence de la bactérie au niveau de toutes les phases du processus de traitement de l'eau sans noter de diminution significative de la population bactérienne tout au long de ce processus. Peu de temps après, Palmer et al. (1995) [251] ont détecté par PCR et immunofluorescence directe, la présence de *Legionella* même après l'étape de chloration. Cependant, les bactéries n'étant plus cultivables, ils émettent l'hypothèse que ce traitement conduit *Legionella* à l'état de bactérie viable non cultivable. Ceci a en effet été démontré lorsque la bactérie est soumise à un traitement oxydant [232-234].

En Suède, l'espèce *L. pneumophila* de séro groupe 1 était présente dans 5 des 43 systèmes de traitement biologique d'effluents de papetières, soit 12% [235]. Les concentrations en légionelles mesurées pouvaient atteindre 10^9 UFC/L. Des cas de légionellose associés à des systèmes de traitement biologique dans l'industrie forestière ont été rapportés en Suède ainsi qu'en Norvège.

En 2009, un cas de légionellose en Hollande a été associé à la présence de *L. pneumophila* dans un lave-auto (*L. anisa* a aussi été détectée dans ce lave-auto) [236]. La personne infectée avait au moins 2 facteurs de risque, soit l'âge (81 ans) ainsi que des problèmes cardiaques.

Des études rapportent d'autres sources potentielles qui, favorisant la croissance de la légionelle, pourraient être responsables de cas de légionellose. Cependant, aucun cas n'a été confirmé comme étant directement lié à ces sources:

- L'utilisation d'eau sans additif à caractère biocide comme lave-glace de pare-brise d'automobile [237] ;
- Les systèmes de climatisation des véhicules automobiles [238,239] ;
- Les flaques d'eau sur les routes [239,240].

Pour finir, il est également important de souligner le paradoxe qui existe entre les nombreuses exigences de *Legionella* pour croître en laboratoire (L-cystéine, fer, pH,) alors qu'elle montre des capacités extraordinaires à vivre dans des

Le premier à avoir mis en évidence ce paradoxe est Rowbotham (1980). Il a en effet noté la très large présence de légionelles dans des milieux hydriques dans lesquels les nutriments requis pour la croissance de *Legionella* en laboratoire sont rarement présents (en particulier la L-cystéine). C'est ainsi qu'il a émis l'hypothèse d'une interaction entre légionelles et amibe ; ces dernières constituant une niche écologique permettant aux légionelles de s'adapter aux conditions défavorables de l'environnement [241]. Cette hypothèse a été validée à plusieurs reprises par de nombreux auteurs [242-245].

De même, l'existence de bactéries favorisant la croissance de *Legionella* dans le biofilm a également été décrite [246,247].

6. Le mode de transmission

Legionella est transmise directement de l'environnement à l'homme. La transmission de legionella survient principalement par l'inhalation d'aérosols contenant la bactérie et provenant d'eau contaminée [194].

Un aérosol est défini comme une suspension de particules solides ou liquides dans un gaz, généralement l'air. Un aérosol d'eau est donc formé de microgouttelettes produites par la pulvérisation, la nébulisation d'eau, le passage de bulles d'air ou de jets dans de l'eau ou encore, par projection d'un jet d'eau sur une surface.

Les aérosols sont suffisamment petits pour demeurer en suspension dans l'air; plus ils sont petits, plus ils se déposent lentement et plus la distance qu'ils parcourent est grande (jusqu'à un kilomètre du point d'origine).

La taille des particules biologiques influence leur propension à pénétrer dans l'arbre bronchique : plus les particules sont petites, plus la pénétration dans les poumons est profonde ; les particules excédant 5 μm de diamètre sont retenues à l'entrée de l'appareil respiratoire [307,308]. Par ailleurs, ces particules doivent posséder un diamètre supérieur à 2 μm afin de pouvoir contenir une ou plusieurs particules bactériennes [309]. Aussi, concernant les risques de maladie du légionnaire, la taille des aérosols est aussi importante que la concentration en légionelles dans l'air ambiant.

La vapeur d'eau ne présente pas de risque, puisque la bactérie ne peut pas survivre à cette température [194]. Aucun réservoir animal n'est actuellement répertorié [41].

La transmission interhumaine est exceptionnelle, il n'a jamais été prouvé, un seul cas de transmission probable de personne à personne a été récemment décrit, même si la communauté scientifique s'attend à ce que d'autres preuves le confirment [310]. Lors d'une épidémie à Vila Franca de Xira au Portugal, un patient de 48 ans qui travaillait dans l'entretien des tours de refroidissement a rendu visite à sa mère à 300 km de là, à Porto. Sa mère l'a soigné pendant huit heures dans une petite pièce non ventilée. Le fils et sa mère, qui n'étaient jamais allés à Vila Franca de Xira, ont reçu un diagnostic de maladie des légionnaires. La même souche de *Legionella* a été isolée dans les deux cas. On croyait que la souche de l'épidémie, qui n'avait pas été vue auparavant à Porto, avait été transmise à la mère par un contact étroit avec son fils, les deux patients sont décédés [310].

Deux cas ont été rapportés chez des nourrissons, les deux ont été accouchées à domicile dans une baignoire d'accouchement (Accouchement dans l'eau) [311].

Certains cas nosocomiaux sont probablement survenus à la suite d'une instillation directe par les voies respiratoires au cours de thérapies respiratoires ou d'une anesthésie générale, et quelques contaminations par « fausse route alimentaire » (aspiration lors d'ingestion d'eau) ont été décrites chez des patients après chirurgie oncologique réalisée au niveau de la tête et du cou [194].

Des infections de plaies peuvent résulter d'un contact direct avec de l'eau contaminée [194]. L'ingestion d'eau contaminée ne présente toutefois pas de risque [312].

La manipulation de terreau aurait été à l'origine de cas de maladie du légionnaire en Australie et aux Etats-Unis [181,313].

Tout au long du schéma de transmission de Legionella de l'environnement à l'homme, une multitude de facteurs conditionnant la réussite de celle-ci interviennent. Ils peuvent être liés tant à l'environnement qu'à l'individu lui-même.

La dose infectieuse nécessaire pour provoquer l'infection chez un individu est inconnue. L'infectiosité est dépendante de la concentration en Legionella présente dans le réservoir, de la distance par rapport à la source, de la durée de l'exposition à l'aérosol contaminé, de la pathogénicité de la souche et de l'état immunitaire de l'hôte [314].

7. Les facteurs de risque

Le risque de contracter la maladie du légionnaire pour une personne après avoir été exposée à de l'eau contaminée dépend de certains facteurs, dont les caractéristiques de l'exposition ainsi que l'état de santé de la personne exposée.

7.1. Facteurs de risque individuels

Des facteurs individuels, permanents ou passagers, peuvent induire une plus grande sensibilité au risque d'infection [315].

Les facteurs à haut risque pour acquérir une légionellose sont la transplantation (notamment rénale) et une corticothérapie prolongée pendant 30 jours ou plus, ou récente et à haute dose.

Les autres facteurs de risque comprennent l'âge avancé, le tabac, le diabète, les pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires ou l'insuffisance rénale et l'alcoolisme.

Le lien entre le tabac et les légionelloses est maintenant bien documenté [315]. Les quelques données de travaux in vitro supportent une relation entre l'abus de cocaïne, l'utilisation de marijuana et les infections à légionelle.

Les traitements par anti-TNF-alfa, par particulièrement infliximab et adalimumab, confèrent un risque relatif égal à 13,1 pour la légionellose [316].

Cependant, des cas sévères de légionellose sont diagnostiqués chez des patients n'ayant aucun facteur de risque et l'absence de ces facteurs ne doit pas exclure le diagnostic de légionellose.

La maladie du légionnaire est rare chez les personnes de moins de 20 ans. Elle est exceptionnelle chez l'enfant, quelques cas communautaires et nosocomiaux ayant été décrits mais chez des enfants fortement immunodéprimés, le plus souvent traités en oncologie.

Des facteurs génétiques liés à l'hôte, qui peuvent moduler la réponse immunitaire, commencent à être documentés. Les études expérimentales chez la souris ont permis d'identifier un locus (Lgn1) codant une protéine de la famille des protéines NOD appelé Naip5 dont l'expression est associée à la capacité de réplication de Legionella au sein des macrophages.

Ainsi, les macrophages issus de souris consanguines (à l'exception des macrophages de souris A/J) qui ne présentant pas le locus Lgn1 sont non permissifs à la réplication intracellulaire de Legionella [317,318].

Quelques études récentes ont montré que le polymorphisme génétique de TLR4 et TLR5 (Toll Like Receptor) pouvait influencer la susceptibilité de l'hôte au développement intracellulaire des Legionella [319,320].

Il n'y a pas de données connues sur l'augmentation de la sensibilité des femmes enceintes à la pneumonie à Legionella (40).

Tableau III : Fréquence des facteurs favorisant des cas de légionellose notifiés en France, 2016-2018 [13].

	2016 (1 218)		2017 (1 630)		2018 (2 133)	
	N	%	N	%	N	%
Facteurs favorisants*						
Cancer / hémopathie	156	13	171	10	225	11
Corticothérapie / immunosuppresseurs	136	11	168	10	195	9
Diabète	223	18	303	19	391	18
Tabagisme	533	44	640	39	943	44
Autres	213	17	300	18	376	18
Au moins un facteur	938	77	1191	73	1561	73

7.2. Facteurs de risque collectifs

En complément de la susceptibilité des individus, il existe d'autres facteurs favorisant la survenue d'une maladie du légionnaire comme la proximité des installations contaminées, la durée d'exposition aux aérosols contaminés, la concentration bactérienne, l'aérosolisation des bactéries sous forme de particules respirables de taille inférieure à 5 μm et le pouvoir pathogène de la souche [321].

Tous les séjours dans des lieux où les réseaux d'eau sont collectifs et susceptibles d'être contaminés. Les endroits les plus à risque sont donc les hôpitaux, les hôtels, les campings, les stations thermales... ; les tours aéroréfrigérantes qui émettent dans l'atmosphère parfois à plusieurs kilomètres des nuages d'eau contaminés.

En 2018, le mode d'exposition le plus fréquemment rapporté en France, était la notion de voyage (387 cas, soit 18%). Parmi ces cas, 273 cas correspondent aux critères de notification du réseau européen des cas liés au voyage ELDSNet (European Legionnaires' disease surveillance network) ont été notifiés au niveau européen: la majorité (78%) d'entre eux avait séjourné dans des hôtels ou des campings, 22% avaient séjourné dans des gîtes, des maisons d'hôtes ou des locations disponibles par internet. Sur les 387 cas pour lesquels une notion de voyage a été rapportée, la plupart avait voyagé en France (248/387, soit 65%) et 18% en Europe. Dans la catégorie « autres expositions », 10 patients utilisaient un appareil à pression positive continue pour apnée du sommeil (8 cas en 2017) [13].

Tableau IV : Expositions à risque parmi les cas de légionellose survenus en France, 2016-2018[13].

Expositions*	2016 (1 218)		2017 (1 630)		2018 (2 133)	
	n	%	N	%	n	%
Hôpital	84	7	118	7	111	5
Maison de retraite	54	4	87	5	75	4
Station thermale	14	1	13	1	6	<1
Voyage	219	18	299	18	387	18
Hôtel-camping	141	12	189	11	234	11
Résidence temporaire a	36	3	83	5	86	4
Autres types de voyage b*	42	3	27	2	67	3
Autres c	89	7	116	8	145	7

- a. Location, chambre d'hôte, gîte, maison secondaire, logement chez amis ou famille,
- b. Sans précision de lieu et type de logement
- c. Etablissement recevant du public (piscine, stade ...), exposition professionnelle, appareil pour apnées du sommeil, etc...

IV. Tableaux cliniques

Parmi les infections à *Legionella*, on peut distinguer la légionellose appelée aussi maladie des légionnaires (forme pulmonaire de la l'infection), de la fièvre de Pontiac, et des situations beaucoup plus rares d'infections extra pulmonaires.

1. Maladie du légionnaire

La légionellose est caractérisée par une pneumonie aiguë aspécifique associée à un cortège de signes clinico-biologiques extra-pulmonaires qui ne sont ni assez spécifiques ni assez fréquents pour permettre de la distinguer des autres causes de pneumopathie en l'absence de test diagnostique spécifique. L'argument le plus solide en faveur d'une légionellose est la résistance aux bêtalactamines en cas de pneumopathie.

La période d'incubation est généralement comprise entre 2 à 10 jours. Cependant, pour un nombre limité de patients, les résultats des investigations d'épidémies suggèrent des durées d'incubation plus longues (2-19 jours) et une durée médiane d'incubation de 6 jours.

Après la période d'incubation, le début est progressif, les patients présentent un syndrome pseudo-grippal avec une fièvre, une asthénie, une toux sèche, des céphalées, des myalgies, une anorexie.

A la phase d'état, le tableau associe une fièvre élevée à 40°C et des frissons, accompagnée d'une dyspnée et d'une toux et d'expectorations purulentes.

Les signes extra-pulmonaires associent des arthro-myalgies, des signes digestifs (diarrhée non glairo-sanglante, nausées et vomissements, douleurs abdominales) et des signes neurologiques (délire, confusion, paralysie faciale [336]) et rarement un érythème polymorphe [337].

L'infection peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une rhabdomyolyse. Les manifestations systémiques avec défaillance multi-viscérale sont souvent observées [338].

Tous les signes cliniques notés au cours d'une légionellose peuvent se voir dans une pneumonie d'autre nature, notamment pneumococcique.

Tableau V : Manifestations classiques de la légionellose [364]

Symptômes	Prévalence (%)
Fièvre	70–100%
Frissons	48–72,1%
Toux	66,2–79,1%
Dyspnée	39,5–70,9%
Arthromyalgies	28–72,1%
Douleur thoracique	9–32,6%
Diarrhées	18–39%
Nausées/vomissements	20,9–28%
Céphalées	12–41%
Confusion	9–35%

2. Fièvre de Pontiac

La période d'incubation peut varier de 5 à 66 heures, mais le plus souvent elle est de 24 à 48 heures [194,365].

La fièvre de Pontiac est une forme clinique bénigne de légionellose, qui se manifeste par un syndrome pseudo-grippal : fièvre, frissons, céphalées, myalgies [339]. D'autres symptômes ont également été identifiés à travers différents épisodes de fièvre de Pontiac comme des douleurs abdominales, rougeurs oculaires avec photophobie [340], gorge douloureuse, nausées, dyspnée [341], toux non productive [342] ...

La fièvre de Pontiac ne s'accompagne pas d'atteinte pulmonaire et ne met pas en jeu le pronostic vital. Les patients sont souvent trop peu symptomatiques pour consulter ou être explorés.

Le diagnostic est en général fait lors des épidémies de la maladie. La guérison est habituellement spontanée en 2 à 5 jours [343].

3. La légionellose extra-pulmonaire

Parfois, la maladie atteint d'autres organes que les poumons : on parle alors de légionellose extra-pulmonaire, cette forme clinique est rare mais très grave, et correspond à la dissémination des légionelles à d'autres organes [344] comprend le système nerveux central, le cœur, le foie, le tractus gastro-intestinal et les reins [345-350].

3.1. Manifestations neuropsychiatriques

Les céphalées et la confusion mentale sont les manifestations les plus courantes du système nerveux central de la maladie du légionnaire [347,351].

La méningisme et la méningite ne sont pas des caractéristiques de la maladie du légionnaire, mais certains patients ont subi une ponction lombaire pour exclure une méningite/encéphalite.

Le liquide céphalo-rachidien dans la maladie du légionnaire avec confusion mentale peut montrer une pléocytose lymphocytaire légère mais est par ailleurs banal [351,352].

Plaschke et al. Ont analysés les publications portant sur 609 légionelloses avec complications neuropsychiatriques [362]. Les auteurs retrouvaient comme complications fréquentes : la désorientation (58%), les céphalées (52,4%) et la somnolence (39,7%). Les présentations neurologiques plus rares comportaient : la dysfonction cérébelleuse (11%), les hallucinations (8,4%), l'agitation ou stupeur (4,1%), les troubles de l'humeur (3,1%), la neuropathie périphérique

(2,8 %), les troubles pyramidaux (2,1 %), les troubles de la mémoire (1,6%), les crises convulsives (1,5 %), les paralysies de nerf crânien (1,5%), l'incontinence (2,1%) et les troubles extrapyramidaux (0,3 %) [362].

En 2008, Akyildiz et al. Rapporte le premier cas de syndrome de Guillain – Barré (SGB) lié à une infection à *Legionnellapneumophilia* chez un garçon de 13 ans [363].

3.2. Manifestations cardiaques

La manifestation cardiaque la plus courante de la maladie du légionnaire est la bradycardie relative [345,346,354,353]. La bradycardie relative peut être considérée comme présente chez les adultes avec des températures supérieures à 38.8°C, mais pas si la température est inférieure à 38.8°C, ou avec un stimulateur cardiaque, avec un bloc cardiaque, ou si le patient prenant des médicaments qui affectent les relations pouls-température, par exemple, b-bloqueurs, diltiazem ou vérapamil [354,355].

Outre la maladie du légionnaire, une bradycardie relative peut également accompagner la psittacose ou la fièvre Q.

La péricardite, la myocardite et l'endocardite (valve native ou prothétique) sont des complications rares de la maladie du légionnaire [355,356].

L'endocardite à *Legionella spp.* Est rare (moins de 1 % des cas d'endocardite à hémoculture négative), et très difficile à diagnostiquer (forme chronique paucisymptomatique sans manifestation immunologique ni embolique, avec hémocultures négatives). Elle témoigne d'une dissémination hémotogène à point de départ pulmonaire, sans que la pneumopathie soit toujours retrouvée à l'interrogatoire. Elle touche majoritairement des patients porteurs de valve mécanique ou de bioprothèse, et les immunodéprimés.

3.3. Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique se manifeste généralement par des élévations précoces modérées / transitoires des transaminases sériques [40, 347,349,357].

Les taux de phosphatase alcaline ne sont généralement pas élevés. Des taux de transaminases sériques ou de phosphatase alcaline très élevés devraient suggérer un diagnostic alternatif [354,356].

Une pneumonie atypique avec splénomégalie devrait suggérer une psittacose ou une fièvre Q, plutôt qu'une maladie du légionnaire[354,356, 358,359].

3.4. Manifestations pancréatiques

Bien que rare, l'atteinte du pancréas par *Legionella* sp peut se manifester par une pancréatite aiguë. Les seules autres pneumonies pouvant présenter une pancréatite aiguë sont les pneumonies à adénovirus et à *M. pneumoniae* [360].

3.5. Manifestations rénales

L'insuffisance rénale aiguë est la principale manifestation rénale de la maladie du légionnaire [347,356].

Parce que les patients atteints de pneumonie gravement malade sont souvent hypotendus, entraînant une insuffisance rénale aiguë, il est souvent difficile d'attribuer une insuffisance rénale aiguë à la maladie du légionnaire. Cependant, en cas de pneumonie, une insuffisance rénale aiguë inexplicée devrait suggérer une maladie du légionnaire [40,347,357].

3.6. Manifestations musculo-squelettiques

Les myalgies, si elles sont présentes, sont légères.

L'atteinte musculaire n'est pas rare au début de la maladie du légionnaire et se manifeste par une élévation de la créatine phosphokinase.

La rhabdomyolyse et la myoglobinurie peuvent compliquer la maladie du légionnaire [352,355,361].

2. Fièvre de Pontiac

La période d'incubation peut varier de 5 à 66 heures, mais le plus souvent elle est de 24 à 48 heures [194,365].

La fièvre de Pontiac est une forme clinique bénigne de légionellose, qui se manifeste par un syndrome pseudo-grippal : fièvre, frissons, céphalées, myalgies [339]. D'autres symptômes ont également été identifiés à travers différents épisodes de fièvre de Pontiac comme des douleurs abdominales, rougeurs oculaires avec photophobie [340], gorge douloureuse, nausées, dyspnée [341], toux non productive [342] ...

La fièvre de Pontiac ne s'accompagne pas d'atteinte pulmonaire et ne met pas en jeu le pronostic vital. Les patients sont souvent trop peu symptomatiques pour consulter ou être explorés.

Le diagnostic est en général fait lors des épidémies de la maladie. La guérison est habituellement spontanée en 2 à 5 jours [343].

3. La légionellose extra-pulmonaire

Parfois, la maladie atteint d'autres organes que les poumons : on parle alors de légionellose extra-pulmonaire, cette forme clinique est rare mais très grave, et correspond à la dissémination des légionelles à d'autres organes [344] comprend le système nerveux central, le cœur, le foie, le tractus gastro-intestinal et les reins [345-350].

3.1. Manifestations neuropsychiatriques

Les céphalées et la confusion mentale sont les manifestations les plus courantes du système nerveux central de la maladie du légionnaire [347,351].

La méningisme et la méningite ne sont pas des caractéristiques de la maladie du légionnaire, mais certains patients ont subi une ponction lombaire pour exclure une méningite/encéphalite.

Le liquide céphalo-rachidien dans la maladie du légionnaire avec confusion mentale peut montrer une pléocytose lymphocytaire légère mais est par ailleurs banal [351,352].

Plaschke et al. Ont analysés les publications portant sur 609 légionelloses avec complications neuropsychiatriques [362]. Les auteurs retrouvaient comme complications fréquentes : la désorientation (58%), les céphalées (52,4%) et la somnolence (39,7%). Les présentations neurologiques plus rares comportaient : la dysfonction cérébelleuse (11%), les hallucinations (8,4%), l'agitation ou stupeur (4,1%), les troubles de l'humeur (3,1%), la neuropathie périphérique (2,8 %), les troubles pyramidaux (2,1 %), les troubles de la mémoire (1,6%), les crises convulsives (1,5 %), les paralysies de nerf crânien (1,5%), l'incontinence (2,1%) et les troubles extrapyramidaux (0,3 %) [362].

En 2008, Akyildiz et al. Rappelle le premier cas de syndrome de Guillain – Barré (SGB) lié à une infection à *Legionnellapneumophila* chez un garçon de 13 ans [363].

3.2. Manifestations cardiaques

La manifestation cardiaque la plus courante de la maladie du légionnaire est la bradycardie relative [345,346,354,353]. La bradycardie relative peut être considérée comme présente chez les adultes avec des températures supérieures à 38.8°C, mais pas si la température est inférieure à 38.8°C, ou avec un stimulateur cardiaque, avec un bloc cardiaque, ou si le patient prenant des médicaments qui affectent les relations pouls-température, par exemple, b-bloqueurs, diltiazem ou vérapamil [354,355].

Outre la maladie du légionnaire, une bradycardie relative peut également accompagner la psittacose ou la fièvre Q.

La péricardite, la myocardite et l'endocardite (valve native ou prothétique) sont des complications rares de la maladie du légionnaire [355,356].

L'endocardite à *Legionella spp.* Est rare (moins de 1 % des cas d'endocardite à hémoculture négative), et très difficile à diagnostiquer (forme chronique paucisymptomatique sans manifestation immunologique ni embolique, avec hémocultures négatives). Elle témoigne d'une dissémination hémotogène à point de départ pulmonaire, sans que la pneumopathie soit toujours retrouvée à l'interrogatoire. Elle touche majoritairement des patients porteurs de valve mécanique ou de bioprothèse, et les immunodéprimés.

3.3. Manifestations hépatiques

L'atteinte hépatique se manifeste généralement par des élévations précoces modérées / transitoires des transaminases sériques [40, 347,349,357].

Les taux de phosphatase alcaline ne sont généralement pas élevés. Des taux de transaminases sériques ou de phosphatase alcaline très élevés devraient suggérer un diagnostic alternatif [354,356].

Une pneumonie atypique avec splénomégalie devrait suggérer une psittacose ou une fièvre Q, plutôt qu'une maladie du légionnaire[354,356, 358,359].

3.4. Manifestations pancréatiques

Bien que rare, l'atteinte du pancréas par *Legionella sp* peut se manifester par une pancréatite aiguë. Les seules autres pneumonies pouvant présenter une pancréatite aiguë sont les pneumonies à adénovirus et à *M. pneumoniae* [360].

3.5. Manifestations rénales

L'insuffisance rénale aiguë est la principale manifestation rénale de la maladie du légionnaire [347,356].

Parce que les patients atteints de pneumonie gravement malade sont souvent hypotendus, entraînant une insuffisance rénale aiguë, il est souvent difficile

d'attribuer une insuffisance rénale aiguë à la maladie du légionnaire. Cependant, en cas de pneumonie, une insuffisance rénale aiguë inexplicée devrait suggérer une maladie du légionnaire [40,347,357].

3.6. Manifestations musculo-squelettiques

Les myalgies, si elles sont présentes, sont légères.

L'atteinte musculaire n'est pas rare au début de la maladie du légionnaire et se manifeste par une élévation de la créatine phosphokinase.

La rhabdomyolyse et la myoglobulinurie peuvent compliquer la maladie du légionnaire [352,355,361].

VI. Méthodes diagnostiques

1. Aspects radiologiques

La maladie du légionnaire est classée comme une « pneumonie atypique », qui est généralement définie comme une pneumonie bactérienne causée par des organismes tels que les mycoplasmes, la chlamydia et les légionelles. Ces organismes sont plus difficiles à identifier et présentent fréquemment des manifestations cliniques moins graves que les causes classiques de pneumonie bactérienne, telles que le pneumocoque, le streptocoque et la Klebsiella [366].

1.1. La radiographie thoracique

La maladie du légionnaire à la radiographie thoracique est souvent rapidement évolutive et d'aspect asymétrique [367].

Il n'y a pas d'aspect radiologique spécifique de la légionellose. En radiographie standard, l'aspect classique est celui d'un syndrome alvéolaire, habituellement unilatéral, avec une prédominance pour les lobes inférieurs.

Un épanchement pleural du même côté que le foyer pulmonaire, de faible abondance, est noté dans 15 % des cas.

Au cours de la première semaine de traitement, les lésions radiographiques peuvent continuer à s'aggraver malgré amélioration clinique. Ce retard radiologique ne doit pas faire modifier le traitement [368].

Les patients immunodéprimés peuvent avoir des manifestations radiographiques thoraciques différentes et variables par rapport aux patients immunocompétents. Les opacités périphériques et les images cavitaires pulmonaires sont plus fréquentes chez les patients immunodéprimés et peuvent se développer jusqu'à 14 jours après la présentation, malgré le début d'une antibiothérapie appropriée [367,369].

Pedro-Botet et ses collègues [370] ont étudié 78 patients atteints de pneumonie à Legionella : 28 avec une maladie chronique qui avaient reçu un

traitement immunosuppresseur (groupe 1), 24 avec une maladie chronique sans traitement immunosuppresseur (groupe 2) et 26 « témoins ». Une atteinte unilatérale a été observée chez environ 70% des patients dans les 3 groupes, la fréquence la plus élevée de l'atteinte bilatérale a été observée chez ceux qui ont reçu un traitement immunosuppresseur (29%) que dans le groupe « contrôle » (15%) [370].

Les lésions parenchymateuses peuvent s'abcéder. Cette complication, souvent tardive, survient surtout chez l'immunodéprimé [371,372].

De plus, la présence de plusieurs résultats d'imagerie spécifiques plaide fortement contre le diagnostic de pneumonie à *Legionella* ; ceux-ci comprennent une cavitation rapide dans les 72 heures, une adénopathie hilare et des épanchements pleuraux massifs ou hémorragiques [352].

Au vu des résultats de différentes études déjà réalisées, aucun signe radiologique ne permet la distinction entre une légionellose et les autres pneumopathies typiques ou atypiques. La radiographie reste indispensable pour confirmer l'existence d'une pneumopathie, mais elle n'a aucun rôle dans le diagnostic étiologique. Que se soit pour la légionellose ou n'importe quel germe, elle est seulement utile pour la confirmation, l'orientation, la surveillance d'une pneumopathie, afin d'évaluer l'importance et l'évolutivité de l'atteinte pulmonaire.



Figure VI : Radiographie du thorax montrant la condensation du lobe supérieur droit le jour de l'admission [366].



Figure VII Radiographie thoracique standard de face, montrant des opacités alvéolo-interstitielles diffuses non systématisées prédominant à droite.

Poirier, R., et ses collègues [371] ont découvert que dans un groupe de 159 cas de maladie du légionnaire ; la légionellose a estle plus souvent caractérisée par un syndrome de condensation touchant l'un des lobes inférieurs (Tableau 1).

Tableau VI : Manifestations radiologiques chez 159 patients atteints de légionellose [371]

	Nombre	Pourcentage
Distribution		
Lobaire	110	(69) %
Multi-lobaire	48	(30) %
Bilatéral	32	(20) %
Localisation		
Lobe supérieur	65	(41) %
Lobe moyen / lingula	25	(16) %
Lobe inférieur	121	(76) %
Épanchement pleural		
Unilatéral	20	(13) %
Bilatéral	3	(2) %
Pneumothorax	0	(0) %
Cavitation	0	(0) %
Adénopathie médiastinale	11	(7) %

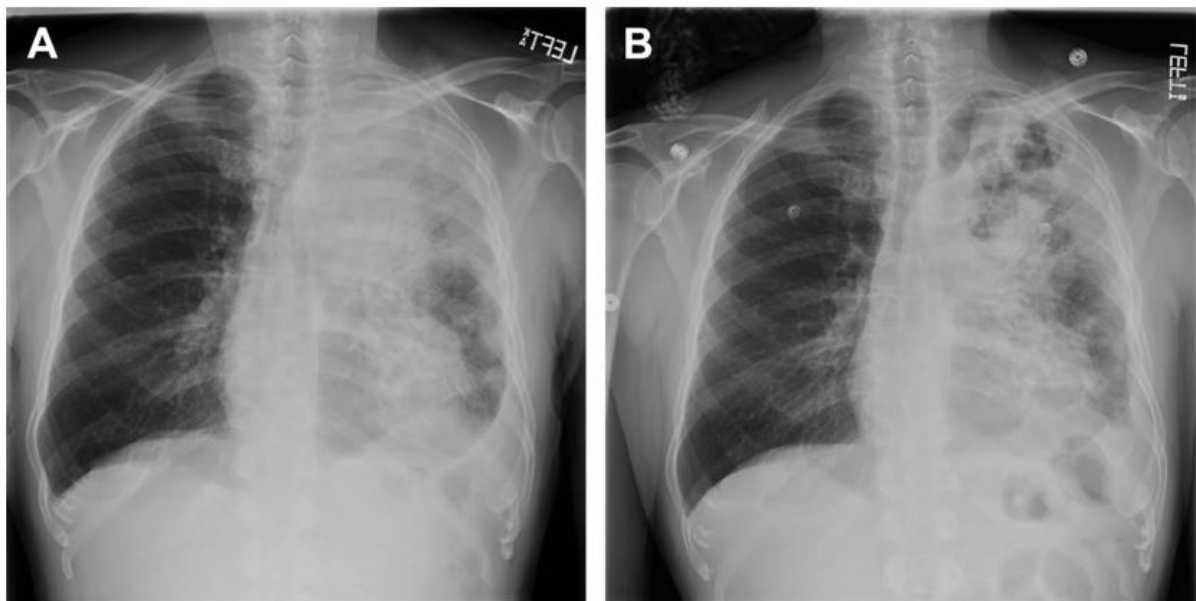


Figure VIII :Radiographie thoracique standard de face, chez un homme de 58 ans auparavant en bonne santé a développé un essoufflement et une toux productifs de crachats verdâtres liés à une infection à Legionella.

(A) La radiographie thoracique à la présentation montre une condensation dense dans le poumon gauche, principalement dans le lobe supérieur, avec un petit épanchement pleural gauche.

(B) La radiographie thoracique 5 jours plus tard montre une nouvelle cavitation et un petit épanchement pleural gauche persistant [368].

1.2. TDM thoracique

L'examen tomodensitométrique montre le plus souvent un aspect de condensation alvéolaire avec des lésions en verre dépoli [368]. L'atteinte est fréquemment multi-lobaire (80% des cas) et bilatérale dans près d'un cas sur deux. Un épanchement pleural est présent dans près de 60 % des cas. Des adénopathies médiastinales sont fréquemment décrites.

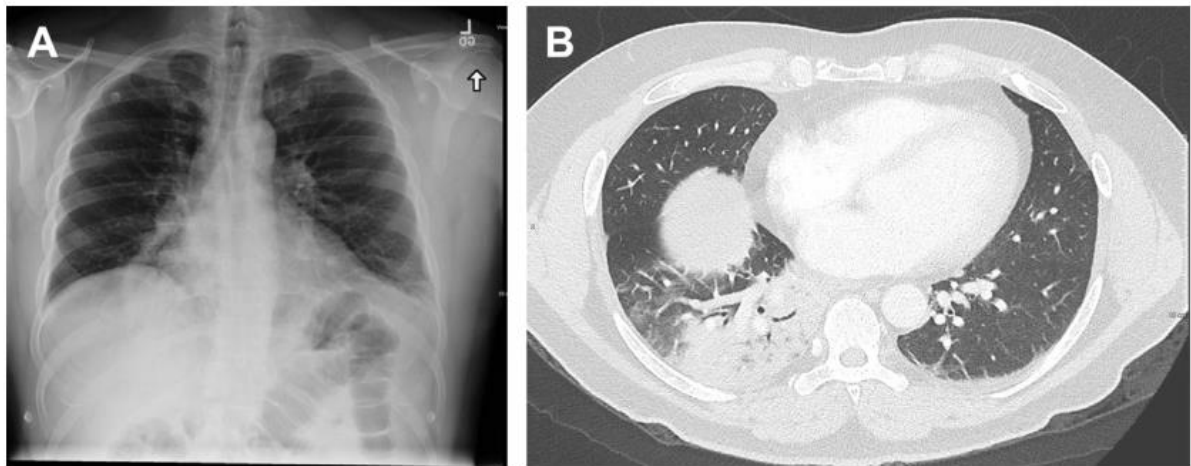


Figure IX : Un homme immunodéprimé de 43 ans présentant une fièvre soudaine, des frissons, des malaises, une toux non productive et des palpitations. (A) La radiographie thoracique initiale montre une opacité circonscrite dans le poumon supérieur gauche. (B) TDM montre une opacité circonscrite du lobe supérieur gauche de 2,9 cm avec des bronchogrammes aériques et une opacification du verre dépoli, qui s'est avérée être une pneumonie à *Legionella* [9] [371].



FigureX: La TDM thoracique montre une cavitation complexe avec un petit épanchement pleural gauche partiellement localisé.

1.3. Autre

Betz, V et al. [373] ont rapporté le cas d'un patient présentant une légionellose avec des signes neurologiques chez qui l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale a montré une lésion transitoire du splenium du corps calleux (SCC), dont l'évolution a été régressive parallèlement à l'amélioration clinique.

2. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

2.1. Types de prélèvements

Le prélèvement aseptique est obligatoire pour tous les et les prélèvements doivent être envoyés au laboratoire dès que possible. Si le délai est d'environ 30 minutes et plus, le prélèvement peut être conservé au réfrigérateur à + 4°C et si ce délai est supérieur à 24 à 48 h, il doit être congelé à – 20°C au minimum.

Enfin, la pratique d'un diagnostic par IFD nécessite que l'échantillon soit formolé au préalable.

Les prélèvements effectués sur les patients pour le diagnostic de maladie du légionnaire sont variés. Ils concernent principalement l'arbre respiratoire (expectorations, aspirations trachéales ou bronchiques, exsudats pleuraux, lavages broncho-alvéolaires, biopsies pulmonaires) mais ils peuvent aussi être le sérum ou l'urine du patient.

2.2. Techniques utilisées

2.2.1. Recherche d'antigènes solubles urinaires (antigénurie)

La plupart des patients atteints de la maladie du légionnaire possède des antigènes solubles de *Legionella* dans leur urine dès que les symptômes apparaissent.

Ces antigènes peuvent être détectés par méthode immuno-enzymatique (ELISA)[374] basée sur un anticorps polyclonal de lapin anti-LPS, radio-immunologique (RIA) [375] ou par agglutination au latex.

La recherche d'antigène légionelle urinaire permet de diagnostiquer les *L. pneumophila* de séro groupe 1, qui sont le plus fréquemment impliquées en pathologie humaine.

Ce test est rapide et est accessible à tous, Son résultat peut être rendu en moins d'une heure, voire en 15 minutes pour le test par immunochromatographie, récemment proposé.

Ce test est sensible et très spécifique. Pour augmenter la sensibilité, il est actuellement recommandé de concentrer systématiquement les urines ; pour augmenter la spécificité, il convient de chauffer les urines à 100°C 5 min, puis de centrifuger à 1000 g 15 min. les recommandations sont donc de confirmer tous les tests positifs par chauffage du prélèvement avant de répéter le test [376].

Ce test se positive dans les 24 à 48 heures après l'exposition, la positivité du test n'est pas modifiée par la prise d'antibiotiques actif sur Legionella et persiste en moyenne deux mois après l'exposition [377].

Cette technique a transformé le diagnostic de la maladie du légionnaire en permettant une prise en charge précoce et adaptée des légionelloses et a ainsi contribué à réduire la mortalité. Cependant ce test possède des limites en termes de sensibilité. En effet, il ne détecte que les *L. pneumophila* de sérotype 1, au risque de méconnaître les cas de légionelloses causés par d'autres sérotypes ou espèces de légionelles, en outre, il existe une hétérogénéité de sensibilité des différents tests commerciaux disponibles.

Shimada et al. ont réalisé une revue systématique des études sur les performances des différents tests urinaires disponibles. Après méta analyse des études, on obtenait une sensibilité globale de 74 % (IC 95 % : 0,68-0,81), mais variant de 54 % à 91 % en fonction des fournisseurs, avec une excellente spécificité globale de 0,991 % (IC 95 % : 0,984 - 0,997) pour l'identification de *L. pneumophila* de sérotype 1.

Un examen négatif fait dans les 48 h du début des symptômes doit donc être renouvelé en cas de forte suspicion clinique. Les sociétés savantes américaines,

françaises et européennes recommandent la prescription de l'AgU en cas de situations particulières, notamment en cas d'évolution défavorable d'une pneumopathie sous bêtalactamines.

Des faux positifs bien caractérisés existent. Les patients greffés ayant reçu des injections de sérum anti-lymphocytaire de lapin vont développer des anticorps anti-lapin qui vont interférer avec la réaction. Les anticorps anti-lapin seront détruits par le chauffage contrairement aux antigènes de *Legionella* qui sont non dégradés.

2.2.2. Culture

La culture reste la méthode de référence, permettant de confirmer l'infection à *Legionella*, d'identifier l'espèce (*L. pneumophila*, *L. longbeachae*, *L. micdadei*, etc.), et d'obtenir l'antibiogramme.

Legionella spp. ne pousse pas sur milieu de culture standard. Il est nécessaire de spécifier au microbiologiste la suspicion d'infection à *Legionella* afin que celui-ci puisse utiliser le milieu de culture adapté : milieu BCYE (Buffered Charcoal Yeas tExtract).

La culture peut être effectuée à partir de tout prélèvement respiratoire (le lavage broncho-alvéolaire, les aspirations trachéales et/ou bronchiques et rarement les crachats) ou d'hémocultures [36]. Elle peut être négativée par une antibiothérapie efficace sur *Legionella*.

La spécificité de la culture est de 100 %, mais sa sensibilité est faible (10 à 80%) car le temps de pousse est long (3 à 5 jours), Par conséquent, cette méthode est de plus en plus négligée en routine ; il est désormais utilisé dans moins de 20% des cas.

Cependant, elle doit être demandée chaque fois que possible, même si l'antigénurie est positive car elle seule permettra l'identification précise de la souche (utile voire indispensable en cas d'épidémie et pour identifier une source de contamination).

2.2.3. Immunofluorescence directe (IFD)

L'immunofluorescence directe permet une analyse directe à partir du prélèvement clinique (crachats, aspirations trachéales, lavages bronchiques, liquide pleural ou biopsies pulmonaires) en mettant en jeu des anticorps monoclonaux ou polyclonaux qui reconnaissent tous les sérotypes connus de *L. pneumophila* pour la majorité des réactifs commercialisés.

L'examen direct au microscope à fluorescence permet la détection rapide de *Legionella*, soit une heure et demie après l'arrivée de l'échantillon pulmonaire [378].

Le principal inconvénient de cette méthode est sa faible sensibilité (25 % à 70 %) et un seuil de détection de 10^4 UFC/mL.

La spécificité relativement faible de 65% est liée à des réactions immunologiques croisées avec certaines autres bactéries, telles que *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bordetella pertussis*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Francisella tularensis* et *Bacteroides fragilis* [36,379].

Cette technique reste limitée par le nombre d'espèces testées et se concentre principalement sur la recherche de *L. pneumophila*, ce qui pourrait expliquer sa faible utilisation dans le diagnostic de la maladie des légionnaires.

2.2.4. Sérologie

La sérologie n'est pas un bon examen pour le diagnostic de la légionellose. Moins de 1 % des cas français (n = 4) notifiés en 2017 avaient une sérologie positive, mais le nombre de patients ayant eu prescription de sérologie *Legionella* est inconnu.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) est l'une des méthodes les plus utilisées [36] et elle est plus sensible que certains tests ELISA [380], mais moins spécifique que l'antigénurie et la culture.

Le diagnostic sérologique nécessite l'obtention de sérum à la phase aiguë et à la phase de guérison pour mettre en évidence une augmentation par 4 du titre d'anticorps. Les séroconversions se feraient dans les 2 premières semaines mais peuvent être tardives (jusqu'à 2 mois).

La sérologie ne permet qu'un diagnostic tardif voire rétrospectif et n'a donc qu'un intérêt épidémiologique. Cependant, dans certaines formes très sévères, des séroconversions très précoces ont été observées [381].

De nombreuses réactions croisées ont été rapportées avec les mycobatéries, *Mycoplasma*, *Chlamidia*, les leptospires, *Citrobacter*, *Campylobacter* et *Coxiella brunetii* [382].

Des réactions croisées sont également observées entre les différents sérogroupes et entre les différentes espèces de *Legionella* [383].

2.2.5. L'amplification en chaîne par polymérase (PCR)

Pour détecter *Legionella* par cette technique sont utilisés des prélèvements urinaires, des lavages broncho-alvéolaires (LBA), et des sérums [379].

La sensibilité de la PCR sur prélèvement respiratoire est supérieure à celle de la culture [38,384], mais inférieure à celle de l'AgU concernant *Legionella pneumophila* séro-groupe 1.

La PCR sur expectoration et prélèvement naso-pharyngée est une bonne alternative aux prélèvements endoscopiques (LBA) avec une sensibilité, respectivement égale à 94,5 % et 99,2 % [385,386]. La PCR sur prélèvement respiratoire a une sensibilité supérieure à celle faite sur sérum (48,9 %) et sur urine (49,7 %).

La spécificité de cette technique est proche de 100 % pour *L. pneumophila*. L'amplification est réalisée sur deux gènes : le gène mip (permet de détecter 50 UFC dans les LBA) [387] et le gène rrf de petite taille correspondant à l'ARN ribosomal 5S [388].

Les principaux avantages de la PCR sont la rapidité de détection des *Legionella* et la possibilité de détecter les espèces de *Legionella* autres que *Legionella pneumophila*.

Cependant, cette technique comporte des limites liées à la présence d'inhibiteurs de la Taq polymérase dans les prélèvements biologiques et aux techniques d'extraction d'ADN [379].

La PCR était positive chez 128 des 1630 cas français notifiés en 2017 (8 %), et pour 30 d'entre eux, elle était l'unique méthode diagnostique positive, mais le nombre de patients ayant eu prescription de PCR *Legionella* est inconnu [36,378].

En France, en 2018, Parmi les 2 133 cas, 2 094 (98%) étaient des cas confirmés et la détection des antigènes solubles urinaires était la principale méthode diagnostique utilisée (2 048 cas, 96%). Une amplification génomique (par PCR) était positive pour 169 cas (8%) et pour 39 (1,8%) d'entre eux, la PCR était la seule méthode de diagnostic biologique. La proportion de cas diagnostiqués par la PCR n'a pas augmenté ces dernières années (31 cas, 1,9% en 2017). Quelques cas avaient été uniquement diagnostiqués par culture (13 cas) ou par sérologie (8 cas) (Figure XI)[13].

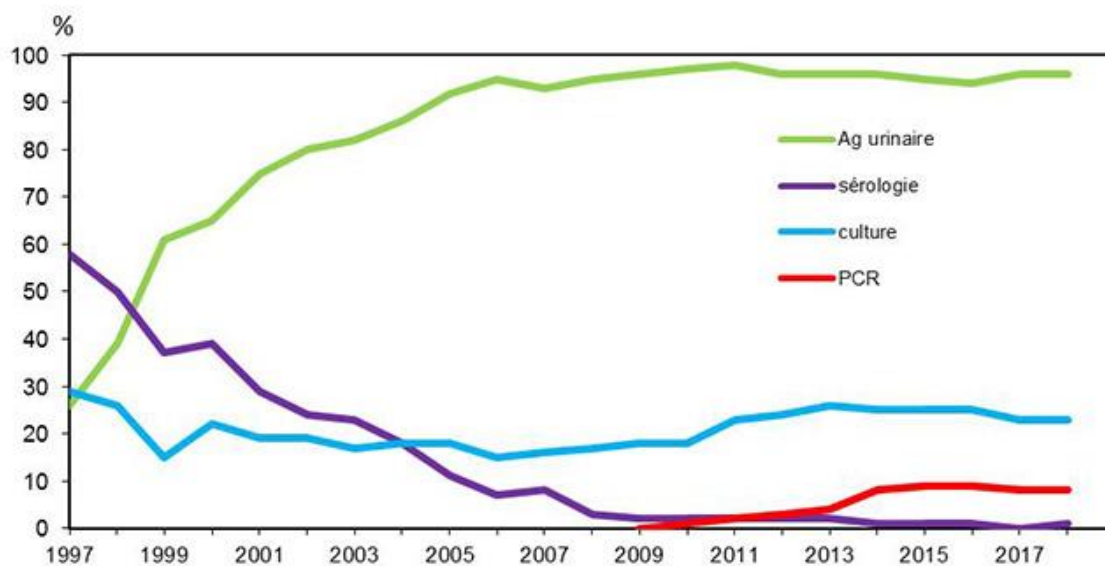


Figure XI : Répartition des méthodes de diagnostic des cas de légionellose, France, 1988-2018[13]

Aucune de ces techniques n'est « idéale » pour le diagnostic de la légionellose, les avantages et inconvénients de chaque technique sont résumés dans le Tableau 1 et 2.

Seule une association de celles-ci permet de poser un diagnostic clinique et de déterminer l'espèce, le sérotype et la souche de la bactérie afin de pouvoir relier le cas diagnostiqué à la source d'origine de la contamination.

Tableau VII : Tests utilisés dans le diagnostic de la maladie du légionnaire et leurs caractéristiques [19].

Tests	Délais de Résultats	Échantillons	Sensibilité	Spécificité
Antigénurie	< 1 h	Urines	70-90 %	99,00%
Culture	3 à 10 j	Respiratoires	60,00%	100,00%
IFD	< 4 h	Respiratoires	25,00%	65,00%
Sérologie	3 à 10 semaines	Sérum	80,00%	97-99 %
Amplification génique	< 4 h	Respiratoires	80-100 %	> 90 %
		Sérum	30-50 %	> 90 %
		Urines	46-86 %	> 90 %

Tableau VIII : Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques [19].

Tests	Avantages	Inconvénients
Antigénurie	Rapide, précoce, positif même sous traitement Cible l'espèce la plus impliquée dans pathologie	Ne permet la détection que de <i>L. pneumophila</i> séro groupe 1, Concentration des urines avant analyse est recommandée
Culture	Détection de toutes les espèces et sérogroupes, Intérêt en épidémiologie	Milieux de culture spéciaux, négativation rapide, peu sensible si traitement
IFD	Rapide	Réactions croisées
Sérologie	Intérêt en épidémiologie	Diagnostic tardif voire rétrospectif car développement de la réponse immunitaire non immédiat
PCR	Détecte toutes les espèces	Technique non encore incluse dans les critères de définition des cas

VII. Diagnostic différentiel

Étant donné que la maladie du légionnaire est une infection multisystémique avec plusieurs manifestations extrapulmonaires, il n'est pas surprenant que d'autres pneumonies puissent imiter certaines caractéristiques radiologiques ou cliniques de la maladie du légionnaire.

1. Grippe et maladies grippales

La grippe et les syndromes grippal, dues à d'autres virus respiratoires, peuvent imiter la présentation clinique de la maladie du légionnaire avec fièvre, maux de tête et essoufflement. Cependant, le mal de gorge, les myalgies et la fatigue sont typiques de la grippe mais ne sont pas les signes prédominants de la maladie du légionnaire.

L'aspect radiologique thoracique de la grippe et des maladies de type grippal est négative pour les infiltrats précoces et, plus tard, présente souvent des infiltrats interstitiels bilatéraux, mais pas asymétriques ou localisés, comme le fait la maladie du légionnaire.

Chez les adultes hospitalisés atteints de grippe, la leucopénie, la lymphopénie relative (légère) et la thrombocytopénie sont courantes. Bien que la lymphopénie relative soit une caractéristique de la maladie du légionnaire, la leucopénie et la thrombocytopénie plaident contre un diagnostic de maladie du légionnaire [352,389].

Une anomalie cardinale dans la maladie du légionnaire est la bradycardie relative. Chez les adultes hospitalisés, la bradycardie relative n'est pas une caractéristique de la grippe ou de toute pneumonie virale [354].

Des transaminases sériques légèrement élevées ou des niveaux élevés de créatine kinase (CK) sont également souvent présents avec la maladie du

légionnaire, mais un niveau de ferritine très élevé exclut efficacement la grippe [354,356,389].

2. Adénovirus

La pneumonie à adénovirus sur la radiographie pulmonaire peut imiter une pneumonie bactérienne.

Contrairement à d'autres pneumonies virales respiratoires avec des infiltrats négatifs (précoces) ou des infiltrats interstitiels bilatéraux (tardifs), la pneumonie adénovirale présente souvent un infiltrat segmentaire / lobaire localisé [354].

La pneumonie adénovirale, comme pour les autres pneumonies virales, peut être distinguée de la maladie du légionnaire par l'absence de bradycardie relative et de taux élevés de ferritine. Si elle est présente, chez un adulte hospitalisé avec pneumonie, une suffusion conjonctivale et / ou un mal de gorge suggère la possibilité d'une pneumonie adénovirale [354,390].

3. Psittacose et fièvre Q

La psittacose et la fièvre Q peuvent ressembler à la maladie du légionnaire, c'est-à-dire qu'elles peuvent toutes deux s'accompagner d'une bradycardie relative.

Une hyponatrémie peut être présente, mais l'hypophosphatémie, les taux élevés de CPK et les taux élevés de ferritine sérique ne sont pas des caractéristiques de la psittacose ni de la pneumonie avec fièvre Q.

La splénomégalie, si elle est présente, exclut efficacement la maladie du légionnaire. La psittacose [354] et la fièvre Q sont les seules pneumonies souvent accompagnées d'une hypertrophie de la rate [354].

Sur le plan épidémiologique, la possibilité de psittacose ou de fièvre Q, toutes deux des pneumonies atypiques zoonotiques, est suggérée par une exposition

récente à des oiseaux psittacidés (psittacose) ou à une exposition de chats ou de moutons (fièvre Q) [358,359].

4. Streptococcus pneumoniae

La pneumonie à pneumocoque est une pneumonie bactérienne typique qui peut ressembler à la maladie du légionnaire. Des maux de tête peuvent être présents et la confusion mentale peut être secondaire à de fortes fièvres, en particulier chez les personnes âgées.

Cependant, contrairement à la maladie du légionnaire, les fièvres *S pneumoniae* ne sont pas accompagnées d'une bradycardie relative (sauf si le patient est sous b-bloquant, diltiazem ou vérapamil, ce qui ralentira le pouls).

La pneumonie à pneumocoque, comme la maladie du légionnaire, peut s'accompagner d'une vitesse de sédimentation très élevée.

Une hyponatrémie peut être présente dans *S pneumoniae* mais n'est pas accompagnée d'hypophosphatémie, de taux de ferritine très élevés ou d'hématurie microscopique [354].

5. Grippe et maladies grippales

La grippe et les syndromes grippal, dues à d'autres virus respiratoires, peuvent imiter la présentation clinique de la maladie du légionnaire avec fièvre, maux de tête et essoufflement. Cependant, le mal de gorge, les myalgies et la fatigue sont typiques de la grippe mais ne sont pas les signes prédominants de la maladie du légionnaire.

L'aspect radiologique thoracique de la grippe et des maladies de type grippal est négative pour les infiltrats précoces et, plus tard, présente souvent des

infiltrats interstitiels bilatéraux, mais pas asymétriques ou localisés, comme le fait la maladie du légionnaire.

Chez les adultes hospitalisés atteints de grippe, la leucopénie, la lymphopénie relative (légère) et la thrombocytopénie sont courantes. Bien que la lymphopénie relative soit une caractéristique de la maladie du légionnaire, la leucopénie et la thrombocytopénie plaident contre un diagnostic de maladie du légionnaire [352,389].

Une anomalie cardinale dans la maladie du légionnaire est la bradycardie relative. Chez les adultes hospitalisés, la bradycardie relative n'est pas une caractéristique de la grippe ou de toute pneumonie virale [354].

Des transaminases sériques légèrement élevées ou des niveaux élevés de créatine kinase (CK) sont également souvent présents avec la maladie du légionnaire, mais un niveau de ferritine très élevé exclut efficacement la grippe [354,356,389].

6. Adénovirus

La pneumonie à adénovirus sur la radiographie pulmonaire peut imiter une pneumonie bactérienne.

Contrairement à d'autres pneumonies virales respiratoires avec des infiltrats négatifs (précoces) ou des infiltrats interstitiels bilatéraux (tardifs), la pneumonie adénovirale présente souvent un infiltrat segmentaire / lobaire localisé [354].

La pneumonie adénovirale, comme pour les autres pneumonies virales, peut être distinguée de la maladie du légionnaire par l'absence de bradycardie relative et de taux élevés de ferritine. Si elle est présente, chez un adulte

hospitalisé avec pneumonie, une suffusion conjonctivale et / ou un mal de gorge suggère la possibilité d'une pneumonie adénovirale [354,390].

7. Psittacose et fièvre Q

La psittacose et la fièvre Q peuvent ressembler à la maladie du légionnaire, c'est-à-dire qu'elles peuvent toutes deux s'accompagner d'une bradycardie relative.

Une hyponatrémie peut être présente, mais l'hypophosphatémie, les taux élevés de CPK et les taux élevés de ferritine sérique ne sont pas des caractéristiques de la psittacose ni de la pneumonie avec fièvre Q.

La splénomégalie, si elle est présente, exclut efficacement la maladie du légionnaire. La psittacose [354] et la fièvre Q sont les seules pneumonies souvent accompagnées d'une hypertrophie de la rate [354].

Sur le plan épidémiologique, la possibilité de psittacose ou de fièvre Q, toutes deux des pneumonies atypiques zoonotiques, est suggérée par une exposition récente à des oiseaux psittacidés (psittacose) ou à une exposition de chats ou de moutons (fièvre Q) [358,359].

8. Streptococcus pneumoniae

La pneumonie à pneumocoque est une pneumonie bactérienne typique qui peut ressembler à la maladie du légionnaire. Des maux de tête peuvent être présents et la confusion mentale peut être secondaire à de fortes fièvres, en particulier chez les personnes âgées.

Cependant, contrairement à la maladie du légionnaire, les fièvres S pneumoniae ne sont pas accompagnées d'une bradycardie relative (sauf si le patient est sous b-bloquant, diltiazem ou vérapamil, ce qui ralentira le pouls).

La pneumonie à pneumocoque, comme la maladie du légionnaire, peut s'accompagner d'une vitesse de sédimentation très élevée.

Une hyponatrémie peut être présente dans *S pneumoniae* mais n'est pas accompagnée d'hypophosphatémie, de taux de ferritine très élevés ou d'hématurie microscopique [354].

VIII. Traitement de la légionellose

1. Principes du traitement antibiotique

Pour traiter la pneumonie communautaire on utilise un traitement antibiotique probabiliste contre les pathogènes qu'on a suspectés.

Selon les recommandations pour Legionella est couverte par la stratégie thérapeutique antibiotique utilisé dans les pneumonies.

La sélection des antibiotiques est basée sur une compréhension de l'activité antibiotique, sur l'épidémiologie microbienne générale et locale et sur le terrain sous-jacent ; le traitement est généralement ambulatoire.

En cas de légionellose confirmée, le traitement comprend des antibiotiques avec une pénétration intracellulaire comme les macrolides, les quinolones, les tétracyclines et la rifampicine [391,392].

Les β -lactamine sont totalement inactives contre la Legionella pneumophila;

1.1 Rationnel du choix des antibiotiques et de leurs associations

Les légionelles sont des bactéries à développement intra-cellulaire.

1.1.1. Macrolides

L'érythromycine est l'antibiotique historique de référence depuis l'épidémie de Philadelphie en 1976. Depuis lors, plusieurs antibiotiques ou familles d'antibiotiques actifs ont été mis à disposition

L'utilisation de l'érythromycine est basée sur l'expérience clinique. Cet antibiotique est disponible sous formes orale et intraveineuse.

La clarithromycine, la roxithromycine et la josamycine sont plus efficaces in vitro vis-à-vis de Legionella que l'érythromycine. La roxithromycine et la josamycine ne disposent que de formes pharmaceutiques destinées à la voie orale.

La spiramycine a une moindre activité *in vitro* sur *Legionella* que l'érythromycine, mais sans différence d'efficacité clinique observée lors de traitements de légionelloses. La spiramycine a moins d'interactions médicamenteuses que les autres macrolides.

En plus d'une forme orale, la spiramycine dispose d'une présentation pharmaceutique pour l'administration intraveineuse dont le profil de sécurité d'emploi est à prendre en considération.

L'azithromycine est la molécule la plus active de la famille des macrolides sur les infections dues à *Legionella* (données *in vitro*, modèles animaux expérimentaux) mais n'a pas l'AMM en France. Sur une culture de cellules infectées par *L. pneumophila*, l'azythromycine démontre un effet postantibiotique puissant (5 j) et s'avère bactéricide alors que l'érythromycine n'est que bactériostatique.

1.1.2. Fluoroquinolones

La spiramycine a une moindre activité *in vitro* sur *Legionella* que l'érythromycine, mais sans différence d'efficacité clinique observée lors de traitements de légionelloses. La spiramycine a moins d'interactions médicamenteuses que les autres macrolides.

En plus d'une forme orale, la spiramycine dispose d'une présentation pharmaceutique pour l'administration intraveineuse dont le profil de sécurité d'emploi est à prendre en considération.

L'azithromycine est la molécule la plus active de la famille des macrolides sur les infections dues à *Legionella* (données *in vitro*, modèles animaux expérimentaux) mais n'a pas l'AMM en France. Sur une culture de cellules infectées par *L. pneumophila*, l'azythromycine démontre un effet postantibiotique puissant (5 j) et s'avère bactéricide alors que l'érythromycine n'est que bactériostatique.

L'activité *in vitro* et sur modèles animaux expérimentaux des fluoroquinolones vis-à-vis de *Legionella* est supérieure à celle des macrolides.

Parmi ces fluoroquinolones, la lévofloxacinine et l'ofloxacinine bénéficient de l'expérience clinique la plus large dans le traitement de légionelloses. Cette expérience clinique est très limitée avec la moxifloxacinine.

Toutes ces fluoroquinolones disposent d'une AMM pour les voies intraveineuse et orale, mais leur utilisation doit être limitée pour les raisons suivantes : (i) La progression des résistances aux quinolones et l'impact écologique de cette famille doivent faire limiter leur usage aux seules formes graves de légionellose. (ii) Le profil de sécurité d'emploi de ces antibiotiques est à prendre en considération.

Concernant la moxifloxacinine, au vu notamment du risque d'effets indésirables hépatiques parfois graves et du potentiel d'allongement de l'intervalle QTc, considérant les restrictions d'indications mentionnées au niveau de l'AMM (exclusion des formes graves pour la voie orale), la moxifloxacinine est réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé.

Du fait de ce profil de risques, ce d'autant que ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, la moxifloxacinine est exclue de la stratégie thérapeutique en cas de légionellose documentée.

1.1.3. Rifampicine

La rifampicine ne doit pas être utilisée en monothérapie et n'est à utiliser qu'en association avec un macrolide ou une fluoroquinolone.

La rifampicine est connue pour avoir une forte activité *in vitro* et *in vivo* contre les légionelles et peut être associée à un macrolide ou à une fluoroquinolone à la dose de 20 à 30 mg/kg/j dans les formes sévères ou chez les immunodéprimés. La rifampicine est donnée dans les 3 à 5 premiers jours de traitement seulement, sauf dans les cas de sévère immunodépression ou de maladie extrapulmonaire sévère.

Son utilisation doit être prudente chez le greffé : la rifampicine diminue l'activité immunosuppressive de la ciclosporine et des corticoïdes, favorisant un rejet.

1.1.4. Associations antibiotiques

La bithérapie est utilisée pour traiter les formes graves de légionellose (hospitalisées en service de soins intensifs ou de réanimation) et/ou des sujets immunodéprimés, mais sans preuve de supériorité par rapport à la monothérapie.

2. Stratégie thérapeutique (en cas de légionellose confirmée)

Le choix thérapeutique dépend de l'efficacité clinique démontrée par les différents antibiotiques, de la gravité de la légionellose et du terrain sous-jacent (troubles hépatiques, digestifs, interactions médicamenteuses), de la sécurité d'emploi de l'antibiotique.

Les macrolides, sont recommandés en monothérapie pour le traitement des légionelloses d'intensité légère à modérée (formes ambulatoires, formes hospitalisées dans un service d'urgences ou de médecine), et en association pour les formes graves (hospitalisation en unité de soins intensifs ou en réanimation) et/ou chez les sujets immunodéprimés.

Les fluoroquinolones sont réservées aux formes graves de légionellose et aux formes du sujet immunodéprimé, en monothérapie ou en association. Ce ciblage d'utilisation est conforme à la politique générale de restriction de l'utilisation des fluoroquinolones du fait des risques individuels et collectifs liés à l'émergence d'antibio-résistance (*Escherichia coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterobacteriaceae* résistants aux quinolones, et leur impact sur la diffusion des bêta-lactamases à spectre étendu CTX-M).

Les voies d'administration injectable (intra-veineuse) ou orale peuvent être utilisées, le choix dépendant de la gravité de la légionellose. L'existence de troubles digestifs même mineurs invite à recourir à la voie injectable.

En pratique, sont à privilégier : la lévofloxacine parmi les fluoroquinolones, et l'azithromycine par voie orale ou la spiramycine par voie intraveineuse parmi les macrolides. En cas de légionellose documentée, non grave, chez le patient immunocompétent, une monothérapie par azithromycine est recommandée. En cas de forme grave et/ou chez le patient immunodéprimé, un traitement comprenant une quinolone éventuellement associée à un macrolide est à privilégier [393]. Pour les formes graves prouvées de légionellose, l'azithromycine intraveineuse n'étant pas disponible en France, l'utilisation de la spiramycine associée à la lévofloxacine semble préférable [393].

Les doses doivent être adaptées au terrain sous-jacent (insuffisance hépatique, rénale...). La durée du traitement est de 8 à 14 jours pour les formes non graves (5 jours pour l'azithromycine), allongée à 21 jours dans les formes graves et/ou chez l'immunodéprimé (10 jours pour l'azithromycine).

Tableau IX : Stratégie du choix antibiotique [394]

Gravité de la légionellose/ terrain sous-jacent	Choix antibiotique
Légionellose non grave : Patient ambulatoire ou hospitalisé dans un service d'urgences ou en médecine	Monothérapie par Macrolide ⁽¹⁾ : Azithromycine ⁽²⁾ ou clarithromycine ou roxithromycine ou josamycine ou spiramycine ou érythromycine
Légionellose grave : Patient hospitalisé dans un service de soins intensifs ou de réanimation, et/ou Patient immunodéprimé	Soit monothérapie par Fluoroquinolone⁽¹⁾ :lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine Soit association⁽³⁾ de 2 antibiotiques au sein des 3 familles d'antibiotiques suivantes : Macrolide disponible par voie IV ⁽¹⁾ : spiramycine ou érythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine) Fluoroquinolone^(1,4) : lévofloxacine ou ofloxacine ou ciprofloxacine Rifampicine

- (1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.
- (2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors-AMM dans la pneumonie
- (3) Les associations comportant la rifampicine ne sont pas à privilégier.
- (4) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence notamment en institution en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).

La moxifloxacine administrée par voies orale et intraveineuse, du fait de son profil de risques, étant réservée au traitement des pneumonies communautaires lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé, et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique à privilégier en cas de légionellose documentée.

Tableau X : schémas d'administration des antibiotiques recommandé chez l'adulte [394]

Familles d'antibiotiques - Substances actives	Posologies	
MACROLIDES ⁽¹⁾	Azithromycine	Voie orale : 500 mg x 1/jour
	Clarithromycine	Voie orale (standard) : 500 mg x 2/jour
	Roxithromycine	Voie orale : 150 mg x 2/jour
	Josamycine	Voie orale : 1 g x 2/jour
	Spiramycine	Voies injectables (IV) : 3 M UI x 3/jour Voie orale : 9 M UI /jour en 2 ou 3 prises
	Erythromycine	Voies injectables (IV) : 1 g x 3 à 4/jour (en cas d'indisponibilité de la spiramycine IV) Voie orale : 1 g x 3/jour
FLUOROQUINOLONES ^(1,3)	Lévofloxacine	Voie injectable (IV) ou orale : 500 mg x 1 à 2/jour
	Ofloxacine	Voie injectable (IV) ou orale : 400 à 800 mg/jour en 2 à 3 prises /jour
	Ciprofloxacine	Voie injectable (IV) : 400 mg x 2 à 3/jour Voie orale : 500 à 750 mg x 2/jour
RIFAMPICINE	Rifampicine	Voie injectable (IV) ou orale : 20 à 30 mg/kg/jour en 2 perfusions/prises

IV : intra-veineux ; M UI : Millions d'Unités Internationales

- (1) Substances actives listées au sein de chaque famille par ordre de préférence, basé selon le rapport bénéfice-sécurité d'emploi de chaque antibiotique dans cette indication.
- (2) Recommandée dans la légionellose cette indication, hors-AMM dans la pneumonie
- (3) Les fluoroquinolones doivent être utilisées avec prudence en raison (i) du risque d'émergence de souches résistantes, (ii) du risque accru de tendinopathie, notamment chez les sujets âgés ou chez les sujets sous corticothérapie par voie générale, et (iii) des interactions avec les macrolides (effet potentialisateur sur l'allongement de l'intervalle QTc).

La moxifloxacine, administrée par voies orale et intraveineuse, en raison de son profil de risques, est réservée au traitement de la pneumonie communautaire lorsqu'aucun autre antibiotique ne peut être utilisé (400 mg x 1/jour IV ou per os), et ne pouvant pas être associée aux macrolides administrés par voie IV, est exclue de la stratégie thérapeutique privilégiée en cas de légionellose documentée.

IX. Pronostic

Le pronostic de la légionellose dépend de l'hôte, de la précocité du diagnostic et de la rapidité d'instauration d'un traitement adapté ainsi que de la forme de la maladie [391].

L'infection à *légionella* est une infection grave. La majorité des patients sont hospitalisés (98,5%), dont plus d'un quart en réanimation.

L'infection à *légionella* est responsable d'une mortalité d'environ 10% dans la population générale, 10 à 14% chez des patients transplantés, et jusqu'à 50 en cas d'hospitalisation en réanimation.

Chidiac et al. [395] ont colligé la plus grande cohorte prospective comportant 540 cas de légionelloses communautaires diagnostiqués entre avril 2006 et juin 2007 en France. Ils ont observé 27 d'admission en réanimation, 13,9% de ventilation mécanique, 13% de défaillance rénale aigue, 19,4% de défaillance hépatique aigue, et 8,1% de décès intra-hospitalier. Ils ont mis en évidence, en analyse multi variée, six facteurs associés à mortalité hospitalière : l'âge > 60 ans, le sexe féminin, l'admission en réanimation, la prise de corticoïdes au long cours, une créatinémie > 160 μmol , et une CRP > 500 mg/L.

Cechini et al. [396] ont évalué rétrospectivement 211 légionelloses graves hospitalisées en réanimation en France de 2005 à 2015, dont 31% immunodéprimés. Durant le séjour en réanimation, 69% ont présenté un syndrome de détresse respiratoire aigue, 53% un état de choc, 27% une insuffisance rénale aigue nécessitant de la dialyse. Les auteurs ont observée un taux de mortalité en réanimation de 26%.

XI. CONCLUSION

Les signes cliniques et radiologiques sont peu spécifiques et ne permettent pas d'individualiser le tableau notamment par rapport aux pneumococcémies. Il est donc justifié et recommandé d'inclure *Legionella sp.* dans le spectre probabiliste de toute pneumonie communautaire admise en réanimation.

La légionellose est une maladie grave nécessitant un traitement précoce adapté. Les fluoroquinolones et les nouveaux macrolides semblent représenter actuellement le traitement de choix. La qualité et la rapidité des nouvelles techniques de diagnostic biologique, telles que la recherche d'antigène urinaire, devraient contribuer à améliorer la prise en charge de cette maladie.

Les légionelles sont ubiquitaires dans les milieux hydriques naturels et contaminent les sites artificiels dans lesquels elles trouvent les conditions favorables à leur multiplication et leur survie. En termes de prévention du risque sanitaire, les moyens actuels visent à lutter contre le développement des légionelles dans ces installations.

La prévention repose essentiellement sur une bonne conception de l'utilisation, sur une maîtrise de la température et enfin, sur une utilisation adaptée de l'eau du réseau dans les unités de soins.

Résumé

Titre : La maladie du légionnaire : du diagnostic au traitement

Auteur : AL JA'BARY Bashar rateb saleem

Rapporteur : Professeur SEKHSOKH Yassine

Mots clés : *Legionella pneumophila*- Maladie du légionnaire - Légionellose

La maladie du légionnaire, ou la légionellose, est une maladie infectieuse bactérienne, provoquée par la bactérie du genre *Legionella*.

Les légionelles sont des bacilles à Gram négatif, qui se développent dans les milieux aquatiques naturels ou artificiels. La transmission à l'homme s'effectuant essentiellement par l'inhalation d'aérosols contaminés.

Legionella pneumophila est l'espèce pathogène dans la majorité des cas.

Le diagnostic de légionellose s'appuie sur l'existence d'une pneumonie confirmée radiologiquement.

Le diagnostic biologique de légionellose peut être confirmé par différentes méthodes: l'isolement de légionelles par culture, La recherche de l'antigène soluble urinaire par ELISA, l'Immunofluorescence directe (IFD) et indirecte (IFI), L'amplification en chaîne par polymérase (PCR).

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement antibiotique (macrolides ou fluoroquinolones) et le traitement est d'autant plus efficace qu'il est mis en œuvre rapidement.

ABSTRACT

Title: Legionnaire's disease: From Diagnosis to Treatment

Author: AL JA'BARY Bashar rateb saleem

Reporter: professor SEKHSOKH Yassine

Keywords: *Legionella pneumophila* - Legionellosis - Legionnaire's disease.

Legionnaires' disease, more formally known as legionellosis, is a bacterial infectious disease caused by the bacterium *Legionella*

Legionella species are Gram negative bacilli, and the bacteria are found worldwide in many different natural and artificial aquatic environments. The most common form of transmission of *Legionella* is inhalation of contaminated aerosols.

Legionella pneumophila is responsible for most cases of Legionnaires' disease.

Diagnosis of Legionnaires' disease is based on the existence of radiologically-confirmed pneumonia.

The biological diagnosis of Legionnaires' disease can be confirmed by different methods: cultural isolation of *Legionella*, Urinary Antigen Test, Direct (DFA) and indirect (IFA) fluorescent antibody test, polymerase chain reaction (PCR).

In most cases, the outcome is favourable after treatment with macrolides or fluoroquinolones, and the treatment is more effective when it is provided earlier.

ملخص

العنوان: داء الفيالقة: من التشخيص إلى العلاج

تأليف: بشار راتب سليم الجعبري

المقرر: الأستاذ ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: الفيالقية المستروحة - داء الفيالقة - حُمى الفيالق

داء الفيالقة، أو حُمى الفيالق، هو مرض بكتيري معدي تسببه بكتيريا من جنس الفيالقية.

الجرثومة الفيالقية هي عصية سلبية الغرام، والتي تنمو في البيئات المائية الطبيعية أو الاصطناعية، وتنتقل إلى البشر بشكل أساسي من خلال استنشاق الهباء الجوي الملوث بالجرثومة. الجرثومة الفيالقية المستروحة هي المسؤولة عن اغلب حالات داء الفيالقة.

يعتمد تشخيص داء الفيالقة على وجود ذات رئة مشخصة شعاعيا. التشخيص المخبري يمكن تأكيده بطرق مختلفة: عزل البكتيريا (زراعة القشع)، كشف مستضد الفيالقية المستروحة في البول، التآلق المناعي المباشر (IFD) وغير المباشر (IFA)، تفاعل البوليمراز المتسلسل (PCR).

في معظم الحالات، يكون مآل المرض مبشرا في ظلل علاج بالمضادات الحيوية (الماكروليدات أو الفلوروكينولونات) ويكون العلاج أكثر فعالية عندما يبدأ مبكرا.

Les références bibliographiques

- [1] Fraser, D.W., Tsai, T.R., Orenstein, W., Parkin, W.E., Beechman, H.J., Sharrar, R.G., Harris, J., Malison, G.F., Marin, S.M., McDade, J.E., Shepard, C.C., Brachman, P.S., 1977. Legionnaires' disease: description of endemic pneumonia. *N. Engl. J. Med.*
- [2] MacDade, J.E., Shepard, C.C., Fraser, D.W., Tsai, T.R., Redus, M.A., Dowdle, W.R., 1977. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in the other respiratory disease. *N. Engl. J. Med.*
- [3] Morris, G.K., Patton, C.M., Feeley, J.C., Johnson, S.E., Gorman, G., Martin, W.T., Skaliy, P., Mallison, G.F., Politi, B.D., Mackel, D.C., 1979. Isolation of the Legionnaires' disease bacterium from environmental samples. *Ann. Intern. Med.*
- [4] Institutional outbreak of pneumonia. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1965
- [5] Tatlock, H., 1944. A Rickettsia-like organism recovered from guinea pigs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*
- [6] Glick TH, Michael B. Gregg, Berman B, Mallison G, Wallace W. Rhodes, JR., AND Kassanoff I, An epidemic of unknown etiology in a health department: I. Clinical and epidemiologic aspects. *Am J Epidemiol.* 1978 Feb;107(2):149-60.
- [7] Dooling KL, Toews KA, Hicks LA, et al. Active Bacterial Core Surveillance for Legionellosis - United States, 2011-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015.
- [8] European Center for Disease Prevention and Control. Legionnaires' disease - Annual Epidemiological Report for 2015. ECDC; Stockholm, 2015.
- [9] NNDSS Annual Report Working Group. Australia's notifiable disease status, 2014: Annual report of the National Notifiable Diseases Surveillance System. *Commun Dis Intell Q Rep* 2016; 40:E48.
- [10] Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:1011.
- [11] Priest PC, Slow S, Chambers ST, et al. The burden of Legionnaires' disease in New Zealand (LegiNZ): a national surveillance study. *Lancet Infect Dis* 2019; 19:770.
- [12] European Centre for Disease Prevention and Control: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=519&FixDataset=0>
- [13] Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2018
- [14] Tai, J., El Habchi, D. et Cohen, N (2009). Enquête Épidémiologique sur la Légionellose et Prévalence de Legionella pneumophila Dans Les Eaux Chaudes Sanitaires au Maroc.
- [15] EL Ouardi A, Ameer N, EL Habib F, Zenouaki I, Rochdi R, Sarhane B (2011). Occurrence de Legionella pneumophila dans les eaux chaudes des bains maures de la ville de Rabat. *Laboratoire de Microbiologie et Hygiène Alimentaire, Institut National d'Hygiène.*
- [16] Marchello C, Dale AP, Thai TN, Han DS, Ebell MH. Prevalence of Atypical Pathogens in Patients with Cough and Community-Acquired Pneumonia: A Meta-Analysis. 2016
- [17] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *N Engl J Med* 2015; 373:415.
- [18] Beauté J. The European Legionnaires' Disease Surveillance Network. Legionnaires' disease in Europe, 2011 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22(27).
- [19] Centre National de Référence des Légionelles -CNR des Légionelles n.d. <http://cnr-legionelles.univ-lyon1.fr/>.
- [20] Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2017

- [21] Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, et al. Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis* 2002 ;186(1):127-128.
- [22] Phares CR, Wangroongsarb P, Chantra S, Paveenkitiporn W, Tondella ML, Benson RF, et al. Epidemiology of severe pneumonia caused by Legionella longbeachae, Mycoplasma pneumoniae, and Chlamydia pneumoniae: 1-year, population-based surveillance for severe pneumonia in Thailand. *Clin Infect Dis* 2007 ;45(12):e147-e155.
- [23] Simmering JE, Polgreen LA, Hornick DB, Sewell DK, Polgreen PM. Weather-Dependent Risk for Legionnaires' Disease, United States. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:1843–51 [d].
- [24] Beauté J, Sandin S, Uldum SA, Rota MC, Brandsema P, Giesecke J, et al. Short-term effects of atmospheric pressure, temperature, and rainfall on notification rate of community-acquired Legionnaires' disease in four European countries. *Epidemiol Infect* 2016; 144:3483–93.
- [25] Brandsema PS, Euser SM, Karagiannis I, Den Boer JW, Van Der Hoek W. Summer increase of Legionnaires' disease 2010 in The Netherlands associated with weather conditions and implications for source finding. *Epidemiol Infect* 2014; 142:2360–71.
- [26] Sakamoto R. Legionnaire's disease, weather and climate. *Bull World Health Organ* 2015; 93:435–6.
- [27] Karagiannis I, Brandsema P, Van der sande M. Warm, wet weather associated with increased Legionnaires' disease incidence in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009; 137:181–7.
- [28] Conza L, Casati S, Limoni C, Gaia V. Meteorological factors and risk of community-acquired Legionnaires' disease in Switzerland: an epidemiological study. *BMJ Open* 2013;3.
- [29] Ricketts KD, Charlett A, Gelb D, Lane C, Lee JV, Joseph CA. Weather patterns and Legionnaires' disease: a meteorological study. 2009; 137:1003–12. *Epidemiol Infect*
- [30] Garrity, G.M., Brown, A., Vickers, R.M., 1980. *Tatlockia* and *Fluoribacter*: two new genera of organisms resembling *Legionella pneumophila*. *Int. Syst. Bacteriol.* 30 (4), 609-614.
- [31] Fox, K.F., Brown, A., 1993. Properties of the genus *Tatlockia*. Differentiation of *Tatlockia* (*Legionella*) *maceachernii* and *micdadei* from each other and from other legionellae. *Can. J. Microbiol.* 39 (5), 486-91.
- [32] Fry, N.K., Rowbotham, T.J., Saunders, N.A., Embley, T.M., 1991. Direct amplification and sequencing of the 16S ribosomal DNA of an intracellular *Legionella* species recovered by amoebal enrichment from the sputum of a patient with pneumonia. *FEMS Microbiol. Lett.* 77 (5), 568-572.
- [33] Benson, R.F., Fields, B.S., 1998. Classification of the genus *Legionella*. *Semin.Respir. Infect.* 13 (2), 90-99.

- [31] Fox, K.F., Brown, A., 1993. Properties of the genus *Tatlockia*. Differentiation of *Tatlockia* (*Legionella*) *maceachernii* and *micdadei* from each other and from other legionellae. *Can. J. Microbiol.* 39 (5), 486-91.
- [32] Fry, N.K., Rowbotham, T.J., Saunders, N.A., Embley, T.M., 1991. Direct amplification and sequencing of the 16S ribosomal DNA of an intracellular *Legionella* species recovered by amoebal enrichment from the sputum of a patient with pneumonia. *FEMS Microbiol. Lett.* 77 (5), 568-572.
- [33] Benson, R.F., Fields, B.S., 1998. Classification of the genus *Legionella*. *Semin. Respir. Infect.* 13 (2), 90-99.
- [34] Gomez-Valero, L., Rusniok, C., Carson, D., Mondino, S., Pérez-Cobas, A. E., Rolando, M., ... Buchrieser, C. (2019). More than 18,000 effectors in the *Legionella* genus genome provide multiple, independent combinations for replication in human cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 201808016. doi:10.1073/pnas.1808016116
- [35] Koide, M., Furugen, M., Haranaga, S., Higa, F., Tateyama, M., Yamane, N., Fujita, J., 2008. *Jpn. J. Infect. Dis.* 61(6), 487-489.
- [36] Fields, B.S., Benson, R.F., Besser, R.E., 2002. *Legionella* and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin. Microbiol.* 15 (3), 506-526.
- [37] Newton HJ, Ang DKY, van Driel IR, Hartland EL. Molecular pathogenesis of infections caused by *Legionella pneumophila*. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23:274–98.
- [38] Burillo A, Pedro-Botet ML, Bouza E. Microbiology and epidemiology of Legionnaire's disease. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31:7–27.
- [39] EDELSTEIN, PH. (2011). "Legionella", dans VERSALOVIC, J. (sous la dir. de), *Manual of Clinical Microbiology*, ASM Press, p. 770-785.
- [40] Diederer BM. (2008). *Legionella* spp. and Legionnaires' disease.
- [41] Benhamou, D., Bru, J.-P., Chidiac, C., Étienne, J., Léophonte, P., Marty, N., ... Rouquet, R.-M. (2005). Légionellose : définition, diagnostic et traitement. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 35(1), 1–5. doi : 10.1016/j.medmal.2004.10.010
- [42] Jarraud, S., Reyrolle, M., Etienne, J., 1999. Diagnostic des Légionelloses. *Revue française des laboratoires*. 119-124.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 410

سنة : 2020

داء الفيالقة : من التشخيص إلى العلاج

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :/...../.....

من طرف

السيد بشار راتب سليم الجعبري
المزاداد في 15 فبراير 1994 بعمان (المملكة الأردنية)

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الفيالقية المستروحة - داء الفيالقة - حُمى الفَيْلَق

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
مشرف
عضو
عضو

السيد ميمون زهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد ياسين سخسوخ
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
السيد أحمد كوزي
أستاذ في طب الأطفال
السيدة سعيدة طلال
أستاذة في الكيمياء الحيوية