

Bilan épidémiologique de la surveillance de la légionellose en Rhône-Alpes, 2014

Cellule de l'InVS en Région Rhône-Alpes (Cire RA), Lyon
Centre National de Référence des Légionelles (CNR-L), Lyon



Situation régionale 2014 en chiffres

Nombre de cas déclarés	233 cas
Incidence régionale	3,8 cas pour 100 000 habitants
Age médian	62 ans
Sexe-ratio	72% d'hommes
Sérogroupe	94% de <i>Legionella pneumophila</i> sérogroupe 1
Létalité	5,7%
Saisonnalité	69% des cas entre juin et octobre 2014

| Edito |

La région Rhône Alpes est la deuxième région la plus touchée en France par la légionellose avec un taux d'incidence des cas déclarés standardisé de 3,8 cas /100 000 habitants en 2014, près de deux fois supérieur au taux national. On sait aujourd'hui que le gradient d'incidence Ouest-Est observé n'est pas lié à l'exhaustivité de la déclaration obligatoire qui était estimée en 2010 à 88% au niveau national comme en Rhône Alpes. D'autres hypothèses impliquant des facteurs environnementaux d'exposition ou de répartition des populations à risque font l'objet de recherches au niveau national pour mieux comprendre ce phénomène.

Le taux d'incidence de la légionellose en Rhône-Alpes est relativement stable depuis 2008. La situation des départements n'est cependant pas égale. Alors que l'incidence est proche de la valeur nationale en Ardèche, Drôme et dans la Loire, les autres départements se situent nettement en dessous du taux national d'incidence. Entre 2011 et 2014, le taux d'incidence montre une légère tendance à la hausse dans l'Ain et la Drôme alors qu'il est stable dans l'Ardèche, l'Isère, le Rhône, la Loire et la Savoie. En revanche, il a doublé en Haute Savoie où une situation de sur-incidente a été identifiée dans la commune de Cluses et des communes limitrophes pendant la période juillet 2013-juillet 2014 .

L'année 2014 est également marquée par une forte saisonnalité avec près de 70% des cas déclarés entre juin et octobre.

Les caractéristiques épidémiologiques des cas ne diffèrent pas de celles des autres régions hormis la létalité qui est moindre en Rhône-Alpes que la moyenne nationale depuis plusieurs années, témoin d'une bonne sensibilisation au diagnostic précoce et d'une bonne prise en charge par les professionnels de santé.

Depuis une dizaine d'années, le diagnostic de la légionellose est pratiquement toujours réalisé par l'antigénurie (99%). Une souche clinique n'a été isolée que pour 29% des cas en Rhône Alpes, ce qui est supérieur à la moyenne nationale mais reste insuffisant. Il est important de rappeler aux professionnels de santé l'intérêt devant un diagnostic de légionellose de réaliser systématiquement un prélèvement respiratoire bas pour mise en culture. L'isolement de souches permet de les caractériser et de préciser la source de contamination lorsque l'on peut comparer des souches humaines et environnementales.

Dans ce BVS, le CNR Legionella basé à Lyon présente son travail de caractérisation des souches, les techniques utilisées et les caractéristiques des souches isolées en Rhône-Alpes par rapport à celles observées au niveau national. Il rappelle l'importance de réaliser une PCR sur prélèvements respiratoires bas en cas d'antigénurie négative et de forte suspicion clinique de légionellose. L'analyse des souches par le CNR a permis en 2014 de préciser l'origine de la contamination pour 4 épisodes parmi les 6 ayant donné lieu à une comparaison des souches humaines et environnementales.

L'équipe de la Cire Rhône-Alpes remercie l'ensemble des professionnels de santé, cliniciens et biologistes, qui par la déclaration des cas au point focal de l'ARS et l'envoi des prélèvements ou des souches isolées au CNR *Legionella* permettent de réaliser cette surveillance indispensable pour orienter les investigations et mettre en place les mesures de contrôle de la légionellose qui touche particulièrement notre région.

1/ LÉGIONELLOSE

La légionellose est une infection pulmonaire qui représente entre 0,5 et 5% des pneumopathies communautaires de l'adulte. Elle est causée par une bactérie du genre *Legionella*. Celle-ci est présente dans le milieu naturel et peut proliférer dans les sites hydriques artificiels lorsque les conditions de son développement sont réunies, particulièrement entre 25 et 45° C : réseaux d'eau chaude, tours aérorefrigérantes, autres installations (bains à remous, balnéothérapies, humidificateurs, fontaines décoratives, ...).

La contamination humaine se fait par voie respiratoire, par inhalation de microgouttelettes d'eau (aérosols) contaminées. Aucune transmission interhumaine n'a été rapportée à ce jour.

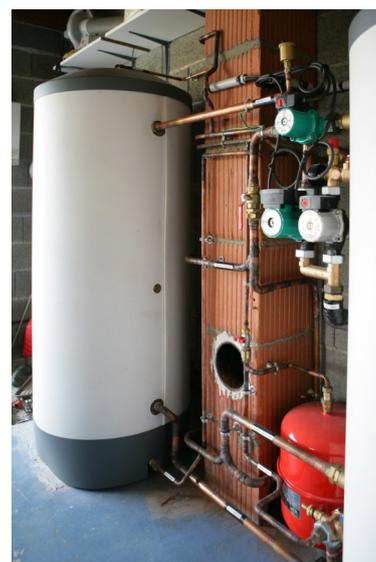
L'incubation est en général de 2 à 10 jours avec une durée médiane de 6 jours. Cependant, pour un nombre limité de patients, des résultats d'investigations d'épidémies suggèrent des durées d'incubation plus longues (jusqu'à 19 jours). Il n'existe pas de tableau clinique typique en phase initiale. Des signes généraux, de type pseudo-grippaux et digestifs (diarrhées/douleurs abdominales) et/ou neurologiques (céphalées, troubles de la vigilance) peuvent précéder ou accompagner les signes respiratoires.

La légionellose se traduit par un **état grippal fébrile et une toux initialement non productive**. L'état grippal s'aggrave rapidement et fait place à une **pneumopathie sévère** nécessitant une hospitalisation.

Des facteurs de risque individuels ont été identifiés, notamment l'âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme, le diabète, les pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires ou d'insuffisance rénale et les traitements par corticoïdes et immunosuppresseurs.

Le taux d'incidence annuel des cas notifiés en France est en moyenne de **2,1 cas pour 100 000 habitants depuis 2004**. **Au niveau national**, cette pathologie est létale dans 10% des cas et **l'espèce majoritairement isolée chez l'homme est *Legionella pneumophila* séro groupe 1 (Lp1)**.

Ce BVS présente pour l'année 2014 les caractéristiques épidémiologiques des cas de légionellose déclarés en Rhône-Alpes et les compare aux données nationales et aux données des 5 dernières années en Rhône-Alpes.



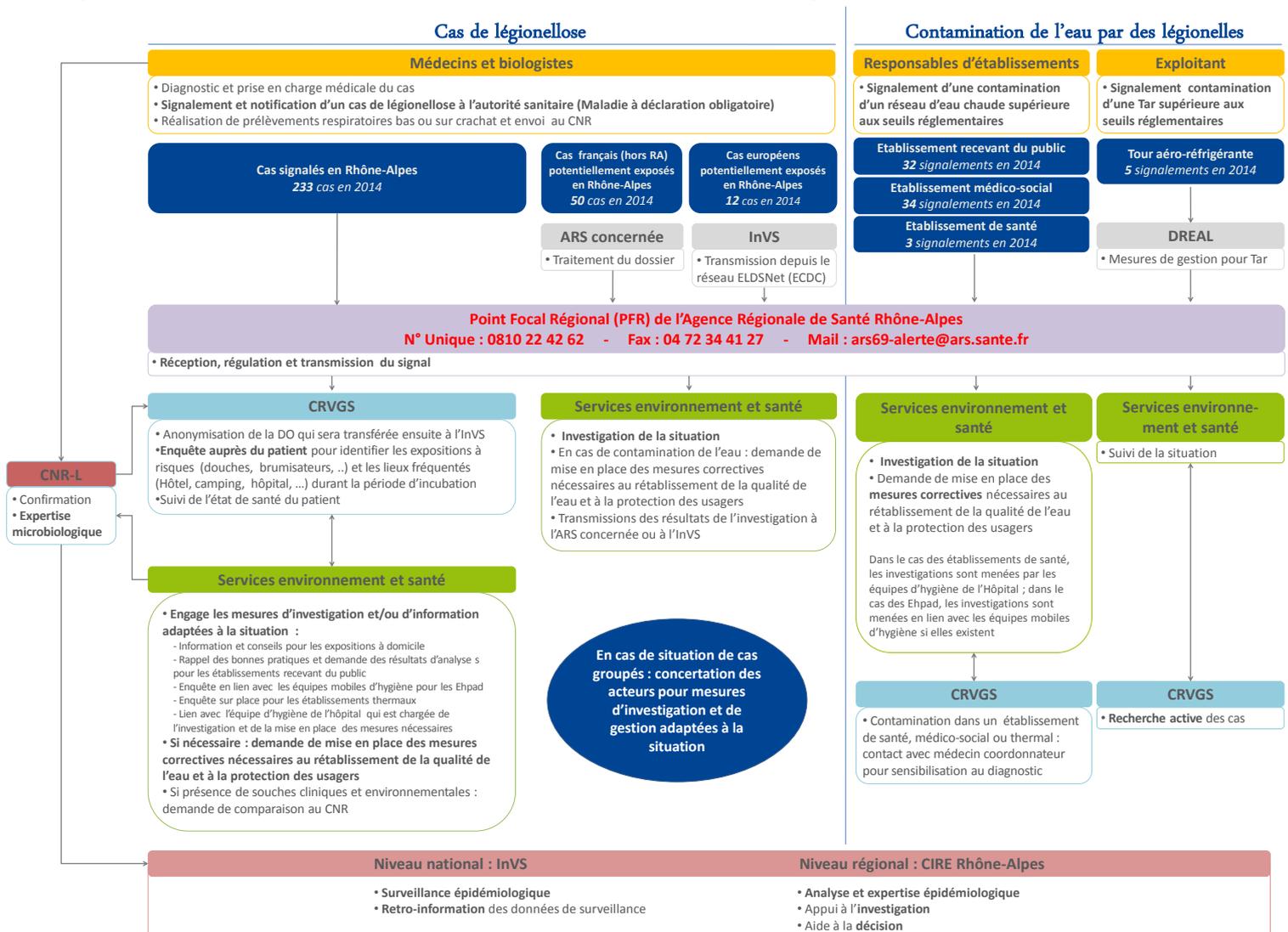
1/ SYSTÈME DE SURVEILLANCE DES MALADIES A DÉCLARATION OBLIGATOIRE (MDO)

La surveillance de la légionellose a pour objectif de **suivre l'évolution de l'incidence de la maladie, de détecter les cas groupés et de permettre la mise en place de mesures de prévention individuelle et collective dans les lieux suspectés comme source potentielle de contamination.**

En France, cette surveillance est basée sur le système des [maladies à déclaration obligatoire](#) (MDO) depuis 1987.

Le système des MDO repose sur l'implication forte de cinq acteurs essentiels (figure 1) :

- **Les biologistes et médecins** qui, en déclarant cette maladie à l'ARS, contribuent à sa prévention et à sa surveillance, ainsi qu'à l'amélioration de la connaissance sur cette maladie ;
- **Les médecins, infirmières et assistantes de la Cellule Régionale de Veille et de Gestion des Alertes Sanitaires (CRVGS)** de l'ARS, qui valident les DO, les anonymisent et les complètent si nécessaire avant de les transmettre à l'InVS. Ces équipes mènent également les enquêtes auprès des patients pour identifier les lieux fréquentés durant la période d'incubation et les expositions à risques.
- **Les ingénieurs et techniciens des services environnement-santé de l'ARS** qui réalisent les enquêtes environnementales et proposent les mesures de gestion nécessaires vis-à-vis des sources de contamination suspectées ou avérées.
- **Les épidémiologistes de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS)**, qui s'assurent de la qualité des données et qui les analysent au niveau national. La rétro-information des données de surveillance au niveau régional est réalisée par la **Cire Rhône-Alpes**. La Cire, par son activité de veille épidémiologique régionale, contribue à la détection des cas groupés en lien avec la CVAGS et les services environnement santé et assure dans ces situations un appui méthodologique aux investigations à mener.
- **Le centre national de référence des légionelles (CNR-L)** qui contribue au diagnostic et à la caractérisation des souches, documente les cas groupés et les sources de contamination suspectées et participe à la surveillance épidémiologique des infections humaines causées par *Legionella*.



| Figure 1 |

Organisation de la prise en charge des signalements de légionellose et de contamination par des légionelles en Rhône-Alpes et activités en 2014

2/ DÉFINITION DE CAS

(*Risque lié aux légionelles—Guide d'investigation et d'aide à la gestion, Haut Conseil de la Santé Publique, juillet 2013*)

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

Cas confirmé

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

Cas probable

- titre(s) d'anticorps ≥ 256
- PCR positive

Cas nosocomial ou associé aux soins

Un cas de légionellose est défini comme **cas nosocomial certain** lorsque le patient a séjourné dans un **établissement de santé** de façon continue pendant la totalité de la période supposée d'exposition (période de **10 jours**). Si le séjour dans l'établissement de santé ne couvre pas la totalité de la période supposée d'exposition, le cas est considéré comme un **cas nosocomial probable**. Si le cas de légionellose peut être lié à des soins pratiqués hors établissement de santé, le cas sera identifié comme possiblement « associé aux soins ».

Cas communautaire

Est considéré comme communautaire tout cas de légionellose pour lequel on ne retrouve pas d'exposition dans un établissement de santé durant la totalité de la période supposée d'exposition.

Cas groupés

Au moins deux cas, survenus dans un intervalle de temps et d'espace géographique susceptible d'impliquer une source commune de contamination.

Ces notions de temps et d'espace sont à discuter et à déterminer en fonction de chaque situation.

- Temps : jour, semaine, mois. Il est recommandé de ne pas étendre la recherche de cas au-delà des deux ans précédant le cas signalé.
- Espace géographique :
 - établissements recevant du public : hôtel, camping, établissement thermal, établissements d'hébergement pour personnes âgées, spas, etc. ;
 - zone géographique : quartier, commune, agglomération, etc.

Cas liés aux voyages notifiés par le réseau Eldsnet (réseau européen des cas de légionellose liés au voyage)

Deux cas (ou plus) de légionellose ayant séjourné dans un même établissement de tourisme (hôtel, camping, bateaux, etc.) dans une période de deux ans (date de début des signes).

3/ SOURCES DE DONNÉES ET ANALYSES STATISTIQUES

Ce BVS analyse les cas de légionellose déclarés dont la date de début des signes est comprise entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2014 et dont le domicile de résidence se situe en région Rhône-Alpes.

Les données ont été extraites de la base de données des maladies à déclaration obligatoires de l'InVS. Cette base est alimentée par les fiches de DO remplies par les médecins ou biologistes déclarants et transmises par l'ARS à l'InVS.

Elles sont complétées, d'une part, par le CNR-L pour la caractérisation des souches d'origine clinique, et d'autre part par l'ARS Rhône-Alpes lors de l'enquête auprès du patient.

Les taux d'incidence ont été calculés à partir des données de population de l'Insee au 1^{er} janvier de chaque année. Les taux d'incidence calculés au niveau national sont standardisés : en s'affranchissant de la structure démographique de la population, notamment en termes de sexe et d'âge, qui sont des facteurs de risque de la légionellose, cette standardisation permet de comparer le taux d'incidence en Rhône-Alpes aux autres régions françaises.

L'analyse statistique a été réalisée à partir des programmes d'analyses définis par l'InVS et les Cire en utilisant le logiciel Stata v12.0. Les analyses cartographiques ont été réalisées avec le logiciel QGIS v2.8.1.

1/ DÉCLARATION

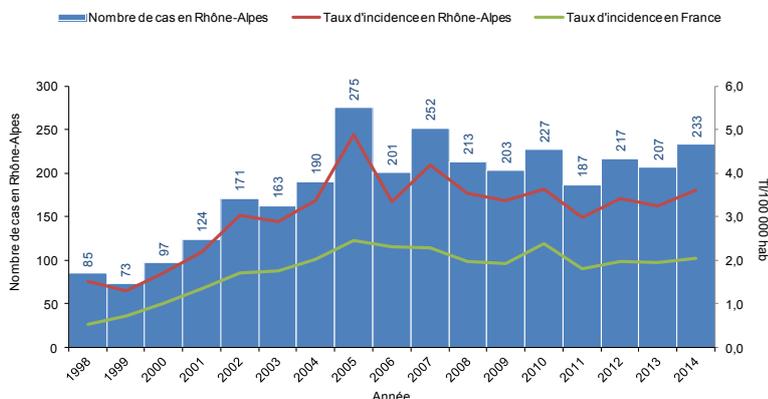
Le délai médian entre la date de début des signes et la date de déclaration à l'ARS était de **6 jours** (intervalle inter-quartile [4-10]), similaire au délai observé au niveau national (6 jours [4-9]).

2/ ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2014, **233 cas** de légionelloses domiciliés en Rhône-Alpes ont été déclarés, ce nombre bien qu'en augmentation par rapport aux trois dernières années, se situe dans la moyenne des nombres de cas enregistrés depuis 10 ans. La région Rhône-Alpes représente 17% de l'ensemble des cas en France pour 2014, avec **1348 cas** déclarés au niveau national.

Le taux d'incidence brut de **3,6 cas pour 100 000 habitants** est globalement stable depuis 2008. (Figure 2)

En Rhône-Alpes, le taux d'incidence standardisé sur le sexe et l'âge est de **3,8 cas pour 100 000 habitants**. Il reste nettement supérieur au taux moyen national de **2,0 cas pour 100 000 habitants**.



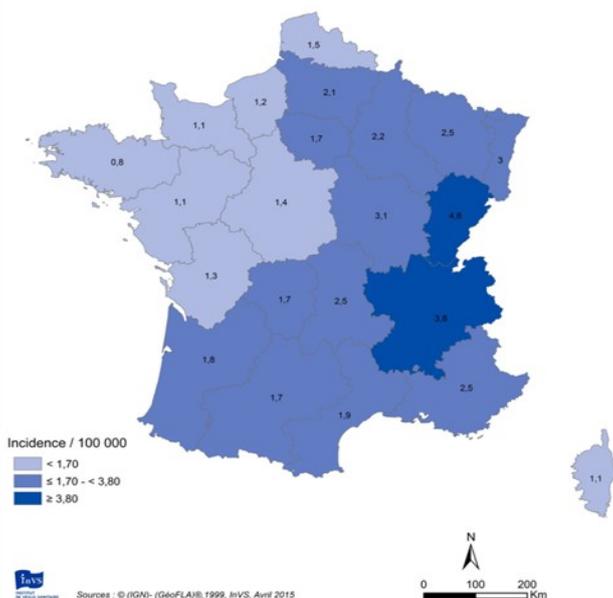
| Figure 2 |

Nombre de cas de légionelloses et taux d'incidence brut (TI) par an en Rhône-Alpes et en France, 1998-2014

On constate qu'en 2014, la région Rhône-Alpes est la deuxième région avec le plus fort taux d'incidence pour 100 000 habitants, standardisé sur l'âge et le sexe, juste derrière la Franche-Comté (Figure 3). Le gradient Est-Ouest du taux d'incidence de la légionellose par région en France continue d'être observé en 2014. Des études sont en cours pour identifier des hypothèses qui pourraient expliquer ces différences.

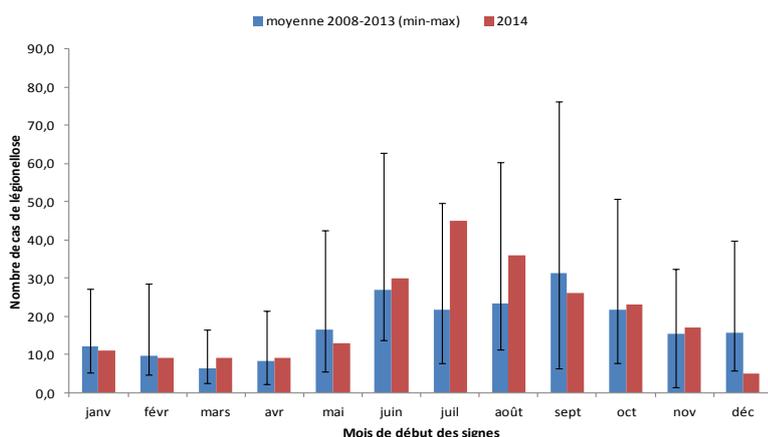
En 2014, on observe comme chaque année la saisonnalité de la légionellose, bien qu'elle soit plus marquée cette année, avec un pic de survenue des cas en juillet 2014 (Figure 4). La répartition mensuelle des cas suit la même tendance qu'observée entre 2008 et 2013 et se situe dans les valeurs moyennes sauf pour le mois de juillet qui s'approche du maximum observé sur la période 2008-2013.

La proportion de cas déclarés **entre juin et octobre** est de 60% sur la période 2008-2013 et de **69% en 2014**.



| Figure 3 |

Distribution du taux d'incidence pour 100 000 habitants de la légionellose (standardisé sur l'âge et le sexe) en France selon la région de domicile, 2014



| Figure 4 |

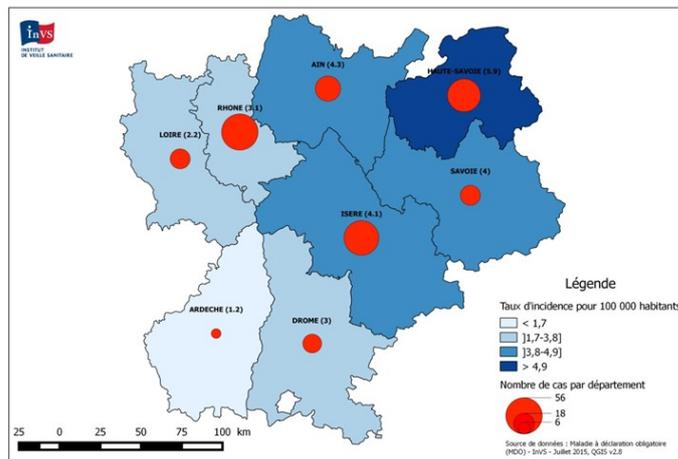
Nombre de cas de légionellose déclarés par mois de début des signes en 2014 comparé à la moyenne mensuelle sur la période, 2008-2013, Rhône-Alpes

On observe cependant des variations importantes du taux d'incidence brut selon les départements (Figure 5), s'étendant de 1,2 cas pour 100 000 habitants en Ardèche à 5,9 cas pour 100 000 habitants en Haute-Savoie.

On note une augmentation continue du taux d'incidence de légionellose dans l'Ain depuis 2011, passant de 2,7 cas pour 100 000 habitants à 4,3 cas pour 100 000 habitants en 2014 (Figure 6). Cette augmentation intervient après une baisse les années précédentes. On constate la même tendance à l'augmentation du taux d'incidence dans la Drôme depuis 2011, avec un faible nombre de cas (inférieur à 10 cas par an).

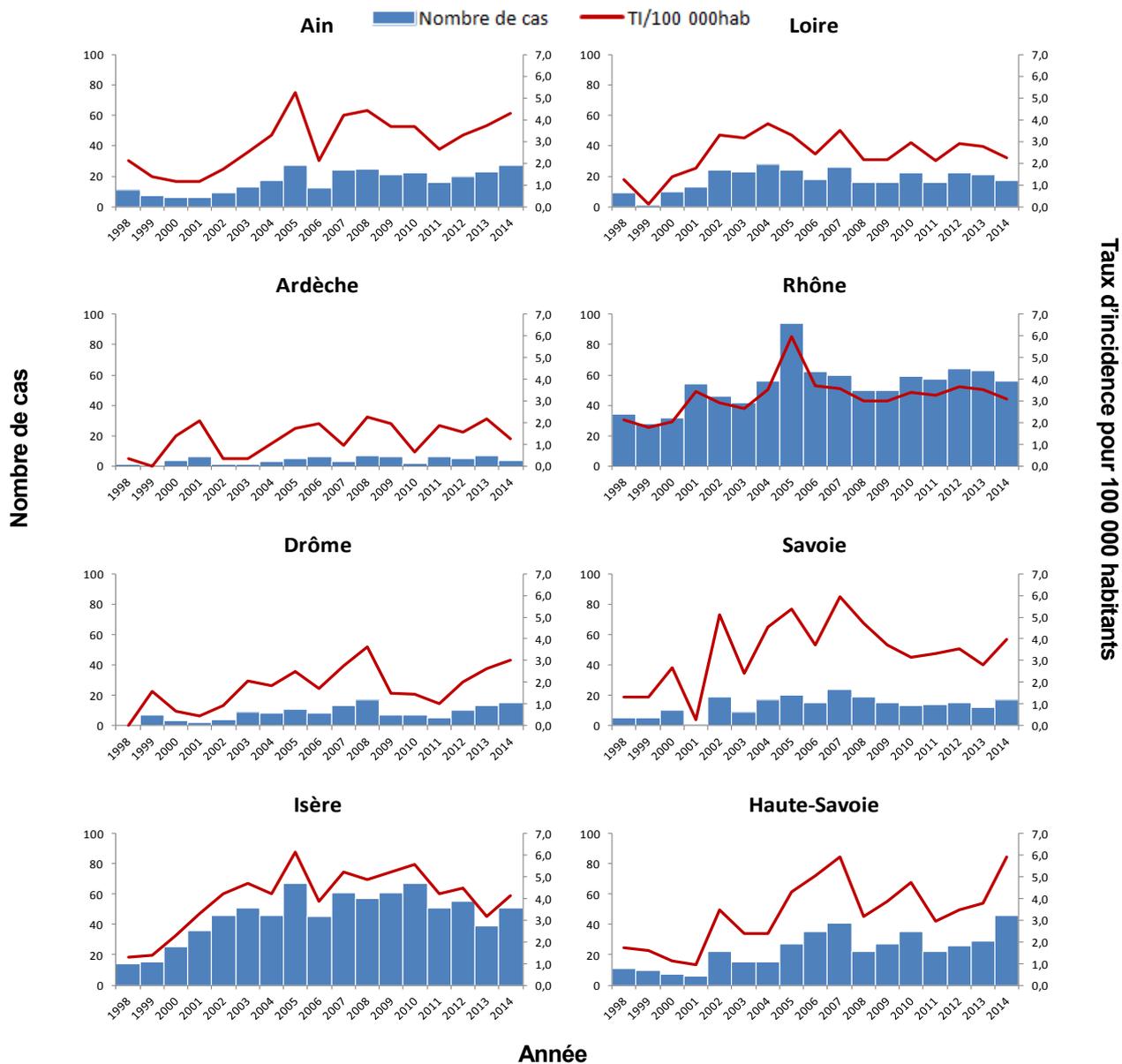
En Haute-Savoie, le taux d'incidence augmente également depuis 2011, avec un doublement entre 2011 et 2014. Ceci s'explique par la sur-incidence confirmée sur l'agglomération de Cluses entre 2013 et 2014 (cf. Cas groupés).

Dans les autres départements (Ardèche, Isère, Loire, Rhône et Savoie) les taux d'incidence restent relativement stables depuis 2011 (Figure 6).



| Figure 5 |

Cartographie des cas de légionellose et taux d'incidence brut pour 100 000 habitants par département de domicile en Rhône-Alpes, 2014



| Figure 6 |

Nombre de cas de légionellose et taux d'incidence brut pour 100 000 habitants par département de domicile, Rhône-Alpes, 1998-2014

3/ CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

En Rhône-Alpes, les caractéristiques démographiques des cas de légionellose déclarés en 2014 sont semblables à celles des cas déclarés en 2013 (Tableau 1).

L'âge médian est de **62 ans**, et **les hommes représentent 72% des cas**. On observe que le taux d'incidence augmente avec l'âge quel que soit le sexe, pour atteindre un maximum chez les plus de 80 ans ($TI_{>80 \text{ ans}} = 16$ pour 100 000 habitants) (Tableau 1 et Figure 7). Ces données sont comparables aux données nationales sauf pour les taux d'incidences approximativement deux fois plus élevés en Rhône-Alpes qu'au niveau national pour les classes d'âges à partir de 30 ans.

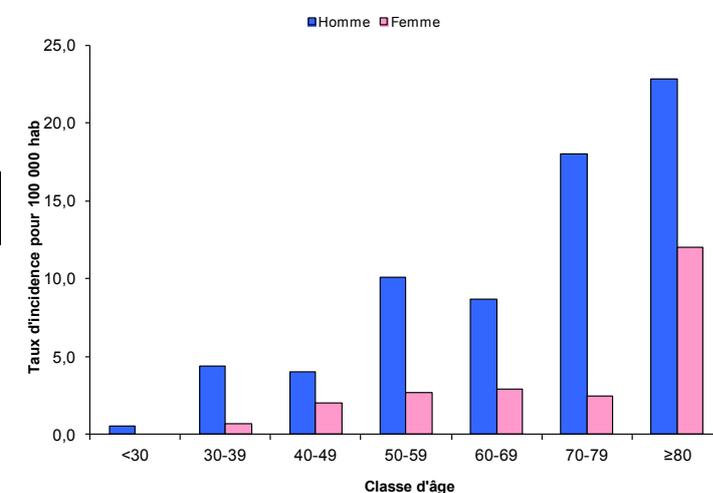
La létalité est de 5,7% en 2014, inférieure mais non significativement différente de la létalité de 2013 qui était de 7,7%. Comme pour les années précédentes, la létalité des cas de légionellose en Rhône-Alpes pour 2014 est inférieure à la létalité observée au niveau national (9,3%, en diminution par rapport à 2013 où la létalité était de 12,2%),

Concernant les facteurs de risque, **68% des cas** (versus 74 % pour le niveau national) **avaient au moins un facteur de risque** et 25% des cas (versus 36 % pour le niveau national) rapportaient le tabagisme comme seul facteur de risque (Tableau 2).

	Rhône-Alpes 2013 (N=207)	Rhône-Alpes 2014 (N=233)	France 2014 (N=1 348)
Age médian [Min-Max]	65 [21-93]	62 [11-102]	63 [9-102]
Sex-ratio H:F	3:1	2,6:1	2,7:1
Létalité	7,7%	5,7%	9,3%
Facteurs de risques			
<i>Au moins un</i>	71%	68%	74%
<i>Tabagisme seul</i>	30%	25%	36%

| Tableau 1 |

Données démographiques et facteurs de risques des cas de légionellose déclarés en Rhône-Alpes, 2014



| Figure 7 |

Taux d'incidence pour 100 000 habitants des cas de légionellose selon la classe d'âge en Rhône-Alpes, 2014

	Nombre de cas	%
Tabagisme	86	41,5
Diabète	42	20,3
Hémopathie	33	15,9
Corticothérapie	13	6,3
Immunosuppresseur	9	4,3
Autre facteur	24	11,6

| Tableau 2 |

Fréquence des facteurs de risques des cas ayant au moins un facteur de risque en Rhône-Alpes, 2014

Dans 27 % des cas, un ou plusieurs lieux fréquentés à risque étaient rapportés pendant la période de 14 jours avant la date de début de signes. Ces statistiques ne tiennent pas compte du domicile qui peut représenter un lieu à risque. Pour la moitié des expositions à risque rapportées, il s'agissait d'un **séjour en hôtel, en camping en France ou à l'étranger** (Tableau 3).

Expositions	Nombre de cas (N=62)	%
Hôpital	10	16,1
Maison de retraite	1	1,6
Station thermale	3	4,8
Hôtel, camping, voyage	33	53,2
Piscine, jacuzzi	4	6,5
Autres expositions (loisirs, professionnels)	11	17,7

| Tableau 3 |

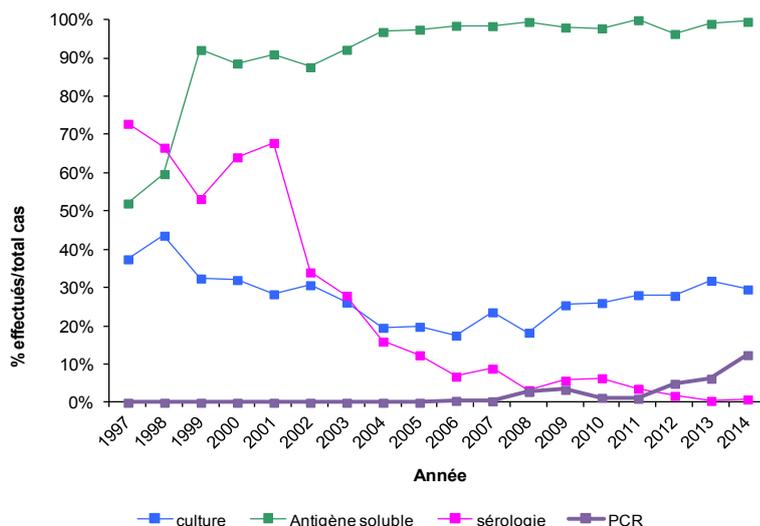
Lieux fréquentés avec exposition potentielle pendant la période d'incubation des cas de légionellose déclarés en Rhône-Alpes, 2014

1/ MÉTHODES DIAGNOSTIQUES

Parmi les 233 cas déclarés en 2014, **99% des cas ont été diagnostiqués par une antigénurie** (Figure 8 et 9) ce qui est le cas depuis 10 ans. L'utilisation des autres méthodes reste stable par rapport aux années précédentes sauf pour la PCR dont le nombre est en augmentation (Figure 8).

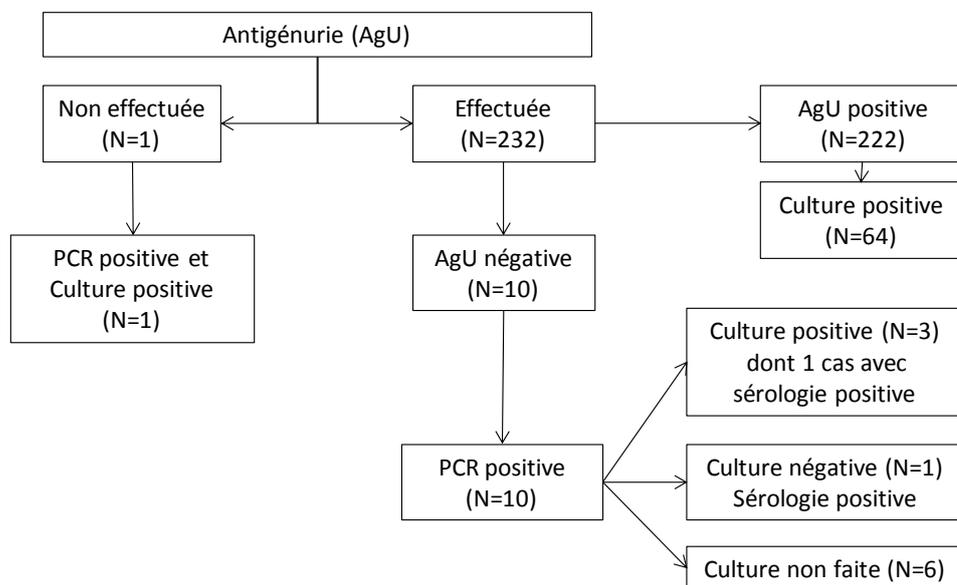
Pour 10 cas, le diagnostic a été posé par PCR réalisée suite à une antigénurie négative et pour 3 de ces cas, la culture a confirmé le diagnostic.

Au total, on observe qu'une **souche clinique a été isolée pour 68 des 233 cas diagnostiqués en Rhône-Alpes en 2014, soit pour 29,1% des cas**. Ce chiffre supérieur à la moyenne nationale (25,3% en 2014) s'explique en partie par la localisation du CNR-L dans la région. Cependant, ce chiffre reste faible, il résulte à la fois des difficultés que pose la culture de *Legionella* et du fait que les prélèvements respiratoires bas ne sont pas réalisés de façon systématique.



| Figure 8 |

Proportion d'utilisation des différentes méthodes diagnostiques en Rhône-Alpes, 1997-2014



| Figure 9 |

Logigramme des méthodes diagnostiques utilisées pour les cas de légionellose en Rhône-Alpes, 2014

Recommandations du CNR-L

L'analyse de souches cliniques de *L. pneumophila* par le CNR-L permet de suivre l'évolution épidémiologique de cette bactérie, l'émergence de clones et leur répartition sur le territoire. La comparaison de ces souches à des souches environnementales permet de préciser une source de contamination possible. Cette caractérisation des souches ne peut conclure à elle seule quant à la source de l'infection mais apporte des arguments aux enquêtes des ARS. En Rhône-Alpes, une souche de *Legionella* est isolée pour moins d'un tiers des cas déclarés de légionellose. Afin d'améliorer ce suivi, **le CNR-L recommande** :

- la réalisation d'un prélèvement respiratoire bas (lavage broncho-alvéolaire, aspiration ou expectoration) pour culture face à tout diagnostic de légionellose. La mise en culture du prélèvement peut être réalisée par les laboratoires de biologie médicale ou par le CNR-L lui-même.
- En cas de culture positive, la souche isolée doit être envoyée au CNR-L pour typage épidémiologique et conservation.
- En cas de culture négative, le prélèvement initial peut être envoyé au CNR-L qui réalisera alors des techniques complémentaires de culture telle que la co-culture sur tapis ambien et une méthode de typage par SBT directement à partir du prélèvement.
- Enfin, en présence d'une antigénurie négative et d'une suspicion de légionellose, il est recommandé de réaliser une PCR *Legionella* sur prélèvement respiratoire bas afin de diagnostiquer les cas de légionelloses non couverts par les tests de détection des antigènes urinaires.

2/ CARACTÉRISTIQUES DES ISOLATS CLINIQUES

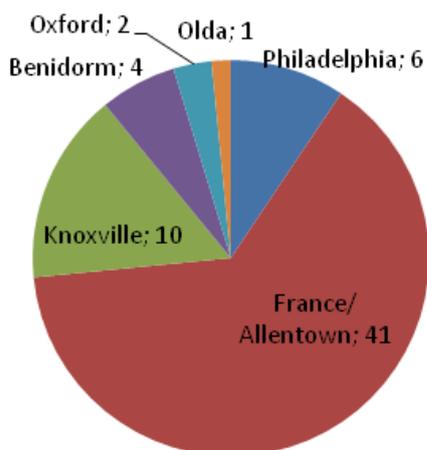
Les 68 souches d'origine clinique isolées de patients domiciliés en Rhône-Alpes représentent 20% des souches analysées par le CNR-L en 2014 : 26 d'entre elles ont été reçues de laboratoires extérieurs réalisant eux même la culture de *Legionella* (Annecy, Bourg-en-Bresse, Chambéry, Grenoble, Saint Etienne, Roanne) et les 42 autres ont été isolées par le CNR-L à partir de prélèvements respiratoires bas envoyés par les différents hôpitaux et cliniques de la région (Hospices Civils de Lyon, CH Alpes Léman, Sallanches, Vienne, Privas, Bourgoin Jallieu, Villefranche, Valence). Le nombre de souches isolées par département est proportionnel au nombre de cas déclarés dans chacun d'eux. Ainsi 22 souches sont issues de patients domiciliés dans le Rhône, 15 souches de Haute-Savoie, 11 d'Isère alors qu'une seule est en provenance de l'Ardèche.

L'ensemble des souches analysées étaient des *Legionella pneumophila* et 64 souches, soit **94,1%**, étaient des *L. pneumophila* **sérogroupe 1**. Ce chiffre correspond à ce qui est retrouvé au niveau national (92% de Lp1). Les autres sérogroupes retrouvés étaient un cas de Lp5, un cas de Lp6, un cas de Lp7 et un cas de Lp8. Parmi ces 4 patients, trois ont eu une antigénurie *Legionella* négative et un n'a pas eu d'antigénurie. Ces 4 patients ont eu une PCR positive sur prélèvement respiratoire bas permettant de poser le diagnostic et ayant motivé la mise en culture du prélèvement (Figure 9).

A l'échelle nationale, l'année 2014 a été marquée par une augmentation des cas de légionelloses à *Legionella non pneumophila* (7 souches analysées) et à *L. pneumophila* sérogroupe non 1 (20 souches analysées). Le diagnostic de ces cas se fait le plus souvent par une PCR *Legionella* sur prélèvement respiratoire bas car les tests permettant la recherche des antigènes urinaires *Legionella* ciblent le lipopolysaccharide de Lp1 et sont donc négatifs.

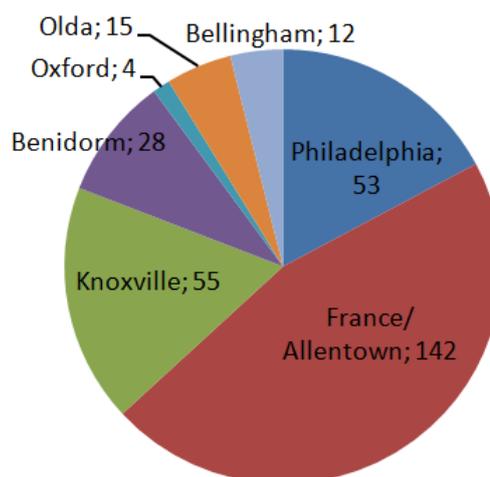
Au CNR-L, les souches de *L. pneumophila* sont typées par différents marqueurs épidémiologiques :

Le sous-groupage de Lp1 par anticorps monoclonaux dits MABs (Monoclonal Antibodies) permet de les classer en 9 sous-groupes. Les sous-groupes dits « MAB 3/1 positif », qui sont les sous-groupes Knoxville, Philadelphia, Benidorm et France/Allentown, sont les plus fréquemment isolés chez les patients. Ils représentent 95,3 % des souches analysées en Rhône-Alpes contre 91,3 % sur l'ensemble de la France. La figure 10 montre la répartition des différents sous-groupes de Lp1 en Rhône-Alpes et la figure 11 montre leur répartition au niveau national. Une proportion plus importante du sous-groupe France/Allentown est observée en Rhône-Alpes par rapport au reste de la France (64% contre 46%).



| Figure 10 |

Répartition des sous-groupes de *L. pneumophila* sérogroupe 1 en Rhône-Alpes, 2014 (Source : CNR-L)



| Figure 11 |

Répartition des sous-groupes de *L. pneumophila* sérogroupe 1 en France, 2014 (Source : CNR-L)

La méthode MABs est très peu discriminante, ne permettant de caractériser que 9 sous-groupes de Lp1. Elle n'est donc pas suffisante lors des investigations de cas et est alors couplées à 2 méthodes moléculaires :

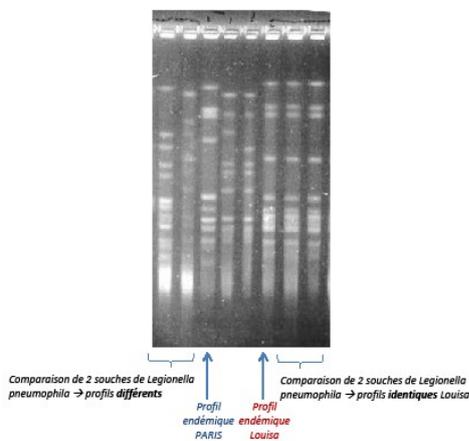
1. L'analyse des profils de macrorestriction de l'ADN total par électrophorèse en champ pulsé (Pulsed-Field Gel Electrophoresis ou PFGE).

Cette méthode est applicable à l'ensemble des souches de *Legionella* et permet de les classer en profils ou pulsotype. Chaque nouveau profil analysé est comparé à la base de données de pulsotypes du CNR-L.

Ainsi sont caractérisés des pulsotypes dit endémiques, c'est-à-dire isolés d'environnement en France voire dans le monde entier et responsables de nombreux cas de légionellose. En 2014, ces pulsotypes représentent 26 % des souches de *Legionella* isolées en France et 29 % des souches isolées en Rhône-Alpes.

Le profil sporadique correspond à un profil unique, jamais identifié auparavant dans la base de données du CNR-L. La majorité des souches, 50 % en Rhône-Alpes et 55 % en France, appartiennent à un profil déjà répertorié dans la base de données du CNR-L mais non endémique car responsable de peu de cas.

Cette caractérisation d'une souche et notamment du caractère « sporadique » est exacte lors de l'analyse et lors de la comparaison à la base de données mais évolue au cours du temps du fait de l'analyse des souches suivantes. Il est donc extrêmement difficile de mettre à jour ces données. La méthode PFGE a surtout une grande utilité lors des investigations de cas groupés car c'est la méthode la plus discriminante disponible. Néanmoins, l'identification d'un pulsotype endémique pour une souche d'origine clinique rend délicate l'interprétation d'une investigation à la recherche d'une source de contamination.



| Figure 12 |

Exemple d'analyse de PFGE avec comparaison de souches de *Legionella* (Source : CNR-L)

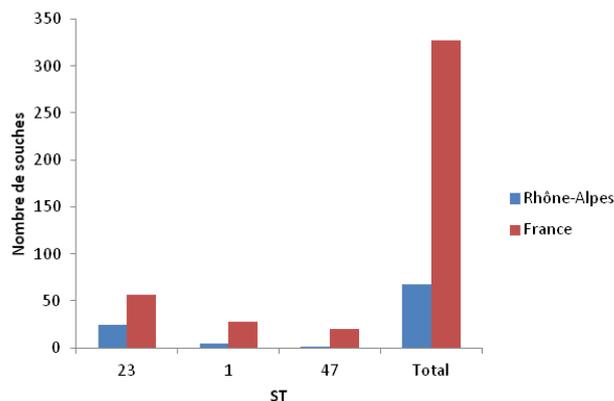
2. L'analyse par Sequence Based Typing (SBT)

Pour une analyse plus globale de la population des *Legionella* présente en France, la méthode SBT est utilisée. Le Sequence Based Typing (SBT) correspond à l'amplification et au séquençage de 7 gènes de *L. pneumophila* et permet de caractériser une souche par son *Sequence Type* ou ST.

En Europe plus de 2000 ST ont été caractérisés. Les souches isolées en Rhône-Alpes en 2014 appartiennent à 28 ST différents. Certaines souches sont responsables de la majorité des cas. Ainsi, en France, plus de 53 % des souches responsables d'une légionellose appartiennent à 8 ST majeurs, ce sont les ST23, ST47, ST1, ST62, ST259, ST40, ST20, ST701.

En Rhône-Alpes, ces 8 ST représentent 63 % des souches d'origine clinique. Un des ST majeurs est le ST23 avec 24 souches isolées en Rhône-Alpes en 2014 (soit 35% des isolats contre 19% en France). A l'inverse les souches ST47 sont responsables de peu de cas en Rhône-Alpes (1 seul cas en 2014 soit 1,5 % des isolats contre 6 % en France). Enfin les souches ST1 sont retrouvées dans 7,4 % des cas en Rhône-Alpes en 2014, ce qui correspond à leur représentation au niveau national (8,6 %).

La Figure 13 montre le nombre de souches isolées en France et en Rhône-Alpes appartenant à ces 3 ST majeurs, ST23, ST1 et ST47. Les souches appartenant aux ST1 et ST47 présentent dans la grande majorité des cas des pulsotypes caractéristiques appelés respectivement Pulsotype Paris et Lorraine.



| Figure 13 |

Nombre de souches appartenant aux 3 Sequence Type (ST) majeurs isolées en France et en Rhône-Alpes en 2014 (Source : CNR-L)

Les méthodes de typage actuellement utilisées pour les légionelles (PFGE, Sequence-Based Typing) et reconnues comme méthodes de référence au niveau européen montrent un défaut croissant pour discriminer les souches entre elles (du fait d'un nombre croissant de souches analysées) et ne suffisent plus dans certains cas pour l'interprétation microbiologique des investigations. L'un des axes majeurs d'évolution est d'évaluer la place du séquençage de génome complet (de novo whole genome sequencing) de légionelles dans l'épidémiologie moléculaire locale (enquêtes épidémiologiques) et globale (émergence de clones). Cette évolution est en cours pour de nombreux pathogènes.

Cette partie vise à illustrer les différentes situation rencontrées en Rhône-Alpes en 2014, ayant nécessité une collaboration plus importante entre les différents acteurs de la surveillance de la légionellose (ARS, Cire, CNR-L).

Rechute de légionellose

Un cas de **rechute** de légionellose a été décrit en Rhône-Alpes en 2014. Le patient souffrant de polyangéite microscopique avec atteinte rénale et pulmonaire était traité par corticoïdes et hémodialyse. Au décours d'un épisode infectieux sans point d'appel initial pulmonaire, une antigénurie *Legionella* a été réalisée et est revenue positive. La mise en culture d'un prélèvement respiratoire bas a permis d'identifier une *L. pneumophila* séro-groupe 1, pulsotype Paris, ST1, sous-groupe Olda. Une antibiothérapie par macrolide et fluoroquinolone a permis une évolution favorable et un retour à domicile. Un scanner pulmonaire réalisé 60 jours après montrait une amélioration au niveau du parenchyme pulmonaire mais une persistance de 2 foyers de condensation. Deux mois après sa guérison et de manière concomitante à l'introduction d'un traitement par Rituximab (Anticorps anti-CD20), le patient a déclaré un deuxième épisode de légionellose diagnostiqué par PCR positive sur prélèvement respiratoire bas. La mise en culture de ce second prélèvement a permis d'isoler une souche Lp1 identique à la première. Face à l'imagerie et au délai court entre les deux épisodes, l'hypothèse d'une guérison incomplète favorisée par la maladie chronique du patient a été évoquée d'autant qu'aucune source de contamination n'a pu être identifiée.

Des antibiogrammes ont été réalisés sur les souches responsables de cette infection récidivante et n'ont montré aucune résistance. Une technique de Séquençage Haut Débit applicable directement sur les prélèvements respiratoires bas, ciblant les mutations pouvant entraîner une résistance aux macrolides, aux fluoroquinolones et à la rifampicine chez *L. pneumophila*, est en cours d'élaboration au CNR-L. Cette technique permettrait de détecter précocement la présence d'une sous-population résistante et donc d'adapter l'antibiothérapie. Le CNR-L a réalisé ce séquençage sur deux prélèvements respiratoires bas du patient atteint de légionellose récidivante et aucune mutation de résistance n'a été décrite.

Comparaisons de souches

Parmi les enquêtes épidémiologiques menées par l'ARS et la Cire concernant des cas de légionellose, pour 6 cas, une investigation microbiologique par la comparaison de souches cliniques et environnementales a pu être réalisée. Parmi ces 6 cas, pour 4 patients, le profil des souches cliniques et environnementales étaient identiques permettant ainsi de préciser la source probable de contamination : il s'agissait d'un établissement de soins, d'un lieu de vie pour personnes âgées, d'un domicile et d'un lieu de vacances.

Cas groupés de légionellose en Haute-Savoie

Contexte

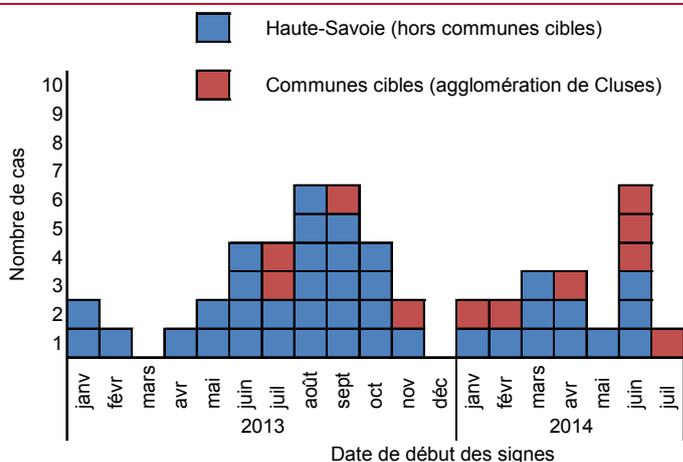
Entre janvier et juillet 2014, le département de Haute-Savoie a enregistré 18 cas de légionellose dont 7 cas chez des résidents de Cluses et des communes limitrophes (<5 km) (Figure 14).

De plus, entre juillet 2013 et juillet 2014, le taux d'incidence dans ces communes était de 26 cas pour 100 000 habitants. Parmi les 7 cas survenus dans ces communes depuis janvier 2014, 4 cas étaient regroupés au cours du mois de juin 2014.

Investigations

En juin 2014, la Cire et l'ARS Rhône-Alpes ont investigué ce cas groupés afin d'identifier une source possible commune pouvant également expliquer la sur-incidence observée dans cette zone. Les 4 cas ont été interrogés de manière approfondie quant à leurs déplacements pendant la période d'incubation. Les médecins généralistes de la zone ont été sensibilisés au diagnostic de légionellose. Une recherche rétrospective des cas n'a pas permis de mettre en évidence de nouveau cas.

Les 4 cas de légionellose, correspondant à la situation de cas groupés, ont été diagnostiqués par présence d'antigène soluble urinaire. Il s'agit de 3 femmes et 1 homme (sex-ratio H/F= 0,3), avec un âge médian de 64,5 ans [41 – 72]. Trois cas présentaient un facteur de risque (tabac, diabète, corticothérapie). Tous les cas ont été hospitalisés et sont sortis guéris.



| Figure 14 |

Nombre de cas de légionellose par lieu de résidence (agglomération de Cluses / Haute-Savoie hors agglomération de Cluses) et par date de début des signes en Haute-Savoie, 2013-2014

Sur les 4 cas, deux prélèvements respiratoires étaient disponibles. Une seule souche a pu être isolée. Il s'agit d'une Lp1 avec les caractéristiques suivantes : profil PFGE déjà répertorié dans la base de données du CNR-L, sous-groupe MAb France/Allentown et ST62. Pour l'autre cas, seule une analyse partielle du ST par PCR réalisée directement sur le prélèvement a été réalisée révélant des allèles différents du cas pour lequel une souche a été isolée.

(Suite page suivante)

Cas groupés de légionellose en Haute-Savoie (suite)

L'analyse spatiale réalisée à partir des activités déclarées dans le questionnaire d'investigation de chaque cas n'a pas permis d'identifier de lieu d'exposition individuel à risque mais a permis de mettre en évidence une zone commune de fréquentation d'1 km², située dans le centre ville de Cluses pendant une période de trois semaines en juin 2014.

Les investigations environnementales au domicile des cas n'ont pas montré d'anomalie sur les systèmes de production d'eau chaude pouvant entraîner une contamination bactérienne.

Une recherche de sources potentielles sur la commune de Cluses, ainsi que l'analyse des lieux fréquentés par les cas, a permis de mettre en évidence la présence de deux tours aérofrigorifères (TAR) et d'une fontaine décorative publique dans la zone de fréquentation des 4 cas. Tous les prélèvements environnementaux réalisés ou auto-contrôles des Tar étaient négatifs pour *Legionella*.

Conclusion

Malgré les investigations menées, aucune source de contamination commune avérée n'a pu être mise en évidence. Cependant, ces investigations ont permis une sensibilisation des responsables des sources potentielles et la mise en place de mesures de prévention environnementales. Une vigilance particulière a par ailleurs été mise en place sur ce secteur depuis juillet 2014 afin de déclencher des investigations approfondies pour tout cas de légionellose signalé. En 2015, aucun cas n'y a été signalé à ce jour.

| Glossaire |

ARS : Agence Régionale de Santé

InVS : Institut de Veille Sanitaire

Cire : Cellule de l'InVS en Région Rhône-Alpes

CNR-L : Centre National de Référence des Légionelles

Dreal : Direction Régionale de l'Environnement, de l'Aménagement et du Logement

Tar : Tour Aéro-Réfrigérante

ECDC : European Centre for Disease Prevention and Control

ERP : Etablissement Recevant du Public

CRVGS : Cellule régionale de veille et de gestion des alertes sanitaires

Ehpad : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

MDO : maladie à déclaration obligatoire

| Remerciements |

Les membres de l'équipe de la Cire Rhône-Alpes souhaitent remercier l'ensemble des médecins et biologistes déclarants, pierre angulaire du système de surveillance des maladies à déclaration obligatoire en général, et de la légionellose en particulier, dans la région.

Nous souhaitons remercier chaleureusement le CNR-L pour leur contribution à la rédaction de ce BVS, ainsi que pour leur expertise et leur disponibilité.

La Cire remercie également les acteurs de la veille et de l'alerte en région, spécifiquement les services concernés à l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes.

Enfin, nous remercions les référents thématiques, au niveau régional et national, pour leur appui et leur expertise.

| Références |

Site de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Legionellose>

Site de l'ARS Rhône-Alpes : <http://www.ars.rhonealpes.sante.fr/Legionelles-et-legionelloses.138220.0.html>

Site du CNR-L : <http://cnr-legionelles.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2021393>

Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2014 <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose/Donnees/Bilan-des-cas-de-legionellose-survenus-en-France-en-2014>

Rapport de surveillance des cas de légionellose en Europe, 2013 : http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1288

Risque lié aux légionelles - Guide d'investigation et d'aide à la gestion, Haut conseil de la santé publique, juillet 2013 : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=400>

| BVS | Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur : <http://opac.invs.sante.fr/>

Directeur de la publication : Dr François Bourdillon, directeur général de l'InVS — **Rédactrice en chef :** Christine Saura, Responsable de la Cire Rhône-Alpes

Comité de rédaction :

Cire Rhône-Alpes : Jean-Marc Yvon, Hervé Le Perff;

CNR-Légionelles : Dr Sophie Jarraud, Dr Laëtitia Beraud, Dr Ghislaine Descours, Dr Anne-Gaëlle Ranc.