

FICHE 1 – LA LÉGIONELLOSE

La légionellose est une infection respiratoire provoquée par la bactérie du genre *Legionella* qui se développe dans les milieux aquatiques naturels ou artificiels [1,2].

Elle se manifeste sous plusieurs formes cliniques : la maladie des légionnaires caractérisée par une pneumonie, plus exceptionnellement des formes extra-pulmonaires avec des localisations diverses (neurologique, cardiaque, musculaire, articulaire...) et la fièvre de Pontiac [3]. Cette dernière est une affection pseudo-grippale sans pneumopathie, ne nécessitant pas d'hospitalisation ; sa guérison est spontanée en 2 à 5 jours. Le diagnostic est réalisé par une antigénurie rarement positive ou rétrospectivement par sérologie. Cette forme passe souvent inaperçue et/ou possède des similitudes avec d'autres maladies banales de l'arbre respiratoire. Dans ce contexte, la fièvre de Pontiac n'est qu'exceptionnellement diagnostiquée.

En raison du caractère bénin de la fièvre de Pontiac et de la rareté des formes extra-pulmonaires, seuls les aspects spécifiques de la maladie du légionnaire sont développés dans ce document et la maladie des légionnaires correspond au terme "légionellose".

1 - Agent infectieux

Legionella est un bacille intracellulaire à Gram négatif, cultivable sur milieu spécifique Buffered charcoal yeast extract (BCYE α). Le genre comprend plus de 53 espèces et 70 sérogroupes. *L. pneumophila* est la principale cause de légionellose en Europe et aux USA. Cette espèce comprend 16 sérogroupes différents. Le sérogroupe 1 de *Legionella pneumophila* (Lp1) est le plus fréquemment retrouvé en pathologie humaine (environ 90 % des cas) [4,5].

Une vingtaine d'autres espèces ont été documentées comme pathogènes pour l'homme (*L. longbeachae*, *L. anisa*, *L. dumofii*, *L. gormanii*, etc.) notamment chez les immunodéprimés. De façon étonnante, *L. longbeachae* est responsable d'environ 30 % des cas de légionellose en Australie, Nouvelle-Zélande, Nouvelle Calédonie [4] et d'environ 50 % au sud de l'Australie et en Thaïlande [6]. A la différence des autres espèces de *Legionella*, dont le réservoir principal est l'eau du milieu naturel, *L. longbeachae* est fréquemment isolée dans les composts et terreaux et infecte principalement des individus exposés à ces sols [7].

2 - Epidémiologie

Dans la littérature, la fréquence d'incrimination de *L. pneumophila* pour les pneumonies communautaires est variable : 0,4% dans la communauté, 3,6 % en hospitalisation et jusqu'à 17,8 % pour les formes sévères de soins intensifs [8].

Le nombre de cas déclarés en France en 2012 était de 1298 soit une incidence de 2,0 cas pour 100 000 habitants [9]. Ce taux est largement supérieur au taux de notification européen qui est de 1,0 pour 100 000 habitants.

Certaines personnes sont particulièrement vulnérables au risque de légionellose ou présentent des facteurs de risque individuels [10]. Néanmoins, toute la population est concernée.

En 2012, la létalité était en France de 11 % (130 décès pour 1217 cas avec évolution connue). Elle peut atteindre 40 % chez les cas nosocomiaux, tout particulièrement en présence d'un terrain favorisant, notamment une immunodépression, et/ou d'un délai à la prise en charge thérapeutique adaptée

[11]. Les cas de légionelloses associés à un séjour dans un établissement de santé représentaient 7 % des cas déclarés en 2012 et ceux associés aux voyages 19 %.

Le bilan épidémiologique annuel de la légionellose en France et les données détaillées sont mis à jour régulièrement et disponibles sur le site de l'InVS. (<http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose>).

3 - Réservoirs

Les légionelles colonisent de façon ubiquitaire de très nombreux milieux : eaux douces de surface (lacs et rivières), eaux de forages, eaux thermales, sols humides, etc.

A partir du milieu naturel, la bactérie peut coloniser des sites hydriques artificiels lorsque les conditions de son développement sont réunies et peut ainsi proliférer dans différentes installations à risque du fait de la production potentielle d'aérosols telles que les réseaux d'eaux chaudes sanitaires (ECS), les tours aéroréfrigérantes (TAR) et d'autres installations (bains à remous, brumisateurs, humidificateurs, appareils à oxygénothérapie et apnée du sommeil, fontaines décoratives, etc.) (cf. Fiche 5).

Les sources de contamination les plus souvent incriminées sont les installations qui favorisent la multiplication des légionelles dans l'eau et les dispersent sous forme d'aérosols. Parmi toutes ces sources : les réseaux intérieurs de distribution d'ECS et les TAR sont les plus fréquemment impliqués dans la survenue de cas de légionellose [12-18].

4 - Conditions de développement

Le développement des légionelles dans l'eau varie fortement en fonction de sa température. Leur croissance est effective entre 20 et 50°C. Au-delà de 50°C, leur croissance est limitée, elles ne prolifèrent pas et elles sont détruites au-delà de 60°. Bien que la bactérie tolère une large gamme de pH, son pH optimal de croissance est de 6,9 [19].

Les facteurs favorisant la prolifération des légionelles sont les suivants :

- stagnation et/ou mauvaise circulation de l'eau ;
- température de l'eau ;
- présence de dépôts de tartre ;
- présence de corrosion et de résidus métalliques, comme le fer ou le zinc ;
- présence de certains matériaux polymères ;
- présence de biofilm ;
- présence d'autres microorganismes des milieux aquatiques, comme les amibes libres, dans lesquels elles survivent et se développent, ensemençant ensuite le milieu après lyse amibienne. Les *Legionella* intracellulaires sont protégées du milieu extérieur et notamment des traitements désinfectants [20-22] et thermique et du fait de modifications phénotypiques lors de la multiplication intracellulaire, elles sont moins sensibles aux désinfectants [23].

5 - Transmission

La présence de légionelles dans l'eau n'est pas une condition suffisante pour provoquer la maladie. Les trois facteurs suivants doivent au moins être réunis :

- contamination de l'eau par des *Legionella* pathogènes (aucune relation dose-effet n'a été quantifiée) ;
- aérosolisation sous forme de gouttelettes de taille inférieure à 5 µm ;

- exposition de personnes et en particulier de personnes réceptives à l'infection (inhalation de micro-gouttelettes d'eau contaminée dans les poumons) dans l'environnement d'une installation contaminée (exemples : TAR, prise d'une douche, exposition à un spa, brumisateur, ...).

Aucun cas de transmission interhumaine n'a été rapporté.

6 - Incubation

Actuellement, la période d'incubation officiellement reconnue au niveau européen et français est de 2 à 10 jours. Cependant, pour un nombre limité de patients des résultats d'investigations d'épidémies suggèrent des durées d'incubation plus longues [17,24,25] et une durée médiane d'incubation de 6 jours.

En conséquence, afin de formuler des hypothèses sur les sources possibles de contamination, la période retenue en France pour recenser les activités du patient notamment les déplacements et les lieux d'expositions est de 14 jours.

Cette période de 14 jours permet d'identifier plus largement des cas groupés et déclencher le cas échéant des investigations environnementales.

7 - Facteurs de risques individuels

Les facteurs de risques associés à la maladie sont [26,27] :

- l'âge supérieur à 50 ans, l'incidence augmentant avec l'âge ;
- le sexe masculin ;
- le tabagisme ;
- le diabète ;
- les pathologies chroniques cardiaques, pulmonaires ou l'insuffisance rénale ;
- les traitements corticoïdes et immunosuppresseurs, tels les anti-TNF.

(<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm270849.htm>)

Les personnes à haut risque (« particulièrement vulnérables » au sens de l'arrêté du 1^{er} février 2010) sont les personnes ayant un système immunitaire fortement diminué du fait :

- d'une pathologie, notamment les personnes atteintes d'hémopathie maligne, et les patients présentant une maladie du greffon contre l'hôte (GVH), les cancers
- d'un traitement immunosuppresseur ;
- d'une transplantation ou d'une greffe d'organe ;
- d'un traitement de corticothérapie prolongée (pour un adulte : ≥ 10 mg d'équivalent-prednisone par jour, depuis plus de 2 semaines) ou récente et à haute dose (c'est à dire supérieure à 5 mg/kg de prednisone pendant plus de 5 jours).

La légionellose est rare chez les personnes âgées de moins de 20 ans, exceptionnelle chez l'enfant [29].

Par ailleurs, la grossesse n'est pas un facteur de risque de contracter une légionellose.

8 - Diagnostic

Aucun signe clinique ou radiologique n'est spécifique de la légionellose. Pour autant, le diagnostic va s'appuyer sur les éléments suivants.

8.1 - Diagnostic clinique

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

Le tableau clinique s'installe de façon progressive sur 2 à 3 jours :

- une asthénie ;
- une fièvre modérée au début, qui s'élève à 39 - 40°C vers le 3^{ème} jour ;
- des myalgies et des céphalées ;
- une toux initiale non productive, puis ramenant une expectoration mucoïde, parfois hémoptoïque.

Peuvent être associés à ce tableau :

- des troubles digestifs avec diarrhée, nausées et vomissements ;
- des troubles neurologiques (confusion et délire).

L'infection peut se compliquer d'une insuffisance respiratoire, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une rhabdomyolyse. Des manifestations extra-pulmonaires peuvent être observées exceptionnellement (endocardites, articulaires, etc.).

8.2 - Diagnostic radiologique

La radiographie pulmonaire montre :

- une image de pneumopathie le plus souvent systématisée avec un syndrome alvéolaire ou alvéolo-interstitiel ;
- cette pneumopathie est souvent bilatérale ;
- la condensation alvéolaire peut s'accompagner d'une cavitation chez les immunodéprimés.

8.3 - Diagnostic biologique [30] (cf. Fiche 8)

Dans la mesure où les résultats des diagnostics de laboratoire sont un élément essentiel de la définition d'un cas de légionellose, il est important de connaître les différentes méthodes, et leur valeur diagnostique décrites ci-après, et dont la sensibilité et la spécificité sont précisées dans le tableau 1.

8.3.1 - Recherche d'antigènes solubles de *Legionella* dans les urines

La recherche d'antigènes solubles de *Legionella* dans les urines est primordiale pour poser un diagnostic rapide (15 minutes par immunochromatographie sur membrane et 4 heures par méthode ELISA, *Enzyme linked immunosorbent assay*) et précoce. Elle reste possible même après un traitement antibiotique adapté.

Les antigènes apparaissent précocement, dans les premiers jours suivant l'apparition des signes cliniques. L'excrétion des antigènes peut persister 3 à 4 semaines (et atteindre un an chez certains patients) malgré un traitement antibiotique adéquat ; la persistance d'une antigénurie positive n'est pas le reflet d'un échec thérapeutique mais est significativement associée à un traitement immunosuppresseur [31].

L'inconvénient majeur de cette méthode est que les tests actuellement commercialisés détectent essentiellement *L. pneumophila* séro groupe 1 ; ce séro groupe est néanmoins responsable d'environ 90 % des légionelloses.

La sensibilité des tests pour *L. pneumophila* séro groupe 1 est de 70–90 %. Elle est nettement améliorée (environ 10 %) si les urines sont préalablement concentrées. La sensibilité est plus élevée pour les légionelloses sévères, les cas communautaires et les cas liés aux voyages. La sensibilité est réduite et proche de 50 % pour les cas nosocomiaux, ce d'autant qu'il est réalisé moins de 72 heures après les premiers signes cliniques. La spécificité des tests est proche de 99 % pour les meilleurs kits commercialisés mais est dépendante des kits. Un pré-traitement des urines par chauffage est recommandé pour éviter les résultats faux positifs.

8.3.2 - Culture

La culture est indispensable pour identifier les cas groupés et préciser les sources de contamination. La recherche de *Legionella* par la mise en culture de prélèvements respiratoires bas est fortement recommandée devant tout cas de légionellose. Cette culture devra être systématique devant toute positivité de la recherche d'antigènes urinaires.

La culture peut être réalisée à partir d'expectorations ainsi que de tout autre type de prélèvements respiratoires bas (principalement aspiration trachéale, lavage broncho-alvéolaire et expectoration (cf. Fiche 8).

En cas de suspicion de légionellose, tout prélèvement respiratoire bas doit être ensemencé même en l'absence de polynucléaires. La culture des légionelles est lente (réponse après 3 à 10 jours) et nécessite des milieux spécifiques tel que le BCYE α additionné ou non d'antibiotiques.

En cas de traitement par antibiotique adéquat avant le prélèvement, la mise en culture peut être néanmoins effectuée même après 72 heures de traitement en particulier pour les patients présentant des signes infectieux. Toutefois, la sensibilité est diminuée.

Cette mise en culture pourra permettre de lever ou de confirmer les doutes relatifs à une potentielle source de contamination et permettra également une comparaison entre les souches des différents malades.

La mise en culture d'un prélèvement post-mortem est possible.

8.3.3 - Détection par amplification génique (PCR)

La PCR se réalise le plus souvent sur prélèvement respiratoire bas. Elle permet un diagnostic rapide de légionellose (résultat possible dans la journée). L'utilisation de techniques moléculaires permet de détecter l'ensemble des sérogroupes de *L. pneumophila* et l'ensemble des autres espèces de *Legionella*. L'identification précise du séro groupe de *L. pneumophila* n'est pas possible (exceptée pour le séro groupe 1 par des laboratoires spécialisés).

La sensibilité de la PCR sur prélèvement respiratoire bas est de 80 à 100 % et la spécificité proche de 100 %. La PCR réalisée sur des échantillons non pulmonaires (urine et sérum) est attractive mais montre des sensibilités faibles. La PCR est retenue depuis 2011 dans les critères de définition des cas probables de légionellose.

8.3.4 - Sérologie

La sérologie ne permet qu'un diagnostic tardif voire rétrospectif et le résultat n'a souvent que peu d'impact sur la décision thérapeutique. Elle permet le diagnostic de légionellose à *L. pneumophila* séro groupe 1 à 10 et de quelques autres espèces de *Legionella* non diagnostiquées par le test urinaire et a, dans ce contexte, un intérêt épidémiologique. Seule la mise en évidence d'une augmentation du titre des anticorps multiplié par 4, mesuré par immunofluorescence indirecte (IFI) permet de confirmer le diagnostic de légionellose. Des techniques ELISA peuvent également être utilisées. Les anticorps peuvent apparaître une semaine à deux semaines après le début de l'affection, le pic étant atteint quatre à cinq semaines plus tard.

Il est donc conseillé de réaliser un prélèvement sanguin dès les premiers jours de la maladie, le second après 3 à 6 semaines d'évolution. Il existe néanmoins de grandes variations selon les malades. La disparition des anticorps est également variable (2 à 18 mois).

De nombreuses réactions croisées ont été décrites avec les mycobactéries, les leptospires, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Citrobacter*, *Campylobacter* et *Coxiella burnetii*. Des réactions croisées sont également rencontrées entre les différents sérogroupes et entre les différentes espèces de

Legionella. La réaction croisée la plus fréquemment rencontrée concerne le séro groupe 1 et le séro groupe 6 de *L. pneumophila*.

Cette méthode ne permet pas de préciser la source de contamination d'un patient.

La réalisation d'une sérologie unique ne présente pas d'intérêt ; pour un titre élevé unique, la sensibilité est faible (10%) avec une valeur prédictive positive (VPP) de 15 %.

Au total, la place de la sérologie dans le diagnostic des légionelloses doit être très limitée si en parallèle la méthode PCR *Legionella* se développe. Les sérologies positives doivent systématiquement être envoyées au CNR-L pour identifier le séro groupe de *L. pneumophila* en cause et éventuellement l'espèce non *pneumophila*.

8.3.5 - Immunofluorescence directe

L'examen direct de prélèvements pulmonaires par immunofluorescence directe permet un diagnostic de légionellose à *L. pneumophila* séro groupe 1 à 14 et ne détecte pas actuellement les séro groupes 15 et 16 ni les autres espèces. Les résultats peuvent être obtenus en 2 à 4 heures, mais cette technique reste peu sensible et des réactions croisées existent avec certaines bactéries comme *Pseudomonas sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Bordetella pertussis* par exemple. Depuis le développement des tests de détection des antigènes urinaires, cette méthode n'est qu'exceptionnellement contributive pour le diagnostic.

8.3.6 - Synthèse des pratiques diagnostiques

Le test de 1^{ère} ligne est la détection des antigènes dans les urines.

Si ce test est positif, la culture d'un échantillon respiratoire bas doit être réalisée de façon systématique. La sérologie et la PCR *Legionella* ne présentent aucun intérêt.

Si ce test est négatif chez les patients présentant une pneumopathie compatible avec une légionellose, la PCR *Legionella* sur échantillon respiratoire bas est la méthode à privilégier, associée si possible à la culture. La sérologie ne devrait être pratiquée que si la PCR ne peut être réalisée par défaut d'échantillon respiratoire bas ou si elle s'avère négative. Exceptionnellement la sérologie peut être réalisée si la PCR *L. pneumophila* est positive et que l'identification du séro groupe est nécessaire.

Pour les patients présentant une pneumopathie compatible avec une légionellose nosocomiale il est important de prendre en compte la plus faible sensibilité des tests urinaires chez ces patients.

Tableau 1-1 - Sensibilité et spécificité des méthodes diagnostiques de la légionellose

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

9 - Traitement

Du fait de l'absence de transmission interhumaine, il n'est pas nécessaire de mettre en place des précautions complémentaires d'hygiène spécifique.

9.1 - Traitement curatif

La légionellose nécessite un traitement par antibiotique avec pénétration et activité intracellulaire sur *Legionella* spp.

9.1.1- Principes du traitement antibiotique

Les antibiotiques recommandés doivent satisfaire à plusieurs pré-requis : être actifs *in vitro* sur *Legionella* spp, avoir une diffusion satisfaisante au niveau des différents tissus respiratoires, avoir une bonne concentration et activité bactéricide intracellulaire, avoir démontré une efficacité sur modèle d'infection expérimentale, avoir une activité clinique documentée, ce qui conduit compte tenu de leur profil de sécurité d'emploi à identifier des antibiotiques avec un rapport bénéfice/risque favorable dans cette indication.

L'antibiothérapie fait appel aux macrolides, aux fluoroquinolones, parfois à d'autres familles d'antibiotiques, en monothérapie le plus souvent ou en association [32].

Le choix des molécules dans ces familles antibiotiques tient compte des données disponibles et peut évoluer selon les actualisations d'information sur les spécialités correspondantes.

9.1.2 - Rationnel du choix des antibiotiques et de leurs associations

- macrolides : traitement de référence de la légionellose ;
- fluoroquinolones ;
- rifampicine : elle doit être utilisée en association.

Les bêta-lactamines ne doivent pas être proposées lorsqu'une légionellose est suspectée du fait d'une résistance *in vivo* due à la sécrétion d'une céphalosporinase inactivant les pénicillines et les céphalosporines.

9 1.3- Stratégie thérapeutique

Le choix thérapeutique dépend de l'efficacité clinique démontrée par les différents antibiotiques, de la sévérité de la maladie, du terrain sous-jacent (troubles hépatiques, digestifs, interactions médicamenteuses), de la sécurité d'emploi de l'antibiotique, tout en prenant en compte le bon usage des antibiotiques (risque individuel et collectif lié à l'antibiorésistance)¹.

Le choix de la voie d'administration (voies orale ou injectable (IV)) dépend de la gravité de la maladie, l'existence de troubles digestifs pouvant faire recourir à la voie injectable).

La durée du traitement est classiquement 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 la personne immunodéprimée (10 jours pour l'azithromycine).

Compte-tenu des précautions d'utilisation de chaque antibiotique et de leur éventuelle association, la stratégie thérapeutique est la suivante :

- Formes non graves (patient ambulatoire, ou hospitalisé aux urgences ou en médecine) : monothérapie par macrolide (azithromycine (hors AMM dans les pneumonies), clarithromycine, roxithromycine, josamycine, spiramycine, érythromycine).

¹ Dans la mesure où l'information contenue dans les AMM des spécialités recommandées est susceptible d'évoluer, il convient de s'assurer au moment de la prescription de l'antibiotique du respect notamment des contre-indications, mises en garde et précautions d'emploi, en ayant un regard tout particulier sur les interactions médicamenteuses. Se référer à l'information en vigueur, disponible sur les sites de l'ANSM (<http://www.ansm.sante.fr>) répertoire des spécialités pharmaceutiques, et de l'EMA (<http://www.emea.europa.eu>).

- Formes graves (patient hospitalisé en unité de soins intensifs ou en réanimation, patient immunodéprimé) :
 - o soit monothérapie par fluoroquinolone (ofloxacine ou ciprofloxacine) ;
 - o soit association de deux antibiotiques au sein des trois familles suivantes :
 - Macrolides disponibles par voie IV : spiramycine, érythromycine (en cas d'indisponibilité de la spiramycine) ;
 - Fluoroquinolones : ofloxacine, ciprofloxacine ;
 - Rifampicine. (les associations avec la rifampicine ne sont pas à privilégier).

9.2 - Traitement antibiotique prophylactique

9.2.1 - En milieu de soins

L'antibioprophylaxie de la légionellose n'étant actuellement justifiée par aucun argument scientifique, elle ne saurait être mise en œuvre à titre systématique en présence de cas groupés, et *a fortiori* devant la seule présence de légionelles dans l'eau.

Cependant, en présence de cas groupés de légionellose nosocomiale, et en sus des indispensables mesures de protection des patients contre l'exposition et de désinfection du réseau, une cellule de crise incluant notamment l'E.O.H (+/- Clin si existant), un représentant du Comité des anti-infectieux, et le coordonnateur de la gestion des risques devra être mise en place. Cette cellule en prenant en compte d'une part l'exposition à la source de contamination et l'état d'immunodépression des patients, et d'autre part le risque, chez ces mêmes patients, d'effets indésirables liés à la prescription d'un macrolide, pourra proposer une prescription d'antibioprophylaxie par un macrolide (hors AMM) chez les sujets les plus à risque. En raison de la durée d'incubation, la durée de cette antibioprophylaxie ne devrait pas excéder 10 jours après la dernière situation d'exposition au risque. (Avis du CSHPF du 27 mai 2005).

Des expériences de traitement par macrolides administrés par voie orale dans des unités de transplantés sont rapportées, mais les données sont parcellaires.

9.2.2 - En milieu communautaire

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, interrogé en janvier 2004 lors de la survenue de cas groupés de légionellose communautaire, n'a pas recommandé d'antibioprophylaxie des sujets à risque et de la population générale dans la zone géographique concernée.

Références

- [1] Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, Parkin WE, Beecham HJ, Sharrar RG, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. N Engl J Med 1977 ;297(22):1189-1197.
- [2] McDade JE, Shepard CC, Fraser DW, Tsai TR, Redus MA, Dowdle WR. Legionnaires' disease: isolation of a bacterium and demonstration of its role in other respiratory disease. N Engl J Med 1977 ;297(22):1197-1203.
- [3] Kaufmann AF, McDade JE, Patton CM, Bennett JV, Skaliy P, Feeley JC, et al. Pontiac fever: isolation of the etiologic agent (*Legionella pneumophila*) and demonstration of its mode of transmission. Am J Epidemiol 1981 ;114(3):337-347.
- [4] 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.

- [5] Helbig JH, Bernander S, Castellani PM, Etienne J, Gaia V, Lauwers S, et al. Pan-European study on culture-proven Legionnaires' disease: distribution of Legionella pneumophila serogroups and monoclonal subgroups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ;21(10):710-716.
- [6] 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.
- [7] Fields BS, Benson RF, Besser RE. Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clin Microbiol Rev* 2002 ;15(3):506-526.
- [8] BTS Guidelines for the Management of Community Acquired Pneumonia in Adults. *Thorax* 2001 ;56 Suppl 4:IV1-64.
- [9] Campese C. Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2012.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose/Donnees-de-surveillance> [consulté le 18/06/2013].
- [10] Che D, Campese C, Santa-Olalla P, Jacquier G, Bitar D, Bernillon P, et al. Sporadic community-acquired Legionnaires' disease in France: a 2-year national matched case-control study. *Epidemiol Infect* 2008 ;136(12):1684-1690. DOI : S0950268807000283 [pii];10.1017/S0950268807000283 [doi]
- [11] Chidiac C, Che D, Pires-Cronenberger S, Jarraud S, Campese C, Bissery A, et al. Factors associated with hospital mortality in community-acquired legionellosis in France. *Eur Respir J* 2012 ;39(4):963-970.
- [12] Straus WL, Plouffe JF, File TM, Jr., Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Ohio legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med* 1996 ;156(15):1685-1692.
- [13] Stout JE, Yu VL, Muraca P. Legionnaires' disease acquired within the homes of two patients. Link to the home water supply. *JAMA* 1987 ;257(9):1215-1217.
- [14] Stout JE, Yu VL, Muraca P, Joly J, Troup N, Tompkins LS. Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired legionnaires' disease. *N Engl J Med* 1992 ;326(3):151-155.
- [15] Nguyen TM, Ilf D, Jarraud S, Rouil L, Campese C, Che D, et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers--how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* 2006 ;193(1):102-111.
- [16] Dondero TJ, Jr., Rendtorff RC, Mallison GF, Weeks RM, Levy JS, Wong EW, et al. An outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower. *N Engl J Med* 1980 ;302(7):365-370.
- [17] den Boer JW, Yzerman EP, Schellekens J, Lettinga KD, Boshuizen HC, Van Steenberghe JE, et al. A large outbreak of Legionnaires' disease at a flower show, the Netherlands, 1999. *Emerg Infect Dis* 2002 ;8(1):37-43.
- [18] den Boer JW, Coutinho RA, Yzerman EP, van der Sande MA. Use of surface water in drinking water production associated with municipal Legionnaires' disease incidence. *J Epidemiol Community Health* 2008 ;62(4):e1
- [19] Warren WJ, Miller RD. Growth of Legionnaires disease bacterium (Legionella pneumophila) in chemically defined medium. *J Clin Microbiol* 1979 ;10(1):50-55.
- [20] Thomas V, Bouchez T, Nicolas V, Robert S, Loret JF, Levi Y. Amoebae in domestic water systems: resistance to disinfection treatments and implication in Legionella persistence. *J Appl Microbiol* 2004 ;97(5):950-963.
- [21] Dupuy M, Mazoua S, Berne F, Bodet C, Garrec N, Herbelin P, et al. Efficiency of water disinfectants against Legionella pneumophila and Acanthamoeba. *Water Res* 2011 ;45(3):1087-1094. DOI : S0043-1354(10)00720-7 [pii];10.1016/j.watres.2010.10.025 [doi]

- [22] Bichai F, Payment P, Barbeau B. Protection of waterborne pathogens by higher organisms in drinking water: a review. *Can J Microbiol* 2008 ;54(7):509-524. DOI : w08-039 [pii];10.1139/w08-039 [doi]
- [23] Garduno RA, Garduno E, Hiltz M, Hoffman PS. Intracellular growth of *Legionella pneumophila* gives rise to a differentiated form dissimilar to stationary-phase forms. *Infect Immun* 2002 ;70(11):6273-6283.
- [24] De Schrijver K, Dirven K, Van Bouwel K, Mortelmans L, Van Rossom P, De Beukelaar T, et al. An outbreak of Legionnaire's disease among visitors to a fair in Belgium in 1999. *Public Health* 2003 ;117(2):117-124.
- [25] Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, Ryan NJ, Tan AG, Gordon IR, et al. An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Med J Aust* 2004 ;180(11):566-572.
- [26] Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993 ;16(6):741-747.
- [27] England AC, III, Fraser DW, Plikaytis BD, Tsai TF, Storch G, Broome CV. Sporadic legionellosis in the United States: the first thousand cases. *Ann Intern Med* 1981 ;94(2):164-170.
- [28] Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D, Petitpain N, Brocq O, Grados F, et al. Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006 ;43(10):e95-100.
- [29] Yu VL, Lee TC. Neonatal legionellosis: the tip of the iceberg for pediatric hospital-acquired pneumonia? *Pediatr Infect Dis J* 2010 ;29(3):282-284. DOI : 10.1097/INF.0b013e3181d1dfda [doi];00006454-201003000-00026 [pii]
- [30] Jarraud S, Freney J Monographie de microbiologie. *Legionella*. 1ère éd. Lavoisier; 2006.
- [31] Sopena N, Sabria M, Pedro-Botet ML, Reynaga E, Garcia-Nunez M, Dominguez J, et al. Factors related to persistence of *Legionella* urinary antigen excretion in patients with legionnaires' disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ;21(12):845-848.
- [32] Mise au point. Traitement antibiotique de la légionellose chez l'adulte. Afssaps. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf [mis à jour le 06/2011; consulté le 09/01/2013]. Disponible à partir de l'URL : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5e0a0a6ce0725ba42387dc31a14551eb.pdf