
DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE LA LEGIONELLOSE EN PRATIQUE DE VILLE

Dr Elisabeth BOUVET

Hôpital Bichat - Claude Bernard, Paris

Mon domaine de compétence habituelle appartient plus à la pratique hospitalière qu'à la pratique de ville.

Clinique

J'ai recherché les éléments cliniques évocateurs, prédictifs du diagnostic de légionellose. La légionellose est une pneumopathie, mais il en existe aussi une deuxième forme clinique, la fièvre de Pontiac. Quand la DGS demande de déclarer les légionelloses il s'agit des pneumopathies.

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE





☞ **Tableau clinique de pneumopathie avec : en quelques jours**

- ☛ Syndrome grippal au début: myalgies, frissons, malaise, anorexie, céphalées ...
- ☛ Toux habituellement peu productive, hémoptysie possible
- ☛ Fièvre plus ou moins élevée mais constante
- ☛ Douleur thoracique
- ☛ Dyspnée +/-
- ☛ Aggravation progressive en quelques jours

C'est un tableau de pneumopathie assez banale. Souvent progressif mais qui peut être relativement rapide d'installation et qui associe au début un syndrome grippal : fièvre, myalgies, sensation de malaise, maux de tête, et puis des symptômes qui rattachent plus à l'appareil respiratoire : une toux qui a quelques particularités, peu productive et très rarement très productive ; rarement une expectoration franchement purulente ; des hémoptysies sont possibles mais rarement de grande importance. La fièvre peut être peu augmentée ou très élevée mais elle est constante. Il n'y a pas de légionellose sans fièvre. La douleur thoracique est relativement fréquente. La dyspnée peut être présente ou





absente. Tous ces signes sont aspécifiques : ce sont des signes compatibles avec une pneumopathie.

SIGNES CLINIQUES ÉVOCATEURS

-  Troubles digestifs : diarrhée (aqueuse, parfois sanglante) dans 20 à 40% des cas ; nausées et vomissements fréquents
-  Troubles neurologiques : céphalées, confusion, délire
-  Bradycardie relative (moins spécifique chez la personne âgée)
-  Fièvre > à 40°

Il existe quand même quelques signes cliniques évocateurs : l'existence de troubles digestifs associés qui souvent précèdent l'apparition de signes respiratoires, diarrhée parfois sanglante souvent aqueuse, très liquide, dans 20 à 30% des cas, et s'accompagnant souvent de nausées et de vomissements. Cette symptomatologie digestive est rare dans les pneumopathies à pneumocoques. Les signes neurologiques sont aussi très évocateurs de la légionellose. Assez variés, ils vont des céphalées jusqu'à une confusion ou un délire caractérisé et orienté à tort vers une pathologie type abcès cérébral ou méningite. La bradycardie relative est signalée souvent mais considérée comme non constante et peu spécifique chez une personne âgée. Je reviens à la fièvre : quand elle se maintient très élevée, supérieure à 40°, c'est un signe assez évocateur de légionellose.

AUTRES ÉLÉMENTS ÉVOCATEURS

-  Terrain (immunosuppression) : inconstant
-  Aggravation sous traitement antibiotique par bêta lactamines
-  Exposition possible : hôpital, cure thermale, hôtel, camping ...
-  Fièvre > à 40°

Y a-t-il d'autres signes évocateurs de la légionellose dans ce tableau clinique qui peut être tout à fait celui d'une pneumopathie à pneumocoques ou à chlamydia ?






Il y a le terrain, mais l'immunodépression n'est pas très fréquente.

Ce peut-être l'aggravation progressive sous un traitement qui prend en compte le pneumocoque en premier lieu, c'est à dire l'aggravation d'un tableau clinique de pneumopathie sous Clamoxyl, par exemple, qui doit faire évoquer immédiatement la légionellose. Puis la notion d'exposition possible qu'il s'agisse de l'hôpital, de la cure thermale, d'un hôtel climatisé etc.

Radiologie

La radio pulmonaire, qui est assez pratiquée en ville, ne montre rien, là non plus, qui soit évocateur du diagnostic sauf peut-être l'évolution vers une atteinte bilatérale à partir d'une atteinte unilatérale initiale, et une prédominance au niveau des lobes inférieurs. Il s'agit en général d'infiltrats alvéolaires qui ont une localisation segmentaire mais qui peuvent être beaucoup plus diffus. Ces infiltrats peuvent se présenter sous la forme d'opacités arrondies. Il est possible d'avoir des images de type pneumopathie interstitielle.





RADIOGRAPHIE PULMONAIRE

-  Atteinte unilatérale initiale, prédominance au lobe inférieur, puis bilatérale
-  Infiltrat alvéolaire segmentaire, lobaire, ou diffus
-  Opacités arrondies
-  Pneumopathie interstitielle possible
-  Épanchement pleural possible, fréquent mais peu abondant

Les épanchements pleuraux sont relativement fréquents, semble-t-il, mais rarement abondants. Ils peuvent expliquer les douleurs thoraciques assez fréquentes dont il a été question.

Biologie

DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

-  Culture des prélèvements pulmonaires : LBA ou autres (aspiration trachéale, expectoration, brosse, prélèvement distal protégé) – milieu spécial BCYE : 3 à 10 jours
-  Immunofluorescence directe sur un prélèvement pulmonaire : rapide <2 heures ; milieu hospitalier
-  Antigène urinaire : 2 tests, réponse rapide : 15 min. ou 4 heures. Uniquement pour SG1 (faisable en ville)
-  Sérologie : 2 prélèvements, pic 3 à 4 semaines plus tard : diagnostic tardif et inconstant. Inutilisable en pratique







Sur le plan du diagnostic biologique, l'idéal serait de cultiver des prélèvements d'origine pulmonaire mais la difficulté est d'en avoir. Les patients crachent peu. S'il y a eu des lavages broncho-alvéolaires (LBA), ou des aspirations trachéales, ou des brosses et des

prélèvements cyto-protégés, alors le diagnostic de certitude repose sur la culture de *Legionella* sur le milieu spécial BCYE. Il faut souvent près de 10 jours pour la réponse, et on ne voit pas très bien ces prélèvements broncho-alvéolaires entrer en pratique de ville. Toujours sur les prélèvements pulmonaires on peut avoir recours à l'immunofluorescence dont la réponse est plus rapide mais là encore réservée au milieu hospitalier.

L'antigène urinaire est un test faisable en ville pour la raison qu'il est très rapide. Il y a deux techniques, l'une qui donne une réponse dans les 15 minutes et l'autre dans les quatre heures mais ce n'est possible que pour Lp de sérotype 1, soit 80% des diagnostics de légionelloses.

Quant à la sérologie, elle n'apporte une aide que rétrospective puisqu'il faudra attendre 4 à 5 semaines pour avoir une élévation du taux des anticorps à un niveau significatif. Ce n'est donc pas un test de diagnostic pour le moment où existe la pneumopathie.

ANTIGENE URINAIRE DE *LEGIONELLA*



-  Test de diagnostic rapide réalisé par Elisa (4 heures) ou immunochromatographie (15 min)
-  Positif > 3-4 jours des symptômes (80%)
-  Persiste plusieurs semaines à plusieurs mois même après un traitement efficace
-  Spécificité = 99%
-  Sensibilité = 56 à 99%
-  Non positivité en cas de traitement précoce ?

Pour revenir à l'AgU, j'ai recherché s'il y a des informations sur la sensibilité de ce test en fonction de la date où il a été pratiqué et de la date où le traitement a été mis en route (un traitement présomptif). J'ai trouvé assez peu d'informations là-dessus. Ce qu'on sait est qu'il se positive assez vite, après 3-4 jours de symptômes, dans 80% des cas, qui sont comme on l'a vu des symptômes relativement peu spécifiques, à un moment où il est assez rare qu'un traitement antibiotique ait été mis en route sauf à le faire à la moindre suspicion de pneumopathie comme dans un réseau actif analogue à celui qui a été présenté où l'on va à la recherche des cas. Il est tout à fait possible, à mon avis, qu'un traitement très précoce dès le début des symptômes empêche l'AgU d'apparaître. J'ai recherché s'il y avait des éléments et des publications faisant état de négativation de l'AgU en raison de la mise en route d'un traitement très précoce dans les premiers jours ou même lors de l'exposition ; je n'ai pas trouvé d'élément qui permette de le dire bien qu'un abstract d'une communication à un congrès américain annuel en infectiologie ait signalé la possibilité d'une négativation de l'antigénurie lorsque le traitement était

commencé dans les premiers jours de l'apparition des symptômes. En dehors de cela, la spécificité de ce test est excellente, c'est à dire que, lorsque le test est positif, sa prédictibilité, la probabilité d'avoir une infection à légionelles est très élevée, et la sensibilité selon que l'on prend en compte toutes les légionelles ou seulement les Lp de type 1, est variable. Elle est de 56% lorsqu'on prend en compte toutes les légionelles ; elle est de 99% lorsqu'on prend en compte les *Legionella* de type 1. Cet examen reste extrêmement sensible et sa persistance peut durer plusieurs semaines à plusieurs mois malgré l'instauration d'un traitement antibiotique. Il se peut que, dans certains cas, on perde quelques diagnostics en faisant le traitement très tôt mais, après tout, ce n'est sans doute pas très grave. En revanche, si le diagnostic a été fait dans un délai moyen d'une semaine, l'antigénurie doit être positive pour Lp1 et le rester plusieurs semaines et donc permettre le diagnostic rétrospectif.

Diagnostic

FAIRE LE DIAGNOSTIC : c'est avant tout y penser !

-  Contexte d'exposition possible (mais dans seulement 46% des cas déclarés en France en 1999) : hospitalisation, camping, hôtel, établissement thermal (1%)
-  Facteur favorisant : cancer, hémopathie, traitement corticoïde ou immunosuppresseur, diabète, tabac.

(mais absent chez 32% des cas déclarés)

Et donc, en réfléchissant à ce qu'est un diagnostic de légionellose en ville, la chose essentielle c'est d'abord d'y penser, éventuellement dans un contexte d'exposition possible. Là, j'ai repris des données qui ne sont pas encore publiées, de l'Institut de veille sanitaire. On voit que seulement 46 % des cas déclarés en France en 1999 avaient un contexte d'exposition possible, c'est à dire que dans 54 % des cas il ne s'agissait pas de légionellose nosocomiale ni survenue dans un contexte particulier. Donc, c'est M. Tout-le-monde qui fait une pneumopathie qui peut être à légionelle. Autre élément qui peut faire penser à une PNP à *Legionella* : traitement corticoïde, traitement immunosuppresseur, diabète et tabac, ce qui élargit beaucoup la population à risque mais là encore on voit que seulement 68 % des cas déclarés ont l'un de ces facteurs c'est à dire que 32 % des cas déclarés n'ont pas de facteur favorisant. Pour le diagnostic de légionelle, on voit qu'il y a quelques éléments évocateurs mais très souvent cela n'a rien de spécifique. Il y a des contextes d'exposition et des facteurs favorisants et là encore le plus souvent ils sont absents. Donc finalement il faudrait pratiquement penser à la légionelle devant toute pneumopathie, surtout devant un contexte fébrile.

Traitement

TRAITEMENT de la LÉGIONELLOSE

- ☹ Antibiotiques actifs
 - Macrolides
 - Quinolones
 - Rifampicine
 - Tétracyclines

Les légionelles sont sensibles à beaucoup d'antibiotiques mais pas aux bêta-lactamines. Or, on traite les pneumopathies à pneumocoques aux bêta-lactamines. Le piège est de traiter ce qu'on croit être une pneumopathie à pneumocoques par le Clamoxyl ou la Rocéphine ou le Claforan et de voir son malade s'aggraver suffisamment pour qu'il en décède, ce qui n'est pas rare comme on le verra tout à l'heure. *Legionella* n'est sensible qu'aux macrolides, aux quinolones, à la rifampicine, aux tétracyclines.

TRAITEMENT : CONTEXTE

- ☹ Détérioration rapide possible
- ☹ Le retard de mise en route d'un traitement adapté augmente la mortalité
- ☹ Mortalité élevée : 22% des cas déclarés (36% des cas nosocomiaux)
- ☹ Troubles digestifs : voie orale difficile au début
- ☹ Hospitalisation surtout si signes de gravité et terrain à risque
- ☹ Voie parentérale pendant les 3-4 premiers jours jusqu'à amélioration clinique
- ☹ Intérêt possible d'une association quinolone ou macrolide + Rifampicine



Le contexte du traitement est le suivant : la pneumopathie à *Legionella* a une tendance à se détériorer assez rapidement après les symptômes relativement banaux dont je parlais tout à l'heure. Il a été montré que le retard de mise en route des traitements augmente la mortalité et, là où il y a un décès, très souvent on retrouve ce facteur de délai de mise en route d'un traitement adapté.

La mortalité est élevée ; c'est une des pneumopathies qui tue le plus : 22 % des cas déclarés et 36 % des cas nosocomiaux sont décédés - je ne sais pas si les cas des établissements thermaux sont considérés comme des cas nosocomiaux par la DGS ; plus d'un tiers des cas est une fréquence très élevée. Il est certain que les cas les plus graves sont probablement mieux déclarés, mais pour une pathologie infectieuse, cela fait un chiffre très

élevé. Autre contexte important pour le traitement : l'existence de troubles digestifs rend souvent difficile la voie orale pour le traitement au début. Il faut d'autant moins hésiter à hospitaliser le patient qu'il peut s'aggraver rapidement, surtout s'il y a des signes de gravité et s'il existe un terrain à risque. La plupart des auteurs recommandent la voie parentérale en raison de ces troubles digestifs pendant les 3 ou 4 premiers jours du traitement jusqu'à une amélioration clinique avant de passer à un relais per os et plusieurs auteurs insistent aussi sur l'intérêt possible d'une association d'emblée de deux antibiotiques actifs sur *Legionella*, soit quinolone - rifampicine, soit macrolide - rifampicine.

En pratique 1






Tableau compatible, sans signe de gravité, avec possibilité de surveillance

-  Macrolide
 - Azithromycine : 500mg x 2 /j
 - Roxithromycine : 300 mg x 2/j
-  Quinolone
 - Ciprofloxacine : 750mg x 2 /j
 - Ofloxacine : 400mg x 2/j

En pratique on pourrait recommander devant un tableau compatible et sans signe de gravité avec possibilité de surveillance du patient de démarrer le traitement par soit l'azithromycine soit la roxithromycine et, dans les quinolones soit la ciprofloxacine soit l'ofloxacine. Si l'on prend en compte l'autre hypothèse diagnostique, qui est celle du pneumocoque, on associera le macrolide ou la quinolone à la rifampicine ou la quinolone à une bêta-lactamine.

En pratique 2

Dans la plupart des cas : terrain à risque et /ou gravité clinique

-  Hospitalisation
-  Traitement associé par voie parentérale pendant les 3 ou 4 premiers jours
 - Macrolide + rifampicine
 - Quinolone + rifampicine
-  Durée du traitement 10 à 14 jours
-  21 jours si immuno-dépression +++ ou maladie extensive
-  Si azithromycine : 5 à 10 jours seulement

S'il s'agit d'emblée d'un patient plus gravement atteint, il ne faut pas hésiter à l'hospitaliser, et commencer le traitement par voie parentérale en associant macrolide + rifampicine ou quinolone + rifampicine. La durée du traitement recommandée est de 10 à 14 jours. Dans les formes des immunodéprimés, on conseille de traiter trois semaines parce qu'il y a des risques de maladie extensive. Il semblerait qu'en utilisant l'azithromycine on puisse traiter 5 à 10 jours seulement.

Conclusion

En conclusion, je dirais que la légionellose pulmonaire est une maladie dont la mortalité est restée élevée, dont l'antigénurie a augmenté considérablement les possibilités diagnostiques, et que, si l'incidence actuelle est beaucoup plus élevée qu'il y a 3 ou 4 ans, c'est probablement qu'on en fait beaucoup mieux le diagnostic ; que ceci devrait inciter à prendre en compte plus largement la légionellose dans le diagnostic des pneumopathies même quand les facteurs favorisants ne sont pas rencontrés, et que le délai de mise en route du traitement reste un point critique parce que le pronostic vital est en cause.

