



# Légionellose : Diagnostic et traitement

Gérard Lina  
CNR des Légionelloses  
[gerard.lina@chu-lyon.fr](mailto:gerard.lina@chu-lyon.fr)

# Liens d'intérêts

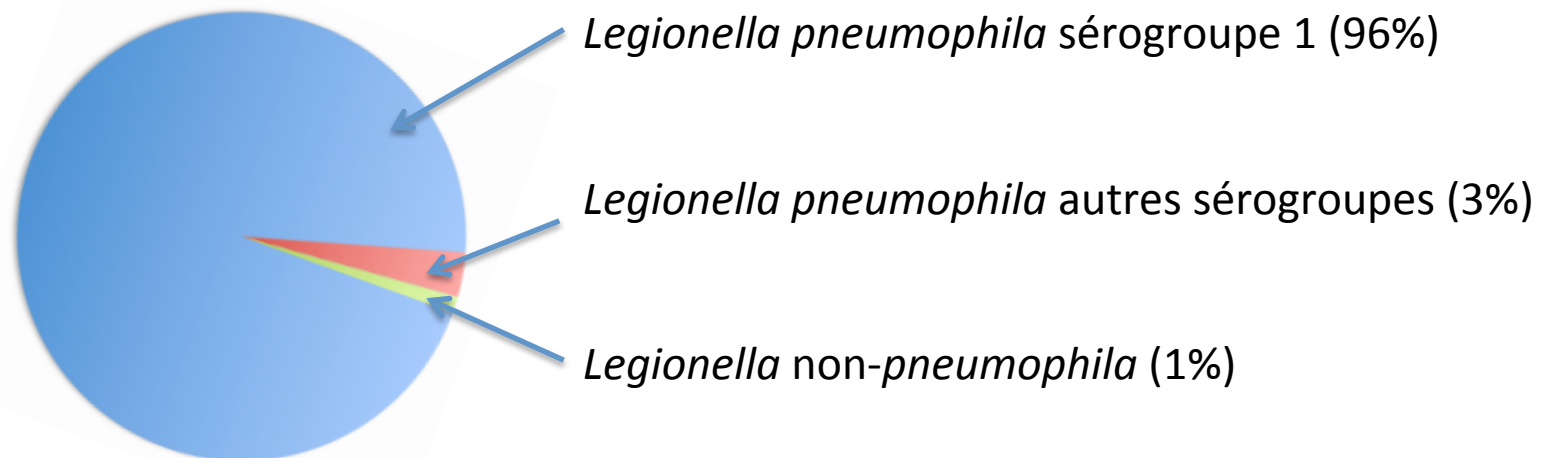
- Bourses de recherche
  - Pfizer
  - bioMérieux
  - Basilea
- Activité de consultant
  - Basilea
- Brevet
  - bioMérieux

# Objectifs pédagogiques

- Problématique  
Pièges diagnostiques et thérapeutiques des Légionelloses
- Objectifs
  - Savoir quand suspecter une légionellose
  - Connaitre les performances des tests diagnostiques
  - Comprendre les bases du choix de l'antibiothérapie
  - Savoir quand, comment et pourquoi mettre en place un suivi microbiologique

# Legionellose en France ? (<http://www.invs.sante.fr>)

- 1 300 cas annuel, incidence  $\approx 2 / 100\ 000$  habitant
- Age médian de 62 ans, sex ratio 2,9,
- 74% ont un facteur de risque
- 99% cas hospitalisés, 70% en unité de soin intensif
- Mortalité 11%
- Souches humaines (CNRL 2004-2012)



# QU'EST CE QUI VOUS FAIT SUSPECTER UN CAS DE LÉGIONELLOSE ?

# Demarche diagnostic ?

- C'est l'histoire d'un...
  - Homme 55 ans
  - ATCD de diabète de type I
  - Une semaine de fièvre
  - Plainte : dyspnée et toux malgré un traitement à l'amoxicilline
- Qu'est ce pourrait vous faire évoquer une légionellose ?
  - Terrain ?
  - Symptomatologie clinique ?
  - Signes radiologiques ?
  - Marqueurs biologiques ?

# Quel est le terrain des légionelloses

- Contexte épidémique, cancer, hémopathie, corticoïde, immunosuppresseur, diabète, tabagisme...

Terrain	Légionellose	Autres étiologies	OR (IC <sub>95%</sub> )
Homme	88%	66%	3,7 (2-6,7)
Alcool	36%	9%	5,7 (3,3-9,8)
Tabac	50%	32%	2,1 (1,3-3,2)
Maladie sous-jacente	49%	74%	0,3 (0,2-0,5)
ATCD de pneumonie	5%	26%	0,2 (0,7-0,4)
Echec d'un traitement par beta-lactamines	37%	8%	6,8 (3,8-12)

# Quel symptomatologie ?

- Pneumonie progressive avec céphalée, confusion, diarrhée....

Signes cliniques	Légionellose	Autres étiologies	OR (IC <sub>95%</sub> )
Fièvre >39°C	67%	52%	1,9 (1,2-2,9)
Céphalée	38%	15%	3,5 (2,2-5,9)
Confusion	23%	12%	2,2 (1,2-3,8)
Diarrhée	21%	8%	3 (1,6-5,6)
Myalgie	37%	12%	4,3 (2,6-7,4)
Toux	67%	90%	0,2 (0,1-0,4)
Expectoration	33%	67%	0,2 (0,1-0,4)
Douleur thoracique	22%	55%	0,2 (0,1-0,3)



# Marqueurs biologiques de la légionellose

- Cytolyse hépatique, hyponatrémie, hypophosphorémie et atteinte rénale,...
- Log Ratio CRP/PCT > 1,25

Signes Biologiques	Légionellose	Autres étiologies	OR (IC <sub>95%</sub> )
Na < 130 mmol/L	27%	6%	3 (0,7-14,7)
CPK > 232	23%	9%	5,8 (1,5-22,1)

# Score de Cunha (Heart Lung 2008.37:311-320)

## Clinique

	Qualifying conditions	Point score
<b>Clinical features</b>		
Temperature >102°F*	With relative bradycardia	+5
Headache	Acute onset	+2
Mental confusion/lethargy*	Not drug induced	+4
Ear pain	Acute onset	-3
Non-exudative pharyngitis	Acute onset	-3
Hoarseness	Acute not chronic	-3
Sputum (purulent)	Excluding AECB	-3
Hemoptysis*	Mild/moderate	-3
Chest pain (pleuritic)		-3
Loose stools/watery diarrhea*	Not drug induced	+3
Abdominal pain*	With/without diarrhea	+1
Renal failure*	Acute (not chronic)	+3
Shock/hypotension*	Excluding cardiac/pulmonary causes	-5
		+5
Splenomegaly	Excluding non-CAP causes	-5
Lack of response to β-lactam antibiotics	After 72 h (excluding viral pneumonias)	+5

## Radiologique

<b>Laboratory features</b>		
Chest x-ray	Rapidly progressive asymmetric infiltrates* (excluding severe influenza/SARS)	+3

## Biologique

↓ pO <sub>2</sub> with ↑ A-a gradient (>35)*	Acute onset	-5
↓ Na <sup>+</sup>	Acute onset	+1
Hypophosphatemia	Acute onset	+5
↑ SGOT/SGPT (early, mild/transient)*	Acute onset	+2
↑ Total bilirubin	Acute onset	+1
↑ LDH (>400)*	Acute onset	-5
↑ CPK	Acute onset	+4
↑ CRP (>30)	Acute onset	+5
↑ Cold agglutinins (≥1:64)	Acute onset	-5
Severe relative lymphopenia (< 10%)*		
↑ Ferritin (>2×n)		+5
Microscopic hematuria*	Excluding trauma, BPH, Foley catheter, bladder/renal neoplasms	+2

### Likelihood of *Legionella*

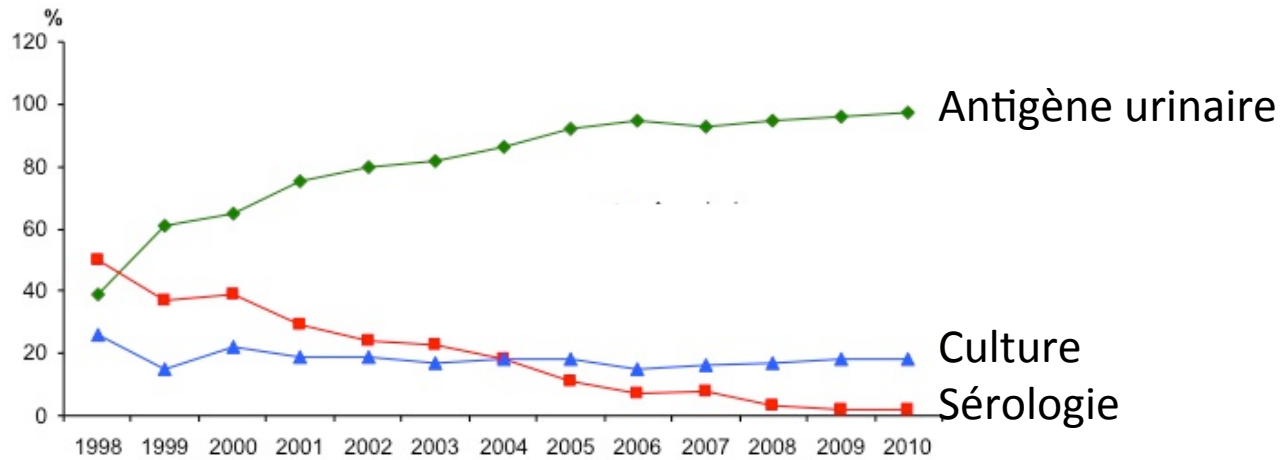
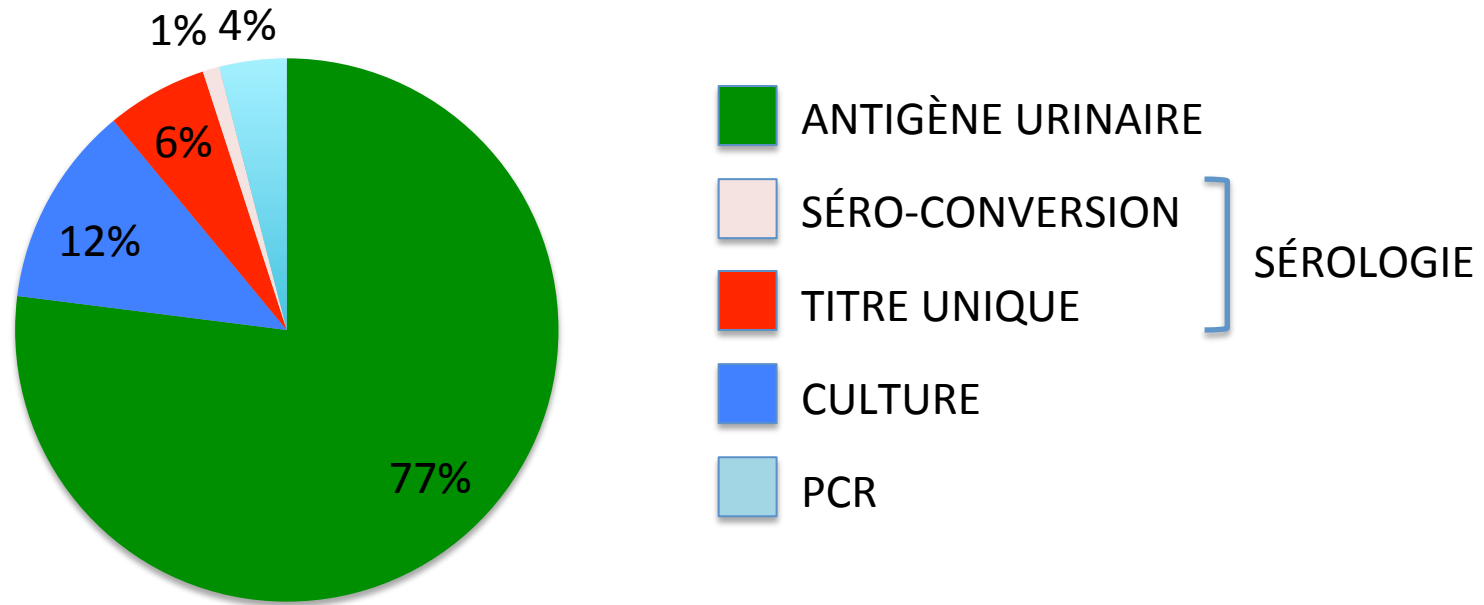
>15 *Legionella* very likely

5-15 *Legionella* likely

<5 *Legionella* unlikely

**QUEL(S) EXAMEN(S) PRESCRIVEZ VOUS  
POUR AFFIRMER LE DIAGNOSTIC ?**

# Outils diagnostics microbiologiques



# Antigène urinaire *Legionella*

- Détection LPS de *L. pneumophilla* sérotype 1, Mab 3/1 positif

## Tests immuno-chromatographiques



NADAL® Legionella Urine Antigen Test



Legionella V-Test



## Tests ELISA

- ✓ Bartels ELISA Trinity Biotech
- ✓ Binax EIA *Legionella* Test
- ✓ Biotest EIA *Legionella*
- ✓ ....

160 000 tests urinaires effectués en France par an

# Sensibilité des tests urinaires *Legionella*

- Dépend du sérotype
  - $\approx$  80 à 85 % pour Lp1
  - 14 à 69 % pour les autres sérotypes *L. pneumophilla*

# Sensibilité des tests urinaires *Legionella*

- Dépend du sérotype
  - $\approx$  80 à 85 % pour Lp1
  - 14 à 69 % pour les autres sérotypes *L. pneumophilla*
- Dépend de la sévérité de la légionellose
  - Sévère 88 à 100 %
  - Peu sévère : 40 à 53 %

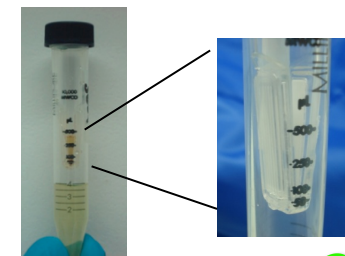
# Sensibilité des tests urinaires *Legionella*

- Dépend du sérotype
  - ≈ 80 à 85 % pour Lp1
  - 14 à 69 % pour les autres sérotypes *L. pneumophilla*
- Dépend de la sévérité de la légionellose
  - Sévère 88 à 100 %
  - Peu sévère : 40 à 53 %
- Dépend du type de la légionellose
  - Communautaire et voyage : 76 – 94 % (Mab3/1+ > Mab3/1-)
  - Nosocomiale 44-46 % (Mab3/1- > Mab3/1+-)



# Sensibilité des tests urinaires *Legionella*

- Dépend du sérotype
  - $\approx$  80 à 85 % pour Lp1
  - 14 à 69 % pour les autres sérotypes *L. pneumophilla*
- Dépend de la sévérité de la légionellose
  - Sévère 88 à 100 %
  - Peu sévère : 40 à 53 %
- Dépend du type de la légionellose
  - Communautaire et voyage : 76 – 94 % (Mab3/1+ > Mab3/1-)
  - Nosocomiale 44-46 % (Mab3/1- > Mab3/1+-)
- Concentration urine augmente la sensibilité



# Spécificité des tests urinaires *Legionella*

- Dépend des tests commercialisés (++)
- Faux positif patients ATCD traitement sérum anti-lymphocytaire

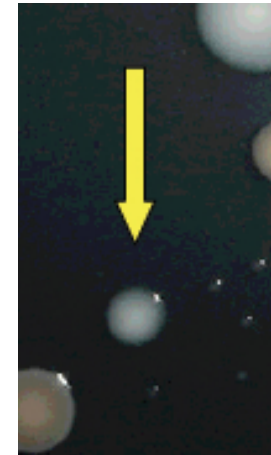


- Nécessite une confirmation après chauffage des urines par le laboratoire

# Culture *Legionella*

- Tous prélèvements respiratoires
  - Crachats même salivaires
  - Aspiration bronchique
  - LBA
- Apport de la culture :
  - Diagnostic des légionelloses autres que Lp1
  - Permet l'investigation microbiologique

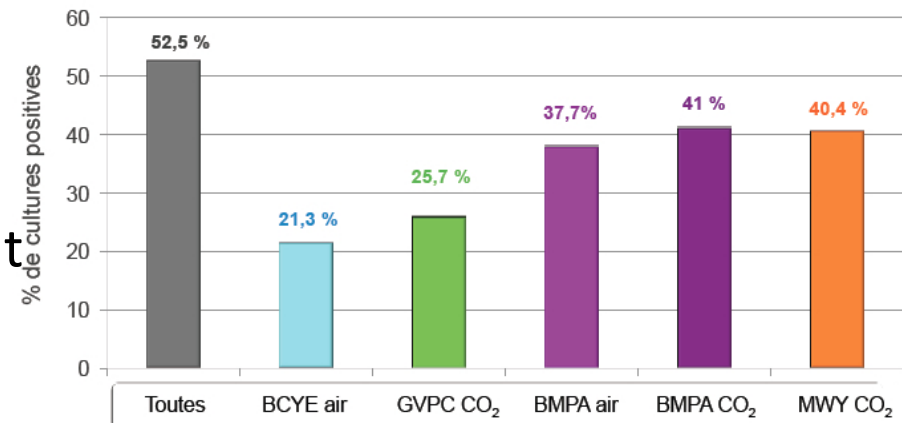
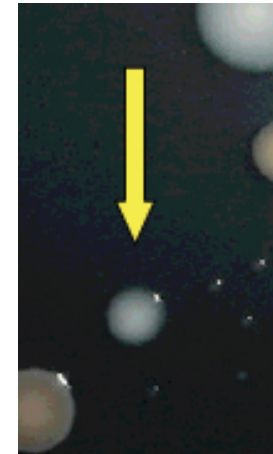
Cultures positives au CNRL (%)	
Crachat	33
Aspi B.	46
LBA	64



# Culture *Legionella*

- Tous prélèvements respiratoires
  - Crachats même salivaires
  - Aspiration bronchique
  - LBA
- Apport de la culture :
  - Diagnostic des légionelloses autres que Lp1
  - Permet l'investigation microbiologique
- Inconvénient
  - Sensibilité faible (20-60%)
  - Nouveaux milieux + performant
  - Diagnostic tardif (3-5 jours)

Cultures positives au CNRL (%)	
Crachat	33
Aspi B.	46
LBA	64



# PCR *Legionella*

- Réalisé par uniquement 8% des laboratoires Français
- Sensibilité 70 à 100 %
  - Prélèvements respiratoires bas : crachat, aspiration bronchique, LBA
  - Études comparatives avec autres méthodes :
    - PCR > à la culture
    - PCR = ou < à la détection des antigènes urinaires (cas à Lp1)
- Spécificité : > 99%

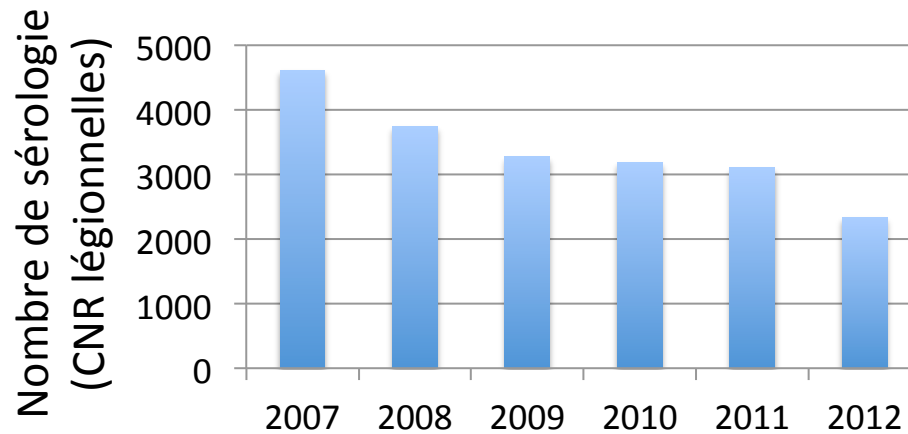
Matsiota-Bernard *et al.*, 2000, Murdoch *et al.*, 1996, Lindsay *et al.*, 2004, Mentasti *et al.* Eur. J. Clin M Infect Dis, 2012, Koide *et al.*, 2006

# Apport de la PCR *Legionella*

- Diagnostic rapide des :
  - Cas autres que Lp1
  - Cas à Lp1 non reconnues par le Mab 3/1 pour lesquelles les tests urinaires présentes une faible sensibilité
- marqueur pronostic ?
  - Outil pour le suivi des légionelloses sévères :
    - Concentration d'ADN de *L. pneumophila* corrélé à la sévérité
    - Échantillon respiratoire bas et/ou sérum
- Apport lors des investigations : typage directement sur prélèvement par Nested-SBT

# Sérologie *Legionella*

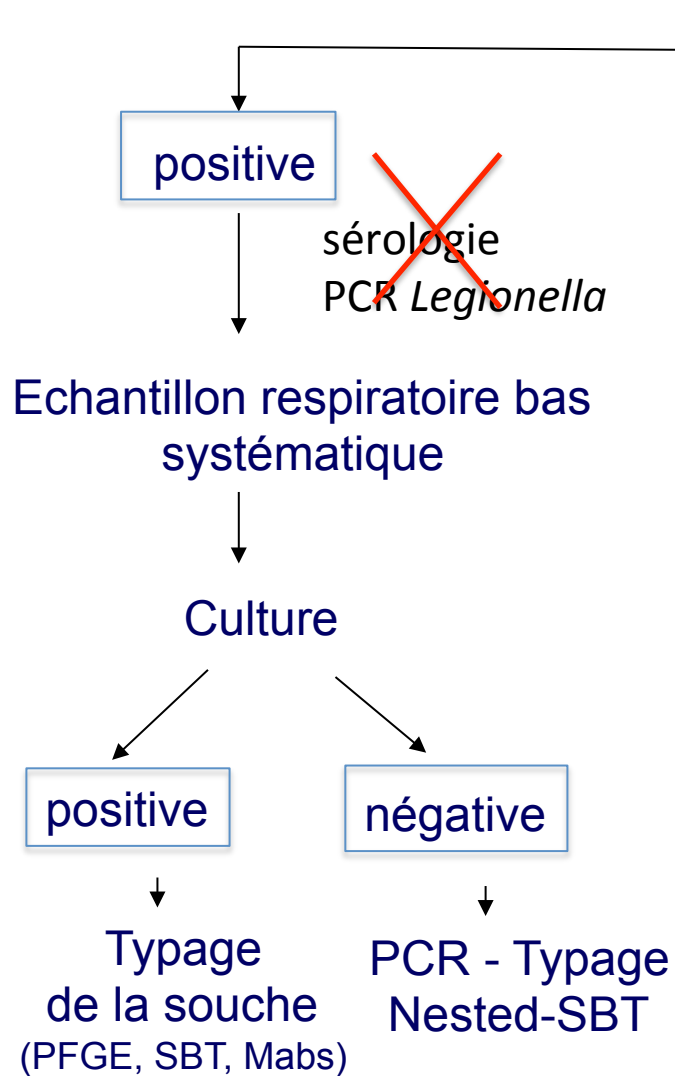
- Outils épidémiologique >> diagnostique



- Restreint au cas où :
  - Forte suspicion
  - Prélèvements respiratoires non réalisable

# En pratique

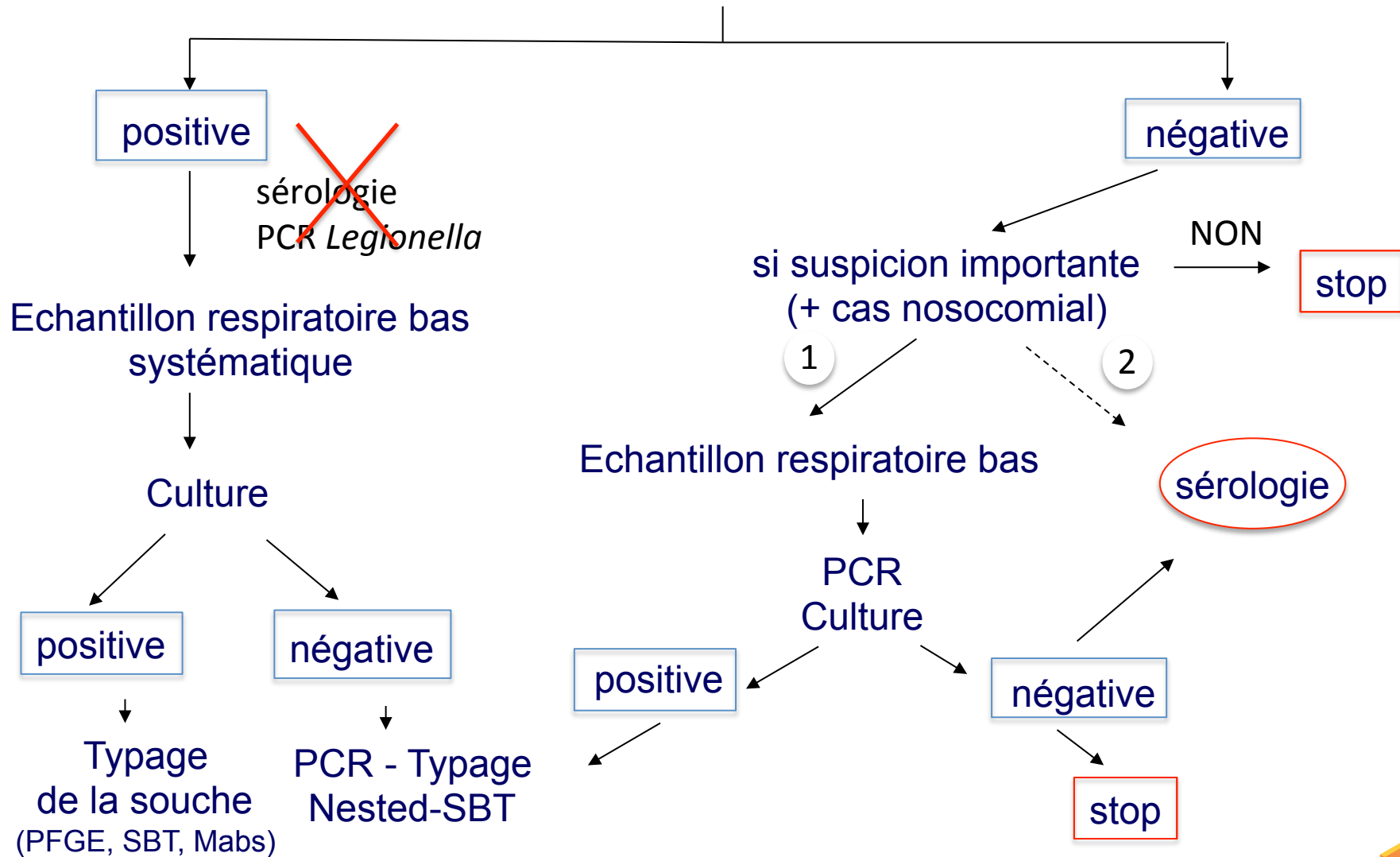
## Test de 1<sup>ère</sup> ligne : antigènes urinaires





# En pratique

## Test de 1<sup>ère</sup> ligne : antigènes urinaires



# QUEL(S) ANTIBIOTIQUE(S) PRESCRIVEZ VOUS ?

# Traitement des legionelloses

- Survie lié à la rapidité mise en place d'un traitement adapté
  - Heath et al. :
    - médiane 1 versus 5 jours ( $p < 0,001$ )
  - Cacouin et al, < 8h :
    - Fluoroquinolone 76% versus 36% ( $p = 0,011$ , )
    - Erythromycine 55% versus 16% ( $p = 0,044$ )

Hearth Euro J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:286  
Gacouin et al. Intesn Care Med 2002;28:686;

# Traitement des legionelloses

- Survie lié à la rapidité mise en place d'un traitement adapté
  - Heath et al. :
    - médiane 1 versus 5 jours ( $p < 0,001$ )
  - Cacouin et al, < 8h :
    - Fluoroquinolone 76% versus 36% ( $p = 0,011$ , )
    - Erythromycine 55% versus 16% ( $p = 0,044$ )

- Molécules active vis à vis des legionelles ?

- Antibiotique à activité intra cellulaire

- Tests

- In vitro
- Co-culture
- Modèle animal

- Données observationnelles

Drug	Range (mg/L)	MIC <sub>50</sub> (mg/L)	MIC <sub>90</sub> (mg/L)	(ECOFF) WT (mg/L)
Ciprofloxacin	0.25–2	0.50	0.50	1.0
Levofloxacin	0.064–1	0.25	0.25	0.50
Moxifloxacin	0.25–1	0.50	0.50	1.0
Erythromycin	0.032–2	0.125	0.25	1.0
Azithromycin	0.032–8	0.125	0.25	1.0
Clarithromycin	0.064–1	0.125	0.25	0.50
Rifampicin	0.004–0.032	0.016	0.032	0.032
Tigecycline	1–16	4	8	16
Doxycycline	1–8	4	8	8

Hearth Euro J Clin Microbiol Infect Dis 1996;15:286

Gacouin et al. Intesn Care Med 2002;28:686;

# Légionellose et macrolides

- Activité :
  - Azithromycine +++++
  - Clarithromycine, roxithromycine, josamycine, +++
  - Erythromycine, spiramycine ++
- Interactions médicamenteuses
  - Moindre avec la spiramycine que autres macrolides
- Pas de souches cliniques résistantes décrites
- Choix préférentiel en cas de légionellose non grave et en association dans la Légionellose grave

# Légionellose et quinolones

- Activité :
  - Supérieur aux macrolides dans modèles animaux
- Molécules
  - Levofloxacin et moxifloxacin > ofloxacin > ciprofloxacin
  - Moxifloxacin à envisager qu'en cas d'absence d'alternative thérapeutique (mauvais profil de tolérance)
- Attention
  - deux souches de Lp résistante au fluorquinolone décrite
- Choix préférentiel en cas de légionellose grave seul ou en association

# Légionellose et rifampicine

- Utilisation monothérapie interdite
- Interactions médicamenteuses ++++
  - Limite son indication
- Indication limitée aux contres indications aux quinolones ou macrolides

# Traitement,... suivre les recommandations 2012



Gravité de la légionellose	Choix antibiotique
Infection légère à modérée Prise en charge ambulatoire ou en service de médecine hors USI	Monothérapie par azithromycine VO: 500mg x 1/jour, 5 jours
Infection grave (Hospitalisation en USI ou réanimation) Et/ou Patient immunodéprimé	Monothérapie levofloxacine IV ou VO: : 500 mg x 1 à 2/jour 14 à 21 jours  Bithérapie levofloxacine en association avec : Si VO azithromycine 500mg x 1/jour Si IV spiramycine : 3M UI x 3/jour 10 à 21 jours



# METTEZ VOUS EN PLACE UN SUIVI MICROBIOLOGIQUE ?

# Surveillance microbiologique et adaptation thérapeutique ?

- Circonstances
  - Echec thérapeutique
  - Patient grave d'emblé

# Surveillance microbiologique et adaptation thérapeutique ?

- Circonstances
  - Echec thérapeutique
  - Patient grave d'emblé
- Surveillance microbiologique ?
  - Prélèvements pulmonaires (tous les trois jours) +++
    - Persistance des légionelles :
      - culture, PCR quantitative (AgU-Légio)
      - permet suivi quantitative, recherche de mutation ?
    - Surinfection : pathogènes classiques bactériens + anaérobie et mycologiques : culture....
  - +/- Prélèvement sanguin

# Surveillance microbiologique et adaptation thérapeutique ?

- Circonstances
  - Echec thérapeutique
  - Patient grave d'emblé
- Surveillance microbiologique ?
  - Prélèvements pulmonaires (tous les trois jours) +++
    - Persistance des légionelles :
      - culture, PCR quantitative (AgU-Légio)
      - permet suivi quantitative, recherche de mutation ?
    - Surinfection : pathogènes classiques bactériens + anaérobie et mycologiques : culture....
  - +/- Prélèvement sanguin
- Adaptation de l'antibiothérapie
  - Maintient de l'antibiothérapie anti-légionelle en bi-thérapie +++
  - Elargissement du spectre sur argument microbiologique

# Remerciements

- Correspondants
  - Cliniciens
  - Biologistes
  - ARS/INVS
  
- Membres du CNR des Légionelles
  - Sophie Jarraud (Directeur)
  - Jérôme Etienne
  - Ghislaine Descours
  - Laetitia Beraud
  - Florence Ader
  - Christophe Ginevra (ingénieur)
  - Maud Baume (ingénieur)
  - Techniciens