

Maladies infectieuses

Les facteurs de risque de survenue des légionelloses sporadiques communautaires en France

Abréviations	2
1. Introduction	3
2. Rappels sur la maladie	3
2.1 Agent infectieux	3
2.2 Transmission	3
2.3 Incubation	3
2.4 Diagnostic clinique et bactériologique	4
2.5 Traitement	4
2.6 Épidémiologie	4
3. Justification de l'étude	5
4. Objectifs	5
4.1 Objectif principal	5
4.2 Objectifs secondaires	5
5. Méthodes	6
5.1 Schéma d'étude	6
5.2 Source de données	6
5.3 Population	6
5.4 Définition de cas	6
5.5 Modalités de recrutement des cas	7
5.6 Choix et recrutement des témoins	7
5.7 Réalisation des questionnaires et recueil des données	7
5.8 Taille de l'échantillon et puissance de l'étude	8
5.9 Analyse statistique	8
5.10 Aspects éthiques et légaux	9
5.11 Comité de pilotage	9
6. Résultats	9
6.1 Description des cas de légionellose sporadique communautaire inclus	10
6.2 Etude cas-témoins	12
7. Discussion	16
8. Conclusion	18
Références bibliographiques	20
Annexes	23
Annexe 1 : Fiche de déclaration obligatoire de légionellose	23
Annexe 2 : Questionnaire cas	24

Les facteurs de risque de survenue des légionelloses sporadiques communautaires en France

Comité de pilotage scientifique de l'étude

Pascal Beaudeau - Institut de veille sanitaire, Département santé environnement, Saint-Maurice
Pascale Bernillon - Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses, Saint-Maurice
Emmanuel Briand - Centre scientifique et technique du bâtiment, Marne-la-Vallée
Christine Campèse - Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses, Saint-Maurice
Francis Charlet - Direction départementale des affaires sanitaires et sociales des Bouches-du-Rhône, Marseille
Didier Che - Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses, Saint-Maurice
Bénédicte Decludt¹ - Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses, Saint-Maurice
Sylvie Dubrou - Laboratoire d'hygiène de la ville de Paris
Jérôme Etienne - Centre national de référence des légionelles, Lyon
Philippe Harmant - Direction générale de la santé, Paris
Gwenaëlle Hivert - Direction des affaires sanitaires et sociales de Paris
Sophie Jarraud - Centre national de référence des légionelles, Lyon
Christine Lawrence - Hôpital R. Poincaré, Garches
Jérôme Salomon - Hôpital R. Poincaré, Garches
France Wallet - EDF, Service des études médicales, Paris

Réalisation de l'étude

Elaboration du protocole : Bénédicte Decludt
Monitorage de l'étude : Christine Cambrézy, Christine Campèse, Guy Jacquier
Analyse des données : Pascale Bernillon, Dounia Bitar, Christine Campèse, Didier Che, Guy Jacquier, Patricia Santa Olalla

Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses.

Rédaction du rapport

Didier Che, Institut de veille sanitaire, Département des maladies infectieuses.

Remerciements

L'ensemble des personnels des Ddass ayant participé au recrutement des cas et à leur interrogatoire, et à la transmission des données à l'Institut de veille sanitaire.

Ludivine De Block, Institut de veille sanitaire, Service communication, pour le travail éditorial.

Financement

Cette étude a reçu un financement d'EDF, Service des études médicales.

Abréviations

ACL	Action concertée légionelle
Cnil	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CNRL	Centre national de référence des légionelles
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
DO	Déclaration obligatoire
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
InVS	Institut de veille sanitaire
OR	Odds ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNSE	Plan national santé environnement
RA	Risque attribuable
TAR	Tour aéroréfrigérante
TNF	Tumor necrosis factor
UFC/l	Unité formant colonie par litre

1. Introduction

La découverte des légionelles remonte au mois de juillet 1976 lorsqu'une épidémie de pneumonies aiguës frappa un groupe de vétérans de l'American Legion, réunis pour leur congrès annuel à Philadelphie. Sur les 4 400 participants, 182 personnes furent malades et 29 décédèrent. L'agent causal fut identifié environ six mois plus tard et reçu le nom de *Legionella pneumophila* [1].

Depuis 1976, de nombreuses épidémies, dont les investigations ont permis d'améliorer les connaissances sur le développement et la transmission des légionelles et les facteurs de risque d'acquisition de la maladie, ont été documentées [2-8]. Cependant, le besoin de connaissances reste important. Ainsi, des travaux sur la dose infectante, la relation hôte-pathogène, le rôle des amibes dans la survie et la diffusion des légionelles, l'écologie microbienne, les caractéristiques de l'environnement favorisant le développement des légionelles (biofilm, composition de l'eau...), les capacités de diffusion à partir d'une source émettrice (...) sont nécessaires pour améliorer la compréhension des mécanismes menant à l'infection. De la même manière, peu d'études ont été réalisées pour documenter les sources potentielles et les facteurs de risque d'infection pour les cas sporadiques communautaires, c'est-à-dire ceux n'appartenant pas à un regroupement de cas (ou "cluster") ou à une épidémie et n'ayant pas d'exposition nosocomiale, qui représentent pourtant la majorité des cas. En effet, la survenue de ces cas ne donne généralement pas lieu à une investigation pour rechercher la source de contamination, compte tenu de la faible efficacité de ces actions pour les cas isolés [9]. Les informations recueillies en routine, dans le cadre de la surveillance, permettent de préciser les caractéristiques des sujets atteints de légionellose, mais l'identification de facteurs de risque nécessite de disposer d'un groupe témoin non malade et peu d'études ont été réalisées à ce jour dans ce but.

Afin d'orienter et prioriser les mesures de prévention, il convient donc de conduire des études appropriées pour identifier des facteurs associés à la survenue des cas sporadiques et communautaires de légionellose.

2. Rappels sur la maladie

La légionellose est une maladie respiratoire provoquée par des bactéries du genre *Legionella* qui se développent dans les milieux aquatiques naturels ou artificiels.

Elle se manifeste sous deux formes cliniques : la maladie du légionnaire et la fièvre de Pontiac. En raison du caractère bénin de la fièvre de Pontiac et de la rareté de son diagnostic, seule la maladie des légionnaires est abordée dans ce document et correspond au terme "légionellose".

2.1 AGENT INFECTIEUX

Legionella est un bacille intracellulaire à Gram négatif, cultivable sur milieu spécifique BCYE α . Le genre comprend plus de 50 espèces et plus de 64 sérogroupes.

Legionella pneumophila séro groupe 1 (Lp1) est le plus fréquemment retrouvé en pathologie humaine (environ 90 % des cas). A ce jour, outre *L. pneumophila*, 19 espèces ont été documentées comme pathogènes pour l'homme (*L. longbeachae*, *L. anisa*, *L. dumofii*, *L. gormanii*, etc.).

2.2 TRANSMISSION

La légionellose est transmise par inhalation de micro-gouttelettes d'eau contaminée, diffusées en aérosols. Aucun cas de transmission interhumaine n'a été rapporté à ce jour.

2.3 INCUBATION

La durée d'incubation de la légionellose est communément supposée varier de 2 à 10 jours. Des incubations plus longues, pouvant aller jusqu'à 19 jours, ont toutefois été rapportées au cours d'épidémies pour lesquelles des patients avaient une date unique d'exposition [10,11]. Néanmoins, ces longues durées d'incubation étant peu courantes (entre

8 et 16 % des cas dans les deux études précitées avaient une durée ≥ 11 jours), la recherche des expositions menée dans le cadre de l'investigation des cas est limitée aux 10 jours précédant l'apparition des symptômes.

2.4 DIAGNOSTIC CLINIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE

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

Le tableau clinique s'installe de façon progressive sur deux à trois jours : asthénie, fièvre modérée au début, qui s'élève à 39 - 40 °C vers le 3^e jour, myalgies et céphalées, et toux initialement non productive, puis ramenant une expectoration mucoïde, parfois hémoptoïque.

Peuvent être associés à ce tableau des troubles digestifs avec diarrhée, nausées et vomissements, et des troubles neurologiques (confusion et délire).

La radiographie pulmonaire montre une image de pneumonie le plus souvent systématisée avec un syndrome alvéolaire ou alvéolo-interstitiel. Cette pneumonie est souvent bilatérale. La condensation alvéolaire peut s'accompagner d'une cavitation chez les personnes immunodéprimées.

Le diagnostic bactériologique repose sur la mise en évidence de légionelles dans un prélèvement respiratoire (aspiration, crachat ou tubage) par la culture ou l'immunofluorescence directe, la détection d'antigènes solubles urinaires spécifiques, ou une augmentation du titre des anticorps (IgM, IgG et IgA).

La PCR (*Polymerase Chain Reaction*) permet un diagnostic rapide, néanmoins, la méthode n'est pas normalisée et ne figure pas actuellement parmi les critères de définition des cas de légionellose en France, ni dans l'ensemble des pays de l'Union européenne.

2.5 TRAITEMENT

Les macrolides constituent le traitement historique de référence des légionelloses depuis l'épidémie de Philadelphie, au cours de laquelle la mortalité des patients traités par macrolides fut moindre que celle des patients traités par bêtalactamines [1]. Cependant, les données provenant des études *in vitro*, l'existence d'un effet postantibiotique des quinolones [12], les données provenant de l'expérimentation animale [13] et certaines données cliniques, certes parcellaires, peuvent laisser penser que les quinolones et en particulier la lévofloxacine seraient plus efficaces. Seule l'azithromycine aurait une efficacité égale aux quinolones. Les données cliniques sont en effet parcellaires et limitées. Les molécules les mieux documentées au plan clinique sont l'azithromycine [14,15] et la lévofloxacine [16,18].

2.6 ÉPIDÉMIOLOGIE

La légionellose est responsable de 0,5 à 5 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation [19-21]. Le nombre de cas déclarés en France en 2002 (date de début de l'étude) était de 1021 cas, soit une incidence en France métropolitaine de 1,7 cas pour 100 000 habitants [22]. En 2002, l'âge médian des cas était de 61 ans, le sexe ratio homme/femme était de 2,9 et la létalité était de 13 %. Cependant, elle peut atteindre 40 % chez les malades hospitalisés, tout particulièrement en présence d'un terrain favorisant, notamment d'une immunodépression ou du fait du retard au diagnostic, et/ou d'un délai à la prise en charge thérapeutique adaptée [23,24].

Les légionelloses nosocomiales représentaient 10 % des cas en 2002.

Le nombre de cas a continué d'augmenter au cours de la période d'étude et était de 1 044 en 2003 et 1 202 en 2004.

3. Justification de l'étude

La contamination des personnes exposées se fait essentiellement par inhalation d'aérosols contaminés [6]. Tout système qui génère des gouttelettes d'eau est donc susceptible d'être une source de contamination [25]. Les deux principales sources de contamination par *L. pneumophila* sont l'exposition aux aérosols générés par les circuits d'eau chaude sanitaire (réseau d'eau potable, douche, jacuzzi...) [26-31] et ceux produits par une tour aéroréfrigérante (TAR) [2,4,5;32-34]. D'autres sources de contamination ont également été identifiées : dispositif médical de nébulisation [35-36], aérosol industriel [37,38], fontaine décorative [39] et terre contaminée [40,41]. Cependant, les liens entre la légionellose et ces sources de contamination ont été démontrés principalement au cours de regroupements de cas et d'épisodes épidémiques, ou pour les cas nosocomiaux.

Par ailleurs, une étude menée en 2002, auprès des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass), a montré que les investigations pour identifier une source de contamination n'étaient pas systématiques lors de la survenue d'un cas sporadique communautaire de légionellose. Une circulaire (DGS/SD5 C/SD7 A/DEUS n° 2005-323 du 11 juillet 2005) précise depuis que l'enquête autour d'un cas isolé ne doit pas, en général, donner lieu à des prélèvements environnementaux systématiques au domicile du malade ou dans les tours aéroréfrigérantes à proximité. Lorsque des prélèvements étaient réalisés, l'identification de la source était effective dans moins de 2 % des cas [9]. Ainsi, la source de contamination pour les cas sporadiques communautaires de légionellose demeure le plus souvent indéterminée.

Il existe des facteurs de risque individuels [6,11,21;42-44] tels que cancer, diabète, immuno-dépression ou corticothérapie. Le tabagisme est un facteur aggravant, l'âge avancé (l'incidence est maximale en France chez les personnes de plus de 80 ans) et le sexe masculin sont également associés à la survenue de la légionellose [6;45,46]. Concernant les cas sporadiques communautaires, les études visant à déterminer les facteurs de risque, individuels ou liés à l'environnement, sont peu nombreuses et les méthodologies qui ont été appliquées différaient selon les études (choix de la population témoin, critères d'appariement)[29,47,48]. Les résultats montraient notamment que le tabac, l'alcool, le diabète, la notion de voyage, une alimentation en eau non municipale, des travaux de plomberie récents ou des travaux de voirie étaient associés à la survenue de la légionellose sporadique communautaire.

Au total, nous disposons de peu d'information sur les sources de contamination et les facteurs de risques associés à la survenue de la légionellose sporadique communautaire. Il semblait donc pertinent de réaliser une étude, afin de documenter les associations entre la survenue de la maladie et les caractéristiques individuelles (liées à l'individu ou à ses activités) et l'environnement des cas. Une telle étude a par ailleurs été recommandée par un groupe de travail réuni par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Gestion du risque lié aux légionelles, novembre 2001).

4. Objectifs

4.1 OBJECTIF PRINCIPAL

Identifier les facteurs de risque associés à la survenue des légionelloses sporadiques communautaires en distinguant les facteurs :

- liés à l'hôte : antécédent(s) médical(aux), pathologie(s) associée(s), statut alcool-tabagique...
- liés à son activité : activité professionnelle, de loisirs...
- liés à son environnement : type de production d'eau chaude, travaux de plomberie, travaux de voirie à proximité...

4.2 OBJECTIFS SECONDAIRES

- Estimer la fraction de risque attribuable pour les différents facteurs de risque identifiés.
- Participer à la réflexion sur la mise à jour du guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose¹ [49].

¹ "Le risque lié aux légionelles. Guide d'investigation et d'aide à la gestion du risque légionelle" est paru le 1^{er} juillet 2005. Les résultats de cette étude ne seront donc pas discutés dans l'optique de cet objectif.

5. Méthodes

5.1 SCHÉMA D'ÉTUDE

Il s'agissait d'une étude exploratoire nationale de type cas-témoins incidente appariée. Les cas ont été inclus à partir de leur date de « début des signes » au 1^{er} septembre 2002 jusqu'à inclusion du nombre de cas nécessaire.

5.2 SOURCE DE DONNÉES

La surveillance de la légionellose en France est essentiellement basée sur le système de la déclaration obligatoire (DO), institué en 1987 et coordonné par l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Elle a pour objectifs de détecter les cas groupés, de suivre l'évolution de l'incidence et d'orienter les mesures de prévention. Depuis la mise en place de la DO et jusqu'en 1996, le nombre de cas déclarés était resté très faible (50 cas environ chaque année). En effet, l'exhaustivité de la DO en 1995 a été estimée à environ 10 % [50]. Le système a donc été amélioré et renforcé en 1997 [parution d'un guide d'investigation, introduction de l'antigénurie urinaire positive dans la définition de cas, renforcement du partenariat avec le Centre national de référence des légionelles (CNRL) et sensibilisation des déclarants], et la notification s'est dès lors améliorée [51]. Ainsi, en 2002, 1 021 cas de légionellose ont été déclarés [22].

Depuis 2003, la DO s'effectue en deux temps : dès que le diagnostic est posé par le signalement des cliniciens ou des biologistes à la Ddass, qui le transmet à l'InVS, puis dans un second temps, par la notification avec l'envoi d'une fiche anonymisée complétée.

Outre les caractéristiques du patient (âge, sexe, code postal et domicile), des données cliniques et microbiologiques, ainsi que des informations sur les facteurs favorisants et les expositions à risque sont recueillies (fiche de déclaration obligatoire en annexe 1).

5.3 POPULATION

La population cible était composée de toute personne résidant en France pendant la période de l'étude.

La population source était composée de toute personne résidant en France pendant la période de l'étude et ayant fait l'objet d'une DO de légionellose.

5.4 DÉFINITION DE CAS

Critères d'inclusion

Un cas a été défini comme toute personne ayant présenté une pneumopathie associée à au moins un des critères biologiques suivants :

- isolement de *Legionella* dans un prélèvement clinique ;
- immunofluorescence directe positive ;
- présence d'antigène soluble urinaire ;
- séroconversion : augmentation du titre d'anticorps (x 4) avec un 2^e titre minimum de 128.

Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- les cas possibles (titre sérologique unique élevé) ;
- les cas nosocomiaux confirmés ;
- les cas nosocomiaux possibles ;
- les cas résidant dans une maison de retraite.

Par ailleurs, les cas appartenant à une épidémie (ou un regroupement de cas) reconnue *a posteriori* n'ont pas été inclus dans l'analyse.

5.5 MODALITÉS DE RECRUTEMENT DES CAS

Les cas ont été identifiés à partir des DO des médecins/biologistes déclarants. Les Ddass transmettaient sans délai les fiches de DO à l'InVS. Elles avaient été préalablement informées de cette étude, notamment sur leur implication : contact avec les médecins, interrogatoire des cas et/ou des témoins.

La Ddass ou l'enquêteur de l'InVS demandait au médecin déclarant son accord pour inclure le cas dans l'étude et les coordonnées du malade. Les cas ont été systématiquement informés des objectifs de l'enquête et leur accord a été obtenu.

5.6 CHOIX ET RECRUTEMENT DES TÉMOINS

Les témoins ont été sélectionnés par les médecins traitants des cas (parmi leur liste de patients).

Un témoin était apparié à chaque cas. Le témoin devait avoir une opportunité d'exposition aux installations à risque (proximité géographique) et la même possibilité de contracter la légionellose (pathologie sous-jacente, âge, sexe) que le cas. Aussi, un témoin a été apparié à chaque cas selon :

- l'âge (± 10 ans pour les moins de 65 ans, ± 5 ans pour les 65 ans et plus) ;
- le sexe ;
- le lieu de résidence du cas : le témoin devait résider dans un rayon de 5 km autour du cas ;
- la présence de pathologies sous-jacentes classées en trois catégories :
 - catégorie 1 : pas de pathologie sous-jacente ;
 - catégorie 2 : une ou plusieurs des pathologies suivantes : maladie pulmonaire chronique, diabète, cirrhose, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral... ;
 - catégorie 3 : une ou plusieurs des pathologies suivantes : pathologie maligne avec chimiothérapie, immunodéficience (traitement corticoïde oral ou IV, transplantation, dialyse, infection à VIH avec $CD4 < 200/mm^3$).

Les personnes ayant eu un épisode de pneumopathie dans le mois précédant l'interrogatoire n'ont pas été sélectionnées comme témoins.

Si un cas présentait plusieurs pathologies, la pathologie ayant l'impact le plus important sur la susceptibilité à la légionellose a été retenue pour l'appariement.

Si le cas a été diagnostiqué alors qu'il résidait en dehors de son domicile habituel, le témoin a été sélectionné parmi la clientèle de son médecin traitant de son lieu de domicile.

Dans le cas où un témoin avec le même groupe de pathologie que le cas ne pouvait pas être identifié par le médecin traitant, et du fait que la susceptibilité à la maladie était plus importante à prendre en compte dans cette étude que l'appariement sur le lieu de résidence, des médecins hospitaliers du département, pouvant accueillir des patients avec le même type de pathologie, ont été contactés.

Les médecins traitants transmettaient ensuite les coordonnées des témoins sélectionnés, ayant accepté de participer à l'étude, à l'enquêteur de l'InVS.

5.7 RÉALISATION DES QUESTIONNAIRES ET RECUEIL DES DONNÉES

Selon le choix des Ddass, les cas ont été interrogés, soit par la Ddass qui recevait la DO, soit par l'enquêteur de l'InVS. Les témoins ayant été sélectionnés auprès du médecin traitant du cas, ont été, pour la plupart, interrogés par l'enquêteur de l'InVS (quelques Ddass ont réalisé l'interrogatoire du cas et du témoin).

Les enquêteurs (Ddass ou InVS) connaissaient le statut cas ou témoin des personnes interrogées ; l'interrogatoire en aveugle étant difficile à réaliser compte tenu des questions posées et des réactions des personnes interrogées. Pour minimiser le biais qui pouvait être introduit de fait, le questionnaire a été standardisé au maximum.

Le questionnaire permettait le recueil des informations sociodémographiques, cliniques et sur les expositions à risque, ainsi que des données sur les expositions domestiques, professionnelles et de loisirs (annexe 2). Le recueil des données a été réalisé par téléphone à l'aide d'un questionnaire standardisé. Pour les cas incapables de répondre à l'interrogatoire (décédé, hospitalisé, ayant des problèmes de compréhension ou d'élocution), le conjoint ou un proche,

ayant une bonne connaissance de l'environnement habituel du cas, a été interrogé. Si le cas était hospitalisé hors de son département, il a été interrogé par la Ddass du département d'hospitalisation.

Les cas ont été interrogés sur la période des 10 jours précédant la date de début des signes. Les témoins ont été interrogés sur la période des 10 jours précédant leur interrogatoire, pour limiter les biais de mémorisation et, si possible, dans un délai de un mois après la date de début des signes du cas.

5.8 TAILLE DE L'ÉCHANTILLON ET PUISSANCE DE L'ÉTUDE

Un total de 807 cas de légionellose a été déclaré en 2001, dont 58 % dits "sporadiques communautaires". La proportion d'exposition aux facteurs de risque chez les témoins dépend du facteur de risque étudié, et est estimée au minimum à 10 % et au maximum à 70 %. Si l'on se propose de mettre en évidence un odds ratio minimum de 1,5 avec un intervalle de confiance à 95 %, la puissance de l'étude, pour mettre en évidence une différence significative entre les cas et les témoins, est celle indiquée dans le tableau 1. Pour des raisons de faisabilité, le choix de sélectionner un témoin par cas a été retenu.

Tableau 1. Puissance de l'étude en fonction du nombre de cas et de témoins, et du niveau d'exposition aux facteurs de risque, pour un risque α fixé à 5 % et un odds ratio attendu égal à 1,5.

Proportion d'exposés parmi les témoins (%)	Puissance (%)			
	n = 100 cas/témoin= 1/1	n = 300 cas/témoin= 1/1	n = 500 cas/témoin= 1/1	n = 600 cas/témoin=1/1
10	15	36	55	62
20	23	55	77	84
40	30	69	89	94
70	24	58	80	87

Pour assurer une puissance minimum de 80 %, l'objectif fixé était d'inclure 600 cas et 600 témoins appariés.

5.9 ANALYSE STATISTIQUE

Cette analyse a été réalisée par l'InVS. Les logiciels utilisés étaient EPI-INFO version 6.04 et EGRET pour Windows 2.02.

Pour vérifier l'absence de biais lié au recrutement des cas, les cas inclus dans l'étude ont été comparés (âge, sexe, évolution) aux cas répondant aux critères de définition identifiés par la DO, mais non inclus dans l'étude.

Codages des variables

Pour décrire les expositions des cas et des témoins, des recodages ont été réalisés à partir des informations recueillies par le questionnaire.

Les seuils de durée d'exposition et de dose d'exposition au tabac ont été choisis en fonction des données de la littérature sur l'association entre la survenue de pneumonie communautaire ou de légionellose et l'exposition au tabac [11,52,53]. Le questionnaire permettait de distinguer les cas et les témoins selon qu'ils étaient non fumeurs, anciens fumeurs ou fumeurs actuels. De plus, pour les anciens fumeurs, on pouvait tenir compte de la durée pendant laquelle ils avaient fumé (≤ 20 ans ou > 20 ans) et, pour les fumeurs actuels, de la durée (≤ 20 ans ou > 20 ans) et de la quantité de cigarettes consommées par jour (≤ 20 ou > 20).

Concernant l'exposition à l'alcool, les cas et les témoins étaient classés selon qu'ils déclaraient ne jamais boire d'alcool, être buveurs modérés (2 verres maximum par jour pour les femmes et 3 verres maximum par jour pour les hommes) ou excessifs (plus de 2 verres par jour pour les femmes et plus de 3 verres par jour pour les hommes). Dans les analyses, les non buveurs et les buveurs modérés ont été regroupés en une seule classe, et comparés aux buveurs excessifs, comme précédemment décrit [47,48].

Une variable dichotomique (oui/non) a été créée pour documenter l'activité extérieure des personnes interrogées. Cette variable était construite en tenant compte des réponses aux questions concernant les activités de jardinage et de pulvérisation des plantes extérieures au domicile (terrasse, balcon).

De la même manière, la variable "activité aquatique" regroupait la pratique de sports aquatiques (piscine, aquagym, canoë...) ainsi que l'utilisation du jacuzzi. La notion de voyage concernait les voyages réalisés en France ou à

l'étranger, sans distinction. La fréquentation d'un hôtel a été distinguée de la fréquentation d'autres établissements de tourisme (camping, résidences secondaires...) pour tenir compte du risque lié à ces établissements [54,55]. Enfin, et pour tenir compte d'un éventuel facteur de confusion lié aux activités non recueillies par le questionnaire, les analyses ont été ajustées sur les catégories socioprofessionnelles.

Analyse univariée

La force de l'association entre les facteurs étudiés et la maladie est donnée par l'odds ratio (OR) apparié. La précision de l'OR est donnée par son intervalle de confiance à 95 % calculé par la méthode de Mantel Hanszel.

Analyse multivariée

Une analyse de régression logistique conditionnelle a été effectuée en fonction des résultats de l'analyse univariée. Les variables retenues étaient celles ayant une importance clinique ou épidémiologique, ou statistiquement associées à la variable dépendante avec un seuil conservateur ($p < 0,20$). Une procédure d'élimination pas à pas descendante a été suivie pour obtenir le modèle réduit. Le choix du meilleur modèle a été basé sur la comparaison des logs-vraisemblances des différents modèles construits. Les interactions ont été recherchées une fois le modèle réduit obtenu.

Les résultats de l'analyse multivariée ont été utilisés pour calculer la fraction de risque attribuable (RA) dans la population, en faisant l'hypothèse que l'OR approxime le risque relatif. Elle a été calculée pour les variables associées positivement à la maladie (OR significativement supérieur à 1). La formule utilisée était :

$$RA = \frac{P(OR - 1)}{P(OR - 1) + 1}$$

où P était la proportion de l'exposition parmi les témoins.

5.10 ASPECTS ÉTHIQUES ET LÉGAUX

Une demande de constitution de fichier, par traitement automatisé des informations recueillies par questionnaire, a été soumise à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (Cnil) après avis favorable du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé. La Cnil a émis un avis favorable n° 901241.

5.11 COMITÉ DE PILOTAGE

Un comité de pilotage, composé de représentants des différentes structures et institutions impliquées par la légionellose, a participé à l'élaboration du protocole et au suivi de l'étude (voir liste page 2).

6. Résultats

L'inclusion des cas a couvert la période de septembre 2002 à septembre 2004. Au total, 602 cas et 602 témoins appariés ont été recrutés et interrogés. Cependant, les réponses de 56 témoins (9 %) laissaient apparaître que l'appariement n'avait pas été correctement effectué sur la pathologie sous-jacente, les médecins traitants ayant sélectionné des témoins ne répondant pas aux critères du cas retenu.

Les paires concernées n'ont pas été incluses dans l'analyse et 546 paires ont finalement été analysées.

Les caractéristiques des 56 cas exclus n'étaient pas significativement différentes de celles des 546 cas retenus pour l'analyse en termes d'âge, de sexe et de pathologie sous-jacente.

6.1 DESCRIPTION DES CAS DE LÉGIONELLOSE SPORADIQUE COMMUNAUTAIRE INCLUS

6.1.1. Caractéristiques des cas inclus

L'âge moyen des 546 cas inclus était de 57 ans [min-max : 18-93]. La moyenne d'âge était plus élevée pour les cas de sexe féminin (62,4 *vs* 55,5 ; $p < 0,01$).

Le sexe ratio homme/femme des cas inclus était de 3,6 : 428 hommes et 118 femmes ont été inclus dans l'étude.

La répartition des cas par catégorie de pathologie sous-jacente était la suivante :

- Catégorie 1 : 388 cas (71 %)
- Catégorie 2 : 123 cas (22,5 %)
- Catégorie 3 : 35 cas (6,5 %)

Les pathologies sous-jacentes les plus fréquemment retrouvées pour les cas des catégories 2 étaient : pathologie pulmonaire chronique (61 cas), diabète (54 cas), pathologie rénale chronique (12 cas). Pour les cas de catégorie 3, la corticothérapie haute dose (> 5 mg/kg/jour) (15 cas) et une pathologie maligne (7 cas) étaient les plus fréquemment cités.

Tableau 2. Caractéristiques des 546 cas inclus dans l'analyse. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

	N	Age moyen [min – max]	Sexe ratio Homme/Femme
Catégorie 1	388	53,4 [18-93]	3,7
Catégorie 2	123	66,9 [28-93]	4,3
Catégorie 3	35	61,9 [30-90]	1,9

L'information sur l'évolution de la maladie, au moment de l'interrogatoire des cas (ou d'un proche), montraient que 306 cas (56 %) étaient considérés comme guéris, 221 (40,5 %) étaient encore malades et 19 (3,5 %) étaient décédés.

Le diagnostic reposait sur la détection des antigènes solubles urinaires pour 510 cas (93,4 %). Une culture positive de prélèvement respiratoire était obtenue pour 73 cas (13,4 %) et une séroconversion pour 61 (11,2 %). Un seul cas était diagnostiqué uniquement par immunofluorescence directe.

L'espèce et le sérotype étaient déterminés pour 531 cas (97,3 %) et *Legionella pneumophila* sérotype 1 représentait 94,5 % de l'ensemble des cas.

6.1.2 Comparaison des caractéristiques des cas inclus avec les données de la déclaration obligatoire

Les 1 155 cas sporadiques communautaires, recensés par la DO sur la même période d'étude et non inclus dans l'analyse, avaient les caractéristiques suivantes : sexe ratio de 2,8 (contre 3,6 pour les cas inclus ; différence non significative) et âge moyen de 59,5 ans (médiane : 59 ans) contre 57 ans pour les cas inclus ($p < 0,05$).

L'évolution était renseignée pour 97,8 % des cas de la DO non inclus et 11,4 % étaient décédés (contre 3,5 % des cas inclus ; $p < 0,001$).

6.1.3 Caractéristiques des déclarations

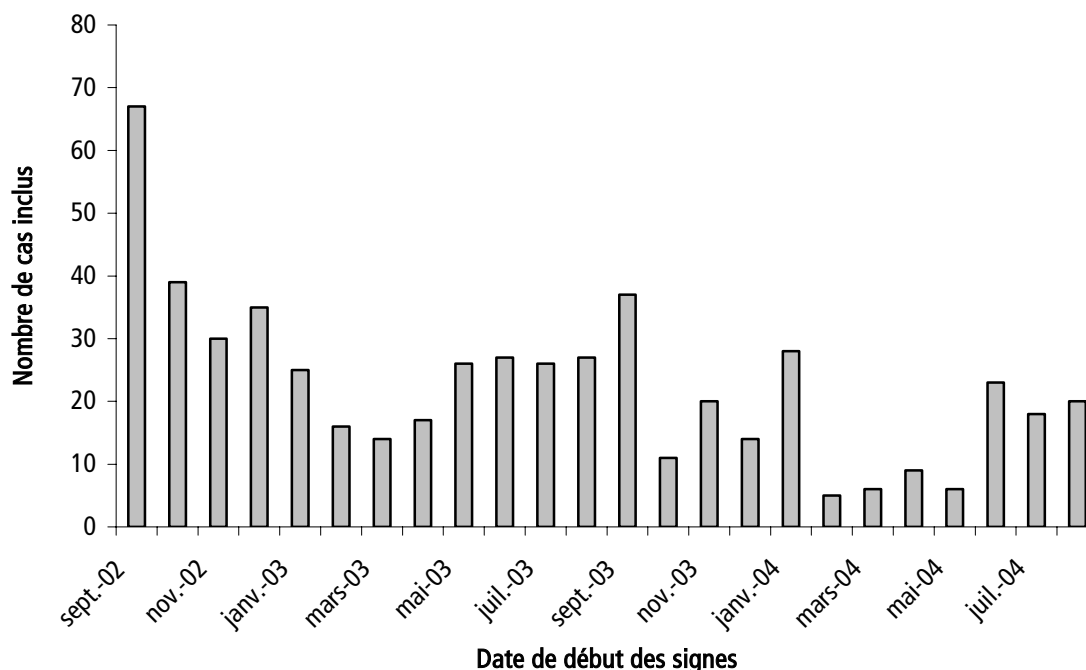
Les déclarations ont été faites par toutes les régions françaises métropolitaines, sauf la Corse (tableau 3), et un cas a été déclaré dans le département d'outre-mer de Guadeloupe.

Tableau 3. Répartition des cas inclus par région de domicile. Etude cas-témoin sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

Région	Nombre de cas (%)
Alsace	19 (3,5 %)
Aquitaine	21 (3,8 %)
Auvergne	4 (0,7 %)
Basse Normandie	11 (2,0 %)
Bourgogne	23 (4,2 %)
Bretagne	18 (3,3 %)
Centre	11 (2,0 %)
Champagne-Ardenne	14 (2,6 %)
Corse	0 (0 %)
Franche-Comté	17 (3,1 %)
Haute-Normandie	10 (1,8 %)
Ile-de-France	54 (9,9 %)
Languedoc-Roussillon	22 (4,0 %)
Limousin	6 (1,1 %)
Lorraine	44 (8,1 %)
Midi-Pyrénées	18 (3,3 %)
Nord-Pas-de-Calais	32 (5,9 %)
Provence-Alpes-Côte d'Azur	53 (9,7 %)
Pays de la Loire	19 (3,5 %)
Picardie	9 (1,6 %)
Poitou-Charentes	7 (1,3 %)
Rhône-Alpes	133 (24,4 %)
DOM (Guadeloupe)	1 (0,2 %)
Total	546 (100 %)

La répartition des cas inclus, par mois de début des signes, est représentée figure 1.

Figure 1. Distribution des cas inclus selon la date de début des signes. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.



6.2 ÉTUDE CAS-TÉMOINS

L'analyse cas-témoin a porté sur 546 paires appariées. Les critères d'appariement étaient vérifiés pour le sexe et les catégories de pathologies sous-jacentes, et il n'y avait pas de différence d'âge entre les deux groupes "cas" et "témoin" (57,0 *vs* 57,4 ans respectivement ; $p = 0,69$).

6.2.1. Analyse univariée

Les variables présentées dans les tableaux suivants sont celles associées à la maladie avec un $p < 0,2$.

6.2.1.1. Facteurs liés à l'hôte

Exposition au tabac

Le fait d'être fumeur était fortement associé à la survenue de la légionellose. Trois cent trente cas et 117 témoins déclaraient être fumeurs au moment de l'interrogatoire (OR apparié = 8,4 ; IC95% : 5,7-12,3 ; $p < 0,01$).

La description des cas et témoins selon leur statut "tabagique" est présentée dans le tableau 4.

Tableau 4. Statut tabagique des cas et témoins. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

Statut tabagique	Cas	Témoins	OR apparié (IC 95 %)	p
Non fumeur	108	212	référence	-
Ancien fumeur				
- Durée ≤ 20 ans	38	129	0,64 (0,38-1,08)	0,09
- Durée > 20 ans	46	83	1,14 (0,67-1,93)	0,64
Fumeur actuel				
- 1-20 cig/j - durée ≤ 20 ans	72	32	7,29 (3,71-14,31)	< 0,001
- >20 cig/j - durée ≤ 20 ans	25	8	15,73 (5,34-46,37)	< 0,001
- 1-20 cig/j - durée > 20 ans	123	63	4,98 (2,98-8,33)	< 0,001
- >20 cig/j - durée > 20 ans	67	10	18,83 (7,75-45,72)	< 0,001
Information manquante	67	9		

Statistique globale : test de Wald ; $p < 0,001$

Exposition à l'alcool

Parmi les cas, 104 (19 %) étaient non buveurs, 317 (58 %) buveurs modérés, et 103 (19 %) buveurs excessifs.
 Parmi les témoins, 63 (12%) étaient non buveurs, 414 (76 %) buveurs modérés et 66 (12 %) buveurs excessifs.
 Les réponses ne permettaient pas de classer 22 (4 %) cas et 3 (< 1 %) témoins.

Tableau 5. Consommation d'alcool des cas et témoins. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

Consommation d'alcool	Cas	Témoins	OR apparié (IC 95 %)	p
Non consommateur/consommateur modéré	421	477	référence	-
Consommateur excessif	103	66	1,83 (1,28-2,61)	< 0,001
Information manquante	22	3		

6.2.1.2 Facteurs liés aux activités individuelles

Les activités individuelles associées à la survenue de la légionellose sont regroupées dans le tableau 6. La catégorie socioprofessionnelle (en 7 classes) était globalement associée à la survenue de la légionellose ($p < 0,001$). Le voyage, notamment dans un hôtel (en France ou à l'étranger), ainsi que le fait de faire sa toilette exclusivement au lavabo, étaient fortement liés à la survenue de la légionellose, contrairement aux autres variables individuelles qui étaient associées négativement à la maladie.

Tableau 6. Activités individuelles des cas et témoins. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

Activités	Cas	Témoins	OR apparié (IC 95 %)	p
Notion de voyage				
- Pas de voyage	368	456	référence	-
- Séjour dans un hôtel	85	22	5,40 (3,16-9,22)	< 0,001
- Séjour autre	91	67	1,89 (1,28-2,78)	< 0,01
Activités aquatiques (oui/non)	32	56	0,52 (0,32-0,84)	< 0,01
Activités extérieures (oui/non)	148	233	0,49 (0,37-0,65)	< 0,001
Pulvérisation de plantes intérieures (oui/non)	13	51	0,22 (0,11-0,43)	< 0,001
Utilisation d'eau sous pression (oui/non)	19	60	0,27 (0,15-0,49)	< 0,001
Lavage de voiture (oui/non)	60	117	0,46 (0,32-0,65)	< 0,001
Nombre de bains au cours de la période d'exposition				
- 0	437	423	référence	-
- 1-3	43	69	0,59 (0,39-0,90)	0,01
- 4-9	15	27	0,57 (0,30-1,07)	0,08
- 10 et +	23	20	1,18 (0,64-2,20)	0,59
Nombre de douches au cours de la période d'exposition				
- 0	97	67	référence	-
- 1-3	82	86	0,65 (0,41-1,02)	0,06
- 4-9	102	112	0,60 (0,38-0,93)	0,02
- 10 et +	226	279	0,51 (0,34-0,76)	< 0,001
Toilette au lavabo uniquement	59	35	1,96 (1,21-3,17)	< 0,01

6.2.1.3 Facteurs liés à l'environnement

Les facteurs liés à l'environnement et à l'habitat des individus, et associés à la survenue de la maladie, sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Facteurs liés à l'environnement des cas et des témoins. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

Conditions environnementales	Cas	Témoins	OR apparié (IC 95 %)	p
Habitat				
- Individuel	322	384	référence	
- Collectif	219	160	2,54 (1,75-3,68)	< 0,001
Production d'eau chaude individuelle (vs collective)	447	478	0,53 (0,35-0,82)	< 0,01
Propriétaire de son logement (vs locataire)	312	431	0,34 (0,25-0,46)	< 0,001
Lieu de résidence				
- Centre ville	198	165	référence	-
- Campagne	168	177	0,72 (0,49-1,07)	0,11
- Périphérie ville	168	203	0,65 (0,48-0,89)	< 0,01
Travaux de voirie à proximité du domicile (oui/non)	80	132	0,57 (0,40-0,81)	< 0,01

6.2.2. Analyse multivariée

Les analyses multivariées ont été ajustées sur les catégories socioprofessionnelles.

Au total, 416 paires ont été incluses dans l'analyse multivariée. Le modèle final est présenté dans le tableau 8. Les risques attribuables sont regroupés dans le tableau 9.

Tableau 8. Analyse multivariée. Modèle final (416 paires)*. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

	OR apparié (IC 95 %)	p
Tabac		
Non fumeur	référence	-
Ancien fumeur		
- Durée ≤ 20 ans	0,65 (0,32-1,30)	0,22
- Durée > 20 ans	1,25 (0,61-2,54)	0,54
Fumeur actuel		
- 1-20 cig/j - durée ≤ 20 ans	10,03 (4,00-25,18)	< 0,001
- 20 cig/j - durée ≤ 20 ans	17,91 (4,39-73,09)	< 0,001
- 1-20 cig/j - durée > 20 ans	5,64 (2,88-11,07)	< 0,001
- > 20 cig/j - durée > 20 ans	25,23 (7,72-82,40)	< 0,001
Notion de voyage		
- Pas de voyage	référence	-
- Hôtel	6,10 (2,62-14,21)	< 0,001
- Autre	2,95 (1,54-5,67)	< 0,01
Toilette au lavabo	3,48 (1,57-7,72)	< 0,01
Propriétaire de son logement	0,50 (0,30-0,84)	< 0,01
Activité de jardinage	0,35 (0,21-0,58)	< 0,001
Pulvérisation plantes intérieures	0,07 (0,02-0,28)	< 0,001
Utilisation d'eau sous pression	0,36 (0,14-0,91)	0,03

* Le modèle final est ajusté sur les catégories socioprofessionnelles.

Tableau 9. Risque attribuable (RA) pour les variables significativement associées à la légionellose. Etude cas-témoins sur les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire, France, septembre 2002-septembre 2004.

	OR apparié	Taux d'exposition parmi les témoins (%)	RA % (IC 95 %)
Tabac			
Ancien fumeur			
Durée > 20 ans	1,25	15,2	3,7 (0-19,0)
Fumeur actuel			
- 1-20 cig/j - durée ≤ 20 ans	10,03	5,9	34,6 (15,0 - 58,6)
- 20 cig/j - durée ≤ 20 ans	17,91	1,5	19,9 (4,7 - 51,4)
- 1-20 cig/j - durée > 20 ans	5,64	11,5	34,9 (17,8 - 53,7)
- > 20 cig/j - durée > 20 ans	25,23	1,8	30,7 (11,0 - 59,9)
Notion de voyage			
- Hôtel	6,10	4,0	17,0 (6,1 - 34,7)
- Autre	2,95	12,3	19,3 (6,2 - 36,4)
Toilette au lavabo	3,48	6,4	13,7 (3,5 - 30,1)

7. Discussion

Cette étude est la première réalisée en France sur les facteurs associés à la survenue de la légionellose sporadique communautaire.

Les résultats font état d'une part, d'une relation forte entre le statut tabagique et la survenue de la légionellose, et d'autre part, d'une association entre la légionellose et l'exposition liée au voyage, plus particulièrement dans un hôtel au cours de la période d'exposition, et le fait de faire sa toilette exclusivement au lavabo.

Les autres variables apparaissent comme étant des facteurs associés négativement à la survenue de la légionellose (ne favorisant pas la survenue de la maladie).

La consommation d'alcool n'est pas associée à la survenue de la légionellose en analyse multivariée.

Les résultats de cette étude confirment les conclusions de plusieurs analyses qui faisaient état du rôle du tabac dans la survenue de la légionellose sporadique communautaire [29,47,48] et ont permis la mise en évidence d'un risque plus important pour les fumeurs actuels, et, d'autant plus que leur consommation est importante. La durée d'exposition ne semble pas, en effet, déterminante dans la survenue de la légionellose, comme en témoigne le fait que le risque n'est pas différent entre les non fumeurs et les anciens fumeurs, quelle que soit la durée de leur exposition. Cet effet "dose-réponse" n'avait pas été documenté à ce jour pour la légionellose sporadique communautaire, mais uniquement au cours d'une épidémie [11] ou pour d'autres pathologies infectieuses [52,53,56,57]. Les résultats de notre étude confirment donc l'importance de l'exposition au tabac dans la survenue de la maladie, comme en témoignent également les estimations de risque attribuable, même si la causalité entre l'exposition au tabac et la survenue de la légionellose ne peut être retenue. Ce résultat est compatible avec l'ensemble des données de la littérature sur les mécanismes qui sous-tendent cette association. En effet, les mécanismes physiopathologiques liés au tabac et conduisant à une augmentation de la sensibilité aux infections respiratoires ont été identifiés, et impliquent notamment une diminution du nombre de cils de la paroi laryngée et une altération de leur activité pouvant favoriser la persistance des germes [58]. Parallèlement, on note une altération de la clairance mucociliaire [59] et une augmentation de l'adhésion bactérienne [60]. La fumée de cigarette perturberait également les médiateurs impliqués dans la défense contre les bactéries [61].

Une des premières études cas-témoins avait identifié la consommation d'alcool comme étant un facteur de risque lié à la légionellose sporadique communautaire [48]. La consommation d'alcool avait été définie comme la consommation d'au moins trois verres d'alcool par jour (indépendamment du sexe). Depuis, et même si les définitions de cas utilisées diffèrent d'une étude à l'autre, les analyses sur les cas sporadiques communautaires ou lors des investigations réalisées au cours d'épidémies n'ont pas démontré de lien entre la consommation d'alcool et la survenue de la légionellose [4,11,47,62]. Les données de notre étude vont donc dans le sens de ces dernières analyses. Cependant, des études prospectives ont montré le rôle potentiel de l'alcool dans la survenue de pneumopathies communautaires [63-65]. Aussi, il conviendrait d'étudier plus en détail les mécanismes physiopathologiques pouvant expliquer les différences observées et l'impact de l'alcool sur les capacités des légionelles à se multiplier, notamment dans les macrophages [66].

Un des résultats importants de cette étude est le lien significatif qui a été identifié entre la légionellose et la notion de voyage. Ce résultat avait déjà été suggéré [29] et documenté [47,48] dans d'autres analyses concernant les cas sporadiques communautaires, mais il n'avait pas été fait de distinction entre les différents types de lieux d'hébergement. Les résultats de cette étude permettent de mettre en évidence que la fréquentation d'un hôtel, au cours des 10 jours précédant l'apparition des symptômes, est significativement associée à la légionellose et l'OR associé est plus élevé que lorsque l'exposition concerne un autre type d'établissement. Cependant, le risque attribuable à ces deux expositions est similaire, compte tenu des fréquences d'exposition. Plusieurs études étudiant la colonisation des réseaux d'eau chaude ont montré que la proportion d'établissements de tourisme (hôtels) colonisés était importante [54,55] et plus élevée que la proportion concernant les domiciles. De même, les données du réseau européen (EWGLI) témoignent d'une proportion importante d'établissements de tourisme (dont hôtels) pour lesquels les investigations faisaient état d'une contamination supérieure à 1000 UFC/l (Unité formant colonie par litre) [67]. L'ensemble de ces données suggèrent donc que l'exposition dans les hôtels est particulièrement importante et vont dans le sens des résultats de notre étude. Cependant, une étude récente a analysé le niveau de contamination des réseaux d'eau chaude au domicile de 44 patients atteints de légionellose et qui avaient voyagé au cours des 10 jours précédant l'apparition des symptômes (ou pour lesquels le domicile était inhabité) [68]. Ces résultats ont été comparés

à ceux obtenus au domicile de 44 patients atteints de légionellose, mais qui n'avaient pas voyagé au cours des 10 jours précédant l'apparition des symptômes (ou pour lesquels le domicile était occupé). Bien que non significatifs, les résultats montrent que la proportion de domiciles « contaminés » est plus importante chez les voyageurs que chez les non voyageurs. Cela suggère que la survenue de la légionellose, chez les personnes ayant voyagé au cours de la période d'incubation, pourrait être due à une exposition au domicile au retour du voyage. Le questionnaire de notre étude ne permettait pas de déterminer la chronologie du voyage par rapport à la période d'incubation. Il serait donc particulièrement intéressant de pouvoir documenter ces événements dans le temps. Cela permettrait de déterminer si le risque est lié au voyage lui-même (et au niveau d'exposition élevé dans les établissements fréquentés) ou à l'exposition au domicile au retour du voyage lorsque le domicile est resté inhabité (la stagnation de l'eau pouvant favoriser le développement des bactéries).

Le dernier facteur identifié à risque, pour la survenue de la légionellose, est le fait de faire sa toilette au lavabo uniquement. La légionellose est une pathologie qui touche principalement les personnes fragilisées et il est probable que cette variable caractérise une population particulière plus qu'une exposition réellement à risque. En effet, les cas ne faisant leur toilette qu'au lavabo étaient plus âgés (moyenne = 68,9 ans *vs* 55,3 ans ; $p < 0,01$) et plus souvent en catégorie 2 (42,4 %) et 3 (11,9 %) que les autres cas inclus ($p < 0,01$), ce qui suggère que ces personnes constituent une sous-population particulièrement à risque vis-à-vis de la légionellose. Par ailleurs, l'exposition lors de la toilette au lavabo ne peut, en l'état actuel des connaissances, être considérée à risque, compte tenu de la faible capacité d'aérosolisation des systèmes. Enfin, la littérature est très pauvre sur le sujet et les rares cas communautaires décrits concernaient à chaque fois des sujets immunodéprimés [69,70].

Le fait d'être propriétaire de son logement, d'avoir des activités de jardinage, d'utiliser de l'eau sous pression ou pour pulvériser les plantes intérieures sont associés négativement (odds ratio significativement inférieurs à 1) à la survenue de la légionellose. De la même manière que pour la variable concernant la toilette au lavabo, on peut faire l'hypothèse que ces variables permettent de définir une population particulière dont le risque vis-à-vis de la légionellose est moindre. Les activités de jardinage pouvant, par exemple, témoigner de l'état de santé et d'autonomie des personnes. Une étude sur les caractéristiques des logements liés à la contamination des réseaux d'eau chaude sanitaire au domicile montraient que les installations de plus de 10 ans favorisaient la colonisation [71]. Les données de notre analyse montrent que l'installation du chauffage de l'eau sanitaire est moins ancienne pour les propriétaires que pour les locataires (11,6 ans *vs* 12,5 ans ; non significatif). Cependant, il conviendrait de réaliser des études complémentaires pour documenter plus précisément les caractéristiques des installations d'eau chaude sanitaire et les niveaux de contamination par les légionelles afin de pouvoir étayer cette hypothèse. En parallèle, il est nécessaire de développer des réseaux de distribution d'eau limitant les capacités de prolifération des légionelles (maîtrise de la température de production d'eau chaude, minimisation des stagnations...) et de définir des recommandations simples permettant à l'échelle individuelle de limiter les risques d'exposition.

L'étude qui a été réalisée a permis de préciser certains facteurs de risque déjà connus (tabac, voyage) et de confirmer l'absence d'association entre la survenue de la légionellose et la consommation d'alcool. Malgré les limites de l'étude, qui seront discutées plus loin, les résultats obtenus peuvent être considérés comme valides, compte tenu de la force des associations identifiées, de la plausibilité biologique pour certaines d'entre elles (tabac notamment) et de la concordance des résultats obtenus avec les données de la littérature.

Le nombre de cas inclus est important et représente, à ce jour et à notre connaissance, la plus importante série pour une étude cas-témoins sur la légionellose concernant des cas sporadiques communautaires. De plus, l'étude a été réalisée sur deux années entières, ce qui limite les biais potentiellement liés à la saisonnalité de la maladie. Enfin, le fait que l'étude ait été réalisée sur une période de deux ans, au cours de laquelle ne sont pas intervenus de changements majeurs dans le contrôle et la surveillance de la légionellose, limite également les biais potentiels. Le biais de mémorisation, toujours possible lors de la réalisation d'études cas-témoins, a été limité dans cette étude par l'implication très importante des Ddass et leur très grande réactivité dans la transmission des informations. Les données de la DO montrent, en effet, que le délai entre la date de début des signes et le signalement à la Ddass a été divisé par 3 entre 1998 et 2002 (29 jours *vs* 11 jours respectivement). Sur la période de l'étude, ce délai était stable (8 jours en 2004). La part importante des sujets inclus, par rapport à l'ensemble des cas sporadiques communautaires survenus sur la période, témoigne également de la mobilisation des Ddass.

Comme évoqué précédemment, plusieurs limites méthodologiques doivent être mentionnées.

Tout d'abord, les résultats de l'étude ne peuvent pas être extrapolés à l'ensemble des cas de légionellose sporadique communautaire survenant en France. D'une part, la DO, à partir de laquelle les cas ont été identifiés, n'est pas

exhaustive. Plusieurs analyses réalisées en France métropolitaine montrent une amélioration du système de surveillance [50,51], mais un nombre important de cas échappe encore au signalement. Les patients atteints de légionellose et ne donnant pas lieu à une DO peuvent avoir des caractéristiques particulières rendant inopportune toute extrapolation des résultats obtenus à cette population. D'autre part, les cas inclus dans l'analyse étaient différents des cas non inclus, en terme d'âge et d'évolution (les cas inclus étaient plus jeunes et la létalité des cas inclus était plus faible). Il est ainsi probable que les cas ayant été inclus soient les cas les moins sévèrement atteints et donc, plus facilement interrogeables.

Une des limites rencontrées tient aux critères d'appariement qui ont été retenus. En effet, les cas et témoins étaient appariés selon leur catégorie de pathologie sous-jacente. Trois catégories avaient été retenues pour tenir compte des facteurs de risque déjà identifiés d'acquisition de la maladie. Les catégories 1 et 3 étaient homogènes en termes de caractéristiques de population (pathologie 1 : pas de pathologie sous-jacente / catégorie 3 : patients immunodéprimés). Par contre, les cas et témoins recrutés et appariés en catégorie 2 pouvaient avoir des profils très différents. Cette catégorie a été créée pour rassembler l'ensemble des individus présentant une pathologie chronique, dont le lien avec la survenue de la légionellose est démontré [21]. Des études complémentaires seraient nécessaires pour mieux caractériser ces facteurs de risque et déterminer leur part dans l'acquisition de la maladie, afin de mieux prendre en compte les caractéristiques individuelles dans ce genre d'analyse. Par exemple, l'exposition aux anti-TNF (TNF pour Tumor necrosis factor, médicaments utilisés pour le traitement de maladies chroniques telles que la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde) n'était pas documentée dans notre étude, alors qu'il a depuis été montré que ces médicaments pouvaient être associés à une augmentation du risque de survenue de la légionellose [72].

Notons enfin que cette étude avait un caractère exploratoire. Ainsi, des facteurs de confusion ont pu ne pas être pris en compte dans cette analyse. Le caractère exploratoire de l'analyse a également pour conséquence de tester un nombre très important de variables et, dans ce cas, le risque global de conclure à tort augmente. Cela pourrait être le cas pour les variables caractérisant l'autonomie ou la dépendance des personnes. Comme on l'a vu précédemment, il n'existe pas, dans ce cas, d'explication rationnelle permettant de conclure à la relation entre l'exposition et la maladie. Par exemple, les niveaux de contamination des réseaux d'eau chaude sanitaire en lien avec la description précise de l'utilisation de l'eau (lors de voyages par exemple), les caractéristiques individuelles des cas présentant des pathologies chroniques ou le niveau d'autonomie pourraient faire l'objet de compléments d'analyse, afin de préciser les associations qui ont été documentées.

8. Conclusion

Les résultats de cette étude permettent d'améliorer les connaissances générales sur cette pathologie dont la description est relativement récente. L'association entre le tabac et la légionellose a été précisée et il convient que tout patient présentant les signes cliniques compatibles avec la légionellose, et dont le statut tabagique est connu et identifié à risque, puisse bénéficier d'une antigénurie urinaire, afin de confirmer ou non la légionellose. De la même manière, il faut que les personnes ayant effectué un voyage, dans les 10 jours qui précèdent la date de début de symptômes évocateurs, puissent bénéficier de ce diagnostic rapide.

Dans un objectif de réduction de l'incidence de la légionellose, l'identification de facteurs de risque d'acquisition de la légionellose et la mise en place de mesures de prévention en direction des personnes identifiées à risque ne constituent qu'une des étapes. Le travail multidisciplinaire doit également s'attacher à mieux identifier les sources émettrices d'aérosols potentiellement contaminés, à promouvoir la conception de réseaux d'eau correctement dimensionnés et leur bonne gestion, à mettre à disposition des procédés validés permettant de limiter le développement des légionelles dans ces milieux et de former l'ensemble des acteurs aux actions permettant de réduire les contaminations des installations, et enfin, à améliorer la prise en charge des patients pour limiter la létalité et les séquelles.

Un important travail a été fait par les pouvoirs publics, notamment suite à l'épidémie survenue dans le nord de la France en 2003-2004 [4]. Ainsi, le renforcement de la prévention des légionelloses fait partie des actions prioritaires du Plan national santé environnement (PNSE) 2004-2008.

Ce plan comprend un ensemble d'objectifs portant respectivement sur la gestion des risques, l'investigation et la surveillance épidémiologique, la réalisation d'études et de recherches pour renforcer l'identification des dangers, l'estimation des risques et leur prévention. Ces objectifs, relevant d'approches pluridisciplinaires et pluri-organismes, sont regroupés au sein de l'Action concertée légionelle (ACL) à laquelle participe l'ensemble des agences sanitaires et ministères impliqués par la légionellose (volet santé et volet environnement). Trois actions composent l'ACL : deux

d'entre elles sont relatives à des études et expertises sur la maîtrise des réservoirs (pilotee par l'Institut national de l'environnement industriel et des risques-INERIS), et la surveillance épidémiologique (pilotee par l'InVS). La troisième action correspond à la mise en place de recherches pour une amélioration des connaissances sur les dangers et les risques sanitaires liés à la présence de légionelles dans les milieux.

L'amélioration de la prise en charge des patients est également un point important qui permettra de diminuer la létalité encore élevée de cette maladie. Pour répondre à certaines questions sur les facteurs de risque associés à la létalité de la maladie, une étude prospective est en cours au niveau national, associant le CNRL, la Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF), des pneumologues et des réanimateurs (au travers de leurs sociétés savantes respectives), les hospices civils de Lyon et l'InVS.

L'ensemble de ces travaux permettront, à terme, d'améliorer la maîtrise des réservoirs et des sources de diffusion des légionelles, l'identification des populations les plus à risque et la prise en charge des malades.

Références bibliographiques

1. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W *et al.* Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977; 297(22):1189-97.
2. Addiss DG, Davis JP, LaVenture M, Wand PJ, Hutchinson MA, McKinney RM. Community-acquired Legionnaires' disease associated with a cooling tower: evidence for longer-distance transport of *Legionella pneumophila*. *Am J Epidemiol* 1989; 130(3):557-68.
3. Brieland JK, Fantone JC, Remick DG, LeGendre M, McClain M, Engleberg NC. The role of *Legionella pneumophila*-infected *Hartmannella vermiformis* as an infectious particle in a murine model of Legionnaire's disease. *Infect Immun* 1997; 65(12):5330-33.
4. Nguyen TM, Illef D, Jarraud S *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):102-11.
5. Sabria M, Alvarez J, Dominguez A *et al.* A community outbreak of Legionnaires' disease: evidence of a cooling tower as the source. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(7):642-7.
6. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997; 337(10):682-7.
7. Kociuba KR, Buist M, Munro R, Lee A, Cleland B. Legionnaires' disease outbreak in south western Sydney, 1992. Clinical aspects. *Med J Aust* 1994; 160(5):274-7.
8. Oren I, Zuckerman T, Avivi I, Finkelstein R, Yigla M, Rowe JM. Nosocomial outbreak of *Legionella pneumophila* serogroup 3 pneumonia in a new bone marrow transplant unit: evaluation, treatment and control. *Bone Marrow Transplant* 2002; 30(3):175-9.
9. Gilles C. Pratiques des Ddass devant un cas isolé de légionellose non nosocomiale et non thermale en 2002. Institut de veille sanitaire, editor. 2006.
10. De Schrijver K, Dirven K, Van Bouwel K *et al.* An outbreak of Legionnaire's disease among visitors to a fair in Belgium in 1999. *Public Health* 2003; 117(2):117-24.
11. Greig JE, Carnie JA, Tallis GF *et al.* An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Med J Aust* 2004; 180(11):566-72.
12. Dubois J, St-Pierre C. Comparative in vitro activity and post-antibiotic effect of gemifloxacin against *Legionella* spp. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000 Apr;45 Suppl 1:41-6 2000; 45:Suppl 1:41-6.
13. Roig J, Rello J. Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51(5):1119-29.
14. Plouffe JF, Herbert MT, File TM, Jr. *et al.* Ofloxacin versus standard therapy in treatment of community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Pneumonia Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40(5):1175-9.
15. Plouffe JF, Breiman RF, Fields BS *et al.* Azithromycin in the treatment of *Legionella* pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2003; 37(11):1475-80.
16. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N *et al.* Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *Chest* 2004; 125(6):2135-9.
17. Chidiac C, Bru JP, Safran JC. Clinical Aspect of *Legionella pneumoniae*: a retrospective study assessing the efficacy and safety of levofloxacin monotherapy in 13 patients. *J Antimicrob Chemother* 2005; 47(5 (Suppl)):45.
18. Blazquez Garrido RM, Espinosa Parra FJ, Alemany FL *et al.* Antimicrobial chemotherapy for legionnaires disease: levofloxacin versus macrolides. *Clin Infect Dis* 2005; 40(6):800-6.
19. Fang GD, Fine M, Orloff J *et al.* New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy. A prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine (Baltimore)* 1990; 69(5):307-16.
20. Marrie TJ. Community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 1994; 18(4):501-13.
21. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF. Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 1994; 154(21):2417-22.
22. Campese C, Che D, Maine C, Declut B. Les légionelloses déclarées en France en 2002. *Bull.Epidemiol.Hebd* 2003;153-5.
23. Muder RR, Yu VL, Fang GD. Community-acquired Legionnaires' disease. *Semin Respir Infect* 1989; 4(1):32-39.
24. Lettinga KD, Verbon A, Weverling GJ *et al.* Legionnaires' disease at a Dutch flower show: prognostic factors and impact of therapy. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(12):1448-54.
25. Che D, Declut B, Campese C, Desenclos JC. Sporadic cases of community acquired legionnaires' disease: an ecological study to identify new sources of contamination. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(6):466-9.
26. Fraser DW. Potable water as a source for legionellosis. *Environ Health Perspect* 1985; 62:337-41.

27. 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):1215-7.
28. 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):151-5.
29. Straus WL, Plouffe JF, File TM, Jr. *et al.* Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Ohio legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med* 1996; 156(15):1685-92.
30. Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS *et al.* Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet* 1996; 347(9000):494-9.
31. Benkel DH, McClure EM, Woolard D *et al.* Outbreak of Legionnaires' disease associated with a display whirlpool spa. *Int J Epidemiol* 2000; 29(6):1092-8.
32. Decludt B, Guillotin L, Van GB *et al.* Epidemic cluster of legionnaires disease in Paris, June 1998. *Euro Surveill* 1999; 4(11):115-8.
33. Dondero TJ, Jr., Rendtorff RC, Mallison GF *et al.* An outbreak of Legionnaires' disease associated with a contaminated air-conditioning cooling tower. *N Engl J Med* 1980; 302(7):365-70.
34. Garbe PL, Davis BJ, Weisfeld JS *et al.* Nosocomial Legionnaires' disease. Epidemiologic demonstration of cooling towers as a source. *JAMA* 1985; 254(4):521-4.
35. Arnow PM, Chou T, Weil D, Shapiro EN, Kretzschmar C. Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. *J Infect Dis* 1982; 146(4):460-7.
36. Mastro TD, Fields BS, Breiman RF, Campbell J, Plikaytis BD, Spika JS. Nosocomial Legionnaires' disease and use of medication nebulizers. *J Infect Dis* 1991; 163(3):667-71.
37. Muraca PW, Stout JE, Yu VL, Yee YC. Legionnaires' disease in the work environment: implications for environmental health. *Am Ind Hyg Assoc J* 1988; 49(11):584-90.
38. Allen KW, Prempeh H, Osman MS. Legionella pneumonia from a novel industrial aerosol. *Commun Dis Public Health* 1999; 2(4):294-6.
39. Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, Shelton BG, Hopkins RS, Daikos GL. Outbreak of Legionnaire's disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* 1993; 138(8):555-62.
40. O'connor BA, Carman J, Eckert K, Tucker G, Givney R, Cameron S. Does using potting mix make you sick? Results from a Legionella longbeachae case-control study in South Australia. *Epidemiol Infect* 2006;1-6.
41. Legionnaires' disease associated with potting soil--California, Oregon, and Washington, May-June 2000. *Canada Communicable Disease Report* 2000; 2000 Nov 15;26(22):189-92.
42. Schlossberg D, Bonoan J. Legionella and immunosuppression. *Semin Respir Infect* 1998; 13(2):128-31.
43. England AC, III, Fraser DW. Sporadic and epidemic nosocomial legionellosis in the United States. Epidemiologic features. *Am J Med* 1981; 70(3):707-11.
44. 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):164-70.
45. Breiman RF, Butler JC. Legionnaires' disease: clinical, epidemiological, and public health perspectives. *Semin Respir Infect* 1998; 13(2):84-9.
46. Campese C, Jarraud S, Bitar D, Maine C, Che D. Les légionelloses survenues en France en 2004. *Bull Epidemiol Hebd* 2005;(26):129-32.
47. den Boer JW, Nijhof J, Friesema I. Risk factors for sporadic community-acquired Legionnaires' disease. A 3-year national case-control study. *Public Health* 2006; 120(6):566-71.
48. Storch G, Baine WB, Fraser DW *et al.* Sporadic community-acquired Legionnaires' disease in the United States. A case-control study. *Ann Intern Med* 1979; 90(4):596-600.
49. Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose. *Bull Epidemiol Hebd* 1997; (20-22):83-101.
50. Infuso A, Hubert B, Etienne J. Underreporting of legionnaires disease in France: the case for more active surveillance. *Euro Surveill* 1998; 3(5):48-50.
51. Nardone A, Decludt B, Jarraud S *et al.* Repeat capture-recapture studies as part of the evaluation of the surveillance of Legionnaires' disease in France. *Epidemiol Infect* 2003; 131(1):647-54.
52. Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzalez CA. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 1999; 13(2):349-55.
53. Almirall J, Gonzalez CA, Balanzo X, Bolibar I. Proportion of community-acquired pneumonia cases attributable to tobacco smoking. *Chest* 1999; 116(2):375-9.
54. Borella P, Montagna MT, Stampi S *et al.* Legionella contamination in hot water of Italian hotels. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71(10):5805-13.
55. Leoni E, De Luca G, Legnani PP, Sacchetti R, Stampi S, Zanetti F. Legionella waterline colonization: detection of Legionella species in domestic, hotel and hospital hot water systems. *J Appl Microbiol* 2005; 98(2):373-9.
56. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM *et al.* Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342(10):681-9.

57. Gajalakshmi V, Peto R, Kanaka TS, Jha P. Smoking and mortality from tuberculosis and other diseases in India: retrospective study of 43000 adult male deaths and 35000 controls. *Lancet* 2003; 362(9383):507-15.
58. Hirabayashi H, Koshii K, Uno K *et al.* Laryngeal epithelial changes on effects of smoking and drinking. *Auris Nasus Larynx* 1990; 17(2):105-14.
59. Stanley PJ, Wilson R, Greenstone MA, MacWilliam L, Cole PJ. Effect of cigarette smoking on nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Thorax* 1986; 41(7):519-23.
60. Piatti G, Gazzola T, Allegra L. Bacterial adherence in smokers and non-smokers. *Pharmacol Res* 1997; 36(6):481-4.
61. Matsunaga K, Klein TW, Friedman H, Yamamoto Y. Involvement of nicotinic acetylcholine receptors in suppression of antimicrobial activity and cytokine responses of alveolar macrophages to *Legionella pneumophila* infection by nicotine. *J Immunol* 2001; 167(11):6518-24.
62. Garcia-Fulgueiras A, Navarro C, Fenoll D *et al.* Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. *Emerg Infect Dis* 2003; 9(8):915-21.
63. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA *et al.* Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity, and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2):397-405.
64. Ruiz M, Ewig S, Torres A *et al.* Severe community-acquired pneumonia. Risk factors and follow-up epidemiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(3):923-9.
65. de Roux A, Cavalcanti M, Marcos MA *et al.* Impact of alcohol abuse in the etiology and severity of community-acquired pneumonia. *Chest* 2006; 129(5):1219-25.
66. Yamamoto Y, Klein TW, Friedman H. Differential effects of ethanol on permissive versus nonpermissive macrophages infected with *Legionella pneumophila*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203(3):323-7.
67. Ricketts KD, Slaymaker E, Verlander NQ, Joseph CA. What is the probability of successive cases of Legionnaires' disease occurring in European hotels? *Int J Epidemiol* 2006; 35(2):354-60.
68. Verhoef LP, Yzerman EP, Bruin JP, den Boer JW. Domestic exposure to legionellae for Dutch Legionnaires' disease patients. *Arch Environ Health* 2004; 59(11):597-603.
69. Chen YS, Lin WR, Liu YC *et al.* Residential water supply as a likely cause of community-acquired Legionnaires' disease in an immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21(10):706-9.
70. Tominaga M, Aoki Y, Haraguchi S *et al.* Legionnaires' disease associated with habitual drinking of hot spring water. *Intern Med* 2001; 40(10):1064-7.
71. Borella P, Montagna MT, Romano-Spica V *et al.* Legionella infection risk from domestic hot water. *Emerg Infect Dis* 2004; 10(3):457-64.
72. Tubach F, Ravaud P, Salmon-Ceron D *et al.* Emergence of *Legionella pneumophila* pneumonia in patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists. *Clin Infect Dis* 2006; 43(10):e95-100.

Annexe 1. Fiche de déclaration obligatoire de légionellose

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service Adresse Téléphone Télécopie Signature	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service Adresse Téléphone Télécopie	 Légionellose 12202*01
---	--	--

Important : cette maladie justifie une intervention urgente locale, nationale ou internationale. Vous devez la signaler par tout moyen approprié (téléphone, télécopie,...) au médecin inspecteur de la DDASS avant même confirmation par le CNR ou envoi de cette fiche.

Initiale du nom : Prénom : Sexe : ☐ M ☐ F Date de naissance (jj/mm/aaaa) :
 Code d'anonymat : (A établir par la DDASS) Date de la notification :

Code d'anonymat : (A établir par la DDASS) Date de la notification :

Sexe : ☐ M ☐ F Année de naissance : Code postal du domicile du patient :

Signes cliniques :

Date des 1^{ers} signes cliniques :
 Date d'hospitalisation (jj/mm/aaaa) :
 Pneumopathie confirmée radiologiquement : ☐ Oui ☐ Non
 Evolution : ☐ Guérison ☐ Encore malade ☐ Décès
 Si décès, date :

Légionellose

Critères de notification : Pneumopathie associée à au moins un des résultats suivants :
Cas confirmé :
 1. isolement de *Legionella* spp.
 2. augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un 2^{ème} titre minimum de 128
 3. immunofluorescence directe positive
 4. présence d'antigène soluble urinaire
Cas probable :
 5. titre d'anticorps élevé (≥ 256)

Confirmation du diagnostic :

	Pos	Neg	Non effectué
Culture	☐	☐	☐
Immunofluorescence directe	☐	☐	☐
Antigène soluble urinaire	☐	☐	☐

Sérologie	
1 ^{er} prélèvement	2 ^{ème} prélèvement
Date	Date
Titre 1 :	Titre 2 :
☐ En cours ☐ Non effectué	☐ En cours ☐ Non effectué

Espèce/sérogroupe : ☐ *L. pneumophila* sérogroupe 1 ☐ Autre espèce (préciser) :
☐ *L. pneumophila* autre sérogroupe (préciser) : ☐ En cours

Facteurs favorisants :

☐ Hémopathie ou cancer ☐ Corticothérapie ☐ Autres immunosuppresseurs
☐ Tabagisme ☐ Diabète ☐ Autres, préciser :

Exposition à risque (dans les 10 jours précédant les premiers signes de légionellose)

	Oui	Non	Période	Hôpital
Hôpital	☐	☐	du au	Service
Station thermale	☐	☐	du au	Lieu :
Maison de retraite	☐	☐	du au	Lieu :

Indiquer précisément les lieux (ville, pays) et types d'hébergements (adresse)
 (si besoin, détails sur une feuille jointe)

Hôtel, camping, voyage ☐ du au
 Piscine, jacuzzi.... ☐ Précisez :
 Lieu de travail ☐ Précisez (lieu, profession, secteur d'activités) :
 Autre exposition ☐ Précisez :

N.B. Si une enquête environnementale a eu lieu, merci de joindre une copie du rapport à cette fiche de notification

Notion de cas groupés (cas liés aux mêmes lieux d'exposition dans les 6 derniers mois)

☐ Oui ☐ Non, si oui, préciser :

Médecin ou biologiste déclarant (tampon) Nom : Hôpital/service Adresse Téléphone Signature	Si notification par un biologiste Nom du clinicien : Hôpital/service Adresse Téléphone	DDASS : signature et tampon
--	---	------------------------------------

Maladie à déclaration obligatoire (Art L 3113-1, R11-1, R11-2, R11-4, D11-1 du Code de la santé publique)
 Information individuelle des personnes - Droit d'accès et de rectification pendant 6 mois par le médecin déclarant (loi du 6 janvier 1978) - Centralisation des informations à l'Institut de veille sanitaire

Annexe 2. Questionnaire cas

NB : Le questionnaire témoin est identique mais ne comporte pas la partie sur les signes cliniques et le diagnostic microbiologique.

Institut de Veille Sanitaire - 12, rue du Val d'Osne - 94415 Saint-Maurice cedex

Tél : 01 41 79 68 90, fax : 01 41 79 67 69

QUESTIONNAIRE LEGIONELLOSE SPORADIQUE

CAS

Droit d'accès et de vérification par l'intermédiaire du médecin déclarant (loi du 06-01-1978)

Définition de cas:

toute personne ayant présenté une pneumopathie en France métropolitaine entre le 1/09/2002 et le 31/08/2004 associée à au moins un des critères biologiques suivants :

- Isolement de *Legionella* dans un prélèvement clinique
- Immunofluorescence directe positive
- Présence d'antigène soluble urinaire
- Augmentation du titre d'anticorps (x 4) avec une deuxième titre minimum de 128

Les cas possibles (titre sérologique unique élevé) et les cas nosocomiaux confirmés ou possibles sont exclus de l'étude.

SECTION 1 : INFORMATIONS PERSONNELLES

Numéro d'identification du cas : |____| |____| |____| |____| |____|

(numéro département de la DDASS+numéro d'inclusion par la DDASS, ex : 94006)

Numéro de la DO (à remplir par l'InVS) : |_____|

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance : |__| |__| |__| |__| |__| |__| Age |__| |__| ans Sexe : M ☐ F ☐

Adresse : _____

Ville : _____

Code postal : |__| |__| |__| |__| |__| - Arrondissement : _____

Numéro de téléphone |__| |__| |__| |__| |__| |__|

Cette page sera détachée et détruite après l'analyse de l'étude

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

SECTION 2 : INFORMATION GESTION ENQUETE

Numéro d'identification du cas : ____|____|____|____|____|

(numéro du département de la DDASS+numéro d'inclusion par la DDASS, ex : 94006)

Numéro de la DO (à remplir par l'InVS) : _____|

Date du questionnaire : ____|____|____|

Département de la DDASS qui effectue le questionnaire : ____|____|

Nom de l'enquêteur : _____

 professionnel de l'enquêteur ____|____|____|____|____|

Questionnaire complété : auprès : du cas ☐ du conjoint ☐
Autre ☐ _____

Hôpital déclarant : _____

Service : _____  du service : ____|____|____|____|____|

Médecin déclarant : _____

Date de déclaration : ____|____|____| **Date d'hospitalisation :** ____|____|____|

Médecin traitant : _____

Adresse du médecin traitant : _____

 du médecin traitant : ____|____|____|____|____|

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

SECTION 3 : SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

A compléter à partir de la DO et des informations complémentaires recueillies au moment de l'enquête

Date de début des signes : ____/____/____/

Date d'hospitalisation : ____/____/____/

Évolution (au moment de l'enquête) : Guéri ☐ Toujours hospitalisé ☐

Décédé ☐ Date du décès : ____/____/____/

Si sortie, date de sortie : ____/____/____/

Diagnostic biologique :

Culture ☐ Immunofluorescence directe ☐ Antigène soluble urinaire ☐ Séroconversion ☐

Si culture : Souche envoyée au CNR : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Espèce/sérogroupe : _____

Pour les facteurs de risque, le questionnaire doit porter sur les 10 jours précédant le début des signes du cas, c'est-à-dire

du ____/____/____/ **au** ____/____/____/

Cette période sera nommée période d'étude dans le reste du questionnaire et rappelée au cours du questionnaire

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** /___/___/___/ **au** /___/___/___/

SECTION 4 : TERRAIN

(à compléter avec le médecin traitant et le patient)

4.1 Êtes-vous affecté par une ces maladies chroniques :

	oui	non	ne sait pas
Diabète	☐	☐	☐
Maladie pulmonaire chronique (bronchite chronique, emphysème, BPCO,...)	☐	☐	☐
Maladie cardiaque grave ou une maladie vasculaire	☐	☐	☐
Si oui, laquelle _____			
Insuffisance rénale	☐	☐	☐
Dialyse	☐	☐	☐
Maladie du foie	☐	☐	☐
Si oui, laquelle _____			
Transplantation	☐	☐	☐
Si oui, laquelle _____			

4.2 Suivez-vous ou avez vous suivi un traitement de chimiothérapie:

Oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, année: |_|_|_|_|

pour quel type de cancer: _____

4.3 Êtes-vous affecté par une autre pathologie chronique :

Oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, laquelle _____

4.4 Au cours des 4 semaines (du /___/___/ au /___/___/) qui ont précédé le début de la légionellose, avez-vous pris des corticostéroïdes par voie orale ou intraveineuse ? (Prednisone, Dexamethasone, Decadron, Hydrocortisone, Cortisone, Beclaméthasone...) :

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, pour quel motif : _____

Quelle dose de corticoïdes par jour : _____

4.5 Effectuez-vous un traitement à base d'oxygène à domicile (oxygénothérapie)

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

4.6 Pendant la période, avez-vous reçu des traitements avec usage d'eau de type soins dentaires, physiothérapie, bain thérapeutique, thalassothérapie,....

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, lequel, où et dates ? _____

4.7 Fumez-vous de façon habituelle?

Oui ☐⇒ Combien fumez-vous par jour de : cigarettes |__|__, pipes |__|__, cigarillos, cigares |__|__
Depuis combien d'années fumez vous : |__|__

non ☐⇒ Avez-vous déjà fumé ? oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, pendant combien d'années : |__|__

depuis combien d'années avez vous arrêté : |__|__

4.8 Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ? (toute boisson alcoolisée : vin, bière, whisky...)

☐ jamais ☐ 1 fois par mois ou moins ☐ 2 à 4 fois par mois
☐ 2 à 3 fois par semaine ☐ 4 à 6 fois par semaine ☐ tous les jours

4.9 Les jours où vous buvez de l'alcool, combien de verres consommez vous ?

1 verre d'alcool = 1 verre de boisson alcoolisée (1 verre de vin = 1 verre de bière = 1 apéritif...)

1 ou 2 ☐ 3 ou 4 ☐ 5 ou 6 ☐ 7 à 9 ☐ 10 ou plus ☐

4.10 Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres ou davantage au cours d'une même occasion ?

☐ jamais ☐ moins d'1 fois par mois ☐ 1 fois par mois
☐ 1 fois par semaine ☐ tous les jours ou presque

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

SECTION 5 : Déplacements / Lieu(x) de résidence pendant la période

5.1 Où avez-vous passé les 10 jours de la période (*plusieurs réponses possibles*)

Domicile principal ☐ Hôtel ☐ Résidence secondaire ☐ Camping ☐
Location ☐ bateau de croisière ☐ Autre (*précisez*) _____

5.2 **Si vous avez séjourné en dehors de votre domicile,**

Votre domicile est-il resté inhabité ? oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, précisez les dates : du ____||____||____| au ____||____||____|

Avez vous pris des douches :

- dans un hôtel : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresses et dates _____

- dans une résidence secondaire : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresse et date _____

- dans un camping : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresse et date _____

- dans une location saisonnière : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresse et date _____

- sur un bateau de croisière : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresse et date _____

- autre résidence temporaire : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

adresse et date _____

Si oui, est-ce un lieu régulièrement habité : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

SECTION 6 : DOMICILE

6.1 Venez-vous d'emménager à votre domicile actuel ?

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, quand : ____/____/____

(si déménagement au cours des 10 jours d'étude, remplir 2 fois cette section et bien identifier chaque domicile)

6.2 Habitez vous : une maison individuelle ☐ un immeuble collectif ☐

autre ☐ précisez : _____

6.3 Etes-vous : propriétaire ☐ locataire ☐

6.4 Votre domicile est-il situé en : centre ville ☐ campagne ☐ périphérie de la ville ☐

6.5 L'origine de votre eau sanitaire est elle :

municipale ☐ individuelle (type puits, source..) ☐ mixte ☐ ne sait pas ☐

Si individuelle, s'agit il : d'un puits ☐ captage de source ☐ ne sait pas ☐

6.6 Si vous habitez un immeuble collectif, la production d'eau chaude de votre logement est elle :

individuelle ☐ collective ☐ ne sait pas ☐

6.7 Votre eau chaude est elle chauffée au : (plusieurs réponses possibles)

gaz ☐ électricité ☐ fuel ☐ solaire ☐ ne sait pas ☐

6.8 Pour votre salle de bain (celle que vous utilisez), la production d'eau chaude est elle :

- à accumulation avec ballon de stockage (type cumulus) :

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

- une production instantanée (type chauffe-eau ou chaudière) :

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

- autre ? oui ☐ non ☐ si oui, préciser : _____

6.9 Quel âge a votre installation de production d'eau chaude (pour la salle de bain) ? ____/

ou en quelle année a t-elle été installée ____/ ne sait pas ☐

6.10 Avez-vous pris, à domicile, pendant ces 10 jours :

Des bains ☐ combien ? : _____

Des douches ☐ combien ? : _____

au lavabo uniquement ☐

ne sait pas ☐

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____ **au** ____/____/____

6.11 Avez vous utilisé pendant la période, à votre domicile, une baignoire à remous, à jet (jacuzzi....)

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.12 Quand vous prenez une douche :

- laissez vous le pommeau en position haute : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

- mettez vous systématiquement la tête sous l'eau: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, en début de douche ? oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.13 Votre pommeau est-il fixe (*sans flexible, fixé en hauteur*) : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.14 Avez vous une climatisation à domicile : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, a t-elle fonctionné au moins un jour pendant cette période ?

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.15 Avez vous utilisé un brumisateur pour le visage (*commercial, Evian, Vittel... ou de fabrication maison*)

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐ si oui, type : _____

6.16 Avez-vous effectué des nébulisations (*appareil à aérosol pour humidifier la pièce*) à votre domicile

pendant ces 10 jours : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.17 Buvez-vous l'eau du robinet : toujours ☐ parfois ☐ jamais ☐ ne sait pas ☐

- Vous arrive t-il d'inhaler de l'eau lors de fausses-routes aéro-digestives :

souvent ☐ parfois ☐ jamais ☐ ne sait pas ☐

6.18 Au cours des 10 jours, y a-t-il eu des travaux de plomberie à votre domicile

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐ si oui, précisez : _____

6.19 Durant la période, des coupures d'eau ont elles été effectuées à votre domicile :

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

6.20 Au cours des 10 jours, y a t-il eu des travaux à proximité de votre domicile (*même rue*) :

oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui, de quel type (construction, excavation...) : _____

à quelle distance approximative de votre domicile : _____

6.21 Votre domicile est il situé à proximité (*rayon de 3km*) d'une usine produisant un panache de fumée

(*type incinérateur, centrale nucléaire...*) : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

Si oui quelle usine et sa nature _____ ville : _____

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____ **au** ____/____/____

SECTION 7 : PROFESSION/ ACTIVITE REGULIERE

7.1 Quelle est votre profession : _____
ou votre activité, si sans profession (*par ex : travail bénévole régulier*): _____

7.2 Avez vous travaillé ou exercé cette activité pendant ces 10 jours :
oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐ (*si la réponse est non, passer directement à la section 7*)

7.3 Quel est le lieu de votre travail ou de votre activité régulière (*nom, adresse*):

7.4 Votre activité est elle : fixe ☐ mobile ☐ (*avec ou sans déplacement à l'extérieur*)

7.5 Par semaine, vous travaillez : moins de 35 h ☐ =35 h ☐ 36-40 h ☐ plus de 40h ☐

7.6 Avez vous pris pendant ces 10 jours une ou des douches sur votre lieu de travail :
oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐ **si oui**, combien ____|____|

Au cours des 10 jours, sur le lieu de votre travail ou de votre activité régulière :

7.7 Avez vous utilisé de l'eau sous pression (*karcher, scie à refroidissement par eau, process industriel...*) :
oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, précisez : _____

7.8 Avez vous été en contact avec un système de refroidissement (*gaines de climatisation, tour aéroréfrigérante...*) :
oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, précisez : _____

7.9 Ce lieu était il climatisé: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
si oui, associée à une tour aéroréfrigérante : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

7.10 Avez vous utilisé une fontaine réfrigérante : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

7.11 Vous avez effectué le trajet pour vous y rendre : à pied ☐ en voiture ☐ à vélo ☐
en transport en commun ☐ autre (ex : voiture+train ...): _____ ne sait pas ☐

7.12 Pour vous y rendre, avez vous traversé :

- des zones urbaines : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

- des zones industrielles : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

7.13 Y a t-il eu des travaux proches de ce lieu: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐

si oui, de quel type (*construction, excavation...*) : _____

À quelle distance approximative de ce lieu : _____

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____ / ____ / ____ / **au** ____ / ____ / ____ /

SECTION 8 : LOISIRS

- 8.1 Pendant la période, avez vous effectué du jardinage : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, de type
arrosage avec tuyau d'arrosage : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
manipulation de terre ou de terreau: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
- 8.2 Avez-vous utilisé, pendant la période, un pulvérisateur de plantes avec de l'eau (*pour humidifier plantes d'intérieurs par ex*) : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
- 8.3 Avez vous utilisé, pendant la période, un pulvérisateur pour traiter les plantes à l'extérieur (*potager, vigne, fruitiers...*) : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
- 8.4 Pendant ces 10 jours, avez-vous été en contact avec de l'eau de type :
- Lavage de voiture : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui : à domicile ☐ au car-wash ☐
Si oui, lieu et date : _____
 - Eau sous pression de type karcher, scie à refroidissement par eau ...: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, précisez : _____
Si oui, lieu et date : _____
 - Jets d'eau, fontaines: oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, lieu et date : _____
 - Sport aquatiques (*piscine, canoë*): oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, lieu et date : _____
 - Aquagym : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, lieu et date : _____
 - Jacuzzi : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, lieu et date : _____
 - Brumisateur ou humidificateur dans lieux publics (*aire d'autoroutes, gare ...*) : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
Si oui, lieu et date : _____

Période sur laquelle porte l'interrogatoire : **du** ____/____/____/ **au** ____/____/____/

8.5 Pendant la période, avez-vous pris des douches dans :

Une salle de Sport : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date : _____

Un stade sportif : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date : _____

Une piscine : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date : _____

Un bain public : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date : _____

Une aire d'autoroute : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date : _____

8.6 Pendant la période, avez-vous fréquenté :

Un parc d'attraction avec jeux d'eau : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date _____

Un salon ou une foire d'exposition avec eau : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date _____

Un autre lieu avec émission d'eau : oui ☐ non ☐ ne sait pas ☐
 Si oui, adresse et date _____

Je vous remercie

Les facteurs de risque de survenue des légionelloses sporadiques communautaires en France

Contexte : La légionellose est une étiologie reconnue des pneumonies bactériennes communautaires de l'adulte et pour laquelle la mortalité est élevée. Les facteurs de risque ont principalement été identifiés lors de la survenue d'épidémies et les facteurs de risque spécifiques aux cas sporadiques communautaires sont peu documentés, alors qu'ils représentent plus de 50 % des cas de légionellose. Nous avons réalisé une étude cas-témoins pour identifier les facteurs de risque de survenue de la légionellose sporadique communautaire.

Méthode : Les cas ont été inclus dans l'étude de septembre 2002 à septembre 2004. Chaque cas de légionellose sporadique communautaire biologiquement confirmé était apparié à un témoin selon l'âge, le sexe, la présence et le type de pathologie sous-jacente, et la zone de résidence. Les données recueillies concernaient les facteurs liés à l'hôte, à ses activités et son environnement. Les cas et les témoins étaient interrogés par téléphone, à l'aide d'un questionnaire standardisé. L'analyse a consisté en une régression logistique conditionnelle.

Résultats : L'analyse a porté sur 546 paires. La mortalité était de 3,5 %. L'âge moyen des cas était de 57 ans (min-max : 18-93) et le sexe ratio homme/femme de 3,6. Le diagnostic reposait, dans 93 % des cas, sur la positivité de l'antigénurie urinaire. Pour 29 % des cas, une pathologie sous-jacente était documentée. Les cas étaient plus souvent fumeurs que les témoins (avec la mise en évidence d'une augmentation du risque à mesure que l'exposition augmentait), avaient plus souvent voyagé (OR_{95%IC} 2,9 ; 1,5-5,7) ou fréquenté un hôtel (OR_{95%IC} 6,1 ; 2,6-14,2) et faisaient plus souvent leur toilette exclusivement au lavabo (OR_{95%IC} 3,5 ; 1,6-7,7) que les témoins. Aucune autre exposition n'était associée à la survenue de la maladie.

Conclusion : L'exposition au tabac et les voyages avaient déjà été identifiés comme facteurs de risque pour la légionellose sporadique communautaire, mais c'est la première fois qu'un effet dose est ainsi documenté pour le tabac. Les résultats de cette étude contribuent à l'amélioration des connaissances sur cette pathologie et fournissent des informations qui permettront d'améliorer à terme l'identification des patients les plus à risque.

Risk factors for sporadic community-acquired Legionnaires' disease, France

Background: Legionnaires' disease (LD) is a common aetiology of community acquired bacterial pneumonia in adults, with a high case fatality ratio (CFR). Known risk factors derive mainly from outbreak studies, but little is known about sporadic, community-acquired LD, which accounts for more than 50% of cases. We conducted a matched case-control study to identify risk factors for sporadic, community-acquired LD.

Methods: Cases with onset of symptoms from 1st September 2002 to 31 September 2004 were included. Cases with sporadic, community-acquired and biologically confirmed LD, in metropolitan France, were matched with a control subject. Matching variables were age, sex, underlying illness and location of residence. Study variables collected through a standardised telephone interview included host-related factors, potential outdoor and indoor exposures, professional and leisure activities. We performed a conditional logistic regression on various host-related factors and exposures.

Results: Analysis was done on 546 matching pairs. The CFR was 3.5%. Age ranged from 18 - 93 years (mean, 57 years), with a male to female sex ratio of 3.6. In 93 % of the cases diagnosis was confirmed by detection of antigen in urine. In 29% an underlying illness known to be a risk factor for LD was present. Cases were more likely to have smoked with the documentation of a dose-effect relationship (risk of LD increased with number of years of smoking and number of cigarettes smoked), to have travelled (OR_{95%CI} 2.9; 1.5-5.7) or stayed in a hotel (OR_{95%CI} 6.1; 2.6-14.2), or use a washbasin for personal hygiene (OR_{95%CI} 3.5; 1.6-7.7) than controls. None of the other exposures analysed was associated with LD.

Conclusions: Tobacco and travels have been previously described as risk factors for LD, but it is the first time that, for tobacco and LD, such a dose-effect pattern is documented. These findings will provide helpful knowledge about sporadic community acquired LD and help practitioners identifying patients at high risk.