

## SURVEILLANCE

28 SEPT 1998

### LA SOUS-DÉCLARATION DE LA LÉGIONELLOSE EN FRANCE : POUR UNE SURVEILLANCE PLUS ACTIVE

A. INFUSO<sup>1,3</sup>, B. HUBERT<sup>1</sup>, J. ETIENNE<sup>2</sup>

#### Introduction

La légionellose est transmise par l'inhalation d'aérosols d'eau contaminés par différentes espèces de *Legionella*. Ces bactéries sont souvent détectées dans les installations d'eau faites par l'homme et leur croissance est accélérée dans l'eau chaude. Les systèmes de distribution d'eau chaude et les tours de refroidissement des systèmes de climatisation sont les sources d'infection les plus fréquemment identifiées.

Lors de cas isolés, le prélèvement d'échantillons d'eau est peu concluant pour identifier la source de contamination [1], en raison de la fréquence élevée de colonisation de l'eau par les légionelles. Un tel échantillonnage n'est généralement recommandé que pour les agrégats de cas [2, 3]. Il est toutefois réalisé pour les cas d'infections acquises à l'hôpital ou associées à des stations thermales. L'objectif principal de la surveillance de la légionellose est l'identification des agrégats de cas afin de mettre en place des mesures de contrôle. La déclaration de tous les cas est essentielle car les agrégats comportent souvent peu de cas et, quand ils sont associés au voyage, l'identification d'une exposition commune est souvent gênée par le fait que le diagnostic est réalisé après le retour et la dispersion des voyageurs.

En France, la surveillance de la légionellose a débuté en 1987 avec un système de déclaration obligatoire à partir des cliniciens. Entre 1988 et 1995, cinquante-quatre cas en moyenne ont été déclarés chaque année et six agrégats de cas non-nosocomiaux ont été identifiés. En 1995, une évaluation des systèmes français de surveillance des maladies infectieuses a été réalisée et la révision de la surveillance de la légionellose a été considérée comme une priorité [4]. Pour déterminer le niveau de sous-déclaration et évaluer la faisabilité d'un système de déclaration basé sur les laboratoires, nous avons réalisé une enquête dans les laboratoires des hôpitaux publics. Les cas identifiés à travers cette enquête ont été appariés aux cas identifiés dans le système de déclaration et au Centre National de Référence des *Legionella* pour estimer le nombre de cas diagnostiqués en France en 1995.

#### Matériel et méthodes

##### Définition de cas

Un cas était défini comme toute personne présentant une culture de *Legionella* positive ou un titre d'anticorps anti-*Legionella* de toute espèce/séro-groupe multiplié par quatre et supérieur à 1:128. L'étude était nationale et a concerné l'année 1995 (date de début des symptômes ou du premier échantillon prélevé). Les cas ayant à la fois une culture positive et une séroconversion étaient classés comme « confirmés par culture ». Les cas présentant une séroconversion pour plusieurs espèces-séro-groupes étaient classés selon la priorité suivante : *L. pneumophila* de séro-groupe 1 (sg1), *L. pneumophila* d'autres séro-groupes et autres espèces de *Legionella*.

#### Les sources d'information

##### 1. Le système de déclaration obligatoire

Les cas sont déclarés par les cliniciens aux médecins inspecteurs de santé publique locaux qui les notifient à leur tour aux autorités nationales de santé publique. La définition des cas utilisée dans ce système inclut le diagnostic clinique de pneumonie ainsi que la confirmation microbiologique (culture ou multiplication par quatre du titre d'anticorps pour toute espèce ou sérotype de *Legionella*).

##### 2. Le Centre National de Référence des *Legionella*

Ce laboratoire a été désigné comme centre national de référence en 1980. Il possède l'équipement permettant la confirmation des diagnostics et il a une solide expérience dans l'examen des échantillons et des souches envoyés de façon volontaire par des laboratoires privés ou publics.

##### 3. Enquête auprès des laboratoires hospitaliers

En avril 1996, on a demandé aux laboratoires de tous les hôpitaux publics ( $n = 432$ ) de déclarer, à l'aide d'un questionnaire, le type et le nombre d'examen réalisés et les cas de légionellose diagnostiqués en 1995.

#### Analyse par capture-recapture

Les cas en doublon au niveau de chaque source et les cas communs à deux ou trois sources ont été détectés grâce à un ensemble d'identificateurs personnels (nom, initiale du prénom, date de naissance et sexe) et spatio-temporels (date de survenue ou du premier prélèvement, lieu du diagnostic). Les cas en doublon au niveau de chaque source ont été éliminés.

Des modèles de régression log-linéaire ont été appliqués aux trois sources de données pour tester une dépendance possible entre les sources, évaluer la différence de « capturabilité » [5] (c'est-à-dire les différentes probabilités de capture selon les méthodes de diagnostic utilisées par chacune des sources) et estimer le nombre total de cas diagnostiqués en France en 1995. Pour ces analyses, le programme 4F du logiciel BMDP a été utilisé, en excluant les cellules à valeur inconnue de la procédure de modélisation (zéro structural). Pour tester les interactions entre les sources (c'est-à-dire le fait que la présence d'un cas dans une source affecte la probabilité de la présence du même cas dans les autres sources), un modèle sans interaction entre les sources et plusieurs modèles avec des combinaisons d'interactions entre des couples de sources ont été construits et comparés. Le modèle final retenu était celui qui présentait une bonne adéquation entre les valeurs attendues et celles observées et dans lequel le  $\chi^2$  du rapport de vraisemblance n'était pas plus élevé que dans le modèle ayant un degré supérieur de complexité (comportant davantage d'interactions). L'estimation du nombre total de cas et son intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été obtenus par la formule de Bishop [6].

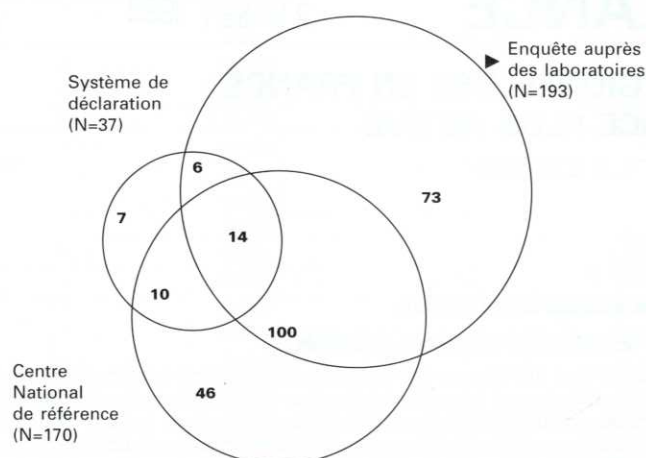
#### Résultats

En 1995, 37 des 51 cas rapportés au système de déclaration obligatoire remplissaient la définition de cas de l'étude. Le laboratoire de référence a réalisé 1 673 cultures et 10 076 sérologies, et a diagnostiqué 170 cas en 1995. Soixante pour cent (261/432) des laboratoires hospitaliers contactés ont participé. Ils appartenaient à des hôpitaux et/ou recevaient des échantillons à partir d'hôpitaux qui représentaient 67 % des admissions en soins de court



séjour en France. Le taux de réponse était plus élevé pour les centres hospitaliers universitaires (72 %) que pour les hôpitaux généraux (57 %). Les 261 laboratoires avaient réalisé en 1995 au moins 20 754 cultures et 47 742 sérologies et diagnostiqué 193 cas (figure 1). Aucun d'eux n'avait utilisé de tests de détection urinaire d'antigènes.

**Figure 1**  
**Cas de légionellose identifiés dans une, deux ou trois sources**  
**France, 1995 (N=256)**



Après avoir apparié les trois sources, 256 cas ont été identifiés. Trente pour cent (76) ont été confirmés par culture et 70 % (180) diagnostiqués par sérologie. La proportion des cas confirmés par culture était plus élevée dans le système de déclaration que dans les autres sources (tableau 1).

**Tableau 1**  
**Nombre de cas de légionellose selon la source**  
**et le type de confirmation de laboratoire**

Type de confirmation de laboratoire	Système de déclaration		Laboratoire de référence		Laboratoire hospitaliers		Nombre total de cas identifiés	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Culture	19	(51)	54	(32)	56	(29)	76*	(30)
Séroconversion	18	(49)	116	(68)	137	(71)	180*	(70)
Total	37	(100)	170	(100)	193	(100)	256*	(100)

\* Les cas identifiés dans plus d'une source sont comptés seulement une fois.

Tous les cas confirmés par culture étaient des infections à *L. pneumophila* dont 67 (88 %) étaient dues à *L. pneumophila* sg1. Parmi les 180 cas diagnostiqués par séroconversion, 45 % (81) étaient classés comme *L. pneumophila* sg1, 22 % (39) comme autres sérogroupes de *L. pneumophila*, 16 % (29) comme *L. pneumophila* de sérotype indéterminé et 17 % (31) comme autres *Legionella*.

Le modèle log linéaire retenu ne permettait aucune dépendance entre les sources. Il a conduit à une estimation de 292 cas de légionellose diagnostiqués en France en 1995, avec une bonne adéquation entre les valeurs observées et celles attendues ( $p=0,26$ ). Pour tenir compte des différences entre les sources dans les proportions relatives des cas diagnostiqués par culture ou par séroconversion, une stratification par type de confirmation microbiologique a ensuite été introduite dans le modèle. Le modèle stratifié retenu incluait un terme d'interaction entre le système de déclaration et la méthode de diagnostic et a donné une estimation similaire de 291 cas (IC 95 % 276-308) avec une meilleure adéquation ( $p=0,35$ ). Avec ce modèle, la sensibilité

estimée était respectivement de 13 % pour le système de déclaration obligatoire, 58 % pour le laboratoire de référence et 66 % pour l'enquête des laboratoires. En associant le système de déclaration et le laboratoire de référence, la sensibilité était de 63 %. Le système de déclaration présentait une sensibilité significativement plus élevée pour les cas confirmés par culture (23 %) que pour les cas confirmés par sérologie (9 %) ( $p<0,001$ ), ce qui n'a pas été observé dans les deux autres sources.

Une analyse préliminaire, qui incluait les cas ayant un titre unique d'anticorps  $\geq 256$  identifiés dans ces trois mêmes sources, aboutissait à une estimation totale de 528 cas diagnostiqués (IC 95 % 509-547) et une sensibilité du système de déclaration obligatoire de 9 % [7].

## Discussion

Dans cette étude, nous avons utilisé deux sources d'information disponibles en routine et les résultats d'une enquête pour réaliser une analyse par capture-recapture. L'utilisation de trois sources nous a permis d'exclure les interactions majeures entre les sources et de contrôler la variabilité de la capture selon le type de confirmation microbiologique. La plus grande proportion de cas confirmés par culture notifiés au système de déclaration comparée à celle des cas diagnostiqués dans les autres sources peut être due à la longueur du délai nécessaire pour obtenir les résultats des sérologies.

Les laboratoires ayant participé à l'enquête (60 %) représentaient 67 % du total des admissions de court séjour en France et 66 % du nombre estimé de cas diagnostiqués en France. Ceci suggère qu'il était raisonnable de les considérer comme représentatifs pour l'objet de notre étude.

Un cas de légionellose confirmé par laboratoire sur huit seulement était déclaré au système national de surveillance en 1995. La sous-déclaration pour la légionellose était bien plus élevée que pour le SIDA, les infections à méningocoques et la tuberculose [8]. A notre connaissance, l'exhaustivité de la déclaration des cas de légionellose n'a pas été évaluée dans d'autres pays. Aux Etats-Unis, où les cas de légionellose sont notifiés par les médecins, on a estimé que seulement 3 % du total des cas incidents sont déclarés mais la proportion des cas diagnostiqués n'a pas été estimée [9]. Avec de tels niveaux de sous-déclaration, il est très probable qu'une proportion importante d'aggrégats de cas survenant dans la population générale ne puisse pas être identifiée par le biais du système de déclaration, celui-ci par conséquent ne remplissant pas son objectif principal de contrôler rapidement les sources d'infection.

Selon notre estimation, l'incidence de la légionellose en France en 1995 était de l'ordre de 0,6 cas/million si on se base seulement sur la déclaration, de 5 cas/million si on se base sur le nombre estimé de cas confirmés par laboratoire et de 9 cas/million si on inclut les cas diagnostiqués sur un seul titre élevé d'anticorps. En dehors des différences climatiques et de l'impact possible des stratégies de prévention, il est probable que les grandes variations dans les incidences rapportées dans les pays européens (de 0,1 à 30 cas/million) [10] reflètent les différences importantes à la fois dans les caractéristiques de la surveillance (sous-déclaration) et dans l'utilisation des techniques diagnostiques (sous-diagnostic). Le fait que les tests de détection de l'antigène dans les urines n'étaient pas disponibles en France jusqu'en 1996, alors qu'ils représentaient 20 % à 30 % des cas déclarés en 1995 dans les autres pays européens illustre les différences de pratiques diagnostiques [10]. Ces tests ont été autorisés sur le marché français et ajoutés comme critère de confirmation dans la déclaration de la légionellose en 1997. Bien que la spécificité d'un titre unique élevé soit très faible [11], les cas présentant une pneumonie et un seul titre d'anticorps  $\geq 256$  dans la période de convalescence doivent maintenant être déclarés comme « cas probables » par les médecins pour accroître encore la sensibilité du système de déclaration.

Depuis mai 1997, pour compléter la déclaration des cliniciens, les médecins inspecteurs de santé publique sont informés de chaque cas (confirmé) de légionellose diagnostiqué au centre de référence. On leur demande d'obtenir les fiches de déclaration manquantes auprès des médecins qui ont traité les cas de légionellose. Ces deux systèmes associés, qu'on estime représenter 63 % des cas confirmés par laboratoire en France, devraient permettre une meilleure détection des aggrégats de cas de légionellose acquise dans la population générale ou associée au voyage.

**Remerciements :** Nous remercions Mme M. Reyrolle du Centre National de Référence des *Legionella* pour les données qu'elle nous a fournies et aidé à valider et Mme E. Laurent pour son aide logistique durant l'enquête auprès des laboratoires.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] JOSEPH C., WATSON J., BARTLETT C. Comment : Legionella in Fife. *SCIEH Weekly Report* 1995 ; 29 : 5.
- [2] SAUNDERS C.J.P., JOSEPH C.A., WATSON J.M. Investigating a single case of legionnaires' disease : guidance for consultants in communicable disease control. *Commun Dis Rep CDR Rev* 1994 ; 4 : R112-4.

- [3] Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1997 ; **20-22** : 83-105.
- [4] HUBERT B., HAURY B. (rapporteurs) Orientations pour la révision des modalités de surveillance des maladies transmissibles en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1996 ; **26** : 115-7.
- [5] HOOK E.B., REGAL R.R., Capture-recapture methods in epidemiology : methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995 ; **17** : 243-64.
- [6] BISHOP Y.M.M., FIENBERG S.E., HOLLAND P.W. *Discrete multivariate analysis : theory and practice*. Cambridge : MIT press, 1975, pp. 220-56.
- [7] INFUSO A., HUBERT B., ETIENNE J., REYROLLE M., LAURENT E. A three source estimate of the incidence of legionnaires disease in France. 12th EWGLI meeting Lisbon, 1-3 June 1997. Abstract book : 15.

- [8] Epidémiologie des maladies à déclaration obligatoire en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 1997 February, special issue.
- [9] MARSTON B.J., LIPMAN H.B., BREIMAN R.F. Surveillance for Legionnaires' disease : risk factors for mortality and morbidity. *Arch Intern Med* 1994 ; **154** : 2417-22.
- [10] JOSEPH C.A., HUTCHINSON E.J., Legionnaires' disease in Europe - 1995. EWGLI 1996. Proceedings of the 11th Annual Meeting Oslo, Norway, 2-4 June 1996.
- [11] PLOUFFE J.F., FILE T.M., BREIMAN R.F., HACKMAN B.A., SALSTROM S.J., MARSTON B.J. et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease : use of the urinary antigen assay. *Clin Infect Dis* 1995 ; **20** : 1286-91.

## RAPPEL

### LISTE DES MALADIES A DECLARATION OBLIGATOIRE

Décret n° 86-770 du 10 juin 1986

Décret n° 87-1012 du 11 décembre 1987

Décret n° 96-838 du 19 septembre 1996

Décret n° 98-169 du 13 mars 1998

En application de l'article L. 11 du code de la santé publique

- Botulisme.
- Brucellose.
- Choléra.
- Creutzfeldt-Jakob, syndrome de Gertsman-Straussler-Scheinker.
- Diphtérie.
- Fièvre jaune.
- Fièvres hémorragiques africaines.
- Légionellose.
- Listériose.
- Méningite à méningocoque et méningococcémies.
- Paludisme autochtone.

- Paludisme importé (pour les départements d'Outre-Mer).
- Peste.
- Poliomyélite antérieure aiguë.
- Rage.
- S.I.D.A.
- Tétanos.
- Toxi-infections alimentaires collectives.
- Tuberculose.
- Typhoïde et paratyphoïde.
- Typhus exanthématique.
- Variole.

(les maladies dont la déclaration obligatoire est récente sont soulignées)



RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1995	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Poliomyélite	RÉGIONS	DÉPARTEMENTS	POPULATION EN 1995	Typho./Paratypho.	SIDA	Méningite à méningocoques	Brucellose	Tétanos	Tuberculose	T.I.A.C.	Botulisme	Légionellose	Poliomyélite		
ALSACE	67 Rhin (Bas-)	994 100							1		1		LIMOUSIN	19 Corrèze	236 300	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	68 Rhin (Haut-)	695 700									1			23 Creuse	127 100		1					2		1			
	Total	1 689 800							1		2			87 Vienne (Haute-)	355 500		5				1						
AQUITAINE	24 Dordogne	388 700						1					LORRAINE	Total	718 900		6				1	2		1			
	33 Gironde	1 263 500		4				2	1		1			54 Meurthe-et-Mos.	716 200							1					
	40 Landes	318 300												55 Meuse	194 000												
	47 Lot-et-Garonne	303 600		1										57 Moselle	1 015 900												
	64 Pyrénées-Atlant.	592 200												88 Vosges	385 400												
Total	2 866 300		5				3	1		1		Total	2 311 500								1						
AUVERGNE	03 Allier	352 500											MIDI-PYRÉNÉES	09 Ariège	136 600												
	15 Cantal	155 200	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		12 Aveyron	266 700												
	43 Loire (Haute-)	206 600												31 Garonne (Hte-)	990 700						7	1		1			
	63 Puy-de-Dôme	601 100		1				2			1			32 Gers	172 300						1						
	Total	1 315 400		1				2			1			46 Lot	157 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	///	
BOURGOGNE	21 Côte-d'Or	507 300										1	NORD-PAS-DE-CALAIS	65 Pyrénées (Htes-)	224 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	58 Nièvre	230 400												81 Tarn	341 700	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	71 Saône-et-Loire	554 800												82 Tarn-et-Gar.	205 200							2					
	89 Yonne	331 400												Total	2 494 200							8	3		1		
	Total	1 623 900										1		59 Nord	2 556 800	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
BRETAGNE	22 Côtes-d'Armor	536 600	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	NORMANDIE (BASSE)	62 Pas-de-Calais	1 438 000												
	29 Finistère	840 600												Total	3 994 800												
	35 Ille-et-Vilaine	836 700	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		14 Calvados	633 800							2	1				
	56 Morbihan	633 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	50 Manche	484 100							2	1					
	Total	2 846 900											61 Orne	294 700							2						
CENTRE	18 Cher	321 100	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	NORMANDIE (HAUTE)	27 Eure	535 400												
	28 Eure-et-Loir	410 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		76 Seine-Maritime	1 241 500		3		1		5	1					
	36 Indre	234 400	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	1 776 900		3		1		5	1					
	37 Indre-et-Loire	545 800	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	44 Loire-Atlant.	1 089 400	1		1				1	1					
	41 Loir-et-Cher	312 500				1							49 Maine-et-Loire	721 200													
45 Loiret	609 300						2					53 Mayenne	281 900	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	///			
Total	2 433 100					1		2				72 Sarthe	521 600		1					2							
CHAMPAGNE-ARDENNE	08 Ardennes	292 000			1			4			1		PAYS DE LA LOIRE	85 Vendée	525 700		1										
	10 Aube	293 100	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	3 139 800	1	2	1		1		3	2				
	51 Marne	567 300												02 Aisne	539 500	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	52 Marne (Haute-)	200 100	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		60 Oise	762 700												
Total	1 352 500			1			4			1		80 Somme	553 100														
CORSE	2 A Corse-du-Sud	124 400	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///	PICARDIE	Total	1 855 300												
	2 B Corse (Haute-)	135 300	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		16 Charente	341 200												
	Total	259 700												17 Charente-Mar.	540 700			1				1		1			
FRANCHE-COMTE	25 Doubs	494 100											POITOU-CHARENTES	79 Sèvres (Deux-)	346 800												
	39 Jura	252 100						1						86 Vienne	390 400							1					
	70 Saône (Haute-)	229 900												Total	1 619 100			1			2			1			
	90 Terr. de Belfort	137 100		1							1			04 Alpes-Hte-Prov.	138 800							1					
	Total	1 113 200		1				1			1			05 Alpes (Hautes-)	118 800		1										
ÎLE-DE-FRANCE	75 Paris (Ville)	2 130 900		10									PROVENCE-ALPES-CÔTE D'AZUR	06 Alpes-Marit.	1 011 100		2	1									
	77 Seine-et-Marne	1 179 300			1			6						13 B.-du-Rhône	1 797 000	1	5					9	1		2		
	78 Yvelines	1 367 700	1	1				2						83 Var	872 900		2										
	91 Essonne	1 145 900						9						84 Vaucluse	489 600							3					
	92 Hauts-de-Seine	1 405 300	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	4 428 200	1	10	1				13	1		2		
	93 Seine St-Denis	1 405 500		4										01 Ain	500 400												
	94 Val-de-Marne	1 234 700						7						07 Ardèche	282 900	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	95 Val d'Oise	1 108 400	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		26 Drôme	426 800					1		1					
	Total	10 977 700	1	15	1			24						38 Isère	1 064 600	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
LANGUEDOC-ROUSSILLON	11 Aude	305 300						1	1				RHÔNE-ALPES	42 Loire	748 500				1			1			2		
	30 Gard	607 100	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		69 Rhône	1 561 900	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	34 Hérault	859 900												73 Savoie	366 800	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	48 Lozère	72 800												74 Savoie (Haute-)	617 300	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		
	66 Pyrénées-Orient.	376 200	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		Total	5 569 200			1	1		2			2			
	Total	2 221 300						1	1					TOTAL DE LA SEMAINE FRANCE MÉTROPOLITAINE													
FRANCE OUTRE-MER	971 Guadeloupe	417 000												FRANCE MÉTROPOLITAINE		36 premières semaines de 1998	75	1 340	301	32	12	4 261	326	8	254		
	972 Martinique	384 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///				36 premières semaines de 1997	70	1 955	287	68	11	4 756	217	4	85		
	973 Guyane	146 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		TOTAL :													
	974 Réunion	654 000	///	///	///	///	Non reçu	///	///	///	///	///		59 631 300													
	Total	1 601 000																									