

Maladie du légionnaire

Qu'est-ce que la maladie du légionnaire?

La maladie du légionnaire (également connue sous le nom de pneumonie à légionelle ou légionellose) est une infection rare mais grave causée par la bactérie *Legionella pneumophila*. Elle touche essentiellement les poumons mais peut aussi se propager à d'autres organes. C'est en 1976 que ce microorganisme a été découvert pour la première fois lors de la survenue d'une flambée de pneumonies durant une convention de la Légion américaine à Philadelphie. Deux cent vingt-et-une personnes ont contracté l'infection et 34 en sont mortes. La deuxième flambée la plus importante a eu lieu dans un hôpital en Angleterre en 1985, 101 personnes ayant été infectées entraînant le décès de 28 d'entre elles.

Le germe pathogène est une bactérie intracellulaire. Elle infecte la cellule, se multiplie à l'intérieur de celle-ci et enfin détruit les lymphocytes (globules blancs) immuno-compétents connus sous le nom de macrophages; en utilisant diverses voies métaboliques, les bactéries elles-mêmes sont capables d'éviter leur propre destruction par les macrophages. *L. pneumophila* peut également infecter les amibes libres; elle est pratiquement omniprésente dans les canalisations d'eau chaude comme dans les systèmes d'air conditionné et les tours aéro-réfrigérantes.

L'infection par la bactérie s'effectue par transmission respiratoire, c'est-à-dire en respirant les gouttelettes en suspension dans l'air, par exemple dans une douche, un bain bouillonnant ou dans une pièce avec air conditionné. La relation avec les tours aéro-réfrigérantes ou les condenseurs et évaporateurs a été mise en évidence dans la majorité des flambées communautaires. En effet, ces systèmes peuvent répandre des gouttelettes d'eau sur de larges surfaces. La légionellose ne se transmet pas d'une personne à l'autre (aussi n'est-il pas nécessaire de prendre des précautions en termes d'isolement) ni en buvant de l'eau contaminée.

La maladie ne présente pas de caractéristiques cliniques particulières permettant de la distinguer d'autres types de pneumonies. Des examens biologiques doivent être effectués pour confirmer le diagnostic. La période d'incubation est courte. La maladie se développe habituellement en deux à dix jours. Son début se caractérise par des symptômes progressifs de type pseudo-grippaux. Les personnes atteintes ont de la fièvre, des frissons et une toux sèche. Les patients peuvent ensuite développer une pneumonie sévère ne répondant pas aux antibiotiques. La légionellose peut également se propager à l'appareil digestif et au système nerveux central. Par conséquent, les patients présentant une infection importante peuvent présenter des symptômes à type de diarrhée, nausées et confusion.

La maladie du légionnaire (légionellose) est une affection rare causée par une bactérie. Les antibiotiques ont permis de sauver de nombreuses vies; les recherches continuent pour développer de nouveaux antibiotiques. La recherche génétique devrait conduire à des traitements plus efficaces.



Qui est atteint de la maladie du légionnaire?

Une forme particulière de pneumonie se rencontre particulièrement chez les personnes ayant un système immunitaire déficitaire. La légionellose touche plus fréquemment les fumeurs ou les personnes ayant d'autres problèmes pulmonaires. Elle est peu fréquente chez les jeunes et très peu fréquente chez les moins de 20 ans. Habituellement, les cas surviennent de manière sporadique, la plupart du temps à la fin de l'été et au début de l'automne.

En Europe, il n'existe pas de données épidémiologiques fiables, cette maladie étant largement sous-rapportée. On évalue le nombre de cas annuels entre 10 000 et 20 000. En 2003, le Réseau de surveillance européen de la maladie du légionnaire associée aux voyages a rapporté 632 cas d'infection. La majorité de ces cas sont survenus chez des personnes entre 50 et 69 ans. Les hommes ont été trois fois plus touchés que les femmes. Le taux de mortalité a été d'environ 10 pour cent. Les 12 000 cas annuels environ de légionellose aux Etats-Unis concernent habituellement des personnes d'âge moyen ou immunodéprimés.

Quels sont les traitements actuels?

Une hospitalisation est indiquée chez pratiquement tous les patients. Une hospitalisation dans une unité de soins intensifs peut s'avérer nécessaire en fonction du jugement clinique de la sévérité de l'infection, de la présence de maladies concomitantes, de l'état général du patient et de la nécessité d'effectuer une surveillance adéquate du patient.

Le traitement de choix consiste à administrer de fortes doses d'un antibiotique de la famille des macrolides, par voie intraveineuse toutes les six heures. Les patients moins gravement atteints pourront recevoir des doses moindres de cet antibiotique administré par voie orale deux fois par jour. Certains préfèrent administrer des macrolides de deuxième génération ou des quinolones comme traitement antibiotique. Les patients gravement atteints devront recevoir en association un tuberculostatique. Le traitement devra être poursuivi pendant au moins trois semaines afin de prévenir des rechutes.



La majorité des flambées de légionellose a pour origine les systèmes de distribution d'eau et d'air conditionné présents dans les bâtiments de grande taille

Même avec des soins et un traitement appropriés, la mortalité reste de 10 à 20 pour cent dans les cas d'infections extra-hospitalières (communautaires); elle est plus élevée chez les patients immuno-déprimés ou hospitalisés. Chez les patients dont la convalescence est lente, les anomalies radiologiques persistent habituellement plus d'un mois.

Quels sont les traitements en développement?

Récemment, les résultats obtenus sur l'efficacité de nouveaux types de quinolones viennent confirmer ceux des études sur l'efficacité clinique de ces molécules dans le traitement de la légionellose. Une nouvelle molécule antibactérienne, une glycylicycline a également montré une efficacité chez des modèles animaux.

Une autre classe d'antibiotiques nouvelle est constituée par les kétolides, qui, comme les macrolides, exercent leur activité antibactérienne, en interagissant avec le ribosome bactérien et en inhibant sa capacité à former de nouvelles protéines. Les kétolides se sont avérés efficaces in vivo contre *L. pneumophila*.

Des groupes de recherche s'efforcent de déterminer des lignées cellulaires comme systèmes-modèles afin d'étudier le mode d'invasion et les propriétés biologiques de *L. pneumophila*. Dans ces modèles, on espère pouvoir distinguer l'invasion de l'adhérence car seules les souches virulentes de la bactérie sont à la fois adhérentes et invasives. Les protéines de la membrane externe sont les molécules-clés dans l'interaction entre le parasite et la cellule hôte. Les chercheurs étudient également des cultures de cellules infectées de manière chronique car elles sont considérées comme un outil

intéressant pour l'étude des interactions à long terme entre les souches virulentes de la bactérie et les cellules de mammifères.

De tels systèmes-modèles offrent une occasion unique d'étudier leur pouvoir de parasiter les macrophages en se dirigeant vers ces cellules ainsi que de stimuler les interactions hôte spécifique-parasite. Les études devraient permettre de comprendre comment la bactérie est capable de s'adapter à des hôtes aussi différents que les amibes qui sont des microorganismes vivants dans des milieux aqueux, et l'homme. Ces modèles devraient ouvrir aussi de nouvelles voies permettant d'améliorer le diagnostic, de développer des armes thérapeutiques plus efficaces et un produit biocide pour décontaminer les réseaux d'alimentation en eau.

Quelles sont les perspectives à plus long terme?

En septembre 2004, de nombreux groupes de recherche ont publiés conjointement la séquence du génôme de *L. pneumophila*. Selon ce rapport scientifique, le génôme contient 3,4 millions de paires de base avec un arrangement chromosomique en anneau portant quelques 3000 gènes. Ce rapport comprend des développements sélectifs d'importantes familles de gènes, des gènes impliqués dans des voies métaboliques inattendues et des déterminants de virulence jusque-là inconnus.

Une analyse spécifique a montré un certain lien entre le génôme de *L. pneumophila* et le génôme de *Coxiella burnetii*, bactérie responsable de la fièvre Q chez les animaux d'élevage. Comme la légionelle, l'agent pathogène *Coxiella burnetii* est attaquée et enlevée par les macrophages mais ne peut être détruite par les lymphocytes. Une analyse comparative de ces deux génomes pourrait conduire à mieux comprendre ce phénomène.

Ce rapport met également en lumière les gènes susceptibles d'expliquer la capacité des légionelles à survivre dans des protozoaires, dans les macrophages de mammifères et dans des milieux inhospitaliers ainsi que de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques pour la création de futurs médicaments et vaccins.

La génétique de l'immunité chez l'homme joue un rôle important. L'immunité innée et adaptative joue un rôle décisif dans la défense pulmonaire et celle des autres surfaces muqueuses de l'organisme humain lors d'une exposition à des micro-organismes. Les peptides antibactériens, les liquides de l'organisme et les cytokines constituent des armes importantes de l'immunité; en effet elles forment une barrière protectrice pour l'appareil respiratoire. La notion que la sensibilité aux infections pulmonaires pourrait être génétiquement déterminée et être à l'origine d'une incapacité à activer l'immunité adaptative est largement acceptée. La reconnaissance de défauts génétiques spécifiques touchant le système immunitaire pour combattre les agents pathogènes invasifs pourraient apporter un éclairage nouveau sur de tels mécanismes. Les progrès dans la génétique de l'immunité pourraient donc conduire à déterminer des stratégies de développement d'autres médicaments anti-infectieux et anti-inflammatoires.

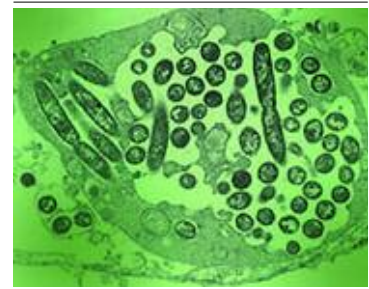


Image au microscope électronique de *Legionella pneumophila*

MISE EN GARDE

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumvirat