

Analyse des cas de légionellose grave hospitalisés dans les services de réanimation en Tunisie

Analysis of severe Legionellosis hospitalized in intensive care units in Tunisia

M. Marzouk · A. Boukadida · I. Chouchene · A. Ferjani · N. Hannachi · M. Besbes · S. Bouchoucha · J. Boukadida

Reçu le 11 mars 2014 ; accepté le 30 octobre 2014
© Société de pathologie exotique et Lavoisier SAS 2014

Résumé Cette étude est la première visant à présenter les particularités de la légionellose en Tunisie. Il s'agit d'une étude multicentrique portant sur tous les cas de légionellose en Tunisie (2008-2012). Sur un total de 14 cas, 11 ont été étudiés, avec un âge moyen de 53,1 ans et un sex-ratio (H/F) de 2,6. Un pic estivo-automnal a été noté. Les facteurs de contamination étaient : une grande humidité de l'habitat (n=4), séjour dans une collectivité (n=3), pratique d'ablutions dans des lieux publics (n=4). L'acquisition était communautaire dans 9 cas et nosocomiale (n=2). La symptomatologie était de type respiratoire (n=11) +/- signes digestifs (n=6) et/ou neurologiques (n=4). La radiographie pulmonaire a montré des lésions bilatérales (n=6). Des signes biologiques à type d'hyponatrémie (n=9) et de CPK élevés (n=9) ont été notés. Le diagnostic positif était posé par antigénurie (n=10) et par IFD (n=1). Une bithérapie a été instaurée dans 10 cas. L'évolution était marquée par le décès de 5 patients. La légionellose apparaît rare dans notre pays et semble survenir dans un contexte relativement différent de celui des pays occidentaux, notamment la notion d'ablutions. Il est fortement recommandé de renforcer le système national de surveillance et d'inscrire la légionellose dans le registre des maladies à déclaration obligatoire.

Mots clés Légionellose · Épidémiologie · Clinique · Microbiologie · Tunisie · Maghreb · Afrique du Nord

Abstract This study is the first one that describes the situation of Legionnaires' disease (LD) in Tunisia, with its clinical and epidemiological characteristics and investigates the risk factors associated with *Legionella* infections in our

country. We conducted a retrospective multicentric study during 5 years (2008-2012) concerning all confirmed LD cases in Tunisia and we investigated risk factors for infection. The total of confirmed LD cases was 14. Incidence was 0.03. Mean age: 53.1, sex ratio (M/F): 2.6. Summer-autumnal peak was noted. Risk factors for infection were: the great humidity at home (n=4), living in community (n=3) and practice ablutions (before prayer) in public places (n=4). Community acquired legionellosis (n=9) and nosocomial (n=2). Pulmonary symptoms (n=11)+/-gastrointestinal (n=6) and/or neurological signs (n=4). Beta lactams therapy failed (n=11). CXR showed bilateral lesions (n=6). Abnormalities in laboratory values were noted: hyponatremia (n=9), high CPK levels (n=9). Diagnosis was confirmed by positive urinary *Legionella* antigens test (n=10) and by direct immunofluorescence (n=1). Treatment was based on bithérapie (n=10). Five patients died. The incidence of LD appears lower than other countries. Some risk factors, as ablutions, are different from that reported in Western countries and seem to be specific to our society. Given the seriousness of its consequences, it is strongly recommended to improve the national surveillance system up and register LD as notifiable disease.

Keywords *Legionella* · Epidemiology · Clinical · Microbiology · Tunisia · Maghreb · Northern Africa

Introduction

Depuis sa découverte suite à l'épidémie survenue chez des anciens combattants de l'American Legion en 1976 [7], la légionellose est suivie de très près par de nombreux organismes sanitaires internationaux dans les pays occidentaux. Ainsi, tous les aspects épidémiologiques, cliniques et microbiologiques de la légionellose sont très bien connus et catalogués dans ces pays [3]. En Tunisie, la situation est demeurée confuse notamment du fait des difficultés pour

M. Marzouk (✉) · A. Boukadida · I. Chouchene · A. Ferjani · N. Hannachi · S. Bouchoucha · J. Boukadida
CHU Farhat Hached, avenue Ibn El Jazzar, 4000 Sousse, Tunisie
e-mail : mnmarzouk@gmail.com

M. Besbes
CHU Abderrahman Memmi, Ariana, Tunis, Tunisie

reconnaître la maladie. A partir des années 90 et avec la survenue de quelques cas dans le secteur touristique, des organismes de surveillance de la maladie ont été instaurés parallèlement à l'apparition de moyens diagnostiques faciles et abordables ; ces éléments ont permis une meilleure connaissance et surveillance.

Toutefois, les données cliniques, épidémiologiques et bactériologiques de la légionellose demeurent insuffisantes en Tunisie.

Au travers des cas de légionellose diagnostiqués au cours de ces dernières années dans les centres hospitalo-universitaires (CHU) de la République tunisienne, nous présentons un aperçu de la situation de cette infection avec ses spécificités locales.

Matériels et méthodes

Population d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique ayant porté sur tous les cas de légionellose diagnostiqués dans les CHU tunisiens durant 5 années (2008-2012). Nous avons contacté les services de pneumologie, d'infectiologie et les unités de soins intensifs de tous les CHU tunisiens. Les renseignements recueillis à partir des dossiers des malades ont porté sur : le sexe, l'âge, l'adresse, la profession, la notion de tabagisme et/ou alcoolisme, les antécédents, la date du diagnostic, l'origine communautaire ou nosocomiale de la maladie, le délai de la prise en charge, les signes cliniques, radiologiques et biologiques, le diagnostic bactériologique, le traitement instauré et l'évolution. Pour les renseignements manquants, notamment les modes de contamination, les patients eux mêmes ont été recontactés ou un membre de leur entourage en cas de décès.

Diagnostic bactériologique

Les prélèvements destinés au diagnostic de légionellose étaient à type de prélèvements pulmonaires (lavage broncho alvéolaire, LBA) pour le diagnostic par immunofluorescence directe (IFD) et d'urines pour la recherche d'antigènes solubles urinaires à l'aide du kit unitaire « Binax NOW[®] Legionella » (Alere, California, USA). Le diagnostic par antigénurie ne se fait que sur demande du clinicien en cas de forte suspicion clinico-radio-biologique.

Définitions

Les critères ayant permis de retenir le diagnostic de légionellose étaient en plus des signes cliniques et/ou radiologiques de pneumopathie [1] :

- cas confirmé :
 - identification de *Legionella* par culture ou par IFD dans un prélèvement clinique ;
 - présence d'antigènes solubles de *Legionella* dans les urines.

Les critères ayant permis de retenir le diagnostic de légionellose nosocomiale étaient :

- cas certain : patient qui a séjourné dans l'établissement pendant les 10 jours avant le début des signes cliniques ;
- cas probable : patient qui a séjourné dans l'établissement au moins un jour pendant les 8 jours précédant l'apparition des signes cliniques.

Résultats

Durant la période d'étude (2008-2012), un total de 14 cas confirmés de légionellose ont été retrouvés dans 4 services :

- CHU Abderrahman Memmi, Ariana, Tunis (n=7)
- CHU Farhat Hached de Sousse (n=3)
- CHU Sahloul, Sousse (n=1)
- CAMU, Tunis (n=3)

La fréquence de la légionellose serait donc en moyenne de 2,8 cas/an avec une incidence d'environ 0,03/100000.

Seuls onze cas ont pu être inclus dans ce travail. Les 3 autres cas n'ayant pas pu être étudiés par impossibilité d'accès aux dossiers des patients.

Le sex-ratio H/F était de 2,6. L'âge moyen était de 53,1 ans [24-78 ans] avec un pic de fréquence de la maladie dans la tranche d'âge 60-70 ans (Fig. 1). Deux patientes étaient âgées de moins de 30 ans (24 et 27 ans) au moment du diagnostic; ces deux cas étaient sous corticothérapie au long cours.

Les pathologies sous jacentes étaient un asthme persistant modéré et un lupus érythémateux disséminé sous 1 mg/j et 7,5 mg/j respectivement.

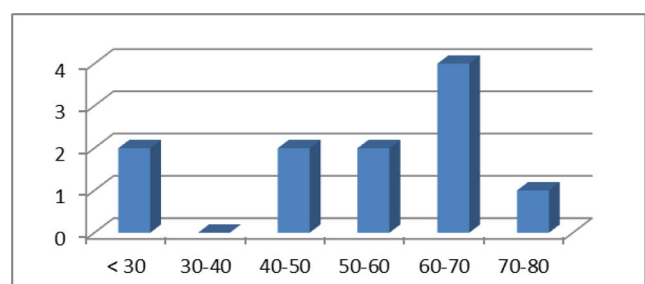


Fig. 1 Répartition des cas selon l'âge / Patient distribution according to the age

La notion de tabagisme était retrouvée dans 8 cas. Sept patients avaient une notion d'alcoolisme associée au tabagisme. Huit patients avaient des antécédents médicaux divers (Tableau 1).

Les cas positifs étaient répartis tout au long de l'année avec un pic à la saison estivo-automnale (Fig. 2). Les patients habitaient pour la plupart dans des milieux urbains (n=7). Trois patients étaient retraités au moment du diagnostic, les autres étaient ouvriers journaliers : dans des usines (n=3) et dans un aéroport (n=1), chauffeurs routiers (n=2), étudiant (n=1) et sans profession (n=1).

L'étude des facteurs favorisant la contamination par *Legionella* ont retrouvé une origine communautaire (n=9) et nosocomiale (n=2) :

- la notion d'une humidité très importante à domicile : maison décrite comme « verte d'humidité » (n=4) ;
- la pratique d'ablutions dans des lieux publics (n=3) : un ouvrier dans un aéroport, effectuait ses ablutions et sa toilette sur son lieu de travail, en utilisant une eau stagnante et deux chauffeurs routiers sans domicile fixe effectuaient également leurs ablutions et leur toilette sur des aires de repos ;
- la notion de séjour dans un hôtel (n=1) : le patient a également rapporté la notion de pratique d'ablutions dans ces locaux, deux jours avant la survenue de la maladie.

Tableau 1 Antécédents médicaux des patients atteints de légionellose / <i>Distribution of patients with LD according to co-morbidities.</i>	
Antécédents médicaux	Nb
Diabète + HTA	1
Diabète + HTA + AVC ischémique	1
HTA + Insuffisance rénale chronique	1
BPCO	3
Corticothérapie	1
- Asthme	1
- Lupus érythémateux systémique	
Sans antécédents	3

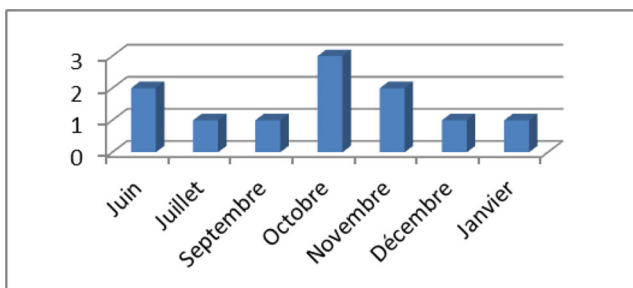


Fig. 2 Répartition saisonnière des cas / *Seasonal distribution of LD cases*

Les deux cas de contamination nosocomiale correspondaient à :

- un cas certain d'une patiente âgée de 27 ans atteinte d'un lupus érythémateux disséminé ayant développé la légionellose lors de son hospitalisation au service de néphrologie ;
- un cas probable d'une patiente âgée de 78 ans diabétique, hypertendue ayant séjourné pendant 24 heures aux urgences pour majoration d'insuffisance ventriculaire dans la semaine précédant la survenue de légionellose.

Aucun facteur favorisant n'a été retrouvé dans un cas.

Les circonstances d'hospitalisation étaient à type de fièvre et de symptomatologie respiratoire (n=11) +/- signes extra-pulmonaires digestifs (n=4) et/ou neurologiques (n=6).

Le délai moyen de consultation était de 5,1 jours [1-14 jours]. Un traitement à base d'amoxicilline avait été instauré avant le diagnostic dans 9 cas avec échec thérapeutique et aggravation de la symptomatologie. La radiographie thoracique a montré un foyer pulmonaire dans tous les cas : bilatéral (n=6), accompagné d'un OAP (n=2), d'un épanchement pleural (n=1). Des signes biologiques à type de cytolysé hépatique (n=5), insuffisance rénale (n=8), hyponatrémie (n=9) et rhabdomyolyse (n=9) ont été retrouvés.

Le diagnostic biologique positif de la légionellose a été posé par la positivité des antigènes solubles urinaires (n=10) et par IFD sur LBA (n=1).

Le traitement instauré était à base de bithérapie par érythromycine et rifampicine (n=5), érythromycine et lévofloxacine (n=5) et lévofloxacine en monothérapie (n=1). Dix malades ont nécessité une ventilation mécanique. La durée moyenne d'hospitalisation était de 14,8 jours [2-28 jours].

L'évolution a été marquée par le décès de 5 patients (45,4 %), dont la moyenne d'âge était de 60 ans avec un délai moyen de prise en charge de 6,6 jours et une durée moyenne d'hospitalisation de 11,6 jours [2-22 jours]. Quatre patients sur les 5 décédés étaient de sexe masculin et tabagiques. La cause du décès était dans la quasi-totalité des cas un état de choc septique secondaire à une infection nosocomiale (Tableau 2). Deux patients tabagiques et ayant des antécédents de BPCO ont gardé une dyspnée d'effort.

Discussion

La situation dans notre pays est confuse à cause de la difficulté du diagnostic de la maladie. Depuis la disponibilité des tests recherchant des antigènes solubles dans les urines, plusieurs cas ont été diagnostiqués dans les hôpitaux tunisiens. Dans ce travail, les particularités tunisiennes de cette maladie, jamais étudiées jusque là, sont présentées pour la première fois.

Tableau 2 Caractéristiques des sujets décédés / Characteristics of dead patients.

Age	Sexe	Terrain	Délai de prise en charge	Durée d'hospitalisation	Cause du décès
49	H	Tabac (12 PA)-HTA-Diabète	7 j	22 j	Hyperkaliémie
62	H	Tabac (50 PA)	14 j	10 j	EDC septique
78	F	Diabète-HTA-AVC	1 j	14 j	Embolie pulmonaire
59	H	Tabac (20 PA)-ancien alcoolique	4 j	10 j	EDC septique
52	H	Tabac (10 PA)-BPCO	7 j	2 j	EDC septique

L'incidence de la légionellose varie considérablement selon le pays et la méthode de diagnostic employée. En Europe, le nombre de cas est estimé à 10 000 cas/an [1,20]. Dans les pays où il y a un manque de moyens diagnostiques et de systèmes de surveillance, l'ampleur réelle du problème demeure inconnue. C'est le cas de notre pays où cette maladie ne figure pas sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. La fréquence de la légionellose dans notre pays paraît largement inférieure à celle rapportées dans les pays occidentaux. Cette différence s'expliquerait, par le fait que :

- dans les pays occidentaux, les systèmes de diagnostic et de veille sanitaire ainsi que les systèmes sentinelles sont très développés et performants ;
- les réservoirs de la bactérie en milieu communautaire sont beaucoup plus fréquents dans l'urbanisme européen que dans le nôtre, notamment les tours de refroidissement. En Tunisie, les systèmes de climatisation sont essentiellement à type de climatisation sèche, qui ne génère pas d'aérosols et donc ne représente pas un facteur de risque de diffusion de *Legionella*.

Le sexe masculin et l'âge avancé sont considérés comme étant des facteurs de risque individuels intrinsèques de survenue de légionellose [1,13]. Dans notre société, la prédominance masculine pourrait être expliquée par une éventuelle exposition professionnelle et environnementale plus importante aux sources de contamination, en particulier les hommes ont tendance à effectuer leurs ablutions sur les lieux publics. L'âge avancé serait plutôt un facteur de gravité de cette pathologie amenant les sujets âgés à l'hospitalisation et donc à une plus grande documentation par rapport à la population jeune. Deux de nos patients étaient âgées de moins de 30 ans. Ces patientes étaient sous corticothérapie au long cours. De rares cas de légionellose chez des adultes jeunes immunocompétents, des enfants et des nouveau-nés ont été rapportés [2,6,17,23]. Les facteurs qui altèrent les moyens de défense de l'organisme semblent favoriser la survenue de légionellose [14,24]. Une mutation au niveau du récepteur TLR5, a été impliquée dans une susceptibilité accrue de certains sujets au risque de légionellose [11].

Le tabagisme et l'alcoolisme, figurant parmi les facteurs de risque les mieux identifiés dans la survenue de la légionellose [4,9] ont été notés chez plus la moitié de nos patients.

Le risque de survenue d'une pneumonie à *Legionella* serait tabac-dose dépendante [16] et une relation significative entre la nicotine et l'augmentation de la réplication des légionelles dans les macrophages alvéolaires a été retrouvée [16].

Les cas de légionellose s'observent tout au long de l'année avec un pic saisonnier estivo-automnal [14]. Une corrélation très étroite a été notée entre les cas de légionellose et les périodes pluvieuses et humides durant la saison chaude [5]. Ceci est dû d'une part à la nature thermophile de *Legionella* et d'autre part à l'écologie aquatique de cette bactérie [22]. Le phénomène pluvieux augmente le risque de contamination en augmentant le taux de sédiments organiques dans l'eau potable [22].

La légionellose est une maladie d'origine communautaire ou nosocomiale. En milieu communautaire, elle représente 5 % des pneumonies aiguës communautaires et jusqu'à 15 % des pneumonies communautaires nécessitant une hospitalisation [1]. Toutefois, les facteurs incriminés sont différents selon les sociétés. La plupart des études retrouvent des facteurs de risque communautaires, plus liés à l'urbanisme européen, telles que l'habitation à proximité de tours aéro-éfrigérantes, et l'utilisation des systèmes de climatisation reliés aux tours de refroidissement [1,8]. La notion d'humidité est rapportée [1], mais il s'agit plutôt d'habitation à proximité de terrains marécageux que de domicile « humide ». Dans notre pays, la survenue de légionellose en milieu communautaire était en rapport soit avec une humidité accrue au domicile des patients (locaux décrits comme « verts d'humidité »), soit avec des ablutions pratiquées dans des lieux publics. En effet, cette pratique religieuse qui nécessite une inhalation de l'eau, représenterait un facteur de contamination non négligeable, notamment dans les pays musulmans, qui n'a toutefois jamais fait l'objet d'étude dans ce contexte. Ceci peut être expliqué par le fait que la majorité des travaux réalisés sont occidentaux. Cet acte a été retrouvé comme facteur de contamination dans 4 cas ayant contracté la maladie dans un hôtel, un aéroport et des aires de repos. Les hôtels et les aéroports sont souvent assortis d'installations sanitaires complexes, dont le manque de maintenance rend les circuits d'eau particulièrement vulnérables à la colonisation par *Legionella*.

En dehors des cas professionnels documentés décrits, on retrouve des publications relatives à des situations professionnelles où une contamination par des légionelles

présentes dans le milieu de travail a été présumée sans pouvoir être documentée. Ainsi, la population de chauffeurs de long trajet, probablement plus exposés que la population générale a déjà fait l'objet d'une étude et les cas de chauffeurs de poids lourd ayant contracté une légionellose ont été rapportés [26]. Concernant nos patients ouvriers journaliers dans des usines, la contamination serait en rapport avec l'usage d'eau de réservoirs à usage industriel. Des cas similaires touchant des ouvriers dans des usines ont été rapportés [19]. En milieu industriel comme ailleurs, les négligences dans l'entretien des installations sanitaires peuvent être à l'origine d'infections à *Legionella*.

Les hôpitaux sont bien connus pour être une source de contamination très importante [10,12,21], d'une part en raison de la présence de personnes fragilisées et d'autre part de la qualité des installations sanitaires. Des infections dues à l'utilisation d'eau non stérile pour certains soins ou pour le nettoyage de matériel ont été documentées [10,12,21]. Concernant nos deux cas nosocomiaux, nous manquons d'investigations menées au niveau des systèmes des réseaux d'eau nous permettant de rattacher ces cas à une origine hospitalière précise.

Il n'est pas possible de différencier cliniquement ou radiologiquement une légionellose des autres causes de pneumonies. Le diagnostic de certitude demeure bactériologique. La culture, bien que difficile demeure l'examen de référence. Depuis l'avènement des kits unitaires de détection des antigènes solubles dans les urines, cette technique simple d'utilisation et rapide est devenue la plus utilisée. Sa spécificité est excellente, alors que sa sensibilité est faible car elle ne permet la détection que de *L. pneumophila* sérotype 1 [15]. Le diagnostic de légionellose fait de plus en plus intervenir les méthodes d'amplification génique (PCR) ; toutefois les sensibilités et spécificités de cette technique sont variables selon les auteurs.

Concernant le traitement des légionelloses, les macrolides, notamment l'érythromycine, ont longtemps été considérés comme le traitement de choix. Des études récentes ont démontré la supériorité des fluoroquinolones [5,22,23] ainsi que l'efficacité de la lévofloxacine en monothérapie tant sur les pneumonies graves que bénignes [18].

Les facteurs de mauvais pronostic de la légionellose sont l'âge avancé, le sexe masculin, le tabagisme, l'immunodépression, l'acquisition nosocomiale, et le sérotype 6 [14,8]. Nous avons noté le décès d'environ 50 % des patients, pour la plupart des hommes tabagiques, dont la moyenne d'âge était de 60 ans avec une durée moyenne d'hospitalisation supérieure à dix jours. Les facteurs pronostiques liés à la bactérie et aux profils génétiques des souches isolées sont très peu documentés à ce jour. Ainsi, la mortalité n'est pas liée à un facteur bien spécifique, mais plutôt à l'intrication de plusieurs facteurs liés au terrain sous-jacent et au délai de prise en charge et certainement des facteurs liés à la bactérie. La léta-

lité, bien qu'en diminution au cours des dernières années reste élevée, autour de 10-15 % dans les pays occidentaux [25], ce qui est nettement inférieur à notre taux proche de 50 %.

Conclusion

L'épidémiologie de la légionellose est variable selon les pays. Ainsi, son incidence en Tunisie semble nettement inférieure à celle des pays occidentaux du fait d'une meilleure performance des systèmes de diagnostic et de veille sanitaire dans ces pays ainsi que de certaines spécificités climatologiques et infra-structurales, notamment en ce qui concerne les réservoirs urbains tels que les tours de refroidissement. Une sous-documentation des cas de légionellose dans notre pays pourrait aussi expliquer cette faible incidence. Les facteurs favorisant la contamination diffèrent également selon les pays et les habitudes sociales. Dans notre pays, nous avons retrouvé la notion d'ablutions dans des lieux publics, ce qui n'a jamais été rapporté dans la survenue de légionellose. Au vu de la gravité et des importantes conséquences de la légionellose et de son aura médiatique ; elle devrait bénéficier de la part des autorités sanitaires d'une plus grande attention. En particulier, il faudrait l'ajouter au registre des maladies à déclaration obligatoire, avec le renforcement du dispositif national actuel de contrôle des potentielles sources de contamination tout particulièrement dans les lieux publics.

Remerciements Ce travail a été financé par MESRS-UR12SP34

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Benhamou D, Bru JP, Chidiac C, et al (2004) Légionellose : Définition, diagnostic et traitement. Société de pneumologie de langue française (SPLF), Société de pathologie infectieuse de langue française (SPILF) et le Centre national de référence sur les Légionelles 10 p.
2. Brady MT (1989) Nosocomial legionnaires' disease in a children's hospital. *J Pediatr* 115:46-50
3. Campese C, Jarraud S, Bitar D, et al (2005) Les légionelloses survenues en France en 2004. *Bull Epidémiol Hebd* 26:129-32
4. El-Ebiary M, Sarmiento X, Torres A, et al (1997) Prognostic Factors of severe Legionella Pneumonia Requiring Admission to ICU. *Am J Respir Crit Care Med* 156(5):1467-72
5. Fisman DN, Lim S, Wellenius GA, et al (2005) It's Not the Heat, It's the Humidity: Wet Weather Increases Legionellosis Risk in the Greater Philadelphia Metropolitan Area. *J Infect Dis* 192 (12):2066-73
6. Franzin L, Cabodi D, Scolfaro C, Gioannini P (2004) Microbiological investigations on a nosocomial case of *Legionella pneumophila* pneumonia associated with water birth and review of neonatal cases. *Infez Med* 12(1):69-75

7. Fraser DW, Tsai TR, Orenstein W, et al (1977) Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 297(22):1189-97
8. Gacouin A, Le Tulzo Y, Lavoue S, et al (2002) Severe pneumonia due to *Legionella pneumophila*: prognostic factors, impact of delayed appropriate antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 28(6):686-91
9. Greig JE, Carnie JA, Tallis GF, et al (2004) An outbreak of Legionnaires' disease at the Melbourne Aquarium, April 2000: investigation and case-control studies. *Med J Aust* 180(11):566-72
10. Hart C.A, Makin T (1991) Legionella in hospitals: a review. *J Hosp Infect* 18 (Suppl A):481-9
11. Hawn TR, Berrington WR, Smith IA, et al (2007) Altered inflammatory responses in TLR5-deficient mice infected with *Legionella pneumophila*. *J Immunol* 179(10):6981-1
12. Hosein IK, Hill DW, Tan TY, et al (2005) Point-of-care controls for nosocomial legionellosis combined with chlorine dioxide potable water decontamination: a two-year survey at a Welsh teaching hospital. *J Hosp Infect* 61(2):100-6
13. Jarraud S, Reyrolle M, Etienne J (2007) *Legionella* et légionellose. In ESKA (eds) Précis de bactériologie clinique 2^e édition, Paris, pp 1459-73
14. Jarraud S, Reyrolle M, Meugnier H et al (2007). Légionellose. *Presse Méd* 36(2 Pt 2):279-87
15. Marston BJ, Lipman HB, Breiman RF (1994) Surveillance for Legionnaires' disease. Risk factors for morbidity and mortality. *Arch Intern Med* 154(21):2417-22
16. Matsunaga K, Klein TW, Friedman H, Yamamoto Y (2002) In vitro therapeutic effect of epigallocatechin gallate on nicotine-induced impairment of resistance to *Legionella pneumophila* infection of established MH-S alveolar macrophages. *J Infect Dis* 185(2):229-36
17. McDonough EA, Metzgar D, Hansen CJ, et al (2007) A Cluster of Legionella-Associated Pneumonia Cases in a Population of Military Recruits. *J Clin Microbiol* 45(6):2075-7
18. Mykietiuik A, Carratalà J, Fernández-Sabé N, et al (2005). Clinical outcomes for hospitalized patients with Legionella pneumonia in the antigenuria era: the influence of levofloxacin therapy. *Clin Infect Dis* 40(6):794-9
19. Office fédéral de la santé publique suisse (2012) Legionella et légionellose, 61 p
20. OMS (2013) Légionellose [<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs285/fr/>]
21. Rangel-Frausto MS, Rhomberg P, Hollis RJ, et al (1999) Persistence of *Legionella pneumophila* in a hospital's water system: a 13-year survey. *Infect Control Hosp Epidemiol* 20(12):793-7
22. Stout JE, Yu VL, Best MG (1985). Ecology of *Legionella pneumophila* within water distribution systems. *Appl Environ Microbiol* 49(1):221-8
23. Tsai HC, Lee SS, Lin WR, et al (2001). Legionnaires' disease in an immunocompetent young adult. *Kaohsiung J Med Sci* 17(6):331-5
24. Viasus D, Di Yacovo S, Garcia-Vidal C, et al (2013). Community-acquired *Legionella pneumophila* pneumonia: a single-center experience with 214 hospitalized sporadic cases over 15 years. *Medicine (Baltimore)* 92(1):51-60
25. Yu VL, Greenberg RN, Zadeikis N, et al (2004). Levofloxacin efficacy in the treatment of community-acquired legionellosis. *CHEST* 125(6):2135-9
26. XXX, No authors listed (1998). Legionnaires' disease in long distance lorry drivers. *Commun Dis Rep CDR Wkly* 8(15):131-4