

Maladies infectieuses

**Caractéristiques des personnes
atteintes de légionellose
à *Legionella pneumophila* sérotype 1
souche “Mondial”, France, 1998-2008**

Sommaire

1. Introduction	2
2. Contexte	2
3. Objectifs de l'étude	2
4. Méthode	3
4.1 Sources de données	3
4.2 Définitions de cas	3
4.3 Méthode de typage	3
4.4 Modalités de recueil des données et méthodes d'analyse	3
5. Résultats	3
5.1 Nombre de cas identifiés et caractéristiques des souches	3
5.2 Distribution des cas par rapport au total des cultures	4
5.3 Caractéristiques des patients	4
5.4 Répartition géographique et expositions à risque	6
6. Discussion	7
7. Conclusion	8
Références bibliographiques	9
Annexes	10

Caractéristiques des personnes atteintes de légionellose à *Legionella pneumophila* séro groupe 1 souche “Mondial”, France, 1998-2008

Réalisation de l'étude

Marie Deudon, épidémiologiste Profet, Cellule interrégionale d'épidémiologie Île-de-France.

Christine Campèse, épidémiologiste, Département des maladies infectieuses, Institut de veille sanitaire.

Relecteurs

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

Sophie Jarraud, co-directeur, Centre national de référence des légionelles, Lyon.

Florian Franke, épidémiologiste, Cellule interrégionale d'épidémiologie Sud.

Arnaud Mathieu, évaluateur de risques en santé environnement, Cellule interrégionale d'épidémiologie Île-de-France.

Brigitte Helynck, épidémiologiste, responsable de la formation Profet, Institut de veille sanitaire.

Remerciements

À Françoise Forey, biologiste, Centre national de référence des légionelles de Lyon pour la mise à disposition des données de laboratoire.

À toutes les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales d'Île-de-France pour la mise à disposition de leurs rapports d'investigation autour d'un cas.

1. Introduction

La légionellose est une infection pulmonaire due à une bactérie dénommée *Legionella* qui se développe dans les milieux aquatiques naturels ou artificiels et plus particulièrement entre 25 et 45 °C (réseaux d'eau chaude, tours aéroréfrigérantes, balnéothérapie...).

La contamination s'effectue par voie respiratoire, par inhalation de micro-gouttelettes d'eau contaminée, diffusées en aérosol. Aucun cas de transmission interhumaine n'a été rapporté à ce jour. La période d'incubation se situe entre 2 et 10 jours pour la majorité des patients. La légionellose touche essentiellement les adultes de sexe masculin et le risque de contracter la maladie est favorisé par certains facteurs : âge avancé (>50 ans), immunodépression, maladies chroniques, traitements immunosuppresseurs, corticothérapie prolongée, tabagisme.

La légionellose se traduit au départ par un état grippal fébrile et une toux initialement non productive pouvant s'accompagner de troubles digestifs (diarrhée-vomissement-anorexie) et/ou d'un état confusionnel. Dans ses formes les plus graves, l'état grippal fait rapidement place à une pneumopathie sévère nécessitant le plus souvent une hospitalisation. La létalité varie entre 10 et 30 % selon la présence ou non de facteurs de risque.

Le diagnostic de légionellose est déterminé par la présence d'une pneumonie confirmée radiologiquement, associé à un diagnostic biologique qui se fait par isolement de la bactérie (mise en culture des prélèvements respiratoires) et/ou présence d'antigènes solubles dans les urines ou augmentation de titres d'anticorps spécifiques.

Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement antibiotique (macrolides ou fluoroquinolones) et le traitement est d'autant plus efficace qu'il est mis en œuvre rapidement.

2. Contexte

En France, les légionelloses sont surveillées dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire (MDO) depuis 1987.

La surveillance s'est considérablement renforcée à partir de 1997 et, depuis 2003, le signalement immédiat des cas s'effectue par le clinicien ou le biologiste à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (Ddass) qui réalise une enquête afin d'identifier les expositions à risque et de détecter d'éventuels cas groupés.

Ces notifications sont centralisées au niveau national au Département des maladies infectieuses (DMI) de l'Institut de veille sanitaire (InVS).

Au niveau européen, la France est membre du réseau "European Working Group for Legionella Infections Network" (EWGLINET); réseau

qui permet d'identifier des cas groupés potentiellement liés à une source commune d'exposition lors d'un voyage.

Legionella pneumophila est responsable de 90 % des cas de légionellose en France, dont 85 % attribuable au séro groupe de type 1 [1]. Le typage de toutes les souches d'origine clinique et environnementale est réalisé par le Centre national de référence des légionelles (CNRL) basé à Lyon. Les différents laboratoires français envoient leurs souches sur la base du volontariat et le CNRL analyse et compare ces souches en utilisant diverses techniques moléculaires. La technique de macrorestriction de l'ADN génomique suivie d'une électrophorèse en champ pulsé (PFGE), qui présente le meilleur pouvoir discriminant, permet de classer les souches *L. pneumophila* séro groupe 1, en quatre catégories [2]:

- **souche sporadique**, une souche possédant un génotype unique, spécifique et non documenté auparavant;
- **souche épidémique**, une souche présentant un génotype spécifique pour une épidémie et responsable de cas groupés dans le temps et l'espace;
- **souche endémique**, une souche regroupant des isolats présentant un même génotype mais isolés chez au moins 30 cas sans lien épidémiologique;
- **souche autre**, un isolat présentant un génotype connu mais non endémique.

À ce jour, 3 souches endémiques prédominantes de *Legionella pneumophila* séro groupe 1 (Lp1) ont été observées sur le territoire; il s'agit des souches "Paris", "Lorraine" et "Louisa" [1].

Une autre souche endémique, appelée souche "Mondial", a été identifiée pour la première fois à Paris, en 1998, au cours d'un épisode de cas groupés de légionellose pendant la Coupe du Monde de football, d'où sa dénomination [3]. La souche "Mondial" se divise en deux profils: "Mondial A" et "Mondial B". À la lecture du PFGE, une bande d'écart caractérise ces deux profils.

Entre 1998 et 2008, 11 147 cas de légionellose ont été enregistrés au niveau national. Sur les 1 983 souches cliniques typées par le CNRL, une quarantaine présentait le profil "Mondial"¹.

Selon les données du CNRL, les laboratoires où ont été isolées ces souches "Mondial" sont essentiellement situés en région parisienne.

De ce fait, il a semblé opportun de documenter les caractéristiques individuelles des personnes atteintes de légionellose à Lp1 "Mondial" afin d'améliorer les connaissances sur cette souche endémique.

3. Objectifs de l'étude

- Décrire les caractéristiques des patients atteints de légionellose pour lesquels la souche Lp1 "Mondial" a été identifiée au CNRL entre 1998 et 2008 en termes de sexe, âge, facteurs favorisants, évolution.
- Documenter la distribution géographique des expositions des cas pendant la période d'incubation de la maladie.

¹ Source InVS.

4. Méthode

4.1 SOURCES DE DONNÉES

L'étude rétrospective a concerné tous les cas atteints de légionellose à *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 pour lesquels la souche "Mondial" a été identifiée au CNRL entre 1998 et 2008.

Les données de cette étude descriptive provenaient :

- du CNRL ;
- des MDO centralisées au sein du DMI de l'InVS ;
- des rapports d'investigation Ddass/InVS de 1998 à 2008.

4.2 DÉFINITIONS DE CAS

Un cas a été défini comme tout cas répondant à la définition de légionellose² et dont la souche "Mondial" a été mise en évidence par le CNRL avec une date de début des signes comprise entre le 1^{er} janvier 1998 et le 31 décembre 2008.

Un cas était considéré comme **nosocomial** certain si le patient avait séjourné dans un établissement de santé pendant la totalité de la période supposée d'exposition (10 jours).

Un cas était considéré comme **communautaire** si on ne retrouvait pas d'exposition dans un établissement de santé durant la totalité de la période d'incubation.

La notion de **cas groupés** a été définie par la survenue d'au moins 2 cas, dans un intervalle de temps et d'espace géographique susceptibles d'impliquer une source commune de contamination.

Ont été considérés comme expositions à risques, les séjours en établissements de santé, station thermale, hôtels, campings ou les personnes ayant voyagé pendant une partie ou la totalité de la période des 10 jours avant la date de début des signes [4].

4.3 MÉTHODE DE TYPAGE

En 2008, le CNRL a à nouveau analysé l'ensemble des souches selon trois méthodes de typage :

1. un typage phénotypique réalisé à l'aide d'anticorps monoclonaux par une technique d'immunofluorescence (Mab's). Cette méthode présente un faible pouvoir discriminant car elle identifie indifféremment l'ensemble des souches *Legionella pneumophila* séro-groupe 1 en neuf sous-groupes. L'utilisation de ce marqueur a comme intérêt principal d'augmenter le pouvoir discriminant des deux autres marqueurs moléculaires utilisés lorsqu'il leur est associé ;
2. le "Sequence Based Typing" (SBT), méthode de référence européenne, correspondant à une amplification et un séquençage de 7 gènes. Cette méthode présentant un pouvoir discriminant de 96 % est utilisée au CNRL en routine depuis janvier 2008 ;

3. l'analyse des profils de macrorestriction de l'ADN total par électrophorèse en champ pulsé (pulsed-field gel electrophoresis ou PFGE). Cette méthode présente l'avantage d'un fort pouvoir discriminant (supérieur à 98 %). Cependant, cette méthode est longue (nécessité de 4 jours consécutifs pour typer la souche) et l'interprétation est basée sur la lecture de profils qui ne sont pas comparables d'un laboratoire à l'autre. Depuis 1996, cette méthode a permis la constitution par le CNRL d'une base de données d'environ 9 000 profils de *Legionella*, dont plus de 4000 profils d'origine clinique de *Legionella pneumophila* séro-groupe 1.

L'association des trois marqueurs, PFGE, SBT et Mab's, a pour but d'augmenter leur pouvoir discriminant.

4.4 MODALITÉS DE RECUEIL DES DONNÉES ET MÉTHODES D'ANALYSE

Les données des MDO ont été recueillies directement auprès du DMI de l'InVS.

Les rapports d'enquête réalisés autour des cas ont été recueillis par courriers électroniques, fax, courriers postaux ou consultation des dossiers auprès des Ddass concernées.

Les rapports d'investigation réalisés par les Ddass auprès des patients ont été retrouvés pour 50 % des cas (19/38). Depuis la mise en application de la circulaire n° DGS/SDSC/SD7A/DESUS/2005/323 du 11 juillet 2005, un interrogatoire de chaque cas est réalisé et une partie des résultats des investigations conservée.

L'analyse descriptive des variables correspondant aux caractéristiques individuelles des patients et aux caractéristiques des souches cliniques a été réalisée sur Stata 9.0® et Epi 6®.

5. Résultats

5.1 NOMBRE DE CAS IDENTIFIÉS ET CARACTÉRISTIQUES DES SOUCHES

Entre 1998 et 2008, le CNRL a identifié par PFGE 39 cas de légionellose profil "Mondial" dont 38 ont fait l'objet d'une DO (soit 97 %). La suite des résultats concerne ces 38 cas.

Parmi les 38 cas, 19 étaient répertoriés comme appartenant au sous-groupe "**Mondial A**" (50 %) et 19 au sous-groupe "**Mondial B**" (50 %).

En l'absence de subculture positive pour l'ensemble de ces souches congelées pour conservation, seules 28 ont pu être reprises et analysées en 2008 par les trois méthodes. Seize ont un profil "Mondial B" (57 %) et 12 un profil "Mondial A" (43 %) par analyse PFGE. Les sous-groupes et les SBT les plus fréquemment rencontrés sont : sous-groupe Benidorm/ST 438 pour la souche "Mondial A" et sous-groupe Philadelphia/ST 107 pour la souche "Mondial B" (tableau 1).

² Une cas de légionellose a été défini comme toute personne présentant des signes cliniques et radiologiques de pneumonie accompagnés d'au moins un des signes biologiques suivants : pour les cas confirmés, identification de *Legionella* par culture et/ou immunofluorescence directe dans un prélèvement clinique et/ou présence d'antigènes solubles de *Legionella* dans les urines et/ou augmentation des titres d'anticorps de 4 fois (soit 2 dilutions) avec un deuxième titre minimum de 1/128 ; pour les cas probables, titre unique élevé d'anticorps $\geq 1/256$.

Ces résultats montrent que les souches "Mondial A" et "Mondial B" sont différentes par les trois marqueurs utilisés, bien que présentant un profil en PFGE proche.

5.2 DISTRIBUTION DES CAS PAR RAPPORT AU TOTAL DES CULTURES

Parmi les 11 147 cas enregistrés dans la base nationale en France, une souche a été isolée pour 1 983 cas (soit 18 %).

Sur ces 1 983 souches, 1 844 (93 %) étaient des *Legionella pneumophila* séro groupe 1.

Parmi le total de souches Lp1, la souche "Mondial" a été identifiée chez 38 personnes, ce qui représente 2 % de tous les cas ayant bénéficié d'une culture (tableau 2).

| TABLEAU 1 |

Répartition des souches Lp1 "Mondial" en terme de sous-groupe (Mab's) et SBT chez les cas de légionellose en France – 1998-2008 (n=28)

Souche	Sous-groupe	Nombre
Mondial A	Mab's Benidorm/ SBT 438	9
	Mab's Benidorm/ SBT 627	1
	Mab's France-Allentown/ SBT 438	1
	Mab's France-Allentown/ SBT 627	1
	Sous-total	12
Mondial B	Mab's Philadelphia/ SBT 107	16
	Sous-total	16

| TABLEAU 2 |

Distribution des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" par rapport au total des cultures de légionelles réalisées en France – 1998-2008

Année	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	Total
Total des cas	381	440	610	807	1 021	1 044	1 202	1 527	1 443	1 428	1 244	11 147
Culture (N)	98	68	134	157	195	173	217	276	222	230	213	1 983
%	26	15	22	19	19	17	18	18	15	16	17	18
Lp1 (N)	82	52	109	152	181	166	209	261	206	221	205	1 844
%	84	76	81	97	93	96	96	95	93	96	96	93
Souche Mondial (N)	8	3	1	6	3	2	2	3	1	2	7	38
%	10	6	1	4	2	1	1	1	<1	1	3	2

5.3 CARACTÉRISTIQUES DES PATIENTS

Parmi les 38 cas, 32 étaient des hommes et 6 des femmes (sex-ratio H/F=5,3). L'âge médian des cas était de 59 ans [étendue 32-89 ans] (tableau 3). Il était de 57 ans [32-87 ans] chez les hommes et de 68 ans chez les femmes [54-89 ans]. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Chez les 19 personnes présentant un profil "Mondial A", le sex-ratio H/F était égal à 18 (18/1) et l'âge médian était de 58 ans [37-89 ans]. Chez les personnes présentant un profil "Mondial B", le sex-ratio était de 2,8 (14/5) avec un âge médian de 62 ans [32-85 ans].

| TABLEAU 3 |

Répartition des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" par sexe et classes d'âge – France – 1998-2008 (n=38)

Classes d'âge	Hommes		Femmes		Total	
	N	%	N	%	N	%
30-39 ans	3	9	0	0	3	8
40-49 ans	7	22	0	0	7	18
50-59 ans	7	22	1	17	8	21
60-69 ans	6	19	2	33	8	21
70-79 ans	6	19	1	17	7	18
>80 ans	3	9	2	33	5	13
Total	32	100	6	100	38	100

La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque a été retrouvée chez 84 % des cas (32/38).

Les plus fréquents étaient respectivement le tabagisme (45%), la présence d'une hémopathie ou d'un cancer (24%), la prise d'immunosuppresseurs de façon prolongée autres que les corticoïdes (29 %) et le diabète (8%). Le tabac comme facteur de risque exclusif a été retrouvé chez 10 personnes.

La prise de corticoïdes/immunosuppresseurs est un facteur de risque plus fréquemment rencontré chez les patients atteints de Lp1 souche "Mondial" comparé aux autres souches Lp1 (p significatif) (tableau 4).

| TABLEAU 4 |

Fréquence des facteurs de risque parmi les cas de légionellose Lp1 et les cas souche "Mondial" – France – 1998-2008

Facteurs favorisants*	Souche Mondial (n=38)		Toutes souches Lp1 (n=1 844)		p
	Total	%	Total	%	
Hémopathie/cancer	9	24	240	13	NS
Corticothérapie/autres immunosuppresseurs	11	29	264	14	<10 ⁻³
Diabète	3	8	242	13	NS
Tabagisme	17	45	888	48	NS
Autres**	9	24	133	7	NS
Au moins un facteur	20	53	1 447	78	NS

* Facteurs non mutuellement exclusifs.

** Autres : VIH, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique, éthyliste et trachéotomie.

On ne retrouve pas de différence significative entre les cas souche "Mondial A" et les cas souche "Mondial B" concernant la fréquence des facteurs de risque (tableau 5).

| TABLEAU 5 |

Répartition des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" par profil et facteurs favorisants – France – 1998-2008

Facteurs favorisants*	Souche Mondial A (n=19)		Souche Mondial B (n=19)		p
	Total	%	Total	%	
Tabagisme	8	42	9	47	NS
Hémopathie/cancer	5	26	4	21	NS
Corticothérapie/autres immunosuppresseurs	4	21	7	37	NS
Diabète	2	10	1	5	NS
Autres**	5	26	4	21	NS

* Facteurs non mutuellement exclusifs.

** Autres : VIH, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire chronique, éthyliste et trachéotomie.

L'évolution de la maladie est connue pour 28 (74 %) cas sur 38. Avec 7 décès enregistrés, la létalité liée à la souche "Mondial" est de 25 %. Parmi ces 7 décès, 3 personnes présentaient un profil "Mondial A" et 4 un profil "Mondial B". La létalité associée au profil "Mondial A" est de 27 % (3/11) et de 23 % (4/17) pour les profils "Mondial B".

Trois décès ont eu lieu en 1998 dont 2 à l'occasion de l'épisode de cas groupés survenus lors de la Coupe du Monde de football à Paris. Les 4 autres ont été enregistrés en 2001, 2004, 2005 et 2008.

Ces 7 cas présentaient un ou plusieurs facteurs favorisants et leur âge médian était de 63 ans [32-80 ans].

5.4 RÉPARTITION GÉOGRAPHIQUE ET EXPOSITIONS À RISQUE

Parmi les 38 cas, 31 (82 %) personnes étaient domiciliées en Île-de-France, dont 23 à Paris intramuros, 5 (13 %) résidaient dans une autre région et 2 (5 %) à l'étranger (tableau 6).

| TABLEAU 6 |

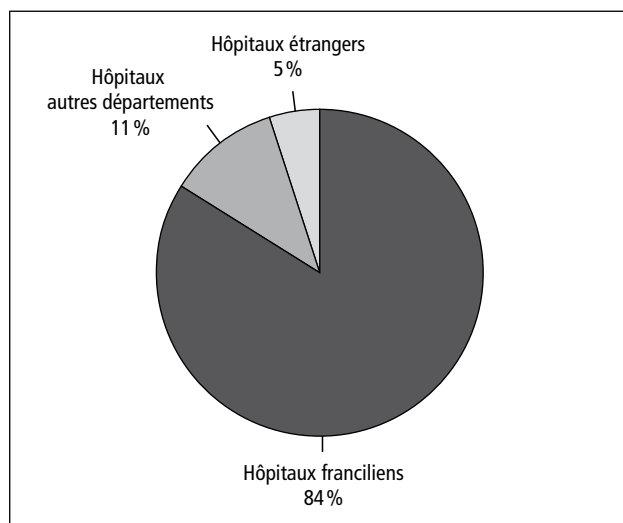
Répartition des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" en fonction du lieu de domicile – France – 1998-2008

Département	75	78	91	92	94	95	22	42	44	60	84	Royaume-Uni	Total
Cas	23	1	1	2	3	1	1	1	1	1	1	2	38
	Île-de-France						Autres départements					Étranger	
Cas	31 (82 %)						5 (13 %)					2 (5 %)	

La majorité des patients (84 %) a été hospitalisée en région francilienne avec une date de début des signes comprise entre les mois de mars et octobre chez 86 % (31/36) d'entre eux. La mise en évidence de la bactérie a été réalisée sur le lieu de l'hospitalisation (figure 1).

| FIGURE 1 |

Répartition des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" par lieux d'hospitalisation – France – 1998-2008 (n=38)



Entre 1998 et 2008, l'analyse des différentes MDO a permis d'identifier une exposition à risque dans les 10 jours précédant la date de début des signes chez 26 personnes sur 38 (soit 68 %).

Parmi les 38 cas, 10 (26 %) ont été associés à deux épisodes de cas groupés, le premier ayant eu lieu en 1998 et le second en 2008. L'épisode de 1998 avait concerné 20 cas pendant la Coupe du Monde de football et les investigations avaient permis d'identifier des tours aéroréfrigérantes comme source commune de contamination. En effet, la comparaison des souches environnementales et des souches cliniques isolées pour 5 cas avait montré un même profil génomique [5].

Le 2^e épisode s'est déroulé entre septembre et décembre 2008 où, sur un total de 9 personnes, 5 souches Lp1 "Mondial" avaient été isolées présentant exclusivement un profil "Mondial B". Toutes ces personnes avaient fréquenté le quartier de la Madeleine à Paris mais aucune source commune de contamination n'avait pu être identifiée.

Parmi les autres cas pour lesquels une exposition était documentée, 8 cas (21 %) ont été considérés comme des cas nosocomiaux, certains ayant exclusivement séjourné dans des hôpitaux franciliens ; 3 cas (8 %) ont séjourné dans des hôtels parisiens et 5 cas (13 %) sont susceptibles d'avoir été exposés à la bactérie au cours de leur activité professionnelle ou de leurs différents déplacements dans la capitale (tableau 7).

Pour les 12 autres cas (32 %), aucune exposition à risque spécifique dans les 10 jours précédant leur date de début des signes n'a été retrouvée (ou n'a pas été renseignée par la DO) mais toutes ces personnes ont résidé ou circulé dans Paris intramuros.

À travers cette répartition des expositions à risque, on constate que la totalité des cas ont fréquenté ou séjourné en Île-de-France durant la période d'incubation.

| TABLEAU 7 |

Distribution des expositions à risque parmi les cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" – France – 1998-2008

Expositions à risque	Total (n=38)	%
Cas groupés Coupe du Monde 1998	5	13
Cas groupés La Madeleine 2008	5	13
Hôpital	8	21
Hôtel	3	8
Autres expositions	5	13
Total des cas ayant au moins une exposition	26	68
Non identifié	12	32
Total	38	100

6. Discussion

Cette étude a permis de décrire les caractéristiques des patients affectés par la légionellose due à la souche Lp1 "Mondial" sur une période de 11 ans et de les comparer aux caractéristiques des cas de légionellose déclarés dans le cadre de la DO ainsi qu'aux cas pour lesquels une souche Lp1 avait pu être isolée.

Le sex-ratio H/F observé chez les cas étudiés est plus élevé que celui calculé parmi les cas de légionellose Lp1 répertoriés en France entre 1998 et 2008 (5,3 *versus* 3,4).³ Ce résultat peut s'expliquer par le fait que plusieurs personnes affectées par le profil "Mondial" appartenaient à l'épisode de cas groupés Coupe du Monde 1998 et que le public assistant à ce type de manifestation était majoritairement masculin.

L'âge médian des personnes affectées est de 59 ans [extrême 32-89 ans], très proche de celui rapporté par les données nationales ou retrouvé chez les porteurs de souche Lp1, respectivement 60 [0-103 ans] et 58 ans [0-100]. L'âge médian des patients porteurs d'une souche "Mondial B" (62 ans [32-85 ans]) est par ailleurs plus élevé que celui des porteurs d'une souche "Mondial A" (58 ans [37-89 ans]).

La létalité liée à la souche "Mondial" est identique à la létalité calculée pour toutes les souches de légionellose Lp1, soit 25 %. Cependant, elle reste très élevée en comparaison des données de létalité rapportées en France ces 10 dernières années (25 % *versus* 13,3 %) sur l'ensemble des cas (souches isolées ou non). À noter que l'évolution des patients est connue pour 73 % des cas profil "Mondial" *versus* 82 % chez les cas souche Lp1. Au niveau national, l'évolution est connue pour 83 % des cas de légionellose répertoriés entre 1998 et 2008. La létalité est de 27 % chez les patients "Mondial A" contre 23 % pour les profils "Mondial B", mais l'évolution est inconnue pour 42 % des cas "Mondial A" et 10 % des cas "Mondial B".

En comparaison, la létalité associée à la souche "Paris" reste la plus élevée (38 %) et celle associée à la souche "Lorraine" est plus faible (9,9 %) [6].

Entre 1998 et 2008, 84 % des cas de légionellose Lp1 souche "Mondial" présentaient un ou plusieurs facteurs favorisants ; pourcentage plus élevé que ceux calculés pour l'ensemble des cas de légionellose et l'ensemble des cas Lp1, respectivement 70 % et 78,5 %.

Il a été montré que, comparés aux cas porteurs de souches sporadiques, les cas souche "Lorraine" étaient significativement plus souvent des hommes tabagiques et les cas souche "Paris" [6] étaient significativement plus souvent des femmes et/ou des personnes atteintes d'une hémopathie (ou cancer). La prise de corticoïde est, elle, significativement associée à la souche "Mondial" ($p < 10^{-3}$). Ces quelques données, encore parcellaires, laissent supposer que les caractéristiques des souches peuvent influencer sur la survenue de cas au sein de population présentant des facteurs de risque particuliers. Ces résultats, qui doivent être complétés par d'autres analyses, constituent une information importante dans la perspective de l'amélioration de la prise en charge des cas et de la prévention de la maladie.

Concernant sa distribution géographique, la souche "Mondial" reste à ce jour exclusivement associée à l'Île-de-France et, par deux fois, elle a été au cœur d'une épidémie francilienne (épisode de cas groupés lors de la Coupe du Monde de football en 1998 et de Paris La Madeleine en 2008).

Sur les 11 années étudiées, aucune diffusion de la souche "Mondial" hors Île-de-France n'a été observée et le nombre de cas est resté très limité malgré une densité de population élevée dans cette région. Une hypothèse serait que cette souche est très peu adaptée à son environnement et ne toucherait que les personnes extrêmement vulnérables, c'est-à-dire avec plusieurs facteurs de risque associés.

Par ailleurs, les 7 cas déclarés et diagnostiqués hors Île-de-France ont tous séjourné à Paris pendant la totalité ou une partie de la période d'incubation.

Au niveau environnemental, cette souche a été retrouvée à l'occasion d'autres investigations mais ce, uniquement en région francilienne.

La répartition, au fil des ans, des patients affectés par la souche "Mondial" reste constante et on ne note pas d'augmentation ou de diminution du nombre de cas par rapport au total des cultures réalisées au niveau national.

La date de début des signes chez 86 % (31/36) des patients profil "Mondial" a eu lieu entre mars et octobre, ce qui correspond à la saisonnalité classiquement décrite pour toutes les souches de légionellose.

Malgré une amélioration constante dans la surveillance de la maladie et la prise en charge de patients atteints de légionellose, le nombre de cultures envoyées au CNRL reste inférieur à 20 %. Il est donc primordial de sensibiliser les cliniciens à l'importance du prélèvement bactériologique afin de contribuer à l'amélioration de nos connaissances sur les souches. En effet, dans cette étude, nous avons observé qu'il y avait peut-être un Mab's et un ST spécifiques de la souche "Mondial B" mais pas de la souche "Mondial A" ; l'obtention de profils génomiques des souches isolées est donc, dans ce cas, indispensable pour mieux caractériser les souches circulantes.

Enfin, la possibilité de pouvoir comparer les souches cliniques et environnementales pourrait nous permettre d'évaluer, *a posteriori*, un tropisme caractéristique de la souche "Mondial".

Cette souche est récurrente en Île-de-France depuis plus de 10 ans sans mise en évidence de nouveaux facteurs de risque autres que ceux décrits dans la littérature pour les autres souches de légionelles.

Cependant, deux limites importantes à cette étude descriptive sont à notifier : le faible nombre de souches identifiées profil "Mondial" (n=38) et la non-exhaustivité de la technique du SBT parmi ces 38 cas (due à la non-disponibilité d'échantillons congelés pour la totalité).

Ce faible effectif diminue la puissance de l'étude mais nous permet, malgré tout, d'établir un premier constat sur les caractéristiques de la souche "Mondial".

³ Source InVS.

7. Conclusion

Cette étude a permis de décrire les caractéristiques des cas de légionellose liés à la souche endémique "Mondial". Cette souche étant identifiée exclusivement en région parisienne, il s'avère nécessaire de continuer de suivre son évolution géographique afin de confirmer ou non son adaptabilité à l'environnement francilien et d'ajuster les mesures de contrôle et de prévention.

Par ailleurs, il serait opportun d'enrichir cette étude au cours des années à venir avec toutes les nouvelles connaissances relatives à cette souche, ce notamment grâce aux progrès permanents des techniques de typage moléculaire. Cela permettrait de mieux comprendre les mécanismes d'interaction entre l'environnement et la bactérie en termes d'adaptabilité, de diffusion et de pouvoir documenter sa virulence de façon plus précise.

Références bibliographiques

- [1] Yu VL, Plouffe JF, Pastoris MC, Stout JE, Schousboe M, Widmer A, Summersgill J, File T, Heath CM, Paterson DL, Cheresky A. Distribution of Legionella species and serogroups isolated by culture in patients with sporadic community-acquired legionellosis: an international collaborative survey. *J Infect Dis.* 2002 Jul 1;186(1):127-8.
- [2] Van Caution D, Campèse C, Jarraud S, Maine C, Che D. Les légionelloses survenues en France en 2007. *Bull Epidemiol Hebd* 2008;30-1.
- [3] Perrocheau A, Guillotin L, Etienne J, Carlier D, Decludt B. Foyer épidémique de légionelloses à Paris en juin et juillet 1998. Le point sur la situation au 14/08/98. *Bull Epidemiol Hebd* 1998;35.
- [4] Ministère de la Santé et des Solidarités/Direction générale de la santé. Le risque lié aux légionelles, guide d'investigation et d'aide à la gestion. Juillet 2005.
- [5] Decludt B, Capek I, Perrocheau A, Ledrans M. Épidémie communautaire de légionellose à Paris en juin 1998. Réseau national de santé publique. 1998.
- [6] Ginevra C, Duclos A, Vanhems P, Campèse C, Forey F, Lina G, Che D, Etienne J, Jarraud S. Host-related risk factors and clinical features of community-acquired Legionnaires' disease due to the Paris and Lorraine endemic strains, 1998-2007, France. *Clin Infect Dis.*

ANNEXE 1 – NOTIFICATION D'UN CAS DE LÉGIONELLOSE (FICHE DE DÉCLARATION OBLIGATOIRE)

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 _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> Légionellose 12202*01 </div> <p>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.</p>																																								
Initiale du nom : <input type="checkbox"/> Prénom : _____ Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> 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 : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> 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 : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Evolution : <input type="checkbox"/> Guérison <input type="checkbox"/> Encore malade <input type="checkbox"/> Décès Si décès, date : _____	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="text-align: center;">Légionellose</p> <p>Critères de notification : Pneumopathie associée à au moins un des résultats suivants :</p> <p><i>Cas confirmé :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. isolement de <i>Legionella spp.</i> 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 <p><i>Cas probable :</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 5. titre d'anticorps élevé (≥ 256) </div>																																									
Confirmation du diagnostic : <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Pos</th> <th style="text-align: center;">Neg</th> <th style="text-align: center;">Non effectué</th> <th colspan="2" style="text-align: center;">Sérologie</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th></th> <th></th> <th style="text-align: center;">1^{er} prélèvement</th> <th style="text-align: center;">2^{ème} prélèvement</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Culture</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Date _____</td> <td>Date _____</td> </tr> <tr> <td>Immunofluorescence directe</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Titre 1 : _____</td> <td>Titre 2 : _____</td> </tr> <tr> <td>Antigène soluble urinaire</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td><input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué</td> <td><input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué</td> </tr> </tbody> </table>		Pos	Neg	Non effectué	Sérologie						1 ^{er} prélèvement	2 ^{ème} prélèvement	Culture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date _____	Date _____	Immunofluorescence directe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Titre 1 : _____	Titre 2 : _____	Antigène soluble urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué	Espèce/sérogroupe : <input type="checkbox"/> <i>L. pneumophila</i> sérogroupe 1 <input type="checkbox"/> Autre espèce (préciser) : _____ <input type="checkbox"/> <i>L. pneumophila</i> autre sérogroupe (préciser) : _____ <input type="checkbox"/> En cours											
	Pos	Neg	Non effectué	Sérologie																																						
				1 ^{er} prélèvement	2 ^{ème} prélèvement																																					
Culture	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Date _____	Date _____																																					
Immunofluorescence directe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Titre 1 : _____	Titre 2 : _____																																					
Antigène soluble urinaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué	<input type="checkbox"/> En cours <input type="checkbox"/> Non effectué																																					
Facteurs favorisants : <input type="checkbox"/> Hémopathie ou cancer <input type="checkbox"/> Corticothérapie <input type="checkbox"/> Autres immunosuppresseurs <input type="checkbox"/> Tabagisme <input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Autres, préciser : _____																																										
Exposition à risque (dans les 10 jours précédant les premiers signes de légionellose) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Oui</th> <th style="text-align: center;">Non</th> <th style="text-align: center;">Période</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hôpital</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>du _____ au _____</td> <td>Hôpital _____ Service _____</td> </tr> <tr> <td>Station thermale</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>du _____ au _____</td> <td>Lieu : _____</td> </tr> <tr> <td>Maison de retraite</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>du _____ au _____</td> <td>Lieu : _____</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">Indiquer précisément les lieux (ville, pays) et types d'hébergements (adresse) (si besoin, détails sur une feuille jointe)</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td>Hôtel, camping, voyage</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>du _____ au _____</td> <td>_____</td> </tr> <tr> <td>Piscine, jacuzzi....</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td colspan="2">Précisez : _____</td> </tr> <tr> <td>Lieu de travail</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td colspan="2">Précisez (lieu, profession, secteur d'activités) _____</td> </tr> <tr> <td>Autre exposition</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td colspan="2">Précisez : _____</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">N.B. Si une enquête environnementale a eu lieu, merci de joindre une copie du rapport à cette fiche de notification</p>				Oui	Non	Période		Hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Hôpital _____ Service _____	Station thermale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Lieu : _____	Maison de retraite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Lieu : _____	Hôtel, camping, voyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____	Piscine, jacuzzi....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez : _____		Lieu de travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez (lieu, profession, secteur d'activités) _____		Autre exposition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez : _____	
	Oui	Non	Période																																							
Hôpital	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Hôpital _____ Service _____																																						
Station thermale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Lieu : _____																																						
Maison de retraite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	Lieu : _____																																						
Hôtel, camping, voyage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	du _____ au _____	_____																																						
Piscine, jacuzzi....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez : _____																																							
Lieu de travail	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez (lieu, profession, secteur d'activités) _____																																							
Autre exposition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Précisez : _____																																							
Notion de cas groupés (cas liés aux mêmes lieux d'exposition dans les 6 derniers mois) <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> 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 D'INVESTIGATION D'UN CAS DE LÉGIONELLOSE

DDASS: |__|__|__| Année: |_____| cas N°: |__|__|__|
Date du signalement du cas à la Ddass : |__|__|__|

Coordonnée du déclarant (Nom, fonction, hôpital, service, adresse, téléphone, télécopie)

Identification du patient

Nom : _____ Prénom : _____
Date de naissance : |__|__|__| Âge: |__| ans Sexe: M o F o
Adresse : _____

Ville : _____

Code postal : |__|__|__| Numéro de téléphone: |__|__|__|__|__|
Personne de l'entourage contactée pour informations : _____ Tél: |__|__|__|__|__|

Confirmation cliniques et biologiques

Date de début des signes : |__|__|__| Date d'hospitalisation : |__|__|__|

Pneumopathie: oui o non o Confirmation Radiologique: oui o non o

Diagnostic biologique:

Culture: oui o non o

Souche envoyée au CNR : oui o non o ne sait pas o

Date du prélèvement |__|__|__|

Immunofluorescence directe: oui o non o ne sait pas o

(S'assurer que le prélèvement a été envoyé au CNR)

Antigène soluble urinaire oui o non o ne sait pas o

Sérologie o Titre 1 date |__|__|__| Résultats |_____|

Séroconversion o Titre 2 date |__|__|__| Résultats |_____|

Sérologie unique o

Espèce/sérogroupe : Lp1 o Autre : préciser : _____

Évolution

Guéri o Date de sortie: |__|__|__|

Toujours hospitalisé au __/__/__

Décédé o Date du décès: |__|__|__|

Facteurs Favorisants

Hémopathie ou cancer o Corticothérapie o Autres-immunosuppresseurs o

Tabagisme o Diabète o

Maladie pulmonaire chronique (*bronchite chronique, emphysème, BPCO...*) o Maladie cardio-vasculaire o

Insuffisance rénale o Dialyse o Transplantation o

Autres préciser _____

Date de début des signes |__|__|__|

Période d'interrogatoire (14 jours avant la date de début des signes) du |__|__|__| au |__|__|__|

Facteurs d'exposition (effectuer l'historique des lieux fréquentés pendant la période **des 14 jours** précédant la date de début des signes. La période d'incubation est de 2 à 10 jours mais la détermination de la date de début des signes étant quelquefois difficile, la période de l'interrogatoire est de 14 jours).

Les sources de contamination possible: les circuits d'eaux chaudes sanitaires (douches d'eau chaude...) systèmes de refroidissement et tours aéroréfrigérantes, bassins utilisés pour la détente (balnéo, bain à remous...), équipements pour les traitements respiratoires par aérosols, eaux thermales, fontaines décoratives....

Lieux de résidence (lieux et période)

Domicile principal o Préciser nom et adresse des différents lieux et les dates de séjour

Hôpital o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Thermes o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Hôtel (s) o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Camping o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Location o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Bateau de croisière o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Voyage o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Autre o _____
du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Profession _____

Coordonnées du lieu de travail _____

Identifier les lieux et les activités à risques et les secteurs où s'est déplacé la personne : à l'aide du tableau qui suit : (déplacements, courses, activités liées à l'eau : sportives, diverses, jardinage - lavage de voiture - visite chez un dentiste ...)

Lieux fréquentés par le patient pour la période du |__| |__| |__| au |__| |__| |__|

Date Lieux fréquentés

- J - 14
- J - 13
- J - 12
- J - 11
- J - 10
- J - 9
- J - 8

J-7
J-6
J-5
J-4
J-3
J-2
J-1
Début

Domicile de la personne

Système de production d'eau chaude
individuelle oui non

Si oui instantanée électrique

collective oui non

Si oui coordonnées du syndic : _____

Autre cas de légionellose ayant fréquentés les mêmes lieux ou secteurs dans une période de 2 ans

oui non

Si oui , N° du cas |__|__|__| Date du début des signes de ce cas |__|__|__|

Suivi du dossier de déclaration

Date du signalement à la Ddass : |__|__|__|

Date d'arrivée de la fiche de signalement : |__|__|__|

Date de transmission à L'InVS : |__|__|__|

Date de transmission des informations au service santé environnement de la Ddass : |__|__|__|

Investigations réalisées _____

Si nécessaire :

Si séjour Hôpital : date de contact avec CLIN : |__|__|__|

Coordonnées de la personne contactée _____

Date de Réception du signalement de l'infection nosocomiale |__|__|__|

Si séjour ville date de contact avec SCHS |__| : |__|__|__|

Coordonnées de la personne contactée _____

Si séjour dans un autre département date de contact avec DDASS |__| : |__|__|__|

Coordonnées de la personne contactée _____

Si séjour dans un autre département date de contact avec DDASS |__| : |__|__|__|

Coordonnées de la personne contactée _____

Date de transmission de la fiche définitive de DO (évolution du patient complétée) |__|__|__|

Date de clôture du dossier |__|__|__|

Caractéristiques des personnes atteintes de légionellose à *Legionella pneumophila* séro groupe 1 souche "Mondial", France, 1998-2008

La légionellose est une infection pulmonaire due aux bactéries du genre *Legionella*. Cette maladie est surveillée dans le cadre des maladies à déclaration obligatoire depuis 1987.

Entre 1998 et 2008, sur un total de 11 147 cas de légionellose enregistrés au niveau national, 1 983 souches cliniques ont pu être identifiées par le Centre national de référence des légionelles (soit 18 %). Parmi elles, 1 844 étaient des souches de *Legionella pneumophila* séro groupe 1 (Lp1).

À ce jour, 3 souches endémiques prédominantes de Lp1 ont été observées en France métropolitaine; il s'agit des souches "Paris", "Lorraine" et "Louisa". Parmi les autres souches endémiques, depuis 1998, une quarantaine présentaient le profil "Mondial" (soit environ 2 %).

L'objectif de cette étude était de décrire les caractéristiques individuelles des patients infectés par la souche Lp1 "Mondial".

Cette première étude a permis de montrer l'existence d'une relation entre la prise de corticoïdes et une infection par la souche "Mondial", ainsi qu'une distribution géographique de cette souche exclusivement associée à la région Île-de-France.

Il s'avère nécessaire de continuer à suivre la distribution écologique des souches "Mondial" afin de confirmer ou non leur adaptabilité à un environnement exclusivement francilien. Au cours des années à venir, les mécanismes d'interaction entre l'environnement et la bactérie en termes d'adaptabilité et de diffusion doivent également faire l'objet de recherche pour mieux comprendre la virulence de cette souche.

Mots clés : Légionellose, souche "Mondial", endémique, Île-de-France

Characteristics of legionnaires' disease cases due to *Legionella pneumophila* serogroup 1 "Mondial" strain, 1998-2008, France

Legionnaires' disease is a pulmonary infection caused by bacteria of the genus Legionella. In France, mandatory notification was established in 1987.

From 1998 to 2008, 11,147 cases were notified in France. During the period, 1,983 (18%) clinical isolates were analysed by the National reference centre for Legionella (NRCL) and Legionella pneumophila serogroup 1 (Lp1) accounted for 93% of the isolates.

Three major endemics strains were identified "Paris", "Lorraine" and "Louisa"; the "Mondial" profile was identified for about 2% of cases (39/1844).

The aim of this study was to document the individual characteristics of cases infected by the Lp1 "Mondial" strain over an eleven-year period. This analysis has shown a relation between corticosteroid therapy and infection by the "Mondial" strain. Geographic distribution of this strain was limited to Paris and the surrounding region.

The surveillance of this particular strain must be maintained in order to identify any change in its geographic distribution. Further studies are also needed to better understand the interactions between the environment and the "Mondial" Lp1 strain.

Citation suggérée :

Deudon M, Campèse C. Caractéristiques des personnes atteintes de légionellose à *Legionella pneumophila* séro groupe 1 souche "Mondial" – France, 1998-2008. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, janvier 2010, 13 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr

INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE

12 rue du Val d'Osne

94 415 Saint-Maurice Cedex France

Tél. : 33 (0)1 41 79 67 00

Fax : 33 (0)1 41 79 67 67

www.invs.sante.fr

ISSN : 1956-6956

ISBN-NET : 978-2-11-09-9096-9

Réalisé par Diadeis-Paris

Dépôt légal : janvier 2010