

# Étude sur l'impact des retombées de panaches émis par les tours aéro- réfrigérantes des centres nucléaires de production électrique d'EDF sur la survenue de cas de légionellose en France de 2010 à 2012

Rapport d'étude

Juillet 2014

Édition scientifique



# Étude sur l'impact des retombées de panaches émis par les tours aéro- réfrigérantes des centres nucléaires de production électrique d'EDF sur la survenue de cas de légionellose en France de 2010 à 2012

Rapport d'étude

Juillet 2014

Édition scientifique







**Étude sur l'impact des retombées de panaches  
émis par les tours aéro-réfrigérantes  
des centres nucléaires  
de production électrique d'EDF  
sur la survenue de cas de légionellose en France  
de 2010 à 2012**

Juillet 2014

Rédaction du rapport :

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) - Juliette Hospitalier, Rémi Poirier

Centre national de référence des légionelles (CNR-L) - Sophie Jarraud,

Institut de Veille sanitaire (InVS), Département des maladies infectieuses - Christine Campèse, Didier Che

## Résumé

L'Agence nationale de sécurité sanitaire (Anses), le Centre national de référence des légionelles (CNR-L) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) ont été chargés par la Direction générale de la santé (DGS) de conduire une étude visant à apprécier le lien entre l'exposition aux retombées des panaches émis par les 28 grandes Tours aéro-réfrigérantes (Tars) des 11 Centres nucléaires de production électrique (CNPE) d'Electricité de France (EDF) contrôlées par l'Agence de sûreté nucléaire (ASN) et la survenue de cas de légionellose à proximité de ces installations.

Cette étude a été menée par l'Anses le CNR-L et l'InVS en collaboration avec les 18 Agences régionales de santé concernées. L'étude a inclus tout cas confirmé de légionellose ayant une date de début des signes comprise entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2012 et ayant fréquenté ou résidé au sein de la zone géographique des 20km autour d'un des 11 CNPE d'EDF au cours de la période supposée d'exposition, soit 14 jours avant la date du début des signes. Les souches cliniques disponibles ont été analysées par le CNR-L. En parallèle, les services EDF ont également transmis les souches environnementales isolées des installations CNPE obtenues dans le cadre de leur programme de surveillance obligatoire afin qu'elles soient comparées aux souches cliniques, par le CNR-L, par les méthodes génotypiques.

Au cours de la période 98 cas ont été inclus. Parmi ces cas une souche d'origine clinique a pu être isolée pour 33 cas (33,7 %). Le nombre de cas de légionellose résidant attendus dans les communes concernées au cours des trois années d'étude était de 91 cas [IC95% : 73-111] et 65 cas ont été observés. Par ailleurs, les profils génomiques des souches d'origine clinique et environnementale isolées n'ont montré aucune similitude. Les résultats de l'étude ne mettent pas en évidence d'association entre l'exposition aux panaches des Tars des CNPE et la survenue des cas de légionellose inclus. Toutefois, les résultats de l'étude n'ont pas pu prendre en considération les éléments liés aux variations des populations de légionelles et à l'échantillonnage des prélèvements environnementaux.

L'ensemble des partenaires impliqués dans la surveillance des légionelloses, notamment à proximité des CNPE, devra rester vigilant et assurer les investigations épidémiologiques, microbiologiques et environnementales nécessaires. La compilation de ces investigations permettra à l'avenir de compléter ces premiers résultats.

## **Abstract**

The National Agency for Food Safety (Anses), the National Reference Centre for Legionella (CNR-L) and the Institute for Public Health Surveillance (InVS) were mandated by the Ministry of health to conduct a study to assess the association between exposure to plumes emitted by the 28 air-cooling towers (Tars) of the 11 nuclear plants (NP) of Electricite de France (EDF) controlled by the Safety Agency Nuclear (ASN) and the occurrence of LD cases exposed in the area around these plants.

This study was conducted by the CNR-L and InVS in collaboration with 18 regional health agencies concerned. The study included all confirmed LD cases with a date of onset from 1 January 2010 to 31 December 2012 having visited or lived within the geographical area of 20km around the 11 NP during the period of exposure (14 days before the date of onset). The number of cases observed and expected has been obtained by calculating a standardized incidence ratio (CI 95%), as described by Breslow and Days. The available clinical strains were analyzed by the CNR-L. In parallel, the EDF services sent environmental strains isolated from NP under their mandatory monitoring to compare the clinical strains by genotypic methods.

During the period 98 cases were included. Among them a strain was isolated for 33 cases (33.7%). The number of LD cases expected living in the cities concerned during the three years of study was 91 cases [95% CI: 73-111] and 65 cases were observed. Furthermore, the genomic profiles of the clinical isolated strains and environmental origin showed no similarity profiles. The results of the study did not show an association between exposure to plumes of Tars of NP and the occurrence of LD cases included. However, the results of the study could not take into account the factors related to changes in populations of Legionella and sampling of environmental samples.

All partners involved in the LD surveillance systems, especially near NPs, should remain vigilant and ensure epidemiological investigations, microbiological and environmental need. The compilation of these investigations will allow the future to complete these first results.

Le protocole de l'étude a été rédigé en 2009 avec les différents partenaires dont l'Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail (Afsset). En janvier 2010, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) est créée par fusion de l'Afsset avec l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (Afssa). La dénomination Anses sera utilisée dans l'ensemble du document. Il en est de même concernant les Directions départementales des affaires sanitaires (Ddass) dont les missions sont exercées par les Agences régionales de santé (ARS) depuis le 1<sup>er</sup> avril 2010.

## **Abréviations**

Afssa	Agence française de sécurité sanitaire des aliments
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement et du travail
AgU	Antigènes urinaires
Anses	Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS	Agence régionale de santé
Cire	Cellule interrégionale d'épidémiologie
CNPE	Centre nucléaire de production d'électricité
CNR-L	Centre national de référence des légionelles
DGS	Direction générale de la santé
DGSNR	Direction générale de la sûreté nucléaire et de la radioprotection
DO	Déclaration obligatoire
ICPE	Installation classée pour la protection de l'environnement
INERIS	Institut national de l'environnement industriel et des risques
InVS	Institut de veille sanitaire
ECP	Electrophorèse en champ pulsé
SBT	Typage par séquençage nucléotidique
ST	Sequence type
SBT	Sequence Based-Typing
Tar	Tour aéro-réfrigérante



# Sommaire

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>2</b>
<b>ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>1 CONTEXTE</b> .....	<b>6</b>
<b>2 MÉTHODES</b> .....	<b>7</b>
<b>3 RÉSULTATS</b> .....	<b>13</b>
3.1 Descriptif global .....	13
3.1.1 <i>Cas inclus dans l'étude</i> .....	13
3.1.2 <i>Prélèvements pulmonaires analysés et souches d'origine clinique</i> .....	14
3.1.3 <i>Souches environnementales analysées</i> .....	16
3.1.4 <i>Typage des souches et des prélèvements</i> .....	19
3.1.5 <i>Comparaison des résultats de typage des souches et des     prélèvements d'origine clinique et environnementale</i> .....	22
3.2 Descriptif par CNPE .....	23
3.2.1 <i>Bugey</i> .....	23
3.2.2 <i>Belleville et Dampierre</i> .....	24
3.2.3 <i>Cattenom</i> .....	24
3.2.4 <i>Chinon</i> .....	24
3.2.5 <i>Chooz</i> .....	24
3.2.6 <i>Civaux</i> .....	25
3.2.7 <i>Cruas</i> .....	25
3.2.8 <i>Dampierre</i> .....	25
3.2.9 <i>Golfech</i> .....	25
3.2.10 <i>Nogent-sur-Seine</i> .....	25
3.2.11 <i>St Laurent-des-Eaux</i> .....	25
<b>4 DISCUSSION</b> .....	<b>26</b>
4.1 Force de l'étude .....	26
4.2 Limites de l'étude .....	27
4.3 Autres éléments de discussion .....	29
<b>5 CONCLUSION</b> .....	<b>31</b>
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>32</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>34</b>
Annexe 1 : Questionnaire standardisé pour l'interrogatoire systématique lors de la déclaration d'un cas de légionellose .....	34
Annexe 2 : Note de service N°DGS/EA4/2009/281 du 09 septembre 2009 relative aux investigations à mener lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de légionellose à proximité de certains centres .....	38
Annexe 3 : Instruction N° DGS/EA4/2011/119 du 30 mars 2011 relative au suivi des cas de légionellose dans le cadre d'une étude épidémiologique multicentrique .....	47
Annexe 4 : Nombre observé et attendu de cas de légionellose résidant dans la zone des 20 km autour de chaque CNPE et ratio standardisé d'incidence par CNPE, France, 2010- 2012. ....	52
Annexe 5 : Répartition du nombre de cas par centrale rapporté au nombre de DO dans les départements concernés, France, 2010-2012. ....	53

## 1 Contexte

La contamination des personnes exposées à *Legionella pneumophila* s'effectue essentiellement par inhalation d'aérosols d'eau contaminée. Les deux principales sources de contamination par *L. pneumophila* connues à ce jour sont l'exposition aux aérosols générés par les réseaux d'eau chaude sanitaire (principalement à partir des douches) [1-5] et ceux produits par les tours aéro-réfrigérantes (Tar) [6-9]. D'autres sources de contamination occasionnelle ont également été identifiées : dispositif médical de nébulisation [10,11], aérosol industriel [12], fontaine décorative [13], terre contaminée [14], bains à remous [1,15]...

En France, les cas de légionellose sont soumis à une obligation de déclaration aux Agences régionales de santé (ARS) par les praticiens qui diagnostiquent les cas (Figure1). Les données issues de la déclaration obligatoire font état de plus de 1200 cas par an de légionellose déclarés depuis 2004, parmi lesquels 10% sont décédés suite à l'infection [16].

La plus importante épidémie identifiée en France était liée à la contamination du circuit d'eau d'une Tar industrielle (installation classée pour la protection de l'environnement – ICPE). Cette épidémie a montré l'implication de dispositifs industriels dans la survenue de cas de légionellose parmi les populations exposées aux retombées de panaches [7]. Cependant, peu de données sont actuellement disponibles concernant la relation entre l'exposition aux panaches émis par des sources de type Tar industrielles soumises à la réglementation des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE) ou de centres nucléaires de production d'électricité (CNPE) et la survenue de cas de légionellose parmi les populations exposées. Une étude préliminaire a cependant montré qu'une relation existait entre la présence de Tar industrielles et la survenue de cas sporadiques de légionellose communautaire [17].

Les 28 Tars contrôlées par l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) de 11 CNPE d'EDF (liste en annexe 2) sont alimentées avec de l'eau de rivière et émettent d'importantes quantités d'eau sous forme de panaches, environ 0,8 m<sup>3</sup>/seconde (le volume d'eau des circuits de refroidissement variant selon les installations de 20 000 m<sup>3</sup> à 48 000 m<sup>3</sup>). Le cadre spécifique de la réglementation sur les installations nucléaires de base, qui ne sont pas soumises aux mêmes obligations que les ICPE, a conduit l'ASN, en accord avec la Direction générale de la santé (DGS), à demander en janvier 2005 à EDF de ne pas dépasser certaines valeurs de concentrations de légionelles dans l'eau du circuit de refroidissement des circuits secondaires des réacteurs des centrales nucléaires munies de tours aéro-réfrigérantes (lettre ASN à EDF du 28 janvier 2005 référencée DGSNR/SD2 n°0047-2005). L'ASN a alors retenu les seuils suivants :

- 5.10<sup>6</sup> UFC/L pour les centrales nucléaires munies de tours aéro-réfrigérantes de grande taille (120 à 180 mètres de hauteur environ) de Belleville, Bugey, Cattenom, Chooz, Civaux, Cruas, Dampierre, Golfech, Nogent et Saint-Laurent ;
- 5.10<sup>5</sup> UFC/L pour la centrale nucléaire de Chinon, dotée de tours aéro-réfrigérantes de taille moyenne (28 mètres).

Les résultats de la surveillance mise en place par EDF montrent que les niveaux de concentration en légionelles des grandes Tars respectent les prescriptions spécifiques de l'ASN formulée dans le courrier du 28 janvier 2005. Néanmoins le retour d'expérience montre que l'eau des bassins froids des Tars des réacteurs ne mettant pas en œuvre de traitement biocide peut contenir un nombre de *Legionella* spp. supérieur au seuil d'arrêt imposé aux tours ICPE (10<sup>5</sup> UFC/L). Ces observations témoignent donc de la présence et d'une possible prolifération des légionelles dans les circuits d'eau de refroidissement de grandes Tars exploitées par EDF et de leur dispersion potentielle.

L'avis relatif aux CNPE émis par l'Afsset en février 2006 [18] fait état du manque de données épidémiologiques relatives aux cas d'infection par *L. pneumophila* concernant les populations vivant dans les communes proches des 11 CNPE. L'Agence, après avoir consulté son Comité d'experts spécialisé (CES) dédié à « l'évaluation des risques liés aux milieux aériens » a recommandé la mise en œuvre d'études épidémiologiques permettant d'évaluer l'impact sanitaire lié aux expositions à *L. pneumophila* des populations riveraines exposées aux retombées de panaches ou aux rejets d'eau de Tar CNPE.

Faisant suite à cette recommandation, l'Anses, le Centre national de référence des légionelles (CNR-L) et l'Institut de veille sanitaire (InVS) ont été chargés par la DGS de conduire une étude sur l'impact des retombées de panaches émis par les grandes Tars des CNPE d'EDF sur la survenue de cas de légionellose en France.

L'objectif de cette étude est d'apprécier le lien entre la survenue de cas de légionellose et l'exposition aux retombées des panaches émis par les 28 grandes Tars des 11 CNPE d'EDF contrôlées par l'ASN.

## 2 Méthodes

### Collaborations et pilotage de l'étude

Cette étude est le fruit de la collaboration de plusieurs partenaires publics: l'InVS, le CNR-L, l'Anses, 18 ARS, dont les modalités d'intervention ont été établies par le ministère chargé de la santé. EDF a également été associée à l'étude, pour la partie relative à l'isolement et la transmission des souches isolées dans ses installations (CNPE) obtenues dans le cadre de son programme de surveillance obligatoire. L'Anses a été chargée de la coordination de cette étude.

Un comité de pilotage de l'étude a été constitué de représentants des ministères en charge de la santé et de l'environnement, de l'ASN, de l'Anses, de l'InVS, du CNR-L et de l'Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris). Ce comité de pilotage, présidé par la DGS s'est régulièrement réuni pour effectuer des points d'avancement de l'étude, en présence de représentants d'EDF.

Les données incluses dans l'étude ont été collectées sur une période de 3 ans, du 1<sup>er</sup> janvier 2010 au 31 décembre 2012.

### Détermination des zones géographiques de retombée des panaches autour des CNPE

Au préalable, il a été nécessaire, de déterminer la zone géographique concernée par les retombées des panaches autour des Tars des CNPE qui devait être prise en compte. Pour ce faire, un groupe d'experts (Ineris et Anses) a envisagé deux approches, l'une s'appuyant sur les résultats issus du modèle de dispersion atmosphérique utilisé par EDF (ADMS3), l'autre en fixant la zone de manière pragmatique sur la base des observations effectuées lors des investigations menées pour les cas groupés impliquant des Tars d'ICPE.

Concernant la première approche, les modèles de dispersion utilisés étaient des modèles de type gaussiens, bien adaptés au calcul de rejets de cheminées relativement standards. Pour le cas spécifique des grandes Tars des CNPE d'EDF deux réserves ont été émises :

- les grandes hauteurs des panaches issus de ces Tars induisent un comportement dispersif particulier du fait de la proximité éventuelle de la couche d'inversion atmosphérique dans certaines situations. Les modèles classiques qui représentent les phénomènes de dispersion ne sont généralement pas adaptés à ces contraintes d'où une incertitude sur les résultats qu'ils proposent ;
- la microphysique du panache (évolution des conditions d'humidité, température, échanges avec l'atmosphère), qui conditionne la survie des légionelles et donc les

distances possibles d'impact, n'est pas prise en compte dans ces modèles, ce qui limite encore la portée de leur application.

Afin d'évaluer le niveau de fiabilité de ces modèles pour définir la surface impactée par les panaches des grandes Tars des CNPE, l'InVS a réalisé une étude de sensibilité du modèle de dispersion atmosphérique [19].

Les résultats n'ont pas permis de déterminer une distance maximale au-delà de laquelle l'impact des retombées des panaches est considéré comme négligeable. Cependant, cette étude a montré que les retombées des rejets atmosphériques sont plus élevées dans un rayon de 10 à 15 km autour des grandes Tar des CNPE. Par ailleurs, cette étude de sensibilité montre le même niveau d'incertitude quelle que soit la hauteur de cheminée.

Compte tenu de la complexité des phénomènes en jeu, l'élaboration d'un modèle de dispersion des panaches spécifiques à chaque CNPE aurait nécessité d'y intégrer des incertitudes très élevées. Aussi, l'InVS et l'Anses ont adopté une approche pragmatique correspondant à la seconde approche, en retenant une zone d'étude représentant un cercle d'un rayon de 20 km, centré sur le CNPE. Les hypothèses retenues, qui maximisent la distance de retombée des panaches, permettent de prendre en compte plus de 80% des retombées des panaches.

### **Schéma d'étude**

Cette étude transversale prospective a permis de recueillir des informations sur les cas de légionellose recensés dans une zone potentiellement exposée aux retombées des panaches des grandes Tars des CNPE situées 20 km autour de celles-ci. Ces dispositions visaient à appréhender le lien entre la contamination d'une personne (cas de légionellose déclaré) et la retombée de panaches de Tar de CNPE.

### **Population d'étude**

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

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

### **Définition de cas**

L'étude a inclus tout cas confirmé de légionellose ayant une date de début des signes comprise entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2012 et ayant fréquenté ou résidé au sein de la zone géographique telle que définie autour d'un des 11 CNPE d'EDF au cours de la période supposée d'exposition soit 14 jours avant la date du début des signes.

En accord avec les critères de la déclaration obligatoire (DO) un cas confirmé est défini comme toute personne ayant un diagnostic clinique et radiologique de pneumopathie aiguë et un diagnostic microbiologique de légionellose reposant sur au moins un des critères biologiques suivants :

- isolement de *Legionella* dans un prélèvement clinique (respiratoire ou hémoculture),
- immunofluorescence directe positive,
- présence d'antigène soluble urinaire,
- augmentation du titre d'anticorps (x 4) avec un deuxième titre minimum de 128.

### **Modalités de recrutement des cas et recueil de données**

Tout cas de légionellose ayant fait l'objet d'une DO a systématiquement été interrogé par l'ARS selon un questionnaire standardisé (annexe 1). Cette démarche a permis d'identifier les expositions à risques et les lieux fréquentés par le patient durant la période des 14 jours

précédant la date de début des signes. Si les critères d'inclusion de l'étude étaient remplis, l'ARS en informait dans un bref délai l'InVS pour confirmation de l'inclusion. L'InVS prévenait alors les partenaires de l'étude.

Les cas déclarés à l'InVS plus de 6 mois après la date de leurs premiers signes cliniques n'ont pas été retenus dans l'étude.

Les informations échangées entre partenaires de l'étude étaient anonymes.

### **Réalisation de la collecte et de la transmission des données**

Les 18 ARS concernées (annexe 1 de l'annexe 4) ont été informées de l'étude par la note de service de la DGS DGS/EA4/2009/281 du 09 septembre 2009 et l'instruction DGS/EA4/2011/119 du 30 mars 2011 (annexe 2 et 3).

Pour tous les cas inclus, l'InVS disposant des données de la DO, informait le CNR-L et l'Anses en précisant la date de début des signes cliniques du cas, la disponibilité d'un prélèvement d'origine clinique et l'isolement éventuel d'une souche clinique. L'Anses contactait EDF pour recueillir dans la période des 14 jours précédant la date de début des signes du cas, les dates de prélèvements de chaque Tar concernée et les résultats relatifs aux dénombrements de *L. pneumophila* et *Legionella* spp (en UFC/L).

Si pour le(s) cas inclus une souche d'origine clinique ou un prélèvement pulmonaire était disponible, EDF devait transmettre au CNR-L, dans les meilleurs délais, des souches de *L. pneumophila* isolées dans le cadre de ses programmes de surveillance ou d'études des Tars des CNPE au cours des 14 jours précédant la date de début des signes du cas inclus. Le nombre de souches de *L. pneumophila* à envoyer par EDF au CNR-L a été décliné sur la base de la fréquence des prélèvements du plan de surveillance des grandes Tars des sites CNPE d'EDF (lettre ASN à EDF, 15 janvier 2008 ; référence Dép/DCN/00242008) selon le tableau I. Si le nombre de souches *L. pneumophila* n'était pas atteint (10 souches), des souches de *Legionella* spp. étaient envoyées.

Si le nombre de souches *Legionella* spp. au cours de la période des 14 jours n'était pas atteint (10 souches), ou lorsqu'une ou plusieurs grandes Tars d'un CNPE étaient à l'arrêt, ou lorsque la présence de flore interférente empêchait l'isolement de colonies de légionelles les souches isolées dans les 30 jours précédant la date de début des signes étaient envoyées en complément.

La figure 1 illustre le schéma de collecte et transmission des données de l'étude.

Figure 1 : Schéma de collecte et transmission des données de l'étude

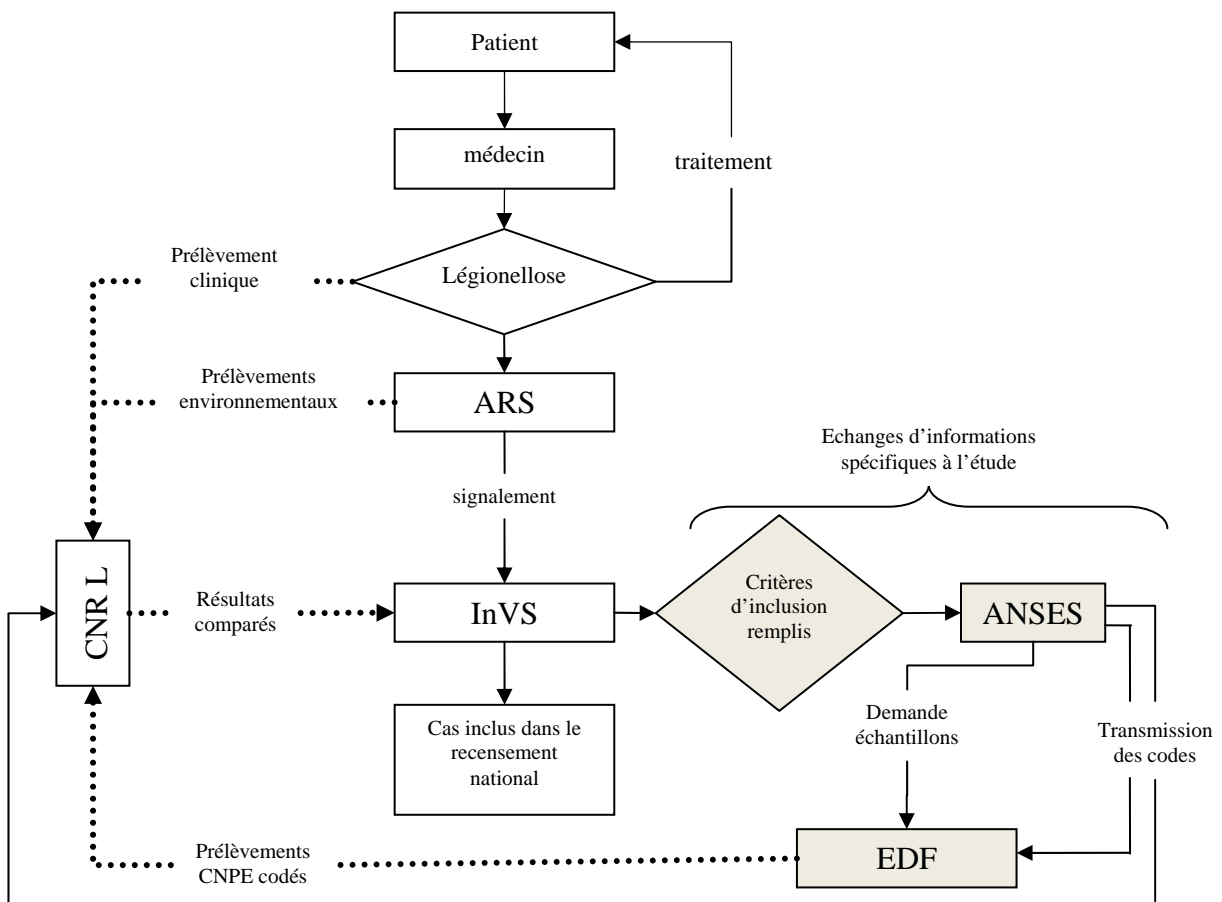


Tableau I : Fréquence des prélèvements prévus par le plan de surveillance des grandes Tars des sites CNPE d'EDF établi à la demande de l'ASN et nombre de souches par Tar à envoyer au CNR-L

Concentration UFC/L	Périodicité des prélèvements par Tar	Nb maximal de souches par Tar à envoyer au CNRL
$< 10^3$	1 fois par mois	0
$\geq 10^3$ à $10^4$	tous les 15 jours	10
$> 10^4$ à $< 10^5$	toutes les semaines	10
$\geq 10^5$	tous les jours	10

Le CNR-L effectuait alors l'identification des espèces des souches de *Legionella* spp et des sérogroupes pour l'espèce *L. pneumophila*.

Les souches environnementales *L. pneumophila* séro groupe 1 étaient typées phénotypiquement à l'aide d'anticorps monoclonaux de Dresden et génotypiquement par identification de leurs profils de macro-restriction par électrophorèse en champ pulsé (ECP).

Les souches d'origine clinique étaient caractérisées par ECP, Sequence Based-Typing (SBT) et sous-groupées à l'aide d'anticorps monoclonaux.

En l'absence de souche d'origine clinique mais en présence d'un prélèvement pulmonaire, un typage par Nested-Sequence Based-Typing (Nested-SBT) directement sur le prélèvement était prévu. Si un résultat de Nested-SBT était disponible, la ou les souches environnementales étaient analysées par SBT. [20]

Les résultats de la comparaison des profils de macro-restriction des souches cliniques et des souches environnementales par électrophorèse en champ pulsé étaient transmis selon les procédures habituelles des résultats d'analyse à l'ARS et l'InVS.

Parallèlement l'ARS, selon les procédures habituelles de la DO, transmettait à l'InVS les informations sur les expositions à risques. Spécifiquement dans le cadre de cette étude, l'ARS, via la Direction régionale de l'environnement, de l'aménagement et du logement (Dreal) informait l'InVS sur la présence de Tars d'ICPE dans un rayon de 5 km autour du domicile du cas et d'un éventuel dépassement de seuil de  $10^5$  UFC/l pendant les 4 semaines avant la date de début des signes du cas. Si des souches environnementales étaient disponibles, une demande de comparaison de souches selon la procédure habituelle était demandée.

L'analyse des données était descriptive. Elle consistait pour l'InVS à décrire l'ensemble des cas à partir des données de la DO et à caractériser leur exposition en fonction des informations recueillies et complétées en collaboration avec le CNR-L par les résultats de comparaisons des souches cliniques et environnementales. Cette description a été détaillée également en fonction de chaque CNPE.

L'Anses a collecté les informations transmises par EDF concernant les concentrations en *Legionella*, le nombre de souches environnementales transmises au CNR-L et les codes permettant de les identifier.

En complément des résultats des comparaisons des souches cliniques et environnementales, le CNR-L a décrit le nombre et les caractéristiques des souches environnementales pour chaque CNPE étudié.

### Calcul et comparaison du nombre de cas attendus avec le nombre de cas observés

Le nombre de cas de légionellose attendu résidant dans les communes comprises dans la zone de 20km autour de chaque CNPE au cours de la période d'étude a pu être estimé, en appliquant aux populations de ces communes, les taux annuels de notification standardisés (selon le sexe et l'âge) de leur région respective. Les effectifs de population utilisés étaient

ceux de 2006 publiés par l'Institut national des statistiques et des études économiques (INSEE) en 2008. Les données par âge des populations n'étaient pas disponibles pour les communes de moins de 1000 habitants.

La comparaison du nombre de cas observé et du nombre de cas attendu a été obtenue par le calcul d'un ratio standardisé d'incidence et de son intervalle de confiance à 95%, selon la méthode décrite par Breslow et Days [21]. Lorsque cet intervalle comprend la valeur 1, le nombre de cas observé n'est pas significativement différent du nombre de cas attendus, au risque d'erreur consenti.



### 3 Résultats

#### 3.1 Descriptif global

##### 3.1.1 Cas inclus dans l'étude

Pendant les 3 années d'étude (2010-2012), 109 cas ont été signalés pour inclusion dans l'étude mais 11 ont été exclus : 8 pour notification tardive (>6 mois) et pour lesquels aucune souche clinique n'était disponible, 1 cas probable, 1 cas avec changement de date de début des signes ne rentrant plus dans la définition de cas et 1 cas pour lequel l'exposition n'a pas été retenue (passage en voiture). Par ailleurs, un autre cas avait été répertorié mais non retenu car il avait fréquenté la zone d'une CNPE non incluse dans l'étude

Ainsi, au cours de cette période, sur un total de 4006 cas enregistrés au niveau national, 98 (2,4%) cas ont été inclus dans l'étude.

Le pourcentage d'inclusion a été relativement constant pendant les 3 années avec 34 inclus en 2010, 28 en 2011 et 36 en 2012 (Tableau II)

**Tableau II Distribution annuelle des cas de légionellose inclus dans l'étude CNPE France 2010-2012**

	2010	2011	2012	Total
Nombre total de cas déclarés (DO)	1540	1170	1296	4006
Nombre de cas signalés pour inclusion dans l'étude	38	33	38	109
Nombre de cas exclus	4	5	2	11
Nombre de cas inclus	<b>34</b>	<b>28</b>	<b>36</b>	<b>98</b>
% de cas inclus	2,2	2,4	2,8	2,4

Le nombre de cas inclus par CNPE variait de 3 cas (Belleville-sur-Loire et Dampierre, et Nogent-sur-Seine) à 38 cas (Bugey). Sur les 12 cas exclus, 4 concernaient le CNPE de Cattenom pour des cas de 2011 signalés en 2012 (Tableau III).

**Tableau III Distribution annuelle des cas de légionellose par CNPE, France 2010-2012**

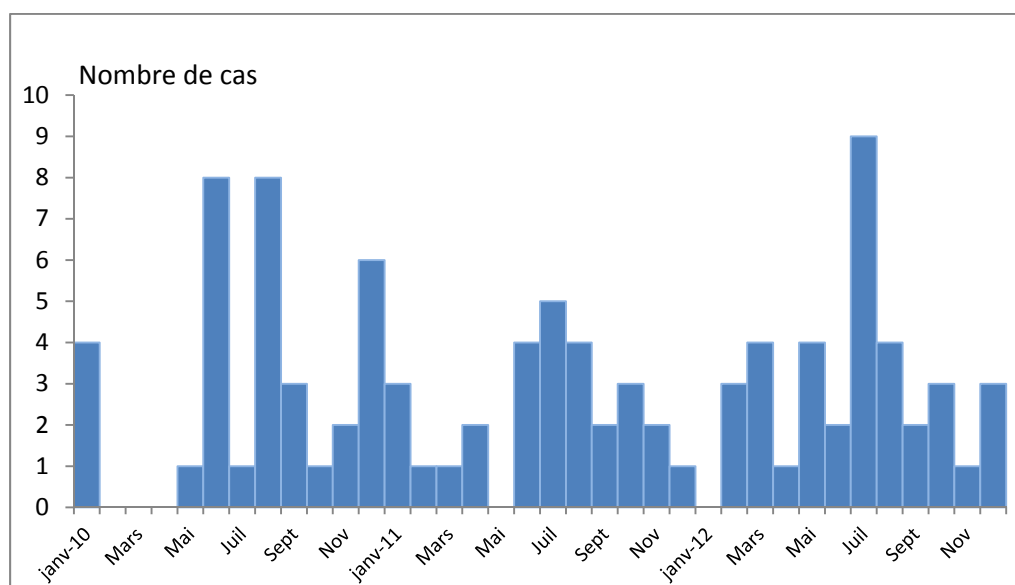
CNPE	Nombre de cas inclus (n)				Cas exclus (n)
	2010	2011	2012	Total	
Bugey	13	10	15	<b>38</b>	2
Belleville-sur-Loire	0	0	0	<b>0</b>	2
Belleville-sur-Loire et Dampierre*	0	0	3	<b>3</b>	0
Cattenom	7	5	4	<b>16</b>	4
Chinon	1	2	5	<b>8</b>	1
Chooz	4	0	2	<b>6</b>	0
Civaux	3	1	0	<b>4</b>	0
Cruas	2	3	2	<b>7</b>	1
Dampierre	1	1	1	<b>3</b>	0
Golfech	0	2	2	<b>4</b>	1
Nogent-sur-Seine	1	1	1	<b>3</b>	0
St Laurent-des-Eaux	2	3	1	<b>6</b>	0
<b>TOTAL</b>	<b>34</b>	<b>28</b>	<b>36</b>	<b>98</b>	<b>11</b>

\*Cas ayant fréquenté la zone des deux CNPE

Sur les 98 cas retenus, le délai médian de notification (différence entre la date de la notification de la déclaration obligatoire (DO) et la date de signalement à l'InVS pour l'inclusion dans l'étude) était de 6 jours [min-max : 0 - 162]. La majorité des cas (79%, 77/98) ont été signalés dans les 15 jours suivant la notification de la DO.

Parmi les 98 cas inclus, le sexe ratio hommes/femmes était de 4,1 (79 hommes et 19 femmes), l'âge médian de 60,5 ans [min-max: 28-97 ans]. L'évolution était connue pour 87 cas (89%) dont 3 décès (létalité de 3,5%). Les dates de début des signes des cas se répartissaient sur l'année mais c'est au cours des mois de juin et août 2010 ainsi qu'en juillet 2012 que les plus grands nombres de cas ont été observés (figure 2).

Figure 2 : Distribution mensuelle des cas de légionellose selon leur date de début des signes, Etude CNPE, France 2010-2012



La plupart des cas (66,3%, 65/98) était domicilié dans la zone de l'étude, deux y travaillaient, 15 avaient séjourné dans la zone moins de 24 heures (livraison, visite) et 16 avaient effectué un court séjour soit plus de 24 heures correspondant à un séjour en hôtel, famille, amis...

Le nombre de cas de légionellose résidant dans ces communes attendus au cours des trois années d'étude était de 91 cas [IC95% : 73-111] et 65 cas ont été observés. Le détail du nombre de cas observés et attendus et des ratio standardisés d'incidence pour chaque CNPE est disponible en annexe 4.

La majorité (98%, 96/98) des cas a été diagnostiquée par une antigénurie positive (+/- isolement de souche). Deux cas ont été diagnostiqués uniquement par isolement de souche : une souche de *L. pneumophila* séro groupe 1 (Lp1) pour un et une souche de *L. pneumophila* séro groupe 5 (Lp5) pour le second.

### 3.1.2 Prélèvements pulmonaires analysés et souches d'origine clinique

Parmi l'ensemble des cas, 47 (48%) prélèvements bronchiques ont été réalisés et ont permis l'isolement de 33 (33,7%) souches. Le pourcentage d'isolement de souches pour les trois années de l'étude était supérieur à celui des données nationales annuelles (33,7% vs 21,2% p=0,002). Ce pourcentage était variable selon les années (tableau IV).

Tableau IV : Répartition annuelle d'isolement de souches des cas de légionellose, Etude CNPE, France 2010-2012

	2010	2011	2012	Total
Nombre total de cas déclarés (DO)	1540	1170	1298	4006
% de souches isolées	18,3	22,5	23,6	21,2
Nombre de cas inclus dans l'étude	34	28	36	98
Nombre de souches isolées	10	12	11	33
% de souches isolées	29,4	42,9	30,6	33,7

Selon les CNPE, le nombre d'isolats cliniques variait de 0 (Belleville-sur-Loire, Dampierre, Civaux, Golfch et Nogent-sur-Seine) à 13 (Bugey) et le pourcentage de souches cliniques disponibles en fonction du nombre de cas inclus pour chaque CNPE variait de 0 à 66,7% (tableau V).

Tableau V : Répartition annuelle des isolats cliniques selon les CNPE, France 2010-2012

CNPE	2010	2011	2012	Total souche (n)	Total cas (N)	Cas avec souches (%)
Bugey	3	6	4	13	38	34,2
Belleville-sur-Loire	0	0	0	0	0	-
Belleville-sur-Loire et Dampierre	0	0	0	0	3	-
Cattenom	2	2	2	6	16	37,5
Chinon	1	0	1	2	8	25,0
Chooz	3	0	1	4	6	66,7
Civaux	0	0	0	0	4	-
Cruas	0	1	2	3	7	42,9
Dampierre	0	1	1	2	3	66,7
Golfch	0	0	0	0	4	-
Nogent-sur-Seine	0	0	0	0	3	-
St Laurent-des-Eaux	1	2	0	3	6	50,0
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>33</b>	<b>98</b>	<b>33,7</b>

### 3.1.3 Souches environnementales analysées

Un total de 1281 souches environnementales en lien avec les cas inclus dans l'étude a été envoyé et analysé par le CNR-L. Parmi celles-ci, trois étaient des *Legionella* non *pneumophila* (2 *L. taurinensis* et 1 *L. oakridgensis*) et 20 souches n'étaient pas des *Legionella*. Les 1258 restantes étaient des *L. pneumophila*, dont 17 souches provenaient de prélèvements réalisés dans des Tars ICPE (n= 7) et des réseaux d'eau chaude sanitaire (n=10) lors des investigations des cas et 1241 isolées des CNPE.

Parmi ces 1241 souches de *L. pneumophila* isolées de CNPE, 682 (55%) appartenaient au séro groupe 1.

La répartition des souches environnementales *L. pneumophila* issues de Tar est présentée dans le tableau VI.

Tableau VI : Sérogroupes des souches environnementales *L. pneumophila* issues de Tar de CNPE (N=1241)

Sérogroupes des <i>L. pneumophila</i>	Nombre de souches
Lp 1	682
Lp 2	2
Lp 3	25
Lp 4	118
Lp 5	46
Lp 6	65
Lp 7	0
Lp 8	136
Lp 9	60
Lp 10	26
Lp 11	0
Lp 12	8
Lp 13	16
Lp 14	4
Lp 15	1
Lp RC	52

Lp RC : *Legionella pneumophila* de séro groupe indéterminé (Lp2 à Lp15) en raison de réactions croisées (RC) en immunofluorescence

Parmi les 1244 *Legionella* (1241 *L. pneumophila* et 3 *Legionella non pneumophila*) isolées des CNPE, 935 (75,1%) ont été isolées dans des prélèvements provenant des CNPE du Bugey et de Cattenom. Aucune souche n'a été isolée du CNPE de Civaux (Tableau VII).

Tableau VII : Répartition annuelle des isolats environnementaux selon les CNPE, France 2009-2012

<b>CNPE</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>Total souche (n)</b>
Bugey		248	72	138	458
Belleville-sur-Loire		0	0	43	43
Cattenom	11	83	356	46	496
Chinon		0	0	8	8
Chooz		0	4	0	4
Civaux		0	0	0	0
Cruas		0	81	57	138
Dampierre		0	24	38	62
Golfech		0	1	0	1
Nogent-sur-Seine		0	10	1	11
St Laurent-des-Eaux		9	14	0	23
<b>TOTAL</b>	<b>11</b>	<b>340</b>	<b>562</b>	<b>331</b>	<b>1244</b>

Parmi les 98 cas inclus dans l'étude,

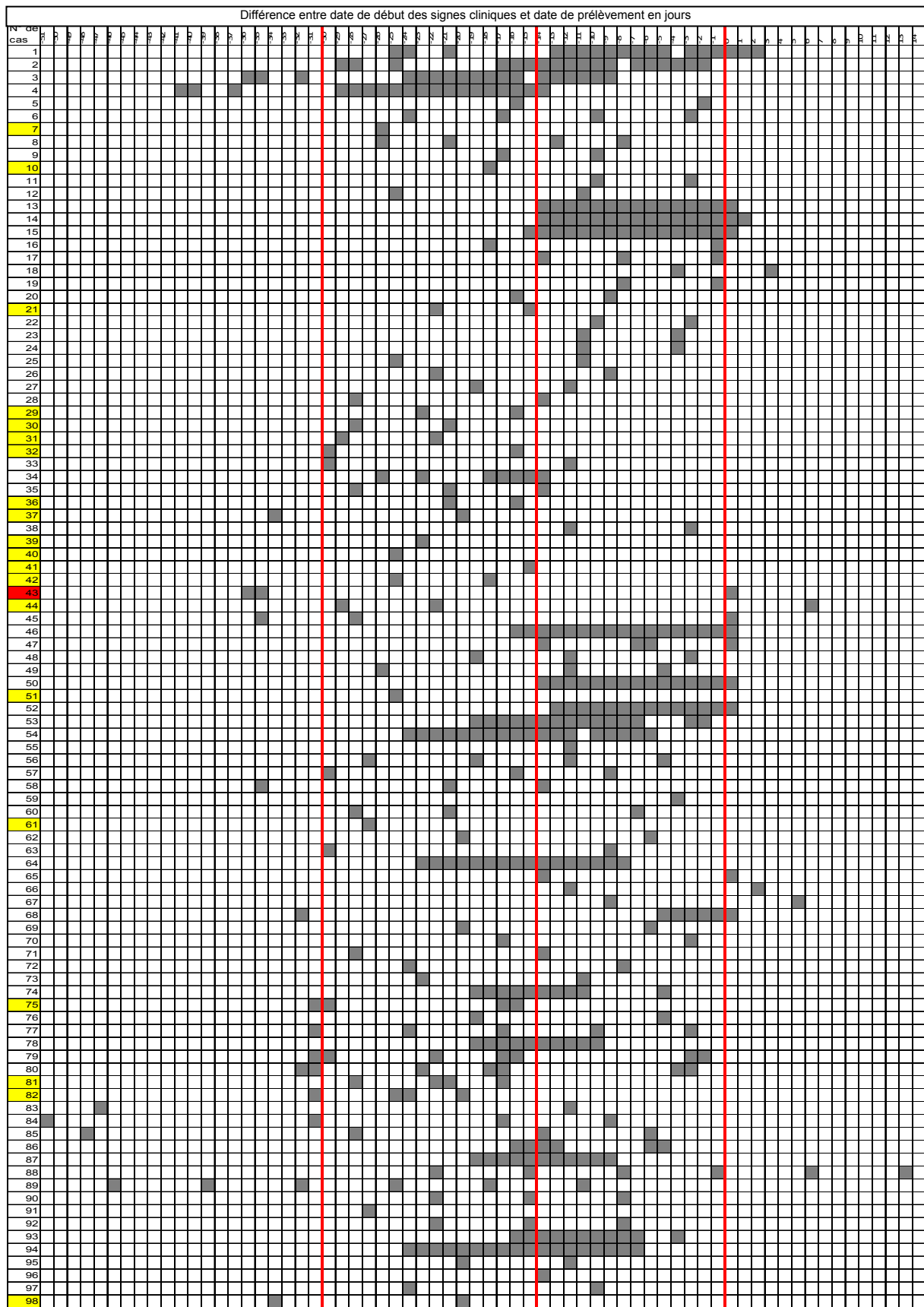
- 77 cas ont conduit à un prélèvement dans une Tar de CNPE dans les 14 jours précédant la date de début des signes. Parmi eux, au moins une souche a été isolée pour 62 cas ;
- 20 cas ont conduit à un prélèvement dans une Tar de CNPE entre 30 jours et 15 jours avant la date de début des signes cliniques. Parmi eux une souche a été isolée pour 18 cas ;
- 1 cas n'a conduit à aucun prélèvement dans une Tar.

Ainsi pour 80 des cas inclus, des souches environnementales ont pu être comparées avec les éventuelles souches cliniques isolées. Dans 18 cas aucune souche environnementale n'était disponible pour une comparaison.

Les souches isolées dans certains prélèvements environnementaux ont ainsi pu être comparées aux souches cliniques issues de plusieurs cas d'une même zone lorsque les dates de début des signes de ces cas étaient rapprochées.

Le tableau VIII illustre ce constat.

**Tableau VIII : Comparaison des dates des prélèvements environnementaux et de début des signes cliniques**



Prélèvement : ■  
 Aucun prélèvement dans les 14 jours précédent le début des signes : ■  
 Aucun prélèvement dans les 30 jours précédent le début des signes : ■

Période de 30 à 15 jours avant le début des signes

Période de 14 jours avant le début des signes cliniques

Des cas ont été inclus dans les zones de Belleville-sur-Loire et Dampierre, Civaux, Golfech et Nogent-sur-Seine, sans que la présence de *Legionella* spp n'ait été mise en évidence dans ces CNPE pendant les périodes correspondantes.

La présence de Tars ICPE dans le périmètre de 5 km autour du domicile a été documentée pour 53 (68,8%) des 77 (78,6%) cas pour lesquels les données étaient disponibles.

Pour un cas, un dépassement de seuil (100 000 UFC/L) sur des prélèvements issus de Tar ICPE a été signalé. Deux souches *L. pneumophila* sg1 isolées de cette Tar ont été identifiées.

Dans deux autres cas les prélèvements de Tar ont révélé la présence de *Legionella* spp, avec des concentrations inférieures au seuil de 100 000 UFC/L. Cinq souches de *L. pneumophila* ont été identifiées.

### 3.1.4 Typage des souches et des prélèvements

#### 3.1.4.1 Souches et prélèvements d'origine clinique

Parmi les 32 souches d'origine clinique Lp1, 14 étaient des souches endémiques dont 8 souches Louisa (ECP Louisa/sous-groupe France/Allentown/ST 23) et 6 souches Lorraine (ECP Lorraine/sous-groupe France/Allentown/ST 47). Neuf isolats présentaient des profils différents entre eux mais déjà répertoriés dans la base de données des profils du CNR dont 4 pulsotypes plus fréquemment nommés C, B, E et J. Neuf cas avaient un profil de souches sporadiques (tableau IX).

Pour la distribution des sous-groupes, la majorité (78% 25/32) des souches cliniques appartenaient au sous-groupe France-Allentown. Les autres sous-groupes identifiés étaient Philadelphia pour 3 souches, Knoxville pour 3 autres souches et Olda pour une souche (tableau IX).

Parmi les résultats de ST (tableau IX), le plus représenté est le ST23 identifiés pour 12 cas, le ST 47 pour 7 cas, le ST 62 pour 4 cas et pour un cas respectivement les ST 22, 42, 82, 92, 96, 224, 435, 436, 859.

Pour 5 cas, seul un prélèvement pulmonaire était disponible en l'absence de souche isolée. Une analyse par Nested-SBT a été réalisée ; un résultat complet (identification du Sequence Type, ST) a été obtenu pour 2 cas (ST47 et ST62), le profil allélique était incomplet pour un autre cas et les résultats étaient négatifs pour les deux autres cas.

Tableau IX : Profils phénotypique et génotypique des isolats cliniques, Etude CNPE, France 2010-2012

CNPE	Numéro d'inclusion	Date de début des signes			Espèce	Résultat phénotypique et génotypique pour Lp1		
						Mabs Lp1	ST	ECP
Bugey	28	13	12	2010	Lp1	France Allentown	82	Pulsotype E
Bugey	33	5	1	2011	Lp1	France Allentown	23	Connu
Bugey	67	1	3	2012	Lp1	France Allentown	23	connu
Bugey	76	17	6	2012	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Bugey	25	5	11	2010	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Bugey	26	24	11	2010	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Bugey	57	13	10	2011	Lp1	France Allentown	23	Sporadique
Bugey	58	18	10	2011	Lp1	Knoxville	92	Connu
Bugey	59	2	11	2011	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Bugey	61	31	10	2011	Lp1	Knoxville	62	Pulsotype J
Bugey	62	26	12	2011	Lp5			
Bugey	70	20	4	2012	Lp1	France Allentown	23	Sporadique
Bugey	71	1	5	2012	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Cattenom	1	11	1	2010	Lp1	France Allentown	47	Lorraine
Cattenom	15	27	6	2010	Lp1	Philadelphia	436	Sporadique
Cattenom	34	6	1	2011	Lp1	France Allentown	47	Lorraine
Cattenom	54	30	8	2011	Lp1	Philadelphia	435	Sporadique
Cattenom	72	11	5	2012	Lp1	France Allentown	47	Lorraine
Cattenom	83	22	7	2012	Lp1	France Allentown	224	Sporadique
Chinon	38	18	12	2010	Lp1	France Allentown	47	Lorraine
Chinon	87	17	7	2012	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Chooz	12	28	8	2010	Lp1	Knoxville	62	Sporadique
Chooz	17	23	6	2010	Lp1	France Allentown	23	Louisa 2
Chooz	31	29	12	2010	Lp1	France Allentown	62	Pulsotype B
Chooz	84	18	8	2012	Lp1	France Allentown	42	Sporadique
Cruas	53	25	8	2011	Lp1	France Allentown	23	Louisa
Cruas	74	26	5	2012	Lp1	France Allentown	62	Sporadique
Cruas	96	25	11	2012	Lp1	Philadelphia	436	Connu
Dampierre	42	17	6	2011	Lp1	France Allentown	96	Pulsotype C
Dampierre	95	18	10	2012	Lp1	Olda	22	Connu
St Laurent-des-Eaux	5	19	5	2010	Lp1	France Allentown	859	Sporadique
St Laurent-des-Eaux	35	17	1	2011	Lp1	France Allentown	47	Lorraine
St Laurent-des-Eaux	45	4	7	2011	Lp1	France Allentiown	47	Lorraine



### 3.1.4.2 Souches d'origine environnementale

Les 682 souches environnementales Lp1 reçues ont été typées par anticorps monoclonaux. La distribution au sein des 9 sous-groupes est représentée dans le tableau X. Les sous-groupes Olda et Oxford représentent à eux seuls 83,5% des souches Lp1 analysées.

Tableau X : Distribution des sous-groupes de *L. pneumophila* séro groupe 1 parmi les souches environnementales (n=682)

Sous-groupe	Nombre de souches (%)
Bellingham	44 (6,5)
Benidorm	3 (0,4)
Camperdown	28 (4,2)
France/Allentown	6 (0,9)
Heysham	18 (2,6)
Knoxville	12 (1,8)
Olda	340 (49,8)
Oxford	230 (33,7)
Philadelphia	1 (0,1)

Un total de 887 analyses par électrophorèse en champ pulsé (ECP) a été réalisé dont 860 sur des souches isolées des CNPE. La majorité des analyses a été effectuée sur les souches *L. pneumophila* séro groupe 1 (682 souches).

Le pouvoir discriminant de l'ECP étant supérieur au SBT, seules les souches *L. pneumophila* séro groupe 1 ayant un profil en ECP différent, ont été typées par SBT. Vingt-trois ST différents ont été identifiés parmi les 118 souches analysées. Le ST1 a été le plus fréquemment isolé (tableau XI).

Tableau XI : Distribution en termes de Sequence Type des souches *L. pneumophila* environnementales

ST	Nombre de souches environnementales
1	48
345	6
150	4
154	5
17	4
242	4
607	4
474	3
246	3
493	3
1549	2
159	2
161	2
474	5
154	1
763	1
1548	1
1550	1
1552	1
292	1
38	1
62	1
935	1
nd	14
<b>Total</b>	<b>118</b>

\*nd : profil allélique incomplet ne permettant pas de définir le ST, ou profil complet correspondant à un nouvel ST non présent dans la base de données européenne.

### 3.1.5 Comparaison des résultats de typage des souches et des prélèvements d'origine clinique et environnementale

Parmi les souches environnementales isolées des CNPE et typées par le CNR, aucune ne présente des caractéristiques (regroupant les données de sous-groupe, ST et profil ECP) identique à une souche clinique isolée dans cette étude. Aucune de ces souches environnementales ne présente de manière isolée un profil ECP ou un ST identique à une souche clinique isolée dans cette étude.

L'analyse du typage par SBT a montré que des souches isolées présentent un ST1 fréquemment identifié en pathologie humaine. Ces souches ont été isolées des CNPE du Bugey et de Cattenom. Comme précisé précédemment, aucune de ces souches environnementales ST1 ne présente un profil ECP identique à des souches cliniques de cette étude ou de la banque de données du CNR.

La comparaison des 862 profils ECP des souches environnementales de cette étude aux profils de la banque de données du CNR des souches cliniques isolées en France n'a pas montré d'identité.

Concernant les 3 Tars ICPE investiguées, des comparaisons de souches cliniques et environnementales ont pu être commanditées par les ARS. Les comparaisons de profils des souches environnementales avec les souches cliniques n'ont pas révélé de similarité. D'autres investigations menées par les ARS ont permis de documenter la source probable de contamination pour deux cas (profil de la souche clinique et des souches environnementales identiques) :

- réseau d'eau du domicile d'un cas.
- réseau d'eau sanitaire d'un établissement de tourisme pour un cas.

### 3.2 Descriptif par CNPE

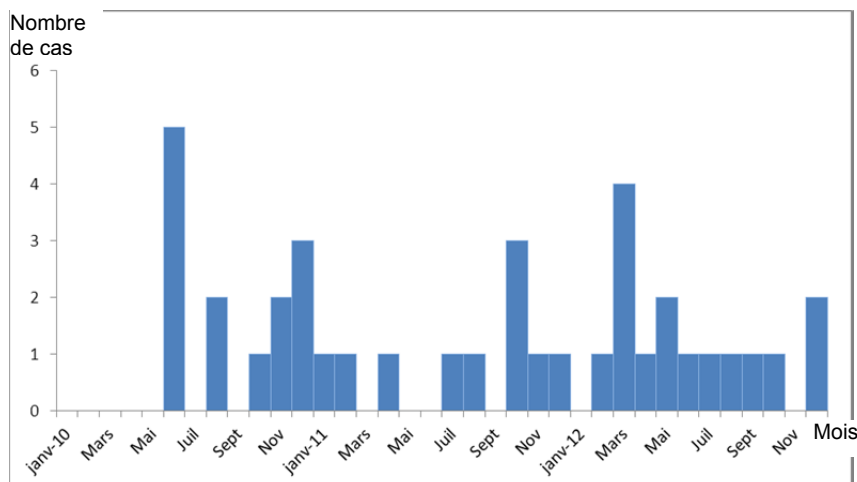
Pendant la période d'étude, les cas étaient répartis sur l'ensemble des 11 CNPE. Un bilan détaillé est présenté ci-dessous pour chaque CNPE, avec notamment les âges et sexe ratio pour les CNPE avec plus de 10 cas inclus dans l'étude

#### 3.2.1 Bugey

La zone des 20 km de rayon autour du CNPE du Bugey concerne trois départements : l'Ain, l'Isère et le Rhône. Pendant la période 2010-2012, 411 cas de légionellose domiciliés dans ces 3 départements ont été déclarés.

Les 38 cas dans l'étude inclus sont répartis sur les 3 années dont 5 cas rapportés pour juin 2010 (figure 3).

Figure 3 : Répartition mensuelle des cas de légionellose, CNPE Bugey, France 2010-2012



Il s'agissait de 28 hommes et 10 femmes (Sexe ratio H/F =2,8) dont l'âge médian était de 56 ans [min-max : 28-97]. Sur les 38 cas, 34 étaient domiciliés dans un des 3 départements. Parmi les 37 cas pour lesquels l'évolution était connue, deux personnes sont décédées (létalité 5,4%). Vingt-quatre cas étaient domiciliés dans la zone, un y travaillait, huit avaient séjourné dans la zone moins de 24h (livraison, visite) et 5 avaient effectué un court séjour soit plus de 24h (séjour en hôtel, dans la famille, chez des amis, etc.).

Parmi les 13 cas (34%) pour lesquels une souche a pu être isolée, 12 présentaient une souche Lp1 :

- 5 souches étaient des souches endémiques «Louisa Mab's France/Allentown ST 23»
- 5 souches présentaient des profils différents entre eux mais déjà répertoriés dans la base de données du CNR (Pulsotype ou connu)
- 2 autres souches étaient des souches « sporadique ».

Une souche était une Lp5.

Parmi les souches environnementales du CNPE du Bugey analysées au CNR, aucune ne présentait un profil similaire à celui des souches cliniques des cas inclus pour ce CNPE.

Pour un cas, les profils de la souche clinique et des souches environnementales issues du réseau d'eau du domicile du cas se sont révélés identiques.

Des investigations complémentaires menées par l'ARS Rhône Alpes ont été effectuées mais aucune source commune de contamination n'a pu être identifiée lors de l'apparition de cas rapprochés dans le temps.

### 3.2.2 Belleville et Dampierre

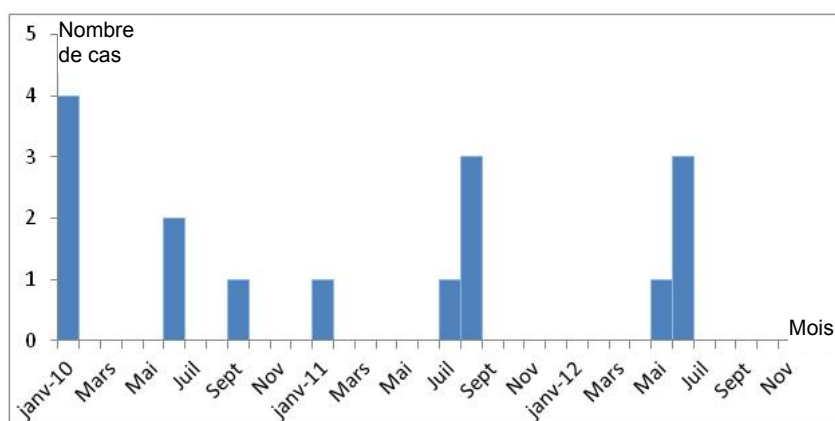
Trois cas ont été inclus dans l'étude en 2012, un en juin et deux en juillet. Ces trois cas étaient domiciliés dans la zone des deux CNPE ou étaient domiciliés dans la zone d'un des CNPE et avaient fréquenté la zone de l'autre CNPE. D'autres expositions potentielles ont également été recensées (voyage, déplacements).

Aucune souche clinique n'était disponible.

### 3.2.3 Cattenom

Au total, 16 cas ont été inclus dans l'étude dont 4 cas en janvier 2010 (figure 4). Ces 4 cas avaient fait l'objet d'une investigation de cas groupés mais aucune source commune de contamination n'avait été identifiée.

Figure 4 : Répartition mensuelle des cas de légionellose, CNPE Cattenom, France 2010-2012



Quatorze des 16 cas étaient des hommes (sexe ratio H/F = 7) et l'âge médian des cas était de 63 ans [min-max : 41-90]. Aucun décès n'a été signalé. Quatorze cas étaient domiciliés dans la zone et deux cas avaient séjourné dans la zone moins de 24h. Six souches cliniques ont été isolées dont trois souches endémiques « Lorraine Mabs France/Allentown ST 47 » et trois souches « sporadiques ».

Aucun profil similaire n'a été documenté par le CNR parmi les souches environnementales du CNPE.

### 3.2.4 Chinon

Huit cas ont été inclus, 1 en 2010, 2 en 2011, et 5 en 2012. Trois étaient domiciliés dans la zone d'étude, 2 autres avaient effectué un séjour de moins de 24h et 3 un court séjour (plus de 24 h) dans la zone. Sur les 8 cas, un décès est survenu. Deux souches cliniques étaient disponibles : souches endémiques une « Louisa Mab's France/Allentown ST 23 » et une « Lorraine Mabs France/Allentown ST 47 ».

Aucun profil similaire n'a été documenté par le CNR parmi les souches environnementales du CNPE.

### 3.2.5 Chooz

Six cas ont été inclus dont 4 en 2010 et 2 en 2012. Quatre souches cliniques ont été isolées : une souche « Louisa Mab's France/Allentown ST 23 » un profil pulsotype B et deux sporadiques.

Un dépassement de seuil a été signalé pour une Tar ICPE de la zone, mais la comparaison de souches clinique et environnementale a montré que leurs profils génomiques étaient différents.

Aucun profil similaire n'a été documenté par le CNR parmi les souches environnementales du CNPE

### 3.2.6 Civaux

Quatre cas ont été inclus dont 3 cas en août-septembre 2010 qui ont fait l'objet d'une investigation de cas groupés.

Aucune souche clinique n'était disponible.

Aucune source n'a été identifiée à l'origine de ces 3 cas.

### 3.2.7 Cruas

Sept cas ont été inclus, 2 en 2010, 3 en 2011 et 2 en 2012. Trois étaient domiciliés et 4 avaient effectué un court séjour dans la zone. Trois souches cliniques étaient disponibles et présentaient des profils différents : une souche « Louisa Mab's France/Allentown ST 23 », une sporadique et une souche avec un profil déjà répertorié dans la base du CNR.

Pour un des cas, la similitude de profils de la souche clinique et des souches environnementales issues du réseau d'eau sanitaire d'un établissement de tourisme a permis de documenter la source probable de contamination.

### 3.2.8 Dampierre

Trois cas ont été inclus, 1 en 2010, 1 en 2011 et 1 en 2012. Deux souches cliniques isolées : un pulsotype C et un profil connu déjà répertorié dans la base du CNR.

Aucun profil similaire n'a été documenté par le CNR parmi les souches environnementales du CNPE.

### 3.2.9 Golfech

Quatre cas ont été inclus, 2 en 2011 et 2 en 2012.

Aucune souche clinique n'était disponible.

### 3.2.10 Nogent-sur-Seine

Trois cas ont été inclus, un cas respectivement en 2010, 2011, et 2012.

Aucune souche clinique n'était disponible.

### 3.2.11 St Laurent-des-Eaux

Six cas ont été inclus, 2 en 2010, 3 en 2011 et 1 en 2012. Quatre cas étaient domiciliés dans la zone et 2 avaient effectué un court séjour. Tous les cas ont guéris.

Trois souches cliniques ont pu être isolées : deux souches endémiques « Lorraine Mabs France/Allentown ST 47 » et une souche « sporadique ».

Aucun profil similaire n'a été documenté par le CNR parmi les souches environnementales du CNPE.

## 4 Discussion

La comparaison des profils des souches de *Legionella* isolées dans les circuits d'eau des Tars des CNPE et celles isolées chez les patients ayant été exposés aux rejets de ces Tars n'a pas montré de similitude. Ces résultats ne mettent pas en évidence d'implication des Tars des CNPE dans la survenue des cas de légionellose inclus dans l'étude.

Par ailleurs, le nombre de cas attendu de légionellose résidant dans les communes autour des CNPE est supérieur à ce qui a été observé, excepté dans le cas de Chooz pour lequel les éléments disponibles ne permettent pas d'expliquer cette augmentation. Dans un contexte où 66% des cas n'ont pas pu bénéficier d'une comparaison de souches cliniques avec des souches environnementales isolées des CNPE, cet élément complémentaire pourrait suggérer qu'il n'y a pas d'excès de cas autour des CNPE.

Il convient cependant de discuter les forces et les limites de l'étude pour mieux juger de la réalité de ces observations.

### 4.1 Force de l'étude

#### Coopération entre les partenaires de l'étude et respect du protocole

La mise en place de l'étude a nécessité le développement de partenariats entre de nombreux intervenants pour garantir l'échange des prélèvements et des données dans des conditions respectant, les règles de confidentialité pour les patients et les installations des CNPE, et l'indépendance de l'identification des souches. Ces partenariats ont donné lieu à la signature de deux conventions destinées à formaliser ces échanges :

- une convention passée entre l'InVS, le CNR-L et l'Anses pour la conduite de l'étude ;
- une convention passée entre EDF et l'Anses pour permettre une transmission sécurisée des souches isolées dans les CNPE au CNR-L.

Par ailleurs, les organismes publics et les administrations concernés par la gestion des CNPE ont été associés au comité de pilotage de l'étude.

En plus de l'InVS, du CNR-L et de l'Anses directement impliqués dans la conduite opérationnelle de l'étude, les ARS chargées de collecter, au niveau régional, les informations relatives aux cas de légionelloses déclarés, ont adhéré à la démarche. Les ARS ont été informés en amont de l'étude et régulièrement sollicités pendant l'étude. Ces échanges ont garanti une bonne sensibilité de la déclaration des cas et une bonne qualité des informations recueillies, notamment celles concernant les expositions. Rappelons pour mémoire que l'exhaustivité du système de déclaration obligatoire est proche de 90% en France [22], suggérant que peu de cas exposés à des retombées de panaches ont échappé à la déclaration au cours de la période de l'étude.

Enfin, les liens établis entre l'Anses, le CNR-L et EDF ont, dans 79% des cas, permis de disposer de prélèvements environnementaux effectués dans les Tars dans les 14 jours précédant la date de début des signes des cas concernés, conformément à ce qui était prévu dans le protocole. Ainsi, les comparaisons des profils des souches cliniques et environnementales semblent pertinents au regard de la question posée.

#### Périmètre d'exposition retenu

A la suite des travaux de l'Ineris, le périmètre d'exposition retenu par l'InVS et l'Anses a volontairement été étendu au-delà de la zone des 10-15 km et a concerné la zone de 20 km autour de chaque CNPE. Cela a permis d'inclure un plus grand nombre de cas et de ne pas sous-estimer l'impact des retombées de panaches les plus distantes.

#### Investigation de cas groupés

Le grand nombre de cas inclus à proximité du CNPE de Bugey a permis d'observer plusieurs regroupements de cas (cluster). Ces clusters ont systématiquement été investigués par l'ARS Rhône-Alpes, cependant, aucune source commune de contamination n'a pu être identifiée.

La souche endémique dénommée «Louisa» était commune à 5 (38,5%) des 13 cas pour lesquels une souche clinique était disponible. Cependant, ce profil est trop largement représenté parmi les cas au niveau national (12,4% ; 101/812) pour conclure à l'existence d'un profil de souche spécifique. L'analyse des 8 autres souches (7 Lp1 et 1 Lp5) n'a pas permis de mettre en évidence de similitude entre leurs profils génomiques, suggérant que les cas n'étaient pas liés à une source commune.

Parmi les autres CNPE, seuls les CNPE de Cattenom, en janvier 2010, et de Civaux, en septembre 2010, ont fait l'objet d'investigations pour des regroupements de cas. Cependant malgré les investigations menées par les ARS concernées, aucune source environnementale commune n'a été identifiée comme à l'origine de ces groupements de cas.

## 4.2 Limites de l'étude

### Absence de souches cliniques

Tous les cas de légionellose inclus dans l'étude n'ont pas donné lieu à des prélèvements bronchiques permettant l'identification de la souche clinique impliquée. Sur les 98 cas inclus dans l'étude, seuls 47 prélèvements bronchiques ont été réalisés et 33 souches cliniques de *Legionella* ont été isolées. La réalisation de prélèvements bronchiques ne modifie pas la prise en charge du malade qui est le plus souvent diagnostiqué par la mise en évidence des antigènes solubles dans les urines. De même, pour certains patients sous antibiothérapie adaptée (macrolides ou quinolones), la sensibilité de la mise en culture des prélèvements est très faible. Cela peut donc expliquer que les cliniciens ne jugent pas utile la réalisation d'un prélèvement bronchique.

Bien qu'aucune souche clinique n'ait été isolée pour 65 patients, le taux d'isolement de souches cliniques au cours de l'étude (33,6%) est supérieur au taux observé au niveau national (entre 18% et 24% entre 2010 et 2012,  $p < 10^{-3}$ ). Cela s'explique notamment par les nombreuses sollicitations des cliniciens par les ARS pour obtenir le maximum de prélèvements.

Cette limite de l'étude est donc réelle mais a été tempérée par l'implication de tous les partenaires.

### Absence de prélèvements environnementaux

L'examen des dates de prélèvements réalisés dans les CNPE inclus dans l'étude montre que pour 21 des 98 cas inclus, aucun prélèvement n'a été réalisé dans les Tars des CNPE dans les 14 jours précédant la date de début des signes. Pour 20 cas, EDF a prélevé des échantillons entre 30 jours et 15 jours avant la date de début des signes cliniques. Dans 1 cas, aucun échantillon prélevé dans les 30 jours précédant la date de début des signes n'était disponible.

Le protocole de l'étude prévoyait en effet que les prélèvements environnementaux des CNPE soient ceux issus de la surveillance des installations étudiées et il n'était pas prévu de réaliser de prélèvements supplémentaires. Cette limite tient donc au choix initial et ne doit pas être considérée comme un non respect du protocole.

### Echantillonnage des prélèvements environnementaux

La surveillance de la contamination par *Legionella* spp des Tars des CNPE d'EDF donne lieu à des prélèvements réguliers d'eau de ces Tars, dont la périodicité dépend des

concentrations de légionelles observées lors des précédentes analyses (exprimées en Unité Formant Colonie par litre, UFC/L). Ces prélèvements ont pour objet de mettre en œuvre le cas échéant des actions destinées à contrôler la concentration en légionelles des Tars.

L'échantillonnage réalisé dans les Tars des CNPE est conçu pour prélever les légionelles en suspension dans l'eau. Il ne prend donc pas en compte les biofilms et les souches de légionelles présents sur les parois des installations. De même, l'échantillonnage réalisé dans les Tars, comme pour tout échantillonnage, ne permet pas de suivre la présence des souches de *Legionella* en continu dans l'eau. Ces limites méthodologiques ne sont cependant pas spécifiques à l'étude et il est difficile de connaître l'impact de ces limites sur les résultats observés.

L'ensemble des prélèvements et analyses des légionelles commandité par EDF a été réalisé par des laboratoires accrédités COFRAC selon le programme 100-2-Analyses biologiques et microbiologiques des eaux, paramètres *Legionella* spp et *Legionella pneumophila* et agréées par le ministère de la Santé. Ces prélèvements ont été réalisés, pour chaque Tar, au niveau du bassin froid, point de prélèvement usuel pour le suivi des concentrations en légionelles, dont la représentativité a été validée expérimentalement et dans le cadre des analyses méthodiques de risque (méthode de type Hazard Analysis Critical Control Point).

L'un des biais de cette étude réside dans l'échantillonnage des prélèvements et la sélection des souches analysées.

Ainsi, selon la norme NF T90-431 (septembre 2003), relative à la recherche et au dénombrement de *Legionella* spp et *Legionella pneumophila*, 1 litre d'eau (ou 500 mL dans le cas des eaux sales et/ou non filtrables) est concentré soit par filtration sur membrane de polycarbonate suivie d'une remise en suspension des bactéries retenues sur la membrane dans 5 mL d'eau stérile (appelé concentrât), soit pour les eaux chargées par centrifugation suivie d'une remise en suspension du culot dans 5 mL d'eau stérile (concentrât) (Circulaire DGS 2005/315 ; NFT90-431). Seule une fraction de l'eau non concentrée et de ces concentrats estensemencée sur gélose nutritive adaptée à la culture des *Legionella*. Les dénombrements sont réalisés en comptant les colonies bactériennes apparues après incubation sur ces boîtes et présentant les caractéristiques culturales des légionelles. Dans le cadre de l'étude, pour des raisons évidentes de faisabilité et de moyens, il n'a pas été envisageable de caractériser l'ensemble de colonies caractéristiques des légionelles présentes sur les milieux gélosés. Une sélection de 10 colonies confirmées maximum par prélèvement a été transmise au CNR-L pour les comparer aux souches d'origine clinique. La norme NF T90-431 préconise d'identifier au moins 5 colonies par échantillon pour être représentatif de la diversité en terme d'espèces et de sérogroupes au sein d'un échantillon. Le choix de sélectionner et d'analyser 10 colonies a été fait pour prendre en compte l'expérience du CNR des légionelles qui a observé une possible diversité des profils génomiques au sein des *L. pneumophila* séro groupe 1 d'un même échantillon [23].

### Biais de recrutement

Le nombre de cas inclus pour le seul CNPE du Bugey représente 39% de l'ensemble des cas inclus, cela pourrait être lié à la densité de population dans cette zone. Il ne semble cependant pas y avoir de biais majeur de recrutement autour de ce CNPE. En effet, si on rapporte le nombre de cas inclus dans l'étude au nombre de cas déclarés dans les départements correspondants aux CNPE au cours des 3 années, le nombre de cas inclus pour le CNPE de Bugey représente 9% des cas répertoriés dans les départements concernés (cf tableau en annexe 5). Il reste cependant très difficile de mesurer le biais potentiel de recrutement sans données fiables sur les dénominateurs, notamment les personnes passant ou séjournant à proximité des installations.

Au cours de l'étude, 8 cas ont été signalés plus de 6 mois après la date de début de leurs signes cliniques et n'ont pas été inclus. Pour ces cas, aucune souche clinique n'était



disponible pour documenter un lien avec des souches environnementales des CNPE, suggérant que leur non inclusion dans l'étude n'a pas eu d'impact sur les résultats obtenus.

### 4.3 Autres éléments de discussion

L'étude s'est attachée à décrire qualitativement les souches de légionelles présentes dans les Tars des CNPE. En effet, les 11 CNPE pris en compte dans l'étude ont été construits à des époques et avec des technologies parfois différentes. La conception, la qualité de l'eau d'appoint et les mesures de maîtrise du risque « légionelles » de certains CNPE peuvent avoir un impact sur leur contamination. De fait, il existe des niveaux hétérogènes de présence de *Legionella* spp entre les différents Tars des CNPE de l'étude. Compte tenu de ces éléments, il ne semblait pas pertinent de comparer les valeurs absolues des concentrations en *Legionella* spp mesurées dans les différents Tars surveillés. Ces valeurs de concentration ne sont donc pas répertoriées dans le présent rapport. L'étude avait vocation à identifier les souches isolées à partir des prélèvements environnementaux réalisés dans les Tars et à comparer leurs profils avec les souches cliniques des cas.

Les résultats de comparaisons des 33 souches cliniques identifiés chez les patients inclus dans l'étude ont permis de préciser les sources les plus probables de contamination pour seulement deux patients, à savoir le réseau intérieur de distribution d'eau du domicile dans un cas et celui d'un établissement de tourisme dans l'autre. Ces résultats étaient attendus car l'objectif de l'étude n'était pas de documenter de manière exhaustive les sources de contamination de chaque cas inclus. Les investigations menées par les ARS pour identifier la source de contamination sont pour la plupart réalisées à la suite de regroupements temporo-spatiaux et très rarement pour des cas isolés.

Les souches isolées des patients appartiennent principalement aux « Sequence Type » ST23 (37,5% des cas avec souches), ST47 (21,8% des cas avec souches) et ST62 (12,5% des cas avec souches). Les ST23 et ST47 correspondent avec le ST1 aux ST les plus représentés parmi les isolats cliniques en France. Néanmoins, l'analyse des souches d'origine clinique isolées au niveau national ces 5 dernières années (2008 à 2012) montre que sur plus de 1200 souches, le ST23 représente moins de 20% des isolats et le ST47 10% des isolats. Il semble donc que la répartition des souches soit différente lors de cette étude, notamment concernant les souches ST23 qui ont été principalement isolées de patients inclus dans le cadre de l'investigation du CNPE du Bugey (75% des patients inclus).

De même, les souches ST47 sont associées à 50% des patients inclus dans le cadre de l'investigation de Cattenom. Au niveau national, ce ST est plus fréquemment associé aux régions du Nord et de l'Est de la France.

Ces différences sont à explorer davantage, notamment car le nombre de cas inclus dans cette étude reste faible au regard du nombre de souches identifiées au niveau national.

A notre connaissance, la littérature internationale ne fait pas état de cas de légionellose pouvant être rattachés à une source de contamination telle que des Tars de CNPE malgré des pratiques et des réglementations hétérogènes. Seul un article publié en 1986 présente un regroupement de six cas de légionellose sur un site industriel de type CNPE en construction [24]. Cependant, les cas inclus étaient diagnostiqués par immunofluorescence et aucune souche clinique n'était disponible. Par ailleurs, la nature exacte des quatre Tars impliquées n'est pas précisée mais il semble que ce soient des Tars utilisées lors de la construction plus que des Tars de CNPE comme celles prises en compte dans notre étude. Une analyse écologique réalisée en France avait montré que l'incidence de la légionellose était plus élevée dans les unités géographiques où des grandes Tars étaient exploitées [17], cependant, cette catégorie incluait essentiellement des Tars industrielles non-CNPE. Enfin,

la zone de 20 km de rayon autour des CNPE retenue dans cette étude pour définir la zone de retombée des panaches semble pertinente au regard de la littérature sur la diffusion des panaches à partir de grandes Tars industrielles [7,25,26].

Concernant enfin le calcul du nombre de cas attendu, les limites suivantes doivent être évoquées, i) cette estimation n'est basée que sur les cas résidant dans les communes, seuls cas pour lesquels nous disposons d'un dénominateur fiable permettant le calcul d'incidence, cependant, ces cas représentent les 2/3 des cas rapportés, ii) en l'absence d'information sur l'exposition réelle des populations, nous avons considéré par défaut l'ensemble de la population des communes impactées, ce qui pourrait surestimer le nombre de cas attendus. Cependant, ce biais est limité compte tenu des déplacements des populations au sein de leur commune de résidence. Il serait utile de disposer de dénominateurs incluant les données de populations par âge pour vérifier l'absence de biais liés à la structure par âge des populations exposées aux retombées de panaches.

## 5 Conclusion

L'étude avait pour objectif d'apprécier le lien éventuel entre la survenue de cas de légionellose et l'exposition aux retombées des panaches émis par les 28 grandes Tars de 11 CNPE d'EDF contrôlées par l'ASN. Les données incluses dans l'étude ont été collectées entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2012. Au total, 98 cas ont été inclus ; 47 prélèvements bronchiques et 1281 souches environnementales en lien avec les cas inclus dans l'étude ont fait l'objet d'analyses. Trente trois comparaisons de souches d'origine clinique et environnementale ont pu être réalisées.

L'analyse de ces échantillons montre que les profils génomiques des souches cliniques et environnementales isolées dans le cadre de cette étude ne présentent aucune similitude. Les résultats de l'étude concluent à l'absence d'association entre l'exposition aux panaches des Tars des CNPE et la survenue des cas de légionellose inclus.

Les limites de cette étude, qu'il convient de prendre en compte dans l'interprétation des résultats, tiennent essentiellement aux variations des populations de légionelles et aux biais liés à l'échantillonnage. Ces limites sont cependant similaires à celles rencontrées lors de l'investigation de cas de légionellose en lien avec d'autres sources d'expositions environnementales.

Le suivi rigoureux du protocole, le nombre de cas inclus et la qualité des données obtenues grâce à la forte implication des partenaires, démontrent *in fine* la faisabilité de la démarche pour étudier de tels liens sur un grand nombre de cas.

En conclusion, l'ensemble des partenaires impliqués dans la surveillance des légionelles, notamment à proximité des CNPE, devra rester vigilant et assurer les investigations épidémiologiques, microbiologiques et environnementales nécessaires. La compilation de ces investigations permettra à l'avenir de compléter ces premiers résultats.

## Références

- (1) Benkel DH, McClure EM, Woolard D, et al. Outbreak of Legionnaires' disease associated with a display whirlpool spa. *Int J Epidemiol* **2000**;29(6):1092-8.
- (2) Fraser DW. Potable water as a source for legionellosis. *Environ Health Perspect* **1985**;62:337-41.
- (3) Jernigan DB, Hofmann J, Cetron MS, et al. Outbreak of Legionnaires' disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet* **1996**;347(9000):494-9.
- (4) Stout JE, Yu VL, Muraca P. Legionnaires' disease acquired within the homes of two patients. Link to the home water supply. *JAMA* **1987**;257(9):1215-7.
- (5) Stout JE, Yu VL, Muraca P, Joly J, Troup N, Tompkins LS. Potable water as a cause of sporadic cases of community-acquired legionnaires' disease. *N Engl J Med* **1992**;326(3):151-5.
- (6) Addiss DG, Davis JP, LaVenture M, Wand PJ, Hutchinson MA, McKinney RM. Community-acquired Legionnaires' disease associated with a cooling tower: evidence for longer-distance transport of *Legionella pneumophila*. *Am J Epidemiol* **1989**;130(3):557-68.
- (7) Nguyen TM, Ilef D, Jarraud S, et al. A community-wide outbreak of legionnaires disease linked to industrial cooling towers--how far can contaminated aerosols spread? *J Infect Dis* **2006**;193(1):102-11.
- (8) Sabria M, Alvarez J, Dominguez A, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease: evidence of a cooling tower as the source. *Clin Microbiol Infect* **2006**;12(7):642-7.
- (9) van den HA, Ijzerman E, van SJ. Outbreak of legionnaires disease in Amsterdam, June-July 2006: source confirmed. *Euro Surveill* **2006**;11(7):E060720.
- (10) Mastro TD, Fields BS, Breiman RF, Campbell J, Plikaytis BD, Spika JS. Nosocomial Legionnaires' disease and use of medication nebulizers. *J Infect Dis* **1991**;163(3):667-71.
- (11) Arnow PM, Chou T, Weil D, Shapiro EN, Kretzschmar C. Nosocomial Legionnaires' disease caused by aerosolized tap water from respiratory devices. *J Infect Dis* **1982**;146(4):460-7.
- (12) Allen KW, Prempeh H, Osman MS. Legionella pneumonia from a novel industrial aerosol. *Commun Dis Public Health* **1999**;2(4):294-6.
- (13) Hlady WG, Mullen RC, Mintz CS, Shelton BG, Hopkins RS, Daikos GL. Outbreak of Legionnaire's disease linked to a decorative fountain by molecular epidemiology. *Am J Epidemiol* **1993**;138(8):555-62.
- (14) Legionnaires' disease associated with potting soil--California, Oregon, and Washington, May-June 2000. *Canada Communicable Disease Report* **2000**;2000 Nov 15;26(22):189-92.

- (15) Alsibai S, Bilo de BP, Janin C, Che D, Lee JV. Outbreak of legionellosis suspected to be related to a whirlpool spa display, September 2006, Lorquin, France. *Euro Surveill* **2006**;11(10):E061012.
- (16) Campese C. Bilan des cas de légionellose survenus en France en 2011. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Infections-respiratoires/Legionellose/Donnees/Bilan-des-cas-de-legionellose-survenus-en-France-en-2011> **2012 May 22** [cited 2013 Jan 9];
- (17) Che D, Decludt B, Campese C, Desenclos JC. Sporadic cases of community acquired legionnaires' disease: an ecological study to identify new sources of contamination. *J Epidemiol Community Health* **2003**;57(6):466-9.
- (18) Afsset. Risques sanitaires liés aux proliférations de *Legionella* dans l'eau. Évaluation des risques sanitaires liés aux proliférations de *Legionella* dans l'eau des tours aéroréfrigérantes des centres nucléaires de production électrique d'EDF. **2006**.
- (19) Daniau C, Thébault A, Malherbe L, Mathieu L, Tognet F, Rouil L. Comparaison de deux modèles gaussiens de dispersion atmosphérique. ADMS et ARIA Impact. Saint Maurice; **2010**.
- (20) Jarraud S, Freney J. Monographie de microbiologie. *Legionella*. 2<sup>e</sup> édition. 2<sup>e</sup> ed. Lavoisier, **2011**.
- (21) Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II--The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific publications n°82, 1987. ed. **1987**.
- (22) Campese C, Bitar D, Jarraud S, et al. Progress in the surveillance and control of *Legionella* infection in France, 1998-2008. *Int J Infect Dis* **2011**;15(1):e30-e37.
- (23) Wery N, Bru-Adan V, Minervini C, Delgenes JP, Garrelly L, Godon JJ. Dynamics of *Legionella* spp. and bacterial populations during the proliferation of *L. pneumophila* in a cooling tower facility. *Appl Environ Microbiol* **2008**;74(10):3030-7.
- (24) Morton S, Bartlett CL, Bibby LF, Hutchinson DN, Dyer JV, Dennis PJ. Outbreak of legionnaires' disease from a cooling water system in a power station. *Br J Ind Med* **1986**;43(9):630-5.
- (25) Sala Ferre MR, Arias C, Oliva JM, et al. A community outbreak of Legionnaires' disease associated with a cooling tower in Vic and Gurb, Catalonia (Spain) in 2005. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2008**.
- (26) Nygard K, Werner-Johansen O, Ronsen S, et al. An outbreak of legionnaires disease caused by long-distance spread from an industrial air scrubber in Sarpsborg, Norway. *Clin Infect Dis* **2008**;46(1):61-9.

## Annexes

### Annexe 1 : Questionnaire standardisé pour l'interrogatoire systématique lors de la déclaration d'un cas de légionellose

INVESTIGATION D'UN CAS DE LEGIONELLOSE		
DDASS  _ _ _ _ _ _ _	Année  _ _ _ _ _	cas N°  _ _ _ _ _
Date du signalement du cas à la Ddass :  _ _ _ _ _ _ _ _		
<b>Coordonnée du déclarant (Nom, fonction, hôpital, service, adresse, téléphone, télécopie)</b> _____ _____		
<b>Identification du patient</b>		
Nom : _____ Prénom : _____		
Date de naissance :  _ _ _ _ _ _ _ _  Age  _ _  ans Sexe : M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>		
Adresse : _____		
Ville : _____		
Code postal :  _ _ _ _ _ _ _ _  Numéro de téléphone  _ _ _ _ _ _ _ _ _ _		
Personne de l'entourage contactée pour informations : _____ Tel  _ _ _ _ _ _ _ _		
<b>Confirmation cliniques et biologiques</b>		
Date de début des signes :  _ _ _ _ _ _ _ _  Date d'hospitalisation :  _ _ _ _ _ _ _		
Pneumopathie oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Confirmation Radiologique oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>		
<b>Diagnostic biologique :</b>		
Culture <input type="checkbox"/>	Souche envoyée au CNR : oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> ne sait pas <input type="checkbox"/>	
	Date du prélèvement  _ _ _ _ _ _ _ _	
Immunofluorescence directe <input type="checkbox"/>	S'assurer que le prélèvement a été envoyé au Cnr	
Antigène soluble urinaire <input type="checkbox"/>		
Sérologie	Titre 1 date  _ _ _ _ _ _ _ _  Résultats  _ _ _ _	
Séroconversion <input type="checkbox"/>	Titre 2 date  _ _ _ _ _ _ _ _  Résultats  _ _ _ _	
Sérologie unique <input type="checkbox"/>		
Espèce/sérogroupe : Lp1 <input type="checkbox"/> Autre : préciser : _____		

**Evolution :** Guéri  Sorti  Date de sortie :|\_|\_|\_|\_|

Toujours hospitalisé au \_\_/\_\_/\_\_  Décédé  Date du décès :|\_|\_|\_|\_|

**Facteurs Favorisants**

Hémopathie ou cancer  Corticothérapie  Autres-immunosuppresseurs

Tabagisme  Diabète

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

Insuffisance rénale  Dialyse

Transplantation

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 aéro-réfrigérantes, 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	<input type="checkbox"/>		<u>Preciser nom et adresse des différents lieux et les dates de séjour</u>
Hôpital	<input type="checkbox"/>		
Thermes	<input type="checkbox"/>		du  _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _
Hôtel (s)	<input type="checkbox"/>		
Camping	<input type="checkbox"/>		du  _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _
Location	<input type="checkbox"/>		
Bateau de croisière	<input type="checkbox"/>		du  _ _ _ _ _ _  au  _ _ _ _ _ _
Voyage	<input type="checkbox"/>		
Autre	<input type="checkbox"/>		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  Si oui instantanée  électrique   
collective  coordonnées du syndic :



**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 |\_\_|\_|\_|\_|

**Annexe 2 : Note de service N°DGS/EA4/2009/281 du 09 septembre 2009 relative aux investigations à mener lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de légionellose à proximité de certains centres**



nucléaires de production d'électricité

**Ministère de la Santé et des Sports**

**Direction générale de la Santé**

Sous-direction de la prévention des risques  
liés à l'environnement et à l'alimentation  
Bureau de la qualité des eaux  
DGS/EA4 N°

Personne chargée du dossier :  
Yannick Pavageau  
tél. : 0140567443  
fax : 0140565056  
mél : yannick.pavageau@sante.gouv.fr

Le Directeur général de la santé

A

Mesdames et Messieurs les préfets des régions Aquitaine, Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Ile-de-France, Lorraine, Midi-Pyrénées, Pays-de-Loire, Poitou-Charentes et Rhône-Alpes  
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales  
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de l'Ain, de l'Ardèche, des Ardennes, de l'Aube, du Cher, de la Drôme, du Gers, de l'Indre-et-Loire, de l'Isère, du Loir-et-Cher, du Loiret, du Lot-et-Garonne, du Maine-et-Loire, de la Marne, de Moselle, de la Nièvre, du Rhône, de Seine-et-Marne, du Tarn-et-Garonne, de la Vienne et de l'Yonne  
Directions départementales des affaires sanitaires et sociales  
(pour exécution)

**NOTE DE SERVICE N° DGS/SDEA4/2009/xxxxxxxxxx** relative aux investigations à mener lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de légionellose à proximité de certains centres nucléaires de production d'électricité  
Date d'application : Immédiate  
NOR : **zone réservée à Ascdoc**  
Grille de classement : **zone réservée à Ascdoc**

**Résumé** : la circulaire précise les actions à mener dans le cadre des investigations lors de la

survenue de un ou plusieurs cas de légionellose à proximité de certaines centrales nucléaires

**Mots clés** : légionellose, étude prospective, CNPE, EDF, tours aérorefrigérantes

**Textes de référence** :

- circulaire DGS/DPPR/DGSNR/DRT n° 2006/213 du 15 mai 2006 relative aux modalités d'organisation des services de l'Etat en cas de survenue de cas groupés de légionellose
- circulaire DGS/SD5C/SD7A/DESUS/2005/323 du 11 juillet 2005 relative à la diffusion du guide d'investigation et d'aide à la gestion d'un ou plusieurs cas de légionellose

**Annexes** :

annexe 1 : carte et liste des centres nucléaires de production d'électricité concernés

annexe 2 : formulaire à utiliser pour l'envoi des souches environnementales de légionelles

## Contexte

La légionellose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) en France depuis 1987. La surveillance de la légionellose repose sur la DO et s'effectue par le signalement immédiat des cas par le clinicien ou le biologiste à la Direction départementale des affaires sanitaires et sociales (DDASS) du département d'exercice du déclarant.

En 2008, 1244 cas de légionellose ont été notifiés à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Le taux d'incidence de la légionellose en France (2,0 pour 100 000 habitants) reste l'un des plus élevés parmi ceux recensés dans les pays européens (incidence moyenne de 1,1 pour 100 000 habitants). Chaque signalement de cas de légionellose faisant l'objet d'une investigation par les DDASS, la France dispose d'un volume important de données permettant la réalisation d'études spécifiques à cette pathologie liée à l'environnement.

La contamination des personnes exposées se fait essentiellement par inhalation d'aérosol d'eau contaminée. Les deux principales sources de contamination sont l'exposition aux aérosols générés par les circuits d'eau chaude sanitaire, principalement à partir des douches, et ceux produits par les tours aéroréfrigérantes (Tars).

De nombreuses publications établissent le lien entre l'exposition aux panaches d'eau émis par les Tars et la survenue d'épidémies de légionellose. La plus importante épidémie identifiée en France est celle qui a concerné Harnes et les communes limitrophes du Pas-de-Calais au cours de l'hiver 2003-2004 : 86 personnes résidant dans un rayon de 12 km autour des installations ont été contaminées.

Par rapport aux autres épidémies de légionellose recensées en France qui ont été parfois mises en lien avec l'exploitation de Tar de puissance plus modeste, celle du Pas-de-Calais a montré l'impact très important que peuvent potentiellement avoir les Tars de forte puissance, exploitées en milieu industriel. Les panaches d'eau pouvant être très longs à se disperser, la retombée des rejets atmosphériques peut concerner un rayon de plusieurs kilomètres autour des installations.

A partir de la synthèse des données disponibles au niveau national, l'Institut de veille sanitaire (InVS) a montré en 2003 qu'une relation statistique existait entre la présence de Tars industrielles et la survenue de cas isolés de légionellose à proximité. Les Tars exploitées par EDF dans les centres nucléaires de production d'électricité (CNPE) étant les installations les plus hautes et les plus puissantes, l'Agence française de sécurité de l'environnement et du travail (AFSSET) a recommandé la mise en œuvre d'études épidémiologiques permettant d'évaluer l'impact sanitaire lié aux légionelles sur les populations riveraines soumises aux retombées de panaches des Tars de grande hauteur des CNPE.

Dans ce contexte, une étude prospective a été confiée à l'AFSSET et mise en place avec l'InVS, le Centre national de référence des légionelles (CNR-L), l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN) et le service des études médicales d'EDF.

Le protocole établi pour cette étude prévoit l'intervention de vos services : la présente note de service a pour objet d'en fixer les modalités.

### Présentation de l'étude

Il existe sur le territoire 11 CNPE qui exploitent au total 28 Tars de grande hauteur, appelées dans la suite de l'étude Tar des CNPE, réparties sur les départements de l'Ain, des Ardennes, de l'Aube, du Cher, de la Drôme, de l'Indre-et-Loire, du Loir-et-Cher, du Loiret, de Moselle, du Tarn-et-Garonne et de la Vienne. Celles-ci émettent d'importantes quantités d'eau sous forme de panaches, au débit moyen de 0,8 m<sup>3</sup>/seconde et pour un volume d'eau des circuits de refroidissement variant selon les installations de 20 000 m<sup>3</sup> à 48 000 m<sup>3</sup> (cf. liste en annexe 1).

Les Tars des CNPE étant connexes à des installations nucléaires de base (INB), celles-ci sont soumises aux recommandations de l'ASN. Contrairement aux Tars non connexes à des INB, elles ne sont pas soumises à la réglementation applicable aux installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE).

Les résultats de la surveillance renforcée mise en place par EDF depuis 2006 montrent que les niveaux de contamination en légionelles mesurés dans les bassins des Tars de grande hauteur respectent les prescriptions de l'ASN mais sont pour certains CNPE parfois proches du seuil de  $5 \cdot 10^6$  UFC/L.

L'objectif de l'étude est de déterminer s'il existe un lien entre la survenue de cas de légionellose et l'exposition des individus aux retombées des panaches émis par les Tars des CNPE. L'étude est basée sur la comparaison des profils génomiques des souches de légionelles environnementales et cliniques, à chaque fois que cela sera possible, c'est-à-dire lorsque des prélèvements cliniques seront disponibles.

L'étude sera réalisée sur une période de 3 ans et mobilisera EDF, les DDASS, la Direction générale de la santé (DGS), l'InVS, le CNR-L et l'AFSSET. Le comité de pilotage de cette étude est présidé par la DGS. La coordination des participants à l'étude sera assurée par l'AFSSET.

EDF et les DDASS seront les principaux fournisseurs de données. La centralisation des informations spécifiques à l'étude et fournies par vos services sera réalisée par l'InVS.

Les DDASS concernées par l'étude sont celles des 21 départements dont une partie est située dans un rayon de 20 km autour de l'une des 28 Tars des CNPE de l'annexe 1.

Préalablement au lancement de l'étude, les DDASS veilleront, à l'aide de la fiche d'information jointe en annexe 2, à sensibiliser les praticiens et laboratoires hospitaliers à l'intérêt de procéder pour le diagnostic, dans le cadre de cette étude, à des prélèvements cliniques afin de disposer de plusieurs souches ou prélèvements pulmonaires et de pouvoir les comparer avec les souches environnementales.

A partir des cas de légionellose qui leur seront signalés, les DDASS devront, en complément des actions habituelles de signalement, d'investigation, de contrôle, d'information et de communication qu'elles engagent lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de légionellose, mettre en place les actions suivantes :

1. identifier les cas confirmés de légionellose qui ont séjourné ou se sont déplacés dans un rayon de 20 kilomètres autour de l'un des CNPE mentionnés à l'annexe 1. Afin de faciliter cette identification, la DGS a établi une liste de plus de 800 communes concernées sur le territoire ; cette liste sera diffusée aux DDASS par voie informatique. Seuls les séjours ou déplacements réalisés sur la période des 14 jours qui a précédé la date de début des premiers signes cliniques doivent être pris en compte pour l'identification des cas.

L'interrogatoire systématique des cas est fait en utilisant le questionnaire standardisé habituel fourni dans la circulaire du 11 juillet 2005 relative à la diffusion du guide d'investigation et d'aide à la gestion d'un ou plusieurs cas de légionellose.

2. signaler à l'InVS à l'aide des références anonymisées les cas correspondant à la définition mentionnée au point 1 et le CNPE concerné. Toutes les DDASS ayant identifié des cas correspondant à la définition mentionnée au point 1 formuleront un signalement à l'InVS ; il est donc possible que l'InVS recueille des signalements de plusieurs DDASS pour un même cas.
3. informer la DDASS du département où le CNPE est implanté de l'identification des cas correspondant à la définition mentionnée au point 1 et de leurs références anonymisées.

4. recenser, avec les services en charge de l'inspection des installations classées pour la protection de l'environnement (ICPE), les Tars du département soumises à la réglementation des ICPE et qui ont fait l'objet d'un dépassement du seuil de 100 000 UFC/L dans la période des 14 jours qui a précédé l'apparition des premiers signes cliniques. Seules les Tars situées dans un rayon de 5 km autour du domicile du cas feront l'objet de ce recensement spécifique et complémentaire aux actions habituellement engagées dans le département.
5. informer l'InVS et l'AFSSET des dépassements identifiés dans le département et correspondant au point 4 et mentionner les références anonymisées du cas auxquelles ces investigations sont rapportées.
6. informer le CNR-L de l'isolement de souche clinique ou de prélèvement pulmonaire pour les cas mentionnés au point 1 et des références du laboratoire hospitalier où cette souche ou ce prélèvement sont disponibles. Cette information est à la charge de la DDASS où le CNPE est implanté ; celle-ci se charge de recueillir l'information auprès de la DDASS qui a été destinataire du signalement de légionellose initial, le cas échéant. Le CNR-L se chargera alors de contacter le laboratoire hospitalier afin de récupérer les prélèvements cliniques et de les analyser. En présence de souche clinique, cette analyse sera réalisée par étude des profils de macrorestriction par électrophorèse en champ pulsé. En l'absence de souche clinique mais en présence de prélèvement pulmonaire, cette analyse sera réalisée par la méthode Nested-SBT.
7. faire envoyer au CNR-L, en lien avec les services en charge de l'inspection des ICPE, les souches issues des prélèvements sur les Tars du département qui ont fait l'objet d'un dépassement du seuil de 100 000 UFC/l et mentionnées au point 4. La transmission des souches devra être réalisée à l'aide du formulaire fourni en annexe 3.
8. réceptionner les résultats d'analyses fournis par le CNR-L. Ces résultats feront état de la comparaison de la souche clinique et des souches environnementales isolées des prélèvements environnementaux issus des Tars des CNPE et transmis systématiquement par EDF en application du protocole relatif à l'étude établi notamment entre EDF et l'AFSSET. Si cette comparaison met en évidence des profils génomiques identiques, les résultats feront aussi état de la comparaison avec les profils génomiques des souches isolées, le cas échéant, dans le cadre du recensement mentionné au point 4. Ces résultats seront également fournis par le CNR-L à l'InVS et, sous forme anonymisée à l'AFSSET.

#### Restitution des informations obtenues par cette étude sur les cas de légionellose

Le signalement d'un cas de légionellose à proximité d'une Tar des CNPE étant un cas de figure susceptible d'être rencontré, et dans l'hypothèse où vous pourrez être amenés à communiquer sur les investigations réalisées autour de ce cas, il conviendra alors de rappeler les éléments suivants :

- La légionelle est une bactérie ubiquitaire susceptible d'être rencontrée dans de nombreux milieux hydriques qui lui offrent les conditions favorables à son développement. Les réseaux d'eau chaude sanitaire et les Tars à l'origine de la production d'aérosols d'eau contaminée peuvent constituer des sources de contamination. C'est dans ce cadre que les Tars de grande hauteur des CNPE font l'objet d'investigation, au même titre que les Tars qui relèvent de la nomenclature des installations classées pour la protection de l'environnement.
- En cas de non similitude des profils des souches cliniques et environnementales issues des Tars - CNPE, et compte tenu de l'écologie des légionelles et des biais liés à l'échantillonnage des prélèvements, aucune conclusion ne pourra être faite quant à la relation entre l'exposition aux retombées des panaches et la survenue de la maladie et il

conviendra de dire qu'aucun lien n'a été établi entre l'exposition aux panaches et la survenue de la maladie.

- En cas de similitude des profils des souches cliniques et environnementales et sous réserve que les souches ne soient pas décrites comme endémiques ou déjà identifiées par le CNR-L, la relation entre l'exposition aux retombées des panaches et la survenue de la maladie pourra être suspectée. Dans l'hypothèse où ce cas de figure serait rencontré, toute communication à ce sujet devra faire l'objet d'une concertation préalable avec la DGS, qui prendra alors l'attache de l'InVS, du CNR-L, de l'ASN et de l'AFSSET, afin de définir la communication qu'il conviendra d'apporter.

Vous voudrez bien veiller à la mise en œuvre de ces instructions par vos services à compter du 1<sup>er</sup> janvier 2010.

*Annexe 1 – Liste des CNPE concernés*

<b>CNPE</b>	<b>Département</b>	<b>Commune</b>	<b>Départements concernés par le rayon de 20 km autour du CNPE</b>
Bugey	Ain	Saint-Vulbas	Ain - Isère - Rhône
Chooz	Ardennes	Chooz	Ardennes
Belleville-sur-Loire	Cher	Belleville-sur-Loire	Cher – Loiret – Nièvre - Yonne
Cruas-Meysse	Ardèche	Cruas	Ardèche - Drôme
Chinon	Indre-et-Loire	Avoine	Indre-et-loire – Maine-et-Loire - Vienne
Saint-Laurent-des-Eaux	Loir-et-Cher	Saint-Laurent-Nouan	Loir-et-Cher - Loiret
Dampierre	Loiret	Dampierre-en-Burly	Loiret
Cattenom	Moselle	Cattenom	Moselle
Nogent-sur-Seine	Aube	Nogent-sur-Seine	Aube – Marne – Seine-et-Marne - Yonne
Golfech	Tarn-et-Garonne	Golfech	Gers – Lot-et-Garonne – Tarn-et-Garonne
Civaux	Vienne	Civaux	Vienne



*Annexe 2 – Lettre type à adresser par les DDASS aux laboratoires hospitaliers de leur département*

Objet : isolement de souche parmi les cas de légionelloses identifiés dans votre établissement

En 2008, des souches cliniques n'ont été isolées que chez 17% des 1244 cas de légionellose notifiés en France. Ce pourcentage est très insuffisant pour conduire les investigations menées par les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales pour l'identification des sources de contamination. En effet, seule la culture permet la comparaison des souches cliniques et environnementales, prélevées notamment au niveau des réseaux d'eau chaude sanitaire utilisés par les patients ou des tours aérorefrigérantes près desquelles ils ont séjourné.

La démarche de comparaison des souches cliniques et environnementales est pourtant efficace puisqu'en 2007, elle a permis d'identifier la source de 58% des cas pour lesquelles ces souches étaient disponibles.

Afin d'améliorer les investigations sur l'origine des cas de légionelloses sporadiques recensés dans le département, je souhaite que votre laboratoire apporte la plus grande attention à :

- l'identification des cas de légionellose parmi les patients atteints de pneumopathie. Il est rappelé que la légionellose est une pneumopathie qui présente des symptômes non spécifiques. En France, doivent être considérés comme cas de légionellose toutes les personnes qui présentent des signes cliniques et radiologiques de pneumonie et qui sont accompagnés d'au moins un des signes biologiques suivants :
  - o identification de *Legionella* par culture
  - o immunofluorescence directe dans un prélèvement clinique
  - o présence d'antigènes solubles de *Legionella* dans les urines
  - o augmentation des titres d'anticorps de 4 fois (soit 2 dilutions) avec un deuxième titre minimum de 1/128.

Dans ces quatre situations, le cas de légionellose est alors confirmé.

- o titre unique élevé d'anticorps  $\geq 1/256$  : le cas de légionellose est alors qualifié de probable.
- La méthode par PCR peut être utilisée mais elle n'est actuellement pas reconnue dans la définition des cas.
- la déclaration des cas de légionellose, confirmés ou probables, auprès de mes services à l'aide du formulaire de déclaration obligatoire ;
- l'isolement des souches cliniques chez les patients pour lesquelles une légionellose est déclarée (maladie à déclaration obligatoire auprès des DDASS) ; à défaut de souche clinique, l'isolement de prélèvements pulmonaires ;
- l'envoi des souches cliniques au Centre national de référence des légionelles (CNR-L) afin qu'un typage moléculaire soit réalisé. Une analyse des profils de macrorestriction de l'ADN total par électrophorèse en champ pulsé sera effectuée ;
- l'envoi de prélèvements pulmonaires au CNR-L, si aucune souche clinique n'a pu être isolée, afin qu'un typage par séquençage nucléotidique (« Sequence Based Typing », SBT) soit réalisé.

Vous voudrez bien procéder à l'information des praticiens concernés dans votre établissement.

Annexe 3 - Formulaire à utiliser systématiquement pour l'envoi des souches environnementales au CNR-L

**CENTRE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE LYON**

**HOSPICES CIVILS DE LYON**

CENTRE DE BIOLOGIE EST  
Institut de Microbiologie  
Laboratoire de Bactériologie  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON CEDEX  
FRANCE

**LEGIONELLES**  
Centre National de Référence



Tél : 33 (0) 472 12 96 25  
Fax : 33 (0) 472 35 73 35

**ENVOI DE SOUCHES ENVIRONNEMENTALES POUR TYPAGE  
MOLECULAIRE ISOLEES SELON LA NORME NFT 90-431**

**Laboratoire expéditeur**

Nom du correspondant

Adresse

Téléphone

**POUR CHAQUE SOUCHE ENVIRONNEMENTALE**

Référence interne du laboratoire :

.....

Code EDF : .....

Site de prélèvement (ville et identification du site) :

.....

Identification de la souche : .....

Date de prélèvement :        /        /               Date d'isolement :        /        /

Concentration en UFC/L :

*L. pneumophila* : ..... *L. non pneumophila* : .....

Repiquage d'une colonie par milieu gélosé ; la culture doit être visible lors de l'envoi.

**COORDONNEES de la DDASS**

Nom du correspondant à la DDASS : .....

Téléphone : .....

Adresse mail : .....

**Technique de transport** : Température ambiante, délai rapide (48 H – 72 H)

Transport sur milieu **gélosé BCYE sur boîte ou en tube (pente)**. Expédition des souches en conformité avec la législation en vigueur pour les bactéries de classe 2 (triple emballage).

**Annexe 3 : Instruction N° DGS/EA4/2011/119 du 30 mars 2011 relative au suivi des cas de légionellose dans le cadre d'une étude épidémiologique multicentrique**



*Liberté • Égalité • Fraternité*

**RÉPUBLIQUE FRANÇAISE**

**INSTRUCTION N° DGS/EA4/2011/119 du 30 mars 2011 relative au suivi des cas de légionellose dans le cadre d'une étude épidémiologique multicentrique**

Ministère du travail, de l'emploi et de la santé

Secrétariat d'Etat à la Santé  
Direction générale de la Santé

6.1.1.1

Sous-direction de la prévention des risques  
liés à l'environnement et à l'alimentation  
Bureau de la qualité des eaux  
DGS/EA4 N°141

Personne chargée du dossier :  
M. Yannick Pavageau  
tél : 0140567443  
mél : [yannick.pavageau@sante.gouv.fr](mailto:yannick.pavageau@sante.gouv.fr)

Le ministre du travail, de l'emploi et de  
la santé

à

Mesdames et Messieurs les préfets des  
régions Aquitaine, Bourgogne, Centre,  
Champagne-Ardenne, Ile-de-France,  
Lorraine, Midi-Pyrénées, Pays-de-Loire,  
Poitou-Charentes et Rhône-Alpes  
(pour information)

Mesdames et Messieurs les préfets de l'Ain,  
de l'Ardèche, des Ardennes, de l'Aube, du  
Cher, de la Drôme, du Gers, de l'Indre-et-  
Loire, de l'Isère, du Loir-et-Cher, du Loiret,  
du Lot-et-Garonne, du Maine-et-Loire, de la  
Marne, de Moselle, de la Nièvre, du Rhône,  
de Seine-et-Marne, du Tarn-et-Garonne, de  
la Vienne et de l'Yonne

(pour information)

Mesdames et Messieurs les Directeurs généraux des Agences régionales de santé des régions Aquitaine, Bourgogne, Centre, Champagne-Ardenne, Ile-de-France, Lorraine, Midi-Pyrénées, Pays-de-la-Loire, Poitou-Charentes et Rhône-Alpes  
(pour mise en œuvre)

**INSTRUCTION N° DGS/EA4/2011/119 du 30 mars 2011** relative au suivi des cas de légionellose dans le cadre d'une étude épidémiologique multicentrique

Date d'application : Immédiate

NOR :

Classement thématique : santé environnementale

Validée par le Conseil national de pilotage des Agences régionales de santé le 21 mars 2011

N° de visa : CNP 2011-63

**Résumé** : la présente instruction apporte des éléments de bilan sur l'étude épidémiologique prospective en cours depuis 2010 s'agissant des cas de légionellose à proximité de certaines centrales nucléaires de production d'électricité et appelle l'attention des ARS sur la nécessité de mobiliser les professionnels de santé

**Mots clés** : légionellose, étude prospective, CNPE, EDF, tours aérorefrigérantes

**Textes de référence** :

- note de service n°DGS/EA4/2009/281 du 09 septembre 2009 relative aux investigations à mener lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de légionellose à proximité de certains centres nucléaires de production d'électricité
- circulaire DGS/DPPR/DGSNR/DRT n° 2006/213 du 15 mai 2006 relative aux modalités d'organisation des services de l'Etat en cas de survenue de cas groupés de légionellose
- circulaire DGS/SD5C/SD7A/DEUS/2005/323 du 11 juillet 2005 relative à la diffusion du guide d'investigation et d'aide à la gestion d'un ou plusieurs cas de légionellose

**Annexes** :

annexe 1 : liste des centrales nucléaires de production d'électricité (CNPE) concernées

**I. Eléments de bilan sur l'étude épidémiologique prospective en cours depuis 2010**

La Direction générale de la santé (DGS) a mis en place avec l'Institut de veille sanitaire (InVS), l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et le Centre national de référence des légionelles (CNR-L), une étude épidémiologique prospective relative à l'évaluation de l'existence d'un lien entre la survenue

de cas de légionellose et l'exposition des individus aux retombées des panaches émis par les tours aéroréfrigérantes des centrales nucléaires de production d'électricité (CNPE). L'autorité de sûreté nucléaire (ASN) et l'Institut national de l'environnement et des risques (INERIS) participent également au suivi de l'étude.

Cette étude épidémiologique est multi-centrique et concerne un périmètre large défini par un rayon de 20 km autour de onze CNPE, soit une surface recouvrant 3% du territoire métropolitain et plus de 800 communes. La liste des CNPE est fournie en annexe 1. La liste des communes concernées est consultable par les Agences régionales de santé (ARS) sur le Réseau d'échanges en santé-environnement (RESE).

Cette étude épidémiologique est tri-annuelle : elle repose sur les données de l'année 2010 et celles qui seront produites en 2011 et 2012. Le protocole établi pour cette étude prévoit l'intervention des autorités sanitaires : les actions prévues en matière de surveillance épidémiologique, de remontée d'information auprès de l'InVS, d'enquête environnementale et de communication ont été précisées dans la note de service n°DGS/EA4/2009/281 du 09 septembre 2009.

Au cours de l'année 2010, les ARS ont contribué au déroulement de l'étude en relayant l'information nécessaire auprès de l'InVS et de la DGS avec le bilan suivant s'agissant des 21 départements des 10 régions métropolitaines concernées par l'étude :

- 33 cas de légionellose ont été pris en compte par les délégations territoriales départementales des ARS au titre de l'étude concernant les régions Centre, Champagne-Ardenne, Lorraine, Poitou-Charentes et Rhône-Alpes (séjour ou déplacement des cas de légionellose dans le périmètre de l'étude dans la période des 14 jours qui a précédé l'apparition des signes cliniques). Il s'agissait majoritairement d'hommes (le sex-ratio hommes/femmes est de 3,1) et l'âge médian était de 62 ans chez les hommes [38-90] et de 52 ans chez les femmes [28-75]. Parmi ces cas, deux ont été notifiés par le réseau européen ELDSNet (European Legionnaires' Disease Network). A ce stade de l'étude, il n'y a aucune corrélation établie par le CNR-L entre les souches environnementales de légionelles prélevées dans les circuits d'eau des tours aéroréfrigérantes des CNPE et les souches cliniques se rapportant aux cas de légionellose.
- dans les régions Aquitaine, Bourgogne, Ile-de-France, Midi-Pyrénées et Pays-de-la-Loire, aucun cas de légionellose n'a été rapporté par les délégations territoriales départementales des ARS au titre de l'étude.

Les délais d'inclusion des cas de légionellose dans l'étude par les ARS, c'est-à-dire la période comprise entre la date de notification de la déclaration obligatoire à l'ARS et la date de signalement par l'ARS à l'InVS pour l'inclusion dans l'étude, ont été très variables. En effet, alors que la médiane était de six jours, les délais suivants ont été observés :

- pour 64% des cas, dans la période des 14 jours : le respect de ce délai témoigne du bon fonctionnement du système de surveillance (diagnostic étiologique de la pneumopathie, déclaration du cas de légionellose à l'ARS, information de l'InVS par l'ARS quant à la prise en compte du cas au titre de l'étude) ;
- pour 27% des cas, au-delà de deux mois : ces déclarations correspondent à un réexamen des dossiers par les délégations territoriales des ARS qui a conduit à identifier tardivement un déplacement ou un séjour dans le périmètre de l'étude. Ces déclarations tardives concernent quasiment toutes des cas de légionellose survenus dans la période des trois premiers mois de fonctionnement des ARS (avril à juin 2010).

Dans l'hypothèse où certaines ARS n'auraient pas procédé à l'information de l'InVS s'agissant de cas de légionellose le nécessitant au titre de l'étude, il leur revient de procéder au réexamen des dossiers et à l'information de l'InVS dans les meilleurs délais. Il convient de rappeler la nécessité d'un signalement rapide à l'InVS de tout cas de légionellose répondant aux critères d'inclusion dans l'étude.

Par ailleurs, il importe que l'information transmise par les ARS, notamment sur le contrôle des tours aéroréfrigérantes autres que celles des CNPE dans les zones couvertes par l'étude et définies dans la note de service du 9 septembre 2009, soit la plus complète possible.

Aussi, la mobilisation de vos services en charge des sujets de santé environnementale et de la surveillance épidémiologique est nécessaire ; elle a pour objectifs, d'une part, d'améliorer l'échange d'informations avec le niveau central et ainsi réduire les délais dans la mise en œuvre des actions définies par l'étude, et d'autre part, de rendre plus homogène au sein du territoire le niveau d'intervention sur cette étude épidémiologique complexe, car pluri-annuelle et multi-centrique.

## **II. Mobilisation des professionnels de santé**

J'appelle votre attention sur la nécessité de garder un niveau constant de sensibilisation des professionnels de santé sur le diagnostic et la déclaration des cas de légionellose. Par ailleurs, s'agissant du diagnostic, il faut souligner le recours désormais très large aux antigènes urinaires : tous les cas de légionellose pris en compte en 2010 dans le cadre de l'étude ont été confirmés par cette technique. C'est pourquoi, il convient à nouveau de souligner auprès des professionnels de santé l'intérêt de la réalisation, lorsque cela est possible et acceptable pour le patient, de prélèvements pulmonaires chez les personnes ayant une légionellose (prélèvements cliniques) et leur envoi au CNR-L. Des souches cliniques ont été isolées pour 27% des cas de légionellose pris en compte dans le cadre de l'étude : cette contribution, bien que plus élevée par rapport à ce qui est observé au niveau national, reste faible et constitue une limite à toute étude épidémiologique s'agissant de la légionellose.

Il convient de rappeler que les prélèvements cliniques de souches de légionelles participent fortement de la démarche de santé publique et de la connaissance des souches de légionelles à l'origine des cas de légionellose sur le territoire national.

Je vous remercie de me faire part des difficultés rencontrées par vos services dans l'exercice de ces missions.

Pour le ministre et par délégation

*Signé*

Sophie DELAPORTE  
Directrice générale adjointe

de la Santé

ANNEXE 1

**LISTE DES CENTRALES NUCLÉAIRES DE PRODUCTION D'ÉLECTRICITÉ (CNPE)  
CONCERNÉES**

<b>CNPE</b>	<b>Département</b>	<b>Commune</b>	<b>Départements concernés par le rayon de 20 km autour du CNPE</b>	<b>ARS en charge du suivi de l'étude</b>
Bugey	Ain	Saint-Vulbas	Ain - Isère - Rhône	Rhône-Alpes
Chooz	Ardennes	Chooz	Ardennes	Champagne-Ardenne
Belleville-sur-Loire	Cher	Belleville-sur-Loire	Cher – Loiret Nièvre - Yonne	Centre Bourgogne
Cruas-Meyssse	Ardèche	Cruas	Ardèche - Drôme	Rhône-Alpes
Chinon	Indre-et-Loire	Avoine	Indre-et-Loire Maine-et-Loire Vienne	Centre Pays-de-la-Loire Poitou-Charentes
St-Laurent-des-Eaux	Loir-et-Cher	St-Laurent-Nouan	Loir-et-Cher, Loiret	Centre
Dampierre	Loiret	Dampierre-en-Burly	Loiret	Centre
Cattenom	Moselle	Cattenom	Moselle	Lorraine
Nogent-sur-Seine	Aube	Nogent-sur-Seine	Aube – Marne Seine-et-Marne Yonne	Champagne-Ardenne Ile-de-France Bourgogne
Golfech	Tarn-et-Garonne	Golfech	Gers, Tarn-et-Garonne Lot-et-Garonne	Midi-Pyrénées Aquitaine
Civaux	Vienne	Civaux	Vienne	Poitou-Charentes

**Annexe 4 : Nombre observé et attendu de cas de légionellose résidant dans la zone des 20 km autour de chaque CNPE et ratio standardisé d'incidence par CNPE, France, 2010-2012.**

Noms du CNPE	Total Cas inclus	Cas Domiciliés Observés	Cas domiciliés attendus		Ratio standardisé d'incidence (SIR)	
	N	N obs.	N att.	IC 95%	SIR	IC 95%
Belleville sur Loire	2	2	3,2	[ 2,3 - 4,2]	0,95	[ 0,44 - 1,85]
Bugey	38	24	25,5	[ 22,1 - 29,0]	0,94	[ 0,75- 1,17]
Cattenom	16	14	23,6	[ 18,1 - 29,7]	0,59	[ 0,44 - 0,79]
Chinon	8	3	3,4	[ 2,3 - 4,6]	0,88	[ 0,41 - 1,72]
Chooz	6	6	2,9	[ 2,1 - 3,9]	2,07	[ 1,26 - 3,28]
Civaux	4	2	2,5	[ 1,7 - 3,6]	0,79	[ 0,29 - 1,80]
Cruas	7	3	15,1	[ 13,1 - 17,1]	0,20	[ 0,09 - 0,39]
Dampierre en Burly	4	3	3,6	[ 2,7 - 4,8]	0,83	[ 0,38 - 1,61]
Golfech	4	3	3,8	[ 2,8 - 5,0]	0,80	[ 0,37 - 1,56]
Nogent sur Marne	3	1	3,6	[ 3,1 - 4,2]	0,28	[ 0,05 - 0,91]
Saint Laurent des eaux	6	4	4,0	[ 2,9 - 5,3]	0,99	[ 0,52 - 1,76]
Total	98	65	91,3	[ 73,2 - 111,4]	0,72	[ 0,64 - 0,82]



**Annexe 5 : Répartition du nombre de cas par centrale rapporté au nombre de DO dans les départements concernés, France, 2010-2012.**

<b>CNPE</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>Total cas (N)</b>	<b>N DO dans les dept inclus dans l'étude</b>	<b>% du N/DO</b>
Bugey	3	6	4	38	411	9,2
Belleville sur Loire	0	0	0	0	0	
Belleville sur Loire et Dampierre	0	0	0	3	103	2,9
Cattenom	2	2	2	16	89	18,0
Chinon	1	0	1	8	64	12,5
Chooz	3	0	1	6	30	20,0
Civaux	0	0	0	4	13	30,8
Cruas	0	1	2	7	35	20,0
Dampierre	0	1	1	3	48	6,3
Golfech	0	0	0	4	47	8,5
Nogent sur Seine	0	0	0	3	136	2,2
St Laurent des Eaux	1	2	0	6	62	9,7
<b>TOTAL</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>11</b>	<b>98</b>	4008	2,4







Agence nationale de sécurité sanitaire  
de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
27-31 avenue du général Leclerc  
94701 Maisons-Alfort Cedex  
[www.anses.fr](http://www.anses.fr)