



# Evaluation épidémiologique

## du système de surveillance de la **légionellose**

### en France en 1998

Enquête réalisée par Antony Nardone et Bénédicte Decludt,  
Institut de Veille Sanitaire

avec la collaboration de Jérôme Etienne et Sophie Jarraud,  
Centre National de Référence des *Legionella*

et des bactériologistes hospitaliers.

# Sommaire

---

<b>1.</b>	<b>CONTEXTE</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1</b>	<b>RAPPEL SUR LA MALADIE</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2</b>	<b>LE SYSTÈME DE SURVEILLANCE DE LA LÉGIONELLOSE EN FRANCE</b> .....	<b>11</b>
<b>2.</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ÉTUDE</b> .....	<b>13</b>
<b>3.</b>	<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>DÉFINITION DE CAS</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>POPULATION D'ÉTUDE ET RECUEIL DE DONNÉES</b> .....	<b>15</b>
<b>3.3</b>	<b>MÉTHODE CAPTURE-RECAPTURE</b> .....	<b>16</b>
<b>4.</b>	<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>21</b>
<b>4.1</b>	<b>ENQUÊTE AUPRÈS DES LABORATOIRES</b> .....	<b>22</b>
<b>4.2</b>	<b>DESCRIPTION DES SOURCES D'INFORMATION</b> .....	<b>23</b>
<b>4.3</b>	<b>DISTRIBUTION DES CAS DÉCLARÉS DANS LES 3 SOURCES ET DES CAS COMMUNS</b> .....	<b>23</b>
<b>4.4</b>	<b>ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS DE LÉGIONELLOSE ET ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE ENTRE LES SOURCES EN UTILISANT LES MÉTHODES DE WITTES</b> .....	<b>24</b>
<b>4.5</b>	<b>ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS DE LÉGIONELLOSE ET ÉVALUATION DE LA DÉPENDANCE ENTRE LES SOURCES EN UTILISANT LES MODÈLES LOG-LINEAIRES</b> .....	<b>25</b>
<b>4.6</b>	<b>MODÈLE RETENU ET ESTIMATIONS FINALES DU NOMBRE TOTAL DE CAS DE LÉGIONELLOSE ET DE L'EXHAUSTIVITÉ DES SOURCES</b> .....	<b>26</b>
<b>4.7</b>	<b>COMPARAISON DES RÉSULTATS DES ÉTUDES DE 1995 ET DE 1998</b> .....	<b>27</b>
<b>5.</b>	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
<b>5.1</b>	<b>RÉSULTATS PRINCIPAUX</b> .....	<b>31</b>
<b>5.2</b>	<b>CONDITIONS D'APPLICATION DE LA MÉTHODE CAPTURE-RECAPTURE</b> .....	<b>32</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>35</b>
<b>7.</b>	<b>RÉFÉRENCES</b> .....	<b>37</b>

# Laboratoires

## Laboratoires ayant participé à l'enquête

LABORATOIRE INTER-HOSP., 01108 **OYONNAX**

C.H., 01300 **BELLEY**

C.H., 01000 **BOURG EN BRESSE**

C.H., 023003 **CHAUNY**

C.H., 02000 **LAON**

C.H., 02400 **CHATEAU-THIERRY**

C.H., 03209 **VICHY**

C.H., 04200 **SISTERON**

C.H., 04000 **DIGNE-LES-BAINS**

C. H., 05000 **GAP**

C. H., 06130 **GRASSE**

FONDATION LENVAL, 06000 **NICE**

HOPITAL PASTEUR, 06031 **NICE**

C. H., 06401 **CANNES**

C. H., 06606 **ANTIBES**

C. H., 07100 **ANNONAY**

C. H., 07205 **AUBENAS**

C. H., 08000 **CHARLEVILLE MEZIERES**

C. H., 10003 **TROYES**

C. H., 11012 **CARCASSONNE**

C. H., 11000 **NARBONNE**

C. H., 12101 **MILLAU**

C. H., 12202 **VILLEFRANCHE-DE-ROUERGUE**

C. H., 12400 **ST AFRIQUE**

C. H., 13000 **LA CIOTAT**

GPE. HOSP. DE LA TIMONE, 13385 **MARSEILLE**

C. H., 13657 **SALON-DE-PROVENCE**

C. H., 13677 **AUBAGNE**

C. H., 13694 **MARTIGUES**

C. H., 14401 **BAYEUX**

C. H., 14000 **CAEN**

C. H., 14700 **FALAISE**

C. H., 15006 **AURILLAC**

C. H., 15200 **MAURIAC**

C. H., 17019 **LA ROCHELLE**

C. H., 17306 **ROCHFORT SUR MER**

C. H., 17415 **ST-JEAN-D'ANGELY**

C. H., 17205 **ROYAN**

C. H., 17503 **JONZAC**

C. H., 18016 **BOURGES**

C. H., 19012 **TULLE**

C. H., 20177 **AJACCIO**

HOPITAL DU BOCAGE, 21034 **DIJON**

C. H., 21140 **SEMUR-EN-AUXOIS**

C. H., 22303 **LANNION**

C. H. LA BEAUCHEE, 22023 **SAINT-BRIEUC**

C. H., 23400 **BOURGANEUF**

C. H., 24019 **PERIGUEUX**

C. H., 24100 **BERGERAC**

C.H.R.U. JEAN-MINJOZ, 25030 **BESANCON**

C. H., 25300 **PONTARLIER**

C. H., 25000 **MONTBELIARD**

C. H., 26102 **ROMANS-SUR-ISERE**

C. H., 26206 **MONTELIMAR**

C. H., 26240 **SAINT-VALLIER-SUR-RHONE**

C. H., 27000 **EVREUX**

C. H., 27140 **GISORS**

C. H., 28107 **DREUX**

C. H., 28018 **CHARTRES**

C. H., 28000 **CHATEAUDUN**

C. H., 29000 **QUIMPER**

C. H., 29000 **MORLAIX**

C. H., 29609 **BREST**

C. H., 30103 **ALES**

C. H. LOUIS-PASTEUR, 30205 **BAGNOLS-SUR-CEZE**

C. H. SPECIALISE; 30450; **GENOLHAC**

HOPITAL DE RANGUEIL; 31054; **TOULOUSE**

C. H. U. PURPAN, 31059 **TOULOUSE**

C. H. G.-MARCHANT, 31057 **TOULOUSE**

C. H., 31806 **SAINT-GAUDENS**

HÔPITAL PELLEGRIN, 33076 **BORDEAUX**

HÔPITAL ST-ANDRE, 33076 **BORDEAUX**

HÔPITAL ROBERT BOULIN, 33505 **LIBOURNE**

HÔPITAL DU HAUT LEVEQUE, 33604 **PESSAC**

C. H. ARCACHON, 33260 **LA TESTE**

C. H., 33000 **LANGON**

C. H., 34000 **BEZIERS**

C. H., 34000 **SETE**

C. H. U., 35011 **RENNES**

C. H. U.-HÔPITAL SUD, 35022 **RENNES**

C. H., 35403 **SAINT-MALO**

C. H., 37000 **AMBOISE**

HÔPITAL BRETONNEAU, 37044 **TOURS**

HÔPITAL TROUSSEAU, 37044 **TOURS**

C. H., 38000 **BOURGOIN-JALLIEU**

C. H. U., 38043 **GRENOBLE**

C.H., 38200 **VIENNE**

C.H., 38506 **VOIRON**

C. H., 39016 **LONS-LE-SAUNIER**

C. H. LOUIS PASTEUR, 39108 **DOLE**

C. H., 40107 **DAX**

C. H., 40024 **MONT DE MARSAN**

C. H., 41016 **BLOIS**

HÔPITAL DE BELLEVUE, 42023 **ST-ETIENNE**

C. H. R.U - HÔPITAL NORD, 42055 **ST-ETIENNE**

CLINIQUE MUTUALISTE DE LA CROIX DE L'ORME, 42030 **ST-ETIENNE**

C. H. G.-HÔPITAL DE BEAUREGARD, 42600 **MONTBRISON**

C. H. U-HOP. G.ET R.LAENNEC, 44035 **NANTES**

C. H. SECTEUR BELLIER, 44046 **NANTES**

C. H. U. HOTEL DIEU, 44035 **NANTES**

C. H., 44000 **SAINT-NAZAIRE**

C. H., 45207 **MONTARGIS**

C. H., 45000 **ORLEANS**

C. H., 45300 **PITHIVIERS**

C. H., 45503 **GIEN**

C. H., 46010 **CAHORS**  
 C. H., 47923 **AGEN**  
 C. H., 48001 **MENDE**  
 C. H. U., 49033 **ANGERS**  
 C. H., 49325 **CHOLET**  
 L. A. B. M. SMANI, 49420 **POUANCE**  
 C. H., 49403 **SAUMUR**  
 C. H. MEMORIAL FRANCE-ETATS-UNIS, 50010 **SAINT LO**  
 C. H., 50107 **CHERBOURG**  
 C. H. AVRANCHES-GRANVILLE, 50303 **AVRANCHES**  
 C.H., 50700 **VALOGNES**  
 C. H., 51005 **CHALONS-EN-CHAMPAGNE**  
 C. H., 51205 **EPERNAY**  
 C. H. U., 51092 **REIMS**  
 C. H., 51308 **VITRY-LE-FRANCOIS**  
 C. H., 52014 **CHAUMONT**  
 C. H., 52206 **LANGRES**  
 C. H., 52103 **SAINT-DIZIER**  
 C. H., 53000 **LAVAL**  
 LAB INTER HOSP. DE MAYENNE, 53100 **MAYENNE**  
 ASSO. HOSP. DU BASSIN DE LONGWY-HÔTEL-DIEU,  
 54350 **MONT SAINT MARTIN**  
 C. H., 54151 **BRIEY**  
 C. H. U., 54037 **NANCY**  
 C. H., 55012 **BAR-LE-DUC**  
 C. H., 55107 **VERDUN**  
 C. H., 56017 **VANNES**  
 C. H., 56406 **AURAY**  
 L. A. B. M. SUBILEAU-FONTAINE-JAMES, 56803 **PLOERMEL**  
 C. H., 56306 **PONTIVY**  
 HÔPITAL BELLE-ISLE, 57000 **METZ**  
 HÔPITAL SAINTE-BLANDINE; 57045 **METZ**  
 C. H. R. DE METZ-THONVILLE, 57126 **THONVILLE**  
 C. H., 57402 **SARREBOURG**  
 C. H., 57000 **SARREGUEMINES**  
 C. H., 57612 **FORBACH**  
 C. H., 57700 **HAYANGE**  
 C. H., 58020 **NEVERS**  
 C. H., 58300 **DECIZE**  
 C. H. R., 59037 **LILLE**  
 C. H. R.-HOP.CALMETTE, 59037 **LILLE**  
 C. H., 59208 **TOURCOING**  
 C. H., 59385 **DUNKERQUE**  
 C. H., 59407 **CAMBRAI**  
 C. H., 59507 **DOUAI**  
 C. H., 59607 **MAUBEUGE**  
 C. H., 59610 **FOURMIES**  
 C. H., 59056 **ROUBAIX**  
 C. H., 59471 **SECLIN**  
 C. H., 59462 **LOMME**  
 C. H., 59322 **VALENCIENNES**  
 C. H., 60021 **BEAUVAIS**  
 C. H., 60321 **COMPIEGNE**  
 C.H., 60300 **SENLIS**  
 C. H., 61104 **FLERS**  
 C. H., 62107 **CALAIS**  
 C. H., 62408 **BETHUNE**  
 C. H., 62022 **ARRAS**  
 C. H., 62505 **ST-OMER**  
 CENTRE MEDICO-THERMAL, 63240 **LE MONT-DORE**  
 C. H.; 63201; **RIOM**;  
 C. H., 64109 **BAYONNE**  
 C. H., 64500 **SAINT-JEAN-DE-LUZ**  
 C. H., 65107 **LOURDES**  
 C. H., 65013 **TARBES**  
 C.H.U, 67085 **STRASBOURG**  
 C. H., 67604 **SELESTAT**  
 C. H., 67504 **HAGUENAU**  
 C. H., 67166 **WISSEMBOURG**  
 C. H., 68070 **MULHOUSE**  
 HÔPITAL DEBROUSSE, 69322 **LYON**  
 HÔPITAL DE LA CROIX ROUSSE, 69317 **LYON**  
 C.H. E. HERRIOT, 69437 **LYON**  
 C. H. LYON-SUD, 69495 **LYON**  
 C. H. SAINT-JOSEPH, 69365 **LYON**  
 CENTRE LEON-BERARD, 69373 **LYON**  
 C. H., 69655 **VILLEFRANCHE-SUR-SAONE**  
 C. H., 70200 **LURE**  
 C. H., 70000 **VESOUL**  
 C. H., 71307 **MONTCEAU-LES-MINES**  
 C. H., 72300 **SABLE-SUR-SARTHE**  
 C. H., 73100 **AIX-LES-BAINS**  
 C. H., 73000 **CHAMBERY**  
 C. H., 74107 **ANNEMASSE**  
 C. H., 74160 **SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS**  
 HÔPITAL BOUCICAUT, 75015 **PARIS**  
 INSTITUT MUTUALISTE MONTSOURIS, 75014 **PARIS**  
 HÔPITAL LARIBOISIÈRE, 75475 **PARIS**  
 HÔPITAL SAINT-ANTOINE, 75571 **PARIS**  
 HÔPITAL SAINT-JACQUES; 75015 **PARIS**  
 HÔPITAL TENON, 75020 **PARIS**  
 HÔPITAL LAENNEC, 75340 **PARIS**  
 HÔPITAL ROTHSCHILD, 75571 **PARIS**  
 HÔPITAL TROUSSEAU, 75571 **PARIS**  
 HÔPITAL PITIE SALPETRIÈRE, 75634 **PARIS**  
 HÔPITAL ST-VINCENT-DE-PAUL, 75674 **PARIS**  
 HÔP. NECKER ENF MALADES, 75743 **PARIS**  
 HÔPITAL BICHAT, 75877 **PARIS**  
 AVENTIS PASTEUR 75015 **PARIS**  
 HÔPITAL, 76031 **ROUEN**  
 C.H., 76083 **LE HAVRE**  
 C. H., 76140 **LE PETIT-QUEVILLY**  
 C. H., 76500 **ELBEUF**  
 C. H., 77120 **COULOMMIERS**  
 C. H., 77140 **NEMOURS**  
 C. H., 77160 **PROVINS**  
 C. H., 77300 **FONTAINEBLEAU**  
 C. H., 77400 **LAGNY-SUR-MARNE**  
 C. H., 77108 **MEAUX**  
 C. H., 77000 **MELUN**  
 C. H., 77875 **MONTEREAU**  
 C. H., 78104 **SAINT-GERMAIN-EN-LAYE**  
 C. H., 78120 **RAMBOUILLET**  
 HOP. ANDRE MIGNOT; 78157; **LE CHESNAY**  
 C. H., 78303 **POISSY**  
 C. H., 78600 **MAISONS-LAFFITTE**  
 C. H., 78200 **MANTES-LA-JOLIE**  
 C. H., 78250 **MEULAN**  
 C. H., 79021 **NIORT**  
 C. H., 79103 **THOUARS**

C. H., 80101 **ABBEVILLE**  
 C.H.U., 80054 **AMIENS**  
 C.H., 80200 **PERONNE**  
 C. H. DE DOULLENS, 80600 **DOULLENS**  
 C. H., 81000 **ALBI**  
 C. H., 81108 **CASTRES**  
 C. H., 82013 **MONTAUBAN**  
 C. H., 82200 **MOISSAC**  
 C. H., 83170 **BRIGNOLES**  
 C. H., 83608 **FREJUS**  
 C. H., 83007 **DRAGUIGNAN**  
 C. H., 843000 **CAVAILLON**  
 C. H., 84106 **ORANGE**  
 C. H., 84120 **PERTUIS**  
 C. H., 85025 **LA-ROCHE-SUR-YON**  
 C. H., 85302 **CHALLANS**  
 C. H., 85200 **FONTENAY-LE-COMTE**  
 C. H., 85407 **LUCON**  
 C. H., 85000 **LES SABLES-D'OLONNE**  
 CITE HOSP. DE LA MILETRIE, 86021 **POITIERS**  
 C. H., 86106 **CHATELLERAULT**  
 C. H., 86501 **MONTMORILLON**  
 C. H.U., 87042 **LIMOGES**  
 C. H., 88021 **EPINAL**  
 C. H., 88187 **SAINT DIE**  
 C. H., 88200 **REMIREMONT**  
 C. H., 89011 **AUXERRE**  
 C. H., 89106 **SENS**  
 C. H., 89200 **AVALLON**  
 C.H., 90016 **BELFORT**  
 C. H., 91108 **CORBEIL-ESSONNES**  
 C. H., 91410 **DOURDAN**  
 C. H. F.-H. MANHES, 91712 **FLEURY-MEROGIS**  
 C.H., 91750 **CHAMPCEUIL**  
 HÔPITAL MAX-FOURESTIER, 92014 **NANTERRE**  
 HÔPITAL AMBROISE PARE, 92100 **BOULOGNE-BILLAN-  
COURT**

C. H., 92000 **CLAMART**  
 HÔPITAL BEAUJON, 92118 **CLICHY**  
 C.M.C FOCH, 92151 **SURESNES**  
 C. H., 92211 **SAINT-CLOUD**  
 C. H., 92200 **NEUILLY-SUR-SEINE**  
 HOPITAL N.D-DU-PERPETUEL-SECOURS, 92309 **LEVAL-  
LOIS-PERRET**  
 C. H., 92310 **SEVRES**  
 CENTRE CHIR. M. LANNELONGUE, 92350 **LE PLESSIS-  
ROBINSON**  
 HÔPITAL RAYMOND-POINCARRE, 92380 **GARCHES**  
 HÔPITAL LOUIS-MOURIER, 92701 **COLOMBES**  
 HÔPITAL JEAN-VERDIER, 93143 **BONDY**  
 C. H., 93000 **BOBIGNY**  
 C. H., 93340 **LE RAINCY**  
 C. H., 93370 **MONTFERMEIL**  
 C.H., 93270 **SEVRAN**  
 C. H. G ROBERT-BALLANGER, 93602 **AULNAY-SOUS-BOIS**  
 C. H. DE CRETEIL, 94010 **CRETEIL**  
 HÔPITAL ALBERT-CHENEVIER, 94010 **CRETEIL**  
 HÔPITAL HENRI-MONDOR, 94010 **CRETEIL**  
 LABORATOIRE LEVY; 94200; **IVRY SUR SEINE**  
 GROUPE. HOSP.CHARLES-FOIX-JEAN-ROSTAND, 94205  
**IVRY-SUR-SEINE**  
 HÔPITAL SAINT-CAMILLE, 94366 **BRY-SUR-MARNE**  
 C. H. DE BICETRE, 94275 **LE-KREMLIN-BICETRE**  
 C. H., 94456 **LIMEIL-BREVANNES**  
 HÔPITAL NATIONAL DE SAINT-MAURICE, 94415 **ST-MAU-  
RICE**  
 HÔPITAL PAUL-BROUSSE, 94804 **VILLEJUIF**  
 C. H., 95100 **ARGENTEUIL**  
 C. H., 95400 **VILLIERS-LE-BEL**  
 C. H., 95260 **BEAUMONT-SUR-OISE**  
 C.H., 95400 **ARNOUVILLE-LES-GONESSE**  
 C. H., 95160 **MONTMORENCY**  
 C. H. DU VEXIN, 95420 **MAGNY-EN-VEZIN**  
 C. H., 95602 **EAUBONNE**

# Résumé

---

En 1997, le système de surveillance de la légionellose a été renforcé à la suite d'une étude qui avait estimé l'exhaustivité de la déclaration obligatoire (DO) en 1995 à 10%. L'objectif de cette enquête était d'évaluer l'impact de cette mesure sur la sensibilité et la représentativité du système de surveillance afin de proposer d'éventuelles améliorations et de connaître l'évolution de l'incidence de la légionellose en France dans le temps.

## Méthodes

Une enquête par voie postale a été réalisée en 1999 auprès des 413 laboratoires publics hospitaliers afin de connaître les pratiques de diagnostic des légionelloses et le nombre de cas diagnostiqués en 1998. Ces données ont été croisées avec celles de la déclaration obligatoire et avec les cas notifiés par le Centre National de Référence (CNR). Les cas ont été classés en cas confirmé (isolement de *Legionella*, augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un deuxième titre minimum de 128, immunofluorescence directe positive, présence d'antigène soluble urinaire) ou possible (titre unique élevé  $\geq 256$ ). La méthode de «capture-recapture» à 3 sources à l'aide d'un modèle log-linéaire prenant en compte les interactions entre les sources et les variables d'hétérogénéité a été utilisée afin d'estimer le nombre total de cas de légionellose diagnostiqués en 1998.

## Résultats

Parmi les 288 (70%) laboratoires répondants, 42% pratiquaient au moins une méthode diagnostique des légionelloses. La majorité des laboratoires de CHU utilisaient au moins une méthode (84%). Seuls 36% des laboratoires utilisaient le test de détection de l'antigène urinaire ou en prévoient l'introduction en 1999.

Dans l'étude capture-recapture, un total de 715 cas de légionellose a été identifié parmi les 3 sources après élimination des doublons (DO=370, CNR=384, LAB=385). Le meilleur modèle log-linéaire comprenait une interaction entre les deux sources DO-CNR et DO-LAB. Ce modèle a estimé à 1124 [IC 95% : 973-1275] le nombre de cas de légionellose diagnostiqués

en 1998, soit deux fois plus qu'en 1995. L'exhaustivité de la DO était globalement de 33% [IC 95% : 29-38] en 1998. Pour les cas diagnostiqués par culture elle était de 71% [IC 95% : 68-73]. L'incidence estimée de la légionellose, après prise en compte de l'exhaustivité, est passée de 0,9 pour 100 000 habitants en 1995 à 1,9 cas pour 100 000 en 1998.

## Conclusion

Le nombre estimé de cas de légionellose a été multiplié par 2 entre 1995 et 1998. L'introduction du test de détection de l'antigène urinaire peut avoir entraîné un meilleur diagnostic de la maladie et donc une augmentation du nombre de cas. L'exhaustivité de la déclaration obligatoire a été améliorée de trois fois entre 1995 et 1998, de 10% à 33%. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'augmentation de cette exhaustivité : l'impact du renforcement du système de surveillance mené en 1997 et pendant la coupe du monde de football en 1998 et la collaboration active du CNR avec l'InVs. L'augmentation du nombre de cas et de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire peuvent également être expliquées par la sensibilisation des médecins à la maladie et à la déclaration des cas suite à la facilitation du diagnostic biologique et à des épidémies importantes. Cependant, on ne peut exclure que l'incidence ait augmenté. Dans le débat actuel sur les risques liés à la présence de *Legionella* dans les bâtiments publics ou privés, notre étude permet d'apprécier le poids réel de la maladie et illustre son impact socio-économique.

Malgré une amélioration de l'exhaustivité de la DO, celle-ci reste nettement insuffisante dans un but de détection précoce d'épisodes épidémiques et de suivi de tendances. De plus le CNR ne reçoit pas l'ensemble des souches isolées en France.

De nouveau, différentes actions seront proposées (plaquette d'information des professionnels de santé, formation du CNR auprès des laboratoires...) afin d'améliorer la déclaration des cas, d'augmenter le nombre de laboratoires utilisant le test de détection de l'Ag urinaire et d'inciter à la recherche de la bactérie et à l'envoi des souches au CNR.

# Contexte

## 1. Contexte

### 1.1 Rappel sur la maladie

La découverte des légionelloses remonte au mois de juillet 1976 lorsqu'une épidémie de pneumonies aiguës frappa un groupe de vétérans de l'American Legion, réunis pour leur congrès annuel à Philadelphie. Sur les 4400 participants, 182 personnes tombèrent malades et 29 décédèrent. L'agent causal fut identifié environ 6 mois plus tard et reçu le nom de *Legionella pneumophila*. C'est par l'intermédiaire du système de climatisation de l'hôtel habité par les participants au congrès que l'infection s'était propagée (1).

#### 1.1.1 Diagnostic clinique

Les légionelloses sont à l'origine de deux types de maladies humaines : la maladie des légionnaires et la fièvre de Pontiac. Ces deux affections sont initialement caractérisées par une asthénie, une fièvre élevée, des myalgies et des céphalées. La maladie des légionnaires se caractérise surtout par des manifestations pulmonaires aiguës. On observe habituellement une toux initiale non productive, puis ramenant une expectoration mucoïde, parfois hémoptoïque. L'examen clinique, pauvre, contraste avec la radiographie pulmonaire qui montre des infiltrats mal limités, hétérogènes, s'étendant progressivement dans les deux champs pulmonaires. La létalité est de 15 à 20%, et plus chez les immunodéprimés (2).

La fièvre de Pontiac a une allure de syndrome grippal, ne s'accompagne pas de pneumonie et ne met pas le pronostic vital en jeu. La guérison est habituellement spontanée en 2 à 5 jours.

Dans ce rapport, le terme «légionellose» correspondra à la maladie des légionnaires.

#### 1.1.2 Transmission

Le réservoir de la bactérie est principalement hydrique. La transmission est aérienne et la contamination s'effectue par inhalation d'aérosols (3). Tout système qui génère des gouttelettes d'eau est suscep-

tible d'être une source de contamination (douches (4,5), tours de refroidissement (6,7), jacuzzi (8)).

Il existe des facteurs de risque individuels : immuno-dépression, cancer, diabète, corticothérapie. Le tabagisme, l'alcoolisme, le sexe masculin et l'âge avancé sont également des facteurs favorisants (3).

#### 1.1.3 Diagnostic biologique

Actuellement, il existe cinq méthodes diagnostiques des légionelloses :

- **Culture** : l'isolement est la méthode de référence, mais nécessite plusieurs jours. Cette méthode offre la possibilité de comparer les souches d'origine clinique à celles de l'environnement.
- **Détection des antigènes solubles urinaires** : la détection de l'antigène soluble dans les urines par Enzyme Immuno Assay (EIA) permet un diagnostic précoce et rapide, a une bonne sensibilité et spécificité et offre l'avantage d'être non invasif (9).
- **Sérologies** : les anticorps apparaissent 1-2 semaines après le début de la maladie. En général l'examen sérologique ne fournit qu'un diagnostic rétrospectif, puisque pour mettre en évidence une séroconversion il faut le répéter après 3-6 semaines d'évolution.
- **Immunofluorescence directe** : elle permet la détection rapide de l'antigène de *L. pneumophila* (Lp1 ou Lp1-6) dans les prélèvements respiratoires. L'immunofluorescence directe est moins sensible et spécifique que la culture.
- **Amplification génomique (PCR)** : la PCR est une méthode rapide et sensible mais actuellement limitée aux laboratoires de recherche.

### 1.2 Le système de surveillance de la légionellose en France

La surveillance de la légionellose en France est principalement basée sur le système de déclaration obligatoire (DO), institué en 1987. Elle a pour objectif de dé-

tecter les cas groupés, de suivre l'évolution de l'incidence et d'orienter les mesures de prévention. Les médecins déclarent les cas de légionellose à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) du département de résidence du cas. Les déclarations sont ensuite transmises à l'Institut de Veille Sanitaire (InVS).

Le Centre National de Référence (CNR) des *Legionella* a des missions d'expertise biologique et de contribution à la surveillance épidémiologique. Il analyse des souches et des sérums adressés pour confirmation par d'autres laboratoires publics ou privés. Il reçoit également des sérums et des prélèvements pathologiques d'un certain nombre de laboratoires pour un diagnostic de première intention. Le CNR se trouve au laboratoire de microbiologie de l'hôpital Edouard Herriot de Lyon.

Les Comités de Lutte contre les Infections Nosocomiales sont chargés dans chaque établissement hos-

pitalier de la surveillance et la prévention des infections nosocomiales.

La France participe également au réseau européen de surveillance des légionelloses acquises lors des voyages (European Working Group for *Legionella* Infections, EWGLI).

Depuis la mise en place de la DO, le nombre de cas déclarés est resté très faible. Une étude capture-recapture, menée en 1995, a montré que la sensibilité du système de surveillance en France était seulement de 10% (10). Des mesures d'amélioration de ce système ont été prises en 1997 : nouvelle définition de cas, nouvelle fiche de déclaration, amélioration du signalement des cas, diversification des sources d'information (11).

A la suite de ces actions, le nombre de cas de légionellose déclarés est passé de 80 cas en 1996 à 379 en 1998.

## 2. Objectifs de l'étude

Objectif général :	<ul style="list-style-type: none"><li>• Evaluation quantitative du renforcement de la surveillance des légionelloses afin de proposer d'éventuelles améliorations.</li></ul>
Objectifs spécifiques :	<ul style="list-style-type: none"><li>• Estimer le nombre de cas de légionellose diagnostiqués en France en 1998.</li><li>• Evaluer l'exhaustivité de la déclaration obligatoire selon les régions, les méthodes diagnostiques, les caractéristiques des cas en 1998 et la comparer aux résultats obtenus en 1995.</li><li>• Evaluer l'activité diagnostique des légionelloses dans les laboratoires de microbiologie et plus particulièrement l'utilisation des tests de détection de l'antigène urinaire.</li><li>• Estimer la proportion de souches transmises au CNR pour confirmation et typage.</li><li>• Elaborer des recommandations afin de mettre en place des actions permettant d'améliorer le système de surveillance des légionelloses en France.</li></ul>

# Matériels

## 3. Matériels et Méthodes

### 3.1 Définition de cas

Un cas de légionellose a été défini comme toute personne ayant présenté une pneumonie en 1998 en France métropolitaine associée à au moins un des critères biologiques suivants :

<b>Cas confirmé :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Isolement de <i>Legionella</i> dans un prélèvement clinique</li><li>• Présence d'antigène soluble urinaire</li><li>• Augmentation du titre d'anticorps (x 4) avec un deuxième titre minimum de 128</li><li>• Immunofluorescence directe positive</li><li>• PCR positive</li></ul>
<b>Cas probable :</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Un seul titre d'anticorps élevé (<math>\geq 256</math>)</li></ul>

### 3.2 Population d'étude et recueil de données

La population de l'étude incluait tous les cas de légionellose recensés en 1998 en France métropolitaine au niveau de trois sources d'information :

- Déclaration obligatoire (DO)
- Centre National de Référence (CNR) des *Legionella*
- Laboratoires hospitaliers

#### 3.2.1 Déclaration obligatoire

A partir des données fournies par la fiche de déclaration, les informations suivantes ont été extraites pour tous les cas avec une date de début des symptômes en 1998 :

- Détails des patients : première lettre du nom, prénom, sexe, date de naissance ou âge, département de résidence.
- Clinique et biologie : date de début des symptômes, type de diagnostic (sérologie, culture, IF directe, Ag urinaire, PCR), espèce de *Legionella* et sérotype, titres sérologiques.

#### 3.2.2 Centre National de Référence des *Legionella*

A partir des données du CNR, nous avons extrait les informations suivantes pour les cas dont le premier prélèvement a été réalisé en 1998 :

- Détails des patients : trois premières lettres de nom, prénom, sexe, date de naissance ou âge, département du laboratoire d'envoi.
- Biologie : date de(s) prélèvement(s), type de diagnostic (sérologie, culture, IF directe, Ag urinaire, PCR), espèce de *Legionella* et sérotype, titres sérologiques.

#### 3.2.3 Enquête auprès des laboratoires

Une enquête postale a été réalisée par l'InVS auprès des laboratoires hospitaliers publics (413) et quelques importants laboratoires privés (4) dans le but de recueillir l'information non seulement sur les cas de légionellose diagnostiqués par le laboratoire mais aussi sur les activités de diagnostic des légionelloses des laboratoires.

Un premier courrier accompagné de fiches de recueil standardisées a été envoyé aux laboratoires à la fin du mois de mars 1998 (annexe 1). Six semaines plus tard, une relance a été effectuée par courrier aux laboratoires qui n'avaient pas encore répondu.

Les informations suivantes étaient recueillies :

- Activités diagnostiques : méthodes utilisées pour le diagnostic de la légionellose, date d'introduction du test de détection de l'antigène urinaire.
- Détails des patients : trois premières lettres du nom, prénom, sexe, date de naissance ou âge, département du laboratoire d'envoi.
- Biologie : date de(s) prélèvement(s), type de diagnostic (sérologie, culture, IF directe, Ag urinaire, PCR), espèce de *Legionella* et sérotype, titres sérologiques.

### 3.3 Méthode capture-recapture

La méthode de capture-recapture a d'abord été utilisée en zoologie pour estimer la taille d'une population d'animaux (12). Cette méthode consiste à attraper une espèce animale dans un échantillon aléatoire. Les animaux sont alors marqués et libérés. L'étape suivante consiste à recapter un ou plusieurs échantillons indépendants. La taille de la population animale est estimée à partir du nombre d'animaux capturés et recapturés dans chaque échantillon. Cette méthode a également une longue histoire en démographie où elle a été utilisée dès le 18ème siècle pour estimer la taille de la population française.

L'utilisation de cette méthode est plus récente en épidémiologie. A la place d'un échantillon aléatoire d'animaux, des listes ou des bases de données (sources) de malades sont croisées pour identifier les cas communs entre chaque source. Elle est utilisée dans des domaines divers (toxicomanie, diabétologie, etc) pour estimer le nombre total de cas d'une maladie dans une population donnée. L'estimation du nombre de cas est utile pour les études d'incidence (13), prévalence (14) et pour estimer l'exhaustivité et la représentativité d'un système de surveillance (15-17).

#### 3.3.1 Principe

La méthode capture-recapture permet, en croisant les cas d'une maladie recensés par plusieurs systèmes, et sous certaines conditions (cf 3.3.3), d'identifier les cas communs et d'estimer le nombre de cas identifiés par aucune des sources ( $X_{222}$ ?). Le nombre total de cas de la maladie peut alors être estimé ( $N_{est}$ ) ainsi que l'exhaustivité de chaque source (18).

La distribution des cas communs est représentée par un diagramme de Venn (Figure 1) ou par une table de contingence (Table 1). Les indices 1 ou 2 correspondent à la présence (1) ou absence (2) des cas dans les sources A,B, et C dans cet ordre.

#### 3.3.2 Estimation du nombre total de cas avec deux sources

Avec deux sources, le tableau de contingence 2x2 répartit les cas en fonction de leur présence ou absence dans l'une ou l'autre source (tableau 2).

FIGURE 1 : RÉPARTITION DES CAS SELON LES TROIS SOURCES PRÉSENTÉE SUR UN DIAGRAMME DE VENN.

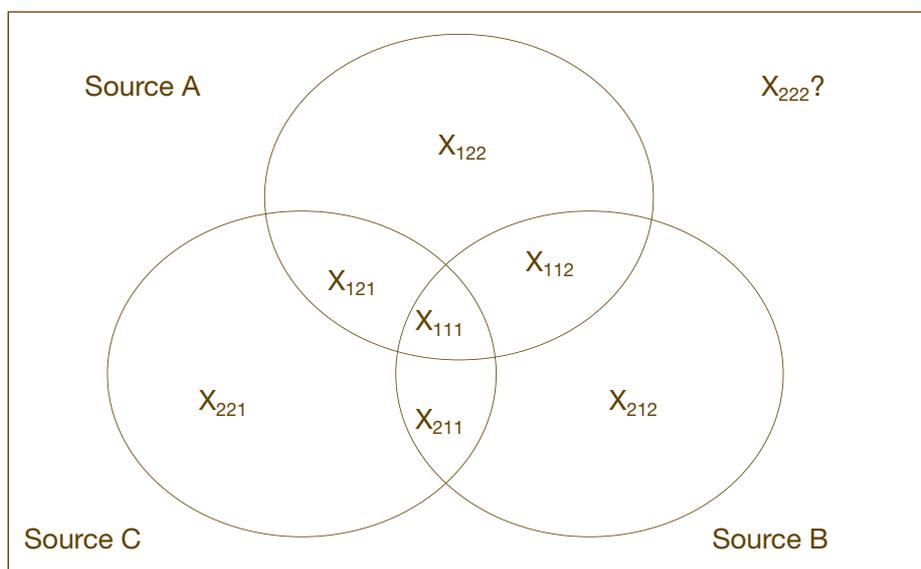


TABLEAU 1 : RÉPARTITION DES CAS SELON LES TROIS SOURCES PRÉSENTÉE DANS UN TABLEAU DE CONTINGENCE.

		Source C			
		Oui		Non	
		Source B			
		Oui	Non	Oui	Non
Source A	Oui	$X_{111}$	$X_{121}$	$X_{112}$	$X_{122}$
	Non	$X_{211}$	$X_{212}$	$X_{212}$	$X_{222}$ ?

**TABEAU 2 : RÉPARTITION DES CAS SELON DEUX SOURCES PRÉSENTÉE DANS UN TABLEAU DE CONTINGENCE.**

		Source B		
		Oui	Non	
Source A	Oui	$X_{11}$	$X_{12}$	$N_A$
	Non	$X_{21}$	$X_{22} ?$	
		$N_B$		

Sous l'hypothèse d'indépendance des sources, c'est à dire que la probabilité d'être (A+,B+) est la même que d'être (A+, B-), les estimateurs de Sekar et Demming (19) permettent d'estimer le nombre de cas recensé par aucune des sources ( $X_{22} ?$ ), le nombre total de cas ( $N_{est}$ ), sa variance ( $VarN_{est}$ ) et son intervalle de confiance à 95% (IC).

$$X_{22} ? = \frac{X_{12} X_{21}}{X_{11}} \quad (Formule 1)$$

$$N_{est} = \frac{N_A N_B}{X_{11}} \text{ ou } N_{est} = N_{obs} + X_{22} ? \quad (Formule 2)$$

$$VarN_{est} = \frac{N_A N_B X_{12} X_{21}}{(X_{11})^3} \quad (Formule 3)$$

$$IC 95\% = N_{est} \pm 1,96 VarN \quad (Formule 4)$$

Chapman a proposé d'autres estimateurs non biaisés dans le cas d'effectifs faibles qui sont présentés ci-dessous (20) :

$$N_{est} = \frac{(N_A+1)(N_B+1)}{(X_{11}+1)} \quad VarN_{est} = \frac{(N_A+1)(N_B+1)X_{12}X_{21}}{(X_{11}+1)^2(X_{11}+1)}$$

Le taux d'exhaustivité d'une source est :  $E = \frac{N_A}{N_{est}}$  où  $N_A$  est le nombre de cas notifiés dans une source et  $N_{est}$  le nombre total de cas estimé.

### 3.3.3 Conditions d'application

Six conditions doivent être satisfaites pour l'application de cette méthode (25) :

#### i. Tous les cas identifiés sont des vrais cas

L'identification de faux cas par une source induit une surestimation du nombre total de cas N et donc une sous-estimation de l'exhaustivité des autres systèmes. Une définition différente des cas entre les sources, ou encore peu spécifique, peut fortement remettre en cause la validité des estimations.

#### ii. Tous les cas identifiés sont survenus pendant la période et dans la zone géographique de l'étude.

Si une source identifie des cas dans une zone géographique ou pendant une période différentes de celles des autres sources, elle ne représentera pas la population étudiée et l'estimation de N sera biaisée, entraînant une surestimation de N.

#### iii. La population étudiée est close

La population est close, c'est à dire qu'il n'y a pas de mouvement de population ou une mortalité importante. Le non-respect de cette condition peut induire une sous-estimation du nombre de cas communs et donc une surestimation de N.

#### iv. Tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs sont identifiés

Une surestimation des cas communs induit une sous-estimation du nombre total des cas et inversement. En l'absence d'identifiant commun unique entre les sources, l'identification des cas communs repose bien souvent sur une combinaison de critères.

#### v. L'indépendance des sources entre elles

La probabilité qu'un cas soit recensé dans une source ne dépend pas de la probabilité qu'il soit recensé dans une autre source. Si l'identification des cas par une source augmente la probabilité pour ces cas d'être identifiés par une autre source, il y a une dépendance positive qui induit une sous-estimation de N. Inversement, si la présence des cas dans une source diminue la probabilité que ces cas soient identifiés dans une autre source, il existe une dépendance négative qui induit une surestimation de N.

#### vi. L'homogénéité de capture de cas

Tous les cas de la population étudiée ont la même probabilité d'être identifiés par une source. La notification des cas dans une source ne doit donc pas être liée à des variables caractérisant les cas comme l'âge, le sexe, le lieu de résidence ou la gravité de maladie. Cependant, cette probabilité peut être différente entre les sources.

La présence d'une hétérogénéité de capture dans une source peut induire une dépendance positive ou négative entre les sources (21). Les interactions

entre les variables d'hétérogénéité et les sources peuvent être prises en compte en stratifiant sur ces variables pour créer des strates de probabilité de capture homogène et réduire les biais pour l'estimation de N (21-23).

### 3.3.4 Evaluation de la dépendance en utilisant la méthode de Wittes

Wittes (18,24) a proposé trois méthodes pour identifier et évaluer la présence de dépendance entre différentes sources, s'il y a au moins trois sources.

#### 3.3.4.1 Evaluation de la dépendance en croisant les sources deux à deux

Pour trois sources ou plus, la dépendance peut être évaluée en comparant les estimations pour chaque couple de sources. N est estimé pour chaque combinaison des sources deux à deux. Si l'estimation pour un couple de sources est significativement différente de celle des autres couples, on peut suspecter une dépendance entre ces deux sources.

#### 3.3.4.2 Evaluation de la dépendance par estimation du rapport des cotes (RC)

Pour trois sources ou plus, on peut évaluer le sens et la force de la dépendance entre deux sources. A partir d'un diagramme de Venn, on utilise les chiffres de deux sources qui apparaissent dans la 3ème source,

on calcule un rapport des cotes (RC) et les intervalles de confiance à 95%. Un RC égal à 1 indique que les sources sont indépendantes. Un RC supérieur à 1 implique une dépendance positive à l'origine d'une sous-estimation de nombre de cas. Un RC inférieur à 1 indique une dépendance négative à l'origine d'une surestimation du nombre de cas.

#### 3.3.4.3 Estimation du nombre total de cas après fusion des deux sources dépendantes

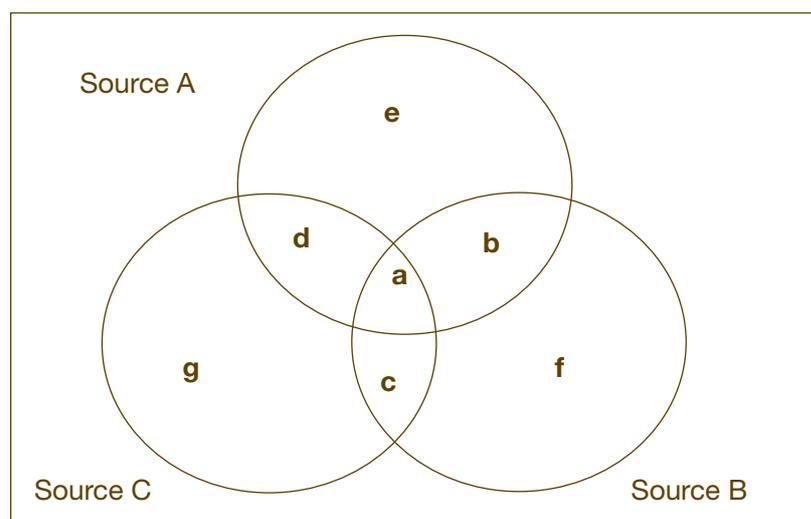
Le nombre total de cas peut être estimé en regroupant les sources dépendantes en une source unique. L'analyse est alors réalisée en considérant deux sources indépendantes, les deux sources fusionnées et la troisième.

### 3.3.5 Estimation du nombre total de cas en utilisant les modèles log-linéaires

L'utilisation de modèles log-linéaires permet d'estimer le nombre total de cas qui est calculé en prenant en compte la dépendance entre les sources ainsi que les variables d'hétérogénéité de capture (22,23).

Le modèle log-linéaire permet d'étudier les relations entre k variables qualitatives croisées dans un tableau de contingence. Il représente le logarithme népérien de la fréquence attendue d'une cellule du tableau comme une combinaison linéaire d'effets principaux et d'interaction (23).

**TABLEAU 3 : EVALUATION DE LA DÉPENDANCE PAR ESTIMATION DU RAPPORT DES COTES (RC)**



	+	-
+	a	b
-	c	f
$RC(A \cap C) \text{ en } B = \frac{a \cdot f}{b \cdot c}$		

Dans la situation de la capture-recapture, le tableau de contingence a une cellule structurellement vide correspondant à l'absence de notification de cas dans l'ensemble des sources. Pour estimer les effectifs attendus, le modèle utilise toutes les cellules du tableau sauf celle définie comme étant structurellement vide et pour laquelle on attend une estimation. Cependant, la présence d'une cellule structurellement vide rend impossible l'ajustement d'un modèle prenant en compte l'interaction d'ordre maximum entre toutes les sources (23).

### 3.3.5.1 Sélection du meilleur modèle

La sélection du meilleur modèle est choisie en accord avec les deux principes : la parcimonie et une bonne adéquation avec les données observées.

#### • Principe de parcimonie

L'application du principe de parcimonie retient le modèle qui a le moins de termes d'interaction. On commence avec le modèle saturé, c'est à dire le modèle avec toutes les interactions possibles sauf celui avec une interaction d'ordre maximum. En utilisant une procédure pas à pas descendante, on choisit le meilleur modèle, avec le moins de termes d'interaction et qui a une bonne adéquation avec les données observées (23).

#### • Adéquation

Les critères de choix du meilleur modèle retenu sont basés sur la statistique du rapport de vraisemblance ( $G_2$ ). Un  $G_2$  non significatif indique une bonne adéquation du modèle.

L'Akaike Information Criterion (AIC) et le Bayesian Information Criterion (BIC) sont issus de la statistique du rapport de vraisemblance  $G_2$  et ils ont été proposés comme autres critères pour le choix du meilleur modèle (25). Ils sont calculés en appliquant les formules suivantes :

$$AIC = G_2 - (2 \cdot \text{ddl}) \quad (\text{formule 5})$$

$$BIC = G_2 - (\ln(\text{Nobs}/2 \cdot \pi) \cdot \text{ddl}) \quad (\text{formule 6})$$

Le modèle retenu est celui pour lequel la valeur de ces critères est la plus basse. Le modèle saturé ayant un  $G_2$  et un degré de liberté nul, a également un BIC et un AIC nuls. Seuls les modèles ayant un AIC et BIC négatifs seront meilleurs que le modèle saturé.

Une méthode de pondération a été proposée par Drapper (26) qui permet de donner une moyenne pondérée de toutes les estimations faites pour chaque modèle possible en utilisant une expression prenant en compte le BIC :

$$N_{\text{WBIC}} = \sum (N_{\text{est}} \cdot e^{-(\text{BIC}/2)} / \sum e^{-(\text{BIC}/2)}) \quad (\text{formule 7})$$

## 3.3.6 Identification de cas communs entre les trois sources

Les critères d'identification des cas communs doivent être suffisamment sensibles et spécifiques pour satisfaire à la condition d'application relative à l'identification des seuls vrais cas communs. Le choix des critères est réalisé avec les variables communes aux différentes sources, en tenant compte de la proportion renseignée de ces variables et de la validité de l'information.

### 3.3.6.1 Identification des cas communs intra-sources

La première étape consiste à éliminer les cas communs à l'intérieur même de chaque source car il peut arriver qu'un même cas soit à l'origine de plusieurs déclarations.

Dans chaque source, les cas avec les mêmes initiales du nom, prénom, sexe, date de naissance, début de la maladie et département de résidence ont été identifiés.

### 3.3.6.2 Identification des cas communs inter-sources

Un code a été établi en utilisant la première lettre du nom, les trois premières lettres du prénom, l'âge et le sexe pour chaque cas dans chaque source. Les fichiers des trois sources ont été fusionnés, et les doublons (ou triplons) d'un code ont été identifiés. Il a été vérifié qu'il s'agissait de vrais cas communs en contrôlant alors les dates de naissance, les dates de début de la maladie et le département de résidence.

Les cas avec un code unique ont été comparés avec l'ensemble des cas pour identifier de nouveaux doublons non identifiés en raison d'une différence au niveau de :

- l'âge (différence de un chiffre de la date de naissance ou de la date de début de la maladie) ;
- un prénom différent ou manquant mais où les autres renseignements (date de naissance, date de début de la maladie, département de résidence) étaient les mêmes ;
- un sexe différent ou manquant mais où les autres renseignements étaient les mêmes.

### **3.3.7 Analyse statistique**

La recherche des cas communs, l'estimation du nombre total de cas avec les sources croisés deux à deux et les tests d'indépendance entre les sources ont été réalisés à l'aide du logiciel Epi Info version 6.04 (CDC Atlanta, Georgia). La modélisation a été réalisée sur le logiciel BMDP 4F

(BMDP Statistical Software Inc, Los Angeles, Californie).

### **3.3.8 Aspects éthiques**

La Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a émis un avis favorable à la réalisation de l'enquête (n° 999223).

# Résultats

## 4. Résultats

### 4.1 Enquête auprès des laboratoires

#### 4.1.1 Taux de réponse

Parmi les 413 laboratoires contactés, 288 (69,7%) ont répondu à l'enquête. La participation des laboratoires des centres hospitaliers universitaires a été légèrement supérieure (76%) à celle des laboratoires des centres hospitaliers (69%) (tableau 4). Parmi les 4 laboratoires privés contactés, seuls 2 ont souhaité participer à l'enquête.

Rapportée au nombre d'admissions en médecine adulte dans les établissements hospitaliers français en 1998 (4 527 958), l'enquête couvre 64% des admissions en milieu hospitalier. Pour les CHU (1 540 336 admissions), l'enquête couvre 82% des admissions.

Au moins un laboratoire de chaque région a répondu à l'enquête et le taux de réponse le plus élevé a été constaté dans la région Champagne-Ardennes (100%) et le plus bas en Corse (33,3%). Dans 7 départements, aucun laboratoire n'a souhaité participer (annexe 2).

TABLEAU 4 : TAUX DE RÉPONSE SELON LE TYPE DE LABORATOIRE

	Laboratoires contactés		Laboratoires participants	
	N	n	(%)	
Centre Hospitalier Universitaire (CHU)	83	63	(75,9)	
Centre Hospitalier (CH)	301	208	(69,1)	
Etablissements PSPH *	25	15	(60,0)	
Laboratoires privés	4	2	(50,0)	
Total	413	288	(69,7)	

\* établissements participants au service public hospitalier

#### 4.1.2 Activités diagnostiques des légionelloses

Parmi les laboratoires participants (en prenant en compte ceux regroupés autour d'un laboratoire central), la méthode diagnostique par culture est disponible dans 97 (34%) laboratoires en 1998 (tableau 5). Un quart des laboratoires (25%) a pratiqué l'immunofluorescence directe et 22% ont utilisé la sérologie.

Seuls 40 laboratoires (14%) ont utilisé le test de détection de l'antigène urinaire en 1998. Six laboratoires de CHU ont utilisé l'amplification génomique (PCR) pour le diagnostic de la légionellose. La majorité des laboratoires de CHU (84%) ont utilisé au moins une méthode diagnostique de la légionellose, pour seulement 31% des laboratoires de CH. Cependant, les laboratoires de CHU ou de CH ne disposant pas de la technique diagnostique réfèrent leurs examens à un autre laboratoire.

TABLEAU 5 : MÉTHODES DIAGNOSTIQUES DE LA LÉGIONELLOSE SELON LE TYPE DE LABORATOIRE

Méthodes					Total	
	CHU	CH	PSPH	Privés	N	(%)
Culture (C)	51	42	2	2	97	(33,6)
Immunofluorescence Directe (IFD)	39	31	2	2	74	(25,6)
Sérologie (S)	39	23	1	2	65	(22,5)
Antigène Urinaire (AgU)	29	9	0	2	40	(13,8)
Amplification génomique (PCR)	6	0	0	0	6	(2,1)
Au moins une méthode	53	64	2	2	121	(42,0)
Total des établissements	63	208	15	2	288	

Parmi l'ensemble des laboratoires, 105 (36,4%) ont utilisé depuis 1997 ou ont prévu l'introduction en 1999 du test de détection de l'antigène urinaire. Dans 35 départements, aucun laboratoire n'utilise ce test (annexe 3).

## 4.2 Description des sources d'information

### 4.2.1 Caractéristiques des cas de légionellose selon les sources

Avant l'élimination des doublons, un total de 1152 cas avec un diagnostic de légionellose en 1998 a été iden-

tifié avec les trois sources. Le nombre des cas identifié par la source DO était de 379, par le CNR de 384 et par les laboratoires (LAB) de 389.

La France a été divisée en trois régions : l'Ile de France, la région la plus peuplée, Rhône-Alpes où le CNR est basé, et le reste de la France (pour le reste de la France il n'était pas possible de la sub-diviser du fait du faible nombre de cas déclaré dans certaines régions). Parmi les cas de légionellose recensés par chaque source, la proportion des personnes de sexe masculin et l'âge médian étaient semblables (tableau 6). Cependant, les sources CNR et LAB sont différentes pour la région d'origine des cas. Le CNR a recensé seulement 45 cas (11,7%) de la région Ile-de-France mais 139 (36,2%) de la région Rhône-Alpes. Au contraire, la source LAB a recensé 131 cas (33,7%) de la région Ile-de-France et seulement 41 (10,5%) de la région Rhône-Alpes ( $p < 0,001$ ).

TABLEAU 6 : CARACTÉRISTIQUES DES CAS SELON LES TROIS SOURCES

		Déclaration Obligatoire (DO)		Centre National de Référence (CNR)		Laboratoires (LAB)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Sexe§	Masculin	288	(76,0)	272	(70,8)	287	(73,8)
	Féminin	91	(24,0)	109	(28,4)	101	(26,0)
	Inconnu	-	-	3	(0,8)	1	(0,2)
Age§	≤39	49	(12,9)	51	(13,3)	54	(13,9)
	40-49	80	(21,1)	88	(22,9)	69	(17,7)
	50-59	79	(20,9)	77	(20,1)	66	(17,0)
	60-69	74	(19,5)	71	(18,5)	84	(21,6)
	≥70	96	(25,3)	92	(23,9)	112	(28,8)
	Inconnu	1	(0,3)	5	(1,3)	4	(1,0)
Région*	Ile-de-France	72	(19,0)	45	(11,7)	131	(33,7)
	Rhône-Alpes	86	(22,7)	139	(36,2)	41	(10,5)
	Autres	219	(57,8)	200	(52,1)	217	(55,8)
	Inconnu	2	(0,5)	-	-	-	-
Total		379	(100)	384	(100)	389	(100)

§  $p > 0,05$

\* $p < 0,001$

### 4.2.2 Types de diagnostic dans les trois sources d'information

Les types de diagnostic de la source DO sont différents de ceux utilisés dans les sources CNR et LAB. Dans la source DO, seul un petit nombre de cas sont des cas probables avec un titre unique élevé (13%). Dans les sources CNR et LAB, plus d'un tiers des cas sont des cas probables (37% et 36%) ( $p < 0,001$ ). Les isollements de la bactérie sont plus fréquents dans les

sources DO et CNR (26% et 28%) que dans la source LAB (20%) ( $p = 0,04$ ) (tableau 7).

L'espèce et le sérotype le plus souvent retrouvé était *pneumophila* sérotype 1. Les autres espèces étaient en cause dans moins de 10% des cas.

Dans la DO, aucun cas n'est associé à une infection mixte *Lp1* et autre sérotype car ces cas sont automatiquement classés en *Lp1*. Respectivement 11% et 30% des cas répertoriés par le CNR et les laboratoires avaient une infection à *Lp1* et autres sérotypes.

**TABEAU 7 : RÉPARTITION DES CAS PAR MÉTHODE DIAGNOSTIQUE ET SOURCE D'INFORMATION**

Méthode*		Déclaration Obligatoire (DO)		Centre National de Référence (CNR)		Laboratoires (LAB)	
		N	(%)	N	(%)	N	(%)
Méthode*	Isolement	98	(25,9)	106	(27,6)	78	(20,1)
	Antigène Urinaire	115	(30,3)	59	(15,4)	83	(21,3)
	Séroconversion	103	(27,2)	78	(20,3)	81	(20,8)
	Immunofluorescence						
	Directe	15	(4,0)	-	-	5	(1,3)
	PCR	-	-	-	-	3	(0,8)
	Titre unique élevé	48	(12,6)	141	(36,7)	139	(35,7)
Espèce*	LP1	284	(74,9)	191	(49,7)	196	(50,5)
	LP1 + sérogroupes	0	-	42	(10,9)	105	(27,0)
	Autres LP sérogroupes	65	(17,2)	113	(29,5)	62	(15,9)
	Autres espèces	11	(2,9)	38	(9,9)	13	(3,3)
	Inconnu	19	(5,0)	0	-	13	(3,3)
Total		379	(100)	384	(100)	389	(100)

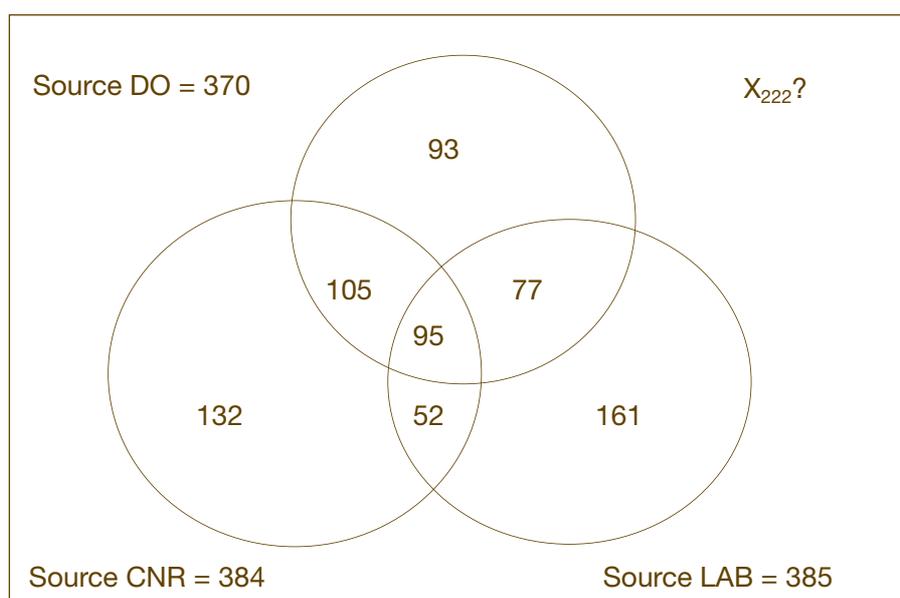
\*p<0,001a

### 4.3 Distribution des cas déclarés dans les 3 sources et des cas communs

L'élimination des doublons a permis d'identifier 727 cas individuels de légionellose. Pour l'analyse capture-recapture nous avons exclu les cas diagnostiqués par im-

munofluorescence directe seule, qui ne sont pas adressés au CNR. Les cas diagnostiqués par PCR ont été inclus car ils avaient également été diagnostiqués par une autre méthode. L'analyse a donc inclus 370 cas signalés par la DO (9 cas exclus), 384 cas signalés par le CNR (aucun cas exclu) et 385 par les LAB (4 cas exclus). La combinaison de ces trois sources d'information a permis d'identifier au total 715 cas dont 95 étaient communs aux trois sources, 234 étaient communs à deux sources et 386 étaient uniques (figure 2, tableau 8).

**FIGURE 2 : RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS (HORS CAS DIAGNOSTIQUÉS PAR IFD ISOLÉE) SELON LES SOURCES (N=715)**



**TABLEAU 8 : RÉPARTITION DU NOMBRE DE CAS SELON LES SOURCES (N=715)**

		Source CNR			
		Oui		Non	
Source DO		Source LAB		Source LAB	
		Oui	Non	Oui	Non
	Oui	95	105	77	93
	Non	52	132	161	?X <sub>222</sub>

#### 4.4 Estimation du nombre total de cas de légionellose et évaluation de la dépendance entre les sources en utilisant les méthodes de Wittes

#### 4.4.1 Evaluation de la dépendance par estimation du nombre total de cas en utilisant 2 sources

Selon Wittes, la dépendance entre trois sources peut être identifiée par l'estimation du nombre total de cas en utilisant 2 sources. Les estimations pour chaque appariement de sources sont présentées tableau 9. L'estimation obtenue en utilisant les couples de sources CNR-DO et DO-LAB est plus faible que celle obtenue pour le couple LAB-CNR. Ceci indique une dépendance négative entre CNR et LAB ou une dépendance positive entre DO et CNR et entre DO et LAB.

**TABLEAU 9 : ESTIMATIONS DU NOMBRE TOTAL DE CAS EN UTILISANT SEULEMENT 2 SOURCES (DO-LAB, LAB-CNR OU CNR-DO) POUR IDENTIFIER LA DÉPENDANCE ENTRE LES SOURCES.**

DO				LAB				CNR			
LAB	+	-	385	CNR	+	-	384	DO	+	-	370
	-	?X <sub>222</sub>			-	?X <sub>222</sub>			-	?X <sub>222</sub>	
N = 827				N = 1003				N = 710			
IC 95% = 760-894				IC 95% = 903-1103				IC 95% = 664-756			

#### 4.4.2 Evaluation de la dépendance par estimation des rapports des cotes

La deuxième méthode proposée par Wittes pour évaluer la présence et la force de la dépendance entre des sources est d'estimer le rapport des cotes (RC) en utilisant les données de deux sources incluses dans la

3ème source (tableau 10). On constate une forte dépendance positive entre les sources DO et CNR (RC = 3,82, p<0,0000) et une dépendance positive moins importante entre les sources DO et LAB (RC = 2,30, p=0,0001). La présence d'une dépendance positive entre les sources conduira à une sous-estimation du nombre de cas. Les sources LAB et CNR sont indépendantes (RC = 1,09, p=0,67).

**TABLEAU 10 : TEST DE DÉPENDANCE PAR ESTIMATION DES RC SELON LA MÉTHODE DE WITTES.**

En CNR				En DO				En LABO			
DO				LAB				CNR			
LAB	+	-	147	CNR	+	-	172	DO	+	-	172
RC = 2,30				RC = 1,09				RC = 3,82			
IC 95% = 1,50-3,51				IC 95% = 0,73-1,65				IC 95% = 2,43-5,89			
p = 0,0001				p = 0,67				p < 0,0000			

### 4.4.3 Estimation du nombre total de cas de légionellose après fusion des deux sources dépendantes

La fusion des deux sources dépendantes et l'estimation obtenue en utilisant deux sources permet de prendre en compte la dépendance. En utilisant cette méthode, des estimations allant de 830 à 951 ont été obtenues.

Cependant, nous avons décrit ci dessus (section 4.4.2) la présence de deux interactions : DO et CNR; DO et LAB. Les estimations qui sont présentées ci-dessous sont donc biaisées car cette méthode ne permet de contrôler qu'une interaction à la fois (tableau 11). Le nombre total de cas serait sous-estimé car des dépendances fortes entre les sources persistent. Dans ce contexte, cette méthode n'est pas donc applicable.

**TABLEAU 11 : ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS APRÈS FUSION DES DEUX SOURCES DÉPENDANTES**

(S1+S2)/S3	X11	NA	NB	X22 ?	Nest	IC 95%
(DO+CNR)/LAB	224	385	554	236	951	889-1013
(DO+LAB)/CNR	252	384	583	173	888	839-936
(CNR+LAB)/DO	277	93	345	115	830	794-867

### 4.5 Estimation du nombre total de cas de légionellose et évaluation de la dépendance entre les sources en utilisant les modèles log-lineaires

#### 4.5.1 Sélection du meilleur modèle par stratégie pas à pas descendante

Le modèle saturé, prenant en compte toutes les interactions d'ordre 2 entre les trois sources, donnait la meilleure adéquation par la statistique du rapport de vraisemblance  $G_2$  ( $G_2=0,00$  ;  $p=1,00$ ) (tableau 12). Cependant, ce modèle est le plus compliqué et donne l'estimation la moins précise. En raison de l'application du principe de parcimonie, le modèle LD, DC a été choisi. Ce modèle avait une bonne adéquation ( $G_2= 0,18$  ;  $p=0,67$ ) et les valeurs de AIC et BIC étaient toutes négatives. Ce modèle donnait une estimation du nombre total de cas de légionellose de 1124 (IC 95% 973-1275), similaire à celle de la moyenne pondérée (1123).

**TABLEAU 12 : ESTIMATION DE N SELON LES MODÈLES UTILISÉS.**

Modèle	ddl	G2	p	AIC	BIC	N	IC 95%
DC, LC, DL	0	0,00	1,000	0	0,0	1162	915-1408
DC, LC	1	15,18	0,000	13,2	8,12	909	838-981
LD, DC	1	0,18	0,672	-1,8	-6,8	1124	973-1275
CL, LD	1	35,86	0,000	36,9	30,8	832	788-876
DC, L	2	17,57	0,000	13,6	3,5	952	890-1014
LD, C	2	50,39	0,000	46,4	36,3	888	840-937
CL, D	2	38,69	0,000	34,6	24,6	831	794-867
D, C, L	3	52,28	0,000	46,3	31,2	899	802-996
<b>Moyenne pondérée</b>						<b>1123</b>	

#### 4.5.2 Introduction des variables d'hétérogénéité

Le protocole a prévu de tester l'hypothèse d'une hétérogénéité selon la région (R) et la méthode diagnostique (T) (sections 4.2.2 et 4.2.3). L'introduction de ces variables mettait en évidence une interaction entre les

2 variables d'hétérogénéité et chacune des 3 sources (tableau 13). De même, l'introduction de ces variables faisait disparaître l'interaction entre les sources DO et LAB. Il existait une interaction entre les variables «Méthode diagnostique» et «Région». Les estimations des modèles incluant ces variables d'hétérogénéité sont présentés dans le tableau 13 ci-dessous. Le meilleur modèle est DC, TD, TC, TL, RC, RL, RD, RT avec une

valeur BIC négative (-247) et une estimation similaire à celle de la moyenne pondérée. Cependant, ce modèle n'avait pas une bonne adéquation ( $p > 0,05$ ), ceci pouvant s'expliquer par la présence d'une interaction d'ordre 3. L'interaction d'ordre 3 ne pouvant être prise

en compte dans les modèles log-linéaires, le meilleur modèle reste DC, DL pour l'estimation totale. Pour connaître l'exhaustivité par Région et Méthode diagnostique, nous avons donc choisi le modèle DC, TD, TC, TL, RC, RL, RD, RT.

**TABLEAU 13 : ESTIMATION DU NOMBRE TOTAL DE CAS DE LÉGIONELLOSE ET DES STATISTIQUES OBTENUES EN UTILISANT LES MODÈLES LOG-LINÉAIRES.**

Modèle	ddl	G2	p	AIC	BIC	Estimation de N	95% IC
<b>3 sources</b>							
DC,DL,LC	0	0,00	1,00	0,0	0,0	1162	915-1408
DC,DL	1	0,18	0,67	-1,8	-6,8	1124	973-1275
<b>Région (R)</b>							
DC,DL,LC,RC,RD,RL	6	21,0	0,001	9,0	-21,0	1131	902-1360
DC,DL,RC,RL	9	22,6	0,003	4,6	-40,4	1150	910-1390
<b>Méthode (T)</b>							
DC,DL,LC,TC,TD,TL	9	21,2	0,01	3,2	-41,9	1113	893-1113
DC,DL,TC,TD,TL	10	22,0	0,02	2,0	-48,1	1193	1017-1369
<b>Région &amp; Méthode</b>							
DC,DL,LC,RC,RD,RL,TC,TD,TL,RT	51	122,3	0,00	20,3	-235,0	1080	878-1282
DC,TC,TD,TL,RC,RD,RL,RT	53	137,5	0,00	18,4	-247,2	992	920-1060
<b>Moyenne Pondérée</b>						<b>992</b>	

#### 4.6 Modèle retenu et estimations finales du nombre total de cas de légionellose et de l'exhaustivité des sources

Dans le modèle initial (DC, DL), il n'y a pas de différence significative entre l'exhaustivité des sources (tableau 14). Bien que non significative, l'exhaustivité de la DO est moins importante en Ile-de-France (32%) qu'en Rhône Alpes (37%) et dans le reste de France (41%). Comparée à l'ensemble du reste de la France, l'exhaustivité de la DO en Ile de France est significati-

vement plus faible (32% versus 41%,  $p < 0,03$ ). Au contraire, l'exhaustivité du CNR est meilleure en Rhône-Alpes qu'en Ile-de-France (60% versus 20%,  $p < 0,001$ ) et inversement pour les laboratoires (18% versus 57%,  $p < 0,001$ ).

En stratifiant sur la méthode diagnostique, l'exhaustivité est meilleure, pour toutes les sources, pour les cas diagnostiqués par culture. L'exhaustivité de la DO est plus forte pour les cas diagnostiqués par détection de l'antigène urinaire (62%) que dans les autres sources (37 et 46%). Cependant, l'exhaustivité de la DO est plus faible pour les cas diagnostiqués par un titre sérologique élevé isolé (11%) que dans les autres sources (27 et 31%).

**TABLEAU 14 : ESTIMATION DE L'EXHAUSTIVITÉ DES TROIS SOURCES POUR LE MODÈLE INITIAL (DC, DL) ET STRATIFIÉ PAR RÉGION ET PAR MÉTHODE DIAGNOSTIQUE (MODÈLE DC, TC, TD, TL, RC, RD, RL, RT).**

Modèle	N <sub>est</sub>	(IC95%)	% Exhaustivité des Sources (IC 95%)		
			DO	CNR	LAB
<b>Initial (DC, DL)</b>	1124	(973-1275)	33 (29-38)	34 (30-39)	34 (30-40)
<b>Stratifié par Région</b>					
Ile-de-France	228	(191-265)	32 (27-38)	20 (17-24)	57 (49-67)
Rhône-Alpes	228	(181-275)	37 (31-47)	60 (50-76)	18 (15-22)
Autres	533	(480-586)	41 (36-44)	38 (34-42)	41 (37-45)
<b>Total</b>	989				
<b>Stratifié par Méthode Diagnostique</b>					
Culture	150	(144-156)	71 (69-74)	75 (72-78)	61 (59-64)
Antigène Urinaire	175	(159-191)	62 (57-68)	37 (34-41)	46 (42-51)
Séroconversion	243	(211-274)	44 (39-51)	37 (33-43)	34 (30-39)
Titre élevé isolé	421	(339-503)	11 (9-14)	27 (23-34)	31 (26-38)
<b>Total</b>	989				

Dans la région Rhône-Alpes, l'exhaustivité de la source CNR était de plus de 50% pour les cas diagnostiqués par antigène urinaire, séroconversion ou un titre élevé isolé (tableau 15). Au contraire, dans les autres régions (Ile-de-France et Autres), l'exhaustivité du CNR était in-

férieure à 50% pour ces méthodes diagnostiques. L'exhaustivité des sources DO et LAB dans la région de Rhône-Alpes était faible (6 et 1% respectivement) pour les cas diagnostiqués par un titre élevé isolé et plus de 10% dans les autres régions (Ile-de-France et Autres).

**TABLEAU 15 : ESTIMATION DE L'EXHAUSTIVITÉ DES TROIS SOURCES PAR RÉGION ET PAR MÉTHODE DIAGNOSTIQUE (MODÈLE DC, TC, TD, TL, RC, RD, RL, RT).**

Modèle	N <sub>est</sub>	(IC95%)	% Exhaustivité des Sources (IC 95%)		
			DO	CNR	LAB
<b>Région Rhône-Alpes</b>					
Culture	31	28-34	74 (68-82)	84 (77-92)	35 (32-39)
Antigène Urinaire	55	44-66	58 (48-73)	53 (44-66)	35 (29-43)
Séroconversion	59	34-84	42 (30-74)	59 (42-99)	15 (11-27)
Titre élevé isolé	83	(-)	6 (-)	57 (-)	1 (-)
<b>Total</b>	<b>228</b>				
<b>Région Ile-de-France</b>					
Culture	49	45-53	69 (64-75)	67 (62-73)	76 (70-82)
Antigène Urinaire	36	29-43	61 (51-76)	6 (5-7)	64 (54-79)
Séroconversion	33	20-46	27 (20-45)	15 (11-25)	48 (35-79)
Titre élevé isolé	110	49-171	27 (20-45)	15 (11-25)	48 (35-79)
<b>Total</b>	<b>228</b>				
<b>Région Autres</b>					
Culture	70	67-73	71 (68-75)	76 (72-80)	63 (60-66)
Antigène Urinaire	84	74-94	65 (59-74)	36 (36-46)	46 (42-52)
Séroconversion	151	127-175	48 (42-58)	34 (29-40)	38 (33-46)
Titre élevé isolé	228	170-286	15 (12-20)	27 (22-37)	33 (26-44)
<b>Total</b>	<b>533</b>				

## 4.7 Comparaison des résultats des études de 1995 et de 1998

Les mêmes méthodes et sources de données ont été utilisées dans les études de 1995 et de 1998. Il était alors possible de comparer l'exhaustivité de la déclaration obligatoire estimée dans les deux études.

### 4.7.1 Incidence de la légionellose estimée par les études de 1995 et de 1998

En 1995, seulement 51 cas de légionellose avaient été notifiés par le système de la déclaration obliga-

toire ce qui représentait un taux d'incidence déclarée de 0,1 cas pour 100 000 habitants. En 1998, le nombre de cas déclarés a été multiplié par 7 (de 51 à 379 cas) et l'incidence de la légionellose déclarée en France était 0,6 cas pour 100 000 habitants (tableau 16). Le nombre de cas notifiés par le CNR est passé de 226 en 1995 à 384 en 1998 (une augmentation de 70%). Le nombre de cas diagnostiqués par les laboratoires participants en 1995 et/ou 1998 est resté stable, sachant que deux grands laboratoires n'ont pas participé en 1998. La proportion de cas déclarés en 1995 par ces laboratoires n'a pas été retrouvée et ne permet pas de connaître l'importance de ces laboratoires dans le nombre de cas notifiés.

**TABLEAU 16 : NOMBRE DE CAS ET INCIDENCE DE LA LÉGIONELLOSE NOTIFIÉS PAR LES 3 SOURCES EN 1995 ET 1998.**

	1995		1998	
	N	Incidence (/10 <sup>5</sup> )	N	Incidence (/10 <sup>5</sup> )
Déclaration Obligatoire	51	0,1	379	0,6
Centre National de Référence	226	0,4	384	0,7
Laboratoires	357	0,6	385	0,7

Dans l'étude capture-recapture de 1998, 715 cas uniques de légionellose ont été observés (incidence : 1,2/100 000), soit près de deux fois plus que les 437 cas observés en 1995 (incidence : 0,7/100 000) (tableau 17). Le nombre estimé de cas de légionellose par la méthode capture-recapture a doublé entre

1995 et 1998. Dans l'étude de 1995, l'estimation du nombre total de cas était de 524, représentant une incidence de 0,9 cas pour 100 000 habitants. Dans l'étude de 1998, elle était 1124 cas soit une incidence de 1,9 pour 100 000 habitants (IC 95% : 1,87-1,99).

**TABLEAU 17 : NOMBRE DE CAS DE LÉGIONELLOSE OBSERVÉS ET ESTIMÉS PAR LA MÉTHODE DE CAPTURE-RECAPTURE EN 1995 ET 1998**

	1995		1998	
	N	Incidence (/10 <sup>5</sup> )	N	Incidence (/10 <sup>5</sup> )
<b>Etude capture-recapture</b>				
Observé *	437	0,7	715	1,2
Estimé	524	0,9	1124	1,9

\* nombre observé par les 3 sources après élimination des doublons

L'estimation de l'incidence par âge et par sexe a été calculée en utilisant le modèle DC, DL et incluant Age (A) ou Sexe (S). L'incidence de cas de légionellose

montre que les hommes ont une incidence 2 fois plus élevée que les femmes. L'incidence de la légionellose augmente avec l'âge (tableau 18).

**TABLEAU 18 : ESTIMATION DE L'INCIDENCE DE LA LÉGIONELLOSE EN FRANCE PAR GROUPE D'ÂGE ET SEXE EN UTILISANT LE MODÈLE DC, DL, AGE OU SEXE.**

	n observé	N estimé	Incidence(/105)	p
<b>Sexe</b>				
Masculin	503	804	2,83	
Féminin	199	318	1,06	< 0,001
<b>Groupe d'âge</b>				
≤39 ans	102	158	0,49	
40-49 ans	131	204	2,39	
50-59 ans	135	210	3,70	
60-69 ans	137	212	3,79	
≥70 ans	197	306	4,99	p < 0,001

#### 4.7.2 Comparaison de l'exhaustivité de la déclaration obligatoire en 1995 et 1998 par région et par méthode diagnostique

L'exhaustivité du système de déclaration obligatoire a été estimée à 10% en 1995 et à 37% en 1998 (tableau

19). L'exhaustivité par région s'est améliorée entre 1995 et 1998, plus particulièrement en Rhône-Alpes où elle est passée de 3% en 1995 à 37% en 1998 – un facteur 13. Entre 1995 et 1998, les exhaustivités ont été augmentées pour les cas diagnostiqués par culture (x 3), par séroconversion (x 4) et par titre unique élevé (x 2)

**TABLEAU 19 : EXHAUSTIVITÉ DE LA DÉCLARATION OBLIGATOIRE DE LA LÉGIONELLOSE ESTIMÉE DANS LES ÉTUDES DE 1995 ET 1998**

	1995			1998		
	N (déclaré)	N (estimé)	%Exhaustivité (IC 95%)	N (déclaré)	N (estimé)	%Exhaustivité (IC 95%)
<b>Total</b>	51	524	10 (9-11)	370	1124	33 (29-38)
<b>Région</b>						
Ile-de-France	4	155	3 (0,8-6,8)	72	228	32 (27-38)
Rhône-Alpes	3	88	3 (0,8-10,3)	85	228	37 (31-47)
Autres	44	289	15 (11,3-20)	280	533	40 (34-44)
<b>Méthode diagnostique</b>						
Culture	19	83	23 (22-24)	107	152	70 (68-73)
Antigène Urinaire	-	-	-	110	176	63 (57-69)
Séroconversion	18	206	9 (8-9)	107	243	44 (39-51)
Titre élevé isolé	13	235	6 (5-6)	46	421	11 (9-14)

### 4.7.3 Comparaison de l'exhaustivité du CNR pour la culture en 1995 et 1998 par région

entre 1995 et 1998, de 64% à 75% (tableau 20). Selon la région, l'exhaustivité a légèrement diminué dans la région Rhône-Alpes et dans le reste de la France mais a augmenté fortement en Ile de France.

Il a été constaté une augmentation de l'exhaustivité du CNR pour les souches envoyées pour confirmation

**TABLEAU 20 : EXHAUSTIVITÉ DU CNR POUR LA CULTURE ET PAR RÉGION ESTIMÉE EN 1995 ET 1998**

	1995			1998		
	n	N	Exhaustivité	n	N	Exhaustivité
Rhône Alpes	13	14	93%	26	31	84%
Ile de France	4	25	16%	33	49	67%
Autres régions	37	45	82%	53	70	76%
<b>Total</b>	<b>54</b>	<b>84</b>	<b>64%</b>	<b>112</b>	<b>150</b>	<b>75%</b>

n= nombre de souches reçues ou diagnostiquées au CNR, N= nombre de cas estimés



# Discussion

## 5. Discussion

### 5.1 Résultats principaux

La participation des laboratoires à l'enquête a été satisfaisante puisqu'elle a atteint 70% (60% en 1995). Cependant deux laboratoires privés ayant une importante activité en diagnostic de la légionellose (l'un situé en Rhône-Alpes, le second dans le Nord) n'ont pas souhaité participer à l'enquête en 1998.

Le nombre de laboratoires diagnostiquant les légionelloses a peu augmenté entre 1995 et 1998 (36% versus 42%). La majorité des CHU utilisaient au moins une méthode diagnostique de la légionellose. Les CHU ne pratiquant pas ces techniques sont principalement situés en Ile de France et transmettaient leurs prélèvements à un autre CHU de la région.

Le test de détection de l'Ag urinaire était encore peu répandu puisque seulement 36% des répondants l'utilisaient en 1998 ou prévoyaient de l'introduire en 1999. Les utilisateurs du test sont principalement des laboratoires qui pratiquaient déjà une autre méthode diagnostique des légionelloses (87%). Le test de détection de l'Ag urinaire, simple d'utilisation, est donc peu répandu et dans plus d'un tiers des départements, aucun laboratoire n'utilisait le test. La recherche de l'Ag urinaire étant inscrite depuis 2000 à la nomenclature des actes de biologie pour un faible coût (B40 contre B120 par sérologie) le test est désormais accessible à l'ensemble des laboratoires et devrait voir son utilisation augmenter dans les années à venir.

A partir de notre enquête, le nombre de cas de légionellose diagnostiqués en France en 1998 a été estimé à 1124, ce qui représente un taux d'incidence de 1,9 pour 100 000 habitants. Cette estimation est le double de l'estimation rapportée par l'étude comparable menée en 1995 (524 cas, soit un taux d'incidence de 0,9 pour 100 000). Cependant, on peut penser que le nombre de cas réellement survenus en France en 1998 est plus important compte tenu de l'absence de tableau clinique spécifique qui entraîne un sous diagnostic de la maladie.

L'augmentation du nombre de cas constatée entre 1995 et 1998 peut être due à l'amélioration des méthodes diagnostiques et de la connaissance de la maladie. L'introduction du test de détection de l'antigène urinaire entre 1995 et 1998 a beaucoup facilité le dia-

gnostic de la légionellose. En 1998, la détection de l'Ag urinaire a été la méthode diagnostique la plus utilisée pour les cas répertoriés par la déclaration obligatoire (27). Les épidémies de légionellose survenues en France ou à l'étranger ont pu également sensibiliser les médecins à cette maladie et à son diagnostic (6,30,31). Cependant, on ne peut exclure formellement une augmentation réelle du nombre de cas puisque les mêmes méthodes et mêmes définitions ont été utilisées en 1995 et 1998. De plus, les estimations de la méthode capture-recapture sont indépendantes du niveau d'exhaustivité des sources, pour peu que les conditions d'application soient respectées ou maîtrisées.

Les tests de détection de l'Ag urinaire ont une sensibilité de 80 à 95% et une spécificité de 99% pour *Legionella pneumophila* séro groupe 1, responsable de plus 80% des cas de légionellose (28,29). Ces caractéristiques et la facilité d'utilisation en font un outil extrêmement utile pour le diagnostic de la légionellose et permettent d'instituer rapidement un traitement spécifique de la maladie. Mais ce test devrait être utilisé en complément de la culture des prélèvements respiratoires. La culture a l'avantage de permettre la comparaison des souches humaines et environnementales, l'identification de souches identiques permet de soutenir une association épidémiologique et de confirmer la source d'infection.

Le système de surveillance européen (EWGLI) a recensé un total de 1 442 cas de légionellose en 1998 en Europe, ce qui représente un taux d'incidence de 0,4 pour 100 000 européens. L'incidence déclarée par chaque pays varie de 0,02 cas pour 100 000 habitants en Slovaquie à 2 cas pour 100 000 habitants au Danemark (32). Le taux d'incidence déclaré par le système de la déclaration obligatoire en France était dans la moyenne européenne (0,5/100 000). Si on calcule le taux d'incidence à partir de l'estimation du nombre de cas de notre enquête, la France a un taux comparable avec les pays ayant les taux les plus élevés. Cependant, aucune étude d'évaluation de la sensibilité des systèmes de surveillance de la légionellose dans les autres pays européens n'a été, à notre connaissance, réalisée.

L'exhaustivité de la déclaration obligatoire a été améliorée plus de trois fois entre 1995 et 1998, de 10% à 33%. Plusieurs raisons peuvent expliquer l'augmentation de cette exhaustivité : l'impact du renforcement du système de surveillance mené en 1997 et pendant

la coupe du monde de football en 1998, la sensibilisation des médecins à la déclaration des cas suite à des épidémies importantes. La collaboration active du CNR avec l'InVs a probablement joué également un rôle dans l'amélioration de l'exhaustivité.

L'exhaustivité de la déclaration obligatoire était différente selon que le cas était confirmé ou probable et également selon la région. Les cas confirmés étaient mieux déclarés en 1998 que les cas probables (67% versus 11%). Afin de se rapprocher des définitions européennes et d'avoir connaissance du plus grand nombre de cas dans un but d'alerte, la modification des critères de déclaration en 1997, introduisant la déclaration des cas avec titre unique élevé, est encore peu suivie.

Une amélioration de l'exhaustivité a été constatée dans toutes les régions. Mais c'est en Rhône Alpes que l'amélioration de l'exhaustivité de la DO est la plus sensible (de 3% en 1995 à 37% en 1998) probablement due aux actions du CNR qui incite les cliniciens à la déclaration en rendant les résultats positifs.

Le CNR de part ses missions d'expertise microbiologique et de surveillance épidémiologique incite les bactériologistes à lui adresser toutes les souches de *Legionella* isolées afin de réaliser leur profil génomique et d'inclure leur profil dans la base de données informatisée. Cette base de données permet d'une part de comparer les souches humaines entre elles et d'autre part de les comparer avec les souches isolées de l'environnement afin d'identifier des sources de contamination. En 1998, le CNR avaient reçu 75% de l'estimation du nombre de souches isolées en France, une amélioration par rapport à 1995 où elle était de 65%. L'augmentation de l'exhaustivité constatée en Ile de France indique que les souches reçues par le CNR sont plus représentatives de l'ensemble des souches isolées en France en 1998 qu'en 1995.

## 5.2 Conditions d'application de la méthode capture-recapture

L'estimation du nombre de cas de légionellose en France en 1998 a été obtenu en utilisant la méthode capture-recapture et les modèles log-linéaires. L'utilisation de cette méthode est soumise à des conditions d'application qui, si elles ne sont pas respectées, peuvent biaiser la validité et la précision des estimations.

**i) Même période et même aire géographique :** L'enquête était nationale et les informations recueillies concernaient les cas résidents en France. Pour la pé-

riode, il y a une légère différence entre les sources. Pour la source DO, les cas avec une date des premiers symptômes en 1998 ont été pris en compte. Pour les deux autres sources (LAB et CNR), les cas étaient des personnes avec un premier prélèvement en 1998. Un malade avec des premiers symptômes fin 1998 peut avoir eu le diagnostic de légionellose début 1999. Cependant l'évolution de la maladie étant rapide, peu de jours s'écoulent entre les premiers signes et le premier prélèvement. Cette différence des périodes entre les sources n'a probablement pas affecté l'estimation du nombre total de cas.

**ii) La population étudiée est fermée :** Compte tenu de la population étudiée, ce phénomène est probablement marginal et n'a pas du affecter les résultats de façon majeure.

**iii) Tous les cas identifiés sont de vrais cas :** La même définition d'un cas de légionellose (section 3.1) a été utilisée dans les 3 sources. Les laboratoires ne devaient nous fournir que les informations sur les diagnostics positifs avec une pneumopathie. Mais, ne pouvant valider la présence d'une pneumopathie auprès des laboratoires, il est possible que certains laboratoires aient inclus quelques cas de fièvre Pontiac.

**iv) Tous les vrais cas communs et seulement les vrais cas communs sont identifiés :** l'absence d'identifiant unique rend l'identification des cas communs à plusieurs sources complexe et contraint à les rechercher avec des combinaisons de plusieurs critères. L'identification des faux positifs induit une sous-estimation et inversement pour les faux négatifs.

Dans notre étude, un code unique basé sur l'initiale du nom, les premières trois lettres du prénom, âge et sexe a été construit et les doublons ont été vérifiés par date de début de maladie et département de résidence. Même s'il ne s'agit pas d'un identifiant unique, le critère utilisé était suffisamment discriminant pour avoir peu de faux positifs et de faux négatifs.

**v) L'indépendance des sources :** avec les méthodes de Wittes pour évaluer une dépendance ainsi qu'avec les modèles log-linéaires, nous retrouvons une forte dépendance entre les sources de DO et CNR et DO et LAB. La dépendance DO et CNR était attendue puisqu'il existe une collaboration étroite entre le CNR et l'InVs qui gère le système DO. Le meilleur modèle log-linéaire retient les deux dépendances. Les estimations calculées à partir de ce modèle prennent en compte la dépendance entre ces sources.

**vi) L'homogénéité de capture de cas :** Aucun des modèles prenant en compte les variables d'hétérogénéité (incluant les modèles saturés) n'avaient une bonne adéquation ( $p > 0,05$ ) bien que les valeurs de BIC soient négatives. Une interaction d'ordre trois expliquerait la mauvaise adéquation des modèles incluant les variables d'hétérogénéité. Les modèles log-linéaires utilisés dans la méthode capture-recapture ne peuvent pas tester une interaction d'ordre 3. Dans ce cas, les modèles saturés n'auront pas une bonne adéquation car ils ne prennent en compte que des interactions d'ordre 2.

L'utilisation de la méthode capture-recapture en épidémiologie, du fait de ses conditions d'application, a conduit plusieurs auteurs à critiquer la méthode (33-35). La plus importante des critiques était que les modèles prenant en compte les interactions entre les sources ou les variables d'hétérogénéité ne sont pas suffisamment robustes (34,35). En réponse, Hook et Regal ont souligné que toutes les estimations doivent être présentées à travers plusieurs analyses de sensibilité : d'une part en utilisant la fusion de sources 2 à 2 et d'autre part en utilisant les modèles log-linéaire (36), ce que nous avons fait dans notre analyse.

### **Choix du modèle**

Pour l'estimation totale, le meilleur modèle montrait une dépendance entre la source Déclaration Obligatoire (D) et les sources CNR (C) et Laboratoire (L) respectivement. Ce modèle obéissait au principe de parcimonie et avait une bonne adéquation statistique (valeur de  $p > 0,05$  et valeurs AIC et BIC négatives).

Deux variables ont été introduites comme des variables d'hétérogénéité – Région (R) et Méthode Diagnostiquée (T). Le modèle saturé, prenant en compte les interactions d'ordre 2 et les deux variables d'hétérogénéité, avait une mauvaise adéquation ( $p < 0,05$ ), une AIC positif (20) et un BIC très négatif (-235). Ceci suggérait une interaction d'ordre 3 au niveau d'une ou plusieurs variables d'hétérogénéité ne pouvant être prise en compte.

Le modèle retenu qui incluait les variables d'hétérogénéité était DC,TC,TD,TL,RC,RD,RL,RT. Dans ce modèle la valeur de BIC était très négative (-247). Le choix de ce modèle obéissait au principe de parcimonie (étant plus simple que le modèle saturé). Cependant, ce modèle avait une mauvaise adéquation statistique avec une valeur de  $p < 0,05$  ( $p = 0,0000$ ) et une valeur de AIC positive (18). Ce modèle faisait apparaître une interaction entre les 2 variables Région et Méthode diagnostique alors que l'interaction DO et LAB disparaissait. Les interprétations de ces interactions sont présentées ci-dessous :

- **DO-CNR (DC)** - la notification par le CNR à l'InVS des diagnostics positifs de légionellose afin rechercher des cas non déclarés dans la DO est responsable de cette interaction.
- **Méthode Diagnostique-CNR (TC) ou DO (TD) ou LAB (TL)** - cette interaction est expliquée par le fait que l'exhaustivité dans chaque source était plus importante pour les cas diagnostiqués par culture que pour les cas diagnostiqués par les autres méthodes.
- **Région-CNR (RC)** - l'exhaustivité de la source CNR est meilleure dans la région Rhône-Alpes que dans les autres régions. Le fait que le CNR soit basé dans la région et les activités de sensibilisation du CNR expliqueraient cette interaction.
- **Région-DO (RD)** - l'exhaustivité de la source DO est meilleure dans la région «autres» que dans les autres régions. Cependant, cette interaction est difficile à apprécier du fait du choix nécessaire de diviser la France en 3 grandes régions artificielles.
- **Région-LAB (RL)** - l'exhaustivité de la source LAB est meilleure dans la région Ile de France que dans les autres régions. Cette interaction s'expliquerait d'une part par la présence d'un laboratoire spécialisé depuis de nombreuses années dans le diagnostic de la légionellose et d'autre part par l'existence d'un réseau de collaboration entre microbiologistes.
- **Région-Méthode Diagnostique (RT)** – cette interaction est probablement une conséquence des différences observées dans les méthodes diagnostiques dans les différentes régions (tableau 15).



# Conclusion

---

## 6. Conclusion

Il est important de disposer d'un système performant de surveillance de la légionellose afin de suivre l'évolution de la maladie et de détecter précocement des cas groupés. La méthode capture-recapture est une alternative à des études longues et coûteuses permettant une évaluation quantitative d'un système de surveillance. La répétition de ce type d'enquête dans le temps permet de comparer l'évolution de l'exhaustivité d'un système de surveillance et d'évaluer quantitativement par une approche avant-après l'impact de mesures de renforcement de la surveillance.

Dans le débat actuel sur les risques liés à la présence de *Legionella* dans les bâtiments publics ou privés, notre étude permet d'apprécier le poids réel de la ma-

ladie et illustre son impact socio-économique qui est en réalité bien supérieur aux seules données de la DO.

Malgré une amélioration de l'exhaustivité de la DO, celle-ci reste nettement insuffisante dans un but d'alerte et de suivi de tendances. De plus le CNR ne reçoit pas l'ensemble des souches isolées en France.

Actuellement, différentes actions sont envisagées (plaquette d'information des professionnels de santé, formation du CNR auprès des laboratoires...) afin d'améliorer la déclaration des cas, d'augmenter le nombre de laboratoires utilisant le test de détection de l'Ag urinaire et d'inciter à la recherche de la bactérie et de l'envoi des souches au CNR.



# Références

## 7. Références

1. Fraser DW, Tsai T, Orenstein W, et al. Legionnaires' disease: description of an epidemic of pneumonia. *N Engl J Med* 1977;297:1189-97
2. Edelstein PH. Legionnaires' disease. *Clin Infect Dis* 1993;16:741-9.
3. Stout JE, Yu VL. Legionellosis. *N Engl J Med* 1997;337:682-7.
4. Breiman RF, Fields BS, Sanden GN et al. Association of shower use with legionnaires'disease. Possible role of amoebae. *JAMA* 1990;263:2924-6.
5. Tobin JO, Beare J, Dunnill M et al. Legionnaires' disease in a transplant unit: isolation of the causative agent from shower baths. *Lancet* 1980;ii:118-21.
6. Decludt B, Guillotin , Van Gastel B, et al. Foyer épidémique de légionellose à Paris en juin 1998. *Eurosurveillance* 1999;4:115-8.
7. Cordes GC, Fraser DW, Skaliy P et al. Legionnaires'disease outbreak at an Atlanta, Georgia, country club: evidence for spread from an evaporative condenser. *Am J epidemiol* 1980;111:425-31.
8. Jernigan DB, Hofmann J, Certon MS et al. Outbreak of legionnaire's disease among cruise ship passengers exposed to a contaminated whirlpool spa. *Lancet* 1996;347:494-9.
9. Plouffe JF, File TM, Breiman RF et al. Reevaluation of the definition of Legionnaires' disease : use of the urinary antigen assay. *Clin. Infect. Dis.* 1995;20:1286-91.
10. Infuso A, Hubert B, Etienne J. La sous-déclaration de la légionellose en France : pour une surveillance plus active. *Eurosurveillance*1998;5:48-50.
11. Guide d'investigation d'un ou plusieurs cas de légionellose. *BEH* Mai 1997 N°20-22:83-104.
12. Cormack RM. The statistics of capture-recapture methods. *Oceanogr Mar Biol Ann Rev* 1968;6:455-506.
13. Laporte RE, Stull E, McCarty D. Monitoring the incidence of myocardial infarctions : applications of capture-mark-recapture technology. *Intern J Epid* 1992;21:258-263.
14. Hook EB, Albright SG, Cross PK. Use of Bernoulli Census and log-linear Methods for estimating the Prevalence of Spina Bifida in livebirths and the Completeness of vital Record reports in New York State. *Am J Epidemiol* 1980;112(6):750-8.
15. Bernillon P, Lievre L, Pillonel J, Laporte A, Costagliola D, Groupe d'épidémiologie clinique des CISIH. Estimation de la sous-déclaration des cas de SIDA en France par la méthode de capture-recapture. *Bull Epidémiol Heb* 1997;5:19-21.
16. Reintjes R, et al. Assessing the sensitivity of STD surveillance in The Netherlands: an application of the capture-recapture method. *Epidemiol Infect* 1999;122(1):97-102.
17. Hubert B, Desenclos JC. Evaluation de l'exhaustivité et de la représentativité d'un système de surveillance par la méthode de capture-recapture. Application à la surveillance des infections à méningocoque en France en 1989 et en 1990. *Rev Epidém et Santé Publ* 1993;41:241-9.
18. Wittes J, Sidel VW. A generalization of the simple capture-recapture model with applications to epidemiological research. *J. Chron Dis* 1968;21:287-301.
19. Sekar CC, Deming WE. On a method of estimating birth and death rates and the extent of registration. *American Statistical Association Journal* 1949;:101-15.
20. Chapman CJ. Some properties of the hypergeometric distribution with its application to zoological censuses. *U California Public Stat* 1951;1:131-160.
21. Hook EB, Regal RR. Effect in variation of probability of ascertainment by sources («Variable Catchability») upon «capture-recapture» estimates of prevalence. *Am J Epidemiol* 1993;137(10):1148-66.
22. Cormarck RM. Log-linears Models for Capture-Recapture. *Biometrics* 1989;45:395-413.
23. Bishop YMM, Fienberg SE, Holland PW. *Discrete Multivariate Analysis : Theory and Practice*. Cambridge : MIT press, 1975. pp 220-56.
24. Wittes JT, Colton T, Sidel VW. Capture-Recapture Methods for Assessing the Completeness of Case Ascertainment when using Multiple Information source. *J Chron Dis* 1974;27:25-36.
25. Hook EB, Regal RR Capture-recapture methods in epidemiology : methods and limitations. *Epidemiol reviews* 1995;17(2):243-64.
26. Drapper D. Assessment and propagation of model uncertainty. *J R Stat Soc [B]* 1995;57:45-70.
27. Campese C, Decludt B. Les cas de légionellose déclarés en 1998
28. Kazandjian D, Chiew R, Gilbert GL. Rapid diagnosis of *Legionella pneumophila* serogroup 1 infection with the Binax enzyme immunoassay urinary antigen test. *J Clin Microbiol* 1997;35:954-6.
29. Harrison T, Uldum S, Alexiou-Daniel S et al. A multicenter evaluation of the Biotest *legionella* urinary antigen EIA. *Clin Microbiol and Inf* 1998;4:359-64.
30. Hubert B, Decludt B, Etienne J, Jarraud S, Reyolle M, Duchon C, Hayon J, Hardy A. Cas groupés de légionellose à

- la suite d'un séjour en Turquie. BEH Septembre 1998 N°35:150-1.
31. Cas groupés de légionellose dans le 15ème arrondissement de Paris, août 1999. BEH 1999;N°41:173.
32. WHO, Weekly Epidemiological Record 1999;74:273-280. Legionnaires' disease in Europe, 1998.
33. Desenclos JC & Hubert B. Limitations to the universal use of capture-recapture methods. Int J Epid 1994;23:258-263.
34. Papoz L, Balkau B & Lellouch J. Case counting in epidemiology : limitations of methods based on multiple data sources. Int J Epid 1996;25:474-478.
35. McCormack RM. Problems with using capture-recapture in epidemiology : an example based on a measles epidemic. J Clin Dis 1999;52:909-914 & 929-933.
36. Hook EB & Regal RR. Recommendations for the presentation and evaluation of capture-recapture estimates in epidemiology. J Clin Dis 1999;52:917-926.

# Annexe 1

## Annexe 1

### FICHE 1 : Activités de diagnostic de légionellose en 1998

Laboratoire .....	
Adresse .....	
Ville .....	
Code postal .....	Code labo .....
Nom de la personne à contacter : .....	
Téléphone.....	Fax .....

#### Activités de diagnostic des légionelloses en 1998 (\* quel que soit le résultat, positif ou négatif)

**Si votre laboratoire n'a pas diagnostiqué de légionellose en 1998, remplissez uniquement cette fiche.**

Type d'analyse	Analyse réalisée dans votre laboratoire	Nombre total d'examens* réalisés dans votre laboratoire en 1998	Nombre total d'examens réalisés* dans un autre laboratoire en 1998	Nom de ce laboratoire
Nom de ce laboratoire				
Sérologie	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			
Culture	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			
Immunofluorescence directe	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			
Antigène soluble urinaire	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			
PCR	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>			

Si vous utilisez des tests de détection de l'antigène soluble urinaire dans votre laboratoire, depuis quand ?

.....  
 quel kit utilisez vous (Binax, Biotest, les deux) ? .....

En cas de problème, n'hésitez pas à contacter le Réseau National de Santé Publique/InVS  
 (Tony Nardone, Bénédicte Decludt -Tél. 01 41 79 67 20, Fax 01 41 79 67 69)

## FICHE 2 : Sérologies pour Legionella

Définition de cas : patient dont le premier sérum pour recherche d'anticorps anti-legionella a été reçu par le laboratoire en 1998 et ayant présenté un des résultats suivants :

- augmentation du titre d'anticorps (x4) avec un deuxième titre minimum de 128
- titre unique élevé  $\geq 256$

Laboratoire

Enquête sur les cas de légionellose diagnostiqués en 1998

Patient				1 <sup>er</sup> prélèvement				2 <sup>ème</sup> prélèvement			
Nom (3 premières lettres)	Prénom	Sexe (M/F)	Date de naissance ou Age	Date de prélèvement	Espèce	Sérogroupe	Titre	Date de prélèvement	Espèce	Sérogroupe	Titre
1	ARA	EXEMPLE	M	01/10/55	01/10/98	LP	4	01/11/98	LP	4	256
						LJD	16		LJD		32
						LP	1		LP	1	
						LP	1		LP	1	
						LP	1		LP	1	
						LP	1		LP	1	





# Annexe 2

## Annexe 2

### Taux de réponse des laboratoires par région

Région	Nombre des laboratoires	Nombre répondu	Taux réponse	Pourcentage contribution
Alsace	7	5	71,4%	1,7%
Aquitaine	19	13	68,4%	4,5%
Auvergne	10	5	50,0%	1,7%
Basse Normandie	11	8	72,7%	2,8%
Bourgogne	14	8	57,1%	2,8%
Bretagne	19	12	63,2%	4,2%
Centre	13	12	92,3%	4,2%
Champagne-Ardennes	9	9	100,0%	3,1%
Corse	3	1	33,3%	0,3%
Franche-Comté	10	8	80,0%	2,8%
Haute Normandie	9	6	66,7%	2,1%
Ile de France	94	61	64,8%	21,3%
Languedoc Roussillon	11	8	72,7%	2,8%
Limousin	5	3	60,0%	1,0%
Lorraine	20	16	80,0%	5,6%
Midi Pyrénées	19	14	73,7%	4,9%
Nord Pas de Calais	24	16	66,7%	5,6%
PACA	30	19	63,3%	6,6%
Pays Loire	18	16	88,9%	5,6%
Picardie	17	11	64,7%	3,8%
Poitou	12	10	83,3%	3,5%
Rhône-Alpes	39	27	69,2%	9,4%
France	413	288	69,7%	100

