



Conférence de consensus

**Prévention du risque aspergillaire chez les patients immunodéprimés
(Hématologie, Transplantation)**

21 mars 2000

Institut Pasteur - Paris

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

PARTENAIRES

Société Française d'Hématologie
Société Française de Greffe de Moelle
Société Française de Transplantation
Société Française de Mycologie
Société Française de Pathologie Infectieuse de Langue Française
Association Scientifique Pour l'Étude des Contaminants
Groupe de Recherche sur les Infections Fongiques
Société Française de Cancérologie

AVANT-PROPOS

Cette conférence a été organisée et s'est déroulée conformément aux règles méthodologiques préconisées par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES).
Les conclusions et recommandations présentées dans ce document ont été rédigées par le Jury de la conférence, en toute indépendance. Leur teneur n'engage en aucune manière la responsabilité de l'ANAES.

COMITÉ D'ORGANISATION

J. FABRY, Président : Santé Publique, LYON

MF. BLECH : Pharmacienne, VANDOEUVRE-LES-NANCY

F. CARPENTIER : Méthodologiste ANAES, PARIS

C. CORDONNIER, Hématologue, CRETEIL

B. DUPONT, Infectiologue, PARIS

A. DUROCHER : Méthodologiste ANAES, PARIS

D. FIERE : Hématologue, LYON

JP. GACHIE : Santé Publique, BORDEAUX

B. GRANDBASTIEN : Santé Publique, LILLE

R. HERBRECHT : Hématologue, STRASBOURG

B. LECLERCQ : Réanimateur, VILLEJUIF

M. LEPORRIER : Hématologiste, CAEN

JC. LUCET : Médecin Hygiéniste, PARIS

N. MILPIED : Hémobiologiste, NANTES

F. SQUINAZI : Biologiste, PARIS

E. THERVET : Néphrologue, PARIS

JURY

M. LEPORRIER, Président : Hématologiste, CAEN

F. BASTIDES : Infectiologue, TOURS

P. BOTTI : Pharmacien - Architecte, MARSEILLE

D. BOURDESSOULE : Hématologue, LIMOGES

I. CAUBARRERE : Pneumologue, SURESNES

JC. CETRE : Médecin Hygiéniste, LYON

L. CHICHE : Chirurgien Digestif, CAEN

JP. FERMAND : Immuno-Hématologue, PARIS

M. LABOPIN : Santé Publique, PARIS

P. LUTUN : Réanimateur Médical, STRASBOURG

JF. MAINGONNAT : Hygiéniste des procédés et des transformations,
VILLENEUVE D'ASCQ

JC. MEUNIER : Agronome, THIVERNAL GRIGNON

C. PRADIER : Santé Publique, NICE
P. REUSSER : Oncologie - Hématologie, PORRENTRUUY (Suisse)
E. SINGLAS : Pharmacien, PARIS
D. SOMMELET : Onco-Pédiatre, VANDOEUVRE-LES-NANCY

EXPERTS

S. BRETAGNE : Mycologue, CRETEIL
C. CORDONNIER : Hématologue, CRETEIL
M. CORNET : Infectiologue, PARIS
L. FLEURY : Pharmacien, PARIS
M. GARDEMBAS : Hématologue, ANGERS
R. GRILLOT : Mycologue, GRENOBLE
JP. GACHIE : Santé Publique, BORDEAUX
R. HERBRECHT : Hématologue, STRASBOURG
C. KREMBEL : Médecin Hygiéniste, VILLENEUVE D'ASCQ
G. LEVERGER : Onco-Hématologue, PARIS
O. LORTHOLARY : Infectiologue, BOBIGNY
F. MOUSNY : Ingénieur en Génie Climatique, VITRY-SUR-SEINE
N. NOLART : Mycologue, BRUXELLES
F. PARQUIN : Pneumologue, LE-PLESSIS-ROBINSON
JL. POIROT : Mycologue, PARIS
B. POTTECHER : Médecin Hygiéniste, STRASBOURG
P. RIBAUD : Hématologue, PARIS
F. SALIBA : Hépatologue, VILLEJUIF
V. SIBIRIL : Pédiopsychiatre, NANCY

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

F. BARRY : Hématologue, VANDOEUVRE-LES-NANCY
L. HOCQUELOUX : Infectiologue, PARIS
I. JAISSON-HOT : Santé Publique, LYON
A. THIEBAUT : Hématologue, LYON

L'organisation de cette conférence de consensus a été rendue possible grâce à l'aide apporté par :
Air Liquide Santé, Nexstar Paris, Jansen-Cilag, Pfizer Orsay, Wyeth-Lederlé

LES QUESTIONS POSÉES

QUESTION 1

EN HEMATOLOGIE ET TRANSPLANTATION, DANS QUELLES SITUATIONS LES PATIENTS SONT-ILS A RISQUE D'ASPERGILLOSE INVASIVE ?

QUESTION 2

QUELLES MESURES DE PREVENTION (PRIMAIRE ET SECONDAIRE) ONT FAIT PREUVE DE LEUR EFFICACITE, POUR QUELS PATIENTS ET DANS QUELLES CONDITIONS ?

QUESTION 3

QUELLES SURVEILLANCES DOIVENT ETRE MISES EN PLACE POUR ORIENTER LA PREVENTION ?

QUESTION 4

QUELLES SONT LES STRATEGIES DE PREVENTION ?

INTRODUCTION

La conférence de consensus tenue à l'Institut Pasteur le 21 mars 2000 s'est donnée pour but de définir les méthodes optimales et/ou reconnues pour prévenir le risque aspergillaire chez les patients les plus exposés à ce risque en pratique médicale (principalement hémopathies, greffes de cellules souches hématopoïétiques et transplantations d'organes). Les questions visaient à :

- Définir les principaux facteurs de risque, qu'ils soient liés à l'état des patients, à la nature des affections ou des traitements, aux facteurs d'environnement.
- Repérer les méthodes de prévention primaire et secondaire qui sont validées ou reconnues comme adaptées à chacun de ces groupes à risque.
- Suggérer les méthodes de surveillance épidémiologique qui permettent d'orienter la politique de prévention la plus adéquate dans chaque situation.
- Proposer des mesures de prévention générale constituant des recommandations pour les professionnels impliqués dans l'organisation et les modalités de fonctionnement des structures de prise en charge de ces patients ainsi que pour le choix des mesures à mettre en œuvre dans de tels cas.

Pour alimenter sa réflexion et les recommandations qui suivent, le jury s'est fondé sur les présentations de rapports d'experts et les débats qu'elles ont suscitées lors de la conférence du 21 Mars 2000, sur l'analyse de la littérature en tenant compte de la validité scientifique des documents disponibles, et sur l'expérience propre des membres du jury dans les domaines de leur compétence. En préambule aux réponses à chacune des questions posées, le jury estime crucial de souligner les difficultés d'interprétation des données de littérature en raison de critères épidémiologiques, cliniques, microbiologiques non homogènes. Le diagnostic d'aspergillose chez ces patients peut rester hésitant ou incertain. L'une des explications tient à la fragilité des patients, chez lesquels les procédures diagnostiques les mieux éprouvées ne peuvent être mises en œuvre sans difficulté. Ces investigations ne sont souvent démonstratives qu'à un stade tardif de l'infection, quand le traitement n'a guère de chance d'éviter une évolution fatale. Ce dernier est en pratique souvent entrepris empiriquement sur des critères de présomption clinique, radiologique et biologique. Pour cette raison, la fiabilité du recueil des cas d'aspergillose colligés dans les publications peut être équivoque.

De même, des incertitudes obscurcissent les études épidémiologiques : l'origine communautaire ou nosocomiale de la contamination est très difficile à préciser malgré les méthodes de typage moléculaire des souches.

En raison de la gravité extrême de l'aspergillose invasive (mortalité des cas déclarés comprise entre 60 et 90 % selon les séries) et de la faible efficacité des traitements actuels, il est évident que le risque aspergillaire doit être évalué et géré en amont de cette complication.

Les questions posées, les réponses et recommandations s'adressent exclusivement à la prévention du risque aspergillaire et ne prennent pas en compte d'autres risques infectieux même si leur coexistence fréquente peut induire des attitudes de prévention communes.

QUESTION 1 - DANS QUELLES SITUATIONS LES PATIENTS SONT-ILS A RISQUE D'ASPERGILLOSE INVASIVE ?

1.1. - DIFFICULTES TERMINOLOGIQUES

La pratique clinique montre qu'il est difficile d'asseoir avec certitude le diagnostic d'aspergillose invasive. Le niveau de preuve diagnostique exigé à l'inclusion des malades dans les études est variable, aboutissant d'une part à des terminologies multiples (aspergillose invasive documentée, présumée, présomptive, suspectée..) et surtout à une difficulté d'interprétation des résultats. Des définitions élaborées par deux groupes internationaux (Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'EORTC et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Mycosis Study Group) stratifiées en fonction du degré de certitude diagnostique seront prochainement publiées. Il s'agit de propositions concernant l'ensemble des infections fongiques, qu'il conviendra d'adapter à *Aspergillus*.

Trois catégories ont été proposées :

- aspergillose invasive **prouvée** sur l'existence d'un critère histologique (présence de champignons filamenteux au sein d'une lésion tissulaire) et l'identification du champignon en culture ;
- aspergillose invasive **probable** : terrain à risque **et** un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (par exemple infiltrat pulmonaire avec présence d'un halo, d'un croissant gazeux ou d'une cavité au sein d'une condensation), **ou** deux mineurs (par exemple symptômes d'infection respiratoire basse : toux, douleur thoracique, dyspnée, hémoptysie, frottement pleural, infiltrat radiologique non inclus dans les critères majeurs), **et** un critère microbiologique ;
- aspergillose invasive **possible** : terrain à risque **et** un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (ou deux mineurs) **ou** un critère microbiologique.

1.2. - FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque de survenue d'une aspergillose invasive sont liés à l'état d'immunodéficience de l'hôte et à des facteurs exogènes liés à l'environnement.

Les moyens de défense anti-aspergillaire sont imparfaitement connus. Quatre ont été clairement identifiés : la barrière muco-ciliaire, les macrophages alvéolaires, les polynucléaires neutrophiles, des cytokines TH1 dépendantes. L'altération d'un ou plusieurs de ces moyens de défense est pratiquement toujours une condition préalable au développement d'une aspergillose invasive.

Les modifications d'environnement majorant le risque aspergillaire sont surtout les travaux portant sur le gros œuvre des bâtiments. Ils sont exposés dans la question n° 4 . Des facteurs climatiques saisonniers (période hivernale, estivale) pourraient influencer sur l'aérocontamination par *Aspergillus*.

1.3. - EN PRATIQUE HEMATOLOGIQUE

En pratique hématologique, l'aspergillose constitue 30 à 50% des mycoses invasives, et une importante cause de mortalité d'origine infectieuse.

1.3.1. - Morbidité

La fréquence de cette complication dépend de la maladie hématologique, de son stade évolutif et de la nature des traitements : elle va de 0.5 à 25–30% des cas dans les séries publiées. Ceci s'explique par le décalage de ces études dans le temps, l'inhomogénéité des explorations et des critères exigés pour le diagnostic (prise en compte seulement de cas d'aspergillose invasive

prouvés, ou inclusion de cas probables), des traitements reçus et du type d'environnement. Toutes les tranches d'âge y sont exposées avec des particularités propres à l'enfant, tenant à la nature du facteur de risque (déficits immunitaires congénitaux), ou à l'expression de la maladie (fréquence plus élevée des localisations sinusiennes et cutanées à côté des atteintes pulmonaires classiques).

En dehors des procédures de greffe, la morbidité est plus élevée dans les hémopathies malignes aiguës (2 à 5 %). Le risque paraît augmenter avec la répétition des aplasies thérapeutiques, notamment en cas de rechute. La morbidité est plus faible dans les hémopathies malignes chroniques et les lymphomes. Il s'agit de cas isolés, chez des patients en phase terminale de leur maladie, et/ou ayant reçu des traitements connus comme particulièrement immunosuppresseurs (par exemple les analogues puriniques). Les cas groupés, témoignant d'une augmentation du "risque de fond" aspergillaire, les véritables épidémies, touchant plus de 3 à 4 patients sont exceptionnelles, mais demeurent possibles. Parmi les maladies hématologiques non malignes, le risque d'aspergillose est important en cas d'aplasie médullaire sévère (5-10 %). Il en est de même dans certains déficits immunitaires congénitaux (déficits combinés sévères) et surtout chez les enfants atteints de granulomatose septique.

Après greffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque publié dépend du type de greffe : il est théoriquement de 5 à 10% en cas d'allogreffe et de 0.5 à 2 % d'autogreffe.

La mortalité des cas déclarés est considérable, de 50 à 90 % selon la nature de la maladie associée ou des facteurs iatrogéniques, parfois cumulés.

1.3.2. - Facteurs de risque identifiés

Ne sont envisagés ici que les facteurs de risque liés à "l'hôte". Le rôle de l'environnement est développé dans la question n° 4.

Cinq facteurs de risque ressortent de l'analyse de la littérature comme clairement identifiés. Chacun d'entre eux induit une augmentation du risque potentiel, qu'il est difficile d'évaluer avec précision. Le risque aspergillaire augmente encore plus clairement lorsque plusieurs de ces facteurs se cumulent.

1.3.2.1. - Neutropénie

C'est un facteur de risque majeur. Entrent en ligne de compte son **degré** et sa **durée** : le risque aspergillaire augmente si le taux des polynucléaires neutrophiles est inférieur à 500/mm³ pendant une période supérieure ou égale à 2 semaines ou en cas de neutropénie inférieure à 100/mm³ quelle qu'en soit la durée.

Ces conditions sont constamment observées dans les cas d'aplasie médullaire sévère, lors du traitement d'induction d'une leucémie aiguë myéloblastique, du conditionnement pour allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, à un moindre degré lors du traitement d'induction d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Dans cette dernière situation, le risque aspergillaire estimé à 1-5% lorsque le greffon était constitué de cellules médullaires, est actuellement très faible depuis que l'on utilise comme greffon des cellules souches mobilisées dans le sang : la durée de la neutropénie avec ce procédé est en règle inférieure à 15 jours. D'autres hémopathies peuvent comporter des phases évolutives exposant au risque aspergillaire (principalement leucémie myéloïde en acutisation, myélodysplasies, toute hémopathie maligne à un stade évolué).

On peut en rapprocher les situations de déficits fonctionnels des neutrophiles et/ou des macrophages (dont la granulomatose septique infantile).

1.3.2.2. - Corticothérapie

A posologie élevée et prolongée, c'est un facteur favorisant reconnu, malgré des controverses sur la valeur seuil de la dose quotidienne et de la durée : le seuil d'augmentation du risque généralement admis est de 1mg/kg/jour de méthyl prednisolone ou de prednisone pendant une à trois semaines.

1.3.2.3. - Colonisation des voies aériennes supérieures et/ou inférieures par *Aspergillus*

Elle est hautement prédictive (60 à 90%) d'une aspergillose invasive lors d'un épisode ultérieur de neutropénie sévère et/ou prolongée.

1.3.2.4. - Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

C'est une situation particulière par le cumul des facteurs de risque, dont rend compte la morbidité aspergillaire majeure chez ces patients. La morbidité de l'aspergillose invasive est particulièrement élevée lors de deux périodes.

Le risque initial (dans les 40 premiers jours) est lié surtout à la neutropénie sévère, peut-être aux effets du conditionnement radiothérapeutique sur les macrophages alvéolaires, et au déficit immunitaire cellulaire T dont la reconstitution ne se manifeste que postérieurement à ce délai, surtout si une réaction aiguë du greffon contre l'hôte exige de renforcer le traitement immunodépresseur. L'isolement des patients en atmosphère protégée est en général maintenue pendant la phase de risque maximal, c'est à dire jusqu'à la reconstitution granulocytaire, éventuellement au delà en cas de réaction de greffon contre l'hôte sévère. Le risque inhérent à cette phase ne disparaît pas pour autant, lorsque les patients sortent de cet environnement protégé. L'aspergillose invasive est dans plus de 50% des cas une infection tardive, survenant de 60 à plus de 100 jours après la greffe chez des patients non neutropéniques. Les facteurs de risque identifiés sont au nombre de trois :

- la réaction du greffon contre l'hôte, dont le traitement curatif (corticoïdes) a un rôle aggravant ;
- le type de greffe : une allogreffe de moelle phéno-identique (donneur et receveur appariés mais non apparentés) ou une greffe partiellement incompatible sont plus à risque qu'une greffe géno-identique (donneur et receveur appariés et apparentés) ;
- l'interruption des mesures de protection (chambre à air traité, voir plus loin).

Interviennent aussi comme facteurs favorisants sans qu'il soit possible de leur donner une valeur formelle le type de maladie en traitement (maligne ou non), la notion de rechute(s), la situation de deuxième greffe, la séropositivité vis à vis du cytomégalovirus, l'utilisation d'une irradiation corporelle totale pour le conditionnement.

1.3.2.5. - Antécédent d'aspergillose invasive antérieure

Il expose à un risque de rechute supérieur à 50%, en cas de neutropénie ultérieure, malgré une chimioprophylaxie secondaire (voir question n° 2).

1.3.2.6. - Ont peut-être un rôle favorisant une porte d'entrée cutanée (cathéter intra cave), des lésions muqueuses induites par la chimiothérapie, un diabète secondaire à la corticothérapie et/ou à l'asparaginase mais la place de ces facteurs est difficile à préciser car ils se cumulent généralement aux facteurs de risque précédents.

1.3.2.7. - Les déficits immunitaires cellulaires sévères (congénitaux ou acquis) s'inscrivent logiquement dans la catégorie des situations à risque mais les données de littérature sont trop éparses pour situer le niveau exact de la morbidité aspergillaire.

1.4. - EN TRANSPLANTATION D'ORGANE

1.4.1. - Morbidité

Le nombre annuel d'organes transplantés était de 3107 en France en 1998 (Établissement Français des Greffes). On observe depuis vingt ans une diminution de la morbidité de l'aspergillose invasive dans les suites des transplantations d'organes. On invoque l'optimisation des indications et des techniques chirurgicales, des modalités de l'immunodépression, des tests diagnostiques, et des mesures préventives. Les données de morbidité et de mortalité ne peuvent donc être détachées de leur contexte chronologique (tableau n° 1).

1.4.2. - Facteurs de risque identifiés

Le risque aspergillaire est lié aux particularités de l'organe transplanté, aux modalités du traitement immunodépresseur, et à des facteurs d'environnement (question n° 4).

1.4.2.1. - Type d'organe transplanté

Les données sont d'interprétation difficile du fait de la longue période étudiée (1966 – 1997) impliquant des critères diagnostiques et des traitements différents.

Tableau n° 1. Morbidité et mortalité de l'aspergillose invasive en transplantation d'organe. Résultats d'une compilation de littérature (d'après Paterson, 1999).

	Morbidité	Mortalité des cas déclarés.
Transplantation pulmonaire	8.4 %	74 %
Transplantation cardiaque	6.2 %	78 %
Transplantation hépatique	1.7 %	87 %
Transplantation pancréatique	1.3 %	100 %
Transplantation rénale	0.7 %	75 %

En transplantation hépatique sont reconnus comme facteur de risque : les hépatites fulminantes et sub-fulminantes, des suites opératoires compliquées (dysfonction du greffon, sepsis, insuffisance rénale aiguë traitée par hémodialyse, thrombopénie, transfusions multiples, réinterventions) et les retransplantations.

En transplantation pulmonaire, l'infection à CMV et une colonisation post opératoire précoce sont généralement retenus comme facteurs de risque.

1.4.2.2. - Traitement immunosuppresseur

Ce traitement repose sur des molécules dont le mode d'action est encore incomplètement élucidé, et qui induisent un déficit immunitaire fonctionnel, mais pas ou peu de neutropénie. L'intensité de l'immunodépression induite majore le risque aspergillaire. Celui-ci est maximal lors des 3 à 6 premiers mois post-greffe et lors des crises ultérieures de rejet. Parmi les médicaments utilisés se détache principalement le rôle favorisant de la corticothérapie.

- La corticothérapie, lorsqu'elle est administrée à une posologie supérieure à 1.25mg/kg/j de prednisone ou méthylprednisolone, est reconnue comme facteur favorisant par la plupart. La durée n'est pas précisée. Les posologies utilisées avant 1980 induisaient donc un risque reconnu. Le meilleur contrôle du rejet de greffe lié à l'introduction de nouvelles molécules (ciclosporine, tacrolimus) a permis de diminuer les doses quotidiennes de stéroïdes et la

fréquence des bolus comme traitement des rejets. La réduction de la morbidité de l'aspergillose invasive semble suivre cette évolution.

- La ciclosporine, le tacrolimus n'apparaissent pas constituer un facteur de risque propre. Le risque d'aspergillose invasive a diminué en transplantation rénale et cardiaque depuis l'utilisation de ces molécules.
- Les anticorps mono ou polyclonaux ont des indications actuellement limitées ne permettant pas d'étudier spécifiquement le niveau du risque aspergillaire qui leur est imputable.

Le risque aspergillaire lié au traitement des lymphomes post greffe n'a pas été évalué.

1.5 - CONCLUSIONS

1.5.1. - En hématologie

Tout type d'affection comportant une neutropénie sévère et/ou prolongée et exposant à un déficit immunitaire induit un risque potentiel mortel d'aspergillose invasive.

En l'absence d'un système de score des facteurs de risque, on peut théoriquement qualifier de situations à **très haut risque** tout type d'affection traitée par allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (mais la place future de conditionnements atténués peut modifier ce risque).

En dehors de la situation d'allogreffe, sont exposées à un risque propre d'importance inégale les leucémies aiguës myéloblastiques en traitement de première ligne ou de rechute (s), les aplasies médullaires sévères, les rechutes d'hémopathies et lymphomes requérant une chimiothérapie et corticothérapie à forte posologie, les déficits immunitaires combinés sévères.

Cependant, il convient de ne pas méconnaître un **risque potentiel** au cours du traitement d'induction et de consolidation des leucémies aiguës lymphoblastiques, des myélomes et après auto greffe de cellules souches hématopoïétiques.

1.5.2. - En transplantation d'organe

Le risque concerne principalement les retransplantations précoces, les patients soumis à des traitements corticoïdes à posologie forte et prolongée justifiés par le grade élevé et la fréquence des rejets, les suites post transplantation compliquées (réinterventions, infections bactériennes et virales multiples, insuffisance rénale aiguë).

En tout état de cause, le risque aspergillaire ne peut être évalué que cas par cas, par le(s) praticien(s) en charge du patient, seul(s) fondé(s) à décider des conditions d'hospitalisation et de prise en charge les mieux adaptées à sa prévention.

QUESTION 2. - QUELLES MESURES DE PREVENTION (PRIMAIRE ET SECONDAIRE) ONT FAIT PREUVE DE LEUR EFFICACITE, POUR QUELS PATIENTS ET DANS QUELLES CONDITIONS ?

La prévention du risque aspergillaire repose sur trois mesures d'efficacité inégale : maintien des patients à risque dans un environnement protégé par le traitement de l'air et la décontamination des surfaces (isolement protecteur), prévention de la colonisation potentielle par *Aspergillus* à l'aide de fongostatiques, amélioration des moyens de défense de l'hôte (cytokines, transfusions granulocytaires).

2.1. - ENVIRONNEMENT PROTEGE

La contamination est principalement, mais non exclusivement aéroportée. L'entrée des personnels, des équipements et des matériels de soins sont autant de vecteurs de contamination. Le risque global encouru peut être considéré comme la somme des risques inhérents à chacune de ces sources. Il ne peut être abaissé efficacement que par une action simultanée sur tous ces facteurs.

2.1.1. - Traitement de l'air

Les techniques utilisées sont celles des **salles propres** qui ont fait leurs preuves dans l'industrie, dans lesquelles divers paramètres d'ambiance sont connus et maîtrisés. La réduction de l'aérobiocontamination aspergillaire repose sur l'association de trois procédés : insuffler un air dépourvu d'*Aspergillus* grâce à une **filtration** efficace ; empêcher la pénétration des spores aspergillaires à l'intérieur de la chambre grâce à la **surpression** ; épurer rapidement l'air pollué à l'intérieur du local par un **taux de renouvellement** élevé.

Tableau n° 2 : caractéristiques physiques des spores d'*Aspergillus*.

Domaine Physique	Diamètre moyen	Temps de chute de 1m	Concentration Dans l'air extérieur	Longévité dans l'atmosphère
Continu (mécanique newtonienne)	3-4 µm	5h	1-20 spores/m ³	Temporaire

2.1.1.1. - Filtration

Elle permet d'épurer l'air extérieur distribué dans les locaux et comporte au moins quatre étages de filtres d'efficacité croissante :

- 1 préfiltre ;
- 1 filtre en amont de la centrale de traitement d'air ;
- 1 filtre en aval ;
- 1 filtre au niveau du point de distribution de l'air (filtre HEPA < 0,3 µ).

2.1.1.2. - Surpression.

Une surpression d'au moins 15 Pascals par rapport aux locaux adjacents est nécessaire. Elle assure la protection des locaux vis à vis des contaminants particuliers extérieurs.

2.1.1.3. - Taux de renouvellement d'air

Il correspond au volume d'air introduit dans le local par heure, ramené au volume du local. Il doit répondre à l'objectif "zéro *Aspergillus*". Le débit minimal est de 20 volumes/heure, et plus selon la fréquence des mouvements d'entrée et sortie de personnels.

2.1.1.4. - Flux d'air

Il peut être turbulent ou laminaire (unidirectionnel).

Recommandations

Utiliser un système équipé de quatre étages de filtres avec des filtres terminaux HEPA (EU11 classif. Eurovent 4/4) associés à une ventilation à haut taux de renouvellement et de brassage (minimum 20 volumes/heure), avec mise en surpression des locaux ($\Delta P=15\text{Pa}$), réaliser des réseaux de gaines les plus courts et les plus simples possibles.

2.1.2 - Architecture et organisation des locaux

Un système de traitement d'air efficace implique des mesures spécifiques d'organisation spatiale et fonctionnelle des locaux et de qualité des matériaux de revêtement.

2.1.2.1. - Sas

Il est utile d'interposer entre le service ou l'unité dont dépendent les chambres à protéger et l'extérieur un sas d'entrée en dépression par rapport au service et en surpression par rapport à l'extérieur, dont les dimensions sont suffisantes pour le passage d'un lit sans ouverture simultanée des portes. L'intérêt de ce sas est de prévenir la pénétration d'air extérieur et de constituer une barrière psychologique visant à limiter les mouvements de va et vient des personnes.

Le secteur protégé doit être organisé en sous-unités qui possèdent chacune un traitement d'air indépendant, où l'air traité ne doit pas être limité aux chambres de malade mais doit s'étendre aux locaux de soins et annexes. Ces dispositions permettent de maintenir le fonctionnement du service en cas d'opérations de maintenance ou de défaillance d'une des sous unités.

2.1.2.2. - Chambre

Elle doit être individuelle, isolée des locaux de soins par un sas, avec un gradient de pression croissante entre local de soins, sas et chambre. Ce sas doit être équipé pour permettre le lavage des mains et l'habillement spécifique du personnel et des visiteurs.

2.1.2.3. - Matériaux de revêtement

Ils doivent être lisses, imputrescibles, uniformes, lessivables, inertes, résistants aux agents chimiques, présenter une résistance élevée aux chocs et aux charges roulantes. Les matériaux de revêtement préconisés sont la résine, le carrelage vitrifié ou les sols PVC en lés soudés à chaud, la peinture murale lessivable. Les revêtements muraux en fibres de verre et les faux plafonds démontables sont proscrits. La maintenance est très importante (cf. question 3).

2.1.2.4. - Équipements

Ceux occupant les chambres doivent être réduits au strict indispensable, facilement lavables et désinfectables, et démontables si possible.

2.1.3. - Bionettoyage

Il répond à des protocoles écrits et validés :

- port d'une charlotte, d'un masque, d'une casaque, de couvre-chaussures et de gants pour toute personne pénétrant à l'intérieur de l'enceinte de protection ;
- ménage 2 à 3 fois par jour en présence du patient ;
- le linge sale, les objets souillés sont évacués par un sas spécial, et le « propre » ne croise jamais le « sale ».
- ménage complet après la sortie du patient : lit refait totalement ; nettoyage des équipements et des surfaces avec des chiffonnettes stériles et un détergent désinfectant à un dosage capable de détruire *Aspergillus* (généralement 2 fois le dosage habituel).

2.1.4. - Mise en isolement protecteur: modalités pratiques

Parallèlement aux effets du traitement de l'air et du bionettoyage, l'isolement protecteur permet de réduire l'exposition des patients aux spores d'*Aspergillus*. Ses modalités répondent à l'appréciation du niveau de risque, et comportent des mesures générales adaptées.

2.1.4.1. - Isolement en chambre à un seul lit, portes et fenêtres fermées étanches

- Le patient n'apporte avec lui que des objets neufs et décontaminés. Le linge (slip, pyjama/chemise de nuit) doit être stérilisable.
- Les plantes vertes ou fleurs coupées sont interdites dans la chambre du patient, dans le sas et la salle d'infirmier de l'unité.
- Les aliments ou aromates susceptibles d'être contaminés par des spores aspergillaires (thé, poivre, potages lyophilisés, fruits notamment kiwis) sont interdits. Aucune nourriture ne séjourne dans la chambre du malade en dehors de la distribution des repas.
- Les visites doivent être restreintes en nombre et soumises au port d'un masque d'une casaque, de couvre-chaussures avec lavage et désinfection des mains.
- Les soins infirmiers sont regroupés autant que possible pour limiter le nombre d'entrées.
- Ces mesures d'isolement doivent être expliquées au malade et à sa famille.

2.1.4.2. - Enceinte à flux laminaire

- Seuls les soins corporels ou directement liés au cathéter central justifient l'entrée de l'infirmier sous le flux (casaque, masque, charlotte, sur-chaussures, gants stériles, lavage-désinfection des mains). Le changement de perfusion et de tubulure se fait à l'extérieur du flux.
- Les visites restent à l'extérieur du dais.
- Un soutien psychologique doit pouvoir être proposé et mis en place en cas de besoin, en particulier si l'isolement est long.
- La sortie transitoire du patient du flux (examen) ne peut être envisagée qu'après avoir évalué le rapport bénéfice/risque. Il doit être protégé pendant cette sortie par un masque à haute efficacité, une charlotte, une casaque, des couvre-chaussures. Le trajet doit éviter les zones particulièrement à risque (zone de travaux). Les vêtements doivent être changés à son retour avant d'entrer sous le flux laminaire.

2.1.5. - Recommandations

L'isolement protecteur doit être adapté au niveau du risque. L'impact de l'isolement protecteur sur la morbidité aspergillaire est clair, mais les données de littérature sont trop imprécises pour définir avec rigueur le type d'isolement et de renouvellement d'air optimal pour chaque niveau de risque.

En se basant sur les études publiées qui ont au mieux une force de recommandation de niveau C et sur l'opinion d'experts, les patients considérés comme étant à très haut risque devraient bénéficier d'un isolement protecteur dans une chambre équipée d'un haut renouvellement d'air avec filtre HEPA, surpression et sas.

2.2. - CHIMIOPROPHYLAXIE

Les qualités d'un médicament anti-aspergillaire idéal (efficacité prouvée, bonne tolérance, posologie bien définie, facilité d'administration, faible risque d'interactions avec les traitements associés, immunosuppresseurs ou autres, bon rapport coût/bénéfice) ne sont réunies par aucun des médicaments actuellement commercialisés.

2.2.1 - Chimio prophylaxie primaire

La première étape de l'aspergillose invasive étant, le plus souvent, l'inhalation de spores par les voies aériennes supérieures et la dissémination systémique se faisant à partir d'un foyer d'infection pulmonaire, il est logique et séduisant d'essayer de réduire ce risque par un traitement local. Les médicaments utilisés dans la décontamination intestinale n'ont aucun intérêt ni efficacité dans la prévention de l'aspergillose invasive .

2.2.1.1. - Inhalations d'amphotéricine B

Dans des modèles d'aspergilloses pulmonaires chez le rat, des aérosols d'amphotéricine B se sont montrés efficaces.

En clinique humaine, les résultats de plusieurs études non comparatives sont contradictoires et l'interprétation est difficile en raison de la diversité des méthodologies et des définitions, ainsi que des différences de posologie (10 à 40 mg/jour en 2 ou 3 administrations).

Trois études randomisées récentes menées chez des patients neutropéniques montrent qu'une chimio prophylaxie primaire par l'amphotéricine B inhalée ne procure aucune protection. La tolérance de cette voie d'administration était médiocre, les arrêts de traitement fréquents, et le passage à l'amphotéricine B intraveineuse souvent nécessaire en raison de symptômes évocateurs d'un échec des mesures de prévention. De même, l'intérêt de l'amphotéricine B par inhalation chez des patients immunodéprimés hospitalisés dans des chambres dépourvues de filtre HEPA, ou lors de périodes d'exposition plus importantes à l'*Aspergillus* tels que des travaux, n'est fondé sur aucune donnée.

En l'absence d'études contrôlées bien conduites, portant sur un nombre suffisant de patients, démontrant l'efficacité de l'amphotéricine B inhalée et la posologie optimale, il est impossible de recommander cette pratique.

Des données animales plus récentes suggèrent que les formes lipidiques et liposomales d'amphotéricine B sont plus efficaces que l'amphotéricine B conventionnelle, probablement en raison de concentrations pulmonaires plus élevées et plus persistantes. Ces premières données méritent d'être confirmées chez l'homme.

2.2.1.2. - Amphotéricine B intraveineuse

L'utilisation prophylactique de l'amphotéricine B conventionnelle à dose curative n'est pas envisageable en routine en raison de sa néphrotoxicité. Les études en prophylaxie ont été faites avec des posologies de 0,10 à 0,25 mg/kg/jour d'amphotéricine B conventionnelle.

Les résultats sont difficiles à interpréter en l'absence de groupes contrôles autres qu'historiques, du fait des petits effectifs et de la faible incidence des cas d'aspergillose invasive. En outre, les durées de traitement ne sont pas standardisées.

La forme liposomale d'amphotéricine B a fait l'objet de 4 études randomisées (greffes de moelle et transplantation hépatique). Les résultats sont contradictoires, peu probants et la posologie mal définie. Cette forme liposomale d'amphotéricine B, par ailleurs de coût très élevé, ne peut donc être actuellement recommandée à titre prophylactique.

2.2.1.3. - Itraconazole

Parmi les dérivés azolés, seul l'itraconazole, actif sur *Aspergillus*, a fait l'objet d'études dans cette indication.

Les résultats de plusieurs essais non randomisés sont en faveur de l'itraconazole en prophylaxie primaire de l'aspergillose invasive mais leur méthodologie incite à une interprétation prudente des résultats. Les résultats de 3 études randomisées ne permettent pas de conclure à une efficacité prophylactique de l'itraconazole chez des patients neutropéniques. Plusieurs auteurs soulignent la nécessité d'adapter individuellement la posologie de façon à obtenir des concentrations plasmatiques résiduelles supérieures à 250 ng/ml. La forme solution de l'itraconazole semble plus intéressante que la forme gélule en raison d'une biodisponibilité plus élevée et moins erratique, ainsi que d'une prise plus aisée.

2.2.1.4. - Chimio prophylaxie primaire : méta-analyse

Une méta-analyse des résultats obtenus par 24 études incluant 2758 patients neutropéniques ayant reçu une chimio prophylaxie anti-aspergillaire à base d'amphotéricine B conventionnelle ou liposomale ou de dérivés azolés dont l'itraconazole, ne démontre aucun bénéfice de la chimio prophylaxie primaire.

2.2.2 - Chimio prophylaxie secondaire

Les patients ayant développé une aspergillose invasive sont à haut risque de rechute lors d'une nouvelle phase de neutropénie profonde ou lors d'un deuxième épisode d'immunodépression. Il est admis que de tels patients doivent recevoir, après une éventuelle chirurgie d'exérèse, une chimio prophylaxie secondaire. Une analyse rétrospective récente portant sur 48 patients a montré une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients ayant reçu une chimio prophylaxie secondaire, les modalités de celle-ci n'étant pas imposées a priori. Il est donc actuellement impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace.

2.2.3. - Recommandations

La chimio prophylaxie primaire de l'aspergillose n'a pas fait l'objet de grands essais comparatifs randomisés avec des conclusions indiscutables. Les recommandations reposent sur des essais souvent non comparatifs avec groupes contrôles historiques réalisés sur un petit nombre de patients. Il est actuellement impossible de recommander une chimio prophylaxie primaire de l'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques, ou en situation de greffe de moelle ou de transplantation d'organe.

Il y a un consensus pour effectuer une chimio prophylaxie secondaire mais ses modalités optimales restent à définir.

2.3. - FACTEURS DE CROISSANCE ET TRANSFUSIONS

2.3.1. - Facteurs de croissance

Les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF, M-CSF, IL3 et Interféron γ) sont susceptibles de moduler le niveau des défenses anti-aspergillaires selon plusieurs mécanismes, isolés ou combinés, qui dépendent de la nature du facteur de croissance, de la dose administrée et du contexte clinique ou expérimental dans lequel ils sont utilisés : stimulation de la production, de la mobilisation, des fonctions de phagocytose et de réponse oxydative des neutrophiles et des monocytes-macrophages. Ces propriétés expliquent l'augmentation des fonctions bactéricides et fongicides, décelables *in vitro* et dans des modèles expérimentaux d'aspergillose murines qui soulignent le rôle primordial des monocytes-macrophages comme ligne de défense contre l'aspergillose invasive. L'extrapolation à l'infection humaine est tentante mais hasardeuse.

Des essais contrôlés menés au cours de neutropénies chimio-induites montrent que le G-CSF et le GM-CSF réduisent la durée médiane des neutropénies, le nombre de patients présentant au moins un épisode fébrile, le nombre de jours d'hospitalisation et le nombre d'épisodes infectieux, en particulier bactériens. Cependant, aucune étude ne démontre d'effet significatif sur la survie des patients. Ces essais n'autorisent en outre aucune conclusion sur une diminution du risque d'infection aspergillaire : ils ont été menés dans des contextes cliniques où la fréquence de l'aspergillose est faible, et ne s'attachaient pas à recueillir spécifiquement la fréquence de cette complication. Il serait donc plus juste de considérer que l'intérêt des facteurs de croissance dans la prévention du risque aspergillaire n'a pas été spécifiquement étudiée.

En l'état actuel des connaissances, l'utilisation des facteurs de croissance hématopoïétiques n'a pas sa place dans la prévention de l'aspergillose invasive. Cependant, il existe des arguments expérimentaux pour justifier de nouveaux essais chez des patients neutropéniques ou immunodéprimés non neutropéniques (réaction chronique du greffon contre l'hôte), en particulier avec le GM-CSF qui, par ses effets sur les lignées granulocytaires et macrophages, a les caractéristiques potentielles les plus intéressantes.

2.3.2. - Transfusions de granulocytes

Pour l'essentiel, les données de la littérature sont anciennes (cinq essais contrôlés antérieurs à 1981). L'efficacité préventive ou curative des transfusions de granulocytes concerne surtout les infections bactériennes. Elle paraît étroitement dépendante du nombre de granulocytes transfusés quotidiennement. En ce qui concerne la prévention du risque aspergillaire, les mêmes réserves que celles émises pour les facteurs de croissance peuvent être formulées, à savoir une morbidité aspergillaire faible, quel que soit le bras avec ou sans transfusion, interdisant toute exploitation des résultats. Ces études ont par ailleurs montré une augmentation de l'infection à cytomégalovirus liée aux transfusions de granulocytes et ont donc été interrompues. De même, des accidents pulmonaires mortels inexplicables ont été observés chez des patients recevant simultanément des transfusions de leucocytes et de l'amphotéricine B par voie veineuse.

Les nouvelles méthodes de recueil des granuleux sous facteurs de croissance fournissant des quantités 8 à 10 fois supérieures, l'utilisation de donneurs CMV négatifs, permettraient de reprendre dans de meilleures conditions l'évaluation de ce mode de prévention.

2.3.3. - Recommandations

Aucun élément de la littérature ne permet actuellement de recommander l'utilisation de transfusions de granulocytes dans la prophylaxie de l'aspergillose invasive.

QUESTION 3. - QUELLES SURVEILLANCES DOIVENT ETRE MISES EN PLACE POUR ORIENTER LA PREVENTION ?

En raison de l'extrême gravité de l'aspergillose invasive et du nombre croissant de malades exposés à ce risque, une surveillance destinée à prévenir les risques de contamination aspergillaire est une nécessité. Cette surveillance repose sur le contrôle de l'environnement fongique et l'épidémiologie.

Ne seront abordés ici que les modalités de ces surveillances en situation "standard". Les modifications à leur apporter dans des circonstances exceptionnelles (travaux, suspicion d'épidémies) sont traitées dans la question n° 4..

3.1. - SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT

Il n'existe actuellement en France aucune réglementation instaurant une surveillance fongique de l'environnement hospitalier et à fortiori, des modalités de celle-ci. De nombreux établissements en ont cependant pris l'initiative en dégagant des moyens spécifiques. Il est souhaitable que cette démarche se généralise et se fonde sur des procédures standardisées et validées.

3.1.1 - Objectifs de la surveillance de l'environnement

La diffusion ubiquitaire du champignon dans l'environnement justifie un contrôle régulier de la "situation aspergillaire" à l'intérieur de l'hôpital, en ciblant les secteurs qui doivent faire l'objet de cette surveillance.

Un portage d'*Aspergillus* par des patients avant leur exposition aux traitements à risque est possible. Il justifie une recherche préventive plus systématique par les équipes médicales en charge des malades. Cela ne doit cependant pas faire passer au second plan les risques intra-hospitaliers.

Dans une optique de prévention et d'alerte, l'intérêt de la surveillance systématique de la situation aspergillaire des sites où sont hospitalisés les malades à risque n'est pas démontrée. En revanche, une démarche « assurance-qualité » est indispensable dès qu'existe un système de traitement d'air efficace. Elle doit intégrer une surveillance de l'environnement des sites traités, composante d'un ensemble comportant :

- l'information et la sensibilisation de l'ensemble des équipes médicales et paramédicales, y compris les personnes en charge du ménage.
- une bonne coordination avec les équipes assurant les contrôles techniques et la maintenance des systèmes de traitements d'air.
- la validation et le respect des procédures de fonctionnement et d'entretien des unités protégées.

3.1.2. - Les zones à surveiller

Une surveillance doit être impérativement instaurée dans les secteurs bénéficiant d'un système de traitement d'air efficace, c'est à dire avec filtrations HEPA (flux laminaire ou flux turbulent avec hyperpression). Dans les unités sans traitement d'air ou avec qualité de filtration autre qu'HEPA, l'intérêt d'une surveillance mycologique systématique, qui n'a plus un objectif d'assurance-qualité, n'est pas démontré. Elle ne peut pas être aujourd'hui recommandée compte tenu de l'investissement financier et humain qu'elle représente. A fortiori, la surveillance d'autres sites de l'hôpital, n'est pas épidémiologiquement justifiée.

Il en est de même de la surveillance de locaux situés à proximité immédiate de secteurs à haut risque qui peut cependant être envisagée au cas par cas, en fonction de conditions locales.

3.1.3. - Modalités de la surveillance

Les modalités de la surveillance de l'environnement protégé ne sont pas actuellement standardisées ni pour ce qui concerne ses aspects pratiques, ni pour les conditions des analyses mycologiques, ni pour l'interprétation des résultats. Il est cependant possible de définir quelques principes généraux. Les prélèvements de surface apparaissent comme devant être effectués en priorité. Ils reflètent mieux que le prélèvement d'air la contamination de l'air traité ou ambiant. En effet, les spores aspergillaires pénètrent dans les milieux protégés par voie aérienne. En raison de leurs caractéristiques physico-chimiques et aérodynamiques, elles se déposent en quelques heures sur des supports où elles peuvent se développer. Ceci explique que les prélèvements d'air, même s'ils apparaissent conceptuellement logiques, doivent être considérés comme des prélèvements d'appoint.

Le rôle de l'eau comme source de contamination aspergillaire a été envisagé. Cependant les données supportant cette hypothèse sont aujourd'hui trop partielles et controversées pour faire recommander une surveillance systématique de l'eau dans les secteurs protégés.

La mise en place d'un protocole de surveillance systématique des aliments n'a aucune utilité démontrée. Le fait que l'alimentation ait été incriminée comme source de contamination aspergillaire ne justifie que le respect de l'éviction des aliments à risque.

De même, il n'est pas justifié de faire des prélèvements systématiques des personnels même s'ils peuvent être une source contaminante, par contact et surtout par voie aérienne. Ceci implique le respect des règles classiques de protection, en particulier le port de masques.

3.1.2.1 - Contrôle des surfaces

Pour les surfaces planes, l'empreinte sur gélose, méthode à la fois qualitative et semi-quantitative, est la méthode de référence. Lorsqu'elle ne peut pas être utilisée (surfaces non planes), elle doit être remplacée par la réalisation d'écouvillonnages.

Une dizaine de prélèvements doivent être effectués le plus près possible du lit du malade en privilégiant les surfaces métalliques horizontales, les appareils électriques, les bouches d'arrivée et d'extraction d'air.

3.1.2.2. - Contrôle de l'air

Les prélèvements de l'air se font soit par sédimentation, soit par biocollection des spores fongiques. On privilégiera les biocollecteurs à impaction directe, ayant un débit ≥ 100 litres/min. Pour permettre la comparaison des résultats dans le temps, la surveillance doit toujours être effectuée avec le même appareil et la même technique.

3.1.3. - Modalités de l'analyse mycologique

La nature du milieu de culture et la durée d'incubation ne font l'objet d'aucun consensus à l'heure actuelle. Pour ce qui concerne le choix de la température d'incubation, la tendance est de d'utiliser en routine 25°C (température préférentielle de croissance de la majorité de la flore fongique) ou 37°C (pour cibler d'emblée les seules espèces capables de se développer à la température corporelle).

L'identification d'éventuelles colonies est le plus souvent effectuée. Leur caractérisation génotypique ne présente pas d'intérêt. En effet, aucun facteur de virulence ou de résistance aux antimycotiques n'est actuellement connu et toutes les souches d'*Aspergillus* peuvent être pathogènes pour l'homme.

3.1.4. - Fréquence des prélèvements

Dans les chambres individuelles équipées d'un système de traitement d'air HEPA, les vérifications d'ambiance microbiologique, notamment fongique, doivent répondre à plusieurs domaines d'exigence validés, notamment de sécurité, de cohérence, de faisabilité et de coût.

La qualité de l'air et la propreté des surfaces repose sur un ensemble de dispositifs et de procédures évoqués plus haut, où interviennent des facteurs matériels et humains dont le dysfonctionnement individuel est susceptible de compromettre le résultat d'ensemble.

La surveillance fongique de l'air et des surfaces doit être conçue comme une validation de ces procédures. L'expérience des équipes de terrain privilégie actuellement un contrôle particulière et fongique trimestriel de chaque chambre, effectué au mieux plus de 4 heures après le bionettoyage, avant l'entrée d'un nouveau malade. Ces conditions paraissent adaptées à l'objectif principal d'évaluation de l'efficacité du système de traitement de l'air et du bionettoyage. Les contrôles fongiques dans les conditions réelles de fonctionnement (malade présent) sont une option d'intérêt débattu.

Ces conditions de surveillance peuvent être modulées en fonction de circonstances locales spécifiques, en particulier à l'initiative des CLIN.

Dans les unités sans traitement d'air ou avec filtration sans HEPA, des contrôles systématiques ont été proposés avec une fréquence trimestrielle. Leur intérêt n'est pas démontré.

3.1.5. - Expression et interprétation des résultats

Pour les secteurs protégés HEPA, l'objectif doit être "zéro *Aspergillus*". Le niveau d'alerte est atteint dès que les contrôles montrent la présence de plus d'une unité formant colonie de champignon filamenteux.

Pour les secteurs non HEPA ou non protégés, il n'y a actuellement aucun consensus permettant de fixer un seuil critique.

3.1.6. - Conclusion

Une surveillance de l'environnement des sites bénéficiant d'un système de traitement d'air avec HEPA doit être recommandée, dans une démarche assurance-qualité. Il faut à nouveau insister sur le fait que les modalités de contrôle et leur évaluation n'ont pas fait à ce jour l'objet d'un consensus validé.

Il est indispensable que les différents partenaires impliqués établissent des stratégies normalisées et consensuelles. Trois groupes travaillent actuellement à établir ce consensus : Groupe de Recherche Aspergillose Sud Est, Groupe Mycotique du Collège Français des Hématologistes, Groupe Européen pour la Recherche sur les Biotypes et Génotypes d'*Aspergillus*.

3.2. - SURVEILLANCE EPIDEMIOLOGIQUE

La nécessité d'une surveillance épidémiologique de l'aspergillose invasive n'est pas discutée. Elle est en particulier recommandée par les *Centers for Disease Control* (CDC).

3.2.1. - Objectif d'alerte

Bien qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de texte imposant une déclaration des cas d'aspergillose invasive, le signalement systématique des cas diagnostiqués sur des arguments de certitude ou de forte présomption (cas certains et probables) doit être recommandé. Actuellement, ces cas sont le plus souvent signalés au Comité Local de Lutte Contre les Infections Nosocomiales (CLIN), qui existe dans chaque hôpital. Cette attitude n'est cependant pas systématique. Il est souhaitable qu'elle le devienne.

La mise en place d'une « cellule aspergillose » dans chaque hôpital où existe un risque aspergillaire a été proposée. Afin de ne pas multiplier les structures, cette cellule peut se confondre avec le CLIN à condition que les disciplines concernées par le risque aspergillaire (en particulier les acteurs de la surveillance de l'environnement) y soient représentées. En conditions "standard", la création d'une cellule aspergillose doit être laissée à l'initiative de chaque CLIN. Elle est cependant nécessaire dans des conditions à risque (travaux, épidémies).

Lorsqu'un cas lui est signalé, le CLIN (ou la sous-unité responsable de l'aspergillose) doit procéder à l'analyse des circonstances de survenue et déclencher, si nécessaire, une enquête locale destinée à détecter un éventuel contexte épidémique.

3.2.2. - Réseaux. Études multicentriques

En raison de l'évolution des indications et des modalités des traitements exposant à la survenue d'une aspergillose invasive, il est souhaitable d'assurer une vigilance appréciant la fréquence de la maladie et les modifications de ses facteurs de risque. Compte tenu de la rareté des cas d'Aspergillose invasive, cela ne peut se faire qu'à travers un recensement centralisé. La création de réseaux ou de groupes multicentriques au sein desquels peuvent être développés des protocoles évaluant l'impact de nouvelles stratégies thérapeutiques, de diagnostic et de prévention de l'aspergillose doit être encouragée.

Le choix d'un dénominateur pour le calcul de l'incidence de l'aspergillose invasive en onc-hématologie et transplantation reste problématique. En fonction de l'objectif envisagé, il peut prendre en compte soit le nombre de patients à risque, soit le nombre de jours d'exposition à certains facteurs de risque (corticothérapie, neutropénie...).

3.2.3. - Au total, la surveillance épidémiologique de l'aspergillose invasive implique une déclaration systématique de tous les cas diagnostiqués. Elle est justifiée par deux objectifs principaux : au niveau de chaque hôpital elle constitue une fonction d'alerte ; dans un cadre plus général, elle constitue une base de données à vocation de recherche.

QUESTION 4. - QUELLES SONT LES STRATEGIES DE PREVENTION ?

L'absence d'efficacité prouvée de la chimioprophylaxie, la gravité de la maladie déclarée et les difficultés de son traitement soulignent l'importance de la prévention environnementale. En situation "standard", les moyens à mettre en oeuvre ont été développés dans les chapitres précédents. En dehors de ces conditions, deux situations requièrent des moyens humains et matériels particuliers : l'existence de travaux et la survenue d'une épidémie aspergillaire.

4.1. - CONDUITE PREVENTIVE A TENIR EN CAS DE TRAVAUX

Les bâtiments hospitaliers doivent subir régulièrement des modifications, réparations, travaux d'entretien. Ces travaux provoquent une remise en suspension de spores fongiques dans l'air et de ce fait, ils sont reconnus comme un des principaux facteurs d'accroissement du risque aspergillaire chez les sujets immunodéprimés. Les travaux entrepris à proximité des unités hébergeant des patients susceptibles de développer une aspergillose doivent être entourés de précautions dont peu sont réellement validées .

4.1.1. - Nature des travaux

L'augmentation du nombre de particules aéroportées est classiquement observée au cours de travaux de gros oeuvre (terrassement, construction, démolition), mais aussi à l'occasion de petits travaux d'entretien, difficilement gérables car souvent non signalés. La concentration de l'air en spores d'*Aspergillus fumigatus, flavus et niger*, augmente de façon immédiate et brutale après la destruction d'un bâtiment (multiplication par un facteur 10000, constituant un véritable "nuage aspergillaire"). La dissémination des spores est brutale et brève, les analyses d'air réalisées après plusieurs semaines sont donc sans intérêt.

De nombreuses études ont clairement établi un lien entre l'augmentation de la morbidité aspergillaire, pouvant constituer de véritables épidémies, et la réalisation de tels travaux dans l'environnement proche.

4.1.2. - Rôle du CLIN et des services d'hygiène hospitalière

La situation à haut risque que constitue la réalisation de travaux dans un hôpital justifie la mise en place d'une cellule opérationnelle spécifique avant même la mise en route des travaux.

4.1.2.1. - Constitution de la cellule

Cette cellule est placée sous la responsabilité du CLIN et réunit les différentes personnes directement impliquées dans la prévention. Elle comprend les acteurs et compétences suivants :

- hygiénistes (médecins, techniciens de laboratoire et cadres infirmiers pour les contacts avec les services hospitaliers et les entreprises) ;
 - biologistes pour les contrôles mycologiques ;
 - médecins et cadres infirmiers des services hospitaliers avec des patients à risque (principalement services d'hématologie, de transplantation et de réanimation, de brûlés) ;
 - Ingénieur technique responsable des travaux ;
 - Coordonnateur sécurité-santé de chantier défini par des textes légaux ;
 - Représentants de l'administration (informations sur la situation des travaux, aspects financiers) ;
- Chacun assure ensuite le relais dans son secteur d'activité.

4.1.2.2. - Rôle de la cellule

De par sa composition multidisciplinaire, elle a un rôle d'interface et de coordination entre les différents intervenants et personnes concernées par les travaux.

Ces rôles sont :

- l'élaboration du cahier des charges avant les travaux et la participation aux choix des différents matériaux pour les finitions ;
- l'information et la formation des ouvriers et du personnel soignant ;
- la gestion des mesures de protection et de correction éventuelles ;
- la surveillance du chantier et du respect des procédures préventives par les différentes équipes.

Cette cellule doit se réunir régulièrement pendant les travaux et en urgence si une situation anormale apparaît (résultats non satisfaisants des contrôles de l'environnement, dérive des mesures de protection).

Les décisions de la cellule aspergillose font l'objet d'une information permanente au niveau des services et de l'administration .

4.1.3. - Classification du niveau de risque induit par les travaux

Les travaux hospitaliers sont regroupés en trois types (1,2,3) selon leur nature et leur localisation (guide AP-HP).

Travaux de type I : travaux extérieurs, de gros oeuvre, responsables d'un empoussiérage important de l'environnement de l'hôpital : démolition, excavation, construction d'un bâtiment.

- Localisation à distance : niveau 1.
- Proximité ou travaux sous vent dominant : niveau 3.

Travaux de type II : travaux d'intérieur, de gros oeuvre, source d'empoussiérage important dans le bâtiment : rénovation, abattage de murs, cloisonnement, plâtre, dépose de faux plafonds, dépose de carrelage, réfection de fenêtres, de volets roulants.

- Même bâtiment , autre étage : niveau 4.
- Même bâtiment, même palier ou intraservice : niveau 5

Travaux de type III : travaux d'intérieur, de type aménagement, maintenance : câblage électricité, téléphone sans dépose de faux plafonds, peinture, petite plomberie, pose de revêtement de sol.

- Même bâtiment, autre étage : niveau 2.
- Même bâtiment, même palier ou intraservice sectorisé : niveau 4.
- Intraservice non sectorisé : niveau 5.

Cette classification permet d'évaluer le niveau de risque aspergillaire du service à risque et donc de définir les mesures de prévention adaptée à chaque situation.

4.1.4 - Mesures de prévention

4.1.4.1 - Isolement de la zone de travaux

Quel que soit le type de travaux, il est indispensable d'informer et sensibiliser les ouvriers et les responsables aux risques d'aspergillose invasive liés aux travaux hospitaliers.

- Mesures face à un risque de niveau 1 ou 3 : démolition en milieu humide, arrosage régulier ; évacuation quotidienne des détritiques et des gravats par un circuit défini et en conteneurs fermés ; établissement et affichage du plan de circulation des ouvriers, des matériaux, camions et engins de chantier dans l'hôpital.
- Mesures face à un risque de niveau 2 ou 4 : isolement du chantier par des barrières imperméables en placo-plâtre, revêtu d'un film plastique (Polyane) ou peint du sol au plafond ; contrôles par des prélèvements d'environnement (comptage particulaire et recherche d'*Aspergillus*) à proximité immédiate des barrières d'isolement pour vérifier l'efficacité ; vérification par des essais fumigènes de l'efficacité de l'isolement ; nettoyage régulier de la zone de chantier, par balayage humide ; établissement et affichage du plan de circulation des ouvriers, des matériaux, et engins de chantier et prévoyant des entrées, couloirs, escaliers leur étant réservés ; des épurateurs de chantier peuvent être utilisés, mais cette mesure n'est pas validée.

4.1.4.2 - Mesures de protection du service à risque

La sensibilisation du personnel hospitalier et des visiteurs au respect des consignes est d'une importance fondamentale.

- Mesures face à un risque de niveau 1 ou 2 : dans les zones non protégées, maintenir fermés les fenêtres, portes et sas d'entrée du service et des chambres ; aérer en dehors des heures de chantier ; renforcer les procédures de ménage et de bio-nettoyage ; limiter les déplacements extérieurs aux services pour le personnel et les patients ; en cas de déplacement impératif, le patient porte un masque chirurgical ; contrôler régulièrement le système de ventilation filtration d'air équipant les chambres protégées.
- Mesures spécifiques face à un risque de niveau 3 et 4 : en plus des mesures précédentes, ériger des barrières en placo-plâtre (voir ci-dessus) ; effectuer des prélèvements mycologiques de l'air

et des surfaces ; équiper le service à risque de systèmes de ventilation en surpression d'air filtré (filtre absolu) ; surveiller étroitement ce système de ventilation filtration d'air du service à risque avant, pendant et en fin de travaux. (Comptage particulaire et contrôles du débit des flux). L'efficacité préventive des épurateurs mobiles n'est pas validée pour un usage dans cette circonstance.

- Mesures spécifiques face à un risque de niveau 5 : selon la possibilité de sectorisation étanche des travaux, la fermeture partielle ou totale du service à risque doit être envisagée, sur proposition de la "cellule aspergillose" et du chef de service, la décision finale étant de la responsabilité de l'administration hospitalière. Elle doit se faire dans le respect de la continuité des soins et en préservant la sécurité des patients.

4.1.4.3. - Stratégie de réouverture d'un service à risque après travaux

Premier temps : vérification du système de traitement d'air : nettoyer les gaines d'extraction, vérifier les éléments du système de filtration d'air, avec comptage particulaire.

Deuxième temps : remise en état des locaux et du mobilier avec désinfection antifongique par un produit fongicide par voie aérienne (efficacité non validée).

Troisième temps : évaluation de la colonisation aspergillaire du service à risque réouvert par des prélèvements mycologiques. Interpréter les résultats par rapport au niveau attendu.

4.1.5 - Mesures au niveau du patient

Certains auteurs ont proposé dans ces circonstances à risque et en l'absence de maîtrise de l'air, une prophylaxie de l'aspergillose par amphotéricine B soit en aérosol soit en intraveineuse à faible dose ou par de l'Itraconazole. Ces traitements n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (voir question n° 2).

4.1.6. - Surveillance et évaluation

Le protocole de contrôle de l'environnement mis en place avant l'ouverture du chantier doit être intensifié (augmentation du rythme des prélèvements) et élargi aux zones frontières entre chantier et service d'hospitalisation, ainsi qu'aux secteurs conventionnels contigus accueillant des patients à risque.

L'interprétation des résultats se fera en évaluant les variations par rapport au "bruit de fond" du service concerné. Les résultats des prélèvements seront diffusés aux responsables des services de soins concernés, services techniques, administration, coordonnateur de chantier. Les prélèvements de l'environnement ne sont qu'un instantané, ils ne peuvent préjuger de l'évolution de pollution : un problème ponctuel peut survenir dans les jours qui suivent les contrôles et ne pas être révélé par les suivants. Ils ont cependant un rôle éducatif important et permettent parfois de repérer des anomalies.

Une surveillance accrue des patients à risque est légitime. Dans ce contexte, la surveillance de l'antigénémie aspergillaire (technique ELISA dépistant les galactommananes aspergillaires) chez les patients à risque, en cours de validation, peut contribuer à identifier précocement les cas suspects. Des antigénémies faussement positives sont toutefois possibles par réaction croisée avec des galactommananes alimentaires. Le rythme des prélèvements reste à déterminer mais une fréquence bihebdomadaire chez les patients à risque peut être recommandée.

4.1.7. - Recommandations

En cas de travaux, il est recommandé de constituer une « cellule aspergillose », coordonnée par l'équipe opérationnelle d'hygiène. Interface entre les services techniques et les services

hospitaliers, elle participe à la conception et au déroulement des travaux, l'information et la formation des personnels hospitaliers et des intervenants extérieurs aux risques d'Aspergillose invasive, à la mise en place des mesures de protection et leur suivi.

4.2. - INVESTIGATION D'UNE EPIDEMIE ASPERGILLAIRE

4.2.1. - Qu'est-ce qu'une épidémie d'aspergillose invasive ?

Compte tenu de la rareté de ces cas et de leur éclosion sur des groupes vulnérables, le terme d'épidémie n'est pas adapté. L'augmentation de fréquence doit être appréciée par rapport à un taux de morbidité "de base", difficile à déterminer avec précision. Il y a donc plutôt lieu de parler d'investigation de cas groupés d'aspergillose invasive plutôt que d'investigation d'épisode épidémique au sens strict du terme, voire d'investigation d'un cas nosocomial. Il est souhaitable qu'une surveillance de l'aspergillose invasive fondée sur un taux d'incidence (ou une densité d'incidence) soit mise en place dans les unités à risque. Certains proposent une attitude intermédiaire recommandant une investigation lors de la survenue de deux cas à moins de six mois d'intervalle.

4.2.2. - Qu'est ce qu'une aspergillose invasive nosocomiale ?

Un cas d'aspergillose invasive est reconnu comme nosocomial s'il survient au cours ou au décours d'une hospitalisation et qu'il a été contracté durant celle-ci, n'étant ni présent ni en incubation lors de l'admission à l'hôpital. Ces critères sont difficiles à apprécier en raison d'un délai d'incubation inconnu et variable, de plusieurs jours à trois mois selon les patients. Il est donc, sauf exception, pratiquement impossible de dater la contamination aspergillaire.

4.2.3. - Quelle conduite proposer ?

Les investigations devront être menées en commençant par la mise en alerte de la cellule aspergillose qui met en place les actions spécifiques :

4.2.3.1. - Enquête épidémiologique

- Évaluation de la pertinence diagnostique du ou des cas déclarés sur des critères cliniques, mycologiques, histologiques en distinguant les cas prouvés, les cas probables et les cas possibles.
- Recherche exhaustive d'autres cas dans l'unité de soins et dans d'autres services appartenant à la même aire géographique de façon rétrospective et prospective.
- Description précise des lieux où sont hébergés les patients atteints et vérification de l'absence de dysfonctionnements des systèmes de traitement d'air .
- Une enquête systématique recherchera l'exécution de travaux à l'intérieur ou au voisinage du service et à l'extérieur. Une attention particulière devra cependant être portée à la mise en évidence de travaux localisés, relativement peu importants pouvant être passés inaperçus au voisinage des unités concernées et ayant pu générer la libération de spores aspergillaires.
- En absence de cause évidente, la recherche d'une source locale d'*Aspergillus* autre que l'air doit être étendue aux matériaux d'isolement anti-feu, équipements divers, sans oublier les aliments, eau, fleurs, etc.

4.2.3.2. - Contrôle du niveau de contamination aspergillaire de l'air et des surfaces

L'évolution parallèle du niveau de contamination aérienne influencée par la concentration d'*Aspergillus* à l'extérieur des bâtiments, et de la morbidité aspergillaire a pu être établie. Il est

évident que la mise en évidence d'une augmentation de la contamination aspergillaire ne peut se faire que si des mesures antérieures ont été réalisées dans le cadre d'un suivi régulier, à l'aide de méthodes reproductibles et validées.

Compte tenu de la fugacité du nuage aspergillaire, la contamination des surfaces est plus significative que la présence des spores aspergillaires dans l'air. La survenue de cas groupés a pu être reliée à la contamination des surfaces, alors même que le niveau d'aérobiococontamination était inchangé lors de ces épisodes.

4.2.3.3. - Mesures correctrices

La mise en évidence d'un dysfonctionnement ou d'un élément causal doit amener à la mise en place de mesures correctrices.

Malgré certaines études préliminaires favorables, l'utilité de la mise en service temporaire de dispositifs mobiles de filtration d'air ne fait l'objet d'aucun consensus.

Il va enfin de soi que l'échec des investigations et de la mise en œuvre de mesures correctrices peut amener une décision de fermeture d'une unité de soins.

4.2.4. - Recommandations

Le déclenchement d'une enquête en cas "d'épidémie aspergillaire" est une décision complexe car il peut être difficile de qualifier un ou plusieurs cas comme étant ou non sporadiques. Elle doit donc être déclenchée précocement dès l'apparition d'au moins 2 cas groupés. La « cellule aspergillose » coordonne l'enquête épidémiologique (analyse des cas déclarés, recherche exhaustive d'autres cas, analyse géographique et étiologique), fait procéder aux contrôles du niveau de contamination aspergillaire des services à risque et déclenche la mise en place des mesures correctrices.

4.3. - QU'APPORTENT LES TECHNIQUES DE BIOLOGIE MOLECULAIRE DANS L'INVESTIGATION DES CAS GROUPEES D'ASPERGILLOSE INVASIVE ?

Les méthodes d'analyse génomique (R.F.L.P, marqueurs microsatellites), appliquées au génotypage d'*Aspergillus* ont montré l'extrême polymorphisme génétique des souches. Ces méthodes, dont on espérait qu'elles permettraient d'établir une relation entre le type d'*Aspergillus* isolé chez un patient et une source de contamination, ne confirment pas cet espoir. Les concentrations moyennes annuelles de spores aspergillaires dans l'air extérieur sont de 1 à 20 UFC/m³. Un sujet inhale de 2000 à 5000 génotypes différents par mois du fait de l'importante biodiversité des spores aspergillaires.

Au cours d'une aspergillose invasive, un patient peut être contaminé par une ou plusieurs souches simultanément. De même, certaines souches sont retrouvées avec persistance dans un lieu donné ; un même lieu peut héberger au même moment des souches diverses, une même souche pouvant être retrouvée au même moment à différents endroits de l'hôpital.

L'apport de la biologie moléculaire dans l'investigation des cas groupés d'aspergillose invasive est souvent décevant. Une source contaminante commune n'est en effet pas démontrable par ces méthodes dans la grande majorité des cas. Ceci n'écarte pas pour autant le caractère nosocomial éventuel de l'infection. En revanche, l'identité de souche entre patients et environnement ou entre patients entre eux, lorsqu'elle est démontrée, peut constituer un argument mais pas une preuve.

Le recours aux techniques de biologie moléculaire ne peut être recommandé en routine, en dehors de protocoles ou d'études épidémiologiques spécifiques.

V. – CONCLUSION

Au delà des conclusions consensuelles énoncées plus haut, les quelques propositions qui suivent paraissent légitimes.

- Établir et valider un score de risque lié au terrain et à l'environnement, permettant de mieux définir un niveau de risque à priori : ceci aurait un intérêt décisionnel pour la mise en place de mesures préventives graduées au cas par cas, et un intérêt épidémiologique permettant de distinguer les cas d'aspergilloses "explicables" (score élevé) et "inexplicables" (score bas), les deux n'ayant pas même valeur de signal.
- Créer un réseau spécifique ayant vocation à collecter les cas d'aspergillose invasive dans une optique de recherche épidémiologique.
- En l'absence de données établies, mieux évaluer les méthodes de prophylaxie basées sur les facteurs de croissance (notamment GM-CSF), les nouveaux antifongiques en nébulisation, par voie orale ou intraveineuse, les transfusions de leucocytes collectés par cytophèreses.
- Valider la création d'unités protégées placées au sein des unités de réanimation médico-chirurgicales prenant en charge des patients à risque d'aspergillose invasive (notamment suites compliquées de transplantations d'organes, hémopathies en aplasie thérapeutique requérant une assistance transitoire de réanimation). Ces unités protégées pourraient être similaires à celles qui existent dans la plupart des services d'hématologie. Dans de telles circonstances, l'isolement protecteur de ces patients ne serait pas interrompu.

Le texte intégral est disponible sur demande écrite auprès de :
Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
Service Communication et Diffusion
159, rue Nationale – 75640 PARIS cedex 13