



Conférence de consensus

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

21 mars 2000

Institut Pasteur - Paris

TEXTE COURT

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

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. BORDESSOULE : 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, PORRENTROY (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 : Pédoopsychiatre, VANDOEUVRE-LES-NANCY

GROUPE BIBLIOGRAPHIQUE

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

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.

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).

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 - En hématologie

La morbidité de l'aspergillose invasive dépend de la maladie, de son stade évolutif et de son traitement, et de facteurs d'environnement (question 4). Elle constitue 30 à 50 % des mycoses invasives. La mortalité des cas déclarés est considérable, de 50 à 90 % selon la nature de la maladie associée ou les facteurs iatrogéniques, parfois cumulés. Parmi les patients non greffés, l'aspergillose invasive complique 2 à 5 % des hémopathies malignes, surtout les leucémies aiguës

myéloblastiques et tous types de leucémies aiguës en rechute ; elle est plus faible dans les lymphomes. Le risque d'aspergillose est important en cas d'aplasie médullaire sévère (5 à 10 %), dans les déficits immunitaires congénitaux combinés sévères et la granulomatose septique. Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le risque est de 5 à 10 %. Dans les autogreffes, ce risque est inférieur à 2 % et encore plus faible depuis la généralisation des méthodes de collection de cellules souches périphériques.

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.

- Neutropénie : un taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 500/mm³ pendant au moins deux semaines ou inférieur à 100/mm³ quelle que soit la durée est un facteur de risque majeur. On peut en rapprocher les anomalies fonctionnelles des neutrophiles et des macrophages, qui aggravent ce risque infectieux même en l'absence de neutropénie.
- Corticothérapie : une posologie au-dessus de 1mg/kg/j de méthylprednisolone ou de prednisolone pendant une à trois semaines est reconnue comme un facteur d'exposition.
- Colonisation des voies aériennes par *Aspergillus* ou antécédent d'aspergillose. Ces situations sont hautement prédictives d'une aspergillose invasive lors d'un épisode ultérieur de neutropénie sévère et/ou prolongée.
- Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. C'est une situation cumulant les facteurs de risque, dont rend compte la morbidité aspergillaire majeure chez ces patients. Le risque initial (40 premiers jours) est lié surtout à la neutropénie sévère, 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'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, favorisée par trois facteurs principaux : la réaction du greffon contre l'hôte (corticothérapie..), l'interruption des mesures de protection (chambre à air traité, voir plus loin) , et 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). Interviennent aussi comme facteurs favorisants sans qu'il soit possible de leur donner un 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 et l'utilisation d'une irradiation corporelle totale pour le conditionnement.

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 éparpillées pour situer le niveau exact de la morbidité aspergillaire dans ces cas.

1.2. - Transplantations d'organes

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

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 %

Les aspergilloses invasives après transplantation cardiaque et hépatique s'observent surtout lors de suites opératoires compliquées (insuffisance rénale aiguë, états septiques graves), au cours des retransplantations et des traitements par anticorps monoclonaux. Le risque aspergillaire le plus important s'observe en transplantation pulmonaire. Il est lié aux caractéristiques du poumon, à l'intensité de l'immunodépression thérapeutique, aux colonisations du poumon natif (transplantation unilatérale) et bronchiques post greffe.

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 produits utilisés, se détache principalement le rôle favorisant de la corticothérapie. L'introduction de la ciclosporine et du tacrolimus permet actuellement de réduire les doses quotidiennes de corticoïdes et la fréquence des traitements des rejets aigus. L'incidence de l'aspergilliose invasive a ainsi diminué. Le risque induit par les anticorps monoclonaux est réel mais faible, du fait de leur utilisation limitée.

1.3. - Recommandations

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'aspergilliose 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 exposés à un risque propre d'importance inégale les cas suivants : leucémies aiguës myéloblastiques en traitement de première ligne ou en rechute (s), aplasies médullaires sévères, rechutes d'hémopathies et lymphomes traitées par chimiothérapie et corticothérapie à posologie forte, 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, des myélomes et après auto greffe de cellules souches hématopoïétiques.

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, la décontamination des surfaces, les mesures d'isolement ; traitement de la colonisation potentielle par *Aspergillus* à l'aide de fongistatiques (chimio prophylaxie) ; amélioration des moyens de défense de l'hôte (cytokines, transfusions granulocytaires).

2.1. - Traitement de l'air

La réduction de l'aérobiocontamination aspergillaire repose sur l'association de trois procédés :

- une **filtration** efficace grâce aux filtres HEPA ;
- une **surpression** d'au moins 15 Pa ;
- un **taux de renouvellement** élevé, qui 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.

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 : isolement du service par un sas d'entrée en dépression ; division du service en sous-unités possédant chacune un traitement d'air indépendant ; chambre individuelle, isolée par l'intermédiaire d'un sas ; matériaux de revêtement lisses, imputrescibles, uniformes, lessivables, inertes, résistants aux agents chimiques, présentant une résistance élevée aux chocs et aux charges roulantes. Les faux plafonds démontables sont proscrits.

2.2. - Bionettoyage

Des protocoles concernant le nettoyage et désinfection des équipements et des surfaces doivent être écrits, validés et respectés.

2.3. - Isolement protecteur des patients : modalités pratiques

L'isolement protecteur doit être adapté au niveau du risque. Il doit faire respecter un isolement géographique, l'interdiction de toute plante, aliments ou aromates susceptibles d'être contaminés par des spores aspergillaires (thé, poivre, potages lyophilisés, fruits notamment kiwis), une restriction des visites.

2.4. - Chimio prophylaxie primaire

Les qualités d'un médicament antiaspergillaire 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.

- **Inhalations d'amphotéricine B.** En l'absence d'études contrôlées bien conduites, 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. De même, l'intérêt d'administrer l'amphotéricine B par inhalation chez des patients exposés au risque d'aspergillose

hospitalisés dans des chambres dépourvues de filtre HEPA ou lors de périodes d'exposition plus importantes à *l'Aspergillus* tels que des travaux, ne repose sur aucune étude.

- **Amphotéricine B intraveineuse.** L'utilisation prophylactique de l'amphotéricine B conventionnelle à dose curative n'est pas envisageable en routine compte tenu de sa néphrotoxicité. Les différents travaux publiés, utilisant une posologie de 0,10 à 0,25 mg/kg/jour, n'autorisent aucune conclusion. La forme liposomale d'amphotéricine B a été étudiée en situation de greffe de moelle ou de transplantation hépatique : les résultats peu probants, et le coût très élevé, font que cette formulation ne peut être actuellement recommandée à titre prophylactique.
- **Itraconazole.** Si les résultats de plusieurs études non randomisées sont en faveur de l'intérêt de l'itraconazole en prophylaxie primaire de l'aspergillose, ceux de 3 études randomisées ne permettent pas de conclure à une efficacité prophylactique de l'itraconazole chez des patients neutropéniques.

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

2.5. - Chimioprophylaxie 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 une chimioprophylaxie secondaire associée ou non à une chirurgie d'exérèse. 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 chimioprophylaxie 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.

2.6. - Facteurs de croissance

Si les travaux publiés démontrent une activation fonctionnelle des neutrophiles et des phagocytes mononucléés, et un effet pharmacodynamique et clinique sur la production des neutrophiles (réduction de la durée de la neutropénie), ils n'autorisent 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, où on ne s'attachait 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 étudié. 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 granulocytes et les macrophages, a les caractéristiques potentielles les plus intéressantes.

2.7. - 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 s'exerce surtout sur 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. De nouveaux essais utilisant les nouvelles méthodes de recueil des granuleux sous facteurs de croissance hématopoïétiques, permettant d'obtenir des quantités 8 à 10 fois supérieures pourraient être intéressants.

2.8. - Recommandations

En se basant sur les études publiées et sur l'opinion d'experts, les patients considérés comme à très haut risque devraient bénéficier d'un isolement protecteur dans une chambre équipée d'un fort renouvellement d'air avec filtre terminal HEPA, surpression et sas. L'impact de l'isolement protecteur sur la morbidité aspergillaire est clair, mais les données de la littérature sont trop imprécises pour définir les types d'isolement et de renouvellement d'air optimaux pour chaque niveau de risque.

Il est actuellement impossible de recommander une chimioprophylaxie primaire de l'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques ou greffés de moelle, encore moins chez les transplantés d'organe. Il y a un consensus pour effectuer une chimioprophylaxie secondaire dont les modalités restent à définir.

En l'état actuel des connaissances, l'intérêt des facteurs de croissance hématopoïétiques dans la prévention de l'aspergillose invasive n'est pas démontré. 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 des 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.

3.1. - Contrôle de l'environnement

Le système de traitement d'air avec HEPA doit être surveillé dans une démarche globale d'assurance qualité. L'intérêt d'une surveillance d'environnement à visée de prévention et d'alerte n'est pas aujourd'hui démontré. Sa mise en place systématique en particulier dans les structures sans traitement d'air ou avec une qualité de filtre autre qu'HEPA, ne peut être actuellement recommandée en tenant compte de l'investissement financier et humain que cela représente.

Les modalités pratiques et l'interprétation des résultats microbiologiques, dans la surveillance des zones équipées d'un système de traitement d'air avec HEPA ne sont actuellement pas standardisées. Les contrôles par prélèvements de surface doivent être privilégiés par rapport aux prélèvements d'air. Des analyses systématiques de l'eau, des aliments et au niveau des personnels ne sont pas justifiées.

En l'absence de tout événement d'alerte et sous réserve d'une observance rigoureuse des systèmes de protection mis en place, des prélèvements trimestriels paraissent remplir l'objectif principal d'évaluation de l'efficacité des systèmes de traitement d'air et du bionettoyage. La mise en évidence de plus d'une unité formant des colonies d'*Aspergillus* doit représenter un signal d'alerte. Pour une validation et une meilleure harmonisation de ces pratiques il est indispensable

d'aboutir rapidement à la mise en place d'un protocole de surveillance fongique de l'environnement hospitalier, établi à partir d'une réflexion consensuelle des différents acteurs concernés.

3.2. - Surveillance épidémiologique

Une surveillance des cas, à fonction d'alerte, au niveau de chaque hôpital, doit être recommandée. Elle implique de rendre systématique le signalement de tous les cas diagnostiqués, avec certitude ou forte présomption (cas certains et probables) au CLIN au sein duquel peut être individualisée, en fonction des circonstances locales et des événements (notamment travaux), une "cellule aspergillose". Chaque cas signalé doit faire l'objet d'une analyse et éventuellement conduire à une enquête destinée à détecter un éventuel contexte épidémique.

La mise en place d'une surveillance épidémiologique centralisée est souhaitable de façon à déceler d'éventuelles modifications du profil de la maladie (en particulier des facteurs de risque). Elle doit encourager la création de réseaux et le développement d'études multicentriques évaluant l'impact de nouvelles stratégies diagnostiques, thérapeutiques ou de prévention.

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 œuvre 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. - Mesures à prendre en cas de travaux

Les travaux, source de nuage aspergillaire, sont un des principaux facteurs favorisant la survenue d'atteinte aspergillaire chez les sujets immunodéprimés. 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.

Cette cellule est placée sous la responsabilité du CLIN et réunit les différentes compétences directement impliquées dans la prévention. Elle comprend les acteurs suivants : hygiénistes, biologistes mycologues, représentants des services hospitalisant des patients à risque, ingénieur technique responsable des travaux, coordonnateur sécurité-santé, représentants de l'administration. De par sa composition multidisciplinaire, elle a un rôle d'interface et de coordination entre les différents intervenants et personnes concernées par les travaux en participant à l'élaboration du cahier des charges, à l'information et la formation des ouvriers et du personnel soignant, à la gestion des mesures protectrices et correctrices, à la surveillance du chantier et du respect des procédures préventives.

Les travaux hospitaliers sont classés en trois groupes, selon la nature et l'importance des travaux (type I : travaux extérieurs de gros œuvre ; type II : travaux d'intérieur, de gros œuvre ; type III : travaux d'intérieur, de type aménagement ou maintenance) et leur localisation par rapport aux services à risque. Cette classification permet d'évaluer le niveau de risque aspergillaire du service à risque et donc de définir les mesures de prévention adaptées à chaque situation.

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

- Dans la zone de travaux, les mesures d'isolement comportent : signalisation et isolement hermétique du chantier (intérieur), humidification régulière du chantier (extérieur), plans de circulation définis pour les matériaux, les engins et les ouvriers.
- Dans les services à risque, limitation des mouvements d'air, des déplacements de personnel et de malades, renforcement des procédures de ménage et de bionettoyage, contrôles réguliers du système de ventilation-filtration d'air et des prélèvements mycologiques de l'air et des surfaces.
- En cas de risque majeur (travaux de gros œuvre à proximité directe du secteur protégé ou quelle que soit leur nature à l'intérieur du secteur protégé), la fermeture totale ou partielle 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.

L'efficacité de la prophylaxie individuelle de l'aspergillose par amphotéricine B en aérosol ou par voie intraveineuse à faible dose ou par itraconazole, ou de la protection des chambres par des systèmes mobiles de filtration-extraction d'air ne sont pas validées. Au cours et au décours des travaux, la surveillance de l'antigénémie aspergillaire peut être recommandée chez les patients à risque, mais doit être évaluée.

4.2. - Investigation d'une épidémie aspergillaire

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". Il y a donc plutôt lieu de parler d'investigation de cas groupés d'aspergillose invasive plutôt que d'investigation d'un épisode épidémique au sens strict du terme, voire d'investigation d'un cas nosocomial. A défaut de connaître le taux d'incidence (ou de densité d'incidence) dans les unités à risque, il semble raisonnable de recommander une investigation lors de la survenue de deux cas en moins de six mois d'intervalle.

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. Cependant, en raison d'un délai d'incubation inconnu et variable, de plusieurs jours à trois mois selon les patients, il est, sauf exception, pratiquement impossible de dater la contamination aspergillaire.

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

- enquête épidémiologique : analyse des cas déclarés vérifiant la pertinence des critères cliniques, mycologiques, histologiques, en distinguant les cas prouvés, probables et 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 ; analyse géographique et étiologique des cas : contrôle des systèmes de traitement d'air, recherche de tout type de travaux, recherche d'une source locale autre que l'air (aliments, eau, fleurs) ;
- contrôle du niveau de contamination aspergillaire de l'air et des surfaces des zones d'hospitalisation suspectes : compte tenu de la fugacité du nuage aspergillaire, la contamination des surfaces est plus significative que la présence des spores aspergillaires dans l'air.

L'échec des investigations et de la mise en œuvre de mesures correctrices peut amener une décision de fermeture d'une unité de soins.

4.3. - Recommandations

En cas de travaux, il est recommandé de constituer une "cellule aspergillose" à l'initiative et sous la responsabilité du CLIN. Interface entre les services techniques et les services hospitaliers, elle

participe à la conception et au déroulement des travaux, à 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 surveillance.

Une enquête spécifique doit être déclenchée précocement dès l'apparition d'au moins 2 cas groupés. La "cellule aspergillose" coordonne l'enquête épidémiologique, analyse les cas déclarés, procède à une recherche exhaustive d'autres cas, à une analyse géographique et étiologique, et mesure le niveau de contamination aspergillaire des services à risque et déclenche la mise en place des mesures correctrices.

En raison de l'extrême polymorphisme des génotypes aspergillaires, y compris dans un même site de contamination ou chez un même patient, le recours aux techniques de biologie moléculaire reste le plus souvent non informatif et ne peut être recommandé en routine, en dehors de protocoles ou d'études épidémiologiques spécifiques.

CONCLUSION

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

- Établir et valider un score intégrant les risques liés 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 la 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 les patients en état de vulnérabilité accrue au risque aspergillaire (notamment suites compliquées de transplantations d'organes, hémopathies en aplasie thérapeutique requérant une assistance transitoire de réanimation). Ces unités protégées seraient 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 rompu.

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

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