

Aspergilloses invasives : infections nosocomiales ?

S. Asner

Forum d'Hygiène Hospitalière

20.01.2009

Quelques notions d'aspergillose invasive...

Mycologie



Aspergillus

- champignon filamenteux
- > 100'000 espèces décrites, > 200 espèces associées à des maladies chez l'homme dont 4 espèces importantes:
 - *A.fumigatus*: infections invasives (>90% cas)
 - *A. flavus*: sinusites, infections cutanées (14%)
 - *A. terreus*: infections invasives (5%)
 - *A. niger*: peu responsable d'infections invasives, colonisant, peut causer des infections superficielles: otites externes (5%)



Aspergillus dans l'environnement

- Ubiquitaire:
présent dans le sol, l'eau, les matières végétales en décomposition
- Spores (conidies):
 - prolifèrent dans les débris organiques
 - viables pendant plusieurs mois dans des endroits secs
 - peuvent se disperser avec la poussière



Aspergillose

- Acquisition: exogène (air->inhalation spores, eau)
- Porte d'entrée respiratoire (parfois trans-cutanée)
- Pathogénicité: germe opportuniste
- Clinique: 3 types de pathologie
 - **pneumonie d'hypersensibilité**
aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA)-
>asthmatiques, mucoviscidose
 - **colonisation de cavités** (poumon, sinus)
ex: aspergillome, "fungus ball"
 - **maladie invasive de l'hôte immunodéprimé:**
atteinte pulmonaire
atteinte systémique
invasion tissulaire et vasculaire

Mécanismes immunitaires contre *Aspergillus*

- **Sujet sain**
 - Mécanismes de défense
 - clearance ciliaire, macrophages alvéolaires (spores),
 - neutrophiles (spores+hyphes), opsonisation spores (complément)
 - Immunité cellulaire : réponse Th1, TLR2, TLR4
 - Anticorps (aucun bénéfice diagnostic, pas protecteurs)
- **Sujet neutropénique (> 10 jours)**
 - spores → hyphes → invasion vasculaire+++ → infarctissement pulmonaire, dissémination
- **Période d'incubation**
 - inconnue
 - distinction difficile entre infection nosocomiale et communautaire

Aspergillus

Populations à risque

- Greffe d'organe
- Greffe de moelle
- Maladie du greffon contre l'hôte
- Neutropénie prolongée
- Traitements immunosuppresseurs (incl. stéroïdes)
- Immunodéficience acquise (SIDA) ou congénitale
- Dialyse
- Acido-cétose diabétique
- Ventilation assistée
- Tabagisme
- Âges extrêmes

Aspergillose invasive

- Inhalation de spores
 1. Aspergillose pulmonaire
 2. Invasion vasculaire par les hyphes
 3. Dissémination par contiguïté
 4. Dissémination hémotogène vers le SNC, foie, rate, reins, os, cœur, peau, thyroïde...(+++allogreffés, GVH...). Taux de mortalité élevé.

Aspergillose invasive

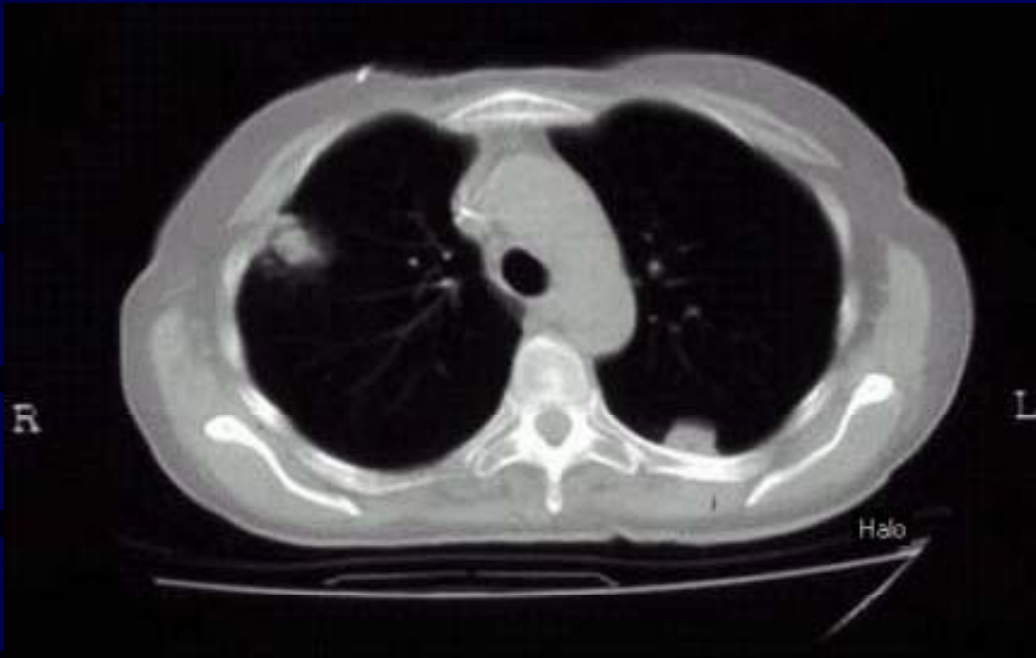
Un problème clinique actuel

- Augmentation de la population à risque
- Morbidité et mortalité significatives
- Difficulté de poser un diagnostic précoce
- Difficulté à traiter
- Tendance à se réactiver

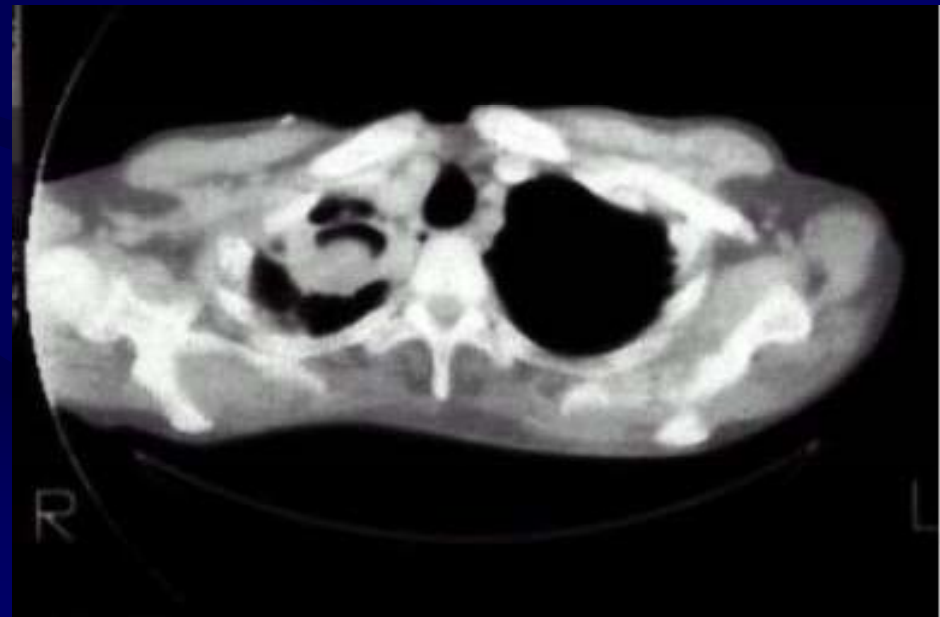
Aspergillose pulmonaire invasive - clinique

- Manifeste après 10-12 jours de **neutropénie**
- Symptômes: toux sèche, dyspnée, douleurs thoraciques, EF persistant sous AB large spectre et infiltrats pulmonaires, hémoptysies, pneumothorax
- Imagerie: infiltrats nodulaires pulmonaires pouvant déjà être visibles sur une RX thorax; “signe du halo” entourant une lésion nodulaire, signe **précoce** d'IPA-
> “air crescent sign” signe **tardif** (reprise médullaire)

Signe du halo



Signe du croissant



Aspergillose invasive



DAMPH 2002

Atteinte cérébrale

DIAGNOSTIC PRECOCE

Problèmes :

- manifestations cliniques subtiles, tardives
- matériel de biopsie difficile à obtenir
- tests microbiologiques conventionnels d'utilité limitée...

Améliorations :

- CT scan pulmonaire de routine
- detection du galactomannan serique+ LBA; 1,3-D-glucan (G test)
- Biologie moléculaire: PCR *Aspergillus*
- Critères EORTC

Usefulness of the MSG/IFICG/EORTC diagnostic criteria of invasive pulmonary aspergillosis in the clinical management of patients with acute leukaemia developing pulmonary infiltrates

Erika Borlenghi · Chiara Cattaneo ·
Maria Adele Capucci · Angelo Pan ·
Giulia Quaresmini · Fabio Franco · Luigi Grazioli ·
Gian Piero Carosi · Giuseppe Rossi

M. Subirà · R. Martino · M. Rovira · L. Vazquez ·
D. Serrano · R. De la Cámara

Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis

Received: 28 September 2002 / Accepted: 29 November 2002 / Published online: 11 February 2003
© Springer-Verlag 2003

Critères de l'EORTC "European Organization for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)"

Consensus pour établir des définitions d'aspergilloses pulmonaires invasives

1. Aspergilloses prouvées: biopsie tissulaire: hyphes+culture positive
2. Aspergilloses probables: combinaisons facteurs hôte (1)+ cliniques(1) et microbiologiques (1)
 - *Hôte: neutropénie, EF, IS, stéroïdes, GVH*
 - *Microbiologie: 2 expectorations positives ou LBA, galactomannan, B-D glucan*
 - *CT: signe du halo, "air-crescent", cavité dans une zone de consolidation*
3. Aspergilloses possibles: 1 facteur hôte + 1 clinique
 - hémoptysie, douleurs thoraciques
 - signes radiologiques (cf ci-dessus+nouveaux infiltrats)
 - critères microbiologiques généralement absents

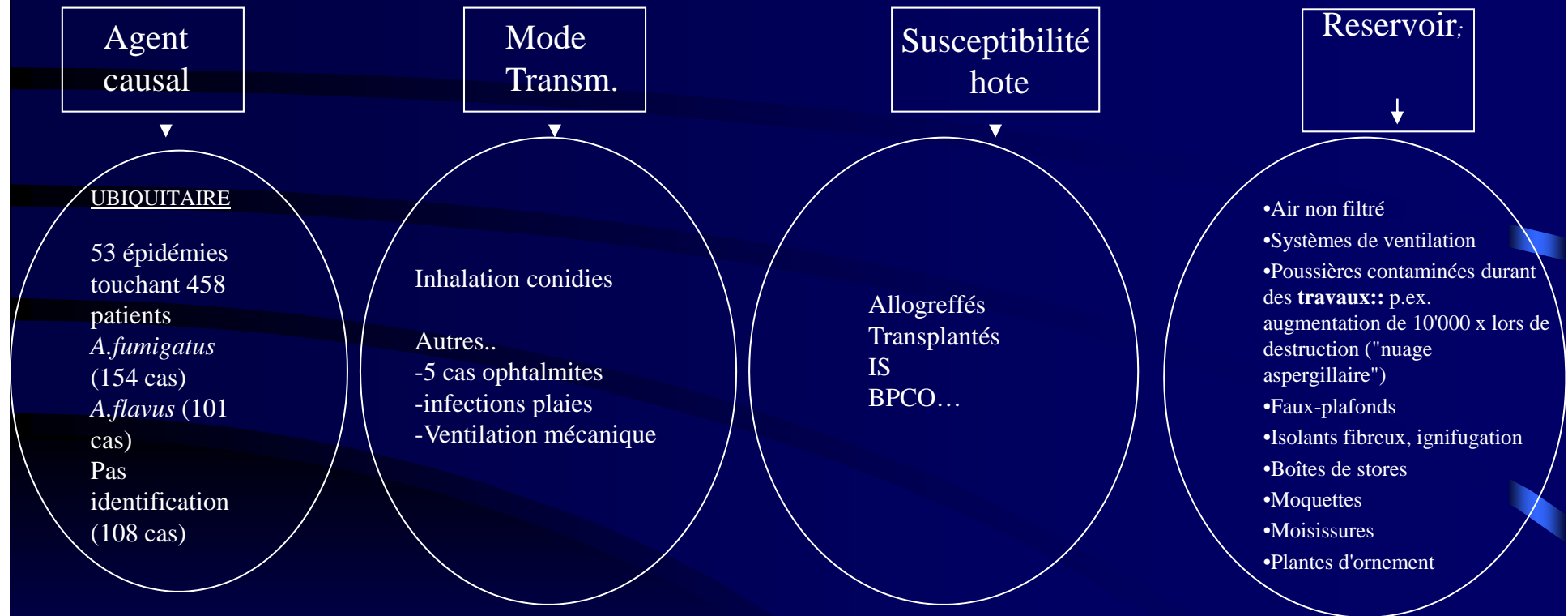
Surveillance des aspergilloses invasives nosocomiales

- Outils cliniques, radiologiques, microbiologiques
- Pas de définition, guidelines clairement établis..
- ⇒ les aspergilloses diagnostiquées après une certaine durée d'hospitalisation, résultent le plus souvent d'une **acquisition communautaire** avec évolution vers une **infection invasive liée à l'immunosuppression...**
- ⇒ **Exception**: phénomènes épidémiques lors de chantier en construction à proximité = **acquisition nosocomiale**
- ⇒ **Surveillance de l'environnement en milieu hospitalier**
 - méthodes d'investigation peu standardisées
 - Absence de recommandation
 - problème d' "interprétation" communautaire/nosocomial

Nosocomial aspergillosis and building construction. D. Haiduven; *Medical Mycology* 2008

- 1. Difficulté à définir une incidence spécifique des cas d'IA "nosocomiale":
 - > problème de faisabilité
 - > aucun système de surveillance national
 - > estimation en Californie: 1-2 cas/100'000 personnes/année
 - > Surveillance active par le CDC(Centers for Disease control): HSCT, transplantés organes solides
- 2. Description épidémies
 - > chaine à 4 embranchements du processus d'acquisition IA

Nosocomial aspergillosis and building construction. D. Haiduven; *Medical Mycology* 2008



Nosocomial aspergillosis and building construction. D. Haiduven; *Medical Mycology* 2008

- Diminution de l'émission de poussières:
 - cloisonnement de la zone de travaux. Test d'étanchéité (fumigène)
Placo-plâtre jusqu'au vrai plafond; film plastique insuffisant
 - brumisation durant les phases générant de la poussière
 - mise en dépression de la zone de travaux (extracteurs avec filtre)
 - planification du trajet des ouvriers et des matériaux
 - nettoyage régulier de la zone de travaux (balayage humide, aspirateur avec filtre HEPA)
 - ..

Nosocomial aspergillosis and building construction. D. Haiduven; *Medical Mycology* 2008

- Protection des patients à risque:
 - délocalisation au besoin
 - transport avec masque dans zones proches du chantier
 - vérification régulière du système de ventilation
 - fenêtres et portes maintenues fermées, évt étanchéifiées
 - contrôles de la qualité microbiologique de l'air
 - ...

Cloisonnement de chantier par film plastique



DAMPH 2002

Planification des itinéraires des ouvriers



Successful control of an outbreak of invasive aspergillosis in a regional haematology unit during hospital construction works[☆]

C.C. Chang^a, A.C. Cheng^a, B. Devitt^b, A.J. Hughes^a,
P. Campbell^b, K. Styles^c, J. Low^c, E. Athan^{a,*}

^a Department of Infectious Diseases, Geelong Hospital, Geelong, Victoria, Australia

^b Clinical Haematology Unit, Geelong Hospital, Geelong, Victoria, Australia

^c Infection Prevention Unit, Geelong Hospital, Geelong, Victoria, Australia

Definitions IA basée sur EORTC: prouvée, probable, possible

Epidémie déclarée 06/2006 après identification de 6 cas d'IA: 2 prouvées,
2 probables, 1 possible sur un intervalle de 2 mois

Evaluation prospective mesures appliquées aux patients à haut risque: (degré d'IS,
CHT utilisée, durée de la neutropénie):

- Relocation, utilisation masques FFP2 ambul, barrières imperméables aux sites de construction, éviction des sites en construction
- Prophylaxie de voriconazole

Résultats:

- **18 patients sous prophylaxie primaire->aucun n'a DV IA. 1 cas DCD, pas identifié initialement comme étant HR au départ**
- **Seule étude aboutissant au contrôle d'une épidémie d'IA suite à des mesures environnementales+ prophylaxie primaire de voriconazole**

Reduction of Invasive Aspergillosis Incidence among Immunocompromised Patients after Control of Environmental Exposure

Thomas Bénet,¹ Marie-Christine Nicolle,¹ Anne Thiebaut,² Marie-Antoinette Piens,² Franck-Emmanuel Nicolini,² Xavier Thomas,² Stéphane Picot,² Mauricette Michallet,² and Philippe Vanhems^{1,4}

Departments of ¹Hygiène, Epidemiology, and Prevention and ²Hematology, and ³Parasitology Laboratory, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon, and ⁴Epidemiology and Public Health Laboratory, Centre National de la Recherche Scientifique, Unité Mixte de Recherche 5558, Lyon 1 University, Lyon, France

Impact environnemental (relocalisation) sur l'incidence d'IA

Définitions IA basée sur EORTC: prouvée, probable, possible

Etude quasi-experimentale: groupe contrôle/groupe interventionnel

avec évaluation pré/post tests dans 3 unités hématologiques invasives

-> groupe interventionnel relocalisé avec 14 chambres toutes en PPI (positive pressure isolation) et filtration HEPA

-> 356 patients hosp inclus sur 1 année avec 21 cas IA dont 18 nosocomiales

-> incidence d'IA a régressé de 13.2 % à 1.6 % après relocation dans groupe

Influence d'une stratégie environnementale (incluant filtration d'air efficace) sur la diminution de l'incidence d'IA

Outbreak of Invasive *Aspergillus* Infection in Surgical Patients, Associated with a Contaminated Air-Handling System

Brock D. Lutz,¹ Jiankang Jin,² Michael G. Rinaldi,³ Brian L. Wickes,² and Mark M. Huycke¹

¹The Muchmore Laboratories for Infectious Diseases Research, Department of Veterans Affairs Medical Center, and Departments of ²Pathology and ³Microbiology and Immunology, University of Texas Health Sciences Center, San Antonio, Texas

- Epidémie d'IA survenant c/o patients post-chirurgie sur contamination des systèmes de ventilation
- 6 cas identifiés entre 1999 et 2001 suite à identification d'*A. fumigatus* dans une plaie post AVP

Table 1. Patients with invasive *Aspergillus* infection identified by record review.

| Patient | Age, years | Sex | Procedure | Site of infection | <i>Aspergillus</i> species | Immuno-compromised | Comorbidities | Clinical outcome |
|---------|------------|-----|--|---|----------------------------|--------------------|--|--------------------|
| 1 | 52 | F | Repair of liver laceration | Wound, peritoneum, blood | <i>A. fumigatus</i> | No | Obesity, HTN, DM, anemia, GERD, hyperlipidemia, hypothyroidism | Death |
| 2 | 48 | F | AKA, revision | Amputation stump | <i>A. flavus</i> | No | ESRD, DM, HTN | Hospital discharge |
| 3 | 56 | M | Peritoneal dialysis catheter placement | Peritoneum | <i>A. fumigatus</i> | No | ESRD, HTN, DM, osteoarthritis | Hospital discharge |
| 4 | 42 | F | Renal allograft, pancreas transplant | Renal allograft | <i>A. fumigatus</i> | Yes ^a | ESRD, DM | Hospital discharge |
| 5 | 46 | M | Pulmonary valve autograft | Mediastinum, aortic valve, aortic graft | <i>A. fumigatus</i> | No | Aortic insufficiency | Death |
| 6 | 72 | F | CABG | Sternum, mediastinum | <i>A. flavus</i> | No | CAD | Hospital discharge |

- Contamination du système de ventilation des salles d'opération C/o une population immunocompétente et en dehors de construction

A prospective study on factors influencing aspergillus spore load in the air during renovation works in a neonatal intensive care unit

L. M. Mahieu^{*}, J. J. De Dooy^{*}, F.A. Van Laer[†], H. Jansens^{†‡}, M. M. Ieven[‡]

Departments of ^{*}Paediatrics, Division of Neonatology; [†]Hospital Hygiene and [‡]Clinical Microbiology, University Hospital of Antwerp, B-2650 Edgem, Belgium

- Impact de travaux de rénovation proche d'une NICU en mesurant un lien potentiel entre des facteurs environnementaux (ventilation) et colonisation du nasopharynx c/o NN
- Etude prospective d'une année: échantillons, d'air via ventilation+aspirats nasopharyngés
- Durant travaux de rénovation augmentation de la concentration d'*Aspergillus* de 0-30 cfu/m³ à 126-397cfu/m³
- Sur les 331 NN hosp (882 prélèvements nasopharyngés): 6 patients colonisés par *Aspergillus spp* dans nasopharynx (3 *A.fumigatus* et 3 *A.niger*)
- Pas de corrélation entre la contamination de l'air et la colonisation nasopharyngée c/o ces NN
- Colonisation NP transitoire, culture nég

Projet...

- **BUT:** Système pertinent, peu coûteux permettant d'évaluer/comptabiliser le nombre d'IA avec détermination d'éventuels cas nosocomiaux
- **METHODES:** 4 bases de données
 1. Archives médicales->codes diagnostics
 2. Base de données informatique de surveillance de MI "épiscopie"
 3. Base de données du service hospitalier MIN
 4. Données pathologie

Résultats préliminaires

- Exploration totale de **98** dossiers (après tri)
- 17 patients avec diagnostic IA possiblement nosocomiale
- 14/17 identifiés par CAM, 6/17 MI, 3/17 par pathologie

- CAM=source essentielle à l'identification cas IA potentiellement nosocomiales