



**HAL**  
open science

**Prévention du risque aspergillaire dans un service  
d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie  
délocalisé pour travaux. Expérience du CHU de Rouen  
dans l'utilisation de différents dispositifs de traitement  
d'air mobiles**

Mathilde Hignard

► **To cite this version:**

Mathilde Hignard. Prévention du risque aspergillaire dans un service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie délocalisé pour travaux. Expérience du CHU de Rouen dans l'utilisation de différents dispositifs de traitement d'air mobiles. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02445696

**HAL Id: dumas-02445696**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02445696>**

Submitted on 20 Jan 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE**

**UFR SANTE - Département PHARMACIE**

Année 2019

N°

**MÉMOIRE DU DIPLOME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE PHARMACIE**

**option PHARMACIE HOSPITALIÈRE - PRATIQUE ET RECHERCHE**

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 8 avril 2013 tient lieu de

**THESE**

**pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2019 par

**Mathilde HIGNARD**

Née le 28 décembre 1991 à Rennes

---

**Prévention du risque aspergillaire dans un service d'immunologie-  
hématologie-oncologie-pédiatrie délocalisé pour travaux :**

**Expérience du CHU de Rouen dans l'utilisation de différents dispositifs de  
traitement d'air mobiles.**

---

Président du Jury et co-directeur :

**Pr Rémi VARIN**, Pharmacien, PU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Directeur de thèse :

**Dr Christine CHEFSON-GIRAULT**, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

Membres du Jury :

**Pr Olivier BOURDON**, Pharmacien, PU-PH, CHU Robert-Debré AP-HP, Paris

**Dr Aude COQUARD**, Pharmacien, PH, CHU Charles Nicolle, Rouen

**Dr Gilles GARGALA**, Médecin, MCU-PH, CHU Charles Nicolle, Rouen



## Remerciements

---

**Au Professeur Rémi Varin,**

*Pour vos conseils et votre accompagnement au cours de ces 4 années d'internat,  
Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury,  
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.*

**Au Docteur Christine Chefson-Girault,**

*Pour m'avoir accordé ta confiance en me proposant ce travail,  
Pour ton accueil durant mon semestre au laboratoire d'hygiène,  
Pour ton soutien, ta disponibilité et tes conseils,  
Tu trouveras ici mes sincères remerciements et mon entière reconnaissance.*

**Au Professeur Olivier Bourdon,**

*Pour l'honneur de vous compter dans mon jury,  
Permettez-moi de vous témoigner ici l'expression de mon respect le plus sincère.*

**Au Docteur Aude Coquard,**

*Pour avoir accepté de faire partie de mon jury,  
Veuillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.*

**Au Docteur Gilles Gargala,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail,  
Veuillez trouver ici toute ma reconnaissance et mon profond respect.*

**Au Docteur André Gillibert**

*Pour l'aide que vous m'avez apportée dans l'analyse des résultats de cette thèse  
Vous trouverez ici mes plus sincères remerciements.*

**Aux différentes équipes pharmaceutiques avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat :**

*A l'équipe du CHI d'Elbeuf qui m'a accueillie pour mon premier semestre avec tant de bienveillance.*

*Aux équipes pharmaceutiques du CHU de Rouen, et notamment celles de la pharmacotechnie, des rétrocessions, des essais cliniques et de la stérilisation et avec qui j'aurai plaisir à continuer de travailler.*

*A l'équipe de l'hôpital de St Julien et notamment au Professeur Jean Doucet pour m'avoir fait découvrir la pharmacie clinique.*

*A l'équipe du laboratoire d'hygiène du CHU de Rouen. Merci à Lise, Elodie, Patricia.D, Edwige, Maeva, Christine, Fabienne et Patricia.B pour votre gentillesse et le partage de votre expérience.*

**A tous mes co-internes, collègues et rouennais que j'ai eu la chance de rencontrer :**

*A Marion.B et Camille pour ce premier semestre au CHU de Rouen en analyse. Ces 4 années d'internat n'aurait pas été pareilles sans vous...*

*A Audrey, pour ta joie de vivre et nos interminables discussions "shooping".*

*A Domitille, pour ton soutien, ton écoute et tes conseils, plus particulièrement durant ces derniers mois pour la rédaction de ma thèse.*

*A Angèle et Jean-Charles, la pharmacie du CHU ne serait pas la même sans vous.*

*A Marion.G, Annaëlle, Jennifer, Xavier, Marie Rouault, Anaïs, Amna, Aurélie, Donia, Baptiste, Thibault, Johanna, Justine, Constance, Charlotte, Marion.C, Eulalie, Elise, Eric, Marianne, Claire, Marie Robert, Florian, Romain et tous ceux que je n'ai pas cités. A tous ces bons moments que nous avons passés au CHU et en dehors.*

### **A mes amis bretons :**

*A Anne, pour toutes ces années de primaire, collège et lycée passées ensemble.*

*A Marine, pour tous les souvenirs au lycée, à la fac et ailleurs, pour tous ce que nous avons partagés.*

*A Anne-Claire, pour cette passion de l'équitation que tu m'as transmise et que nous partageons encore aujourd'hui.*

*A Mikael, Pour toutes les aventures à la voile et pour notre belle amitié.*

*A mes amis de pharmacie : Hubert, Domitille, Mélanie, Eloïse, Bruno pour ces années de fac inoubliables à Rennes.*

### **A la famille Le Maître,**

*Pour m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de votre famille.*

### **A ma famille**

#### **A mes grands-parents,**

*A mamie Aliette et papi Noël, pour avoir toujours été présents, même dans les moments difficiles.*

*A mamie Annick et papi Jean-Paul pour tous les souvenirs à Loctudy et pour m'avoir toujours poussée vers la réussite. J'espère qu'ils seraient fiers de moi aujourd'hui...*

#### **A mon frère Arnaud,**

*Pour ta gentillesse et tous ces bons moments passés,*

*Tu resteras toujours mon petit futon !*

**A ma sœur Sophie,**

*Pour notre merveilleuse complicité et tous ce que nous partageons,*

*Pour être toujours là pour moi,*

*Pour ton écoute et tes conseils dont j'ai tant besoin.*

**A mes parents,**

*Pour avoir toujours été présents tout au long de mes études et dans ma vie,*

*Pour tout ce que vous m'apportez depuis toujours, merci.*

*Je vous dédie ce travail.*

**A Johann,**

*Pour ta présence à mes côtés et ce que tu m'apportes,*

*Pour tous tes conseils et ton soutien dans l'écriture de cette thèse,*

*Pour ton amour et pour toutes les choses à venir,*

*Je t'aime.*

*L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.*



**ANNÉE UNIVERSITAIRE 2019 – 2020**

**U.F.R. SANTE DE ROUEN**

---

**DOYEN :**                                  **Professeur Benoît WEBER**

**ASSESSEURS :**                        **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

<b>I – MEDECINE</b>
---------------------

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GULLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mr David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne

Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Benoît <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>surnombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
Mr Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie maxillo-faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTIER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Physiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II – PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BEELIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CATANHEIRO</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE-BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mr Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie

#### **PAU-PH**

M. Mikaël **DAOUPHARS**

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Virologie
M. Henri <b>GONDE</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel <b>MOUHAJIR</b>	Parasitologie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr ABDESLAM <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### **III – MEDECINE GENERALE**

#### **PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### **MAÎTRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)                      UFR    Médecine générale

#### **PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**                                      UFR    Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**                                      UFR    Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**                                      UFR    Médecine générale

Mme Yveline **SEVERIN**    UFR    Médecine générale

Mme Marie-Thérèse **THUEUX**                                      UFR    Médecine générale

#### **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal **BOULET**    UFR    Médecine générale

Mme Laëticia **BOURDON**    UFR    Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**    UFR    Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN**    UFR    Médecine générale



## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
Mr Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ – Saint Julien Rouen*

## Table des matières

Remerciements .....	3
Liste des tableaux.....	21
Liste des figures .....	24
Glossaire des abréviations .....	26
Introduction .....	28
Partie I : Le Risque aspergillaire .....	30
1. Aspergillus .....	30
1.1. Historique.....	30
1.2. Généralités, taxonomie Aspergillus.....	30
1.3. Epidémiologie .....	30
1.4. Caractéristique morphologique et cycle fongique.....	31
1.5. Pouvoir pathogène .....	32
1.5.1. Mode de contamination.....	32
1.5.2. Eléments de pathogénicité.....	33
1.6. Pathologies, clinique.....	34
1.6.1. Aspergilloses du système respiratoire.....	34
1.6.2. Aspergilloses extra-pulmonaires .....	35
2. Aspergillose invasive .....	37
2.1. Physiopathologie .....	37
2.2. Facteurs de risques .....	39
2.2.1. Hématologie .....	40
2.2.2. Greffe d'organes solides .....	43
2.2.3. Corticothérapie .....	43
2.2.4. VIH .....	44
2.3 Démarche diagnostic .....	44
2.3.1. Diagnostic clinique .....	45
2.3.2. Diagnostic par imagerie médicale .....	45
2.3.3. Diagnostic mycologique .....	46
2.3.4. Diagnostic immunologique .....	47
2.3.5. Diagnostic moléculaire .....	47
2.4. Traitements.....	48
2.4.1. Traitements curatifs .....	48
2.4.2. Prophylaxie.....	51

Partie II : Prévention du risque aspergillaire .....	52
1. Réglementation et recommandations .....	52
1.1. Réglementation.....	52
1.1.1. Code du travail .....	52
1.2.2. Le règlement sanitaire départemental .....	52
1.2. Les normes .....	53
1.2.1. Norme NF EN 14644 .....	53
1.2.2. Norme NF EN 14698.....	53
1.2.3. Norme NF S 90-351.....	53
1.3. Les guides .....	54
1.3.1. UNICLIMA .....	54
1.3.2. ASPEC .....	54
1.3.3. SF2H .....	54
2. Zones à environnement maîtrisé .....	55
2.1. Généralités .....	55
2.1.1. Définition et classification .....	55
2.1.2. Qualité de l'air d'une ZEM .....	56
2.1.2.1. Contamination particulaire .....	57
2.1.2.2. Contamination microbiologique .....	58
2.2. Centrale de traitement d'air .....	58
2.2.1. Classification des différents filtres .....	58
2.2.2.1. Filtres à air de ventilation générale .....	59
2.2.2.2. Filtres de très haute efficacité .....	60
2.2.2. Composition d'une centrale de traitement d'air .....	62
2.2.3. Autres dispositifs .....	63
2.3. Caractéristiques d'une ZEM .....	63
2.3.1. Définitions des différents types d'air .....	63
2.3.2. Paramètres techniques d'une ZEM .....	64
2.4. Méthodes de prélèvements et de surveillance de la qualité de l'air .....	67
2.4.1. Définitions et généralités .....	67
2.4.1.1. Plan d'échantillonnage .....	68
2.4.1.2. Niveaux d'interprétation .....	68
2.4.2. Comptage particulaire .....	69
2.4.2.1. Nombre de prélèvements .....	69

2.4.2.1. Localisation.....	70
2.4.2.2. Fréquence.....	70
2.4.2.3. Méthode.....	71
2.4.2.4. Cinétique de décontamination particulière.....	71
2.4.2.5. Interprétation des résultats.....	72
2.4.3. Surveillance de l'aérobiocontamination.....	72
2.4.3.1. Nombre de prélèvements.....	73
2.4.3.2. Fréquence.....	73
2.4.3.3. Localisation.....	73
2.4.3.4. Méthode.....	73
2.4.3.5. Interprétation des résultats.....	74
2.4.4. Prélèvements de surfaces.....	75
2.4.4.1. Nombre de prélèvements.....	75
2.4.4.2. Fréquence.....	75
2.4.4.3. Localisation.....	75
2.4.4.4. Méthode.....	75
2.4.4.5. Interprétation des résultats.....	76
3. Mesures de prévention du risque aspergillaire.....	77
3.1. Typologie de patient.....	77
3.2. Mesures de protection.....	79
3.2.1. Généralités.....	79
3.2.2. Méthode préventive d'isolement.....	80
3.3. Contexte de travaux.....	81
Partie III : Les dispositifs de traitement d'air mobiles : Expérience au CHU de Rouen dans un service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie.....	84
1. Contexte et objectifs de l'étude.....	84
2. Matériel et méthode.....	87
2.1. Dispositifs mobiles de traitement d'air.....	87
2.1.1. Société Airinspace.....	87
2.1.1.1. Le Plasmair.....	87
2.1.1.2. Immunair.....	88
2.1.2. Laboratoire AER Technologies.....	89
2.1.2.1. R4000.....	89
2.1.2.2. ROOM'R.....	90

2.2. Mise en place des mesures et prévention du risque aspergillaire.....	91
2.3. Plan de surveillance .....	92
2.3.1. Etat de base.....	92
2.3.2. Qualification des chambres .....	92
2.3.3. Prélèvements de surveillance .....	95
2.4. Modalités de réalisation des prélèvements .....	96
2.4.1. Conditions opératoires .....	96
2.4.2. Comptages particuliers .....	96
2.4.3. Surveillance microbiologique de l'air .....	97
2.4.4. Surveillance microbiologique des surfaces .....	97
3. Résultats.....	98
3.1. Résultats de l'état de base et de la qualification .....	99
3.2. Résultats des chambres "témoins" conventionnelles.....	100
3.2. Résultats des chambres d'aplasie.....	102
3.2.1. Chambres équipées d'un Plasmair .....	102
3.2.2. Chambres équipées d'un R4000.....	104
3.3. Résultats des chambres bulles .....	106
3.3.1. Chambres équipées d'un ROOM'R .....	106
3.3.2. Chambre équipée d'un Immunair.....	108
3.6 Autres résultats.....	110
Discussion .....	112
Conclusion.....	120
Annexes .....	121
Bibliographie .....	125

## Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Incidence, délai d'apparition et mortalité de l'AI chez les patients transplantés [20].....	43
Tableau 2 : Classification des zones à risques.....	56
Tableau 3 : Classes de propreté particulaire de l'air [48].....	57
Tableau 4 : Classes microbiologiques.....	58
Tableau 5 : Classification des filtres de ventilation générale selon la norme NF EN 779..	59
Tableau 6 : Classification des filtres selon la norme ISO 16 890.....	60
Tableau 7 : Tableau de correspondance entre les 2 classifications des normes EN 779 et ISO 16 890.....	60
Tableau 8 : Classification des filtres à très haute efficacité selon la norme NF EN 1882 - 1 .....	61
Tableau 9 : Nombre minimal de points à prélever en fonction de la surface de la salle lors d'une qualification selon la norme EN ISO 14 644-1 et 2.....	70
Tableau 10 : Fréquences optimales des comptages particulaires à effectuer [60].....	70
Tableau 11 : Classes des cinétiques d'élimination des particules à 0,5 µm .....	71
Tableau 12 : Tableau des niveaux cibles recommandés en comptage particulaire pour l'air selon les normes NF S 90-351 et NF EN ISO 14 644 (au repos et hors présence humaine) .....	72
Tableau 13 : Tableau des niveaux cibles recommandés en aérobiocontamination pour l'air selon la norme NF S 90-351 et NF EN ISO 14 698 (au repos et hors présence humaine) .	74
Tableau 14 : Valeurs cibles en UFC/25cm <sup>2</sup> pour les prélèvements de surface par empreintes gélosées .....	77
Tableau 15 : Classification du risque aspergillaire en fonction de la typologie des patients [62].....	78
Tableau 16 : Principaux facteurs de risque individuels d'AI après une allogreffe de CSH [62].....	78

Tableau 17 : Mesures de prévention en fonction du niveau de risque patient [62] .....	79
Tableau 18 : Evaluation du risque en fonction de la nature des travaux [67] .....	81
Tableau 19: Plan prévisionnel de surveillance du SIHOP par semaine .....	95
Tableau 20 : Plan de surveillance réalisé .....	99
Tableau 21 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres témoins conventionnelles .....	100
Tableau 22 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres témoins conventionnelles .....	100
Tableau 23 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres témoins conventionnelles .....	102
Tableau 24 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair .....	102
Tableau 25 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair .....	103
Tableau 26 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair .....	103
Tableau 27 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000.....	104
Tableau 28 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000 .....	105
Tableau 29 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000.....	106
Tableau 30 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R.....	107
Tableau 31 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R.....	108
Tableau 32 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R .....	108

Tableau 33 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres bulles équipées d'un Immunair .....	109
Tableau 34 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres bulles équipées d'un Immunair .....	110
Tableau 35 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres bulles équipées d'un Immunair.....	110
Tableau 36 : Résultats des comptages particulaires des chambres bulles en fonction de l'emplacement sous le flux. ....	111



## Liste des figures

---

Figure 1 : Représentation d'une tête aspergillaire [6] .....	31
Figure 2 : Cycle naturel de l' <i>Aspergillus sp.</i> dans l'environnement [7] .....	32
Figure 3 : Physiopathologie et réponse immunitaire au cours de l'infection aspergillaire pulmonaire.....	39
Figure 4 : Taux d'allogreffes de moelle osseuse en Europe pour 10 millions d'habitants en 1998 et 2013 .....	41
Figure 5 : Taux d'autogreffes de moelle osseuse en Europe pour 10 millions d'habitants en 1998 et 2013 .....	41
Figure 6 : Image tomодensitométrique en coupe axiale : macronodule avec halo de verre dépoli chez un patient neutropénique présentant une AI [11] .....	46
Figure 7 : Image tomодensitométrique en coupe axiale : macronodule avec croissant gazeux chez un patient neutropénique présentant une AI [31].....	46
Figure 8 : Schéma de la composition d'une centrale de traitement d'air d'une salle propre	62
Figure 9 : Schéma représentant les différents types d'air selon la norme NF S 90-351 .....	64
Figure 10 : Schéma des mouvements d'air dans une salle à flux non unidirectionnel ou turbulent .....	65
Figure 11 : Schéma des mouvements d'air dans une salle équipée d'un flux unidirectionnel ou laminaire .....	66
Figure 12 : Schéma d'un Plasmair .....	87
Figure 13 : Schéma d'un Immunair connecté à un Plasmair. ....	88
Figure 14: Schéma des composants d'un R4000 [70] .....	89
Figure 15 : Schéma d'un ROOM'R .....	90
Figure 16 : Plan de prélèvement des chambres équipées de R4000 .....	93
Figure 17 : Plan de prélèvement des chambres équipées de ROOM'R.....	94
Figure 18 : Plan prélèvement des chambres équipées de Plasmair .....	94

Figure 19 : Représentation du nombre moyen de colonies fongiques retrouvées pour 3 prélèvements d'air dans les chambres témoins en UFC/m <sup>3</sup> .....	101
Figure 20 : Représentation du nombre moyen de colonies fongiques retrouvées pour 3 prélèvements d'air dans les chambres d'aplasie en UFC/m <sup>3</sup> .....	105

## Glossaire des abréviations

---

AFNOR	Association Française de Normalisation
AI	Aspergillose Invasive
ABPA	Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique
ASPEC	Association pour la Prévention et l'Etude de la Contamination
BPPH	Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière
CCLIN	Centre de Coordination de Lutte Contre les Infections Nosocomiales
CMV	Cytomégalovirus
CP	Classe Particulaire
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CTA	Centrale de Traitement d'Air
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
EPA	Efficient Particulate Air
EPI	Equipements de Protection Personnel
GVH	Graft Versus Host
HEPA	High Efficiency Particulate Air
IDSA	Infectious Disease Society of America
ISO	International Standard Organisation
IV	Intraveineuse
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloblastique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LBA	Liquide Broncho-Alvéolaire
MALDI-TOF	Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight
MPPS	Most Penetrating Particule Size
NIAID	National Institute of Allergy and Infectious Diseases
MSG	Mycosis Study Group
PCR	Polymerase Chain Reaction
PM	Matière Particulaire
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
RSD	Règlement sanitaire départemental

SAIF	Surveillance des Aspergilloses Invasives en France
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise
SIHOP	Service d'Immunologie-Hématologie-Oncologie-Pédiatrie
SF2H	Société Française d'Hygiène Hospitalière
TDM	Tomodensitométrie
TSA	Trypticase Soy Agar
UFC	Unite Forming Colonie
ULPA	Ultra Low Penetration Air
UNICLIMA	Union Syndicale des constructeurs de matériels Thermiques, Aérauliques, thermodynamiques et Frigorifiques
VIH	Virus d'Immunodéficience Humaine
ZEM	Zone à Environnement Maitrisé

## Introduction

---

La prévention et la lutte contre les infections nosocomiales est un enjeu majeur de santé publique et la maîtrise de l'environnement hospitalier est indispensable dans un établissement de santé afin d'assurer la protection des patients et du personnel. L'air est un des vecteurs de notre environnement impliqué dans la transmission des infections nosocomiales, comme la grippe par exemple. La maîtrise de la contamination aéroportée s'est développée avec l'apparition de normes et recommandations définissant des critères de qualité et de sécurité à respecter. Les mesures environnementales reposent donc entre autres sur le contrôle microbiologique de l'air.

Parallèlement, le nombre de patients immunodéprimés augmentent constamment depuis l'utilisation des greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH), le développement de protocoles de chimiothérapie et l'expansion des thérapies immunosuppressives. Ces patients immunodéprimés sont particulièrement à risque de développer une aspergillose invasive (AI) avec une mortalité attribuable autour de 45% mais très variable selon le profil du patient. Le diagnostic de l'AI est évoqué sur un faisceau d'arguments associant le terrain, les signes clinico-biologiques et des lésions souvent évocatrices au scanner thoracique. La rigueur de l'évaluation initiale conditionne le diagnostic des malades car le délai d'instauration d'un traitement antifongique adapté est directement corrélé à la survie du patient atteint d'AI.

Depuis 2000, les recommandations préconisent des mesures environnementales de prévention de l'AI, notamment chez les patients ayant un historique aspergillaire. L'objectif de ces mesures est de préserver les sujets à risque d'une source environnementale de spores aspergillaires. La maîtrise de la qualité de l'air est donc un élément essentiel de la lutte contre l'AI.

La problématique du traitement d'air s'est posée au CHU de Rouen lors d'une période de travaux dans le service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie (SIHOP). Le service complet a été transféré dans un service conventionnel de l'étage inférieur durant plusieurs mois, nécessitant l'installation provisoire de dispositifs de traitement d'air mobiles afin d'assurer la sécurité des patients.

La première partie de ce travail portera sur l'*Aspergillus sp.* et l'AI. Dans une seconde partie nous nous intéresserons à la prévention du risque aspergillaire, à la définition des zones à risques, à la maîtrise de l'environnement, aux textes de référence, aux différents traitements d'air et aux méthodes de surveillance de la qualité de l'air. Enfin la dernière partie concernera l'utilisation de dispositifs de traitement d'air mobiles au CHU de Rouen.

# Partie I : Le Risque aspergillaire

---

## 1. *Aspergillus*

### 1.1. Historique

C'est en 1729, qu'un prêtre nommé Micheli décrit pour la première fois un champignon produisant des spores en chaînes dont la morphologie ressemble beaucoup à l'aspergillum, utilisé pour l'eau bénite. Il lui donne ainsi le nom « *Aspergillus* » [1]. Près de 100 ans plus tard, Virchow découvre le rôle des *Aspergillus sp.* dans les maladies humaines en observant des similitudes avec des cas retrouvés chez l'animal. L'*Aspergillus fumigatus*, espèce pathogène la plus importante du genre est décrite pour la première fois par Fresenius en 1863. Et ce n'est qu'en 1953, que l'AI a été reconnue pour la première fois par Rankin chez un patient atteint d'anémie aplasique [2].

### 1.2. Généralités, taxonomie *Aspergillus*

Les *Aspergillus sp.* sont des champignons microscopiques du groupe phylogénétique des Ascomycètes, de l'ordre des Eurotiales et de la famille est Trichocomacées ou Aspergillacées. On compte près de 300 espèces du genre *Aspergillus*. L'*Aspergillus fumigatus* est l'espèce la plus souvent retrouvée dans les pathologies humaines.

Ce sont des champignons saprophytes, ce qui signifie qu'ils utilisent des débris organiques situés dans le sol ou en surface comme nutriments.

Les *Aspergillus* sont des moisissures haploïdes à filaments hyalins et cloisonnés. Ils jouent un rôle essentiel dans le recyclage du carbone et de l'azote environnemental [3], [5]. Ils possèdent un métabolisme aérobie et sont thermophiles ; ce qui signifie que certaines espèces peuvent survivre à des températures avoisinant les 70°C [6].

### 1.3. Epidémiologie

Les *Aspergillus sp.* sont des champignons cosmopolites, retrouvés le plus souvent en milieu extérieur. Ils sont ubiquistes ; on les retrouve donc aussi bien en milieu urbain, à l'intérieur ou à l'extérieur des habitations (poussières, conduits d'aération, endroits

difficilement accessibles dans la maison, moquette, plantes...) qu'en milieu rural (foin, paille, fourrage humide, céréales, déchets organiques en décomposition...). Les spores aspergillaires sont également très fréquentes sur les chantiers et les zones de travaux.

Ils représentent 1 à 7% des champignons environnementaux soit une concentration de spores comprise entre 1 et 100/m<sup>3</sup> d'air à l'intérieur comme à l'extérieur [6].

L'*Aspergillus sp.* est peu exigeant et très résistant aux agressions extérieures. En effet, il résiste au froid et seule la dessiccation ou une température supérieure à 100°C peuvent détruire les spores. Dans l'environnement, il est présent sous forme de conidies qui sont la principale forme de contamination et de conservation [3], [5].

#### 1.4. Caractéristique morphologique et cycle fongique

Dans son milieu naturel, l'*Aspergillus sp.* est retrouvé sous une forme végétative appelée mycélium. Le mycélium est composé de filaments cloisonnés et ramifiés. Des organes de fructifications peuvent alors apparaître sous forme de filaments non cloisonnés appelés stipes ou conidiophores. Ces stipes se terminent par des vésicules terminales ou têtes aspergillaires qui sont constituées de cellules conidiogènes en forme de bouteille ou phialides. Un schéma de l'*Aspergillus sp.* est représenté dans la figure ci-dessous :

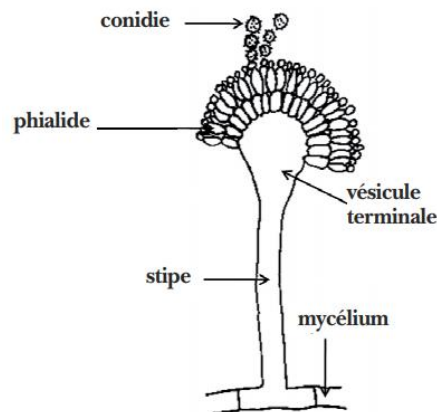


Figure 1 : Représentation d'une tête aspergillaire [6]

Les conidies, ou spores asexuées unicellulaires, sont ensuite produites par ces phialides sous forme de chainettes. Elles peuvent être de formes variées (lisses, recouvertes d'aspérités, rondes, elliptiques) et mesurent 2 à 3µm. Très volatiles, ce sont les spores qui sont responsables de la dissémination du champignon dans l'environnement.



La germination aura lieu lorsque les conditions adéquates sont réunies. Les conidies se gonflent jusqu'à l'apparition d'un tube germinatif qui s'allonge et produit un filament ramifié [3], [6]. Le cycle naturel de l'*Aspergillus sp.* dans l'environnement est représenté ci-dessous.

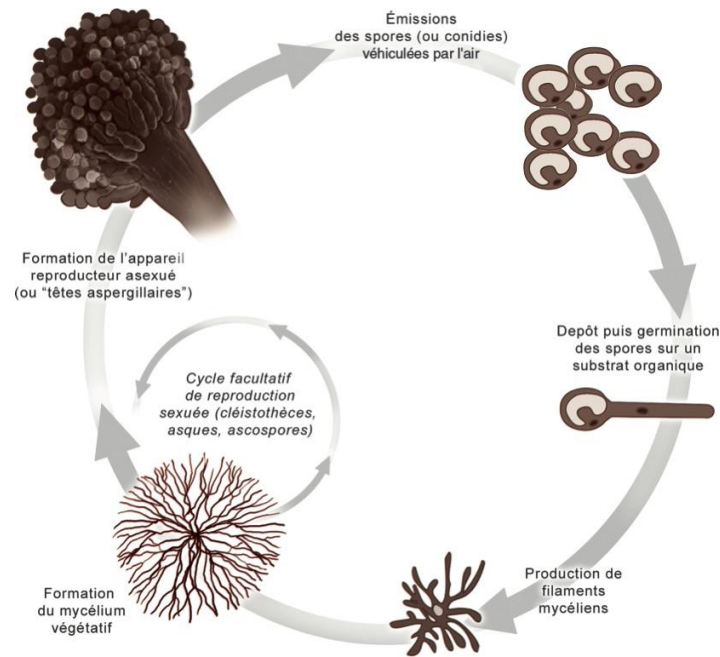


Figure 2 : Cycle naturel de l'*Aspergillus sp.* dans l'environnement [7]

## 1.5. Pouvoir pathogène

### 1.5.1. Mode de contamination

Le principal mode de contamination de l'*Aspergillus sp.* est aérien. En effet, les spores de l'*Aspergillus sp.* sont en suspension dans l'air, leur inhalation est donc inévitable et quotidienne. Ainsi, 100 à 1000 spores sont inhalées par jour et par individu en conditions normales. On estime qu'un individu inhale 2000 à 5000 génotypes différents par mois, du fait de l'importante biodiversité des spores aspergillaires. La porte d'entrée et le site d'infection sont le plus souvent l'arbre respiratoire. L'inhalation de conidies par un individu immunocompétent n'entraîne que rarement d'effets indésirables, car les conidies sont éliminées de façons efficaces par les mécanismes d'immunité innée. En revanche les conséquences pour un patient immunodéprimé peuvent être très graves [3], [6].

L'*Aspergillus fumigatus* est le plus souvent retrouvé dans les infections respiratoires soit dans 80 à 90% des cas d'aspergilloses humaines. On peut aussi citer *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. nidulans* [8].

Une contamination directe est possible par dépôts de spores sur des plaies ou un site opératoire, et peut aboutir à des infections locales à risque de dissémination. Plus rarement, une contamination digestive peut aussi survenir [4].

### **1.5.2. Eléments de pathogénicité**

Les moisissures sont des organismes opportunistes, c'est-à-dire qui ne provoquent habituellement pas de maladie mais qui peuvent devenir pathogènes dans certaines conditions, lorsque le système immunitaire et la résistance de l'individu sont affaiblis.

Le développement des *Aspergillus sp.* chez leur hôte nécessite des conditions favorables. En effet certains facteurs environnementaux tel que l'abondance des spores aspergillaires dans l'air inhalé, certains facteurs liés à l'hôte (patient immunodéprimé par exemple), ou certains facteurs liés au champignon contribuent à la fréquence et à la gravité de la pathologie. L'*Aspergillus sp.* possède ainsi plusieurs éléments pouvant expliquer ce pouvoir pathogène [4], [8] :

- La taille des spores, de 2 à 3 µm de diamètre pour *A. fumigatus*, lui permet de se disséminer facilement dans l'appareil respiratoire et d'atteindre les alvéoles pulmonaires.
- La thermotolérance lui permet facilement de se développer chez l'humain à 37°C via une prolifération angio-invasive.
- L'*Aspergillus sp.* a la capacité d'adhérer à la membrane basale et d'induire des microlésions et des ulcérations vasculaires grâce à des toxines nécrosantes.
- Il produit des mycotoxines comme l'alphatoxine, la gliotoxine ou ochratoxine, pouvant être impliquées dans différentes pathologies [9]. La gliotoxine, agit sur la réaction inflammatoire. Elle induit l'apoptose des macrophages et inhibe l'activation lymphocytaire, empêchant la transcription de médiateurs de l'inflammation [6].
- L'activité enzymatique de l'*Aspergillus sp.* est aussi un facteur de virulence. Plusieurs enzymes sont produites par l'*Aspergillus sp.* telles que la phospholipase, la protéase, l'hémolysine et l'élastase. Une récente étude a comparé des enzymes

issues de souches cliniques et de souches environnementales d'*A. fumigatus*. Une production significativement plus élevée de ces enzymes a été notée chez les souches cliniques. De plus, une corrélation positive a été détectée entre l'activité phospholipase, protéase et hémolysine prouvant que ces trois enzymes agissent en synergie pour contribuer à la virulence d'*A. fumigatus* [10].

## **1.6. Pathologies, clinique**

### **1.6.1. Aspergilloses du système respiratoire**

Le spectre clinique des aspergilloses est très large et les signes cliniques dépendent du type d'infection et de sa localisation. Le poumon est cependant le site principal des infections à *Aspergillus sp.* Il existe ainsi plusieurs types d'aspergillose du système respiratoire.

#### **- L'aspergillome**

Il résulte du développement de l'*Aspergillus sp.* dans une cavité broncho-pulmonaire, pleurale ou sinusienne préformée (caverne tuberculeuse, abcès, kyste...). Les spores vont former une truffe aspergillaire qui remplit la cavité en laissant un espace clair au niveau du sommet (signe radiologique du "grelot"). *A. fumigatus* est l'espèce la plus souvent incriminée.

L'évolution peut être spontanément résolutive dans 7 à 10% des cas ou stabilisée sans complication dans environ 25% des cas.

#### **- L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA)**

L'ABPA survient le plus souvent sur un terrain propice (asthme, ou mucoviscidose...). Il s'agit d'une réponse immunitaire locale suite à une colonisation trachéo-bronchique aspergillaire chronique.

#### **- L'asthme aspergillaire**

Il se traduit par un asthme s'aggravant lors d'exposition fortes et prolongées à des spores.

- **L'alvéolite allergique extrinsèque**

Il s'agit d'une pneumopathie alvéolaire lymphocytaire induite par une inhalation trop importante et répétée de spores. Cette pathologie appelée plus communément "poumon de fermier" survient le plus souvent chez des professionnels qui manipulent du foin, de la paille ou des céréales moisies.

- **La sinusite fongique allergique**

Elle apparaît majoritairement chez des sujets sains. On retrouve le plus souvent une sinusite persistante, une obstruction nasale et des polypes.

- **L'aspergillose invasive**

L'AI est la plus sévère des pathologies dues à l'*Aspergillus sp.* et survient le plus souvent chez des patients immunodéprimés. Cette pathologie sera développée dans le paragraphe 2.

### **1.6.2. Aspergilloses extra-pulmonaires**

- **L'otomycose**

Cette mycose est le plus souvent liée à *A. Niger* et est favorisée par des lésions préexistantes du conduit auditif (eczéma, malformation...) et par l'usage de corticoïdes.

- **L'aspergillose oculaire**

Elle est le plus souvent post-traumatique et se traduit par des inflammations de la cornée (kératites) ou des inflammations de la rétine et de la choroïde (choriorétinites).

- **L'aspergillose cutanée**

Elle apparaît sur des plaies ou brûlures déjà existantes. Elles surviennent principalement sous forme d'infections multiples chez les grands brûlés. Des cas

d'infections cutanées chez des grands prématurés de faible poids de naissance ont également été décrits.

- **L'onxyis aspergillaire**

Il s'agit d'une affection rare de l'ongle [3], [4].

## 2. Aspergillose invasive

Il s'agit de la forme la plus grave liée aux *Aspergillus sp.* Elle concerne essentiellement les sujets immunodéprimés avec une neutropénie profonde et prolongée atteints d'une pathologie telle que cancer, hémopathie, syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), déficit immunitaire congénital ou encore traités par corticothérapie prolongée, greffés de CSH ou d'organes solides. De très rares cas de sujets sains ont été décrits [3], [4], [6]. Le diagnostic d'une AI est un très mauvais pronostic, d'une part en raison de l'état immunitaire du patient ayant contracté cette infection opportuniste, d'autre part à cause du délai de prise en charge thérapeutique. Le diagnostic est en effet difficile. Or, la précocité du traitement est un facteur important dans la diminution de la mortalité.

On estime que 80 % des cas des AI profondes ont un point de départ pulmonaire. Les 20 % restants sont pour la grande majorité des AI à point de départ sinusien. C'est l'espèce *A. fumigatus* qui est responsable de plus de 80 % des cas documentés d'infections invasives, loin devant *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus* et *A. nidulans* [6]. Des co-infections sont possibles et sont retrouvées dans 4,9 à 12% des cas. La mortalité, très importante, est estimée à 45% des cas [11].

Encore aujourd'hui, l'AI est en augmentation constante. Cette progression est à due à plusieurs paramètres. En premier lieu, une meilleure gestion des infections virales et bactériennes qui permet d'améliorer la survie des patients immunodéprimés. On peut aussi citer l'augmentation du nombre de patients à risque de développer des AI, due à la diversification des chimiothérapies. Ainsi les AI touchent de nouvelles populations comme les patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs ayant reçu plusieurs lignes de traitements [12]. Enfin, l'amélioration de la qualité du diagnostic permet une détection plus importante des AI qui étaient auparavant souvent diagnostiquées lors de l'autopsie.

Des travaux réalisés à Paris en 2017 illustrent parfaitement cette augmentation. En effet ils recensent 166 cas d'AI chez des patients atteints d'hémopathies lymphoïdes entre 2007 et 2014 contre 230 entre 2011 et 2014 [13].

### 2.1. Physiopathologie

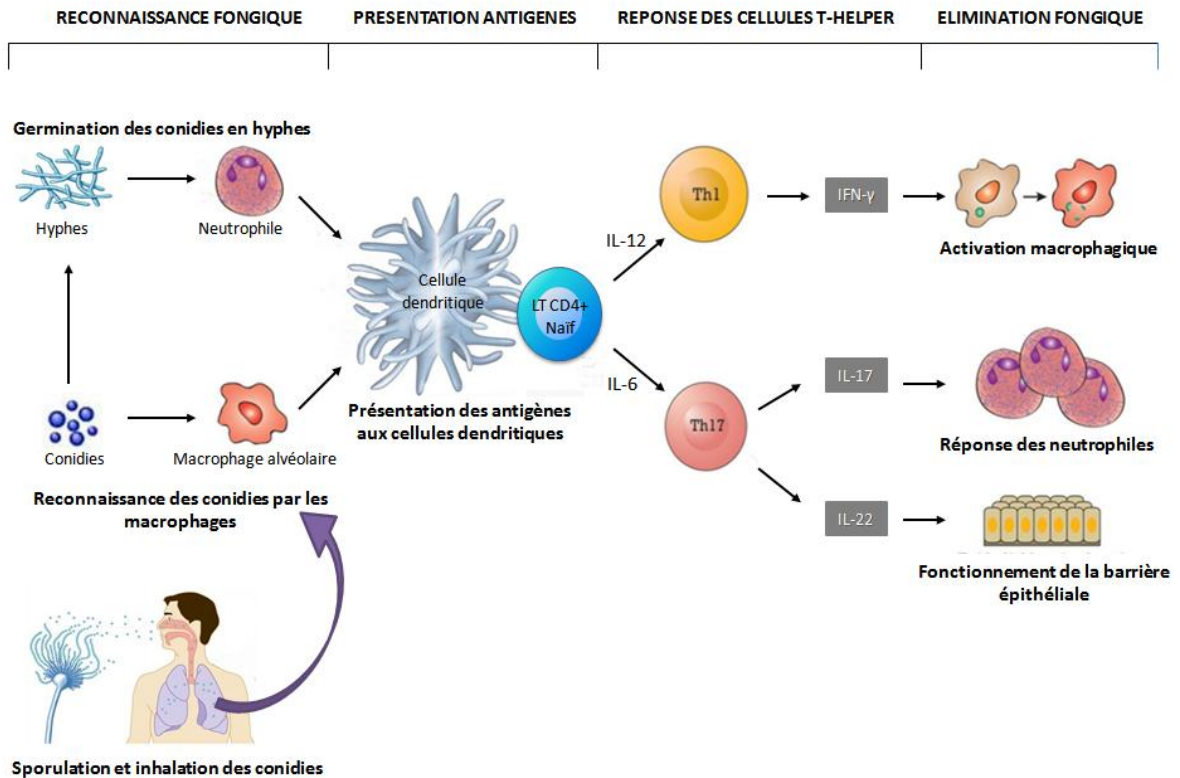
Les spores d'*Aspergillus sp.*, en suspension dans l'air, sont inhalées par tout individu à raison d'une centaine de spores en moyenne par jour [14]. Chez un individu

immunocompétent, les AI sont rares, en raison d'une réponse immunitaire efficace, empêchant la colonisation fongique.

Les conidies vont dans un premier temps être éliminées de façon mécanique grâce au tapis muco-ciliaire des voies respiratoires. Une fois dans les alvéoles, elles seront éliminées par l'intermédiaire des macrophages alvéolaires locaux. La destruction extracellulaire des hyphes en germination des conidies qui auront échappées aux macrophages, est assurée par des neutrophiles recrutés rapidement.

L'immunité adaptative se développe lorsque les cellules dendritiques liées aux antigènes fongiques migrent vers les ganglions lymphatiques locaux et présentent ces antigènes aux lymphocytes T CD4+ naïves spécifiques de l'aspergillus et induisent leur différenciation en cellules T-helper (Th) 1 et Th17 grâce aux cytokines IL-12 et IL-6 respectivement.

Les cellules Th1 produisent l'interféron IFN- $\gamma$ , ce qui entraîne une augmentation de l'activité des neutrophiles et des macrophages. Quant à elles, les cellules Th17 produisent l'interleukine 17 (IL-17) et l'interleukine 22 (IL-22), qui favorisent la réponse inflammatoire locale [11], [15]. Ces mécanismes immunologiques sont représentés sur la figure ci-dessous :



**Figure 3 : Physiopathologie et réponse immunitaire au cours de l'infection aspergillaire pulmonaire.**

Chez un individu immunodéprimé, la colonisation par *Aspergillus sp.* peut rapidement évoluer vers une infection. En effet, le tapis muco-ciliaire est souvent altéré (dû au rejet de greffe, à la radiothérapie, aux chimiothérapies...) et les patients présentent ainsi un déficit macrophagique, ce qui diminue fortement la réponse inflammatoire due à l'immunité innée. Les conidies ne sont donc pas éliminées. Celles-ci germent et se transforment en filaments mycéliens qui envahissent localement les tissus et les capillaires grâce à leur tropisme vasculaire, permettant une diffusion hématogène, et vont à terme induire une nécrose tissulaire [3], [4], [6].

## 2.2. Facteurs de risques

Il existe deux grands types de facteurs favorisant l'AI. Dans un premier temps, on peut citer les facteurs locaux. En effet, la perte d'intégrité des épithéliums cutanéomuqueux et donc l'altération du tapis muco-ciliaire ou encore la présence de cavités préformées favorisent le risque d'infection.

Dans un second temps, on peut citer les facteurs hématologiques tels que la neutropénie prolongée ou encore l'altération de l'efficacité des macrophages alvéolaires et



des polynucléaires neutrophiles (PNN). La réponse immunitaire ne peut donc pas avoir lieu.

### **2.2.1. Hématologie**

L'AI survient majoritairement chez des patients ayant une immunodéficience et notamment une neutropénie.

#### **- Leucémie aigüe lymphoblastique (LAL), leucémie aigüe myéloblastique (LAM) et leucémie myéloïde chronique (LMC)**

Les patients atteints d'hémopathies malignes sont les plus touchés par l'AI. Parmi ces hémopathies, on retrouve le plus souvent les leucémies aigües myéloblastiques (LAM) ou lymphoblastiques (LAL). Une AI est ainsi retrouvée chez 5 à 24% des patients atteints de leucémies aigües [16]. La mortalité pour ces patients est estimée à environ 35% [11].

D'après une étude réalisée au CHU de Brest, l'incidence d'AI chez des patients souffrant de LAM et ayant en moyenne une durée d'aplasie de 25 jours, est supérieure à 10% avec un taux de mortalité de 36,7% [17].

Dans les travaux réalisés par le programme de Surveillance des Aspergilloses Invasives en France (SAIF), 393 AI prouvées et probables ont été collectées prospectivement : 77% des AI survenaient chez des patients en service d'hématologie dont 35% chez des patients atteints d'une leucémie aiguë, 22% au cours du traitement d'une LMC et 21% après allogreffe de CSH [12].

L'AI est aussi une complication infectieuse majeure chez les patients de pédiatrie atteints de leucémie. Une étude allemande réalisée sur 346 patients a montré une incidence des AI de 6,8 % en cas d'hémopathie maligne, avec une incidence de 28 % dans les LAM et de 9 % dans les LAL [18].

Cela démontre un risque plus élevé d'AI chez des patients atteints de leucémies et en particulier les LAM en comparaison aux autres pathologies malignes de l'enfant telles que les lymphomes et les tumeurs solides.

## - Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Les patients greffés de CSH présentent un risque élevé de développer une infection aspergillaire. De plus, le nombre de greffes de moelle osseuse ne cesse d'augmenter. Les taux d'allogreffes et d'autogreffes en Europe pour 10 millions d'habitants en 1998 et en 2013 sont représentés sur les figures ci-dessous [19] :

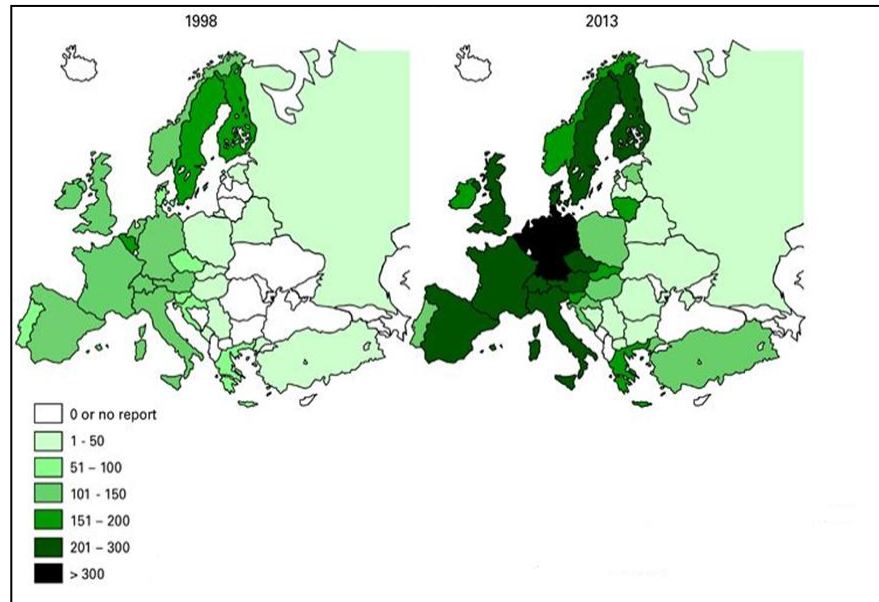


Figure 4 : Taux d'allogreffes de moelle osseuse en Europe pour 10 millions d'habitants en 1998 et 2013

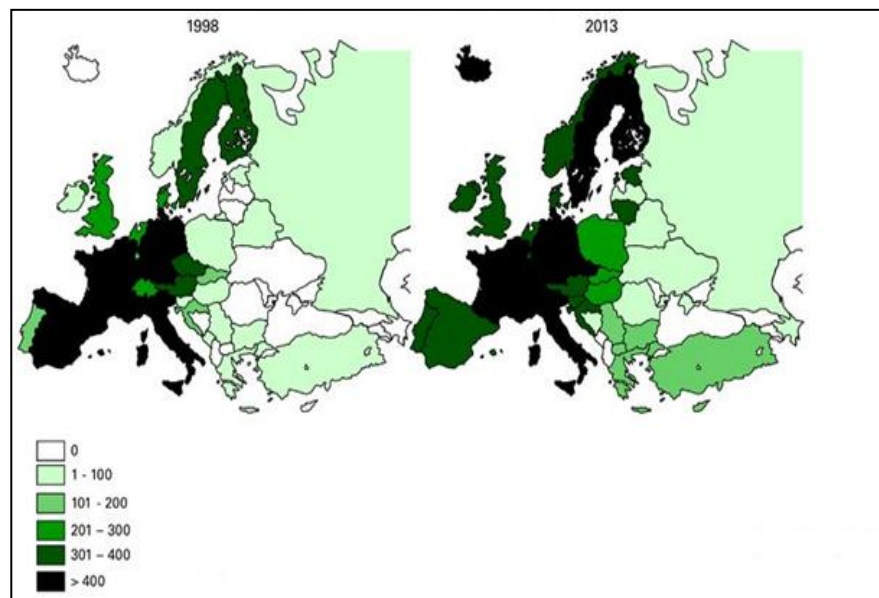


Figure 5 : Taux d'autogreffes de moelle osseuse en Europe pour 10 millions d'habitants en 1998 et 2013

On retrouve 2 périodes particulièrement critiques lors d'une greffe de cellules souches : la période initiale d'aplasie et les éventuelles réactions du greffon contre l'hôte (GvH). Les allogreffes induisant plus de GvH, elles sont donc plus à risque que les autogreffes [20].

L'AI est la plus fréquente des infections à champignons filamenteux chez les patients d'hématologie allogreffés en Europe avec une incidence allant de 2.7 à 23% après une allogreffe [21]. Une étude américaine a répertorié, entre 2001 et 2005, 983 infections fongiques invasives parmi 875 patients ayant reçu une greffe de CSH. Une AI a été retrouvée dans 43% des cas (contre 28% de candidoses invasives et 8% de mucormycoses) et en moyenne 99 jours après la greffe [22].

Aujourd'hui, les AI post-allogreffe semblent de plus en plus tardives. En effet, dans une étude prospective réalisée entre 1993 et 1998 par Marr et al, toutes les AI soit 187 chez 1682 patients allogreffés ont été analysées : 57 (30%) survenaient avant J40, 99 (53%) entre J40 et J180 et 31 (17%) après J180. Au cours de la période d'étude, les AI survenaient de plus en plus tardivement. Cette même équipe a étudié les AI rétrospectivement de 1998 à 2002. Ils ont retrouvé 163 AI pour 1248 greffes dont 36 (22%) avant J40, 65 (40%) entre J40 et J100, et 62 (38%) après J100 [23].

La mortalité est estimée entre 35 et 55% pour des patients ayant eu une greffe de CSH. L'AI est donc devenue aujourd'hui la première cause de mortalité d'origine infectieuse pour les patients ayant eu une greffe de moelle osseuse [18].

### 2.2.2. Greffe d'organes solides

La transplantation d'organes solides est aussi un facteur de risque important dans l'AI. Elle survient le plus souvent dans les 3 mois suivant la transplantation.

**Tableau 1 : Incidence, délai d'apparition et mortalité de l'AI chez les patients transplantés [20]**

Type de transplantation	Incidence moyenne	Délai moyen d'apparition	Mortalité moyenne
Pulmonaire	6%	120 jours	68%
Cardiaque	5,2%	45 jours	78%
Hépatique	2,0%	17 jours	87%
Pancréatique	1,1%	Non disponible	100%
Rénale	0,7%	82 jours	77%

Parmi ces greffes, la greffe pulmonaire est la plus à risque, avec une incidence de 2,4% à 13% du fait de l'exposition importante de l'organe aux spores aspergillaires [6], [20]. D'après une étude réalisée en 2017, elle est retrouvée sous forme de trachéobronchite invasive dans 58% des cas, sous forme invasive parenchymateuse pulmonaire dans 32% des cas et disséminée dans 22% [24]. Une co-infection à cytomégalovirus (CMV) et une colonisation postopératoire précoce sont les principaux facteurs de risque [6].

Concernant les transplantations hépatiques, leur incidence est d'environ 2% [20]. Cependant une étude récente retrouve une AI chez 5,2% des patients ayant eu une greffe de foie [25].

Les AI sont retrouvées dans environ 5% des transplantations cardiaques.

Chez des patients transplantés d'organes solides, la mortalité a été estimée à environ 30% [11].

### 2.2.3. Corticothérapie

La corticothérapie est un facteur de risque reconnu de l'AI, quel que soit le contexte pathologique du patient. En effet, les corticostéroïdes inhibent les capacités de destruction des conidies par les macrophages alvéolaires. Ils diminuent également l'action des PNN contre les filaments mycéliens.

Il s'agit donc d'un facteur de risque important, notamment dans la greffe de CSH, puisque la posologie de la corticothérapie est à visée immunosuppressive et est donc le plus souvent supérieure à 1mg/kg/jour pendant plusieurs semaines. Dans une étude prospective réalisée chez des patients sous corticothérapie au long cours (supérieure à 30 jours) et présentant un infiltrat pulmonaire résistant à une antibiothérapie conventionnelle, *A. fumigatus* est, dans 31% des cas, le pathogène le plus fréquemment retrouvé [26].

#### **2.2.4. VIH**

L'AI est l'une des infections opportunistes les plus rares mais aussi les plus sévères chez les patients atteints par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), car elle survient dans la majorité des cas au stade tardif de l'infection. En effet, une infection par le VIH touche l'immunité adaptative par l'intermédiaire des lymphocytes T, alors que l'AI touche surtout des patients ayant une immunité innée défaillante. On peut estimer que 0 à 9 % des patients développent une AI [27].

Chez ces patients, l'évolution était fatale dans plus de 80 % des cas avant la prescription des multi-thérapies antirétrovirales et des antifongiques puissants. L'AI survenait surtout chez les patients ayant un taux de lymphocytes T-CD4 inférieurs à 50/mm<sup>3</sup>. Malgré un traitement antifongique adapté, la survie était alors en moyenne de 2 à 4 mois [28].

Depuis, avec l'arrivée des nouveaux traitements antirétroviraux et antifongiques, la survenue d'AI chez les patients atteints du VIH a nettement diminuée. Ainsi, parmi les 2780 patients infectés par le VIH qui ont été suivis dans le service des maladies infectieuses du CHU de Casablanca, 2 cas seulement d'AI ont été retrouvés, soit 0,07 % des patients [27].

### **2.3 Démarche diagnostic**

En 2002, deux groupes d'experts, l'*European Organisation for research and Treatment of Cancer* (EORTC) et le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) du *Mycosis Study Group* (MSG) ont défini les AI en fonction du degré de certitude diagnostic. Ces critères ont été depuis révisés en 2008. Les trois critères suivants sont considérés : les facteurs liés à l'hôte, les critères cliniques et les critères mycologiques [11], [29].

Le diagnostic peut reposer sur un diagnostic mycologique direct, histologique, par examen direct et culture, ou sur un diagnostic indirect avec des biomarqueurs. Trois catégories d'AI ont ainsi été définies :

- L'AI prouvée : critère histologique présent et identification du champignon en culture.
- L'AI probable : patient ayant un terrain à risque et un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale (halo, croissant gazeux...), ou 2 mineurs (toux, douleurs thoracique, dyspnée, hémoptysie...) et un critère microbiologique (isolement d'aspergillus en culture, filament mycélien à l'examen direct, antigène aspergillaire...).
- L'AI possible : présence d'un terrain à risque et d'un critère clinique/radiologique majeur de localisation viscérale ou 2 mineurs ou un critère microbiologique.

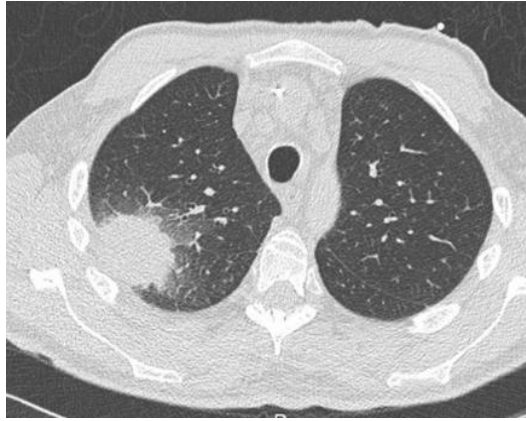
### **2.3.1. Diagnostic clinique**

Les manifestations cliniques de l'AI ne sont pas spécifiques. Elles sont caractérisées par une fièvre et une toux. A un stade avancé, des symptômes tels que des douleurs thoraciques, des hémoptysies et des difficultés respiratoires peuvent apparaître.

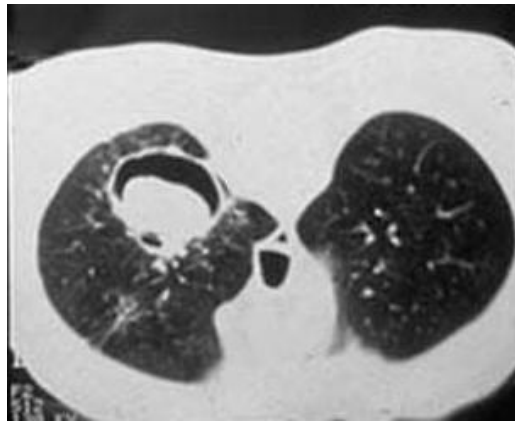
### **2.3.2. Diagnostic par imagerie médicale**

L'imagerie des AI, en particulier par scanner thoracique, est caractérisée par des nodules aspergillaires et le "signe du halo" en verre dépoli qui peut apparaître à partir de J4, au cours de la période de neutropénie. Le "signe du halo" témoigne d'une hémorragie alvéolaire, secondaire à l'angioinvasion. Plus tardivement, il évolue vers le signe du croissant gazeux en sortie d'aplasie, vers J10-J20, et correspond à la détersion du foyer par les PNN.

Dans une étude réalisée sur 25 patients atteints de neutropénie et pour lesquels une AI a été prouvée par chirurgie, le "signe du halo" a été retrouvé dans 68%, 22% et 19% des cas respectivement à J3, J7 et J14. De même, le signe du croissant gazeux a été observé dans 8%, 28% et 63% des cas les mêmes jours. Le diagnostic par tomodensitométrie (TDM) est donc une méthode précoce et efficace mais non spécifique de l'AI [30]. Des images tomodensitométriques représentant des macronodules avec les signes du halo et du croissant gazeux sont représentés respectivement dans les Figures 6 et 7.



**Figure 6 : Image tomodensitométrique en coupe axiale : macronodule avec halo de verre dépoli chez un patient neutropénique présentant une AI [11]**



**Figure 7 : Image tomodensitométrique en coupe axiale : macronodule avec croissant gazeux chez un patient neutropénique présentant une AI [31]**

### **2.3.3. Diagnostic mycologique**

L'examen recommandé est la fibroscopie bronchique avec prélèvement de liquide broncho-alvéolaire (LBA) ou la biopsie bronchique. Le diagnostic mycologique comporte un examen direct et une mise en culture sur un milieu spécifique.

L'examen direct à l'état frais permet de mettre en évidence les filaments mycéliens de 2 à 5 $\mu$ m, septés et parfois les têtes aspergillaires. Cependant, il ne permet pas de différencier les espèces. La culture ainsi que la réalisation d'un test de sensibilité aux antifongiques permettent d'identifier le genre et l'espèce du champignon. Cependant, il est important de signaler que cette méthode de diagnostic comporte plusieurs limites. En effet, son rendement est relativement faible. De plus, les prélèvements effectués au niveau de l'arbre respiratoire peuvent être colonisés ; son interprétation est donc plus délicate. Les

prélèvements tels que le LBA sont plus spécifiques mais sont souvent difficiles à obtenir en raison de l'état du patient.

La détection d'*Aspergillus sp.* par cette méthode est donc difficile et doit toujours être interprétée en fonction du degré d'immunodépression du patient et de son environnement.

L'arrivée récente de la spectrométrie de masse par MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight) permet une identification plus précise à condition d'avoir une base de données adaptée. Dans une étude réalisée au CHU de Besançon, 6 souches d'*Aspergillus sp.* ont ainsi pu être identifiées (2 *A. flavus*, 1 *A. nidulans*, 1 *A. terreus*, 1 *A. ochraceus*, 1 *A. glaucus* et 1 *A. versicolor*) [32]. Une autre étude réalisée sur 64 souches d'*Aspergillus sp.* a montré un taux d'identification de 98,4% (63 sur 64) avec cette technique [33].

#### **2.3.4. Diagnostic immunologique**

La détection d'anticorps circulants tels que les IgG et les IgM permet de traduire la réponse immunitaire humorale de l'hôte envers le champignon. Cependant cette technique est limitée en raison de l'immunodépression importante des patients.

La détection de l'antigène circulant consiste en une détection du galactomannane. Il s'agit d'un hétéropolysaccharide de la paroi fongique qui est libéré lors de la croissance du filament. Sa recherche dans le sang est donc un bon argument de diagnostic de l'AI. Un autre biomarqueur peut aussi être utilisé : le 1,3- $\beta$ -D-glucane. Il s'agit aussi d'un polysaccharide de la paroi fongique mais sa spécificité est plus limitée et la performance diagnostic est diminuée sous traitement antifongique [11].

#### **2.3.5. Diagnostic moléculaire**

Les méthodes de diagnostic de biologie moléculaire d'amplification génique par Polymerase chain reaction (PCR) se sont beaucoup développées ces dernières années mais ne sont pas incluses dans les critères EORTC/MSG.

Une étude réalisée en 2017 associe 2 méthodes de diagnostic : la PCR et la détection de galactomannane sérique. Sur 36 cas d'AI, le galactomannane a été détecté chez 29 patients (80%) et la PCR était positive chez 14 patients (39%) [34]. Une autre étude réalisée la même année compare 2 kits de PCR pour la détection d'*Aspergillus sp.*



dans le LBA. Pour un total de 31 AI probables, les 2 kits ont montré une spécificité de 100% et une sensibilité de 81% pour le type A et de 71% pour le type B [35].

La détection d'*Aspergillus sp.* par PCR manque donc encore de sensibilité ce qui ne permet pas actuellement son utilisation seule dans le diagnostic des AI.

## **2.4. Traitements**

### **2.4.1. Traitements curatifs**

Le taux de mortalité de l'AI est directement lié au délai d'initiation du traitement antifongique. Il est donc primordial d'instaurer rapidement un traitement efficace et adapté [3], [36], [37].

#### **- Les dérivés azolés**

D'après les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) de 2016, le traitement de 1<sup>ère</sup> intention est le voriconazole VFEND<sup>®</sup> [38]. Il s'agit un antifongique de la famille des azolés, disponible sous forme orale ou intraveineuse (IV). Cette recommandation repose sur une étude réalisée en 2002, comparant l'efficacité de l'amphotéricine B *versus* le voriconazole chez 277 patients présentant une AI prouvée ou probable. Après 12 semaines de traitement, le taux de réponse était de 52,8% pour le voriconazole contre 31,6% pour l'amphotéricine B [39].

Le traitement par voriconazole doit être instauré de préférence par voie IV à une posologie de 6mg/kg, toutes les 12 heures pendant 24 heures puis à la dose de 4mg/kg toutes les 12 heures pendant 6 à 12 semaines [36], [37]. Un dosage plasmatique doit être effectué afin d'optimiser le traitement et prévenir les éventuels effets indésirables avec une zone thérapeutique cible située entre 2 et 5 mg/L [40].

Le posaconazole (NOXAFIL<sup>®</sup>) est recommandé en 2<sup>e</sup> intention à la posologie de 300 mg deux fois/jour à J1 puis 300 mg/jour.

L'itraconazole (SPORANOX<sup>®</sup>) a un spectre efficace contre l'*Aspergillus sp.* mais l'expérience est encore trop limitée pour préciser sa place par rapport aux traitements de 1<sup>ère</sup> intention. Il n'est pas administrable en IV mais seulement en *per os* à la posologie de 2 à 4 gélules de 100mg par jour [36], [37].

Un nouvel azolé, l'isavuconazole (CREZEMBA®) a récemment obtenu son AMM en France dans cette indication. Un essai clinique a été réalisé chez 516 patients afin de comparer isavuconazole *versus* voriconazole. Il a été démontré une non-infériorité de l'isavuconazole. Il est donc une alternative aux options thérapeutiques de 1<sup>ère</sup> intention, notamment dans le cas de patients en insuffisance rénale [41]. Il existe sous forme orale ou injectable et la posologie recommandée est de 20 mg en IV toutes les 8 heures pendant 48 heures puis 200 mg en IV ou *per os* par jour [36], [37].

Aujourd'hui, l'émergence de souches résistantes aux azolés est préoccupante. Elle a récemment été mise en évidence dans une étude internationale avec une prévalence de 3,2% et documentée dans 5,1% des cas d'AI [42]. La survenue de résistance peut-être soit acquise sous traitement antifongique ou plus rarement d'origine environnementale. Les infections par une souche résistante aux azolés sont associées à une mortalité plus élevée, estimée à plus de 88% [11].

En France, l'incidence de souches résistantes responsables d'AI reste faible (inférieure à 2%) mais atteint environ 8 à 10% chez les patients chroniquement colonisés [43].

#### - Les polyènes

L'amphotéricine B liposomale (AMBISOME®), appartenant à la famille des polyènes, peut être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention en alternative au voriconazole à la posologie de 3 mg/kg/jour, en cas de contre-indication à ce dernier [36], [37]. Cette posologie est jugée suffisante après les résultats d'une étude comparant la posologie de 3 mg/kg/jour et de 10 mg/kg/jour en double aveugle. En effet, les taux de survie respectifs à 12 semaines étaient de 72% et de 59% en raison de la néphrotoxicité et des hypokaliémies induites par une dose trop importante [44]. Il faut cependant rappeler que *A. terreus* possède une résistance naturelle à cette molécule.

Il existe aussi une forme phospholipidique de l'amphotéricine B (ABELCET®). Son indication est le traitement des AI chez des sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B. La dose recommandée est de 5 mg/kg/jour pendant 14 à 21 jours en perfusion IV [36], [37].

### - Les Echinocandines

Les échinocandines sont des inhibiteurs de la synthèse du  $\beta$ -(1,3)D-glucan qui compose la paroi cellulaire des champignons. La caspofungine (CANCIDAS<sup>®</sup>) est indiquée en 2<sup>e</sup> intention dans le traitement des AI, pour les patients réfractaires (patients ayant une progression de l'infection ou une absence d'amélioration après au moins 7 jours de traitement) ou intolérants à l'amphotéricine B et/ou aux azolés.

La posologie de la caspofungine est une dose de charge de 70 mg à J1 puis 50 mg/jour à partir de J2 pour des patients ayant un poids inférieur à 80 kg. Pour des patients ayant un poids supérieur à 80 kg, la dose de 70mg/jour sera poursuivie. La durée de traitement est au minimum de 14 jours mais peut se prolonger jusqu'à 162 jours chez l'adulte [36].

### - Analogues nucléosidiques

La flucytosine (ANCOTIL<sup>®</sup>) peut aussi être utilisée comme fongistatique en inhibant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Elle doit toujours être associée à un autre antifongique pour éviter au maximum la sélection de mutants résistants. Le plus souvent, il s'agit d'une association avec l'amphotéricine B. La posologie varie entre 100 et 200 mg/kg [36], [37].

Des recherches sont actuellement en cours sur l'évaluation d'antifongiques alternatifs aux classes thérapeutiques actuelles. En particulier une molécule, la F901318 de la classe des orotomides, qui cible une enzyme de la biosynthèse des pyrimidines. Elle a démontré une efficacité in vitro et in vivo contre plusieurs espèces de champignons filamenteux dont l'*Aspergillus sp.* et notamment sur *A.fumigatus* résistant aux azolés. Cette molécule est actuellement en phase I des essais cliniques [45].

### **2.4.2. Prophylaxie**

Le traitement prophylactique recommandé est le posaconazole (NOXAFIL<sup>®</sup>) de la famille des azolés à la posologie de 300 mg deux fois/jour à J1 puis 300 mg/jour par voie IV ou *per os*.

Dans le cadre d'un traitement empirique, indiqué pour des patients ayant une fièvre persistante depuis plus de 3 ou 4 jours et ayant une neutropénie supérieure à 10 jours, les molécules utilisées sont l'amphotéricine B liposome (AMBISOME<sup>®</sup>) ou la caspofungine (CANCIDAS<sup>®</sup>).

## Partie II : Prévention du risque aspergillaire

---

Dans tout établissement de santé, chaque secteur doit répondre à différents critères de protection et de surveillance adaptés. Ainsi, ils se basent sur plusieurs textes réglementaires, normes, guides et recommandations afin de mettre en œuvre des mesures adaptées pour chaque type de patients.

### **1. Réglementation et recommandations**

#### **1.1. Réglementation**

Concernant la réglementation, les textes restent relativement généraux et ne sont pas spécifiquement décrits pour des établissements de santé.

##### **1.1.1. Code du travail**

Le code du travail indique, d'après l'article R. 4212-1, que les locaux fermés dans lesquels les professionnels sont appelés à séjourner doivent être conformes aux règles d'aération et d'assainissement prévues aux articles R. 4222-1 à R. 4222-17.

Ces articles R. 4222-1 à R. 4222-17 du code du travail précisent que l'air doit être renouvelé dans toutes zones où le personnel est amené à séjourner de façon à maintenir un état de pureté de l'atmosphère propre à préserver la santé des professionnels et éviter les élévations exagérées de température, les odeurs désagréables et les condensations. Un débit minimal d'air neuf à introduire par occupant et par type de locaux est défini. Le code du travail fait ensuite la distinction entre les locaux à pollution spécifique et non spécifique [46].

##### **1.2.2. Le règlement sanitaire départemental**

Le règlement sanitaire départemental (RSD) est le texte de référence qui permet de compléter le code de la santé publique en s'appliquant aux visiteurs et aux patients. Il définit, de l'article 63 à l'article 66-3, les différents critères d'installation et caractéristiques que doit avoir la ventilation des locaux, comme par exemple le débit minimal d'air neuf, les zones d'installations des prises d'air neuf, les rendements des filtres pour un air neuf ou un air recyclé [47].

## **1.2. Les normes**

Plusieurs normes internationales peuvent s'appliquer aux zones à environnement maîtrisé (ZEM) des établissements de santé et définissent les caractéristiques de conception des ZEM ainsi que les modalités de qualification et de surveillance.

### **1.2.1. Norme NF EN 14644**

La norme NF EN ISO 14644 "*Salles propres et environnements maîtrisés apparentés*" (2016) contient dans une première partie la classification de la propreté particulière de l'air et dans une 2<sup>e</sup> partie, la surveillance du maintien des performances de la salle propre pour la propreté particulière de l'air. La 3<sup>e</sup> partie concerne les méthodes d'essai et enfin une 4<sup>e</sup> partie est consacrée à la conception, la construction et la mise en fonctionnement [48], [49].

### **1.2.2. Norme NF EN 14698**

La norme NF EN ISO 14698 "*Salles propres et environnements maîtrisés apparentés - Maîtrise de la biocontamination*" (2004) contient plusieurs parties [50]. La norme 14698-2 est orientée vers l'évaluation et interprétation des données de biocontamination [51].

### **1.2.3. Norme NF S 90-351**

La norme NF S 90-351 "*Etablissements de santé - Zones à environnement maîtrisé - Exigences relatives à la maîtrise de la contamination aéroportée*" (avril 2013) expose l'identification des locaux et les exigences de sécurité sanitaire associées pour un projet de conception, les solutions techniques et les performances énergétiques, la conception architecturale des locaux, la qualification et la maintenance et enfin, les conditions d'utilisation de ces zones en environnements maîtrisés dans les établissements de santé [52].

### **1.3. Les guides**

Plusieurs guides de recommandations applicables aux établissements de santé ont été publiés par des groupes de travail tels que UNICLIMA (Union Syndicale des constructeurs de matériels Thermiques, Aérauliques, thermodynamiques et Frigorifiques), l'ASPEC (Association pour la prévention et l'étude de la contamination) ou la SF2H (Société Française d'Hygiène Hospitalière).

#### **1.3.1. UNICLIMA**

Le guide pratique d'UNICLIMA intitulé "*Traitement de l'air en milieu hospitalier*", propose un classement en 4 zones à risques de biocontamination, ainsi que les différentes méthodes permettant de prévenir ces risques : zone 4 à très hauts risques, zone 3 à hauts risques, zone 2 à risques modérés et zone 1 à risques faibles ou négligeables [53].

#### **1.3.2. ASPEC**

Parmi les différents guides de l'ASPEC, on peut citer 2 guides concernant la qualité de l'air en milieu hospitalier :

- *Le guide ASPEC - La biocontamination - Salles propres, environnements maîtrisés et zones de confinement, 2008*
- *Le guide ASPEC - Le traitement de l'air - Salles propres, environnements maîtrisés et zones de bio-confinement, 2008*

#### **1.3.3. SF2H**

La SF2H a entre autres publié 3 guides en lien avec les problématiques de maîtrise de l'aérobiocontamination et la prévention du risque aspergillaire et des patients immunodéprimés :

- *Risque infectieux fongique et travaux en établissement de santé. Identification du risque et mise en place de mesures de gestion (2011)*
- *Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? (2016)*
- *Qualité de l'air au bloc opératoire et autres secteurs interventionnels (2015)*

## **2. Zones à environnement maîtrisé**

### **2.1. Généralités**

#### **2.1.1. Définition et classification**

Il existe de nombreux termes pour désigner ces zones à contamination maîtrisée : ZEM, salles blanches, salles propres, salles stériles, salles microbiologiquement maîtrisées, zones à contamination contrôlée (ZCC), zones à atmosphère contrôlée (ZAC), zones à empoussièrement contrôlé (ZEC).

Selon les normes NF EN ISO 14644-1 et 14698-1 une ZEM est *"une salle dans laquelle la concentration en nombre des particules en suspension dans l'air est maîtrisée et classée, et qui est construite et utilisée de façon à minimiser l'introduction, la production et la rétention des particules à l'intérieur de la pièce, et dans laquelle d'autres paramètres pertinents, tels que la température, l'humidité et la pression doivent aussi être maîtrisés comme il convient"*. Une zone propre peut être un espace défini à l'intérieur d'une salle propre, ou peut être concrétisée par un dispositif séparatif, situé lui-même à l'intérieur d'une salle propre ou non [48], [50].

La maîtrise du risque dans une zone passe par l'élimination d'un maximum de particules dans l'air. Elle est réalisée par la filtration de l'air entrant et l'application d'une surpression pour le contrôle des particules provenant de l'extérieur. L'activité humaine est contrôlée par le mode de ventilation et le renouvellement de l'air.

Une salle propre est donc représentée par une enceinte physique étanche à l'air, délimitée par des cloisons, un plafond, un sol et des portes et comportant une installation de traitement d'air spécifique [54].

Certaines zones telles que les zones de préparation des cytotoxiques et de nutriments parentéraux ou encore certaines zones de stérilisation sont également considérées comme des ZEM et font l'objet d'une réglementation et/ou recommandation spécifique : les Bonnes Pratiques de Pharmacie Hospitalière (BPPH), les Bonnes Pratiques de Fabrication et les Bonnes Pratiques de Stérilisation.



D'après le guide UNICLIMA et la norme NF S 90-351, quatre zones à risque de biocontamination sont définies : la zone 1 à risque faible ou négligeable, la zone 2 à risque modéré, la zone 3 à haut risque et la zone 4 à très haut risque. Ces différentes zones sont représentées dans le tableau suivant [52], [53].

**Tableau 2 : Classification des zones à risques**

Zone 1	Zone 2	Zone 3	Zone 4
Risque faible ou négligeable	Risque modéré	Haut risque	Très haut risque
<u>Locaux non spécifiques :</u>	Halls	Blocs opératoires conventionnels : chirurgie digestive, chirurgie gynécologique, obstétricale, urologique,	Blocs opératoires d'orthopédie
Bureau	Zones de circulation	ORL, ophtalmologie,	Service de cancérologie
Services administratifs	Ascenseurs	cardio-vasculaire,	Onco-hématologie
Services économiques	Escaliers	neurochirurgie	Secteur de greffe
Services techniques	Salles d'attente	Stérilisation centrale "zone propre"	Prématurés
Résidence pour personnes âgées	Consultations	Réanimation	Unité de grands brûlés
	Maternité	Soins intensifs	
	Rééducation fonctionnelle	Exploration fonctionnelle	
	Service de long et moyen séjour	Hématologie	
	Psychiatrie	Hémodialyse	
	Stérilisation centrale "zone sale"	Néonatalogie	

Il revient à chaque établissement de classer les différents services en fonction de ces zones à risque.

### 2.1.2. Qualité de l'air d'une ZEM

On peut caractériser la qualité de l'air d'une ZEM par deux critères :

- la contamination particulière de l'air
- la contamination microbiologique de l'air

Cependant, il n'existe aucune preuve de corrélation entre la contamination microbienne et le degré de contamination particulière.

### 2.1.2.1. Contamination particulaire

Dès 1963, à partir d'études menées par l'US Air Force, les américains publient la norme "*Federal Standard 209*" proposant des classes particulières de propreté particulaire de l'air. Depuis 1999, c'est la norme ISO 14644 qui est la référence [54].

Le niveau de classification particulaire de l'air est exprimé en classes ISO. Elles sont au nombre de 9, la classe ISO 1 étant la plus sélective. Pour chaque classe, numérotée sous la forme ISO N, un niveau de concentration de particules maximale admissible est défini en fonction de la taille des particules dont l'étendue granulométrique se situe entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 5  $\mu\text{m}$  et de l'état d'occupation de la zone définie par la norme ISO 14644 : après construction, au repos ou en activité [48]. Le terme "après construction" signifie que l'installation est complète, mais sans équipement et sans personnel présent. Dans une salle "au repos", les équipements sont présents mais pas le personnel. Enfin, on qualifie une zone "en activité" lorsque les installations fonctionnent et que le personnel est présent. Différentes classes sont définies dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 3 : Classes de propreté particulaire de l'air [48]**

Numéro de classification	Concentrations maximales admissibles (particules/m <sup>3</sup> d'air) en particules de tailles égales ou supérieures à celles données ci-dessous						
	ISO	0,1 $\mu\text{m}$	0,2 $\mu\text{m}$	0,3 $\mu\text{m}$	0,5 $\mu\text{m}$	1 $\mu\text{m}$	5 $\mu\text{m}$
Classe ISO 1		10					
Classe ISO 2		100	24	10			
Classe ISO 3		1 000	237	102	35		
Classe ISO 4		10 000	2 370	1 020	352	83	
Classe ISO 5		100 000	23 700	10 200	3 520	832	
Classe ISO 6		1 000 000	237 000	102 000	35 200	8 320	293
Classe ISO 7					352 000	83 200	2 930
Classe ISO 8					3 520 000	832 000	29 300
Classe ISO 9					35 200 000	8 320 000	293 000

### 2.1.2.2 Contamination microbiologique

Les classes de contamination microbiologique sont définies dans la norme NF S 90-351 et sont représentées dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4 : Classes microbiologiques**

Classe de propreté microbiologique	Concentration maximale en nombre de particules viables par mètre cube d'air (UFC/m3)
M100	100
M10	10
M1	1

Concernant la contamination fongique potentiellement pathogène comme par exemple l'*Aspergillus sp.*, la norme propose une valeur cible inférieure à 1 et recommande de réaliser une identification [52].

## 2.2. Centrale de traitement d'air

Une centrale de traitement d'air ou CTA permet d'obtenir une qualité de l'air et un niveau de propreté spécifique pour des zones où le risque doit être maîtrisé afin d'assurer la protection des personnes et/ou de l'environnement. Les conditions de mise en œuvre doivent être respectées, et l'intégrité des filtres installés doit être contrôlée, conformément à la norme NF ISO EN 14644-3 [52].

### 2.2.1. Classification des différents filtres

Il existe 2 grandes catégories de filtres : les filtres à air de ventilation générale et les filtres de très haute efficacité.

### 2.2.2.1 Filtres à air de ventilation générale

Ces filtres ont pour objectif de retenir les particules afin de protéger le reste du réseau de distribution d'air et les filtres terminaux. L'ancienne classification selon la norme NF EN 779 distinguait 2 grandes catégories :

- Les filtres grossiers ou gravimétriques (G), permettant la filtration des particules de tailles inférieures à 1µm telles que les poussières et les pollens.
- Les filtres fins, de haute efficacité (F) ou opacimétrique.

**Tableau 5 : Classification des filtres de ventilation générale selon la norme NF EN 779**

Groupe	Classe	Perte de charge finale (Pa)	Arrestance moyenne de la poussière synthétique (%) $A_m$	Efficacité moyenne sur les particules de 0,4 µm (%) $E_m$
<b>Grosses particules</b>	G1	250	$50 \leq A_m \leq 65$	
	G2	250	$65 \leq A_m \leq 80$	
	G3	250	$80 \leq A_m \leq 90$	
	G4	250	$90 \leq A_m$	
<b>Particules fines</b>	F7	450		$80 \leq E_m \leq 90$
	F8	450		$90 \leq E_m \leq 95$
	F9	450		$95 \leq E_m$

Depuis juin 2018, une nouvelle classification des filtres de ventilation générale décrit dans la norme NF EN ISO 16890 remplace celle de la norme NF EN 779. Cette nouvelle classification permet désormais de lier la performance du filtre à la pollution de l'air. Cette pollution de l'air est caractérisée par les fractions massiques de particules en suspension dans l'air ou matière particulaire (PM). Ainsi, PM1 signifie que la fraction massique de particules dans l'air est inférieure ou égale à 1µm.

La norme définit 4 groupes, d'efficacité croissante :

- Les filtres grossiers dont l'efficacité gravimétrique initiale est exprimée en pourcentage de masse de poussière arrêtée.
- Les filtres ePM10
- Les filtres ePM2.5
- Les filtres ePM1

Pour les 3 dernières catégories de filtres, l'efficacité d'élimination des particules par un filtre est exprimée en pourcentage par rapport à l'élimination de chaque fraction PM1, PM2.5, PM10 [54].

**Tableau 6 : Classification des filtres selon la norme ISO 16 890**

Groupe de filtre	Efficacité EPM1 minimum	Efficacité EPM2,5 minimum	Efficacité EPM10 moyenne	Valeur de classe déclarée
ISO Grossier	-	-	< 50%	Efficacité gravimétrique initiale
ISO ePM10	-	-	≥ 50%	ePM10
ISO ePM2,5	-	≥ 50%	-	ePM2,5
ISO ePM1	≥ 50%	-	-	ePM1

Les tests définissant les 2 classifications ne sont pas identiques. Cependant, un guide de correspondance est proposé dans le guide ASPEC [54].

**Tableau 7 : Tableau de correspondance entre les 2 classifications des normes EN 779 et ISO 16 890**

	Efficacité ISO 16 890 croissante			
	ISO Grossier	ISO ePM10	ISO ePM2,5	ISO ePM1
<b>Efficacité EN 779 croissante</b>	G4	≥ 60%		
	M5		≥ 50%	
	M6			≥ 50%
	F7			≥ 50%
	F8			≥ 70%
	F9			≥ 80%

### 2.2.2.2. Filtres de très haute efficacité

Les filtres à très haute efficacité ou filtres absolus sont définis et classés dans la norme NF EN 1822 en 3 groupes :

- Groupe E: Filtre EPA (Efficient particulate Air Filter ou filtre à haute efficacité)
- Groupe H: Filtre HEPA (High Efficiency particulate Air Filter ou filtre à très haute efficacité)

- Groupe U: Filtre ULPA (Ultra Low Penetration Air Filter ou filtre à très faible pénétration)

Ces filtres sont toujours disposés en aval de plusieurs autres systèmes de filtration afin d'augmenter leur durée de vie.

Les différentes classes sont définies à partir de la mesure de l'efficacité locale et de l'efficacité globale du filtre vis à vis d'un aérosol test dont le diamètre correspond à celui de la particule la plus pénétrante (MPPS : Most Penetrating Particule Size) à travers le filtre.

Les MPPS sont différentes selon les fabricants mais leur dimension est généralement comprise entre 0,1µm et 0,2µm. Les efficacités sont donc exprimées en fonction de la MPPS.

L'efficacité globale correspond à l'efficacité moyenne sur l'ensemble de la surface frontale de passage de l'élément filtrant. L'efficacité locale correspond à l'efficacité en un point spécifique de l'élément filtrant [54].

**Tableau 8 : Classification des filtres à très haute efficacité selon la norme NF EN 1882 - 1**

Classe		Valeur globale à la MPPS (%)		Valeur locale à la MPPS (%)	
		Efficacité	Pénétration	Efficacité	Pénétration
EPA	E10	≥ 85 %	≤ 15 %	-	-
	E11	≥ 95 %	≤ 5 %	-	-
	E12	≥ 99,5 %	≤ 0,5 %	-	-
HEPA	H13	≥ 99,95 %	≤ 0,05 %	≥ 99,75 %	≤ 0,25 %
	H14	≥ 99,995 %	≤ 0,005 %	≥ 99,975 %	≤ 0,025 %
ULPA	U15	≥ 99,999 5 %	≤ 0,000 5 %	≥ 99,997 5 %	≤ 0,002 5 %
	U16	≥ 99,999 95 %	≤ 0,000 05 %	≥ 99,999 75 %	≤ 0,000 25 %
	U17	≥ 99,999 995 %	≤ 0,000 005 %	≥ 99,999 9 %	≤ 0,000 1 %

## 2.2.2. Composition d'une centrale de traitement d'air

Un exemple de schéma d'une configuration des différents processus dans une CTA est montré dans la figure ci dessous [54], [55].

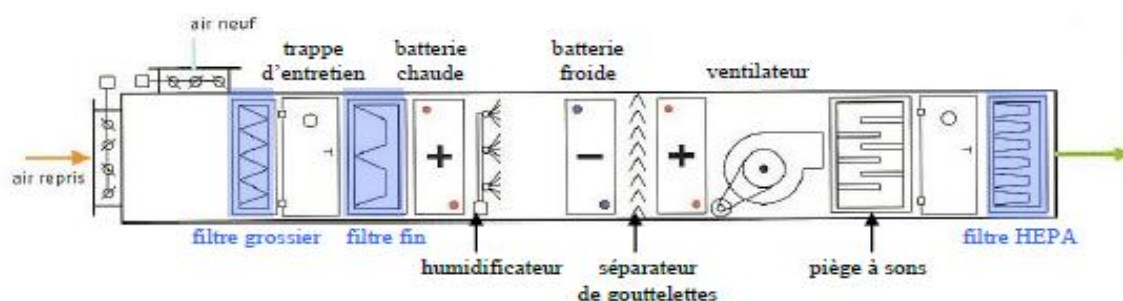


Figure 8 : Schéma de la composition d'une centrale de traitement d'air d'une salle propre

Une CTA permet l'aspiration, l'humidification, le changement de température ainsi que la filtration de l'air extérieur. Elle comprend différents niveaux de composants. Tout d'abord il existe une chambre ou caisson de mélange qui est le point de rencontre de l'air recyclé et de l'air neuf. En effet, une CTA peut fonctionner avec uniquement de l'air neuf, uniquement de l'air recyclé ou un mélange des 2. On retrouve aussi un système de climatisation de l'air qui permet la variation de la température de l'air ainsi qu'un système de réglage d'humidité.

L'étape de filtration est indispensable pour assurer la propreté de l'air ambiant, le confort des patients et du personnel de l'établissement, l'élimination des particules potentiellement dangereuses pour les occupants et la protection des équipements de la CTA [56]. Concernant ce système de filtration, on retrouve dans un premier temps, à l'entrée de la CTA, un premier étage de filtration grossière pour l'élimination de grosses particules ( $> 5\mu\text{m}$ ). Ce premier filtre est utile pour maintenir l'état d'hygiène de la CTA en limitant l'apport de micro-organismes (spores, moisissures) et permet ainsi la protection des différents composants de la CTA (ventilateurs, batteries...). Il permet aussi la diminution de l'empoussièrement et donc de l'encrassement des filtres en aval, augmentant ainsi leur durée de vie.

Un filtre fin ISO ePM1 est ensuite présent en sortie de CTA afin de maintenir un état de propreté du réseau de distribution d'air et augmenter la durée de vie des filtres terminaux [52], [54], [55].

Enfin, une filtration dite fine est présente pour l'élimination de petites particules présentes dans l'air et qui sont soufflées dans la ZEM. Il s'agit des filtres EPA, HEPA et ULPA. Ils permettent de retenir les particules de faibles diamètres et les micro-organismes afin d'obtenir une qualité d'air suffisante correspondant à la norme ISO souhaitée dans la pièce [52], [54], [55].

### **2.2.3. Autres dispositifs**

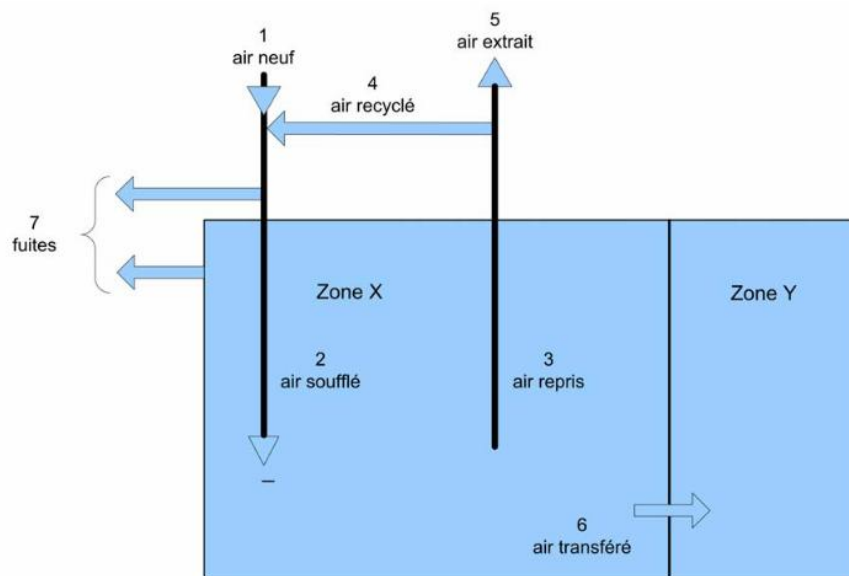
Dans des services ne disposant pas d'une CTA, une unité mobile de traitement d'air peut être mise en place. Ce dispositif est un moyen d'épurer l'air d'une chambre de manière ponctuelle (panne, maintenance, travaux...). Son intérêt est de pouvoir le déplacer d'une chambre à l'autre en fonction de la qualité d'air requise pour le patient. Il est aussi possible d'associer à cette unité un plafond soufflant avec ou sans rideau transparent selon les fabricants afin d'augmenter leur efficacité au niveau du lit du patient.

## **2.3. Caractéristiques d'une ZEM**

### **2.3.1. Définitions des différents types d'air**

On peut définir plusieurs types d'air différents dans le système de ventilation d'un bâtiment ou d'une pièce. Ces types d'air sont illustrés dans la figure 9 ci-dessous selon la norme NF S 90-351. Dans cette figure, la zone X est plus propre que la zone Y.





**Figure 9 : Schéma représentant les différents types d'air selon la norme NF S 90-351**

1. Air neuf : Air pénétrant dans les systèmes ou par une ouverture en provenance de l'extérieur avant tout traitement d'air.
2. Air soufflé : Flux d'air total circulant dans le local composé d'air neuf et d'air recyclé.
3. Air repris : Flux d'air extrait mécaniquement du local traité.
4. Air recyclé : Part de l'air repris, renvoyé dans les systèmes de traitement d'air et réintroduit dans le local.
5. Air extrait : Flux d'air prélevé dans le local et rejeté dans l'atmosphère.
6. Air transféré : Air intérieur passant d'un local traité à un autre local traité.
7. Fuites

### **2.3.2. Paramètres techniques d'une ZEM**

#### **- Renouvellement d'air**

Le taux de renouvellement d'air est le rapport entre le débit d'air mis en circulation dans un espace à traiter et le volume de cet espace. Il correspond au taux d'air neuf introduit dans la zone.

Le renouvellement de l'air peut s'effectuer de deux manières différentes :

- installation en air neuf
- installation en air recyclé

Une installation en air neuf permet d'éviter les contaminations croisées mais son coût de fonctionnement est élevé en termes d'énergie et de maintenance. Une installation en air recyclé a un coût de fonctionnement réduit et permet un meilleur contrôle des paramètres tels que la température et l'hygrométrie mais il existe un risque de contamination croisée [54].

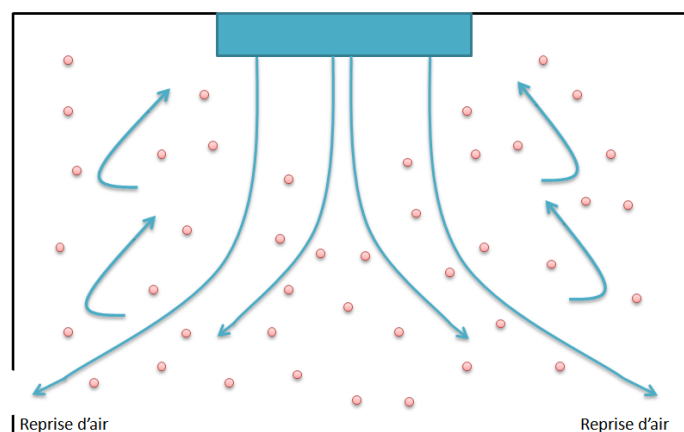
#### - **Température et hygrométrie**

La température et l'hygrométrie visent essentiellement la protection du patient en respectant au mieux son confort et celui du personnel. Avec une tenue normale, ces conditions de confort sont obtenues avec une température comprise entre 19 et 26°C et une humidité relative de 30 à 65% selon les normes ISO 14644 et NF S 90-351 [52], [54].

#### - **Caractéristiques des flux d'air**

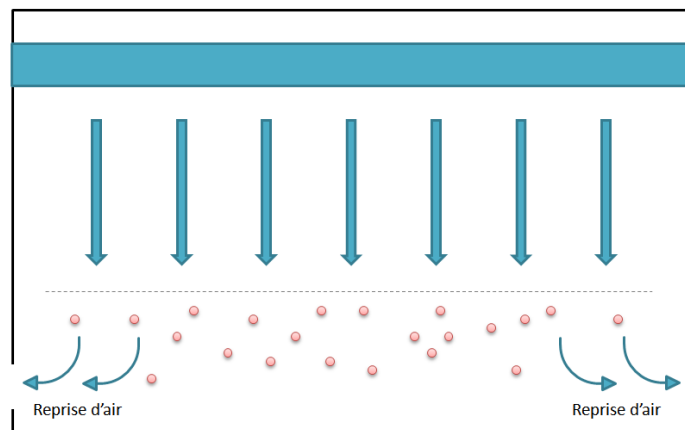
Les régimes d'écoulements d'air sont définis dans la norme ISO 14644 partie 4 comme étant soit unidirectionnels soit non unidirectionnels.

Un flux d'air non unidirectionnel ou turbulent est défini comme un régime de distribution d'air où l'air soufflé dans la zone propre se mélange à l'air déjà présent. Il est caractérisé par un air introduit par des bouches de soufflage disposées en de multiples points de la zone avec une reprise en divers autres points éloignés des premiers. La position des bouches de soufflage est donc primordiale pour une bonne optimisation du flux [48], [52], [54].



**Figure 10 : Schéma des mouvements d'air dans une salle à flux non unidirectionnel ou turbulent**

Un flux d'air unidirectionnel ou laminaire est défini comme un flux d'air maîtrisé traversant l'ensemble d'un plan de coupe d'une zone propre, possédant une vitesse régulière et des filets parallèles. Il peut s'écouler verticalement ou horizontalement. Dans une zone ayant ce régime d'écoulement de l'air, les perturbations telles que des obstacles physiques doivent être évitées afin de limiter les turbulences dans l'air. Cependant, une des propriétés des flux unidirectionnels est leur rétablissement après une perturbation par un obstacle. La vitesse d'écoulement de l'air est un des facteurs de maîtrise de ces risques. La vitesse moyenne recommandée est de 0,25 m/s à 0,55 m/s [48], [52], [54].



**Figure 11 : Schéma des mouvements d'air dans une salle équipée d'un flux unidirectionnel ou laminaire**

#### - **Gradient de pression**

Dans une zone à environnement maîtrisé, l'objectif est de préserver la salle d'une contamination extérieure. Un gradient de pression positif ou surpression doit être observé entre cette zone et l'extérieur (par exemple le couloir) afin de limiter l'entrée de contaminations. La surpression est maintenue lorsque le débit d'air soufflé est supérieur au débit d'air repris. L'inverse est appelé dépression [52]. La norme NF EN ISO 14 644-4 mentionne un gradient de pression compris entre 5 et 20 Pa. On choisira donc le plus souvent un gradient de  $15 \text{ Pa} \pm 5 \text{ Pa}$ .

## - **Acoustique**

Le niveau de pression acoustique normalisé de la zone, défini dans la norme NF S 90-351, est à interpréter en fonction de l'activité. La classe de risque n'intervient donc pas pour ce paramètre. Cependant, le niveau sonore est un facteur important pour le confort du patient et la productivité du personnel. Il doit donc être maintenu le plus faible possible. Ainsi, le niveau maximal de pression acoustique normalisé dans une chambre stérile doit être de 40 dB [52], [54].

## **2.4. Méthodes de prélèvements et de surveillance de la qualité de l'air**

### **2.4.1. Définitions et généralités**

La maîtrise du risque infectieux lié à l'environnement peut justifier la réalisation de surveillances particulières et microbiologiques de l'air. On peut citer 3 types de prélèvements permettant une optimisation du contrôle de la qualité de l'air : le comptage particulaire, les prélèvements d'aérobiocontamination bactériologiques et fongiques et les prélèvements de surfaces. Des objectifs doivent donc être définis et une stratégie de surveillance doit être mise en place en fonction des activités de l'établissement hospitalier (chirurgie, patients immunodéprimés, pharmacotechnie, stérilisation...). Ces différents contrôles peuvent être réalisés dans différentes situations [57] :

- Lors d'une qualification opérationnelle avec ouverture de nouveaux locaux. Il est alors important de s'assurer que la classe particulaire de propreté est conforme à celle attendue.
- Lors d'une requalification après une maintenance ou des travaux pour l'évaluation du risque aspergillaire et la vérification du respect de la classe particulaire.
- Pour suivre des résultats dans le cadre d'une démarche qualité comme par exemple la surveillance de points critiques.
- Pour la vérification de l'efficacité d'installation de traitement d'air et repérer les éventuels dysfonctionnements.
- Pour la vérification de la bonne application des procédures de bionettoyage et de désinfection.
- Après modifications des procédures de bionettoyage et de désinfection.

- Lors de la recherche d'une source environnementale pour une enquête épidémiologique afin de l'identifier et de la supprimer.

#### **2.4.1.1. Plan d'échantillonnage**

Les conditions de prélèvements doivent être définies en amont et standardisées dans un plan d'échantillonnage. Ce dernier établit la personne en charge des prélèvements, le programme de prélèvements et d'analyses microbiologiques, les points critiques, les moments de prélèvement, le nombre d'échantillons et les conditions de transport.

Il est essentiel de définir en amont les points critiques à prélever dans une zone. Ces points doivent correspondre à ceux présentant le risque infectieux le plus élevé pour le patient. Des plans sont ainsi réalisés pour chaque zone. Cela permet une meilleure reproductibilité pour le suivi de cette zone [58].

Afin de permettre la traçabilité des informations, l'identification de chaque prélèvement doit comporter les informations suivantes [50], [57] :

- Nom de la personne effectuant le prélèvement. Le prélèvement doit être effectué par une personne formée et habilitée avec une tenue qui doit être adaptée à la zone de prélèvement.
- Date et heure
- Lieu exact (établissement, service, zone...)
- Etat de l'activité au moment du prélèvement (au repos, en activité)
- Le type de milieu de culture (gélose TSA<sup>®</sup>, Sabouraud<sup>®</sup> ...).
- Il doit aussi contenir les informations pouvant influencer sur les résultats : prélèvement réalisé en période de travaux, problème éventuel rencontré...
- Les conditions et la durée de transport

#### **2.4.1.2. Niveaux d'interprétation**

Lors de l'interprétation des résultats, plusieurs niveaux sont identifiés :

- Le niveau cible est le niveau de qualité qui permet d'assurer et de maintenir des conditions normales de fonctionnement dans un environnement maîtrisé.
- Le niveau d'alerte est le niveau de concentration microbiologique, permettant une première alerte en cas de dérives par rapport aux conditions normales. Il faut donc

s'assurer que l'environnement est toujours maîtrisé en effectuant des recherches et des prélèvements supplémentaires. Les premières mesures correctives pourront être mises en place.

- Le niveau d'action est le niveau de concentration microbiologique qui, lorsqu'il est dépassé, nécessite une intervention immédiate et la mise en place d'une recherche et d'une analyse de la cause du dysfonctionnement. Une action corrective doit être appliquée le plus rapidement possible pour rétablir une situation normale et un environnement maîtrisé [57], [59].

## **2.4.2. Comptage particulaire**

La propreté particulaire d'une ZEM dépend de la concentration particulaire à un instant donné mais également de la cinétique de décontamination particulaire.

### **2.4.2.1. Nombre de prélèvements**

La norme ISO 14 644-1 définit le nombre minimal  $N_L$  de points de prélèvement en fonction de la surface de chaque ZEM. Ce nombre minimum garantit qu'au moins 90% de la surface de la salle propre ne dépassent pas les limites de la classe concernée. On utilise ensuite ce nombre de point pour diviser la salle en  $N_L$  sections de surfaces égales. Des points supplémentaires peuvent être sélectionnés pour des endroits critiques.

Pour chaque prélèvement, il est nécessaire de prélever un volume d'air suffisant. Il correspond au volume qui détecte au minimum 20 particules lorsque la concentration en particules de la taille considérée est à la limite de la classe ISO. Il est déterminé par la formule suivante :

$$V_s = \left( \frac{20}{C_{n,m}} \right) \times 1000$$

$V_s$  est le volume minimum à prélever pour chaque point, en Litres.

$C_{n,m}$  est la limite de la classe désirée pour la plus grosse taille de particule considérée, en particules par  $m^3$ .

20 est le nombre de particules comptabilisées si la concentration en particules atteignait la limite de la classe visée.

Le volume prélevé doit être d'au moins 2 litres et la durée de prélèvement d'au moins 1 minute [48].

**Tableau 9 : Nombre minimal de points à prélever en fonction de la surface de la salle lors d'une qualification selon la norme EN ISO 14 644-1 et 2**

Surface de la salle en m <sup>2</sup> (A)	Nombre minimal de points à prélever (N)
2	1
6	3
10	5
36	9
52	10
104	16
1000	27
> 1000	$N = 27 \times \frac{A}{1000}$

#### 2.4.2.1. Localisation

Les prélèvements doivent être réalisés au niveau de points critiques définis au préalable par une analyse de risques et reportés sur le plan des locaux (plan d'échantillonnage). Ce sont les points qui représentent les points « indicateurs » d'éventuelles défaillances (zone de croisement des flux, zone à ventilation défaillante...). Pour pouvoir effectuer un suivi comparatif, ces points seront toujours identiques pour une même salle propre [48], [49], [60].

#### 2.4.2.2. Fréquence

La fréquence est elle aussi établie en amont afin de garantir un contrôle régulier de chaque salle propre. Le moment du contrôle doit être compatible avec l'activité de la zone contrôlée. De plus, les prélèvements se font de préférence après bionettoyage en respectant un temps de repos. Une requalification doit aussi être réalisée lors de situations particulières (maintenance, interruption du traitement d'air, travaux...) [60].

**Tableau 10 : Fréquences optimales des comptages particulières à effectuer [60]**

Zone	Classes ISO	Fréquence conseillée "en routine" au repos
Salles d'opération	5, 6 et 7	Trimestrielle
Chambres à environnement maîtrisé	8	Annuelle
	5, 6 et 7	Trimestrielle

### 2.4.2.3. Méthode

Les comptages particulaires sont effectués à l'aide d'un compteur optique de particules. Il s'agit d'un appareil de mesure permettant de déterminer le nombre et la taille des particules dans un volume d'air donné [60].

Le prélèvement est réalisé par aspiration d'air en flux régulier. Les particules sont aspirées dans l'appareil et vont alors passer par un faisceau laser et diffuser la lumière émise par ce faisceau. La quantité de lumière diffusée par chaque particule dépend de la taille de la particule, de son indice de réfraction, de son facteur de forme et de la configuration optique du compteur. L'intensité lumineuse est mesurée par un détecteur photosensible puis convertie en signal électrique qui est ensuite analysée par un dispositif électronique. Les tailles de particules mesurées se situent entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 5  $\mu\text{m}$  [61].

Avant chaque série de prélèvement, le compteur doit être nettoyé, désinfecté et purgé. Pour effectuer la mesure, le compteur doit ensuite être posé sur une surface plane à environ 1,20 m du sol.

### 2.4.2.4. Cinétique de décontamination particulaire

La propreté particulaire de l'air dépend aussi de la cinétique de décontamination particulaire qui permet de vérifier le bon fonctionnement des dispositifs mis en place pour maîtriser la qualité de l'air. La cinétique de décontamination particulaire est définie par le temps nécessaire pour obtenir une diminution de 90 % du nombre de particules initial. Ainsi, 3 classes de cinétique d'élimination sont définies dans le tableau ci-dessous en se basant sur le temps maximal d'élimination [52].

**Tableau 11 : Classes des cinétiques d'élimination des particules à 0,5  $\mu\text{m}$**

Classe de cinétique d'élimination des particules à 0,5 $\mu\text{m}$	Temps nécessaire pour obtenir 90% de décontamination par minute
CP <sub>(0,5)20</sub>	≤ 20 min
CP <sub>(0,5)10</sub>	≤ 10 min
CP <sub>(0,5)5</sub>	≤ 5 min



### 2.4.2.5. Interprétation des résultats

Le nombre de particules par m<sup>3</sup> d'air mesuré pour chaque taille de particule doit correspondre à la classe ISO souhaitée. Le point est alors identifié comme conforme ou non conforme. Il n'existe actuellement aucune corrélation entre le nombre de particules et le nombre de micro-organismes dans l'air [60].

**Tableau 12 : Tableau des niveaux cibles recommandés en comptage particulaire pour l'air selon les normes NF S 90-351 et NF EN ISO 14 644 (au repos et hors présence humaine)**

Classe de risque	4		3		2		1	
Niveau de risque	Très haut		Haut		Modéré		Faible	
Classe particulaire	ISO 5	ISO 6	ISO 7	ISO 8				
Concentration maximale admissible en particules ≥ 5µm	-	293	2 930	29 300				
Concentration maximale admissible en particules ≥ 0,5µm	3 520	35 200	352 000	3 520 000				
Classe de cinétique d'élimination des particules à 0,5 µm (CP <sub>0,5</sub> )	5	-	10	20				
Temps nécessaire pour obtenir 90% de la décontamination (en minutes)	≤ 5	-	≤ 10	≤ 20				

La zone 1 correspond à des locaux non spécifiques et n'a donc pas d'objectif de classe particulaire (CP). La classe ISO 6 n'est pas prise en compte dans les recommandations, le CP<sub>0,5</sub> n'est donc pas spécifié.

### 2.4.3. Surveillance de l'aérobiococontamination

Les prélèvements d'air permettent de s'assurer que les classes microbiologiques sont conformes aux valeurs attendues, de localiser des sources de contamination, d'effectuer des recherches spécifiques et de permettre, lors des travaux par exemple, de s'assurer de la bonne isolation du chantier.

### **2.4.3.1. Nombre de prélèvements**

D'après la norme NF EN ISO 14698, un volume minimum de 1 m<sup>3</sup> d'air doit être prélevé avec un biocollecteur en un temps raisonnable afin d'éviter le dessèchement des milieux. Le temps de prélèvement est calculé en fonction du débit de l'appareil.

### **2.4.3.2. Fréquence**

La fréquence de prélèvement doit être définie au préalable dans chaque établissement. Le Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales (CCLIN) Sud-Ouest propose une fréquence trimestrielle ou semestrielle en fonction des zones à risque (recommandations de 2016) [60].

### **2.4.3.3. Localisation**

Les prélèvements doivent être effectués aux sites d'activités et aux points indicateurs d'éventuelles défaillances.

### **2.4.3.4. Méthode**

#### **- Dispositifs de prélèvement par sédimentation**

Les dispositifs de prélèvement par sédimentation tels que les plaques de sédimentation sont des dispositifs passifs. Ils permettent de collecter sur un milieu gélosé des microorganismes contenus dans l'air. Le temps d'exposition est donc un paramètre essentiel : un temps trop court entrainera une sous estimation de la biocontamination et un temps trop long un dessèchement du milieu [50].

#### **- Dispositifs de prélèvement par impaction**

La méthode de prélèvement par impaction est la méthode la plus couramment utilisée pour la recherche de bactéries, levures, champignons. Elle est effectuée à l'aide de biocollecteurs par impaction directe sur un milieu solide gélosé. Un volume d'air défini est aspiré en flux régulier et canalisé vers la surface de la gélose à travers une tête perforée ou criblée. Le milieu de culture est choisi en fonction du type de micro-organismes recherchés.

En fonction de la classe microbiologique visée, le volume d'air prélevé sera différent : en général 1000 litres pour les classes M1 et M10, et 200 ou 500 litres pour les zones M100. Les géloses sont mises à incuber à 30°C et sont lues toutes les 24h pendant 5 à 7 jours [50], [60].

- **Dispositifs de prélèvement par barbotage**

Il s'agit du même principe que les prélèvements par impaction mais les micro-organismes aspirés sont directement transférés en milieu liquide. Cette méthode permet d'éviter le risque de dessèchement de la gélose.

- **Dispositifs de prélèvement par filtration**

Les dispositifs de prélèvement par filtration fonctionnent en aspirant l'air au travers d'une membrane filtrante en gélatine. Avant d'utiliser cette méthode, il est nécessaire de s'assurer que les conditions de filtration n'affectent pas la viabilité des micro-organismes. La membrane filtrante sera ensuite mise en culture après application sur un milieu solide gélosé, ou dissolution en milieu liquide [50].

### 2.4.3.5. Interprétation des résultats

Les résultats sont exprimés en UFC (Unité Forming Colonie) par m<sup>3</sup>. L'interprétation des résultats est réalisée en fonction de la classe microbiologique visée. Comme dit précédemment, il n'y a pas de corrélation entre le nombre de particules et le nombre de micro-organismes dans l'air. Le CCLIN décrit des valeurs seuils en fonction des classes de risques.

**Tableau 13 : Tableau des niveaux cibles recommandés en aérobiocontamination pour l'air selon la norme NF S 90-351 et NF EN ISO 14 698 (au repos et hors présence humaine)**

<b>Classes de risques</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Niveaux de risques</b>	<b>Très haut</b>	<b>Haut</b>	<b>Modéré</b>	<b>Faible</b>
Classes microbiologiques	M1	M10	M100	
Nombre maximum d'UFC/m <sup>3</sup> (Bactéries et champignons)	≤ 1	10	100	-

#### **2.4.4. Prélèvements de surfaces**

Les objectifs de l'évaluation de la biocontamination des surfaces sont les suivants :

- Evaluer le niveau microbiologique pour une activité donnée
- Evaluer le niveau de contamination aérienne (sédimentation des particules dans l'air) en particulier lors de travaux
- Aider à la validation et vérifier la bonne application des procédures de bionettoyage des surfaces

##### **2.4.4.1. Nombre de prélèvements**

Il n'existe pas de recommandations particulières concernant le nombre de points de prélèvement. D'après la norme NF S 90-351 et le CCLIN Sud-Ouest, il est conseillé de prélever un nombre de surfaces entre 5 et 10 pour un bloc opératoire ou une chambre avec traitement d'air [52], [60].

##### **2.4.4.2. Fréquence**

Il n'existe pas de recommandations sur la fréquence des prélèvements de surfaces. Elle sera définie en interne en fonction de la zone et du type de patient hébergé. Le CCLIN Sud-Ouest propose une fréquence trimestrielle ou semestrielle en fonction des zones [60].

##### **2.4.4.3. Localisation**

Les points de prélèvements sont définis après analyse de risques et reportés sur le plan des locaux ou plan d'échantillonnage. Il est préconisé de prélever les points représentatifs du risque infectieux le plus élevé pour les patients (points autour du patient et d'autres points à distance et en hauteur, sur des surfaces planes).

##### **2.4.4.4. Méthode**

- **Méthode par empreinte gélosée**

La méthode par empreinte gélosée consiste à détecter les micro-organismes aérobies en appliquant une gélose contact sur la surface à prélever. Les surfaces à prélever doivent être planes, pleines, lisses, parfaitement sèches et avoir une zone accessible d'au moins 20 cm<sup>2</sup>. Le temps de contact doit être de 10 secondes et la pression exercée de 25

g/cm<sup>2</sup>. Ces deux paramètres sont standardisés grâce à l'utilisation d'un applicateur ou poids de 500 g pour une gélose de 25 cm<sup>2</sup>.

La zone de prélèvement est ensuite nettoyée afin d'éliminer tous résidus du milieu nutritif [60].

Les géloses sont mises à incuber à 30°C et sont lues toutes les 24 h pendant 5 à 7 jours. Cette méthode de prélèvement permet d'obtenir des résultats quantitatifs en UFC/boite ou UFC/25m<sup>2</sup>.

#### - **Méthode par écouvillonnage**

La méthode par écouvillonnage permet de détecter les micro-organismes aérobies et/ou anaérobies sur des surfaces irrégulières non planes, non absorbantes, irrégulières, encastrées et des zones difficiles d'accès. Elle est aussi utilisée pour des recherches ciblées (conditions de culture particulières, épidémie...).

Un écouvillon stérile est humidifié avec un agent diluant-neutralisant ou un milieu de rinçage stérile puis passé en effectuant des stries parallèles rapprochées sur la surface à prélever, tout en tournant l'écouvillon sur lui même. L'échantillonnage de la même zone est répété par des stries perpendiculaires aux premières. L'écouvillon est ensuite mis dans un volume spécifié d'un liquide de rinçage. La zone de prélèvement est ensuite nettoyée afin d'enlever tout résidu de milieu de rinçage. Les écouvillons sont mis à incuber à 30°C et sont lus toutes les 24h pendant 5 à 7 jours. Les résultats sont le plus souvent qualitatifs.

Il existe d'autres supports de prélèvements (éponges, plaques de sédimentation...) qui permettent de prélever de plus grandes surfaces. Ils sont plutôt utilisés dans l'industrie (agroalimentaire, pharmaceutique...) [50], [60].

#### **2.4.4.5. Interprétation des résultats**

Les résultats sont quantitatifs en UFC/25cm<sup>2</sup>. Une identification peut être nécessaire pour détecter les micro-organismes potentiellement pathogènes. Le CCLIN Sud-Ouest propose une interprétation des résultats mais chaque établissement doit fixer ses propres valeurs seuils [60].

**Tableau 14 : Valeurs cibles en UFC/25cm<sup>2</sup> pour les prélèvements de surface par empreintes gélosées**

<b>Classe de risque ou classe de propreté particulaire</b>	<b>4 ISO 5</b>	<b>3 ISO 7</b>	<b>2 ISO 8</b>	<b>1</b>
<b>Valeurs cibles / 25 cm<sup>2</sup> :</b>				
Germes totaux (absence de germes pathogènes)	≤ 1	≤ 5	≤ 25	-
<i>Aspergillus sp.</i>	< 1	< 1	< 1	

Toutes ces techniques permettent un suivi de la qualité de l'air. Cependant ces contrôles environnementaux ont leurs limites. En effet, elles permettent la détection des bactéries, des levures et des champignons filamenteux mais sont incapables de détecter les virus. De plus, la diversité des techniques d'analyses dans les différents établissements fait qu'il est impossible de comparer les résultats de façon fiable. Enfin, les interprétations des résultats sont basées sur des recommandations et il n'existe pas de seuil clairement démontré au-delà duquel le risque infectieux est certain.

### **3. Mesures de prévention du risque aspergillaire**

#### **3.1. Typologie de patient**

Les populations à risque sont définies en fonction du niveau de risque infectieux dû à la typologie de leur pathologie sous-jacente. L'évaluation du risque infectieux chez les patients traités en oncologie et hématologie est difficile. En effet, il dépend de l'état clinique et immunitaire du patient ainsi que de l'environnement dans lequel il évolue. La phase thérapeutique dans laquelle il se trouve ainsi que les complications liées à la chimiothérapie sont aussi des éléments importants. Le guide de la SF2H propose une classification des patients en 3 groupes, présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 15 : Classification du risque aspergillaire en fonction de la typologie des patients [62]**

Risque aspergillaire	Elevé	Intermédiaire	Faible
<b>Typologie de patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ne recevant pas de prophylaxie antifongique et ayant une cure d'induction de LAM</li> <li>- Patient recevant une allogreffe de CSH avec une GVH ou une corticothérapie à forte dose.</li> <li>- Patient greffé d'organe solide (cœur, poumon)</li> <li>- Patient ayant un déficit immunitaire</li> <li>- Patients atteints de neutropénie longue et/ou sévère soit &lt; 500 PNN/mm<sup>3</sup> pendant une durée &gt; 10 jours</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient ayant une cure de consolidation de LAM</li> <li>- Patient recevant une allogreffe de CSH sans GVH ou sans corticothérapie à forte dose.</li> <li>- Patient greffé d'organe solide (foie, rein, pancréas, intestin) et ayant des complications ou séjour en réanimation</li> <li>- Patient ayant un déficit immunitaire avec une prophylaxie antifongique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient recevant une autogreffe de CSH</li> <li>- Patient greffé d'organe solide (foie, rein, pancréas, intestin) sans complications</li> <li>- Patient ayant une corticothérapie prolongée</li> <li>- Patient atteint de pathologie pulmonaire chronique</li> </ul>

De nombreux facteurs de risques propres à chaque patient doivent aussi être pris en compte, par exemple dans le cas d'un patient ayant eu une greffe de CSH.

**Tableau 16 : Principaux facteurs de risque individuels d'AI après une allogreffe de CSH [62]**

	Aspergillose précoce	Aspergillose tardive
<b>Facteurs liés au patient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Age</li> <li>- Maladie hématologique active</li> <li>- Antécédent d'AI avant la greffe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- BPCO</li> </ul>
<b>Facteurs liés aux complications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise de greffe retardée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- GVH</li> <li>- Corticothérapie à forte dose</li> <li>- Rejet de greffe</li> <li>- Neutropénie secondaire</li> <li>- Infection à virus respiratoire</li> </ul>

## 3.2. Mesures de protection

L'environnement du patient est intimement lié à la survenue des infections. Les mesures mises en place doivent donc être adaptées au niveau de risque.

### 3.2.1. Généralités

En fonction du niveau de risque, une proposition des différentes mesures est décrite dans le guide de la SF2H et représentée ci-dessous.

Tableau 17 : Mesures de prévention en fonction du niveau de risque patient [62]

	Élevé	Intermédiaire	Faible
<b>Chambre individuelle</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Traitement d'air</b>	Oui	Non, sauf en cas de travaux	Non
<b>Masque FFP2</b>	Oui	Oui	Non
<b>Entretien des locaux</b>	Oui	Oui	Oui
<b>Port de gants, surchaussures, coiffe</b>	Non, sauf lors des soins	Non, sauf lors des soins	Non, sauf lors des soins

L'une des mesures à mettre en place est le bionettoyage. Effectué régulièrement, il permet d'éliminer la flore environnementale en fonction du spectre d'activité des produits utilisés. Les détergents désinfectants utilisés doivent être bactéricides, virucides, fongicides et être capables de détruire les spores d'*Aspergillus*. La qualité du bionettoyage et la maîtrise du risque fongique pourront être contrôlés régulièrement par des prélèvements [63], [64].

L'hygiène des mains dans la prévention des infections nosocomiales est prouvée et bien établie. Ainsi il est primordial d'effectuer un lavage systématique des mains au savon et à l'eau avant d'entrée dans la chambre d'un patient et de réaliser par la suite une friction hydro-alcoolique [64].

Le personnel se doit aussi de respecter les équipements de protection personnel (EPI) recommandés avant de rentrer dans une chambre : gants, surblouse, charlotte selon les situations [62], [64].



Les masques ou appareils de protection respiratoire type FFP2 permettent une protection des patients en filtrant jusqu'à 95% des particules de 0,3 à 0,5µm. Dans une étude réalisée en 2002, les auteurs ont observé, lors du port systématique d'un masque FFP2, une diminution du taux d'AI nosocomiales passant de 0,73 à 0,24 cas pour 1000 patients. Le port d'un masque FFP2 protège donc les patients d'un risque aspergillaire éventuel [62], [65].

L'eau est aussi un paramètre à contrôler dans les secteurs protégés. Elle doit être bactériologiquement maîtrisée. Pour cela, une microfiltration terminale à 0,22 µm est installée sur les robinets.

### **3.2.2. Méthode préventive d'isolement**

Afin de limiter l'exposition des patients, il est recommandé de les placer dans un environnement protégé. Les patients à risques doivent donc être placés préférentiellement dans des chambres individuelles, porte et fenêtres fermées. Les chambres doivent être équipées si possible d'une filtration HEPA, d'une pression positive et d'une ventilation permettant un renouvellement d'air performant. Les équipements dans les chambres doivent être réduits au strict minimum, facilement lavables et désinfectables. Ces chambres sont signalées afin que toute personne souhaitant y pénétrer respecte les protocoles mis en place [66]. Plusieurs systèmes d'isolement comprenant un filtre HEPA sont possibles :

#### **- Bulle stérile ou isolateur**

L'isolateur est un système préventif d'isolement réservé le plus souvent à quelques services pour la prise en charge de nouveau-nés atteints de déficits immunitaires et dans de rares cas pour des allogreffes.

#### **- Chambre à flux laminaire**

Dans ce type de chambre, le système de flux laminaire, intégré dans le plafond ou dans le mur de la chambre, est situé au niveau du lit du patient. Cette zone est délimitée par des lattes en plastiques suspendues au plafond. Ce système permet l'obtention d'une classe

ISO 5. Tout élément introduit dans la chambre doit être stérile (linge, matériel...). Le nombre de personnes entrant dans la chambre est restreint et toute personne présente dans la chambre (famille, personnel) doit porter une tenue adaptée.

- **Chambre à flux directionnel**

L'air circule dans toute la chambre incluant ainsi la surface occupée par le patient dans son lit. Cela permet d'obtenir une classe ISO 7 dans toute la chambre.

**3.3. Contexte de travaux**

Les travaux ou chantiers présentent un risque majeur dans la contamination aspergillaire car ils entraînent un relargage très important de poussières et une mise en suspension des spores fongiques. Afin d'évaluer le niveau de risque des travaux, la SF2H a proposé la classification suivante :

**Tableau 18 : Evaluation du risque en fonction de la nature des travaux [67]**

<b>Contamination</b>	<b>Typologie des travaux</b>
<b>Forte</b>	Démolition Sablage de murs Interventions sur le système de Ventilation Plâtrerie Voirie Plomberie
<b>Modérée</b>	Charpente bois Faux-plafonds Intervention sur coffrage de volets roulants Revêtements de sol Menuiserie intérieure Ventilation-Climatisation
<b>Limitée</b>	Gros œuvre maçonnerie Espace verts Couverture Menuiserie extérieure Charpente métallique, serrurerie Electricité Revêtement mural

En fonction du niveau de risque établi, il est indispensable de mettre en place des mesures de protections renforcées durant ces périodes [67].

#### - **Mesures à mettre en place dans la zone en chantier**

Selon la typologie des travaux et leur localisation par rapport aux services accueillant des patients à risque, plusieurs niveaux de mesures sont à mettre en place. Si les risques sont trop élevés et dans la mesure du possible, il peut être envisagé de fermer le service.

De façon générale, les mesures comprennent l'isolement du chantier par des cloisons étanches si possible associé à la fermeture des portes et fenêtres du chantier.

Le système de ventilation de la zone de chantier devra être condamné et la zone mise en dépression par rapport aux services adjacents avec une évacuation de l'air vers l'extérieur. Après la fin des travaux, les filtres seront vérifiés et changés si nécessaire.

Il est aussi important d'éviter ou de limiter la remise en suspension des poussières. Pour cela, un environnement humide sera maintenu grâce par exemple à un arrosage des gravats et à la mise en place d'un linge humidifié plusieurs fois par jour à l'entrée du chantier. L'élimination des déchets en contenants fermés et le nettoyage de la zone devront être réalisés régulièrement.

Un plan de circulation des ouvriers, matériaux, camions et engins de chantier devra être réalisé en amont afin d'éviter le croisement de ces derniers avec des personnels ou des patients.

#### - **Mesures à mettre en place dans le service hébergeant des patients à risques**

Les portes et fenêtres du service en activité doivent être fermées si ce dernier est exposé au chantier. Une réflexion sur l'équipement de l'unité avec un filtre HEPA peut être réalisée. Un système de traitement d'air mobile peut aussi être ajouté dans le but de réduire la contamination particulaire et microbiologique de l'environnement.

Un bionettoyage sera réalisé à une fréquence journalière avec des protocoles validés utilisant des produits fongicides ayant une activité sur l'*Aspergillus sp.* selon la norme NF EN 1275.

Une surveillance accrue doit être mise en place durant toute la période de travaux afin de contrôler la contamination particulaire et biologique de l'air et de vérifier l'observance des mesures mises en place.

- **Mesures d'information et de protection aux personnes**

Il est important de former et sensibiliser d'une part le personnel soignant et d'autre part le patient et sa famille aux risques environnementaux et notamment sur le risque fongique en période de travaux afin de faire respecter les mesures de prévention mises en place. Une formation et des recommandations aux personnels travaillant sur le chantier seront également réalisées.

Les déplacements des patients devront être limités et ces derniers devront porter un masque FFP2 s'ils sont habituellement en isolement. Une signalisation et un circuit pourront être définis pour éviter au maximum la zone de chantier.

Pour certains patients, une chimioprophylaxie par antifongiques peut aussi être envisagée.

## Partie III : Les dispositifs de traitement d'air mobiles : Expérience au CHU de Rouen dans un service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie

---

### 1. Contexte et objectifs de l'étude

Le service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrique ou SIHOP du CHU de Rouen est situé au 4<sup>ème</sup> étage, du pavillon de pédiatrie. Il reflète les spécialités d'immunologie, oncologie et hématologie [68]. Avant les travaux, il était réparti en cinq unités fonctionnelles :

- UF 5613 : unité de soins intensifs : 10 lits.
- UF 5612 : unité d'hospitalisation traditionnelle : 8 lits.
- UF 5614 : secteur ambulatoire : hôpital de jour : 6 lits.
- UF 8191 : consultations 4<sup>ème</sup> étage.
- UF 8190 : consultations rez-de chaussée

Le secteur d'hospitalisation était aménagé comme suit (cf plan en annexe 1):

- 4 chambres à flux laminaire ISO 5 dites chambres bulles
- 6 chambres à pression positive, desservies par un sas (2 chambres pour 1 sas)
- 2 chambres doubles
- 4 chambres seules dont deux sont identifiées en chambre d'accompagnement (415-417).
- 1 salle de bain commune
- 2 pièces avec flux laminaire pour préparations médicamenteuses
- Une salle à manger avec espace de jeux
- Une salle de soins
- Une pièce de détente pour les parents

Le SIHOP du CHU de Rouen est centre référent pour la prise en charge des enfants et adolescents de 0 à 18 ans, parfois plus âgés, atteints de plusieurs pathologies telles que :

- des déficits immunitaires
- des pathologies hématologiques non malignes : drépanocytose, bêta-thalassémie, hémophilie, purpura thrombopénique idiopathique

- des pathologies hématologiques malignes : LAL, LAM, LMC
- des pathologies oncologiques : tumeurs cérébrales, neuroblastomes, ostéosarcomes, néphroblastomes, maladie de Hodgkin.

La durée du séjour de chaque patient varie selon le motif d'hospitalisation. Elle peut aller de 24 heures dans le cadre d'une cure de chimiothérapie à plusieurs mois dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse. Le service est également centre greffeur de moelle osseuse pédiatrique pour la région.

Les travaux de réfection du SIHOP se sont déroulés en plusieurs phases. Dans un premier temps, un hôpital de jour ainsi qu'un service de consultation ont été créés au 3<sup>ème</sup> étage du bâtiment, libérant ainsi le secteur ambulatoire du 4<sup>ème</sup> étage. La libération de ces locaux a donc permis la réfection complète de l'unité d'hospitalisation avec le déplacement de chambres d'aplasies et la création de 2 chambres parents-enfants. Ces modifications sont présentées sur le plan du service disponible en Annexe 1.

Compte tenu de la typologie des patients et de l'envergure du chantier qui comprenait des travaux de démolition, cloisonnement, plomberie, électricité et des travaux de finition, il est décidé pour la sécurité des patients de réaliser les travaux durant l'été afin de pouvoir transférer l'intégralité du service d'hospitalisation dans l'unité de saisonnalité, fermée à cette période de l'année et située à l'étage inférieur. La durée des travaux est prévue sur 4 mois, de la semaine 28 à la semaine 44 de l'année 2018. Le plan du service de saisonnalité Vivaldi est disponible en Annexe 2.

Ce service ne bénéficie que d'un traitement d'air standard avec une CTA alimentant toute l'unité et le dernier étage de filtration est un filtre F7. Il est donc nécessaire d'équiper le service afin de sécuriser l'accueil des patients du SIHOP et de mettre en place des mesures de prévention du risque aspergillaire adaptées. L'objectif est d'avoir des capacités de conditions d'accueil les plus proches possible des conditions habituelles soit 4 chambres bulles et 6 chambres sassées. Or, les chambres de l'unité Vivaldi ont une surface limitée (environ 14 m<sup>2</sup>) par rapport aux équipements présents dans une chambre du SIHOP et certaines chambres sont équipées de bloc baignoire bébé. Du fait de ces éléments mais également des contraintes économiques, il a été décidé d'équiper 3 chambres (301, 306 et 311) avec un traitement d'air mobile associé à un plafond soufflant correspondant aux

chambres bulles et 6 chambres (300, 309, 315, 317, 319, 321) avec uniquement une unité mobile (pas de plafond soufflant) équivalent aux chambres sassées. Les 5 autres chambres resteront des chambres conventionnelles : 301, 303, 304, 305, 307.

Concernant les différents dispositifs de traitement d'air, le CHU disposait déjà de 2 unités mobiles de traitement d'air appelées Plasmair de la société Airinspace utilisées en cas de travaux et d'un plafond soufflant Immunair utilisé dans le service de réanimation néonatale. Afin de compléter ces équipements, un appel d'offre a été réalisé. La société AER Technologie a été retenue. Des essais de leurs dispositifs R4000 et ROOM'R ont ensuite été réalisés dans une chambre du service de réanimation néonatale.

L'objectif de l'étude a été d'évaluer les performances des différentes unités mobiles de traitement d'air pour la décontamination particulaire et fongique des chambres, tant au repos qu'en activité dans des conditions de travail normales, tout en effectuant une surveillance rapprochée des conditions environnementales d'accueil des patients du SIHOP. Les prélèvements de surveillance ont été réalisés sur 4 mois durant toute la période de travaux.

## 2. Matériel et méthode

### 2.1. Dispositifs mobiles de traitement d'air

#### 2.1.1. Société Airinspace

##### 2.1.1.1. Le Plasmair



Figure 12 : Schéma d'un Plasmair

Le Plasmair est une unité mobile de traitement d'air commercialisé par la société Airinspace. Il utilise la technique de plasmérisation<sup>TM</sup> et permet d'épurer l'air en continu. Un Plasmair fonctionne grâce à un réacteur HEPA-MD<sup>TM</sup> constitué de 3 étages de composants :

Le 1<sup>er</sup> étage permet la destruction microbiologique par plasmérisation<sup>TM</sup>. Cette méthode induit la destruction des microorganismes par exposition à des champs électriques élevés et à des espèces oxydantes.

Le 2<sup>ème</sup> module permet la décontamination biologique et l'abattement particulaire par plasmefiltration<sup>TM</sup> à l'aide d'un filtre HEPA. Il capture les particules chargées par le module 1 dans un média de collecte électriquement actif. Les résidus biologiques sont ensuite bombardés en continu par les espèces oxydantes générées par ce module.



Le 3<sup>ème</sup> étage permet le traitement moléculaire. Cela se traduit par l'élimination des composés moléculaires volatils dans un convertisseur catalytique. Il contient également un composant permettant de traiter les gaz et les odeurs ainsi qu'un isolateur sonore.

Il permet une élimination des particules et microorganismes par traitement de 2500 m<sup>3</sup>/h et une mise en conformité à la classe ISO 7 [69].

### 2.1.1.2. Immunair



Figure 13 : Schéma d'un Immunair connecté à un Plasmair.

L'Immunair est un plafond soufflant avec une filtration terminale HEPA à flux unidirectionnelle. Le plafond est constitué de 2 panneaux dans lesquels sont situés les filtres HEPA protégés par une grille ; il est soutenu par 4 pieds et est équipé d'un rideau transparent et amovible en plastique entourant le lit et permettant un isolement complet du patient. Ce plafond, placé au dessus du lit du patient, est connecté à une unité mobile de traitement d'air Plasmair.

La qualité de l'air sous le plafond soufflant respecte la classe ISO 5 si la contamination initiale est inférieure à l'ISO 7 dans la pièce. Concernant les critères microbiologiques, le laboratoire garantit moins de 10 UFC/m<sup>3</sup> en flore totale et moins de 1 UFC/m<sup>3</sup> en flore fongique.

## 2.1.2. Laboratoire AER Technologies

### 2.1.2.1. R4000

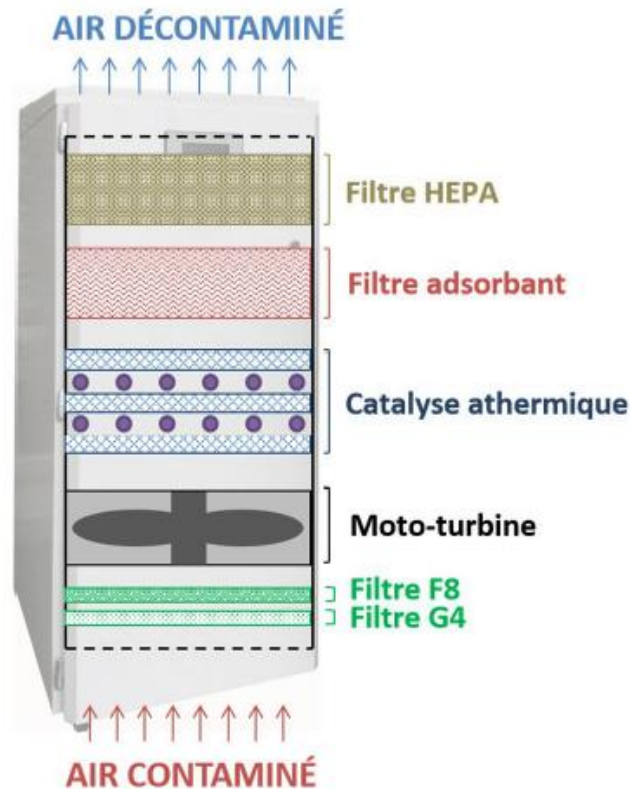


Figure 14: Schéma des composants d'un R4000 [70]

Le R4000 est une unité mobile de traitement d'air développée et fabriquée en France par la société AER Technologies. Elle utilise la technologie de catalyse athermique.

L'air de la zone est dans un premier temps aspiré par le bas de la machine grâce à la moto-turbine. Les particules contenues dans l'air sont immédiatement captées par des filtres à particules en entrée du caisson. Une première filtration grossière a lieu grâce à un filtre gravimétrique G4 selon la norme EN 779. Une 2<sup>e</sup> filtration dite fine est ensuite effectuée à l'aide d'un filtre opacimétrique F8.

On trouve ensuite le réacteur breveté de catalyse athermique du R4000. Il est constitué de plusieurs étages de catalyseur athermique placés sur deux cadres composés de 4 lampes UV-C chacun. Les polluants chimiques (peroxyde d'hydrogène, l'acide peracétique, l'ozone et tout autre composé organique volatil) et microbiologiques seront détruits en quasi-totalité par ce réacteur.

Enfin, une filtration terminale de haute efficacité est réalisée avec des filtres HEPA H14 et ULPA U15 afin de finaliser le traitement de l'air qui est évacué par le haut du dispositif.

Ce dispositif permet de traiter jusqu'à 4000 m<sup>3</sup>/h et d'obtenir une conformité à la classe ISO 7 de l'air de la pièce [70].

### 2.1.2.2. ROOM'R

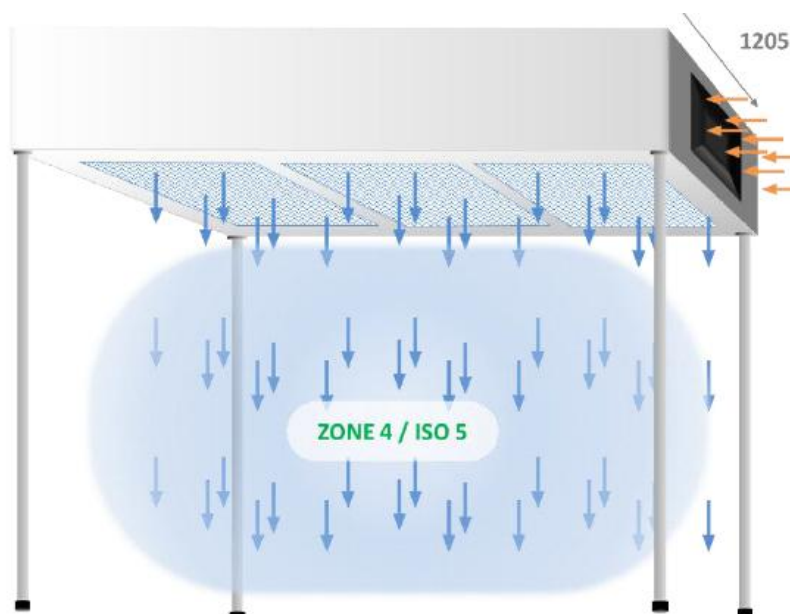


Figure 15 : Schéma d'un ROOM'R

Le ROOM'R est un plafond de filtration terminale HEPA à flux unidirectionnel porté par 4 pieds en inox. Il est composé de 3 grilles permettant de protéger le filtre terminal HEPA ; il est disposé au dessus du lit du patient et est raccordé à une unité mobile de décontamination d'air R4000.

Il permet d'assurer, sous le plafond soufflant, une qualité d'air conforme pour une zone à risque 4 soit ISO5, M1, CP5 d'après la norme NF S 90-351. Pour une salle d'un volume inférieur ou égal à 80 m<sup>3</sup> (environs 30 m<sup>2</sup>), l'ISO 5 est assuré sous flux et l'ISO 7 hors flux soit dans tout le reste de la pièce, en présence humaine en activité normale.

L'efficacité du procédé avait été validée après une année d'essais dans une chambre en hématologie adulte par l'équipe d'hygiène de l'Institut de Cancérologie de la Loire, à Saint-Priest-en-Jarez.

## **2.2. Mise en place des mesures et prévention du risque aspergillaire**

Deux chambres ont été équipées avec des dispositifs Plasmair de la société Airinspace, dont le CHU disposait déjà. Les autres chambres ont été équipées avec des dispositifs R4000 de la société AER Technologies. Le choix du positionnement des unités mobiles dans les chambres a été étudié et réalisé avec la société.

Ainsi, 9 chambres sur les 14 du service ont été équipées :

- 4 chambres avec un R4000 = chambre d'aplasie 300, 309, 315 et 317
- 2 chambres avec un Plasmair = chambre d'aplasie 319 et 321
- 3 chambres avec un R4000 connecté à un ROOM'R = chambres bulles 306, 311 et 313 qui sont les plus grandes chambres du service et permettent ainsi l'installation de ces dispositifs.
- Au début des travaux, l'Immunair n'est pas utilisé puisqu'il permet d'équiper une chambre de réanimation néonatale lorsqu'un patient du SIHOP est transféré en réanimation. A partir de la semaine 34 l'Immunair remplace le ROOM'R de la chambre 306 qui est alors installé en réanimation néonatale.

Les 5 chambres sans dispositif de traitement d'air mobile sont appelées chambres témoins : 301, 303, 304, 305 et 307.

Avant l'arrivée des patients, avant et après l'installation des dispositifs mobiles, un bionettoyage complet de chaque chambre est réalisé. Des informations aux équipes du SIHOP sont réalisées afin de leur présenter les dispositifs et l'organisation mise en place dans les différentes chambres. Les protocoles utilisés au SIHOP (4<sup>ème</sup> étage) pour entrer dans les différents types de chambres sont adaptés à la configuration du service d'accueil Vivaldi.

Des affiches sont réalisées par le service d'hygiène hospitalière en collaboration avec l'équipe du SIHOP afin de préciser les EPI et mesures à respecter avant l'entrée dans une chambre bulle ou une chambre d'aplasie. Ces affiches sont disponibles en Annexe 3. A leur demande et afin d'aider le personnel soignant dans la prise en charge des patients et l'organisation des soins dans les chambres bulles, une zone protégée est matérialisée au sol par une bande de scotch rouge. Elle permet d'identifier clairement la limite à ne pas franchir par les patients et les familles. Toutes les mesures habituellement mises en œuvre

sont donc revues avec les soignants afin qu'ils puissent ensuite les expliquer aux familles et aux patients.

Compte tenu des équipements des chambres de l'unité Vivaldi, il est rappelé l'importance de respecter le port des EPI notamment dans les chambres bulles : port obligatoire du masque, de la charlotte et d'une surblouse, y compris pour les visiteurs. Pour les chambres d'aplasie, seul le masque et la surblouse sont nécessaires. Les entrées dans les chambres doivent être systématiquement précédées d'une hygiène des mains notamment par friction hydro alcoolique. Tout matériel entrant doit être nettoyé et désinfecté avec un détergent désinfectant. De plus, il est rappelé comme au 4<sup>ème</sup> étage que le nombre de personnes est limité à 2 (visiteur ou personnel soignant) dans les chambres bulles en plus du patient. Dans ces chambres, ne sont autorisées à entrer que les personnes nommées par les responsables légaux et ayant été formées au préalable. Les enfants ne sont pas autorisés à entrer.

## **2.3. Plan de surveillance**

### **2.3.1. Etat de base**

Avant le début des travaux au 4<sup>ème</sup> étage et le déménagement du SIHOP, un état de base a été réalisé au 3<sup>ème</sup> étage afin de connaître l'état particulaire et microbiologique des chambres inoccupées et sans aucun dispositif de traitement d'air. Une chambre de chaque catégorie a donc été prélevée.






Concernant le comptage particulaire, 5 points ont été définis dans chaque chambre. Un prélèvement d'air sur gélose Sabouraud a été réalisé, au niveau du lit, dans chaque chambre. Trois emplacements communs à toutes les chambres ont été choisis pour la réalisation des prélèvements de surfaces : la rampe lumineuse (RLU), la porte de placard et la table de chevet. Ces prélèvements ont été réalisés, sur gélose Count-Tact<sup>®</sup> Sabouraud.

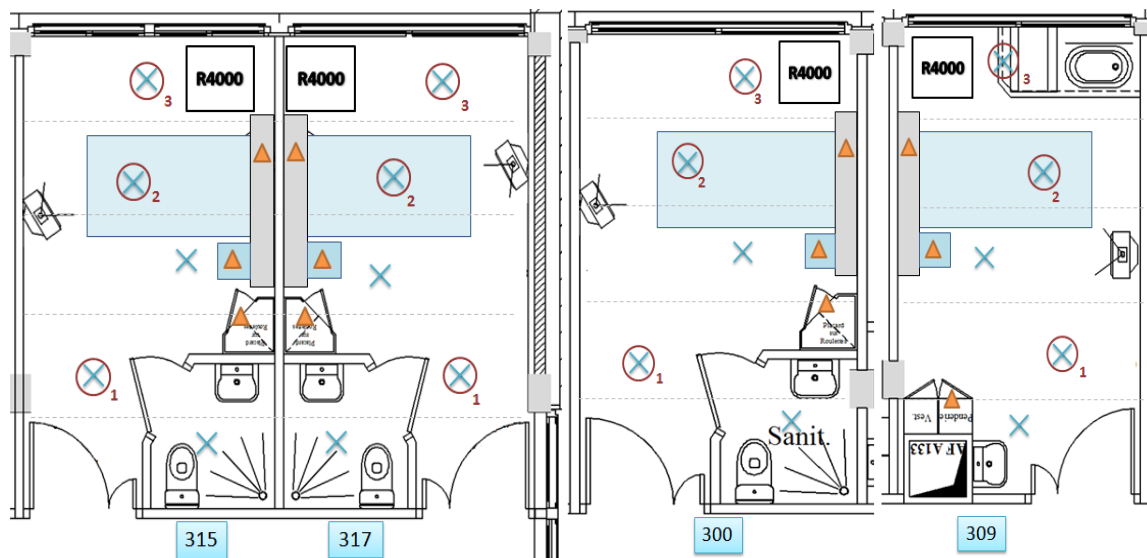
### **2.3.2. Qualification des chambres**

Selon la norme NF S 90-351, une qualification des chambres a été effectuée après installation des unités de traitement d'air mobiles et bionettoyage.

Les 5 points de comptage particulière de l'état de base ont été repris à l'identique dans les chambres équipées de R4000, Plasmair et chambres témoins. Dans les chambres équipées de ROOM'R, 5 points ont été définis en dehors du plafond soufflant et 2 points sous ce plafond. Concernant les autres prélèvements, 3 prélèvements d'air et 3 prélèvements de surfaces ont été réalisés dans chaque chambre sur gélose TSA (Trypticase Soy Agar).

Les points de prélèvements sont représentés pour chaque type de chambre sur les figures ci-dessous. La légende est identique pour chaque figure :

-  Points de comptage particulière utilisés pour la qualification hors flux
-  Points de prélèvement microbiologique de l'air utilisés pour la qualification sous flux
-  Points de prélèvement microbiologique de l'air et points de comptage utilisés pour la surveillance hors flux
-  Points de prélèvement microbiologique de l'air et points de comptage utilisés pour la surveillance sous flux
-  Points de prélèvements de surface (RLU, table de chevet, porte de placard)



**Figure 16 : Plan de prélèvement des chambres équipées de R4000**



Figure 17 : Plan de prélèvement des chambres équipées de ROOM'R

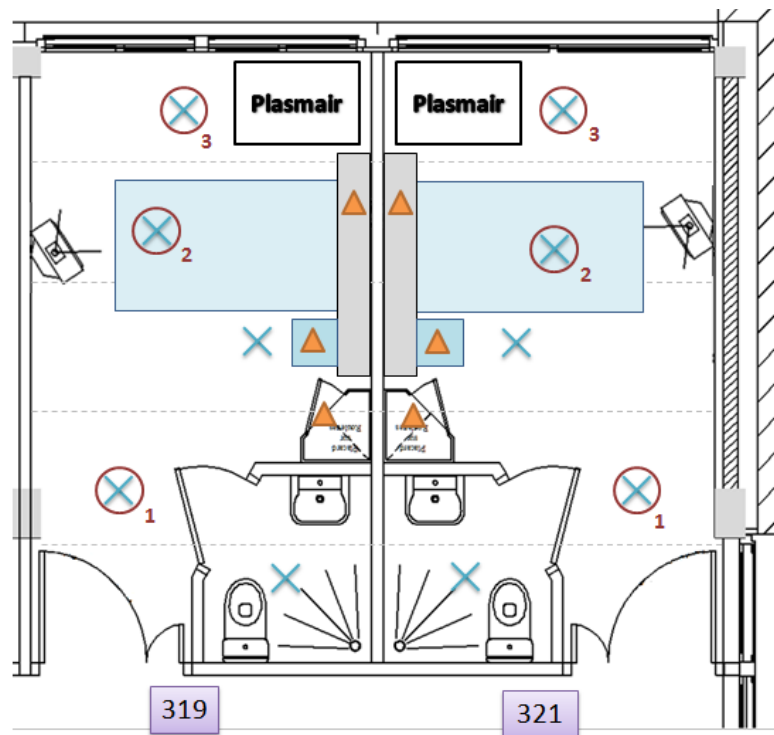


Figure 18 : Plan prélèvement des chambres équipées de Plasmair

### 2.3.3. Prélèvements de surveillance

Un plan de surveillance régulier des chambres a ensuite été mis en place. Chaque semaine, les 3 types de prélèvements sont réalisés.

Lors de chaque série, 4 chambres sont prélevées : une chambre équipée d'un R4000, une chambre équipée d'un Plasmair, une chambre équipée d'un ROOM'R et une chambre témoin. Concernant le comptage particulaire, 2 points hors flux (au niveau de la porte et de la fenêtre) et 2 points sous flux (tête et pied du lit) ont été identifiés dans les chambres équipées de ROOM'R. Dans toutes les autres chambres, 3 points seront prélevés au niveau de la porte, du lit et de la fenêtre. Ces différents points sont représentés sur les figures 16, 17 et 18.

Concernant les prélèvements d'air, dans chaque chambre, 3 prélèvements au niveau de la porte, du lit et de la fenêtre sont réalisés sur gélose Sabouraud ; leurs emplacements étaient identiques à ceux réalisés lors de la qualification. Dans les chambres équipées de ROOM'R, le point n°2 est donc prélevé au niveau du lit sous le plafond soufflant. Les 3 prélèvements de surfaces sont également réalisés sur gélose Sabouraud.

Des prélèvements supplémentaires sont effectués lorsque les résultats sont non satisfaisants. Le planning de surveillance des chambres est représenté dans le tableau ci-dessous avec S signifiant semaine.

**Tableau 19: Plan prévisionnel de surveillance du SIHOP par semaine**

	S28	S29	S30	S31	S32	S33	S34	S35	S36	S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44
<b>R4000</b>	<b>300</b>	X				X				X				X			
	<b>309</b>			X				X				X					X
	<b>315</b>			X				X			X				X		
	<b>317</b>	X			X				X				X				X
<b>ROOM'R Immunair</b>	<b>306</b>	X		X			X			X			X				X
	<b>311</b>			X		X			X			X			X		
	<b>313</b>		X		X			X			X			X			X
<b>Plasmair</b>	<b>319</b>	X		X		X		X		X		X		X		X	X
	<b>321</b>		X		X		X		X		X		X		X		X
<b>Témoin</b>	<b>301</b>	X			X				X				X				X
	<b>303</b>			X							X						
	<b>304</b>							X						X			
	<b>305</b>		X			X				X					X		
	<b>307</b>				X		X					X					X



L'état de base a été réalisé lors de la semaine 26 dans chaque chambre. La semaine suivante, une qualification de chaque chambre équipée d'un dispositif de traitement d'air a été effectuée. La surveillance des chambres est ensuite réalisée de S28 à S44.

## **2.4. Modalités de réalisation des prélèvements**

### **2.4.1. Conditions opératoires**

Pendant la réalisation de chaque prélèvement d'air (comptages particuliers et prélèvements microbiologiques) :

- La porte de la chambre doit être fermée
- Le système de traitement d'air doit être en fonctionnement
- Le préleveur porte une tenue adaptée pour éviter l'apport de particules : tenue professionnelle propre, port d'une charlotte et d'un masque de soins
- Pendant le prélèvement, l'opérateur doit se tenir à l'extérieur de la salle ou immobile, dans un endroit ne perturbant pas le prélèvement.

Chaque type de prélèvement est identifié et accompagné d'une fiche de travail comportant les informations suivantes : le site de prélèvement, la date et l'heure du prélèvement, le nom du préleveur, le milieu de culture, les conditions de prélèvement (porte fermée ou non, le nombre de personnes présentes dans la pièce...), la classe ISO attendue et toutes modifications par rapport au plan de prélèvement établi.

Les prélèvements sont le plus souvent réalisés en début d'après-midi afin de ne pas gêner les activités de soins et visites des médecins.

### **2.4.2. Comptages particuliers**

Les mesures de comptage particulière sont réalisées avec un compteur particulière CLIMET®. Chaque mesure est réalisée en aspirant 75 L d'air par minute. Deux tailles de particules sont dénombrées et analysées, celles de calibres 0.5µm et 5µm. Les mesures sont effectuées à environ 1,20 m du sol. Il permet une analyse immédiate de la qualité de l'air de la chambre et reflète le taux d'activité.

Différentes classes ISO sont attendues selon les dispositifs placés dans la chambre :

- Plasmair/R4000 : classe ISO 7
- ROOM'R/Immunair : classe ISO 5 sous le flux et ISO 7 dans le reste de la chambre
- Aucun dispositif de traitement d'air : classe ISO 8

Les comptages sont réalisés conformément à la norme 14644-1 [48]. La chambre de 14 m<sup>2</sup> est divisée en 5 zones de surface équivalente, chaque zone faisant l'objet d'un point de comptage.

### **2.4.3. Surveillance microbiologique de l'air**

La surveillance microbiologique de l'air est réalisée grâce à un Biocollecteur MAS<sup>®</sup>. Il utilise la méthode par impaction sur une gélose. La surface externe de l'appareil est désinfectée avant d'entrer dans la chambre et les cribles sont désinfectés au détergent-désinfectant de surfaces après chaque série de prélèvements.

Deux types de géloses ont été utilisés : les géloses TSA lors de la qualification des installations et les géloses Sabouraud pour la culture des champignons lors de la surveillance du risque fongique. Les géloses sont ensuite mises à incuber dans une étuve à 30°C pendant 5 jours. Une lecture de chaque boîte est réalisée chaque jour avec identification des micro-organismes : *Aspergillus sp.*, champignons saprophytes ou bactéries saprophytes. Les résultats sont rendus en UFC/m<sup>3</sup>.

Le guide de la SF2H propose un seuil de 2 UFC/m<sup>3</sup> pour les champignons saprophytes et de 0 UFC/m<sup>3</sup> pour les *Aspergillus sp.* pour des secteurs protégés tels que le SIHOP. Compte tenu des résultats des surveillances réalisées antérieurement en pédiatrie au CHU de Rouen, le seuil d'alerte des *Aspergillus sp.* a été défini à 5 UFC/m<sup>3</sup> et à 5 UFC/m<sup>3</sup> concernant les champignons saprophytes. Le seuil d'action est de la même manière fixé à 10 UFC/m<sup>3</sup> et 15 UFC/m<sup>3</sup>.

### **2.4.4. Surveillance microbiologique des surfaces**

La surveillance microbiologique est réalisée grâce à des géloses Count-Tact<sup>®</sup> Sabouraud ou TSA qui sont ensuite mises à incuber dans une étuve à 30°C pendant 5 jours avec une lecture toutes les 24h. Parmi les différentes surfaces disponibles dans les

chambres, 3 surfaces ont été définies pour permettre un meilleur suivi dans la surveillance : la table de chevet, la RLU et la porte du placard. Les résultats sont rendus en UFC/boite.

Un seuil maximum de 5 UFC/prélèvement est défini dans le guide SF2H. Au CHU de Rouen le seuil d'action a été fixé à 5 UFC/chambre pour les champignons saprophytes en additionnant les résultats des 3 prélèvements réalisés et 1 UFC/chambre pour les *Aspergillus sp.*

Les seuils sont définis pour des prélèvements réalisés hors activité et après un bionettoyage. Or, durant la surveillance, ils étaient réalisés régulièrement en présence humaine et à distance d'un bionettoyage.

### **3. Résultats**

Au total, 883 prélèvements ont été réalisés lors de la surveillance, après la qualification des chambres dont 342 mesures de comptages particulières, 282 prélèvements microbiologiques de l'air et 259 prélèvements de surfaces. Concernant les comptages particulières, les mesures réalisées ont été effectuées à un instant donné. Aucune autre mesure telle que des cinétiques de décontamination particulières par exemple n'a été effectuée.

Après constatation de certains résultats non satisfaisants et selon l'occupation des chambres et notamment des chambres bulles, le plan de surveillance initial n'a pu être suivi en totalité et a été modifié en temps réel. La surveillance était portée au maximum sur les chambres occupées et plus particulièrement celles occupées par des enfants greffés. Le plan de surveillance réalisé est représenté dans le tableau ci-dessous :

Tableau 20 : Plan de surveillance réalisé

	S28	S29	S30	S31	S32	S33	S34	S35	S36	S37	S38	S39	S40	S41	S42	S43	S44
<b>R4000</b>	300		X			X		X		X	X			X			
	309			X				X				X				X	
	315			X			X				X				X		
	317	X			X				X				X				X
<b>Room'R Immunair</b>	306	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X		X
	311			X		X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	313		X		X		X	X		X	X	X	X	X	X		X
<b>Plasm'Air</b>	319	X		X	X		X		X		X		X		X		X
	321	X	X		X		X		X		X		X		X		X
<b>Temoin</b>	301	X			X				X				X				X
	303			X							X						
	304				X			X						X			
	305		X	X		X				X					X		
	307				X		X					X				X	

X Prélèvements supplémentaires réalisés

X Prélèvements prévus mais non réalisés

### 3.1. Résultats de l'état de base et de la qualification

L'état de base a été réalisé hors activité, dans des chambres vides et après bionettoyage.

Tous les comptages particuliers réalisés lors de l'état de base étaient conformes à la classe ISO 7. Lors de la qualification, ils étaient tous conformes à la classe ISO 7 pour les chambres d'aplasie et ISO 7 hors flux et ISO 5 sous flux pour les chambres bulles.

Les résultats des prélèvements microbiologiques de l'air lors de l'état de base étaient conformes au seuil fixé par le CHU de Rouen puisque qu'*Aspergillus sp.* a été retrouvé dans 2 prélèvements respectivement aux nombres de 2 et 4 UFC/m<sup>3</sup> soit inférieur au seuil d'alerte de 5 UFC/m<sup>3</sup>. Concernant les champignons saprophytes, leur nombre était compris entre 1 et 3 UFC/m<sup>3</sup> soit inférieur au seuil d'alerte de 5 UFC/m<sup>3</sup>. Les résultats des qualifications étaient également conformes au seuil d'alerte défini.

Les prélèvements de surfaces étaient globalement conformes au seuil de 5 UFC/chambre à l'exception d'un prélèvement à 8 UFC/boite lors de l'état de base et 1 prélèvement à 10 UFC/boite lors de la qualification.

### 3.2. Résultats des chambres "témoins" conventionnelles

Au total, 177 prélèvements ont été réalisés dans ces 5 chambres témoins dont 57 comptages particuliers, 63 prélèvements microbiologiques de l'air et 57 prélèvements de surfaces.

En ce qui concerne les comptages particuliers, 100% des prélèvements étaient conformes à la classe ISO 8 et 17,3% de ces prélèvements étaient conformes à la classe ISO 7. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous :

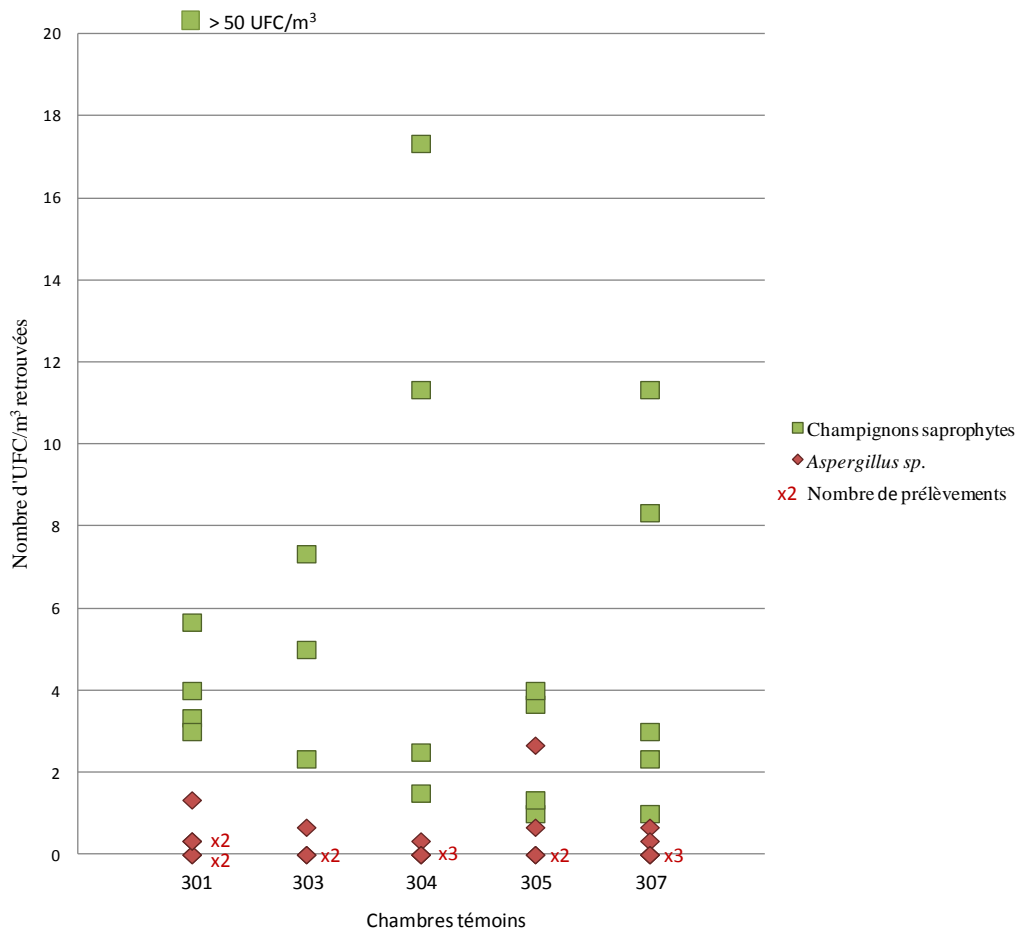
**Tableau 21 : Résultats des comptages particuliers dans les chambres témoins conventionnelles**

	Chambre 301	Chambre 303	Chambre 304	Chambre 305	Chambre 307
<b>Conformité ISO 8</b>	15 / 15 (100%)	9 / 9 (100%)	12 / 12 (100%)	12 / 12 (100%)	9 / 9 (100%)
<b>Conformité ISO 7</b>	3 / 15 (20%)	0 / 9 (0%)	3 / 12 (25%)	5 / 12 (41.67%)	0 / 9 (0%)

Concernant les prélèvements microbiologiques de l'air, 60 prélèvements soit 95% des prélèvements étaient positifs à un ou plusieurs champignons saprophytes et/ou *Aspergillus sp.* dont 12 prélèvements soit 19% qui étaient positifs à *Aspergillus sp.* Le nombre d'*Aspergillus sp.* retrouvés était compris entre 1 et 5 UFC/m<sup>3</sup> avec une moyenne à 2 UFC/m<sup>3</sup>. Parmi les 63 prélèvements, 22 dépassaient le seuil de 5 UFC/m<sup>3</sup> pour les champignons saprophytes. Les résultats sont détaillés ci-dessous :

**Tableau 22 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres témoins conventionnelles**

	Chambre 301	Chambre 303	Chambre 304	Chambre 305	Chambre 307
<b>Nombre de prélèvements positifs (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	15 / 15 (100%)	9 / 9 (100%)	11 / 12 (91.67%)	10 / 12 (83.33%)	15 / 15 (100%)
<b>Nombre de prélèvements positifs au niveau du lit</b>	5 / 5 (100%)	3 / 3 (100%)	4 / 4 (100%)	3 / 4 (75%)	5 / 5 (100%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	4 / 15 (26.67%)	1 / 9 (11.11%)	1 / 12 (8.33%)	4 / 12 (33.33%)	2 / 15 (13.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i> au niveau du lit</b>	1 / 5 (20%)	1 / 3 (33.33%)	1 / 4 (25%)	2 / 4 (50%)	0 / 5 (0%)



**Figure 19 : Représentation du nombre moyen de colonies fongiques retrouvées pour 3 prélèvements d'air dans les chambres témoins en UFC/m<sup>3</sup>.**

Dans cette figure, une moyenne des 3 prélèvements d'air réalisés le même jour a été effectuée et est représentée. Le nombre de champignons saprophytes retrouvés dans les prélèvements d'air était très variable allant de 1 à 17 UFC/m<sup>3</sup>. Le nombre d'*Aspergillus sp.* retrouvés est moins important avec un nombre compris entre 1 et 5 UFC/m<sup>3</sup> et une moyenne 2 UFC/m<sup>3</sup>.

Concernant les prélèvements de surfaces, 59,1% étaient positifs, la table de chevet, la porte de placard et la RLU confondus. Parmi ces prélèvements, seulement 2 étaient positifs à *Aspergillus sp* avec respectivement 1 et 2 UFC/boite retrouvés. Les prélèvements positifs étaient retrouvés dans 55% des cas sur la RLU avec 2 prélèvements à 50 UFC/boite. Concernant les autres prélèvements le nombre d'UFC retrouvés était compris entre 1 et 13 UFC/boite avec une moyenne de 3 UFC/boite. Les résultats des prélèvements de surfaces par chambre sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 23 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres témoins conventionnelles**

	Chambre 301	Chambre 303	Chambre 304	Chambre 305	Chambre 307
<b>Nombre de prélèvements positifs</b>	9 / 15 (60%)	2 / 9 (22.22%)	2 / 9 (22.22%)	8 / 12 (66.67%)	7 / 12 (58.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	0 / 15 (0%)	0 / 9 (0%)	1 / 9 (11.11%)	1 / 12 (8.33%)	0 / 12 (0%)

## 3.2. Résultats des chambres d'aplasie

### 3.2.1. Chambres équipées d'un Plasmair

Un nombre de 152 prélèvements a été réalisé dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair. Ils sont répartis comme suit : 50 comptages particulaires, 54 prélèvements bactériologiques de l'air et 48 prélèvements de surfaces.

Les comptages particulaires effectués dans la chambre 321 avaient une conformité ISO 7 de 100%. En revanche dans la chambre 319, la conformité ISO 7 n'était respectée que dans 88,89% des cas soit 2 prélèvements non conformes au cours des 4 mois. Tous les comptages respectaient cependant l'ISO 8. Dans la chambre 319, un nombre important de résultats non satisfaisants durant les premières semaines a motivé le nettoyage de la bouche d'aération. Ce même nettoyage des bouches de ventilation a donc ensuite été réalisé progressivement dans toutes les autres chambres. Les résultats globaux sont représentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 24 : Résultats des comptages particulaires dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair**

	Chambre 319	Chambre 321
<b>Conformité ISO 7</b>	24 / 26 (92.31%)	24 / 24 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 1 porte</b>	8 / 9 (88.89%)	8 / 8 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 2 lit</b>	8/9 (88,89%)	8/8 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 3 fenêtre</b>	8 / 8 (100%)	8 / 8 (100%)

Parmi les 54 prélèvements microbiologiques de l'air, 38 soit 70,37% étaient positifs à au moins un champignon saprophyte et/ou *Aspergillus sp.* dont 10 (18,51%) étaient positifs à *Aspergillus sp.* Au niveau du lit, on retrouve des champignons dans 77,78% des cas et des *Aspergillus sp.* dans 30,3% des cas. *Aspergillus sp.* a été retrouvé dans 10 prélèvements avec un nombre compris entre 1 et 4 UFC/m<sup>3</sup>. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 25 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair**

	<b>Chambre 319</b>	<b>Chambre 321</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	20 / 27 (74.07%)	18 / 27 (66.67%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	8 / 27 (29.63%)	2 / 27 (7.41%)
<b>Nombre de prélèvements positifs au niveau du lit (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	7 / 9 (77.78%)	7 / 9 (77.78%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i> au niveau du lit</b>	3 / 9 (33.33%)	1 / 9 (11.11%)

Sur les 48 prélèvements de surfaces, 16 soit 45,8% étaient positifs dont 2 seulement à *Aspergillus sp.* : un au niveau de la RLU avec 2 UFC/boite et le deuxième sur la table de chevet avec 1 UFC/boite. Les champignons saprophytes étaient le plus souvent retrouvés sur la RLU avec 2 prélèvements à 9 et 10 UFC/boite. Les autres prélèvements sont compris entre 1 et 4 UFC/boite. Les prélèvements de surfaces sont détaillés dans le tableau ci dessous :

**Tableau 26 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres d'aplasie équipées d'un Plasmair**

	<b>Chambre 319</b>	<b>Chambre 321</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs</b>	6 / 24 (25%)	10 / 24 (41.67%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus</i></b>	0 / 24 (0%)	2 / 24 (8.33%)



### 3.2.2. Chambres équipées d'un R4000

Au total, 176 prélèvements ont été réalisés : 53 comptages particulières, 63 prélèvements microbiologiques de l'air et 60 prélèvements de surfaces. La conformité souhaitée ISO 7 était retrouvée dans 100% des cas pour les chambres 300, 309 et 317. Concernant la chambre 315, 2 prélèvements (un au niveau de la porte et l'autre au niveau du lit) étaient non satisfaisants. Les résultats détaillés sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 27 : Résultats des comptages particuliers dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000**

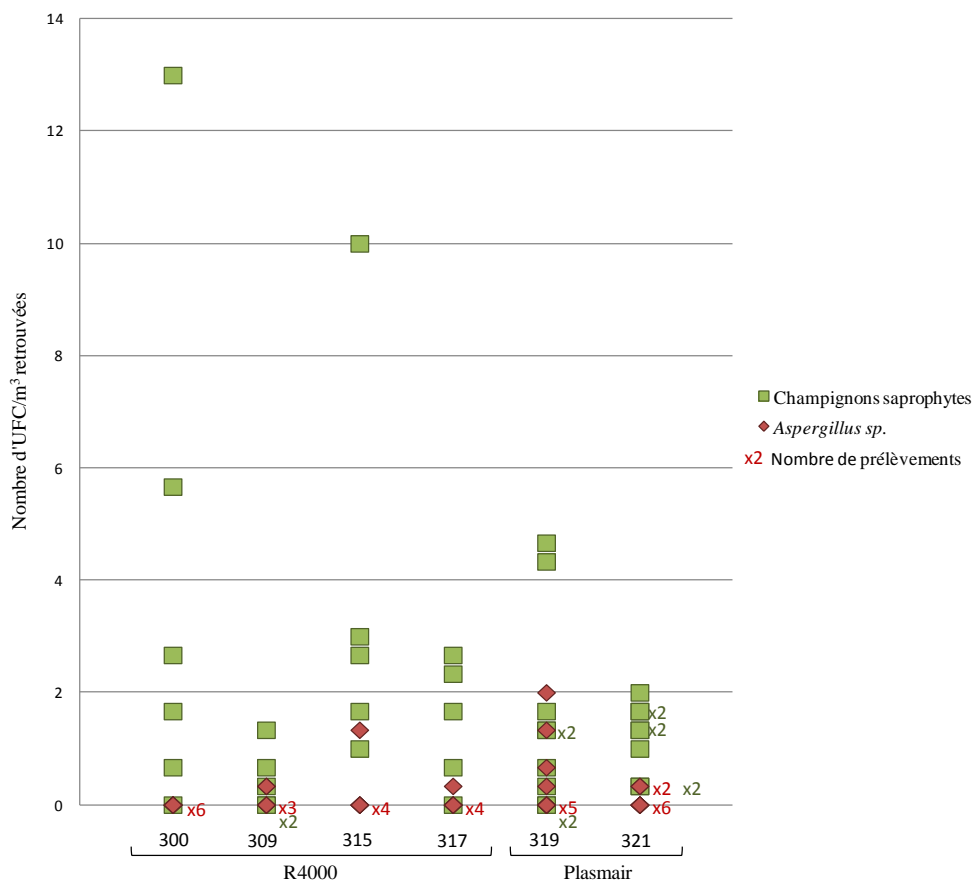
	300	309	315	317
<b>Conformité ISO 8</b>	12 / 12 (100%)	12 / 12 (100%)	14 / 14 (100%)	15 / 15 (100%)
<b>Conformité ISO 7</b>	12 / 12 (100%)	12 / 12 (100%)	12 / 14 (85.71%)	15 / 15 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 1 (porte)</b>	4 / 4 (100%)	4 / 4 (100%)	4 / 5 (80%)	5 / 5 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 2 (lit)</b>	4 / 4 (100%)	4 / 4 (100%)	4 / 5 (80%)	5 / 5 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 3 (fenêtre)</b>	4 / 4 (100%)	4 / 4 (100%)	4 / 4 (100%)	5 / 5 (100%)

Parmi les 63 prélèvements d'air réalisés, 42 soit 66,7% étaient positifs à au moins un champignon dont 5 soit 7,9% positifs à *Aspergillus sp.* Parmi ces prélèvements, le nombre d'*Aspergillus sp.* retrouvés était de 1 UFC/m<sup>3</sup> pour 4 prélèvements et 3 UFC/m<sup>3</sup> pour 1 prélèvement. Au niveau du lit, un prélèvement positif est retrouvé dans 61,5% des cas mais aucun *Aspergillus* n'a été retrouvé au niveau de ce point. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 28 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000**

	Chambre 300	Chambre 309	Chambre 315	Chambre 317
<b>Nombre de prélèvements positifs (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	12 / 18 (66.67%)	5 / 15 (33.33%)	14 / 15 (93.33%)	11 / 15 (73.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs au niveau du lit</b>	4 / 6 (66.67%)	1 / 5 (20%)	4 / 5 (80%)	4 / 5 (80%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	0 / 18 (0%)	2 / 15 (13.33%)	2 / 15 (13.33%)	1 / 15 (6.67%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i> au niveau du lit</b>	0 / 6 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 5 (0%)	0 / 5 (0%)

La figure ci-dessous compare les résultats des prélèvements d'air des différentes chambres d'aplasie équipées d'un Plasmaid ou d'un R4000. Comme précédemment pour chaque point représenté, il s'agit d'une moyenne des 3 prélèvements d'air réalisés le même jour.



**Figure 20 : Représentation du nombre moyen de colonies fongiques retrouvées pour 3 prélèvements d'air dans les chambres d'aplasie en UFC/m<sup>3</sup>.**

Concernant les prélèvements de surfaces, 44% étaient positifs dont 1 prélèvement positif à *Aspergillus sp.* avec 2 UFC/boîte retrouvés dans ce dernier. Concernant les champignons saprophytes, leur nombre était compris entre 5 et 11 UFC/boîte pour 4 prélèvements et entre 1 et 2 UFC/boîte pour les autres. Les résultats des prélèvements de surfaces sont représentés dans le tableau ci dessous.

**Tableau 29 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres d'aplasie équipées d'un R4000**

	Chambre 300	Chambre 309	Chambre 315	Chambre 317
<b>Nombre de prélèvements positifs</b>	5 / 18 (27.78%)	7 / 15 (46.67%)	9 / 12 (75%)	4 / 15 (26.67%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	0 / 18 (0%)	0 / 15 (0%)	1 / 12 (8.33%)	0 / 15 (0%)

### 3.3. Résultats des chambres bulles

#### 3.3.1. Chambres équipées d'un ROOM'R

Au total, 115 comptages particuliers, 66 prélèvements microbiologiques de l'air et 58 prélèvements de surfaces ont été réalisés dans les chambres 306, 311 et 313 équipées d'un R4000 connecté à un ROOM'R.

Dans ces chambres, les conformités attendues sont une classe ISO 7 en dehors du plafond soufflant soit au niveau du point 1 (porte) et 3 (fenêtre). Au niveau du lit, la classe attendue est une classe ISO 5. La classe ISO 7 étaient respectées hors flux dans 96,4% des cas soit 2 prélèvements au niveau de la porte non conformes au cours des 4 mois : un dans la chambre 311 et l'autre dans la chambre 313. La conformité ISO 5 sous flux était correcte dans 50,7% des cas et la conformité ISO 6 sous flux dans 85,7% des cas. Ainsi les attentes globales dans la chambre ISO 5 sous flux et ISO 7 hors flux étaient respectées dans 49,1% des cas. Les conformités ISO 6 sous flux et ISO 7 hors flux étaient respectées dans 82,5% des cas. Le détail des résultats est décrit dans le tableau ci-dessous.

Concernant la chambre 306, un grand nombre de mesures ont été effectuées et n'ont pas toutes été rapportées en détail puisqu'une mesure corrective a été réalisée après chaque prélèvement non satisfaisant.

**Tableau 30 : Résultats des comptages particulières dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R**

	<b>Chambre 306</b>	<b>Chambre 311</b>	<b>Chambre 313</b>
<b>Conformité ISO 8</b>	25 / 25 (100%)	53 / 53 (100%)	37 / 37 (100%)
<b>Conformité ISO 7 hors flux</b>	9 / 9 (100%)	21 / 22 (95.45%)	15 / 16 (93.75%)
<b>Conformité ISO 7 Point 1 (porte)</b>	4 / 4 (100%)	11 / 12 (91.67%)	7 / 8 (87.5%)
<b>Conformité ISO 7 Point 3 (fenêtre)</b>	5 / 5 (100%)	10 / 10 (100%)	8 / 8 (100%)
<b>Conformité ISO 5 Sous flux</b>	16 / 29 (55,1%)	16 / 31 (51.61%)	13 / 31 (41,9%)
<b>Conformité ISO 6 Sous flux</b>	13 / 29 (75,8%)	25 / 31 (80.65%)	28 / 31 (90.3%)
<b>Conformité ISO 5 sous flux et 7 hors flux</b>	62,5%	49,3%	35,6%
<b>Conformité ISO 6 sous flux et ISO 7 hors flux</b>	81,25%	77%	89,3%

Le nombre de prélèvements microbiologiques de l'air positifs avec au moins un champignon saprophyte et/ou *Aspergillus sp.* est de 30,1%. On comptabilise 3 prélèvements soit 6,17% positifs à *Aspergillus sp.*. Parmi ces 3 prélèvements, 1 UFC/m<sup>3</sup> a été retrouvé pour 2 des prélèvements et 2 UFC/m<sup>3</sup> pour le troisième. Au niveau du lit, sous le flux, le nombre global de prélèvements positifs à un champignon saprophyte est de 15,2% avec aucun prélèvement positif à *Aspergillus sp.* Concernant les champignons saprophytes, 1 prélèvement au niveau de la porte contenait 5 UFC/m<sup>3</sup> et 3 au niveau de la porte ou de la fenêtre ont révélé 3 UFC/m<sup>3</sup>. Pour les autres, leur nombre était compris entre 1 et 2 UFC/m<sup>3</sup>. Les résultats sont exposés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 31 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R**

	<b>Chambre 306</b>	<b>Chambre 311</b>	<b>Chambre 313</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	2 / 9 (22.22%)	6 / 30 (20%)	13 / 27 (48.15%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	1 / 9 (11.11%)	0 / 30 (0%)	2 / 27 (7.41%)
<b>Nombre de prélèvements positifs au niveau du lit</b>	1 / 3 (33.33%)	1 / 10 (10%)	3 / 9 (33.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i> au niveau du lit</b>	0 / 3 (0%)	0 / 10 (0%)	0 / 9 (0%)

Concernant les prélèvements de surface, 17,7% soit 9 prélèvements étaient positifs mais aucun à *Aspergillus sp.* Le nombre de champignons saprophytes était compris entre 1 et 2 UFC/boîte. Les résultats sont représentés dans le tableau et la figure ci-dessous :

**Tableau 32 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres bulles équipées d'un ROOM'R**

	<b>Chambre 306</b>	<b>Chambre 311</b>	<b>Chambre 313</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs</b>	1 / 4 (25%)	6 / 30 (20%)	2 / 24 (8.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus</i></b>	0 / 4 (0%)	0 / 30 (0%)	0 / 24 (0%)

### **3.3.2. Chambre équipée d'un Immunair**

Au total, 34 prélèvements ont été réalisées de la semaine 34 à la semaine 44 après le remplacement dans la chambre 306 du ROOM'R par un Immunair dont 16 comptages particuliers, 9 prélèvements microbiologiques d'air et 9 prélèvements de surfaces ont été réalisés.

A propos des comptages particuliers dans cette chambre, la conformité ISO 7 hors flux soit en dehors du plafond soufflant était respectée dans 100% des cas. Sous le plafond soufflant, 87,5% des prélèvements répondaient à la classe ISO 5. Un seul prélèvement ne respectait pas l'ISO 5, en revanche il était conforme à la classe ISO 6. Les conformités ISO

5 sous flux et ISO 7 hors flux, attendues avec ce dispositif ont donc été respectées dans 93,75% des cas. Les résultats sont disponibles dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 33 : Résultats des comptages particulières dans les chambres bulles équipées d'un Immunair**

<b>Chambre 306</b>	
<b>Conformité ISO 8</b>	16 / 16 (100%)
<b>Conformité ISO 7</b>	16 / 16 (100%)
<b>Conformité ISO 7 hors flux</b>	8 / 8 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 1 (porte)</b>	4 / 4 (100%)
<b>Conformité ISO 7 Point 3 (fenêtre)</b>	4 / 4 (100%)
<b>Conformité ISO 5 Sous flux</b>	7 / 8 (87.5%)
<b>Conformité ISO 6 Sous flux</b>	8 / 8 (100%)
<b>Conformité ISO 5 lit et 7 hors lit</b>	15 / 16 (93.75%)
<b>Conformité ISO 6 sous flux et ISO 7 hors flux</b>	16 / 16 (100%)

Parmi les 9 prélèvements microbiologiques de l'air, 55,59% soit 5/9 étaient positifs dans la totalité de la chambre avec 1 prélèvement positif au niveau du lit sur les 3 réalisés. Aucun *Aspergillus sp.* n'a été retrouvé. Le nombre de champignons saprophytes était de 1 UFC/m<sup>3</sup> pour chaque prélèvement positif. Les résultats sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 34 : Résultats des prélèvements microbiologiques de l'air dans les chambres bulles équipées d'un Immunair**

	<b>IMMUNAIR 306</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs (saprophytes et <i>Aspergillus sp.</i>)</b>	5 / 9 (55.56%)
<b>Nombre de prélèvements positifs au niveau du lit</b>	1 / 3 (33.33%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	0 / 9 (0%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i> au niveau du lit</b>	0 / 3 (0%)

Les résultats des prélèvements de surfaces sont représentés dans le tableau ci-dessous. Ils étaient tous négatifs.

**Tableau 35 : Résultats des prélèvements de surfaces dans les chambres bulles équipées d'un Immunair**

	<b>Chambre 306</b>
<b>Nombre de prélèvements positifs</b>	0 / 9 (0%)
<b>Nombre de prélèvements positifs à <i>Aspergillus sp.</i></b>	0 / 9 (0%)

### **3.6 Autres résultats**

Les prélèvements étaient réalisés en activité ou hors activité selon l'état d'occupation de la chambre, une chambre hors activité étant une chambre inoccupée. Parmi tous les prélèvements, 33% ont été réalisés en hors activité et 67% en activité.

Pour les chambres équipées de ROOM'R ou Immunair, ont aussi été comparés les résultats des prélèvements réalisés sous flux au niveau des pieds et au niveau de la tête. Au niveau des pieds la conformité ISO 5 était respectée dans 75,7% des cas et au niveau de la tête dans 69,9% des cas. Les résultats par chambre sont disponibles dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 36 : Résultats des comptages particuliers des chambres bulles en fonction de l'emplacement sous le flux.**

	<b>Chambre 306 (Immunair)</b>	<b>Chambre 306 (ROOM R)</b>	<b>Chambre 311 (ROOM'R)</b>	<b>Chambre 313 (ROOM'R)</b>	<b>Total</b>
<b>Conformité ISO 5 Pied</b>	3 / 4 (75%)	3 / 5 (60%)	9 / 14 (64.29%)	4 / 9 (44.44%)	19 / 32 (59.38%)
<b>Conformité ISO 5 Tête</b>	4 / 4 (100%)	4 / 6 (66.67%)	5 / 14 (35.71%)	3 / 10 (30%)	16 / 34 (47.06%)

La température est aussi un paramètre à prendre en compte. En effet, la majorité des chambres d'aplasie étaient situées sur la façade sud du bâtiment. Des élévations de température ont donc pu être observées et de manière plus importante dans les chambres équipées de R4000, dépassant parfois les 30°C. Une diminution des débits de traitement d'air des R4000 a alors été décidée, en accord avec l'équipe du SIHOP et la société AER Technologies. Malgré ces modifications, la différence de température restait notable entre les chambres équipées de Plasmair et celles équipées de R4000.

Compte tenu de la persistance des résultats non conformes à la classe ISO 5 attendue sous flux pour les dispositifs des chambre bulles, une société extérieure a réalisé semaine 34 une qualification de performances des installations dans les chambres 306 et 313 afin de valider les dispositifs et les classes ISO obtenues. La société a effectué des comptages particuliers et des mesures des taux de renouvellement d'air. Les cinétiques de décontamination n'ont pas été réalisées. Les paramètres relevés ont finalement permis de valider l'installation en chambre 313. Ceux de la chambre 306 sont restés non conformes aux valeurs attendues. Il a donc été décidé de remplacer le ROOM'R par l'Immunair.

Suite au transfert du ROOM'R dans une chambre de réanimation néonatale, une nouvelle qualification de l'installation a été réalisée par l'équipe d'hygiène hospitalière du CHU et a montrée une conformité aux classes ISO 5 sous flux et ISO 7 hors flux.



## Discussion

---

Le SIHOP du CHU de Rouen est un centre référent pour la prise en charge d'enfants ou adolescents pour lesquels une greffe de CSH est parfois nécessaire. Si l'incidence de l'AI est difficile à estimer et varie selon les populations à risque, elle touche plus particulièrement ces patients neutropéniques, avoisinant les 7 à 10% chez les patients greffés de CSH ou atteints de LAM [11].

L'activité du SIHOP étant très instable et imprévisible, son transfert durant 4 mois dans une unité conventionnelle ne disposant pas des structures d'accueil habituelles présentait un risque pour les patients. Le choix de n'organiser que 3 chambres bulles au lieu des 4 habituelles pouvait paraître également risqué. Cependant, au cours des 4 mois couvrant la période de travaux, l'activité a été relativement « calme » tant en occupation de lits que par la criticité des cas de patients pris en charge. Sur l'ensemble des patients hospitalisés durant cette période, seuls 2 ont nécessité une greffe de CSH.

L'utilisation d'une filtration HEPA est recommandée pour les patients d'oncologie-hématologie dans les *"Standards, Options et Recommandations pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en cancérologie"* ainsi que dans les recommandations américaines *"Guidelines for Environmental Infection Control in Health-Care Facilities"* et *"Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplantation Recipients : A Global Perspective"* [71], [72]. Dans une étude réalisée par Cornet et al., une diminution importante du nombre de prélèvements microbiologiques de l'air et de prélèvements de surfaces positifs à *Aspergillus sp.* est démontrée dans les chambres équipées d'une filtration HEPA [73]. Ces résultats sont également confirmés dans l'étude de Hahn et al. réalisée en 2002 [74]. En 2006, Eckmanns et al. comparent le taux d'infections fongiques et le taux de mortalité de 16 études réalisées entre 1973 et 2001 dans des unités d'oncologie-hématologie équipées ou non d'une filtration HEPA. Dans ces études, les filtres HEPA sont intégrés à un dispositif comprenant une CTA faisant de la chambre du patient une ZEM. En 2007, une étude compare des chambres équipées ou non de Plasmair. Une réduction significative des contaminations fongiques dans l'air est observée avec 42,8% des prélèvements microbiologiques de l'air

positifs dans les chambres équipées de Plasmair contre 94% dans les chambres sans dispositif de traitement d'air mobile [75]. Cela révèle bien une efficacité de la filtration HEPA dans la prévention du risque fongique par une diminution du taux d'infections fongiques [76].

Dans notre étude, lors de l'accueil du SIHOP, les chambres de l'unité Vivaldi ont dû être équipées de dispositifs de traitement d'air mobiles avec filtres HEPA permettant une meilleure maîtrise des conditions environnementales d'hébergement des patients. Le but de ce travail était de réaliser une surveillance de la qualité de l'air obtenue en évaluant la contamination particulaire et fongique, au repos ou en activité dans les conditions réelles du service, de vérifier l'efficacité des différents dispositifs mobiles de traitement d'air et de comparer leurs avantages et inconvénients.

Dans un premier temps, l'état de base, réalisé avant l'installation des dispositifs de traitement d'air mobiles et hors activité a permis de déterminer que la classe particulaire de base des chambres au repos correspond à une classe ISO 7 et à une classe ISO 8 en activité. Cela montre bien l'impact important de l'activité humaine (présence de patient, activité de soins) sur la contamination particulaire. Par la suite, lors de la période de surveillance, ces données ont été confirmées par les prélèvements effectués dans les chambres témoins. La classe ISO 8 était respectée dans 100% des cas même en activité. Le nombre de contaminants fongiques retrouvés dans l'air était compris entre 1 et 4 UFC/m<sup>3</sup>. Le taux de positivité à *Aspergillus sp.* dans l'air était de 19% avec 2 prélèvements positifs respectivement à 1 et 4 UFC/m<sup>3</sup>. Ces niveaux de contamination sont relativement faibles mais les prélèvements ont été réalisés hors activité dans un service vide.

Globalement les résultats obtenus tout au long de l'étude ont montré des taux de contamination fongique de l'air assez peu élevés comparés à certaines publications rapportant des contaminations plus importantes. Dans une étude réalisée en 2006, *Aspergillus sp.* est retrouvé dans 60% des prélèvements avec une moyenne de 7 UFC/m<sup>3</sup> [75]. Cornet et al. comptabilisent quant à eux des colonies d'*Aspergillus sp.* dans 30% des prélèvements [73]. Cet écart peut s'expliquer par la situation géographique, la saison, le

climat, l'impact de la qualité de l'air extérieur ainsi que par la composition même du service.

Les prélèvements de surfaces ont dans l'ensemble été conformes dans toutes les chambres. Deux d'entre eux soit 3,4% étaient supérieurs au seuil de 5 UFC/chambre. Une diminution de la contamination dans les chambres équipées d'un dispositif de traitement d'air mobile a été observée en comparaison aux chambres témoins. Le nombre de colonies fongiques retrouvées en moyenne parmi les prélèvements positifs des chambres témoins était bien supérieur à celui retrouvé dans les chambres d'aplasie et les chambres bulles. Cette différence peut être due à l'action des dispositifs de traitement d'air mobiles mais reflète également l'efficacité d'un bionettoyage méticuleux et régulier, entièrement intégré à la prise en charge des patients dans le service, notamment lorsqu'ils sont en chambres bulles ou d'aplasie.

Ces résultats sont d'autant plus remarquables que les prélèvements de surfaces étaient souvent réalisés en présence du patient et de sa famille et sans notion de la date du dernier bionettoyage. Les prélèvements de surfaces étaient aussi le plus souvent positifs au niveau de la RLU. En effet, il s'agit d'un point chaud et d'une surface plane attirant plus facilement les contaminants fongiques par sédimentation.

Concernant les résultats des chambres d'aplasie, une conformité ISO 7 a été obtenue respectivement à 100% et à 88,89% avec les R4000 et les Plasmair. Une diminution de la contamination fongique a également été obtenue avec respectivement 66,67% et 70,37% de prélèvements positifs avec les R4000 et les Plasmair, *versus* 95% dans les chambres témoins. La fréquence des prélèvements supérieurs à 5 UFC/m<sup>3</sup> était également inférieure dans les chambres d'aplasie. A noter qu'un nettoyage des bouches de soufflage et d'extraction d'air a été nécessaire 3 semaines après le début de la surveillance afin de normaliser les résultats de l'une des chambres d'aplasie. Par la suite, le nettoyage des bouches de toutes les chambres a été réalisé. Cela a imposé que la chambre soit inoccupée et qu'un bionettoyage complet de la chambre soit réalisé par la suite. Ces nettoyages se sont donc déroulés sur plusieurs semaines en fonction de la libération et de la disponibilité des chambres.

Les 2 dispositifs montrent donc une efficacité équivalente tant pour l'obtention d'une classe ISO 7 que pour la maîtrise du risque fongique. Un nombre plus important de prélèvements aurait été nécessaire pour le confirmer statistiquement.

En revanche, même si le relevé systématique des températures n'avait pas été prévu, une augmentation importante de la température a été observée dans les chambres équipées d'un R4000 contrairement à celles équipées d'un Plasmair. Il est possible que le système de catalyse à lampes UV ait été à l'origine du dégagement de chaleur mais les changements de réglage des R4000 ne semblent pas avoir amélioré le ressenti. Or l'unité Vivaldi est localisée sur le côté sud du bâtiment et en période estivale, les chambres sont très exposées au soleil. La température ressentie dans les chambres a donc un impact sur la qualité du séjour des patients du fait des durées d'hospitalisation et des pathologies pour lesquelles ils sont pris en charge mais également pour le confort des soignants amenés à réaliser des soins longs et techniques. Ainsi, le ressenti des patients mais également des familles a été meilleur dans les chambres équipées de Plasmair.

Chaque patient étant un cas « unique », les chambres et les conditions d'occupation n'étaient pas toutes identiques, rendant difficile la comparaison entre R4000 et Plasmair. Par ailleurs, certaines chambres sont équipées d'un bloc baignoire et d'autres d'un cabinet de toilettes. De plus, l'état d'usure n'est pas le même avec des fenêtres non hermétiques, des murs abimés, et un mobilier ancien. Enfin, le plafond constitué de dalles non lessivables et non scellées pouvait être également une source de contamination, variable d'une chambre à l'autre.

Ces éléments ont certainement influé dans les difficultés à obtenir des résultats satisfaisants avec les ROOM'R. En effet, malgré une classe ISO 7 obtenue dans 96,4% des cas, la classe ISO 5 n'était conforme que dans 50,7% des cas avec cependant une classe ISO 6 retrouvées dans 85,7% des cas. Lors des essais réalisés dans le service de réanimation pédiatrique, les classes ISO 5 et 7 avaient été obtenues sans difficulté.

Plusieurs hypothèses ont été émises afin de mener des actions adaptées pour obtenir un flux ISO 5 stable. Les bouches de soufflage ont rapidement été identifiées comme source de perturbation. Une première action a donc été de remplacer le filtre terminal F7 de la CTA alimentant tout le service par un filtre F9, améliorant ainsi la qualité particulaire

de l'air soufflé dans le service. Les paramètres de réglages des R4000 ont également été revus en collaboration avec la société AER Technologies. Ainsi, plusieurs essais ont été réalisés en modifiant les débits. Les R4000 étaient jusqu'alors paramétrés sur un débit normal de 1200m<sup>3</sup>/h. Des réductions de débit allant jusqu'à un minimum de 800m<sup>3</sup>/h ont été réalisés et des comptages particuliers ont été effectués après chaque modification. Aucune amélioration durable n'a été constatée.

Concernant la chambre 306, des essais de visualisation des flux d'air dans la chambre ont ensuite été réalisées par la société AER Technologies. Les flux d'air dans la chambre ont été identifiés comme étant très aléatoires et donc difficiles à contrôler. De plus, il n'a pas été possible de mettre les chambres de l'unité Vivaldi en surpression afin de limiter l'entrée de contaminants lors des ouvertures de porte.

Des toiles plastiques ont donc été installées par la suite, de façon à guider d'une part, l'air entrant dans le R4000 et d'autre part, pour dévier l'air sortant des bouches de soufflage situées juste au-dessus du R4000. L'objectif était d'essayer de maîtriser les flux d'air dans la chambre et de limiter les perturbations induites par les bouches de soufflage au niveau du plafond soufflant. Cette tentative étant un échec, la solution de fermer les bouches de soufflage a été testée afin de limiter les apports d'air et les turbulences. Les chambres bulles étaient alors en légère surpression mais une augmentation de la température a rapidement été observée, obligeant à réouvrir légèrement les bouches. Finalement, un coffrage a été installé dans toutes les chambres bulles pour dévier l'air sortant des bouches et limiter ainsi l'impact sur les plafonds soufflants.

La multiplicité des résultats non satisfaisants a finalement motivé une demande de qualification des chambres 306 et 313 par une société extérieure. La chambre 306 n'ayant pas été validée, le remplacement du ROOM'R par un Immunair a été décidé. Par la suite, ce dispositif a permis d'identifier d'autres origines possibles des résultats non conformes. Les plafonds des ROOM'R sont en effet constitués de 3 dalles non contiguës. Au début de la période de surveillance, il avait été décidé de ne réaliser qu'un seul point de comptage particulière sous flux mais compte tenu des résultats fluctuants, 2 points de prélèvements ont finalement été réalisés afin d'avoir un meilleur reflet de la contamination particulière : un au niveau de la tête et un au niveau du pied du lit. En outre, il a été observé que le joint

situé entre 2 dalles pouvait être non étanche et donc à l'origine de contaminations particulières sous le flux. Contrairement au ROOM'R, le système de l'Immunair est composé de 2 grandes dalles contigües constituant la totalité du plafond soufflant. De plus, des rideaux transparents et amovibles permettent de limiter l'impact des mouvements d'air extérieurs et de maintenir une classe ISO 5 de façon plus stable.

Les prélèvements réalisés avec l'Immunair étant moins nombreux que ceux effectués avec les ROOM'R, il n'est pas possible de comparer statistiquement les 2 types d'installation. Cependant, sous flux, une classe ISO 5 était obtenue dans 87,5% et ISO 6 dans 100% des cas et la classe ISO 7 hors flux était atteinte dans 100% des cas.

Concernant la surveillance de l'aérobiocontamination fongique dans les chambres équipées de ROOM'R, il a été comptabilisé 30,1 % de prélèvements positifs dont 4 prélèvements positifs sous le flux mais jamais à *Aspergillus sp.* Avec l'Immunair, 55,59% des prélèvements étaient positifs avec un seul prélèvement positif au niveau du lit. Aucun *Aspergillus sp.* n'a jamais été retrouvé dans la chambre aussi bien dans l'air que sur les surfaces.

Il paraît important à ce stade d'apporter d'autres éléments de comparaison entre ROOM'R et Immunair. En effet, du fait de son encombrement, l'Immunair n'aurait pas pu être installé dans toutes les chambres. Après sa mise en place dans la chambre 306, il n'était possible de disposer qu'un lit enfant et non un lit adulte sous le plafond soufflant. Malgré cela, il restait difficile de circuler autour du lit, les soignants étant obligés de traverser le flux pour passer de l'autre côté du lit.

L'absence de rideau transparent du ROOM'R a été plus confortable pour les patients et les familles mais après quelques semaines, elle a induit une diminution de la vigilance et a pu entraîner des comportements à risque avec des enfants qui s'éloignent plus facilement du plafond soufflant. Une délimitation au sol avait été installée afin de réduire ces comportements à risque et rassurer les personnels soignants et médicaux, habitués à avoir une zone sassée au 4<sup>ème</sup> étage avant l'entrée dans la chambre bulle. Suite à des dérives du personnel et des familles, une affiche de rappels, disponible en Annexe 4, a dû être réalisée après 2 mois d'occupation de l'unité Vivaldi afin de rappeler les bonnes pratiques pour entrer dans les chambres.

Parmi les difficultés rencontrées pour le bon usage des différents dispositifs, il est aussi important de préciser que la prise en charge de patients d'oncologie-hématologie pédiatrique présente plusieurs difficultés en comparaison à une prise en charge de patients adultes. Concernant les chambres bulles et comparativement à un patient adulte, il est moins aisé de faire comprendre à un patient en bas âge qu'il est nécessaire pour lui de rester sous un flux laminaire ou de ne pas ouvrir la porte pour la bonne prise en charge de sa pathologie et éviter les surinfections. Il s'agit donc d'une surveillance continue de la part du personnel soignant. De plus, le nombre de visites et le temps de présence des visiteurs sont également plus compliqués à contrôler et plus important dans les chambres bulles et les chambres d'aplasie compte tenu des durées d'hospitalisation. Les parents et/ou grands-parents restent la majorité du temps dans la chambre avec l'enfant et la présence des frères et sœurs, parfois très jeunes, est difficilement maîtrisable : nombreuses entrées et sorties de la chambre, non respect des mesures d'hygiène mises en place...

Le personnel soignant est aussi plus souvent sollicité par les enfants et les familles. La venue quotidienne de professeurs pour des cours particuliers de 30 minutes à 1 heure augmente aussi le nombre de personnes ayant accès à la chambre. Le nombre maximum de 2 personnes en plus du patient dans les chambres bulles n'était donc pas toujours respecté. De plus, la présence de nombreux objets tels que des ordinateurs et des tablettes, des jouets ou encore des livres est aussi un élément important dans l'augmentation de l'émission des particules et potentiellement de champignons saprophytes et d'*Aspergillus sp.* dans l'air.

Les installations et dispositions des unités mobiles R4000 et ROOM'R ont été réalisées d'après les préconisations du fabricant et basées sur leur expérience mais sans prendre en compte la configuration du service, des chambres et des renouvellements et flux d'air dans l'unité. Alors que les tests du système ROOM'R en réanimation néonatale étaient satisfaisants, il n'a jamais été possible de retrouver des résultats conformes aux spécifications annoncées une fois le système installé dans les chambres de l'unité Vivaldi. L'efficacité d'une unité mobile de traitement d'air dépend donc beaucoup de la configuration de la chambre, du soufflage et de l'extraction d'air ainsi que de la localisation de ces bouches de ventilation mais également du matériel présent dans la chambre et de l'activité humaine.

Les unités mobiles de traitement d'air de la société AER Technologie ont également fait l'objet d'une étude réalisée en 2017 au CHU de Saint Etienne dans des chambres conventionnelles d'un service d'hématologie adulte, dans laquelle ils ont donné entière satisfaction : le R4000 avait permis d'obtenir une classe ISO 6 dans la chambre tandis qu'avec le ROOM'R, une classe ISO 4 était obtenue sous flux avec maintien de la classe ISO 6 hors flux [77]. Notre étude au CHU de Rouen n'a pas permis de retrouver ces résultats à l'unité Vivaldi. Cela permet donc de souligner l'importance de réaliser des essais sur site, en conditions réelles d'utilisation, lors du choix de ce type de matériel.

L'interprétation des résultats ayant été réalisée sur un nombre assez limité d'échantillons, il n'est pas possible de réaliser une analyse statistique solide, ce qui constitue une des limites de cette étude. On peut l'expliquer par le fait que le service était en activité normale et les chambres très souvent occupées par des patients pédiatriques pour lesquels il était difficile de faire comprendre l'utilité de multiples prélèvements et de faire accepter la présence quotidienne du préleveur avec son matériel pendant plusieurs heures dans leur chambre. Il était difficile de déranger les familles et les patients plusieurs fois par semaine pour réaliser plus de prélèvements.

Compte tenu de la faible incidence annuelle de l'AI au SIHOP du CHU de Rouen rapportée au nombre de greffes, il est difficile d'affirmer que les dispositifs de traitement d'air utilisés ont réellement permis de prévenir la survenue d'AI pendant ces 4 mois. Cependant, la contamination fongique semble avoir été maîtrisée et n'avoir eu aucune incidence négative sur les enfants. Pendant les 4 mois de surveillance, malgré les dysfonctionnements dans la chambre 306, les patients en chambre bulle ou en chambre d'aplasie ont toujours bénéficié d'une classe ISO 7. Il est important de noter que les recommandations précisent qu'une filtration HEPA est indispensable mais aucune précision sur la nécessité d'obtenir une classe ISO plus stricte que l'ISO 7 n'est mentionnée. Certains centres de lutte contre le cancer ont donc par exemple choisi de ne proposer qu'une classe ISO 7 pour les chambres d'hématologie adulte.



## Conclusion

---

Dans les services à risque, la maîtrise du risque infectieux par la mise en place de mesure d'isolement est indispensable. La bonne réalisation de protocoles de bionettoyage validés et le respect des consignes par le personnel et les visiteurs doivent aussi être correctement appliqués.

Cette étude a permis de prouver que les unités mobiles de traitement d'air permettaient d'obtenir une classe ISO 7 dans la majorité des cas et d'atteindre les objectifs de maîtrise du risque fongique. Cependant, les nombreuses variations dans les résultats obtenus tant sur la surveillance particulière que sur la contamination fongique montrent qu'il est indispensable de réaliser une surveillance régulière et de maintenir une vigilance constante sur le respect des consignes. En raison de ces difficultés, notre plan de surveillance a parfois dû être modifié afin de prioriser certaines chambres avec des enfants plus fragiles et donc potentiellement plus à risque d'infections.

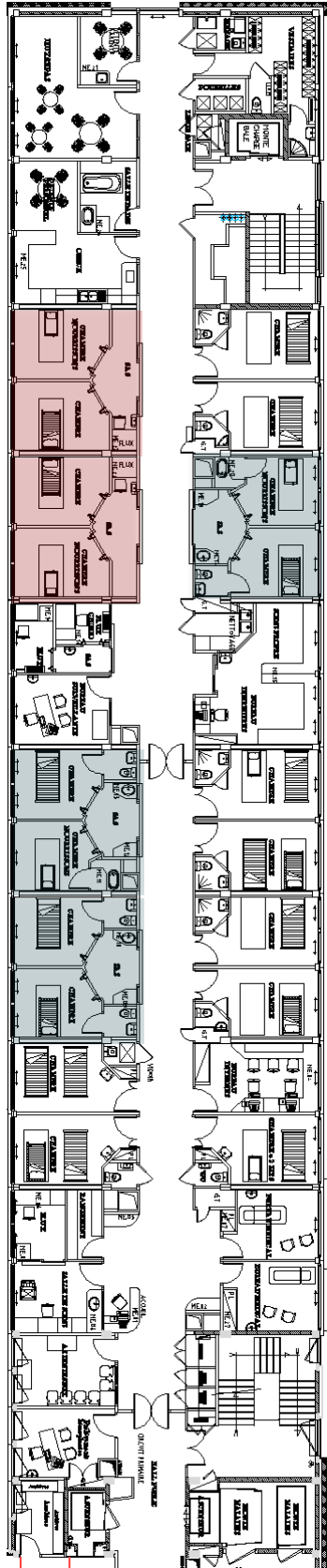
De plus, il est important de signaler que les préconisations initiales des fabricants ne permettent pas toujours d'obtenir des résultats satisfaisants. Il est donc important de bien évaluer les conditions optimales de mise en œuvre pour le bon fonctionnement de ces dispositifs.

Onze mois après cette période à risque, aucun cas d'aspergillose invasive n'a été diagnostiqué au SIHOP. Les différents dispositifs mobiles de traitement d'air ainsi que les mesures prises grâce à la mobilisation de tous les acteurs (cliniciens, hygiénistes, services techniques, direction des soins infirmiers, direction générale, services économiques, mycologues) durant la période de travaux ont donc été efficaces.

Peu d'études ont été réalisées sur les unités mobiles de traitement d'air, notamment en activité dans un service de soin. De plus, elles sont peu citées dans les recommandations françaises. Il est donc difficile pour un professionnel de santé de se positionner quant à ces dispositifs. Une réévaluation et/ou des recommandations plus spécifiques seraient donc d'une réelle utilité pour tous les acteurs impliqués dans la prévention du risque fongique notamment en oncologie-hématologie.

## Annexe 1 : Plans du SIHOP au 4<sup>ème</sup> étage, avant et après les travaux

### Plan avant travaux

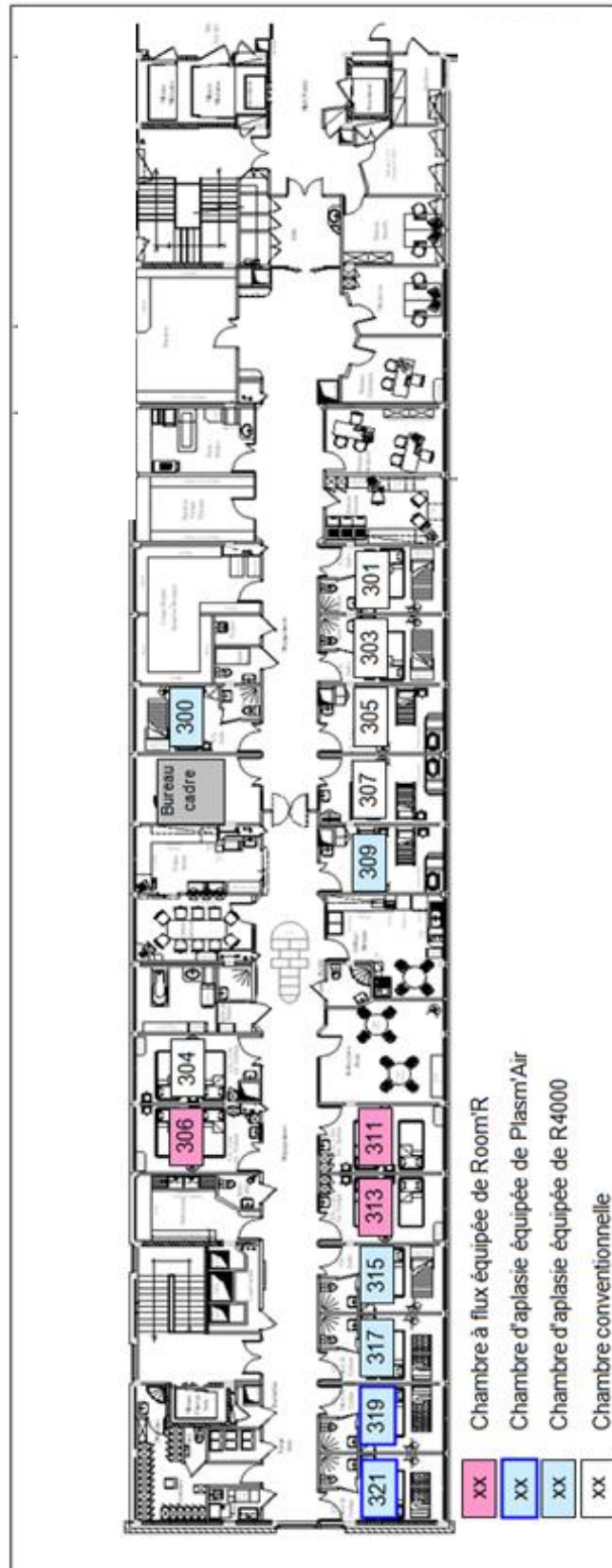


### Plan après travaux



- Chambres d'aplasie
- Chambres bulles
- Changements après travaux

**Annexe 2 : Plan du service de Vivaldi après installation des dispositifs de traitements d'air mobiles**



## Annexe 3 : Affiches de prévention

# BULLE

### Chambre avec FLUX (sans SAS)

Veiller à maintenir les règles ci-dessous en complément des Précautions standard et protocoles habituels

- Pour entrer dans la chambre
  - Mettre un masque
  - Réaliser une friction hydro-alcoolique
- Tenue à revêtir **pour tout contact avec le patient / pour aller sous flux**
  - Mettre une surblouse
  - Mettre une charlotte
- Matériel
  - Nettoyer tout matériel entrant à l'aide d'un détergent-désinfectant et d'un chiffon propre
- Comportement
  - limiter autant que possible le nombre de personnes présentes en même temps dans la pièce (max 2 soignants, 1 parent)
  - éviter toute agitation qui pourrait entraîner des déplacements d'air importants dans la pièce, en présence du patient (grands mouvements, draps et oreillers secoués, ...)
  - Ne pas s'asseoir sur le lit
  - **Toujours maintenir la porte de la chambre fermée**

Eviction de toute personne parent ou soignant présentant un syndrome infectieux quel qu'il soit (respiratoire, digestif ou cutané)

### Chambre avec traitement d'air mobile (sans SAS)

- Pour entrer dans la chambre
  - Mettre un masque
  - Réaliser une friction hydro-alcoolique
- Dans la chambre, mettre une surblouse
- Matériel
  - Nettoyer tout matériel entrant à l'aide d'un détergent-désinfectant et d'un chiffon propre
- Comportement
  - Laisser la porte du cabinet de toilettes entre-ouverte
  - **Maintenir la porte de la chambre fermée**


## Annexe 4 : Affiches de rappel des recommandations d'accès aux chambres bulles

# Recommandations d'accès aux Bulles


Merci de bien vouloir respecter les consignes suivantes :


 **DEUX personnes MAXIMUM** dans la chambre


 **Port obligatoire** du masque et de la coiffe avant d'entrer dans la chambre + consignes d'habillement

 **Personnes autorisées à entrer dans la chambre :**

- Uniquement les personnes nommées par les responsables légaux
- Personnes ayant été formées au préalable


 **Les enfants ne sont pas autorisés à entrer**

 **Aucun vêtement extérieur ne peut rentrer dans la chambre. Des casiers nominatifs sont à disposition à l'entrée du service.**

 **Eviter tout stockage et encombrement de l'espace dans la chambre (espace limité)**

**L'équipe reste à votre disposition pour répondre à vos interrogations**

**D'avance nous vous remercions de votre collaboration**



## Bibliographie

---

- [1] J. A. Sugui, K. J. Kwon-Chung, P. Juvvadi, J.-P. Latgé, and W. J. Steinbach, “Aspergillus fumigatus and Related Species,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, pp. 1–17, 2014.
- [2] N. E. Rankin, “Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotic therapy,” *British medical journal*, pp. 918–919, 1953.
- [3] CMIT, *E.PILLY*. 2018.
- [4] Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie, *Aspergillose et autres champignons filamenteux opportunistes*. 2014.
- [5] D. Chabasse, J. P. Bouchara, L. De Gentile, S. Brun, B. Cimon, and P. Penn, “Les moisissures d’intérêt médical,” *Cahier Formation Bioforma*, 2002.
- [6] G. Desoubieux and J. Chandenier, “Aspergillus et maladies aspergillaires,” *Feuillets de Biologie*, 2010.
- [7] J. P. Gangneux, J. P. Bouchara, and D. Chabasse, “Maladies Infectieuses,” *Encyclopédie Médicale Chirurgicale*. 2013.
- [8] D. Chabasse, J. P. Bouchara, L. De Gentile, S. Brun, B. Cimon, and P. Penn, *Les moisissures d’intérêt médical*, vol. 25. 2002.
- [9] Dedi.J, Otchoumou.A, and Allou.K, “Identification et quantification de mycotoxines détectées à partir de différentes souches de champignons cultivés sur milieu de culture PDA en présence des œufs d’Achatina fulica (Bowdich),” *International Journal of Innovation and Applied Studies*, vol. 17, 2016.
- [10] G. Dhoha, I. Hadrich, H. Trabelsi, S. Neji, F. Makni, and S. Neji, “Étude comparative des facteurs de virulence des souches d’Aspergillus fumigatus isolées chez les patients asthmatiques,” *Journal de Mycologie Médicale*, vol. 27, 2017.
- [11] E. Blanchard, F. Gabriel, C. Jeanne-Leroy, V. Servant, and P. Y. Dumas, “Aspergillose pulmonaire invasive,” *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 35, 2018.
- [12] O. Lortholary *et al.*, “Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France :

- The SAIF network (2005-2007),” *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 17, no. 12, pp. 1882–1889, 2011.
- [13] C. Arveiller-Carvalho *et al.*, “Aspergillose pulmonaire invasive chez les patients atteints d’hémopathies lymphoïdes,” *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 35, p. A39, 2018.
- [14] N. Al-Bader and D. C. Sheppard, “Aspergillosis and stem cell transplantation: An overview of experimental pathogenesis studies,” *Virulence*, vol. 7, no. 8, pp. 950–966, 2016.
- [15] J. F. Camargo and S. Husain, “Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 59, no. 4, pp. 569–577, 2014.
- [16] H. Jabri, H. Arfaoui, W. Elkhatabi, and H. Afif, “Aspergillose pulmonaire invasive compliquant les leucémies aiguës myéloblastiques,” *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 35, p. A239, 2018.
- [17] L. Le Cech, D. Quinio, M. Couturier, and G. Guillerm, “Incidence des aspergilloses invasives chez des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde d’un secteur protégé d’hématologie de 2009 à 2013,” *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 44, no. 6, p. 34, 2014.
- [18] A. H. Groll *et al.*, “Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival,” *Mycoses*, vol. 42, no. 7–8, pp. 431–442, 1999.
- [19] J. R. Passweg *et al.*, “Hematopoietic SCT in Europe 2013 : Recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants,” *Bone Marrow Transplantation*, vol. 50, no. 4, pp. 476–482, 2015.
- [20] F. Robert-Gangneux, B. Degeilh, S. Chevrier, C. Guiguen, and J.-P. Gangneux, “Mycoses profondes et transplantation,” *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2008, no. 403, pp. 41–48, 2008.
- [21] R. Herbrecht, P. Bories, J. C. Moulin, M. P. Ledoux, and V. Letscher-Bru, “Risk stratification for invasive aspergillosis in immunocompromised patients,” *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1272, no. 1, pp. 23–30, 2012.
- [22] D. P. Kontoyiannis *et al.*, “Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections

- in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant - Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 50, no. 8, pp. 1091–1100, 2010.
- [23] K. A. Marr, R. A. Carter, M. Boeckh, P. Martin, and L. Corey, “Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients : Changes in epidemiology and risk factors,” *Blood*, vol. 100, no. 13, pp. 4358–4366, 2002.
- [24] F. Parquin, “Infections fongiques pulmonaires en transplantation d’organes solides (hors pneumocystose),” *Journal de Mycologie Medicale*, vol. 27, no. 3, pp. e8–e9, 2017.
- [25] P. Lasselin *et al.*, “Étude cas-témoins de l’aspergillose invasive après transplantation hépatique,” *Médecine et Maladies Infectieuses*, vol. 47, no. 4, p. S81, 2017.
- [26] C. Agustí *et al.*, “Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment,” *Chest Journal*, vol. 123, no. 2, pp. 488–498, 2003.
- [27] M. El Fane *et al.*, “Aspergillose pulmonaire et infection à VIH : À propos de deux cas,” *Revue de Pneumologie Clinique*, vol. 68, no. 1, pp. 36–39, 2012.
- [28] B. Denis and O. Lortholary, “Infections fongiques pulmonaires chez les patients séropositifs pour le VIH,” *Revue des Maladies Respiratoires*, vol. 30, no. 8, pp. 682–695, 2013.
- [29] B. De Pauw *et al.*, “Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group ( EORTC / MSG) Consensus Group,” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 46, pp. 1813–1821, 2008.
- [30] B. D. Caillot *et al.*, “Increasing Volume and Changing Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis on Sequential Thoracic Computed Tomography Scans in Patients With Neutropenia,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 19, no. 1, pp. 253–259, 2001.
- [31] [“http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/5\\_2.ht](http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/5_2.ht)



ml.” .

- [32] A. Bellanger, C. Maire, M. Vacheyrou, I. Vieille, G. Reboux, and L. Millon, “Contribution du MALDI-TOF pour l’identification des filamenteux en routine au CHRU de Besançon,” *Journal de Mycologie Medicale*, vol. 27, no. 3, pp. e40–e41, 2017.
- [33] E. Bille *et al.*, “MALDI-TOF MS Andromas strategy for the routine identification of bacteria, mycobacteria, yeasts, *Aspergillus* spp. and positive blood cultures,” *Clinical Infectious Diseases*, 2011.
- [34] E. Zereg, G.-T. Martine, L. Gastaud, P. S. Rohrlich, and L. Hasseine, “Utilisation combinée de la PCR *Aspergillus Fumigatus* et du galactomanane sérique dans le diagnostic des aspergilloses invasives en hématologie,” *Journal de Mycologie Medicale*, 2017.
- [35] J. Denis, M. Sabou, R. Herbrecht, R. Kessler, E. Candolfi, and V. Letscher-Bru, “Évaluation de la détection d’ *A.fumigatus* dans le LBA par 2 kits de RT-PCR,” *Journal de Mycologie Medicale*, vol. 27, no. 3, pp. e18–e19, 2017.
- [36] VIDAL. 2019.
- [37] C. L. Durand, D.Vital, *Dorosz*. 2019.
- [38] T. F. Patterson *et al.*, “Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America,” *IDSA Guidelines*, pp. 1–60, 2016.
- [39] R. Herbrecht, D. W. Denning, T. F. Patterson, and and al, “Voriconazole versus Amphotericine B for primary therpay of invasive aspergillosis,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 347, no. 6, pp. 408–415, 2002.
- [40] H. R. Ashbee, R. A. Barnes, E. M. Johnson, M. D. Richardson, R. Gorton, and W. W. Hope, “Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents : guidelines from the British Society for Medical Mycology,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 69, pp. 1162–1176, 2013.
- [41] HAS, “Synthèse d’avis de la commission de la transparence : Le Crésemba (isavuconazole),” 2016.

- [42] J. W. Van der Linden *et al.*, “Prospective Multicenter International Surveillance of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*,” *Emerging Infectious Diseases*, vol. 21, no. 6, 2015.
- [43] H. Guegan and J. P. Gangneux, “Résistance aux azolés chez *Aspergillus*,” *Journal des Anti-Infectieux*, vol. 19, no. 3–4, pp. 110–118, 2017.
- [44] O. A. Cornely *et al.*, “Liposomal Amphotericin B as Initial Therapy for Invasive Mold Infection : A Randomized Trial Comparing a High – Loading Dose Regimen with Standard Dosing ( AmBiLoad Trial ),” *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, pp. 1289–1297, 2007.
- [45] J. B. Buil *et al.*, “In vitro activity of the novel antifungal compound F901318 against difficult-to-treat *Aspergillus* isolates,” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, pp. 1–5, 2017.
- [46] *Code du travail - Quatrième partie : santé et sécurité au travail, Livre II : Dispositions applicables aux lieux de travail. .*
- [47] Direction départementale des affaires sanitaires et sociales, “Règlement sanitaire départemental de la Seine-Maritime.” 1985.
- [48] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14644-1,” 2016.
- [49] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14644-2,” 2016.
- [50] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14698-1,” pp. 2–5, 2004.
- [51] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14698-2,” pp. 2–5, 2004.
- [52] AFNOR, “Norme NF S90-351,” 2013.
- [53] UNICLIMA, *Traitement de l’air en milieu hospitalier*. 1997.
- [54] ASPEC, *Le traitement de l’air : salles propres, environnements maîtrisés et zones de confinement*. 2018.
- [55] Bailly et Al, *Techniques de l’ingénieur*. 2001.
- [56] J. L. Sublett, J. Seltzer, R. Burkhead, P. B. Williams, H. J. Wedner, and W. Phipatanakul, “Air filters and air cleaners: Rostrum by the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology Indoor Allergen Committee,” *Journal of Allergy*

- and Clinical Immunology*, vol. 125, no. 1–3, pp. 32–38, 2010.
- [57] J. Cavallo *et al.*, “Surveillance microbiologique de l’environnement dans les établissements de santé : Air, eaux et surfaces,” *Ministère chargé de la santé* pp. 1–40, 2002.
- [58] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14698-1,” 2004.
- [59] AFNOR, “Norme NF EN ISO 14698-2,” 2007.
- [60] CCLIN Sud-Ouest, “Surveillance microbiologique de l’environnement dans les établissements de santé: Guide de bonnes pratiques,” 2016.
- [61] B.Thaveau and D.Boulaud, “L’étalonnage en nombre des compteurs de particules dans l’air et des compteurs de noyaux de condensation,” no. 2009, pp. 1–13, 2010.
- [62] Société française d’hygiène hospitalière, “Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ?,” *HYGIENES*, 2016.
- [63] K. A. Chebyshev, E. I. Get’man, L. V. Pasechnik, L. I. Ardanova, and D. V. Korotina, “The effect of gliotoxin upon macrophage function,” *Inorganic Materials*, vol. 51, no. 10, pp. 1033–1038, 1986.
- [64] CCLIN Sud-Est, “Prise en charge des patients immuno-déprimés,” *Guide Technique d’hygiène Hospitalière*, pp. 1–6, 2004.
- [65] I. Raad *et al.*, “Masking of Neutropenic Patients on Transport From Hospital Rooms Is Associated With a Decrease in Nosocomial Aspergillosis During Construction,” *Infection Control and Hospital Epidemiology*, vol. 23, no. 01, pp. 41–43, 2002.
- [66] Société française d’hygiène hospitalière, “Place de la surveillance microbiologique de l’environnement dans la prévention des infections associées aux soins,” *HYGIENES*.
- [67] Société française d’hygiène hospitalière, “Risque infectieux fongique et travaux en établissement de santé. Identification du risque et mise en place de mesures de gestion,” *HYGIENES*, vol. XIX, no. 1, pp. 1–56, 2011.
- [68] “Livret d’accueil du service d’hématologie-oncologie-pédiatrique du CHU de Rouen,” pp. 1–57, 2016.
- [69] Société AIRINSPACE, “Fiche technique d’utilisation d’un Plamsair et d’un

- Immunair,” 2008.
- [70] Société AER Technologies, “Guide d’utilisation du R4000.”
- [71] L. Schulster and R. Y. W. Chinn, “Guidelines for environmental infection control in health-care facilities,” 2003.
- [72] B. Pottecher *et al.*, “Standards, Options et Recommandations (SOR) pour la surveillance et la prévention des infections nosocomiales en cancérologie.,” *Bulletin du Cancer*, vol. 87, n°7-8, 557-591, 2000.
- [73] M. Cornet *et al.*, “Efficacy of prevention by high-efficiency particulate air filtration or laminar airflow against *Aspergillus* airborne contamination during hospital renovation.,” *The society of Healthcare epidemiology of America*, vol. 20, 2002.
- [74] T. Hahn, K. M. Cummings, A. M. Michalek, B. J. Lipman, B. H. Segal, and P. L. McCarthy, “Efficacy of High-Efficiency Particulate Air Filtration in Preventing Aspergillosis in Immunocompromised Patients With Hematologic Malignancies,” *Infection Control and hospital Epidemiology*, vol. 23, 2015.
- [75] N. Sixt *et al.*, “Reduced fungal contamination of the indoor environment with the Plasmair<sup>TM</sup> system (Airinspace),” *Journal of Hospital Infection*, vol. 65, no. 2, pp. 156–162, 2007.
- [76] T. Eckmanns, H. Rüden, and P. Gastmeier, “The Influence of High-Efficiency Particulate Air Filtration on Mortality and Fungal Infection among Highly Immunosuppressed Patients: A Systematic Review,” *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 193, no. 10, pp. 1408–1419, 2006.
- [77] A. Pouvaret, “Evaluation au repos et en activité des performances de deux dispositifs mobiles de traitement d’air dans une chambre conventionnelle d’hématologie,” 2017.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes confrères si je manque à mes engagements.



## **HIGNARD Mathilde**

### **Prévention du risque aspergillaire dans un service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie délocalisé pour travaux : Expérience du CHU de Rouen dans l'utilisation de différents dispositifs de traitement d'air mobiles.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2019, 132p.

---

#### **RESUME**

La prévention du risque aspergillaire dans un établissement de santé est un enjeu majeur et plus particulièrement dans un service d'hématologie ou d'oncologie. En effet, ces unités hébergent un nombre important de patients immunodéprimés susceptibles de développer des aspergilloses invasives. Des mesures environnementales de prévention telle que la maîtrise de la qualité de l'air doivent donc être mises en place.

L'objectif de ce travail a été de réaliser une surveillance particulière et microbiologique de l'air dans le service d'immunologie-hématologie-oncologie-pédiatrie du CHU de Rouen, transféré durant 4 mois dans un service conventionnel pour cause de travaux. Cette délocalisation a nécessité l'installation de différents dispositifs de traitements d'air mobiles, notamment avec plafonds à flux laminaire, afin d'assurer la sécurité des patients à risque. Des comptages particuliers ainsi que des prélèvements microbiologiques d'air et de surfaces étaient réalisés chaque semaine dans différentes chambres selon un plan de surveillance défini en amont.

Cette étude montre que les dispositifs de traitement d'air mobiles permettent d'obtenir une classe ISO 7 dans des chambres en activité et d'atteindre les objectifs fixés concernant le risque fongique. Cependant la classe ISO 5 n'a pas toujours été obtenue sous les flux laminaires. Aucun cas d'aspergillose invasive n'a été diagnostiqué chez les patients. Cette étude a montré l'importance de réaliser des essais en conditions réelles afin d'identifier tous les éléments pouvant impacter l'efficacité de ces systèmes mobiles.

Nombreux sont les enjeux de la prévention du risque aspergillaire dans un établissement hospitalier et les dispositifs de traitement d'air mobiles sont une réelle alternative dans la maîtrise de la qualité de l'air.

---

**MOTS CLES** : Traitement d'air - Unités mobiles - Risque aspergillaire

---

#### **JURY**

Président : Pr Rémi VARIN, Pharmacien, PU-PH

Membres : Dr Christine CHEFSON-GIRAULT, Pharmacien, PH (Directrice de thèse)

Pr Olivier BOURDON, Pharmacien, PU-PH

Dr Aude COQUARD, Pharmacien, PH

Dr Gilles GARGALA, Médecin, MCU-PH

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 7 octobre 2019