



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9327

La prévention des risques d'infection à *Mycobacterium chimaera* lors de l'utilisation des *heater-cooler units* lors de chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides recommendations on preventing the risk of *Mycobacterium chimaera* infections when using heater-cooler units during cardiopulmonary bypass for cardiac surgery.

Version validée par le Collège de
Juillet 2016¹

I INTRODUCTION

Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) a reçu en novembre 2015 une demande d'avis du Ministre du Service Public Fédéral (SPF) des Affaires Sociales et de la Santé Publique au sujet de la problématique de l'infection de patients à *Mycobacterium chimaera* lors de pose d'un implant cardiaque. Cet avis devrait également proposer les protocoles de surveillance de cette problématique, concernant notamment le suivi des patients, la surveillance environnementale, la surveillance des appareils/dispositifs concernés ainsi que les conditions générales et génériques dans lesquelles ces appareils/dispositifs peuvent être utilisés.

En effet, est apparu un nouveau risque d'endocardite bactérienne d'apparition tardive après des interventions chirurgicales « à cœur ouvert » visant la pose d'implants cardiaques. La bactérie concernée est le *M. chimaera*. La survenue de ce type d'endocardite serait associée à une contamination par la même bactérie de l'eau du réservoir des générateurs thermiques utilisés pour la circulation extracorporelle (CEC), communément appelés « *heater-cooler units*» (HCU's).

Suite à la communication de l'institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic), l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS) a adressé une lettre informative d'alerte sur ce risque de contamination à tous les services médicaux concernés en août 2014.

¹ Le Conseil se réserve le droit de pouvoir apporter, à tout moment, des corrections typographiques mineures à ce document. Par contre, les corrections de sens sont d'office reprises dans un erratum et donnent lieu à une nouvelle version de l'avis.

Parallèlement, le *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) avait averti ces membres au moyen d'un *urgent inquiry*. En conséquence, la Commission belge de coordination de la politique antibiotique (BAPCOC) a informé les équipes d'Hygiène Hospitalière au niveau des plateformes régionales.

Cette problématique a également fait l'objet d'une évaluation de risque par le *Risk Assessment Group* (RAG) de l'Union Européenne en avril 2015 et de la Belgique (ISP, 2015), ce qui a conduit à cette demande d'avis.

Mme la Ministre souhaite disposer d'un avis du CSS sur cette problématique ainsi que sur les protocoles de surveillance au plus tard pour le mois de juin 2016.

II CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Sur base d'une revue de la littérature scientifique et des publications officielles, le CSS considère que :

- Les HCU's sont très probablement responsables d'infections par *M. chimaera* survenant durant des opérations de chirurgie cardiaque sous CEC (lors d'implant cardiaque mais aussi lors de chirurgie coronarienne).
- La fréquence de ces infections reste à établir. La seule étude prospective, réalisée en Allemagne, rapporte 5 cas d'infections profondes sur une période de surveillance de deux ans.
- La transmission de *M. chimaera* de ces HCU's vers le site opératoire se fait probablement par voie aérienne.
- Au moins une partie des HCU's ont été contaminés au niveau du site de production.
- Une décontamination des HCU's est possible au travers de procédures lourdes et coûteuses dont les modalités sont actuellement fixées par le fabricant.

Avant toute autre considération, le CSS insiste sur le caractère provisoire des mesures proposées tenant compte de l'évolution continue de l'actualité scientifique et des communications officielles provenant notamment des fabricants de HCU's.

Dans l'état actuel de la question et dans l'attente de mesures définitives concernant l'usage des HCU's lors d'un implant cardiaque, le CSS propose les mesures préventives suivantes :

1. Mesures visant à la surveillance de la problématique des infections par *M. chimaera* lors d'une chirurgie cardiaque sous CEC

- a. La réalisation d'un contrôle microbiologique des HCU's utilisés dans les quartiers opératoires ainsi que la réalisation du recensement des HCU's au sein des hôpitaux. Le CSS rappelle que tout HCU réputé contaminé doit être notifié au service de matériovigilance conformément à la procédure décrite sur le site de l'AFMPS. Ces mesures devraient concerner également les unités de soins intensifs (USI).
- b. L'identification spécifique de *M. chimaera* est actuellement possible notamment via la réalisation de certaines analyses moléculaires tel que le séquençage des gènes de l'ARNr16S, *rpoB* et *hsp65* (van Ingen et al., 2012) ou le test d'hybridation inverse (Genotype NTM-DR, Hain). En cas de résultats positifs, ceux-ci doivent être transmis au centre national de référence de l'ISP.
- c. Suivi adapté des patients exposés à un risque d'infection par *M. chimaera* lors d'une intervention de chirurgie cardiaque durant une période de 4 ans. Les mesures détaillées concernant ce suivi sont développés dans le paragraphe 9 du chapitre IV du présent avis.

2. Mesures visant à la prévention primaire des infections par *M. chimaera* lors d'une chirurgie cardiaque sous CEC

- a. Tous les HCU's contaminés par *M. chimaera* devraient être retirés de l'environnement de la salle d'opération.
- b. Si une décontamination ne peut être obtenue via l'application de protocoles de désinfection, un retour de ces appareils au fabricant pour une procédure de décontamination approfondie doit être envisagé.
- c. L'application de ces mesures peut, pour des raisons opérationnelles être étalée dans le temps selon un programme approuvé par chaque hôpital. Dans tous les cas, des mesures alternatives visant la diminution du risque doivent être prises (désinfection des HCU's, placement des HCU's dans un local annexe, orientation du flux, etc.).

3. Mesures visant la réduction du risque de re-contamination des HCU's par *M. chimaera*

- a. Les hôpitaux doivent mettre en place une procédure pour l'utilisation et l'entretien des HCU's respectant les recommandations du fabricant, sous réserve que l'efficacité ait pu être démontrée auprès de l'autorité compétente². Ces recommandations sont notamment : l'utilisation d'eau filtrée avec un filtre de 0,22 µm, l'utilisation de solutions désinfectantes et la réalisation de contrôles microbiologiques de la qualité de l'eau.
- b. Par ailleurs, le CSS recommande de ne plus connecter les matelas chauffants avec les HCU's couplés en chirurgie cardiaque avec les appareils d'oxygénation extracorporelle (cette recommandation est également pertinente pour les systèmes d'oxygénation extracorporelle par membrane (ECMO) des soins intensifs) ou d'utiliser des matelas chauffants à usage unique.
- c. Des précautions, notamment des mesures préventives et d'hygiène des mains doivent être prises en rapport avec les manipulations des HCU's, notamment lors des connexions de tubulures.

² L'AFMPS attire l'attention sur le fait que l'autorisation de marquage CE (qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché) est octroyée par un organisme notifié qui, dans ce contexte, assure l'évaluation des documents du dossier technique. La certification de cet organisme et le suivi de la certification sont assurés par l'autorité compétente (dans ce cas BfArM – autorité allemande). Conformément à la DIR 93/42/CEE relatif aux dispositifs médicaux ces informations sont confidentielles.

4. Mesures environnementales spécifiques visant la prévention des infections par *M. chimaera* lors d'une chirurgie cardiaque sous CEC

En dehors des mesures de surveillance et de contrôles des HCU's concernés, aucune mesure spécifique de contrôle environnemental de l'air ou des surfaces n'est à envisager concernant la prévention spécifique des infections par *M. chimaera* lors de chirurgie cardiaque sous CEC.

5. Mesures générales

- a. La rédaction d'une SOP (*Standard operating procedure*) et d'une procédure d'assurance qualité concernant l'usage, la maintenance et le contrôle des HCU's au sein de l'hôpital.
- b. Les mesures à prendre concernant la sécurité de l'usage des HCU's en salle d'opération seront adaptées en fonction de l'évolution de la littérature médicale ainsi que des données communiquées par les autorités nationales et européennes.

6. Autres considérations

- a. Éléments d'appréciation du coût des mesures :
 - Manque d'analyse réelle de risques (association d'endocardites à *M. chimaera* avec contamination HCU's sans certitude sur le mode de transmission, etc.) → mesures provisoires dans l'attente d'études épidémiologiques probantes.
 - Le surcoût itératif des mesures proposées à prendre pour prévenir ce risque est très élevé, notamment en personnel complémentaire nécessaire pour les mettre en œuvre. L'approche des coûts en personnel peut être évaluée à près de 9 h/mois par HCU mis en œuvre, soit de l'ordre de 1 équivalent temps plein (ETP) d'un personnel spécialisé (infirmier perfusionniste) pour la plupart des centres spécialisés.
 - Le coût du reconditionnement d'un HCU réputé contaminé par la firme Sorin/LivaNova est de l'ordre de 5.000 € par HCU. L'approche des coûts de reconditionnement de tous les HCU's contaminés en Belgique s'élèverait donc à environ 150.000 €.
- b. Le risque de contamination par *M. chimaera* via des HCU's contaminés ne concerne pas seulement les implants cardiaques mais également la chirurgie coronarienne sous CEC. Cette contamination peut entraîner des endocardites mais également d'autres infections profondes non cardiaques (spondylodiscite, etc.).
- c. D'autres appareils médicaux sont potentiellement concernés (ECMO, etc.) ainsi que d'autres germes pathogènes (*Legionella*, *Pseudomonas*, etc.).

Mots clés et MeSH *descriptor terms*³

<u>Mesh terms*</u>	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Stichworte
<i>Mycobacterium</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>
	Heater-cooler unit	Heater-cooler unit	Heater-cooler unit	Temperaturregulierungsgerät
Endocarditis	Endocarditis	Endocarditis	Endocardite	Endokarditis
Extracorporeal membrane oxygenation	Extracorporeal membrane oxygenation	Extracorporeale membraanoxygenatie	Système d'oxygénation extracorporelle par membrane	Extrakorporale Membranoxygenierung
Nontuberculous mycobacteria	Nontuberculous mycobacteria	Niet-tuberculeuze mycobacteriën	Mycobacterie non tuberculeuse	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien
	Operating room	Operatiezaal	Salle d'opération	Operationssaal

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

III METHODOLOGIE

Après analyse de la demande, le Collège et le président du groupe de travail ont identifié les expertises nécessaires. Sur cette base, un groupe de travail *ad hoc* a été constitué, au sein duquel des expertises en chirurgie cardio-vasculaire, en technique de circulation extracorporelle, en microbiologie avec notamment une expertise particulière en mycobactéries et en hygiène hospitalière étaient représentées. Le groupe de travail est complété par les responsables des Centres de référence de tuberculose et mycobactérie, et des infections nosocomiales à l'Institut de Santé Publique (ISP) ainsi que des représentants de l'AFMPS. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et *ad hoc* d'intérêts et la Commission de Déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts.

L'avis est basé sur une revue de la littérature scientifique, publiée à la fois dans des journaux scientifiques et des rapports d'organisations nationales et internationales compétentes en la matière (*peer-reviewed*), ainsi que sur l'opinion des experts.

Après approbation de l'avis par le groupe de travail, le Collège a validé l'avis en dernier ressort.

³ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et Produits de Santé
BAPCOC	<i>Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee</i>
BACTS	<i>Belgian Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
BfArM	<i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (GE)</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention (US)</i>
CEC	Circulation extracorporelle
CSS	Conseil Supérieur de la Santé
ECDC	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
ECMO	Système d'oxygénation extracorporelle par membrane
ETP	Equivalent Temps Plein
FDA	<i>Food and Drug Administration (US)</i>
HCU	<i>Heat-Cooler Unit</i>
IGZ	<i>Inspectie voor de Gezondheidszorg (NL)</i>
ISP	Institut de Santé Publique
<i>M. avium</i>	<i>Mycobacterium avium</i>
<i>M. chimaera</i>	<i>Mycobacterium chimaera</i>
<i>M.intracellulare</i>	<i>Mycobacterium intracellulare</i>
MHRA	<i>Medecines and Healthcare Products Regulatory Agency (UK)</i>
NTM	Mycobactérie non tuberculeuse
PHE	<i>Public Health England (UK)</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
RAG	<i>Risk Assessment Group</i>
SOP	<i>Standard operating procedure</i>
SPF	Service Public Fédéral
Swissmedic	Institut suisse des produits thérapeutiques
USI	Unités de soins intensifs
USZ	Hôpital Universitaire de Zurich

1 Endocardites post-opératoires à mycobactérie non tuberculeuse (NTM) dans le décours de chirurgie cardiaque sous CEC

Les endocardites à mycobactéries non tuberculeuses sont des événements rares qui peuvent survenir sans facteur de risque évident, mais plusieurs cas survenus dans le décours d'une chirurgie cardiaque ont été rapportés.

Les mycobactéries à croissance rapide ont été rapportées comme cause d'endocardites, d'infections sternales ou encore du matériel implanté (Geraci et al., 1968 ; Altman et al., 1975 ; Levy et al., 1977 ; Robicsek et al., 1978 ; Narasimham et al., 1978 ; Lohr et al., 1978 ; Lombardo et al., 1980 ; Viscidi et al., 1982 ; Kuritsky & al., 1983 ; Sharma et al., 2005 ; Tsai et al., 2008 ; Williamson et al., 2010 ; Torres-Duque et al., 2010 ; Strabelli et al., 2010 ; Vukovic et al., 2013). Un rapport avait pu mettre en évidence une dissémination de *M. wolinskyi* dans les salles d'opération via un appareil « *cold air blaster* » (Nagpal et al., 2014).

Jusqu'aux récents rapports, des endocardites dues à des mycobactéries à croissance lente n'avaient pas été rapportées en dehors du cas précis de *M. tuberculosis*, mais cela pourrait être dû à la plus grande difficulté de les mettre en évidence au laboratoire.

2 Endocardites et infections profondes à *M. chimaera* dans le décours de chirurgie cardiaque sous CEC

Un premier article (Achermann et al., 2013) décrit le cas de 2 patients présentant des signes cliniques d'endocardite tardive d'évolution létale au *M. chimaera* suite à un remplacement valvulaire prothétique sous CEC dans un centre de chirurgie cardiaque en Suisse.

Des recherches ont alors été entreprises pour identifier d'autres patients potentiels et les causes de cette infection. Par la suite, les Suisses (Sax et al., 2015) ont relevé 6 endocardites à *M. chimaera* dont 2 létales et ont constaté que le HCU et l'air ambiant au voisinage des HCU's contaminés étaient contaminés au *M. chimaera*.

Outre les 6 cas rapportés à Zurich, 2 cas confirmés et 1 cas probable au Pays-Bas et 1 cas confirmé en Allemagne sont rapportés dans une étude multicentrique rétrospective (Kohler et al., 2015). Tous ces cas ont comme point commun une endocardite tardive, un mauvais pronostic, survenu après une chirurgie cardiaque sous CEC. La plupart de ces patients sont par ailleurs immunodéprimés et ont présenté des septicémies au *M. chimaera*.

Au Royaume-Uni⁴ (en Angleterre et Wales), 17 patients atteints d'endocardite, d'infections post-opératoires et d'infections disséminées à *M. avium complex* sont rétrospectivement identifiés.

⁴ <https://www.gov.uk/government/publications/infections-associated-with-heater-cooler-units-used-in-cardiopulmonary-bypass-and-ecmo>

Pour la France, aucun chiffre n'est connu, mais une lettre d'alerte a été adressée aux services concernés en vue de l'organisation d'un recensement des cas d'infections à *M. chimaera* après chirurgie cardiaque sous CEC (Société Réanimation de langue Française, 2015).

L'*U.S. Food and Drug Administration* (FDA) dans une *FDA Safety Communication* (FDA, 2015) fait état de 3 endocardites à NTM survenus chez des patients ayant subi une chirurgie cardiaque aux Etats-Unis (sans précision du type de NTM).

En Belgique, une alerte adressée par l'AFMPS en août 2014, un second courrier et un rappel ultérieur envoyé aux hôpitaux concernés en novembre 2015 et février 2016, ont permis de récolter les informations suivantes :

- 47 hôpitaux ont répondu à l'enquête, dont 11 hôpitaux utilisaient des HCU's.
- 3 hôpitaux utilisant des HCU's ont répondu avoir eu des HCU's contaminés (l'AFMPS avait également été informé de la contamination de HCU's dans un quatrième hôpital mais cette information leur était parvenue avant l'envoi de l'enquête).
- Parmi les 8 hôpitaux ayant des HCU's non contaminés, les réponses à la question « *Est-ce qu'une recherche spécifique du M. chimaera a été effectuée dans votre établissement ?* », les réponses se répartissent comme suit :
 - Non : 6 établissements ;
 - Oui : 2 établissements.
- Parmi les 11 hôpitaux utilisant des HCU's, on comptabilise 44 HCU's et dans les 3 hôpitaux ayant déclaré des HCU's contaminés 11HCU's des 18HCU's étaient contaminés (soit quelque 60 %).
- Aucun patient contaminé n'est rapporté.

Le centre national de référence de l'ISP a connaissance d'infections pulmonaires au *M. chimaera* mais ne sait pas si les patients infectés ont subi ou non une intervention chirurgicale.

Un *Rapid Risk Assessment* est établi par l'ECDC en avril 2015. Ce document après une revue rétrospective des cas déclarés, conclut à l'apparition depuis 2011 d'un risque d'infection par *M. chimaera* chez les patients ayant subi une intervention cardiaque à cœur ouvert en Europe et de l'association potentielle de ces infections avec la contamination des HCU's concernés. Il recommande toute la vigilance pour des cas d'endocardite ou autres infections cardiovasculaires chez de tel patient et de dépister chez eux les NTM à croissance lente ainsi que de tester la sécurité des HCU's.

Ces chiffres sont ceux rapportés dans la littérature à ce jour. Il s'agit d'une approche minimaliste dans la mesure où le problème commence à être connu et donc recherché.

3 Caractéristiques du *M. chimaera*

M. chimaera est une espèce identifiée en 2004 qui fait partie des mycobactéries non tuberculeuses (NTM), appelées encore mycobactéries atypiques, à croissance lente, génétiquement très proche de l'espèce *M. intracellulare* et dans une moindre mesure à *M. avium* (Tortoli et al., 2004). *M. chimaera* est naturellement présente dans les eaux naturelles et les eaux de réseaux urbains. Il peut également se retrouver dans l'air.

M. chimaera est un germe opportuniste, très résistant mais généralement peu pathogène. Lorsque *M. chimaera* est responsable d'infections, il s'agit le plus souvent d'infections pulmonaires chez des patients présentant des pathologies pulmonaires sous-jacentes (ex. maladie fibro-kystique (Cohen-Bacrie et al., 2011), bronchopneumopathies chroniques obstructives (Bills et al., 2009) ainsi que des infections généralisées chez des patients immunodéprimés).

Plus récemment sont rapportés dans la littérature médicale des cas d'endocardite à *M. chimaera* d'apparition tardive après des interventions chirurgicales « à cœur ouvert » visant la pose d'implants cardiaques (Achermann et al., 2013 ; Haller et al., 2016 ; Kohler et al., 2015 ; Sax et al., 2015 ; Sommerstein et al., 2016).

M. chimaera croît lentement (6 à 7 semaines d'incubation sont généralement recommandées) sur des milieux spécifiques habituellement utilisés pour la mise en évidence des mycobactéries.

Les espèces *M. chimaera* et *M. intracellulare* sont génétiquement très proches et, de ce fait, non distinguables par certaines techniques classiques utilisées dans les laboratoires. L'identification spécifique de *M. chimaera* est actuellement possible notamment via la réalisation de certaines analyses moléculaires tel que le séquençage des gènes de l'ARNr16S, *rpoB* et *hsp65* (van Ingen et al., 2012) ou le test d'hybridation inverse (Genotype NTM-DR, Hain).

4 Estimation du niveau de risque d'endocardites et infections profondes à *M. chimaera*

En Suisse, la « *cross-sectional* » prévalence de ces endocardites à *M. chimaera* est évaluée à 0,16 % à Zurich avec 6 cas confirmés / 3.706 procédures chirurgicales sous circulation extracorporelle (Sax et al., 2015). Dans une étude rétrospective nationale des Autorités Suisses, *M. chimaera* est identifié dans 3 hôpitaux des 16 hôpitaux suisses utilisant des HCU's en chirurgie cardiaque.

L'Institut suisse des produits thérapeutiques (swissmedic⁵) de l'Office fédéral de la santé publique dans un communiqué du 14/07/2014 « Chirurgie cardiaque : des mesures pour renforcer la sécurité des patients », rapporte que *M. chimaera* est identifié dans 3 hôpitaux sur les 16 hôpitaux suisses utilisant des HCU's en chirurgie cardiaque en Suisse et estime à 40 cas maximum le nombre de patients susceptibles d'être infectés par la bactérie sur près de 20.000 opérations à cœur ouvert impliquant un implant cardiaque et l'utilisation de HCU's pratiquées en Suisse depuis 2008, soit une incidence de 0,2 %.

Au Royaume-Uni, approximativement 100.000 patients ont subi une chirurgie au niveau des valves cardiaques entre 2007 et 2014 et 17 cas probables à *M. avium* complex/*M. chimaera*, associés à un *bypass* cardiovasculaire, sont identifiés entre 2007 et le 31 août 2015. Ces données donnent un taux d'incidence approximatif de 0,4 (95 % intervalle de confiance 0,2 vers 0,7) par 10.000 « *person years of post-operative follow-up* » (5 ans). Le gouvernement du Royaume-Uni (PHE⁶) a conclu que le risque identifié additionnel est « *extremely small* » par rapport au risque général des infections après une intervention chirurgicale comparable (PHE, 2015).

En Allemagne, approximativement 83.787 patients sont opérés sous CEC par an dont 22.335 concernent des opérations de valves cardiaques (Beckmann et al., 2014). L'étude rétrospective portant d'avril 2015 à février 2016 où les cas d'endocardites et d'infections profondes à *M. chimaera* après une intervention chirurgicale cardiaque sous CEC ont été systématiquement recherchés, a rapporté 3 cas d'infections à *M. chimaera* (Haller et al., 2016) s'ajoutant aux deux autres cas déjà rapportés. Une incidence extrapolée du risque à partir de ces chiffres est de 0,4 par 10.000 interventions.

En Belgique, le nombre de procédures chirurgicales pratiquées en 2011 s'élevait à 10.000 dont 4.000 cas de chirurgie valvulaire (annexe 1 : BACTS). Le nombre de cas d'endocardites à *M. chimaera* rapporté est nul. Toutefois, le *M. chimaera* n'a pas été systématiquement recherché.

Si on devait appliquer l'incidence de nos voisins aux nombres d'opérations chirurgicales cardiovasculaires pratiqués en Belgique sous CEC, le nombre de cas qui serait ainsi théoriquement rapporté resterait très faible.

⁵ <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02273/index.html?lang=fr>

⁶ <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015>

5 Hypothèses physiopathogéniques : Source d'infection et voies de contamination à *M. chimaera* lors de chirurgie cardiaque sous CEC

5.1. Source d'infection et voie de contamination

Dans les études rétrospectives et les rapports cités plus haut, l'infection des cas rapportés de patient atteint d'endocardite à *M. chimaera*, est associée à une contamination au *M. chimaera* de l'eau contenue dans le réservoir des HCU's utilisés lors des interventions sous CEC de ces patients. Le lien définitif entre les éléments de cette association reste encore à établir.

M. chimaera peut se retrouver naturellement en très faible concentration dans l'eau de ville et si l'eau qui alimente l'HCU n'est pas filtrée une contamination accidentelle du réservoir de cet HCU est possible alors que les conditions de croissance du *M. chimaera* (comme d'autres germes d'ailleurs) sont favorables dans ce réservoir.

Une contamination par transmission aérogène est cependant généralement évoquée (Sax et al., 2015) : L'aérosolisation du *M. chimaera* dans la salle d'opération pourrait entraîner une contamination du site opératoire et/ou du matériel prothétique pendant l'intervention.

Le HCU n'est pas un système fermé. Il n'est donc pas hermétique. Lors d'une contamination de l'eau dans le réservoir du HCU, il a été démontré la présence d'une contamination au niveau de l'air ambiant au voisinage du ventilateur de cet HCU en fonctionnement et même au-delà de l'environnement proche du HCU ce qui ne semble pas être le cas lorsqu'il n'est pas en fonctionnement (Sax et al., 2015 ; Sommerstein et al., 2016).

La raison pour laquelle *M. chimaera* se retrouve dans l'air est peu claire : cela pourrait être lié à la production d'aérosols par le HCU ou via des particules présentes dans les HCU's (poussière, mousse dégradée). Dans les deux scénarios, la propagation dans l'air serait facilitée par l'air soufflé vers l'arrière des HCU's. Les HCU's des trois constructeurs principaux ont une conception de l'outil très différente ; et donc l'incidence de la contamination et de l'aérosolisation pourrait être différente pour chacun d'entre eux.

Les observations faites par Sax en Suisse (Sax et al., 2015) ont permis de confirmer notamment la présence de *M. chimaera* au niveau de l'air ambiant au voisinage du ventilateur d'un HCU contaminé en fonctionnement et de sa dissémination dans l'air ambiant de la salle d'opération si cet HCU est mis en fonctionnement dans cette salle. Des investigations récentes aux Cliniques Universitaires Saint-Luc ont permis de confirmer ces observations. Par ailleurs, des tests réalisés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc font suspecter la présence de *M. chimaera* dans des particules de mousse dégradée d'isolation des HCU's contaminés. Cette contamination concerne également d'autres micro-organismes potentiellement pathogènes comme des germes non-fermentants, *Aspergillus*, etc. (André et al., *unpublished data*).

Au niveau du HCU et du circuit d'oxygénation extracorporelle, des fuites sont possibles lors de la connexion des appareils mais aussi lors de leur déconnexion.

Ces fuites possibles surviennent dans ce cas dans la salle d'opération, mais elles resteraient très limitées et la présence d'une contamination au niveau de l'air ambiant de la salle d'opération s'expliquerait plus par l'aérosolisation du liquide contaminé du réservoir de l'HCU par le ventilateur de cet HCU plutôt que par ces pertes accidentelles lors des connexions de l'HCU avec l'oxygénateur.

D'autres mécanismes de transmission au patient que la transmission aérogène peuvent être évoqués. Ce sont notamment :

- Une contamination manuportée lors des manœuvres de connexion, déconnexion, remplissage des HCU peut également être envisagée. Le germe sur les gants et / ou sur les mains peut être disséminé par l'opérateur sur les surfaces et appareils de la salle d'opération et au champ opératoire.
- Une contamination directe par l'eau contaminée circulante au niveau de l'appareil d'oxygénation extracorporelle n'est pas réaliste compte tenu de l'absence totale d'échange entre ce circuit d'eau et le patient lui-même.
- Une contamination du matériel prothétique lors de sa fabrication a été démontrée dans deux *case reports* d'endocardite à NTM à croissance rapide (Strabelli et al., 2010 ; Vukovic et al., 2013), mais cette source d'infection ne peut être raisonnablement retenue dans les cas décrits d'endocardite tardive à *M. chimaera*.

L'hypothèse d'une transmission aérienne directe en provenance des HCU's reste privilégiée plutôt que d'autres hypothèses de transmission via contact direct ou indirect d'eau contaminée.

5.2. Recontamination des HCU's après décontamination

Dans les hôpitaux qui ont utilisé des HCU depuis de nombreuses années sans prendre de mesures spécifiques, des contaminations chroniques d'un nombre important de ces HCU ont été mises en évidence ; malheureusement après avoir pris les mesures spécifiques préconisées de décontamination, des recontaminations de ces appareils ont été observées.

La présence de biofilms très difficilement éradicables dans les réservoirs de ces HCU's et dans les circuits d'eau externes, peut être à l'origine d'une recontamination interne de l'eau du réservoir de l'HCU.

D'autre part, les HCU's sont souvent des unités mixtes utilisées dans un circuit de régulation de température de la CEC, mais également simultanément dans un circuit de régulation de température de matelas chauffants (lesquels peuvent constituer un réservoir microbien difficilement contrôlable). La présence de zones difficilement accessibles par la décontamination (tuyaux de trop-plein) et éventuellement la contamination de particules en-dehors des circuits d'eau (mousse d'isolation en décomposition) sont encore d'autres éléments qui peuvent contribuer à l'inefficacité de ces protocoles de décontamination.

Des investigations récentes menées aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, ont mis en évidence la présence massive de *M. chimaera* dans les tuyaux de trop-plein des HCU's contaminés. La procédure de décontamination de la firme pour leurs HCU's (LivaNova) s'est avéré inefficace pour les HCU's massivement contaminés et une recontamination rapide a été observée dans tous les cas (André et al., *unpublished data*).

5.3. Contamination croisée

Certains centres qui ont réalisé des tests phylogéniques sur les *M. chimaera* semblent suggérer que certains HCU's sont contaminés par la même souche.

Cela pourrait provenir :

- soit d'une contamination en usine (le fabricant a depuis-lors initié des contrôles de l'eau utilisée lors de la fabrication des HCU's) (Haller et al., 2016) ;
- soit de contaminations par la même source dans les hôpitaux (même eau) ;
- soit encore une contamination croisée entre les HCU's via des « *by-pass* » utilisés lors de l'entretien des HCU's qui pourraient servir de vecteur de *M. chimaera* d'un HCU à l'autre au sein d'un même hôpital.

Des tests réalisés aux Cliniques Universitaires Saint-Luc ont également montré la présence massive de *M. chimaera* dans les tuyaux « *by-pass* » qui ont été couplés avec des HCU's contaminés (André et al., *unpublished data*).

6 Rétrospectives des mesures prises à ce jour par des autorités européennes et américaines

Union Européenne

Dans un document du 27 octobre 2015, l'ECDC recommande :

- de tester la sécurité des HCU's et d'écartier les HCU's contaminés des salles d'opération ;
- d'assurer une maintenance correcte des HCU's en service, notamment en se conformant aux instructions les plus récentes des fabricants de ces appareils ;
- d'en assurer un monitoring correct et les mesures de matériovigilance le cas échéant ;
- d'assurer le contrôle pour NTM des patients ayant subi une chirurgie cardiaque dans les 4 dernières années et qui présentent des signes d'infection.

Dans un document technique (*ECDC Technical Document, 2015*) un protocole d'échantillonnage et de culture de l'eau et de l'air est proposé.

Royaume-Uni

Dans un document de juin 2015 (*Public Health England, 2015*) les autorités sanitaires du Royaume-Uni recommandent de :

- réaliser un contrôle microbiologique des HCU's et de retirer des HCU's contaminés (ou retour au fabricant pour décontamination approfondie) ;
- rédiger une procédure de décontamination selon le protocole testé et approuvé par le fabricant ;
- ne pas reporter la chirurgie mais d'informer le patient du risque et de la nécessité d'un consentement éclairé vis-à-vis de ce risque ;
- effectuer un contrôle microbiologique y compris NTM de tout patient développant une endocardite, une infection du site chirurgical ou une affection systémique suggestive d'infection après chirurgie cardio-thoracique.

Dans un document annexe (*Public Health England, 2015*), une SOP concernant le protocole d'échantillonnage et de culture de l'eau et de l'air est proposé.

Dans un document de la Santé Publique du gouvernement du Royaume-Uni du 30 avril 2015⁷ des études d'analyse de risque sont rapportées être en cours en collaboration avec *Medicines and healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA).

⁷ <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015>

Allemagne

Dans un document (remis à jour le 30/04/2015 et le 10/07/2015)⁸, le *Bundesinstitut für Arzneimittel* (BfArM) recommande des mesures considérées comme provisoires dans l'attente de nouveaux développements épidémiologiques consistant en

- la séparation spatiale des HCU's de la salle d'opération et ;
- exclusion des HCU's contaminés ;
- l'application des protocoles de décontamination du fabricant ;
- le rapport aux autorités des cas de contaminations (HCU's et patients) par les médecins et les firmes et ;
- le contrôle rétrospectif des patients à risque.

Dans un document très récent publié dans Eurosurveillance en avril 2016, est rapportée la première étude rétrospective générale concernant toute l'Allemagne, réalisée d'avril 2015 à février 2016. Cette étude rapporte au cours de cette période où la contamination par *M. chimaera* est systématiquement recherchée 4 nouveaux cas (un cas seulement avait été rapporté avant avril 2015) survenu non seulement après implant cardiaque mais également après chirurgie coronarienne et entraînant non seulement des endocardites à *M. chimaera* mais également d'autres sites (spondylodiscite). Tous les HCU's contaminés concernés provenaient de la même firme (Haller et al., 2016).

Pays-Bas

Dans un document du 12/02/2015⁹ relayé par une lettre adressée aux centres de chirurgie cardiaque des Pays-Bas et par la lettre du 27/01:2015 van *Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie* ; IGZ 12/05/2015, l'*Inspectie voor de Gezondheidszorg* (IGZ) recommande: “

- *het buiten de operatiekamer plaatsen van de gecontamineerde HCU;*
- *het afsluiten van de open verbinding aan de achterzijde van de HCU;*
- *dagelijks verversen van het waterreservoir;*
- *wekelijkse desinfectie van HCU volgens leverancier;*
- *het aansluiten van de slangen met handschoenen;*
- *controle van HCU en lucht;*
- *inventarisatie van HCU ;*
- *controle van patiënten”*

NB: Il a été rapidement mis fin à l'interruption des programmes de chirurgie cardiaque initialement recommandée.

France

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) n'a actuellement pas pris de position officielle concernant la problématique posée par le risque de contamination de patients à *M. chimaera* lors de pose d'un implant cardiaque.

⁸ <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Hypothermiegeraete.html>

⁹ http://www.igz.nl/actueel/nieuws/hartcentra_nemen_maatregelen_om_hartoperaties_veiliger_te_maken.aspx

Suisse

Dans un communiqué de presse du 17/04/2014¹⁰, l'Institut suisse des produits thérapeutiques (swissmedic) fait référence aux études épidémiologiques et aux mesures correctives proposées par l'Hôpital Universitaire de Zurich (USZ) et des fabricants, et recommandent le contrôle des patients à risque.

Etats-Unis

Dans un document du 15 octobre 2015¹¹, la FDA recommande de :

- se référer strictement aux instructions de nettoyage et de désinfection recommandées par le fabricant ;
- n'utiliser qu'une eau stérile ou filtrée au travers d'un filtre $\leq 0.22 \mu\text{m}$;
- diriger la direction de ventilation des HCU's hors du champ opératoire ;
- établir des SOP et un programme de *quality control* concernant le nettoyage, désinfection ; et maintenance des HCU's en conformité avec les instructions des fabricants ;
- tester la sécurité des HCU's et d'écartier les HCU's contaminés des salles d'opération ;
- assurer une maintenance correcte des HCU's en service, notamment en se conformant aux instructions les plus récentes des fabricants de ces appareils ;
- retirer tout HCU présentant des signes suspect d'une croissance microbienne (décoloration, turpitude, etc.) ;
- de réaliser un rapport de matériovigilance au fabricant et d'envisager un contrôle environnemental de l'air et de l'eau, le cas échéant ;
- assurer le contrôle pour NTM des patients suspects d'infection associée au HCU.

Ces recommandations sont relayées le 27 octobre 2015 dans des instructions du *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ¹².

7 Conditions générales et génériques d'utilisation des HCU's lors de la chirurgie cardiaque sous CEC

Avant toute considération, le CSS insiste sur le caractère provisoire des mesures proposées tenant compte de l'évolution actuellement rapide des données épidémiologiques concernant cette problématique qui n'est actuellement pas encore bien établie, notamment sur les voies de contamination potentielle et du mécanisme de transmission du *M. chimaera* au patient au cours d'une intervention chirurgicale à cœur ouvert.

Dans l'état actuel de la question, le CSS propose les mesures préventives suivantes concernant les risques de transmission potentielle du *M. chimaera* au patient ; elles visent trois axes sur lesquels il lui semble opportun d'agir, à savoir :

¹⁰ <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02273/index.html?lang=fr>

¹¹ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm466963.htm>

¹² <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/outbreaks/CDC-Notice-Heater-Cooler-Units-final-clean.pdf>

- la prévention de l'aérolisation du *M. chimaera* dans la salle d'opération. La transmission aérogène du *M. chimaera* semble effectivement jouer un rôle déterminant dans les mécanismes évoqués de transmission au patient au cours d'une intervention chirurgicale cardio-vasculaire ;
- la diminution et la maîtrise de la biocharge en *M. chimaera* au niveau de l'eau des réservoirs des HCU's réputés (contrôlés) négatifs et HCU's nouvellement installés ;
- des mesures générales d'hygiène hospitalières.

7.1. Mesures visant à la prévention de l'aérolisation du *M. chimaera* dans la salle d'opération

Le CSS recommande dans ce cadre :

1. L'isolement du HCU. Idéalement, il conviendrait de le mettre hors de la salle d'opération. Néanmoins pour des raisons de sécurité d'usage, des raisons techniques et d'infrastructure ainsi que pour éviter la contamination de zones communes du quartier opératoire, le HCU doit être isolé dans une salle spécifique assurant une aération suffisante et assurant le bon fonctionnement de l'appareil. Placer le HCU dans une zone commune du quartier opératoire pourrait constituer un risque pour d'autres patients.

S'il n'est pas possible de sortir le HCU de la salle d'opération, de mettre en place les mesures suivantes applicables exclusivement avec des HCU's réputés négatifs ou décontaminés:

- mettre les HCU's le plus loin possible du flux laminaire sécurisant le champ opératoire ;
 - orienter la ventilation de les HCU's à l'opposé du champ opératoire ;
 - séparer l'HCU par une barrière physique (paravent, champ opératoire, etc.) de la zone opératoire avant toute mise en activité du HCU.
2. De porter une attention particulière sur les manœuvres de connexion du HCU au dispositif de CEC. Les connexions se font dans la salle d'opération une fois que le patient est rentré dans la salle d'opération et avant que la chirurgie ne commence. La déconnexion se fait quand l'intervention se termine. Ces manœuvres doivent rester sous contrôle des opérateurs en salle d'opération. Aussi elles ne peuvent donc pas être envisagées en dehors de la salle d'opération. Elles pourraient cependant être impliquées dans le mode de transmission des germes au patient, bien que les fuites à ce niveau sont faibles et ne devraient pas être suffisantes pour constituer un risque d'aérolisation susceptible de transmettre une infection au patient. A considérer dans ce cadre : des systèmes de sécurité tels que les *Hansen coupling kits, angled or straight* ou de vannes anti retour.

Concernant les HCU's réputés contaminés :

Suite aux contrôles microbiologiques des HCU's pour *M. chimaera*, des contaminations chroniques et massives de HCU's ont été mises en évidence dans les hôpitaux qui ont utilisé ces machines depuis de nombreuses années sans prendre de mesures spécifiques pour prévenir la colonisation de ces HCU's.

Les mesures qui préviennent la colonisation des HCU's par *M. chimaera* (utilisation d'eau filtrée et décontaminations régulières avec des désinfectants spécifiques, etc.) ne semblent pas suffisantes pour solutionner ces contaminations chroniques et massives de HCU's. La présence de biofilms dans les réservoirs de ces HCU's, dans les circuits d'eau et dans les matelas chauffants qui leur sont connectés, la présence de zones difficilement accessibles par la décontamination (tuyaux de trop-plein) et éventuellement la contamination de particules en-dehors des circuits d'eau (mousse d'isolation en décomposition) sont autant d'éléments qui expliquent l'inefficacité constatée par certains centres de ces protocoles de décontamination et qui est à l'origine de la solution proposée par certains fabricants (Sorin/LivaNova) de réaliser des « entretiens extensifs » des machines contaminées dans leurs usines.

Aussi, concernant les HCU's réputés contaminés, le CSS recommande :

- L'élaboration d'un plan de contrôle et de décontamination. Si la procédure de décontamination s'avère inefficace, ces HCU's sont définitivement écartés du quartier opératoire et/ou renvoyés au fabricant pour une procédure de décontamination approfondie validée par ce dernier ; tout HCU ainsi décontaminé doit être contrôlé sur le plan microbiologique lors de sa remise en service.
Cet écartement concerne le HCU lui-même et tout le circuit de tubage concerné.
- Tout HCU réputé contaminé doit être notifié au service de matériovigilance conformément à la procédure décrite sur le site de l'AFMPS¹³.
- L'usage exceptionnel de ces HCU's réputés contaminés pour des raisons opérationnelles (interventions cardio-vasculaires indispensables ou en circonstances d'urgence, etc.) peut être envisagé selon un programme approuvé par chaque hôpital et ce, pendant une période limitée jusqu'à la mise en place des mesures plus définitives. Ils ne peuvent dans ce cas être mis en fonctionnement dans la salle d'opération même mais doit obligatoirement être placé dans un local annexe et feront l'objet de mesures spécifiques strictes (désinfection spécifique, orientation du flux, procédures de manipulation, *informed consent* du patient, etc.).
- Ces HCU's contrôlés positif peuvent éventuellement être utilisés à un autre usage, notamment couplés à un matelas chauffant, en dehors des salles d'opération et USI. Dans ce cas, ils doivent être dûment identifiés.

7.2. Mesures visant à la diminution et la maîtrise de la biocharge en *M. chimaera*

Les mesures suivantes sont recommandées dans ce cadre :

¹³ http://www.fagg-afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux/materiovigilance

- remplir le réservoir des HCU's avec une eau de ville filtrée par un filtre à 0,22 µm. Le remplissage par une eau stérile n'a pas beaucoup de sens pour les HCU's actuellement en service en Belgique (SORIN/LIVANOVA & MAQUET) d'autant que le système des réservoirs de ces HCU's n'est pas fermé. De plus, l'eau stérile désionisée ou celle obtenue par osmose inversée est corrosive pour les composants métalliques de ce matériel. L'usage d'eau stérilisée pourrait être envisagée pour un choix de design à système fermé. Il est préconisé pour le nouveau design des HCU's à système fermé proposé par un fabricant (TERUMO).
- rincer et renouveler périodiquement l'eau du réservoir des HCU's et des tubages, au minimum selon les recommandations du fabricant, avec cette eau filtrée ainsi que de renouveler le filtre à 0,22 µm.

Périodicité : Les fabricants concernés recommandent dans leur protocole de décontamination et de maintenance de renouveler périodiquement l'eau du réservoir des HCU's et des tubages toutes les semaines ou toutes les deux semaines (annexes 2 et 3).

- ne plus connecter les matelas chauffants (hormis les matelas chauffants à usage unique) avec les HCU's couplés en chirurgie cardiaque avec les appareils d'oxygénation extra-corporelle. Cette recommandation est également pertinente pour les ECMOs des soins intensifs.

Les matelas chauffants sont très problématiques : ils contiennent beaucoup d'eau, de recoins et donc sont difficiles à désinfecter. Ils peuvent ainsi constituer un réservoir et une source non négligeable de *M. chimaera*, source difficile à maîtriser et constituer dès lors une source non négligeable de recontamination.

L'utilisation des matelas chauffant électriques et des matelas *disposables* lorsque le patient doit être refroidi peut être une autre alternative.

- assurer une maintenance et désinfection des HCU's strictement en conformité au protocole de maintenance et de désinfection validé qui doit être proposé par la firme fabriquant ce matériel et spécifique à ces appareils et à leurs accessoires et consommables. Cette maintenance et désinfection peut aussi bien être assurée par un protocole alternatif validé par l'hôpital qui utilise ces HCU's.

A l'heure actuelle, chaque fabricant de HCU en Belgique propose un schéma qui lui est propre pour la désinfection et la prévention d'une contamination de ses appareils. Au vu du fait que les produits repris dans ces schémas sont toxiques à des degrés divers lorsqu'ils pénètrent dans la circulation sanguine, ces protocoles ont été testés par les sociétés concernées avec les consommables fabriqués par elles-mêmes. Cela permet de garantir un fonctionnement sûr pour autant que les consommables utilisés soient ceux du même fabricant, tandis que si, pour des motifs médicaux ou autres,

l'utilisation de consommables d'un autre fabricant est souhaitée, aucune telle garantie ne peut être apportée. Il semble dès lors opportun que tout fabricant de consommables indique quels protocoles peuvent être utilisés en toute sécurité avec ses produits (annexe 4).

Une synthèse de ces protocoles concernant les deux principaux fabricants de HCU's actuellement actifs en Belgique (Sorin/LivaNova & Maquet) se trouvent dans les tableaux en annexe du présent document¹⁴.

Cependant, à l'instar des autorités compétentes Suisses, le CSS recommande que l'autorité compétente belge obtienne de chacun des fabricants de HCU's en Belgique un document exhaustif spécifique sur les protocoles de désinfection et maintenance de leurs appareils et des documents permettant de garantir la qualité et sécurité des produits utilisés dans ces protocoles (efficacité, toxicité, etc)¹⁵.

7.3. Mesures générales d'hygiène hospitalière

Le CSS recommande aussi que soient mises en place :

- La rédaction d'une SOP et d'une procédure d'assurance qualité concernant l'usage, la maintenance et le contrôle des HCU ainsi qu'un rappel des bonnes pratiques en matière d'hygiène hospitalière au bloc opératoire au sein de l'hôpital ;

Cette procédure doit être validée par le comité d'hygiène hospitalière de l'hôpital et le chef de service responsable du Service de Chirurgie cardio-vasculaire.

- L'adaptation des mesures à prendre concernant la sécurité de l'usage des HCU's en salle d'opération en fonction de l'évolution de la littérature médicales ainsi que des données communiquées par les autorités nationales et européennes.
 - a. Les mesures à prendre concernant la sécurité de l'usage des HCU's en salle d'opération seront adaptées en fonction.

7.4. Prise de l'eau directement à la distribution générale d'eau chaude

¹⁴ un troisième fabricant (Terumo) qui a été actif dans le passé en Belgique ne semble plus encore avoir actuellement d'HCU de sa fabrication utilisé dans notre pays. Le groupe a développé un HCU d'une nouvelle conception, notamment avec une alimentation par eau stérilisée, une étanchéité du réservoir, une orientation vers le bas des flux d'air, un programme de décontamination intégré, etc.

¹⁵ L'AFMPS attire l'attention sur le fait que l'autorisation de marquage CE (qui correspond à l'autorisation de mise sur le marché) est octroyée par un organisme notifié qui, dans ce contexte, assure l'évaluation des documents du dossier technique. La certification de cet organisme et le suivi de la certification sont assurés par l'autorité compétente (dans ce cas BfArM – autorité allemande). Conformément à la DIR 93/42/CEE relatif aux dispositifs médicaux ces informations sont confidentielles.

Le *Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie* a proposé comme alternative provisoire de prendre l'eau chaude directement dans le mur afin de limiter les contamination avec le *M. chimaera*.

Cependant cette méthode présente des inconvénients majeurs :

- Utilisation d'un grand volume d'eau ;
- Contrôle de la pression difficile ;
- Contrôle du thermostat difficile : aucun système de secours possible en cas de défaut sur le réseau de distribution ;
- Absence d'alternative pour d'autres appareils comme ECMO.

Cette alternative n'est pas sans danger pour le patient puisque la pression et le thermostat ne peuvent être contrôlés. De plus, même si l'eau est filtrée, le problème des *M. chimaera* peut être réduit mais ce n'est pas le cas d'autres germes, tels que *Légionella* et *Pseudomonas*.

8 Surveillance et contrôle des HCU's utilisés lors de CEC

- La surveillance et les contrôles de tous les HCU's utilisés lors de chirurgie cardiaque sous CEC doivent être réalisés périodiquement en conformité avec le protocole de maintenance et de désinfection validé proposé par la firme fabricant ce matériel ;

Périodicité : Les fabricants concernés recommandent dans leurs protocoles de décontamination et de maintenance de faire ces contrôles tous les mois (Sorin- LivaNova ; Maquet).

Cette surveillance et contrôle peut aussi bien être assurée dans un protocole alternatif validé par l'hôpital qui utilise ces HCUs. La périodicité de ces contrôles est alors précisé dans ce protocole.

- Les contrôles microbiologiques de la qualité de l'eau sont réalisés selon un protocole défini permettant d'obtenir des résultats comparables standardisés. D'autres contrôles microbiologiques (aérobie, anaérobies, fungi, etc.) pourraient également être envisagés en concertation avec les responsables de l'hygiène hospitalière de l'établissement.

Protocole standardisé des contrôles microbiologiques des HCU's

Un protocole standardisé belge de décontamination utilisé aux Cliniques Universitaires Saint-Luc pour la mise en culture est repris ci-dessous (courrier de l'ISP, février 2016). Celui-ci est une adaptation du protocole de décontamination utilisé pour les échantillons cliniques ; la principale différence consiste en une prolongation du temps de décontamination en raison de la présence dans ces échantillons d'une flore bactérienne très importante.

- Prendre un échantillon d'eau de **2,5** ml ;
- Ajouter **2,5** ml de NALC¹⁶-NaOH au prélèvement (dilution **1/1**) ;
- Vortexer **20** secondes en vérifiant que la solution atteigne toute la surface interne du tube Falcon® et du capuchon ;
- Laisser agir **45** min (*3 x la durée utilisée pour les prélèvements cliniques*) à température ambiante ;
- Ajouter délicatement **45** ml de tampon phosphate pH 6.8 jusqu'à la graduation 50 ml ;
- Mélanger en retournant 3-4 fois le tube ;
- Centrifuger **20** minutes à **3.000 g** ;
- Décantier le surnageant ;
- Désinfecter la partie supérieur-externe du tube ;
- Re-suspendre le culot avec **1-2** ml de tampon ;
- Inoculer vos milieux de culture spécifique pour les mycobactéries
- Incuber les milieux de cultures pendant 6 semaines .

En cas d'une culture positive, celle-ci devrait être envoyée au Centre national de référence de l'ISP afin de réaliser l'analyse d'identification précise (notamment l'identification éventuelle de *M. chimaera*).

¹⁶ N-Acetyl-L-Cysteine

9 Suivis des patients à risques

Il s'agit de recommandations pour la recherche de *M. chimaera* chez les patients présentant une suspicion d'infection endo-vasculaire après chirurgie cardiaque.

9.1. Définition d'un cas suspect (2 critères nécessaires)

- Le patient doit avoir bénéficié d'une intervention de chirurgie cardio-vasculaire nécessitant un *bypass* circulatoire par le passé (jusque 4 ans) ;
- Le patient doit présenter des signes cliniques, biologiques ou radiologiques compatibles avec une infection profonde, notamment :
 - endocardite sur prothèse valvulaire ;
 - infection de prothèse vasculaire ;
 - infection du site de sternotomie ;
 - médiastinite ;
 - infection disséminée.

9.2. Définition d'un cas à risque

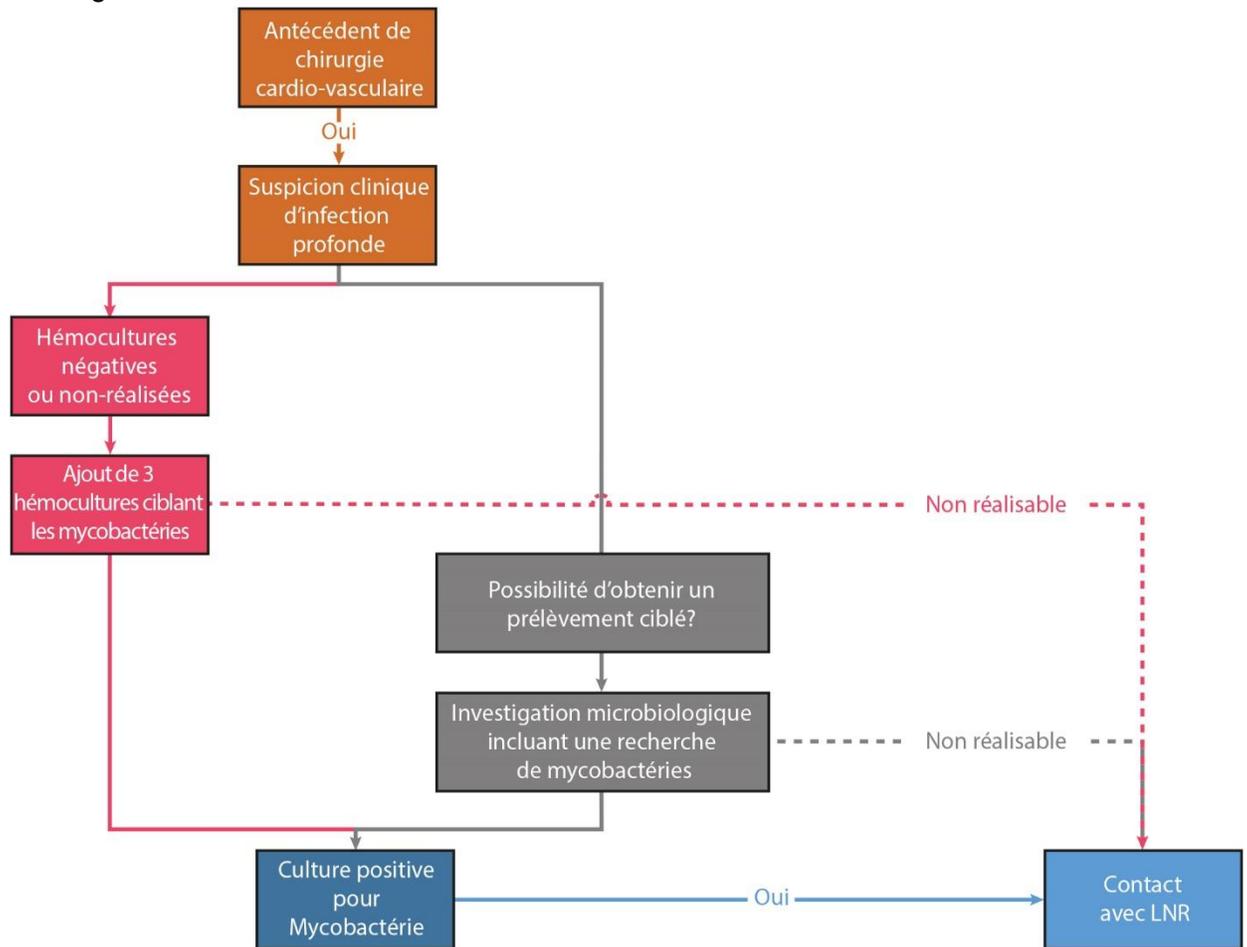
- Le patient doit avoir bénéficié d'une intervention de chirurgie cardio-vasculaire nécessitant un *bypass* circulatoire par le passé réalisée avec un HCU réputé contaminé à *posteriori*.
- Une recherche de suspicion d'endocardite (examen clinique, échographie, etc.) et de suspicion d'infection systémique par des investigations sanguines (vitesse de sédimentation, CRP, leucocytose, etc.) doit être réalisée. En cas de suspicion confirmée (1 critère suffisant), le patient est à considérer comme cas suspect.

9.3. Investigations bactériologiques à réaliser chez tout cas suspect

- Une **investigation bactériologique conventionnelle** doit être réalisée simultanément avec la recherche de NTM. Dans les cas où cette investigation a été réalisée précédemment, celle-ci doit être négative ou non-contributive. Cette investigation inclut au minimum 3 flacons d'hémoculture (aérobie, anaérobie) incubés pendant une période de 21 jours.
- La réalisation de **3 hémocultures ciblant les mycobactéries** est recommandée. A titre indicatif, les flacons d'hémoculture BD MycoF/Lytic (BD) et BacT/ALERT MB sont adaptés pour la recherche de mycobactéries à partir de prélèvements sanguins et peuvent être adaptés sur la majorité des automates disponibles dans les laboratoires en Belgique. Les laboratoires ne disposant pas de ces milieux de culture sont invités à se mettre en contact avec le Laboratoire National de Référence de l'ISP pour discuter au cas par cas des possibilités techniques.

- **Si un prélèvement ciblé est réalisé, ou si la prothèse infectée est ôtée**, le bilan microbiologique doit comprendre une investigation bactériologique classique et une recherche spécifique de mycobactéries. Cette investigation doit comprendre au minimum un examen direct et une culture en milieu liquide ou en milieu solide. L'incubation se fera pendant 42 jours à 35-37 °C. Il n'existe pas de méthode moléculaire commerciale assez sensible pour la détection de mycobactéries par *polymérase chain reaction* (PCR). Certains laboratoires en Belgique ont développé des techniques pouvant contribuer au diagnostic en complément aux méthodes pré-citées. Les laboratoires sont invités à se mettre en contact avec le Laboratoire National de Référence de l'ISP pour discuter au cas par cas des possibilités techniques.
- **Si une culture revient positive pour une mycobactérie**, l'identification définitive de *M. chimaera* doit se faire sur base du séquençage d'au moins deux régions cibles de l'ADN de la bactérie, notamment ITS, 16S RNA, *rpoB* et *hsp65*. L'identification par d'autres méthodes (kits commerciaux ou MALDI-TOF MS) peuvent être réalisés en parallèle, mais doivent être confirmées par séquençage. Les laboratoires ne disposant pas de ces techniques sont invités à se mettre en contact avec le Laboratoire National de Référence de l'ISP pour discuter au cas par cas des possibilités techniques.
- **Si un cas d'infection profonde à *M. chimaera* est confirmé**, il doit d'une part être notifié au service de matériovigilance conformément à la procédure décrite sur le site de l'AFMPS et d'autre part, le laboratoire est invité à prendre directement contact avec le Laboratoire National de Référence de l'ISP. Celui-ci s'assurera que l'ensemble des investigations nécessaires ont été réalisées et prendra contact nécessaires avec l'ECDC.

9.4. Algorithme



10 Surveillance environnementale

10.1 Surveillance et contrôle des HCU's

Cf. point 8.

10.2. Contrôles microbiologiques environnementaux de l'air

Sax et collaborateurs (2015) ont montré que lors d'une contamination d'un HCU, la présence d'une contamination au niveau de l'air ambiant existe seulement au voisinage du ventilateur de cet HCU en fonctionnement, ce qui ne semble pas être le cas lorsqu'il n'est pas en fonctionnement. Des investigations récentes menées aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, ont permis de confirmer les observations faites par Sax en Suisse (Sax et al., 2015).

US FDA¹⁷ recommande de retirer tout HCU présentant des signes suspect d'une croissance microbienne (décoloration, turpitude, etc.) et d'envisager un contrôle environnemental de l'air et de l'eau le cas échéant.

Scientifiquement parlant, il n'existe aucune preuve de l'utilité de réaliser des contrôles bactériologiques environnementaux en salle d'opération (Isenberg, 2004). En effet, ceux-ci peuvent conduire à une interprétation trompeuse en raison notamment d'un manque de standardisation de l'échantillonnage et de l'absence de norme lors de l'analyse des résultats. La charge microbienne de l'environnement hospitalier est inversement proportionnelle à l'efficacité des pratiques de nettoyage et de désinfection appliquées. Le risque de transmission peut donc être réduit en implémentant les bonnes pratiques d'hygiène.

10.3. Contrôles microbiologiques environnementaux des surfaces

Réaliser des contrôles bactériologiques de surface n'a de sens que pour exclure une contamination infectieuse d'origine environnementale. Les indications suivantes de tels contrôles sont retenues :

- en cas d'épidémie justifiant une recherche de source et un suivi de l'effet des mesures. La décision de prises d'échantillons se fera toujours en concertation avec l'équipe d'hygiène hospitalière ;
- pour des raisons pédagogiques, afin d'attirer l'attention du personnel sur l'importance d'un environnement propre et sain et sur l'effet obtenu après nettoyage ou désinfection.

11 Autres considérations

11.1. Éléments d'appréciation du coût des mesures

Coût/risque :

- Si on devait appliquer l'incidence rapportées dans d'autres pays (Suisse, Royaume-Uni) aux nombres d'opérations chirurgicales cardiovasculaires pratiqués en Belgique sous CEC, le nombre de cas qui serait ainsi théoriquement rapporté resterait très faible (cf. 2.3 Evaluation du niveau de risque endocardite à *M. chimaera* et annexe 1). Ces endocardites semblent cependant avoir des conséquences particulièrement graves pour les patients contaminés.

Manque d'analyse réelle de risques (association d'endocardites à *M. chimaera* avec contamination HCU sans certitude sur le mode de transmission, etc.) → mesures provisoires dans l'attente d'études épidémiologiques probantes.

¹⁷ <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm466963.htm>

- Le surcoût des mesures proposées à prendre pour prévenir ce risque et à supporter par les hôpitaux concernés est très élevé, notamment en personnel complémentaire nécessaire pour les mettre en œuvre. De l'analyse des procédures d'entretien et de décontamination des HCU's mis en œuvre en Belgique (cf. annexe 2 et annexe 3), l'approche des coûts en personnel peut être évaluée à près de 9 h/mois par HCU mis en œuvre, soit de l'ordre de 1 ETP d'un personnel spécialisé (infirmier perfusionniste) pour la plupart des centres spécialisés.

Le coût du reconditionnement d'un HCU réputé contaminé par la firme Sorin/LivaNova est de l'ordre de 5.000 € par HCU. En cas de décontamination impossible, il faudrait envisager le coût d'achat d'un nouveau dispositif.

A partir de ce coût unitaire de reconditionnement (5.000 €) et des enseignements parcellaires de l'enquête de l'AFMPS (44 HCU's utilisés en chirurgie cardiaque en Belgique dont 60 % pourraient être considérés comme infectés), une approche de la charge pour la Santé Publique pour reconditionner tous les HCU's réputés contaminés pourrait être évaluée avec un ordre de grandeur de 150.000 €.

11.2. Autres appareils médicaux potentiellement concernés
ECMO, etc.

11.3. Autres pathogènes potentiellement concernés
Legionella, Pseudomonas

V REFERENCES

- Achermann Y, Rossle M, Hoffmann M, Deggim V, Kuster S, Zimmermann DR, et al. Prosthetic valve endocarditis and bloodstream infection due to *Mycobacterium chimaera*. J Clin Microbiol 2013;51(6):1769-73.
- AFMPS – Agence fédérale des médicaments et produits de santé. Chirurgie cardiaque: risque de contamination avec *Mycobacterium chimaera*; 2014.
- Altmann G, Horowitz A, Kaplinsky N, Frankl O. Prosthetic valve endocarditis due to *Mycobacterium chelonae*. J Clin Microbiol. 1975;1(6):531-3.
- Beckmann A, Funkat AK, Lewandowski J, Frie M, Ernst M, Hekmat K et al. Cardiac Surgery in Germany during 2014: a Report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2015; 63: 258-269.
- Bfarm – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Möglicher Zusammenhang zwischen Hypothermiegeräten und Infektionsrisiko mit Mykobakterien bei der Herzchirurgie; 2015. Internet:.
- (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Medizinprodukte/DE/Hypothermiegeraete.html>)
- Bills ND, Hinrichs SH, Aden TA, Wickert RS, Iwen PC. Molecular identification of *Mycobacterium chimaera* as a cause of infection in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. Diagn Microbiol Infect Dis. 2009;63(3):292-5.
- CDC – Center for Disease Control and Prevention. Non-tuberculous *Mycobacterium* (NTM) Infections and Heater-Cooler Devices Interim Practical Guidance; 2015. Internet: <http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/outbreaks/CDC-Notice-Heater-Cooler-Units-final-clean.pdf>
- Cohen-Bacrie S, David M, Stremmer N, Dubus JC, Rolain JM, Drancourt M. *Mycobacterium chimaera* pulmonary infection complicating cystic fibrosis: a case report. J Med Case Rep 2011;5:473.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. NTM infections and heater-cooler devices Interim Practical Guidance; 2015. Internet:
- (<http://www.cdc.gov/HAI/pdfs/outbreaks/CDC-Notice-Heater-Cooler-Units-final-clean.pdf>)
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. ECDC Technical Document : EU Protocol for Case Detection and Environmental testing of *M. chimaera*; 2015.
- ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive cardiovascular infection by *Mycobacterium chimaera*; 2016. Internet:
- http://ecdc.europa.eu/en/press/news/_layouts/forms/News_DispForm.aspx?List=8db7286c-fe2d-476c-9133-18ff4cb1b568&ID=1209
- FDA - U.S. Food and Drug Administration. NTM Infections associated with Heater-Cooler Devices: FDA Safety Communication; 2015. Internet:
- (<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm466963.htm>)
- Geraci JE, Anderson M, Karlson AG. Endocarditis due to a rapidly growing chromogenic *Mycobacterium*. Mayo Clin Proc. 1968;43(2):124-33.
- Haller S, Höller C, Jacobshagen A , Hamouda O , Abu Sin M , Monnet DL et al. Contamination during production of heater-cooler units by *mycobacterium chimaera*

potential cause for invasive cardiovascular infections: results of an outbreak investigation in germany, april 2015 to february 2016. Eurosurveillance 2016;21(17).

- IGZ – Inspectie voor de Gezondheidszorg. Hartcentra nemen maatregelen om hartoperaties veiliger te maken: 2015. Internet:
- http://www.igz.nl/actueel/nieuws/hartcentra_nemen_maatregelen_om_hartoperaties_veiliger_te_maken.aspx
- ISP- Institut de santé publique – ISP - Mycobacterium chimaera RAPID RISK ASSESSMENT. 2015.
- Isenberg HD. Clinical Microbiology Procedures Handbook. 2nd ed: ASM Press; 2004.
- Kohler P, Kuster SP, Bloemberg G, Schulthess B, Frank M, Tanner FC, et al. Healthcare-associated prosthetic heart valve, aortic vascular graft, and disseminated Mycobacterium chimaera infections subsequent to open heart surgery. Eur Heart J 2015;36(40):2745-53.
- Kuritsky JN, Bullen MG, Broome CV, Silcox VA, Good RC, Wallace RJ, Jr. Sternal wound infections and endocarditis due to organisms of the Mycobacterium fortuitum complex. Ann Intern Med 1983;98(6):938-9.
- Levy C, Curtin JA, Watkins A, Marsh B, Garcia J, Mispireta L. Mycobacterium chelonae infection of porcine heart valves. N Engl J Med. 1977;297(12):667-8.
- Lohr DC, Goeken JA, Doty DB, Donta ST. Mycobacterium gordonae infection of a prosthetic aortic valve. JAMA. 1978;239(15):1528-30.
- Lombardo JA, O'Rourke MF, Shanahan MX, Harkness JL. Endocarditis due to an atypical mycobacterium following porcine heart valve replacement. Aust N Z J Med. 1980;10(4):432-4.
- Nagpal A, Wentink JE, Berbari EF, Aronhalt KC, Wright AJ, Krageschmidt DA, et al. A cluster of Mycobacterium wolinskyi surgical site infections at an academic medical center. Infect Control Hosp Epidemiol 2014;35(9):1169-75.
- Narasimhan SL, Austin TW. Prosthetic valve endocarditis due to Mycobacterium fortuitum. Can Med Assoc J. 1978;119(2):154-5.
- NVT - Nederlandse Vereniging voor Thoraxchirurgie: brief aan de afdelingshoofden en maatschapsvoorzitters van de afdelingen Cardiothoracale Chirurgie in Nederlandse hartcentra, ref: 15-014; 2015.
- PHE - Public Health England. Mycobacterial infections associated with Heater Cooler Units used in cardiothoracic surgery: Advice for providers of cardiothoracic surgery version 1.0; 2015. Internet: <https://www.gov.uk/government/news/mycobacterial-infections-associated-with-cardiopulmonary-bypass-surgery>
- PHE - Public Health England. Investigation of Mycobacterium chimaera infection associated with cardiopulmonary bypass. HPR 2015;9(15). Internet: <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015>
- PHE - Public Health England. Protocol for environmental Sampling, Processing & Culturing of Water and Air Samples for the isolation of Slow-Growing Mycobacteria SOP National Mycobacterium Reference Laboratory; 2015. Internet: <https://www.gov.uk/government/publications/health-protection-report-volume-9-2015>
- PHE - Public Health England. Mycobacterial Infections associated with HCUs Used in Cardiothoracic Surgery; 2015.

- PHE – Public Health England. Protocol for Environmental Sampling and Culturing of Water and Air Samples for the isolation of Slow-Growing Mycobacteria; 2015.
- PHE - Public Health England ; Infections Associated with Heater Cooler Units Used in Cardiopulmonary Bypass and ECMO 2015.
- Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW, Selle JG, Masters TN, O'Bar PR, et al. Mycobacterium fortuitum epidemics after open-heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1978;75(1):91-6.
- Sax H, Bloemberg G, Hasse B, Sommerstein R, Kohler P, Achermann Y, et al. Prolonged Outbreak of Mycobacterium chimaera Infection After Open-Chest Heart Surgery. Clin Infect Dis 2015;61(1):67-75.
- Sharma S, Tleyjeh IM, Espinosa RE, Costello BA, Baddour LM. Pacemaker infection due to Mycobacterium fortuitum. Scand J Infect Dis. 2005;37(1):66-7.
- Sommerstein R, Ruegg C, Kohler P, Bloemberg G, Kuster SP, Sax H. Transmission of Mycobacterium chimaera from Heater-Cooler Units during Cardiac Surgery despite an Ultraclean Air Ventilation System. Emerg Infect Dis. 2016;22(6).
- SRLF - Société de Réanimation de Langue Française. Infection généralisée à Mycobacterium chimaera. 2015. Internet : <http://srlf.cyim.com/actualites/reanimation/infection-generalisee-a-mycobacterium-chimaera.r.phtml>.
- Strabelli TM, Siciliano RF, Castelli JB, Demarchi LM, Leao SC, Viana-Niero C, et al. Mycobacterium chelonae valve endocarditis resulting from contaminated biological prostheses. J Infect 2010;60(6):467-73.
- Swissmedic. Swissmedic : Chirurgie cardiaques : des mesures pour renforcer la sécurité des patients ; 2014. Internet : <https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/02273/index.html?lang=fr>
- Torres-Duque CA, Diaz C, Vargas L, Serpa EM, Mosquera W, Garzon MC, et al. Disseminated mycobacteriosis affecting a prosthetic aortic valve: first case of Mycobacterium peregrinum type III reported in Colombia. Biomedica. 2010;30(3):332-7.
- Tortoli E, Rindi L, Garcia MJ, Chiaradonna P, Dei R, Garzelli C, et al. Proposal to elevate the genetic variant MAC-A, included in the Mycobacterium avium complex, to species rank as Mycobacterium chimaera sp. nov. Int J Syst Evol Microbiol 2004;54(Pt 4):1277-85.
- Tsai WC, Hsieh HC, Su HM, Lu PL, Lin TH, Sheu SH, et al. Mycobacterium abscessus endocarditis: a case report and literature review. Kaohsiung J Med Sci. 2008;24(9):481-6.
- van Ingen J, Hoefsloot W, Buijtel PC, Tortoli E, Supply P, Dekhuijzen PN, et al. Characterization of a novel variant of Mycobacterium chimaera. J Med Microbiol 2012;61(Pt 9):1234-9.
- Viscidi R, Geller A, Caplan W, Natsios GA, Gleckman RA. Prosthetic valve endocarditis caused by Mycobacterium chelonae: case report and literature review. Heart Lung. 1982;11(6):555-9.
- Vukovic D, Parezanovic V, Savic B, Dakic I, Laban-Nestorovic S, Ilic S, et al. Mycobacterium fortuitum endocarditis associated with cardiac surgery, Serbia. Emerg Infect Dis 2013;19(3):517-9.
- Williamson JC, Miano TA, Morgan MR, Palavecino EL. Fatal Mycobacterium abscessus endocarditis misidentified as Corynebacterium spp. Scand J Infect Dis. 2010;42(3):222-4.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site Internet du CSS (page : [composition et fonctionnement](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Alain VANDERKELEN** et le secrétariat scientifique a été assuré par Muriel Baltes.

ANDRE Emmanuel	Microbiologie médicale, expertise en Mycobacterium	UCL
ASTARCI Parla	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique	UCL
BLAFFART Francine	Perfusionniste	CHU Liège
BOELENS Jerina	Microbiologie médicale, prévention des infections	UZGent
DE SOMER Filip	Perfusionniste, circulation extracorporelle	UZGent
HERIJGERS Paul	Chirurgie cardiaque, chirurgie valves et endocardites	KU Leuven
JANSENS Hilde	Hygiène hospitalière, microbiologie médicale	UZA
JASHARI Ramadan	Chirurgie cardiaque	Cliniques St Jean
LEGIEST Barbara	<i>Outbreak Support Team</i>	ISP
MATHYS Vanessa	Tuberculose, mycobactéries	ISP
MEYNS Bart	Chirurgie cardiaque	KU Leuven
MUTSERS Jacques	Hygiène hospitalière	CHU Liège
SAEGEMAN Veroniek	Médecine, biologie clinique, hygiène hospitalière	UZLeuven
SCHUERMANS Annette	Hygiène hospitalière	UZLeuven
VANDERKELEN Alain	Chirurgie	HMRA

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

LAMBOT Damien	DG POST/Vigilance/Matériovigilance	AFMPS
DRIESMANS Christophe	DG POST/Vigilance/Matériovigilance	AFMPS

Les firmes suivantes ont été entendues:

Hendrieckx Brigitte	Terumo
Platzer Helmut	Terumo
Blyau Patrick	Maquet
Dupoux Thierry	LivaNova
Blancquaert Philippe	LivaNova

VII ANNEXES

Annexe 1

DATABASE - Cardiac Surgery in Numbers (BACTS) (<https://www.bacts.org/index.php?art=45>)

Last modified on Wed 03 Sep 2014

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Reporting Center	27	28	29	29	29	28	28	28	28	28	28
Cardiac Operations	11437	12773	13635	13694	12920	12876	12918	12356	12443	12594	12343
Isolated CABG	7008	7661	7785	7422	6654	6369	6209	5759	5660	5630	5596
Off-pump	1575	2062	2424	2423	2142	1992	1774	1598	1569	1244	1152
On-pump	5433	5599	5361	4999	4512	4377	4435	4161	4091	4386	4444
Valve only	1664	1920	2108	2221	2110	2118	2273	2388	2489	2509	2692
CABG / Valve	859	1074	1292	1338	1315	1325	1417	1267	1436	1335	1310
Number of major cardiac operations - age distribution											
0-1	433	503	464	505	520	558	573	598	586	541	489
2-15	238	279	270	283	253	254	264	276	218	245	227
16-29	106	127	149	149	127	138	122	124	178	127	130
30-39	197	190	211	205	198	188	184	169	223	211	189
40-49	664	735	723	695	653	675	645	666	613	611	652
50-59	1769	2042	2137	2084	1988	2025	1943	1726	1719	1789	1715
60-69	337	3456	3758	3533	3455	3285	3339	3176	3152	3171	3194
70-79	3954	4613	4898	5156	4577	4523	4515	4323	4264	4383	4118
80-89	679	807	1012	1059	1079	1215	1320	1285	1465	1512	1590
>-90	20	21	13	25	70	15	13	13	25	25	39

Annexe 2 : Cleaning & decontamination 3T HCU (Sorin- LivaNova procedure)

PERMANENT		
AFTER USE	<p>SURFACE CLEANING</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Aqueous alcohol (70% ethanol / 30% water) <p>SURFACE DISINFECTING</p> <p>Next disinfectants can be used :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tosylchloramide-natrium (chloramine-T) ○ Alcohol (70% ethanol/ 30% isopropanol) ○ BURATON 10F ou rapid®, CIDEX OPA®, MICROBAC Forte®, PARASAFE®, PURSEPT® 	5 min
Every 1 week	Replacement of the tank water by filtered tap water added with 150ml 3% H ₂ O ₂ (50ml H ₂ O ₂ must be added every 5 days)	20 Min
Every 2 weeks	<p>CLEANING PROCEDURE : Cleaning & decontamination of the entire system (HCU, tubes and connectors)</p> <p>Cleaning & disinfecting agent:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3% end concentration Peracetic acid (Puristeril 340®) - 1.054% end concentration hypochlorite sodium (CLOROX regular bleach®) <p>Cleaning of the air filters</p>	200 Min
Every month	Microbiological monitoring of the water quality_including aerobe, non aerobe, fungi and mycobacterie	10 Min
Every 12 months	Replacement of the tubing and connectors	
HCU mycobacterium +	HCU Reconditioning by authorized service	

Annexe 3 : Cleaning & decontamination HCU 20, HCU 35 & HCU 40 (Maquet) procedure)

PERMANENT	Permanent UV-light at 254 nm (for UCU 20 & HCU 40)	
Na elk gebruik	<p>REINIGING VAN DE OPPERVLAKKEN</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Watterige alcoholoplossing (70% ethanol / 30% water) <p>DESINFECTIE VAN DE OPPERVLAKKEN</p> <p>Volgende desinfectiemiddelen kunnen gebruikt worden :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Tosylchloramide-natrium (chloramine-T) ○ Alcohol (70% ethanol/ 30% isopropanol) ○ BURATON 10F ou rapid®, CIDEX OPA®, MICROBAC Forte®, PARASAFE®, PURSEPT® 	5 min
Om de 2 weken	Water wisselen	20 Min
Maandelijks	<p>CLEANING PROCEDURE** : Reiniging en desinfectie van het Systeem (HCU, slangen en connectors)</p> <p>Cleaning & disinfecting agent: Tosylchloramide sodium / Chloramine-T (CLORINA®)</p> <p>Microbiological monitoring of the water quality</p> <p>LuchtfILTER reinigen</p>	210 Min
Om de 3 maanden	Ontkalking procedure	10 Min
Om de 12 maanden	Inspectie en onderhoud door de geautoriseerde service	
HCU mycobacterium +	Apparaat naar geautoriseerde service	

Annexe 4 : Courriers des firmes

Medtronic

Medtronic International Trading
Sàrl
Route du Molliau 31
Case postale
CH-1131 Tolochenaz
Switzerland
Phone 0041 21 802 70 00

Tolochenaz, March 17, 2016

RE: Cleaning Procedure Heater Cooler Equipment

Dear Sir or Madam,

With this letter we confirm that we have been made aware of the recent changes to the LivaNova Stoeckert 2T and 3T heater cooler user manual resulting from field actions starting in July and August 2014¹. The change in question refers to the system instructions for use, which more specifically includes addition of 100ml of medical grade 3% hydrogen peroxide for regular disinfection and the use of Clorox® Regular-Bleach every three months for more thorough disinfection, post storage, or if the system is being used for the first time. Medtronic performed testing to confirm that these chemicals do not pass through the heat exchanger material and confirm that the use of hydrogen peroxide or cleaning solutions in the heater cooler water shows no known deleterious effects on the performance or device integrity of the products Medtronic oxygenator family during that test. A validation of that test is underway and IFU updates will be made in due course upon completion of such validation and communication with the notified body.

We are aware of no issues relating to the heat exchange materials used in Medtronic oxygenation systems to include the Affinity NT™, Affinity Pixie™ and Affinity Fusion™ Oxygenation Systems and the cleaning agents or cleaning processes being recommended by the manufacturers of heater cooler equipment. If you have any questions or concerns, please let us know and thank you for your continued interest in Medtronic, we look forward to our continued collaboration in improving patient outcomes in perfusion.

Best Regards



Michael van Driel, Business Director Extracorporeal Therapies

¹ Health Devices Alerts, A22770 - High Priority Medical Device Alert, Medical Device Ongoing Action, Sorin—Heater Cooler Devices: May Become Contaminated Updated: August 6, 2014. www.ecr.org

Munich, October 2015

Subject: Compatibility of Sorin Group disposable oxygenators and cardioplegia heat exchangers connected to Sorin Group 3T heater-cooler using hydrogen peroxide mixed with water.

Dear Valued Customer:

In response to inquiries about the presence of hydrogen peroxide solution in the 3T heater-cooler water circuit and its compatibility with Sorin Group oxygenators and cardioplegia heat exchangers, please consider the following information.

As indicated in our 3T heater-cooler Instructions for Use (IFU), Sorin Group directs customers to add hydrogen peroxide to the water of the device after the disinfection step. This limits bacteria growth until the next water change and keeps it within the limits defined for drinking water quality standards.

The specified concentration of hydrogen peroxide is 150 ml of medical grade 3% hydrogen peroxide added to the filtered tap water in the device, resulting in a maximum concentration of 330 ppm (equal to 0.033%) in the 3T heater-cooler water circuit.

Sorin Group disposable oxygenators and cardioplegia heat exchangers built with a stainless steel heat exchanger have been tested and found not to be adversely impacted by the presence of hydrogen peroxide when exposed to 330 ppm of hydrogen peroxide in the water of the 3T heater-cooler device for a maximum exposure time of respectively 6 hours, for oxygenators and cardioplegia devices, and 5 days for Sorin ECMO devices. Specifically, the stainless steel sheet separating the water side from the blood side does not corrode under these conditions, thus preventing diffusion of the hydrogen peroxide to the blood side. Sorin Group oxygenators with stainless steel heat exchangers are: Avant; Synthesis; Compacflo Evolution; Eos; PrimO₂x; Apex; Ecco; Synergy; Ecco5; Eos ECMO; KIDS; Lilliput; and Lilliput 2 ECMO. The Sorin Group cardioplegia heat exchangers fitted with a stainless steel element are: CSC14 and Vanguard.

Sorin INSPIRE oxygenators built with a polyurethane heat exchanger have been tested for a maximum duration of 6 hours under worst-case simulated use conditions when exposed to 330 ppm of hydrogen peroxide in the water of the 3T heater-cooler device. These oxygenators were also found not to be degraded by the presence of hydrogen peroxide in the water.

SORIN GROUP Deutschland GmbH
a wholly-owned subsidiary of LivaNova PLC

Lindberghstr.25- 80939 München - Germany
T +49 (0) 89 32301203

www.livanova.com

1

IM-00499/B



TERUMO CORPORATION

Ashitaka Factory
160, Maemagi-cho, Fujinomiya-city, Shizuoka-pref., 418-0015
Japan
Telephone: +81-544-27-9111 / Facsimile: +81-544-23-5775

Head Office
2-42-1, Hategaya, Shibuya-ku, Tokyo 151-0072, Japan
Telephone: +81-3-3574-8111 / Facsimile: +81-3-3574-8106

DATE: February 27, 2015

DURABILITY OF TERUMO CAPIOX RX AND CAPIOX FX OXYGENATOR HEAT EXCHANGERS IN PRESENCE OF HYDROGEN PEROXIDE

Dear valued Customer,

We herewith confirm the durability of TERUMO Capiox RX and Capiox FX heat exchangers in presence of hydrogen peroxide in concentrations of 3%.

BORIN GROUP recently revised the operating instructions for the Surin 3L Heater-Cooler System and recommends the addition of 3% hydrogen peroxide to the water of the Heater-Cooler circuit to prevent microbial growth.

It has been confirmed that the use of hydrogen peroxide in concentrations of 3% does not have any negative effect on the heat exchanger of TERUMO oxygenators.

<Test method and results>

Product: Oxygenator Capiox RX and Capiox FX

Test method: Six percent hydrogen peroxide water was circulated through the heat exchanger of the above-mentioned oxygenators for 24 hours followed by a pressure test* to confirm integrity of the heat exchanger compartment of the oxygenators.

Results: No leakage of the oxygenator heat exchanger compartments occurred.

*Pressure test: A pressure of 294kPa (2205 mmHg) was applied to the product for 6 hours to confirm integrity of the heat exchanger compartment and absence of any leakage.


Toshiro Nakashima
Deputy General Manager
Quality Assurance Division
Ashitaka Factory, Terumo Corporation

Au sujet du Conseil Supérieur de la Santé (CSS)

Le Conseil Supérieur de la Santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service Fédéral Santé publique, Sécurité de la Chaîne alimentaire et Environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'Environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil Supérieur de la Santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de Déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 40 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.css-hgr.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.