

# Mycobactéries atypiques, pathogènes opportunistes hydriques en émergence

Bastien Baud<sup>1,2</sup>, Sara Romano-Bertrand<sup>3,4</sup>, Jean-Winoc Decousser<sup>5,6</sup>, Bruno Pozzetto<sup>7,8</sup>, Sylvain Godreuil<sup>1,2</sup>, Chloé Dupont<sup>1,2</sup>

1- Laboratoire de bactériologie – Centre hospitalier universitaire (CHU) de Montpellier – Montpellier – France

2- Unité mixte de recherche Maladies infectieuses et vecteurs : écologie, génétique, évolution et contrôle (UMR MiVEGEC) – Institut de recherche pour le développement (IRD) – Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – Université de Montpellier – Montpellier – France

3- Service de prévention des infections et de l'antibiorésistance – CHU de Montpellier – Montpellier – France

4- Équipe Pathogènes hydriques, santé, environnements – Unité mixte de recherche 5151 HydroSciences Montpellier – Unité de bactériologie – Unité de formation et de recherche des sciences pharmaceutiques et biologiques – Université de Montpellier – Montpellier – France

5- Équipe opérationnelle d'hygiène – Hôpitaux universitaires Henri-Mondor – Assistance publique-Hôpitaux de Paris – Créteil – France

6- Équipe d'accueil 7380 Dynamyc – Université Paris-Est Créteil – Faculté de médecine de Créteil – École nationale vétérinaire d'Alfort – Créteil – France

7- Service des agents infectieux et d'hygiène – Hôpital Nord – CHU de Saint-Étienne – Saint-Étienne – France

8- Groupe sur l'immunité des muqueuses et agents pathogènes (Gimap) – Centre international de recherche en infectiologie (Ciri) – Université Claude-Bernard-Lyon-1 – Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) U1111 – Unité mixte de recherche 5308 – Centre national de la recherche scientifique (CNRS) – École normale supérieure de Lyon – Université Jean-Monnet de Saint-Étienne – Saint-Étienne – France

✉ Bastien Baud – Laboratoire de bactériologie – Centre hospitalier universitaire (CHU) de Montpellier – 371, avenue du Doyen Gaston Giraud – 34000 Montpellier – France – E-mail : b-baud@chu-montpellier.fr

## Résumé

Les mycobactéries non tuberculeuses (MNT) sont des bacilles acido-alcoolo-résistants distincts de *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae*, de plus en plus impliqués en pathologie humaine. Leur paroi riche en acides mycoliques leur confère une résistance aux acides, alcools et à certains antiseptiques. Les MNT sont ubiquitaires, présentes dans les milieux aquatiques, les sols et les réseaux d'eau domestiques et hospitaliers. Ce sont des pathogènes opportunistes d'où la nécessité de distinguer colonisation et infection. Le diagnostic d'infection est complexe et basé sur des critères cliniques, radiologiques et microbiologiques. Quelques espèces dominent les infections humaines : le complexe *Mycobacterium avium* (MAC), *Mycobacterium xenopi*, puis des mycobactéries à croissance rapide comme *Mycobacterium abscessus* ou *Mycobacterium fortuitum/chelonae*. Cliniquement, les atteintes sont surtout pulmonaires, mais peuvent aussi être cutanées, lymphatiques, ostéo-articulaires ou disséminées. En milieu hospitalier, les patients immunodéprimés ou exposés à des dispositifs invasifs sont particulièrement à risque, et des épidémies nosocomiales liées à l'eau et aux dispositifs médicaux ont été décrites dans la littérature. Lors de la survenue d'infections et épidémies nosocomiales, des investigations environnementales doivent être réalisées mais sont techniquement difficiles (méthode de décontamination, choix des milieux de culture, volumes d'eau à prélever, incubation à 30 °C). Le traitement recommandé pour les infections à MAC associe une rifamycine, de l'éthambutol et un macrolide, parfois en association avec un aminoside, pour des durées souvent >6-12 mois. Ce traitement long et complexe, expose au risque d'émergence de résistances, et la détection génotypique des résistances (macrolides, aminosides) est recommandée. Ces pathogènes nécessitent donc une vigilance diagnostique, une surveillance des dispositifs médicaux et la mise en place de protocoles d'investigation adaptés pour prévenir les infections et épidémies.

**Mots-clés :** Mycobactéries non tuberculeuses – Dispositifs médicaux – Réseaux hydriques – Investigations environnementales – Épidémies nosocomiales.

## Abstract

### *Atypical mycobacteria, opportunistic waterborne emerging pathogens*

Non-tuberculous mycobacteria (NTM) are acid- and alcohol-resistant bacilli distinct from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium leprae*, increasingly involved in human infectious diseases. Their cell wall, rich in mycolic acids, confers resistance to acids, alcohols and antiseptics. NTM are ubiquitous, found in aquatic environments, soil and domestic and hospital water systems. NTM are opportunistic pathogens, hence the need to distinguish colonisation from infection. Diagnosis of infection is complex and relies on clinical, radiological and microbiological criteria. A few species dominate human infections: the *Mycobacterium avium* complex (MAC), *Mycobacterium xenopi*, and rapid-growing mycobacteria such as *Mycobacterium abscessus* and the *Mycobacterium fortuitum/chelonae* group. Clinically, manifestations are mainly pulmonary but can also be cutaneous, lymphatic, osteoarticular or disseminated. In hospitals, immunocompromised patients or those exposed to invasive devices are at particular risk, and nosocomial outbreaks linked to water and medical devices have been reported. When nosocomial infections or outbreaks occur, environmental investigations should be carried out but are technically challenging (decontamination methods, choice of culture media, volumes of water to sample, incubation at 30 °C). Recommended treatment for NTM infections combines rifamycin, ethambutol and macrolide, sometimes with an aminoglycoside, for often prolonged durations >6-12 months. This long complex therapy carries a risk of emerging resistances, and genotypic detection of resistances (macrolides, aminoglycosides) is recommended. These pathogens require diagnostic vigilance, surveillance of medical devices and implementation of appropriate investigation protocols to prevent infections and outbreaks.

**Keywords:** Non-tuberculous mycobacteria – Medical devices – Water networks – Environmental investigations – Hospital-acquired outbreaks.

## Introduction

Les mycobactéries sont des micro-organismes qui ont longtemps été restreints aux agents de la tuberculose ou de la lèpre, au détriment des autres espèces et affections qu'elles peuvent causer. Cependant, depuis la découverte des molécules antituberculeuses et l'augmentation du nombre de patients à risque (immunodéprimés, atteints de cancers, avec des maladies respiratoires chroniques, etc.), les mycobactéries non tuberculeuses (MNT), dites atypiques, sont de plus en plus impliquées en pathologie humaine [1-4]. Elles se distinguent des autres bactéries par la composition de leur paroi, riche en acides mycoliques. Cette particularité leur confère une résistance aux acides et aux alcools, justifiant leur description en bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) à l'examen direct. Elles sont également résistantes à certains antiseptiques, comme le gluconate de chlorhexidine (0,5%) ou le chlorure de benzalkonium (0,1%) [5]. Ces micro-organismes représentent un genre diversifié, comprenant au moins 195 espèces, classées en trois groupes distincts : le complexe *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, et les mycobactéries atypiques [6-9] (Figure 1). Contrairement aux mycobactéries tuberculeuses, qui sont strictement pathogènes, les MNT sont considérées comme des pathogènes opportunistes, d'origine environnementale, saprophytes ou non pathogènes pour l'humain. Dans ce contexte, il est nécessaire d'identifier des critères précis pour différencier les colonisations des infections causées par ces bactéries [10,11]. Que ce soit pour les mycobactéries tuberculeuses ou atypiques, la prise en charge de ces infections est complexe, avec des traitements pouvant durer de nombreux mois et comportant un risque d'acquisition de résistances aux antibiotiques, notamment en cas de non-respect des protocoles thérapeutiques [10,12]. De plus, le traitement des échantillons d'origine humaine relève de techniques spécifiques. En routine dans les laboratoires de bac-

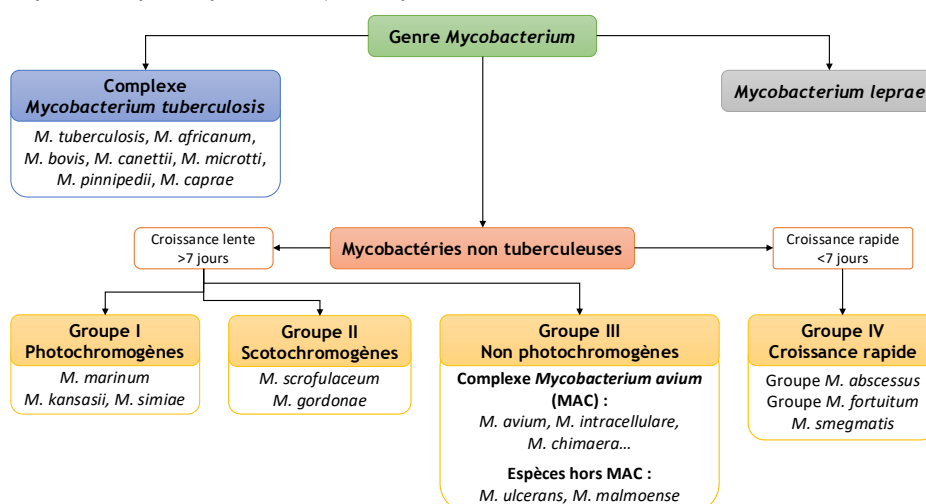
tériologie, une décontamination est indiquée pour les prélèvements respiratoires et ceux en contact avec la flore commensale, à base de N-acétyl-cystéine et de soude. Un examen direct est réalisé à partir du prélèvement avec des colorations (auramine, Ziehl-Neelsen) pour noter la présence de BAAR [13]. Pour les MNT, un examen direct positif est généralement fortement en faveur d'une infection car il est assez rare de les détecter à l'examen direct contrairement à *M. tuberculosis*. Enfin, les mycobactéries atypiques peuvent être impliquées dans des épidémies à partir de contaminations environnementales via des réseaux hydriques ou des dispositifs médicaux [14-16].

## Écologie des mycobactéries non tuberculeuses

Les mycobactéries atypiques sont des organismes ubiquitaires dont la présence a été démontrée dans de nombreux environnements, particulièrement des milieux hydriques, comme des sources naturelles, des lacs, etc. Pour exemple, elles ont été impliquées dans une ostéite post-traumatique après fracture ouverte dans une rivière à la Réunion et des infections cutanées chez des victimes du tsunami en Thaïlande en 2004 [17,18]. Elles peuvent être aussi identifiées dans d'autres environnements et ont été décrites dans des échantillons de sols, bois ou tourbe dans les Alpes ainsi que dans des terreaux commerciaux [19,20]. On peut également les identifier dans des environnements créés par l'humain comme les réseaux d'eau. Au niveau communautaire, ces bactéries ont été classées dans les OPPPs (*opportunistic premise plumbing pathogens*), c'est-à-dire les pathogènes des réseaux de plomberie. Elles ont la capacité de survivre dans ces milieux et leur présence a été démontrée dans 95% des points d'eau du réseau parisien, ainsi que dans des tours aérofrigorifères [20,21]. De plus elles ont été identifiées dans des réseaux hydriques domestiques, brise-jets,

Figure 1 – Représentation simplifiée de la classification initiale des mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses.

Adapté de Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. Med Clin North Am. 1959;43(1):273-290.



siphons, ainsi que dans des aérosols générés par les pommeaux de douche [8,22,23]. L'aérosolisation de ces pathogènes opportunistes peut être problématique, facilitant leur inhalation et leur diffusion respiratoire profonde. Une explication à la diffusion et à la survie des MNT dans l'environnement réside dans le fait que les amibes naturellement présentes dans les eaux servent de réservoir aux mycobactéries [24]. Certaines espèces de mycobactéries peuvent se trouver dans des environnements bien spécifiques, comme *Mycobacterium marinum* qui provoque des affections mortelles pour les poissons dans les étangs ou les aquariums, et peut entraîner des atteintes cutanées chez l'humain lorsqu'une porte d'entrée, comme une lésion cutanée, est présente [25]. À l'hôpital, la présence de MNT dans l'environnement hydrique peut exposer les patients à un risque infectieux, en particulier lorsqu'ils sont immunodéprimés ou atteints de pathologies respiratoires chroniques. Bien qu'elle puisse être identifiée à partir de points d'eau terminaux [26], la présence de MNT est souvent révélée lors de contaminations de patients car leur recherche n'est pas effectuée en routine dans les échantillons d'eau. Des cas d'infection ont été rapportés pour des sujets immunodéprimés ou exposés à des dispositifs médicaux invasifs tels que des cathéters veineux centraux ou des endoscopes [14,27]. En 2015 au CHU de Montpellier, une enquête environnementale du réseau hydrique du service de cardiologie a été menée dans un contexte d'infection du site opératoire cardiaque à *Mycobacterium wolinskyi* [28]. Malgré le fait que *M. wolinskyi* n'ait pas été identifiée, des MNT potentiellement pathogènes ont été observées dans 57% des points d'eau, dans un générateur thermique de circulation extra-corporelle (CEC) et dans le point d'eau permettant son remplissage. Ces données ont permis de confirmer la présence des MNT dans l'environnement hydrique de l'hôpital, ainsi que le risque de contamination de dispositifs tels que les dispositifs de CEC. Suite à cette enquête, des filtres antibactériens ont été placés sur la majorité des points d'eau de la filière de cardiologie et un suivi de colonisation des générateurs thermiques a été mis en place. Ainsi, ces organismes sont en grande majorité des pathogènes opportunistes et peuvent se trouver au contact de l'humain dans de nombreuses situations, en particulier dans des environnements hydriques, que ce soit dans la nature, à domicile ou bien à l'hôpital.

### Épidémiologie

Il est difficile d'aborder les MNT sans les comparer aux mycobactéries tuberculeuses. Une revue systématique de la littérature, de 1946 à 2014, a révélé une épidémiologie liée entre ces deux groupes de pathogènes sur plusieurs décennies en Europe, aux États-Unis, en Australie et au Japon [3]. Elle a montré une diminution constante de l'incidence de la tuberculose et, à l'inverse, une augmentation des infections à MNT dans 75% des

zones géographiques étudiées, réparties sur quatre continents, renforçant l'idée qu'il s'agit d'organismes ubiquitaires. Les causes de cette augmentation sont multiples, avec notamment une amélioration des conditions de vie conduisant à un vieillissement de la population et le développement d'infrastructures domestiques. En effet, des structures telles que les réseaux d'eau créent des niches écologiques pour les MNT, entraînant une exposition humaine plus importante. Malgré la très grande diversité observée au sein du genre, seules quelques espèces de MNT sont fréquemment impliquées en pathologie humaine. Une étude menée en France entre 2009 et 2014 sur 477 cas d'infections à MNT a révélé que les mycobactéries les plus fréquentes dans les atteintes respiratoires étaient en majorité des mycobactéries à croissance lente du complexe *avium* (*Mycobacterium avium* complex : MAC) représentant 60% des cas (comprenant *M. avium*, *M. intracellulare* et *M. chimaera*) suivies par *M. xenopi* (19,7%). Dans une moindre mesure, étaient isolées des mycobactéries à croissance rapide incluant notamment le complexe de *M. abscessus* (3,8%) ainsi que le complexe comprenant *M. fortuitum* et *M. chelonae* (3,6%) [29].

### Implication des mycobactéries non tuberculeuses en clinique

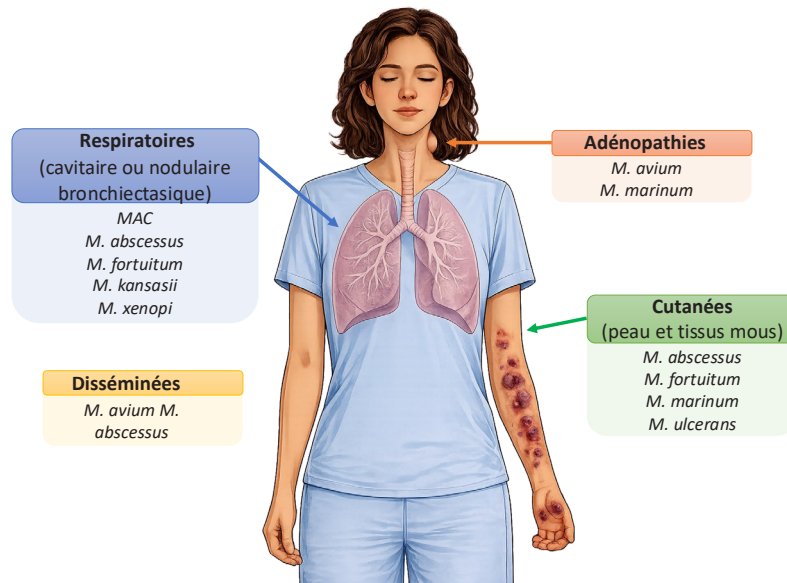
#### Formes cliniques et facteurs de risque

Les manifestations cliniques sont majoritairement respiratoires avec 5 628 patients atteints de maladie pulmonaire à mycobactéries non tuberculeuses entre 2010 et 2017 en France [2]. La prévalence de ces infections pulmonaires était estimée à 5,92/100 000 habitants avec une incidence stable aux alentours de 1/100 000 sujets. Des facteurs de risque existaient chez la majorité de ces patients dont 34,4% de maladie respiratoire chronique (broncho-pneumopathie chronique obstructive, bronchiectasies ou autres maladies respiratoires basses), 24,4% de pathologie infectieuse pulmonaire autre, 14,1% de tuberculose et 8,7% d'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Au niveau pulmonaire, les manifestations les plus fréquentes en France étaient les formes nodulaires bronchiectasiques (54,3%) et les formes cavitaires (19,1%) [2]. Des formes disséminées ou extra-pulmonaires sont également rapportées. On peut retrouver des lymphadénites chez les enfants, généralement spontanément régressives mais pouvant évoluer vers des fistules chroniques ainsi que des atteintes cutanées, des arthrites septiques ou des ostéomyélites (Figure 2) [1,11,25,29-31].

#### Diagnostic des infections à mycobactéries atypiques au laboratoire

Comme mentionné en introduction, l'identification au niveau respiratoire d'une mycobactérie ne signifie pas forcément qu'il s'agit d'une infection. En effet, certaines identifications sans signes cliniques correspondent à

Figure 2 – Schéma non exhaustif des formes cliniques d'infections à mycobactéries atypiques.



Les espèces les plus fréquentes sont renseignées dans les formes cliniques associées. MAC : complexe *Mycobacterium avium*. Image générée par intelligence artificielle et complétée par une recherche bibliographique [1,11,25,29-31].

une colonisation, et cette nuance a nécessité d'établir des critères diagnostiques afin de guider la prise en charge du patient. Selon les recommandations édictées par un groupe international de sociétés savantes pour le traitement des infections pulmonaires à MNT, il convient d'associer des critères cliniques (symptômes respiratoires, systémiques), radiologiques (formes cavitaires ou nodulaires bronchiectasiques) et microbiologiques (identification de la MNT sur au moins deux expectorations ou un prélèvement profond) pour affirmer qu'il s'agit d'une infection à MNT [10]. Ainsi, le diagnostic d'une infection à MNT est surtout un diagnostic d'exclusion, après avoir écarté la plupart des autres causes. En dehors des cas classiques d'infection cutanée à *M. marinum* chez les propriétaires d'aquarium, ce qui doit alerter les cliniciens, la plupart du temps, le diagnostic d'infection à MNT est évoqué devant des échecs thérapeutiques ou l'absence de mise en évidence d'un pathogène par les moyens conventionnels de culture, souvent du fait d'une durée trop courte d'incubation en utilisant des milieux inadaptes. En clinique, la mise en culture se fait sur milieux solides et liquides, les mycobactéries à croissance rapide se cultivent généralement entre 3 et 10 jours tandis que les mycobactéries à croissance lente se cultivent entre 14 et 21 jours. Les milieux solides sont en général à base d'œufs comme le milieu de Löwenstein-Jensen et, sauf condition particulière, sont incubés à  $35 \pm 2^\circ\text{C}$ . La culture en milieu liquide repose sur un milieu Middlebrook enrichi en acide oléique, albumine, dextrose et catalase et des automates suivent la croissance des cultures liquides à l'instar du suivi des flacons d'hémoculture [13]. Cependant, de par la nature même de ce milieu d'enrichissement, la croissance de

contaminants est plus fréquente, ce qui peut nécessiter l'ajout d'antimicrobiens (polymyxine, azlocilline, acide nalidixique, triméthoprime et amphotéricine B). Plus récemment, un milieu spécifique a été développé pour les mycobactéries non tuberculeuses, le milieu NTM Elite Agar® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France). L'objectif affiché de ce milieu est de ne pas avoir à décontaminer l'échantillon testé. Il a été démontré sur des échantillons d'origine respiratoire la supériorité du milieu NTM Elite Agar® conservé en chambre humide à  $30^\circ\text{C}$  par rapport à des procédures standard (décontamination à la soude et culture en milieu solide ou liquide) dans le recouvrement des mycobactéries à croissance rapide (*M. chelonae*, *M. abscessus*...) mais pas pour les mycobactéries à croissance lente de type *M. chimaera* [32]. Une fois les cultures devenues positives, il faut procéder à l'identification de l'espèce. Depuis l'émergence des tests de biologie moléculaire à la fin des années 1980, l'identification des mycobactéries atypiques a gagné en rapidité et en sensibilité [33,34]. Des tests antigéniques ou de détection par PCR existent afin de différencier les bacilles tuberculeux des MNT et quelquefois sont disponibles dans une même trousse. Ces tests de biologie moléculaire font maintenant partie de la routine des laboratoires et se basent en règle générale sur certains gènes spécifiques (*rpoB*, *IS6110*), des régions répétées polymorphes codant des ARN ribosomiaux (*ADNr 16S*, *ADNr 23S*) ou des régions intergéniques (ITS pour *Internal Transcribed Spacer*) [35]. Pour les MNT, une identification par spectrométrie de masse MALDI-TOF est également possible, bien que cette dernière puisse ne pas différencier correctement des mycobactéries appartenant à un même groupe, comme les sous-espèces du complexe de

*M. abscessus* ou encore avoir des difficultés à différencier *M. chimaera* de *M. intracellulare*.

### Traitement antimicrobien des infections à mycobactéries atypiques

Selon les recommandations officielles de 2020 citées plus haut [10], le traitement des infections à mycobactéries du complexe *avium* (les plus fréquemment identifiées) repose sur une trithérapie à base de rifampicine (ou rifabutine), d'éthambutol et d'azithromycine (ou clarithromycine). L'ajout d'un aminoside est indiqué si l'infection est grave ou disséminée. La durée du traitement n'est pas définie, mais se poursuit généralement plusieurs mois, parfois plus d'un an [36]. Cependant, il faut prendre en compte le fait que les mycobactéries atypiques présentent différents profils de résistance, avec par exemple les mycobactéries du complexe *avium* résistantes à l'isoniazide, tandis que *M. kansasii* y est sensible. L'identification d'espèce permet la mise en place d'une thérapie adaptée.

Les traitements sont complexes ; comme pour *Mycobacterium tuberculosis*, il existe un risque d'acquérir des résistances au cours de la prise en charge. Concernant les espèces du MAC, une bithérapie a été associée à l'acquisition de résistances aux macrolides. Les gènes

en cause dans cette acquisition sont respectivement *rrl* et *rrs* pour les macrolides et les aminosides. Une étude concernant la prise en charge de 90 patients infectés par des souches résistantes aux macrolides a mis en évidence que 60,2% d'entre eux avaient reçu un traitement non adapté, augmentant fortement la morbi-mortalité. La détection des gènes de résistance aux macrolides est recommandée au moment du diagnostic, plus de 90% des résistances étant mises en évidence lors de ce premier test génotypique de sensibilité [37]. Différents kits existent, ces gènes pouvant être aussi recherchés lors de l'identification par biologie moléculaire (avec des techniques de PCR et d'hybridation de l'ADN) [35].

Concernant la recherche phénotypique des résistances des MNT, un antibiogramme n'est indiqué que dans le cas d'infections confirmées, et présente un intérêt principalement si le patient a déjà reçu des traitements antibiotiques ou s'il est dans une situation d'échec thérapeutique [13]. Ces recherches se font généralement en milieu liquide, il existe des plaques permettant d'analyser les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de plusieurs antibiotiques [38]. De plus, le nombre de molécules pour lesquelles il existe une corrélation entre les résultats obtenus *in vitro* et *in vivo* est faible, limitant l'intérêt des antibiogrammes aux molécules pour lesquelles ces liens ont été établis [10].

#### ENCADRÉ 1

### « L'affaire de la Clinique du Sport » : un scandale français à grande échelle

Une épidémie d'infections ostéo-articulaires touchant 58 patients, ayant été opérés pour des pathologies lombaires ou cervicales, s'est produite entre 1988 et 1993 dans un établissement de santé parisien. L'affaire n'a toutefois été révélée qu'en 1997, grâce à la médiatisation du cas d'une patiente ayant connu une errance diagnostique d'une durée de trois ans, à la suite de complications postopératoires. Le scandale trouve son origine dans de graves défaillances des procédures de stérilisation des instruments chirurgicaux, associées à la présence de *Mycobacterium xenopi* dans le réseau d'eau de la clinique. Les instruments étaient stérilisés à froid, puis rincés avec une eau filtrée mais contaminée. Les patients ont développé des infections à *M. xenopi* au niveau de la colonne vertébrale. Les treize patients les plus sévèrement atteints ont engagé des poursuites pénales, tandis que les autres ont saisi les juridictions civiles. La première condamnation a eu lieu en 2010, avec une peine de huit mois de prison avec sursis à l'encontre d'un médecin. Les procès en appel de deux autres prévenus ont eu lieu en 2013, plus de 20 ans après les faits, aboutissant à des peines de deux à trois ans de prison avec sursis pour blessures involontaires. À la suite de cette affaire, une association de victimes, « Le Lien », a été créée et a contribué à faire reconnaître en 2002 pour la première fois le droit à l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux et d'infections nosocomiales [40,41].

### Le potentiel épidémique des mycobactéries non tuberculeuses Épidémies rapportées

Comme évoqué précédemment, il n'existe pas de transmission interhumaine documentée pour les MNT. Pourtant, ces dernières années, de nombreuses épidémies à MNT ont été rapportées, notamment en lien avec les dispositifs médicaux.

En France, une épidémie très médiatisée a eu lieu entre janvier 1988 et mai 1993 dans une clinique orthopédique parisienne (Encadré 1) [39,40,41]. Les patients avaient été pris en charge pour des pathologies discales par nucléotomie percutanée ou microchirurgie du rachis. L'agent pathogène était *Mycobacterium xenopi*. Cinquante-huit cas d'infections ostéoarticulaires ont été rapportés, diagnostiqués jusqu'à six ans après l'exposition. L'origine de l'épidémie était le rinçage des instruments chirurgicaux par un réseau d'eau sanitaire contaminé à *M. xenopi*.

D'autres cas liés aux eaux de rinçage ont été rapportés dans la littérature, avec par exemple une épidémie à *M. chelonae* chez 35 patients après laparoscopie, ayant développé des nodules cutanés et de la fièvre. La cause de l'épidémie était la contamination des laparoscopes réutilisables par des eaux de rinçage. La MNT se développait dans les manches externes des laparoscopes ainsi qu'au fond des plateaux de désinfection [42]. Au Brésil, d'août 2006 à juillet 2007, une

épidémie à *Mycobacterium* du complexe *M. abscessus* a été rapportée en post-opératoire avec 197 cas confirmés dans 38 centres de soins, impliquant différentes procédures chirurgicales (cholécystectomie, appendicectomie ou autres procédures laparoscopiques) [43]. Les patients développaient notamment des plaies suppuratives. La cause supposée de cette épidémie était la contamination des instruments de chirurgie non autoclavables par une souche de *M. massiliense* résistante à la solution désinfectante alcaline de glutaraldéhyde à 2% utilisée.

Les épidémies évoquées précédemment ont eu un impact relativement local. De manière plus récente, une épidémie internationale d'infections du site opératoire à *Mycobacterium chimaera* dans le cadre de la chirurgie cardiaque a eu lieu. Ces infections ont touché plus d'une centaine de patients en 2015, en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et en Australie, conduisant à une alerte du *European Centre for Disease Prevention and Control* (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) (ECDC) [15,44-46] (Encadré 2). Les infections invasives à *M. chimaera* pouvaient survenir jusqu'à six ans après l'exposition, avec une mortalité de 50%. Les études génomiques ont pu confirmer que la majorité des cas identifiés étaient causés par un même clone et une source de contamination commune : l'eau des générateurs thermiques de CEC utilisés au cours des chirurgies cardiaques. En effet, il a été démontré que la mycobactérie était présente dans les réservoirs d'eau des générateurs thermiques dès leur mise en service, suggérant une contamination des réseaux d'eau du site industriel de production [15]. La chaleur des dispositifs contenant un système de ventilation créait des aérosols infectieux qui contaminaient le site opératoire pendant l'intervention. Ces événements ont entraîné sur certains sites le dépla-

cement des générateurs thermiques dans des pièces séparées du bloc opératoire afin d'éviter la circulation des aérosols contaminants [47,48].

### Pseudo-épidémies

Les MNT peuvent également être impliquées dans des pseudo-épidémies en bronchoscopie [14]. Dans ce contexte, une pseudo-épidémie est définie comme un ensemble de cas pour lesquels un même agent infectieux a été identifié (ici une MNT) en l'absence de tout signe d'infection. Cependant, même sans signes cliniques, cela soulève la question de l'exposition des patients à des pathogènes opportunistes par le biais de dispositifs médicaux invasifs et possiblement à des traitements antibiotiques inappropriés. Une revue de la littérature a rapporté 23 épidémies et 52 pseudo-épidémies liées à la bronchoscopie, tous pathogènes confondus [14]. Parmi les 1 521 patients concernés, un tiers étaient colonisés par une MNT. Une corrélation positive a été établie entre la présence d'eau contaminée ou une déficience de l'appareil de traitement des endoscopes et l'exposition des patients. Une pseudo-épidémie a également été rapportée en 2020 dans le cadre de coloscopies. Sur 263 patients étudiés, 58,6% présentaient une culture de fluides intestinaux positive à MNT ; *M. intracellulare* (groupe MAC, figure 1) a été identifié dans la majorité des cas (125 cas). L'investigation a montré que l'origine des contaminations était environnementale, avec l'identification du pathogène dans l'eau des robinets du service. Le remplacement des robinets a entraîné l'éradication de *M. intracellulare* et a permis d'enrayer la contamination des patients [16]. Les contaminations peuvent être dues à une déficience de l'appareil de retraitement des endoscopes automatisés, à des pièces défectueuses de l'endoscope, à un non-respect des procédures d'entretien ou à l'utilisation d'eau

#### ENCADRÉ 2

### *Mycobacterium chimaera* : quand un dispositif médical déclenche une épidémie mondiale

Au cours des années 2010, une série d'infections rares mais graves est survenue chez des patients opérés à cœur ouvert dans plusieurs pays. Le point commun ? L'utilisation de générateurs thermiques de circulation extracorporelle. Rapidement, les enquêtes révélèrent que les dispositifs essentiels au maintien de la température corporelle pendant l'intervention étaient contaminés par *Mycobacterium chimaera*. La dissémination dans le bloc opératoire était favorisée par le système de chauffage des réservoirs d'eau contaminés et le ventilateur associé, générant ainsi des aérosols infectieux.

L'élément le plus stupéfiant de cette affaire réside dans l'origine industrielle de la contamination. Des analyses génomiques ont montré qu'un même clone bactérien avait diffusé à l'échelle internationale, suggérant une contami-

nation en amont, dès la fabrication des dispositifs. Ainsi, des patients, parfois plusieurs années après leur chirurgie, ont développé des infections profondes, souvent difficiles à diagnostiquer et associées à une forte mortalité. Plus d'une centaine de cas ont été recensés dans le monde, avec une mortalité avoisinant les 50%.

Ce scandale ayant eu des conséquences judiciaires a mis en lumière une faille majeure : celle d'une potentielle contamination industrielle silencieuse, s'étant propagée à travers les blocs opératoires du monde entier. Il soulève également des questions cruciales en matière de responsabilité, à l'interface entre fabricants, établissements de santé et autorités sanitaires, dans un contexte où le délai d'apparition des symptômes complique fortement l'identification et la prise en charge des patients exposés [15,47,48].

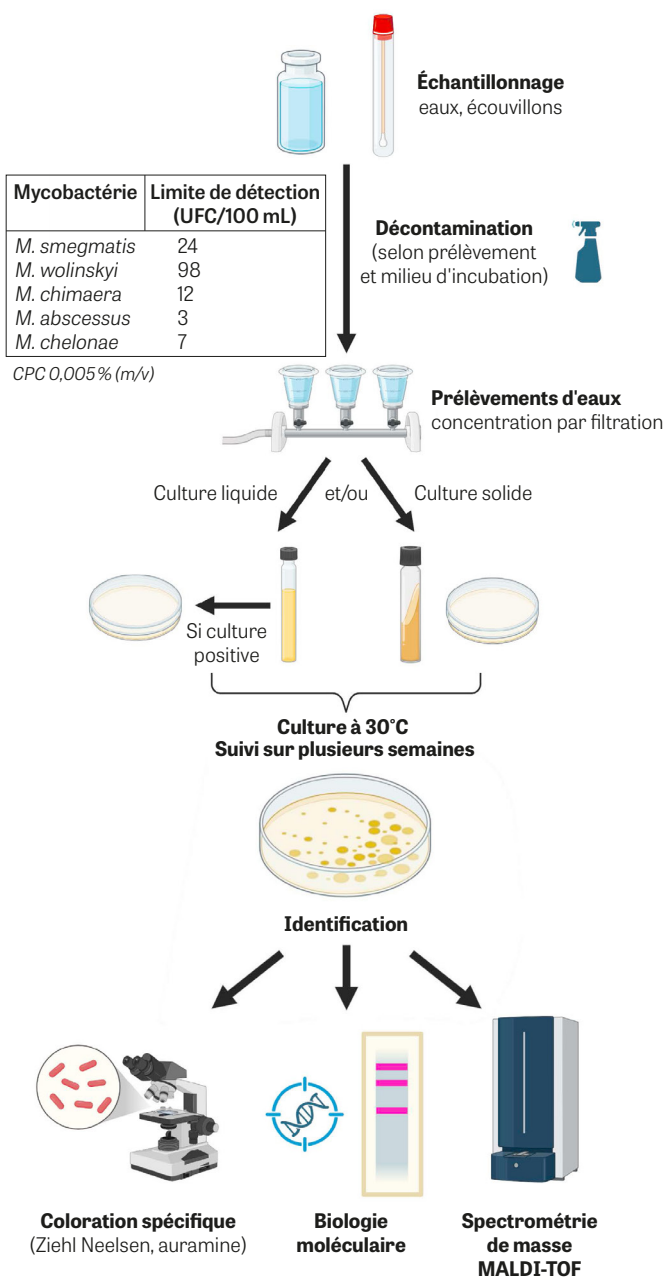
non stérile ou contaminée [49]. L'architecture même de l'endoscope peut favoriser la contamination, par exemple en raison de l'étroitesse des canaux internes les rendant difficilement désinfectables [50].

### Rôle de l'eau

Enfin, les épidémies à MNT semblent fortement inféodées aux activités humaines, particulièrement celles utilisant de l'eau. Il est donc nécessaire de respecter les recommandations d'hygiène d'utilisation des dis-

positifs médicaux invasifs, bien que celles-ci puissent être insuffisantes car non spécifiquement conçues pour réduire les risques liés aux MNT. En effet, malgré les épidémies rapportées, la recherche de MNT dans l'environnement ou les endoscopes ne fait toujours pas partie de la surveillance de routine. En cas d'infection ou d'épidémie à mycobactérie atypique, suspectée d'origine nosocomiale, une investigation environnementale est indiquée afin d'identifier la source potentielle d'exposition des patients.

Figure 3 – Proposition de démarche à suivre dans le cadre d'une investigation environnementale d'épidémie à mycobactérie non tuberculeuse.



## Investigation environnementale en cas d'épidémie à mycobactéries non tuberculeuses

### Enquêtes cliniques et environnementales

Les mycobactéries atypiques peuvent être à l'origine d'épidémies nosocomiales, notamment dans des contextes de patients immunodéprimés ou exposés à des actes chirurgicaux ou à des dispositifs médicaux invasifs. Lorsque des cas sont rapportés, il convient de réaliser des enquêtes cliniques et environnementales afin d'identifier les patients concernés et d'éradiquer la source d'exposition (Figure 3).

### Intérêt de la décontamination de l'échantillon

La principale difficulté relative à la recherche des MNT dans l'environnement est liée à leur croissance lente par rapport aux autres bactéries mésophiles hydriques potentiellement présentes dans l'échantillon. Cela impose une décontamination de l'échantillon avant la mise en culture sur milieux enrichis pour la détection des MNT et, jusqu'à récemment, il n'existait pas de protocole standardisé pour les prélèvements environnementaux [13]. Lors de l'épidémie internationale en chirurgie cardiaque à *M. chimaera* rapportée plus haut (Encadré 2), un protocole standardisé pour détecter les MNT dans les générateurs de CEC et l'environnement hydrique a été proposé par l'ECDC. L'objectif était d'inhiber la croissance des bactéries dites classiques, tout en conservant les MNT [51]. Il préconisait l'utilisation du chlorure de cétylpyridinium (CPC) pour traiter des échantillons d'un litre, les produits à base de soude provoquant une diminution de la détection d'espèces du MAC. Néanmoins, il a été observé que le CPC pouvait réduire de manière significative la croissance de certaines MNT [52]. Bien que de bons taux de recouvrement aient été observés pour *M. abscessus* avec 97,44% de bactéries viables après décontamination, ils n'étaient que de 17,18% et 12,93% pour *M. smegmatis* et *M. wolinskyi* respectivement. Cette étude a également montré que la soude à 4% quant à elle inhibait totalement la croissance des mycobactéries citées précédemment mais permettait d'obtenir un recouvrement de 77,63% de *M. chimaera* (contre 99,16% pour le CPC), suggérant une résistance plus forte de cette espèce aux agents désinfectants.

Malgré ces réserves, selon la nature des échantillons, l'intérêt d'une décontamination peut se poser. Son rôle est d'augmenter la probabilité de détection des MNT au sein d'une flore mésophile complexe, au risque de ne pas les mettre en évidence en cas d'inoculum trop faible, la sensibilité de cette méthode étant dépendante des espèces de MNT [52]. Pour les échantillons a priori contaminés par d'autres micro-organismes à croissance rapide, tels que les échantillons d'eaux pour soins standard (non filtrées) et les écouvillons de siphons, la décontamination est indispensable. Au contraire, les eaux filtrées, les eaux de rinçage terminal des cuves des laveurs désinfecteurs et autres échantillons d'endoscopie ainsi que les produits de soins tels que des solutions à usage parentéral ou des produits désinfectants sont censés être propres voire stériles et peuvent être mis en culture sans décontamination. Concernant les générateurs thermiques de CEC, la réponse est plus nuancée. L'épidémie récente à *M. chimaera* a révélé les difficultés de ces dispositifs à rester stériles, avec des contaminations parfois massives par des bactéries plus conventionnelles. Dans ce contexte, afin d'augmenter la sensibilité de la culture, un volume minimum de 250 ml doit être décontaminé et filtré.

Les prélèvements environnementaux peuvent être déposés sur les mêmes milieux de cultures que ceux utilisés en clinique (milieu solide de Löwenstein-Jensen et milieu liquide à base d'un milieu Middlebrook enrichi), mais il est important de les incuber à une température de 30°C, celle-ci étant plus adaptée aux bactéries environnementales. De plus, l'utilisation du milieu NTM Elite Agar® (bioMérieux, Marcy-l'Étoile, France) peut être envisagée. Il a été utilisé dans une étude sur les eaux de générateurs thermiques, avec la filtration des prélèvements et la mise en culture directe

du filtre sur la gélose à 30°C. Les résultats ont démontré la sensibilité et la rapidité de cette approche pour la détection des MNT à partir des eaux des dispositifs médicaux. L'extension de la culture jusqu'à 7 semaines contre 4 semaines reste cependant à prendre en compte afin de ne pas passer à côté de la pousse de mycobactéries à croissance lente [53].

## Conclusion

Les mycobactéries sont des pathogènes opportunistes susceptibles d'affecter principalement les patients présentant des comorbidités. Ces organismes sont naturellement présents dans l'environnement, en particulier dans les milieux hydriques. De nombreuses épidémies et pseudo-épidémies ont déjà été rapportées, notamment lors de l'utilisation de dispositifs médicaux invasifs au cours d'endoscopies ou d'interventions chirurgicales. La détection et la suspicion de contaminations environnementales par les MNT constituent toutefois un défi important. Cela nécessite une vigilance accrue de la part des acteurs de soins afin de mettre en place les mesures appropriées pour protéger au mieux les patients, en particulier dans le cadre d'épidémies généralement liées aux activités humaines. Ces mesures peuvent inclure l'adaptation des protocoles de soins, le renforcement des procédures d'hygiène, la surveillance des dispositifs médicaux invasifs ainsi que la prise en compte de la possibilité d'une infection à MNT en l'absence d'identification d'un autre agent pathogène. Sur le plan diagnostique, leur identification en laboratoire, bien qu'améliorée, reste plus longue et complexe que celle des bactéries conventionnelles, et nécessite des moyens spécifiques comme des tests génomiques. Enfin, la prise en charge thérapeutique constitue également un défi, chaque MNT pouvant présenter un profil de virulence et de résistance particulier. ■

## Références

- Daley CL. *Mycobacterium avium* complex disease. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0045-2017.
- Veziaris N, Andréjak C, Bouée S, et al. Non-tuberculous mycobacterial pulmonary diseases in France: an 8 years nationwide study. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1165.
- Brode SK, Daley CL, Marras TK. The epidemiologic relationship between tuberculosis and non-tuberculous mycobacterial disease: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18(11):1370-1377.
- Nqwata L, Ouédraogo AR. Non-tuberculous mycobacteria pulmonary disease: a review of trends, risk factors, diagnosis and management. *Afr J Thorac Crit Care Med*. 2022;28(2):10.7196/AJTCCM.2022.v28i2.157.
- Rikimaru T, Kondo M, Kondo S, et al. Efficacy of common antiseptics against mycobacteria. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(6):570-576.
- Armstrong DT, Eisemann E, Parrish N. A brief update on mycobacterial taxonomy, 2020 to 2022. *J Clin Microbiol*. 2023;61(4):e00331-22.
- Runyon EH. Anonymous mycobacteria in pulmonary disease. *Med Clin North Am*. 1959;43(1):273-290.
- Daley CL. *Mycobacterium avium* complex disease. *Microbiol Spectr*. 2017;5(2):10.1128/microbiolspec.tnmi7-0045-2017.
- Porvaznik I, Solovič I, Mokřý J. Non-tuberculous mycobacteria: classification, diagnostics, and therapy. *Adv Exp Med Biol*. 2017;944:19-25.
- Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis*. 2020;71(4):e1-e36.
- Johansen MD, Herrmann JL, Kremer L. Non-tuberculous mycobacteria and the rise of *Mycobacterium abscessus*. *Nat Rev Microbiol*. 2020;18(7):392-407.
- Saukkonen JJ, Duarte R, Munsiff SS, et al. Updates on the treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis: an official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(1):15-33.
- Société française de microbiologie. *Mycobacterium tuberculosis* et autres mycobactéries. In: Rémic : Référentiel en microbiologie médicale, 7e édition 2022. p. 651-665.
- Kakoullis L, Economidou S, Mehrotra P, et al. Bronchoscopy-related outbreaks and pseudo-outbreaks: a systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2024;45(4):509-519.
- Van Ingen J, Kohl TA, Kranzer K, et al. Global outbreak of severe *Mycobacterium chimaera* disease after cardiac surgery: a molecular epidemiological study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(10):1033-1041.
- Satta Y, Yamashita M, Matsuo Y, et al. Non-tuberculous mycobacterial pseudo-outbreak of an intestinal culture specimen caused by a water tap in an endoscopy unit. *Intern Med*. 2020;59:2811-2815.
- Appelgren P, Farnebo F, Dotevall L, et al. Late-onset posttraumatic skin and soft-tissue infections caused by rapid-growing mycobacteria in tsunami survivors. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):e11-e16.

- 18- Adékambi T, Stein A, Carvajal J, et al. Description of *Mycobacterium conceptionense* sp. nov., a *Mycobacterium fortuitum* group organism isolated from a posttraumatic osteitis inflammation. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1268-1273.
- 19- Thorel MF, Falkinham JO III, Moreau RG. Environmental mycobacteria from alpine and subalpine habitats. *FEMS Microbiol Ecol.* 2004;49(3):343-347.
- 20- Pagnier I, Merchat M, Raoult D, et al. Emerging *Mycobacteria* spp. in cooling towers. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(1):121-122.
- 21- Perrin Y, Bouchon D, Hécharde Y, et al. Spatio-temporal survey of opportunistic premise plumbing pathogens in the Paris drinking water distribution system. *Int J Hyg Environ Health.* 2019;222(4):687-694.
- 22- Thomson R, Tolson C, Carter R, et al. Isolation of nontuberculous mycobacteria (NTM) from household water and shower aerosols in patients with pulmonary disease caused by NTM. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):3006-3011.
- 23- Wallace RJ, Iakhiaeva E, Williams MD, et al. Absence of *Mycobacterium intracellulare* and presence of *Mycobacterium chimaera* in household water and biofilm samples of patients in the United States with *Mycobacterium avium* complex respiratory disease. *J Clin Microbiol.* 2013;51(6):1747-1752.
- 24- Drancourt M. Looking in amoebae as a source of mycobacteria. *Microb Pathog.* 2014;77:119-124.
- 25- Hashish E, Merwad A, Elgaml S, et al. *Mycobacterium marinum* infection in fish and man: epidemiology, pathophysiology and management; a review. *Vet Q.* 2018;38(1):35-46.
- 26- Crago B, Ferrato C, Drews SJ, et al. Surveillance and molecular characterization of non-tuberculous mycobacteria in a hospital water distribution system over a three-year period. *J Hosp Infect.* 2014;87(1):59-62.
- 27- Kline S, Cameron S, Streifel A, et al. An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2005;25(12):1042-1049.
- 28- Dupont C, Terru D, Aguilhon S, et al. Source-case investigation of *Mycobacterium wolinskyi* cardiac surgical site infection. *J Hosp Infect.* 2016;93(3):235-239.
- 29- Bemer P, Peuchant O, Guet-Revillet H, et al. Management of patients with pulmonary mycobacteriosis in France: a multicenter retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2021;21(1):333.
- 30- Blanc P, Dutronc H, Peuchant O, et al. Nontuberculous mycobacterial infections in a French hospital: a 12-year retrospective study. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168290.
- 31- Centre national de référence mycobactéries et résistance aux antituberculeux. Rapport annuel d'activité 2024. Saint-Maurice: Santé publique France; 2024. 52 p.
- 32- Broncano-Lavado A, Barrado L, Lopez-Roa P, et al. Clinical Evaluation of Nontuberculous Mycobacteria (NTM) Elite Agar, a New Medium for the Isolation of NTM: a Multicenter Study. *J Clin Microbiol.* 2023;61:e00036-23.
- 33- Saito H, Tomioka H, Sato K, et al. Identification of various serovar strains of *Mycobacterium avium* complex by using DNA probes specific for *Mycobacterium avium* and *Mycobacterium intracellulare*. *J. Clin. Microbiol.* 1990;28:1694-1697.
- 34- Goto M, Oka S, Okuzumi K, et al. Evaluation of acridinium-ester-labeled DNA probes for identification of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare* complex in culture. *J. Clin. Microbiol.* 1991;29:2473-2476.
- 35- Xu N, Li L, Wu S. Epidemiology and laboratory detection of nontuberculous mycobacteria. *Heliyon* 2024;10:e35311.
- 36- Mason M, Gregory E, Foster K, et al. Pharmacologic Management of *Mycobacterium chimaera* Infections: A Primer for Clinicians. *Open Forum Infect. Dis.* 2022 ; 9 : ofac287.
- 37- Morimoto K, Namkoong H, Hasegawa N, et al. Macrolide-Resistant *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease: Analysis of 102 Consecutive Cases. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016 ; 13 : 1904-1911.
- 38- Chazel M, Marchandin H, Keck N, et al. Evaluation of the SLOMYCO Sensititre® panel for testing the antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium marinum* isolates. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 2016;15:30.
- 39- Alfandari S. Recommandations du C-Clin Paris Nord pour le diagnostic et le traitement des infections ostéo-articulaires à *Mycobacterium xenopi*. *Med Mal Infect.* 1998;28(3):231-234.
- 40- Bertillot H. Mesurer la qualité pour rationaliser l'hôpital. La genèse des indicateurs de qualité et de sécurité des soins en France. *Inf. Soc.* 2018;198:38-44.
- 41- Affaire de la Clinique du Sport : peines allégées en appel pour deux médecins [Internet]. leparisien.fr. 12 juin 2013. Accessible à : <https://www.leparisien.fr/faits-divers/affaire-de-la-clinique-du-sport-peines-allegees-en-appel-pour-deux-medecins-12-06-2013-2890027.php> (Consulté le 28-04-2026).
- 42- Vijayaraghavan R, Chandrashekhar R, Sujatha Y, et al. Hospital outbreak of atypical mycobacterial infection of port sites after laparoscopic surgery. *J Hosp Infect.* 2006;64(4):344-347.
- 43- Duarte RS, Lourenço MCS, Fonseca L de S, et al. Epidemic of postsurgical infections caused by *Mycobacterium massiliense*. *J Clin Microbiol.* 2009;47(7):2149-2155.
- 44- Lecorche E, Daniau C, La K, et al. *Mycobacterium chimaera* genomics with regard to epidemiological and clinical investigations conducted for an open chest postsurgical *Mycobacterium chimaera* infection outbreak. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab192.
- 45- Kasperbauer SH, Daley CL. *Mycobacterium chimaera* infections related to the heater-cooler unit outbreak: a guide to diagnosis and management. *Clin Infect Dis.* 2019;68(7):1244-1250.
- 46- European Center for Disease Prevention and Control. Rapid risk assessment: invasive cardiovascular infection by *Mycobacterium chimaera* potentially associated with heater-cooler units used during cardiac surgery. Stockholm: ECDC; 2015. 3 p.
- 47- Sax H, Bloembergen G, Hasse B, et al. Prolonged outbreak of *Mycobacterium chimaera* infection after open-chest heart surgery. *Clin Infect Dis.* 2015;61(1):67-75.
- 48- Sommerstein R, Schreiber PW, Diekema DJ, et al. *Mycobacterium chimaera* outbreak associated with heater-cooler devices: piecing the puzzle together. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(1):103-108.
- 49- Saeed DK, Shakoor S, Irfan S, et al. Mycobacterial contamination of bronchoscopes: challenges and possible solutions in low resource settings. *Int J Mycobacteriol.* 2016;5(4):408-411.
- 50- Kenters N, Huijskens EGW, Meier C, et al. Infectious diseases linked to cross contamination of flexible endoscopes. *Endosc Int Open.* 2015;3:E259-265.
- 51- European Centre for Disease Prevention and Control. EU protocol for case detection, laboratory diagnosis and environmental testing of *Mycobacterium chimaera* infections potentially associated with heater-cooler units: case definition and environmental testing methodology. 2015. Accessible à : <https://www.ecdc.europa.eu> (Consulté le 29-04-2026).
- 52- Hammer-Dedet F, Dupont C, Evrein M, et al. Improved detection of non-tuberculous mycobacteria in hospital water samples. *Infect Dis Now.* 2021;51:488-491.
- 53- Ditommaso S, Giacomuzzi M, Memoli G, et al. A new culture method for the detection of non-tuberculous mycobacteria in water samples from heater-cooler units and extracorporeal membrane oxygenation machines. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19:10645.

**Citation :** Baud B, Romano-Bertrand S, Decousser JW, Pozzetto B, Godreuil S, Dupont C. Mycobactéries atypiques, pathogènes opportunistes hydriques en émergence. *Hygiènes.* 2026;34(2):146-154.

**Historique :** Reçu 24 avril 2026 – Accepté 28 avril 2026 – Publié 21 mai 2026

**Financement :** les auteurs déclarent ne pas avoir reçu de financement.

**Liens d'intérêt :** les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.