

Emergence des infections nosocomiales à mycobactéries non tuberculeuses (MNT)



Pr Emmanuelle Cambau

Centre National de Référence des Mycobactéries et
résistance des mycobactéries aux antituberculeux
UF urgences microbiologiques et mycobactériologie
Hôpital Lariboisière-Fernand Widal, AP-HP
Université Paris Diderot, IAME Inserm UMR1137



Infection • Antimicrobials • Modelling • Evolution



ESGMYC

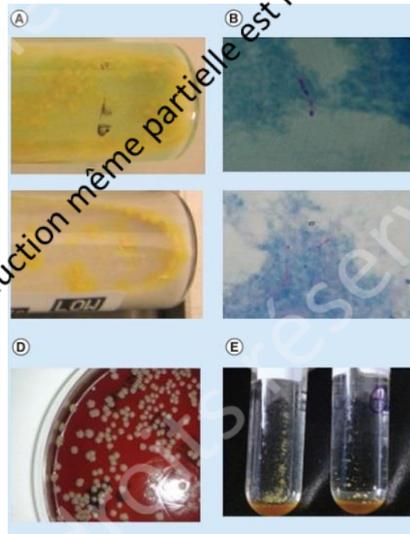
ESCMID STUDY GROUP
FOR MYCOBACTERIAL
INFECTIONS

European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Mycobactéries et infection

Pouvoir pathogène	Pathogènes STRICTS	Pathogènes OPPORTUNISTES
Réservoir	Homme ou animal malade	Environnement Sols et eaux
Transmission	Interhumaine CONTAGIOSITE	Pas de transmission interhumaine
Nombre de cas	5000 cas /an	500? cas par an
Espèces	<i>M. tuberculosis</i> → TUBERCULOSE <i>M. leprae</i> → LEPRE	150-200 espèces de mycobactéries atypiques ou non tuberculeuses" → Mycobactérioses
Manipulation	NSB 3	NSB 2

Mycobactéries non tuberculeuses (MNT)



Ordre
Actinomycetales

Genre
Mycobacterium

Complexe *M. tuberculosis*

M. leprae, M. lepromatosis

MNT (> 150 espèces)
Vitesse de croissance

Lente > 7j

Rapide ≤ 7j

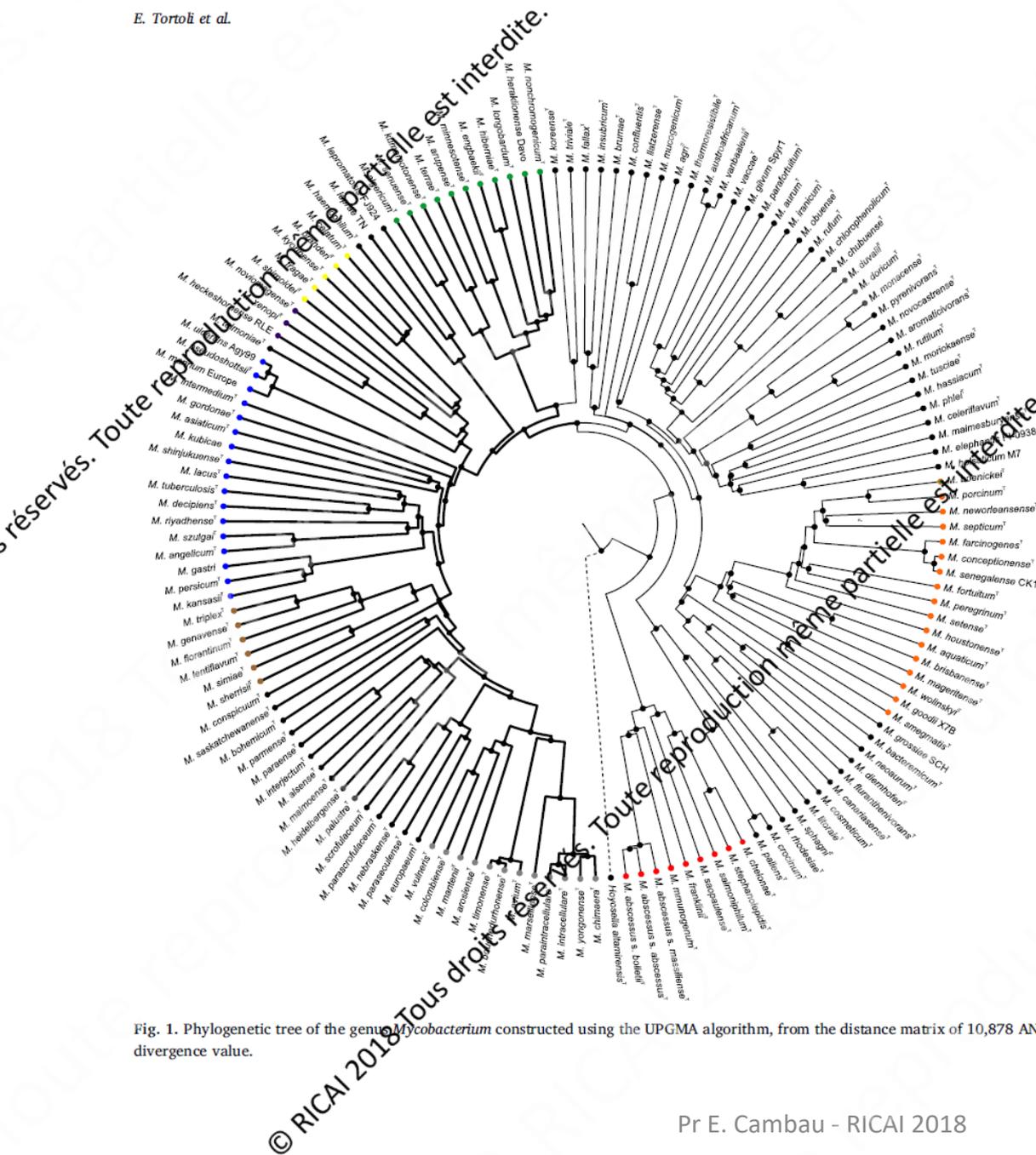
I
Photochromogène
M. kansasii
M. marinum
M. asiaticum
M. simiae

scotochromogène
M. pulchra
M. flavescens
M. goodii
M. gordonae
M. scrofulaceum

III
Non chromogène
M. avium
M. intracellulare
M. xenopi
M. genavense
M. haemophilum
M. ulcerans
M. Malmoense
M. chimaera

M. abscessus
M. fortuitum
M. chelonae
M. immunogenum
M. smegmatis
M. goodii

Runyon et al. 1959
Dai J et al. 2011



Phylogénie à partir des génomes

Tortoli et al.

Infect Genet Evol 2017

Fig. 1. Phylogenetic tree of the genus *Mycobacterium* constructed using the UPGMA algorithm, from the distance matrix of 10,878 ANI-divergence scores. Bar, 2 units difference in ANI-divergence value.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Transmission des mycobactéries non tuberculeuses

Pas de transmission interhumaine*

Voie de contamination ?

EAU

AIR

Aérosols



douches, eaux chaudes, arrosage

Contact / plaie



aquarium, baignade, poissons et coquillages (*M. marinum*, *M. ulcerans*)

Inoculation directe



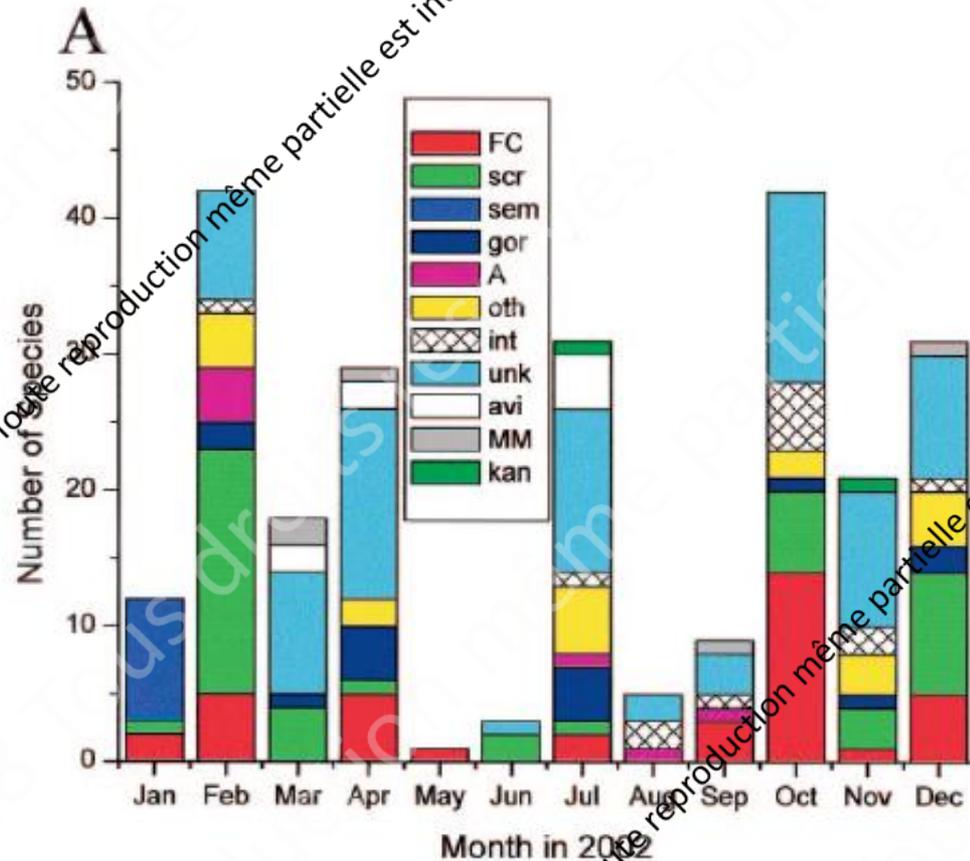
iatrogènes et nosocomiales

* Transmission de *M. abscessus* entre patients de même centre de mucoviscidose?

Présence des mycobactéries dans les eaux naturelles

=> Diversité
et variation saisonnière

Rio Grande, USA
(Bland et al. (2005))



M. fortuitum

M. intracellulare

M. scrofulaceum

M. simiae

M. kansasii

M. gordonae

M. avium

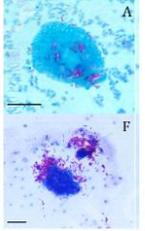
M. malmoeense ou *M. marinum*

Non identifié

autres espèces rares

Présence des mycobactéries dans l'eau des réseaux

Se multiplient dans les réseaux d'eau traitée d'autant plus qu'il est riche en matières organiques (Falkinham *et al.* 2001)



Présentes dans le système de traitement et de distribution de l'eau (Le Dantec *et al.* 2002, Hussein *et al.* 2008, Delafont *et al.* 2014)

Résistent aux traitements de l'eau comme le chlore ou l'ozone (Falkinham *et al.* 2001; Le Dantec *et al.* 2002), d'autant plus que l'eau est riche en substances organiques non solubles (Steed and Falkinham 2006)

Présentes dans les fluides caloporteurs préservant l'intégrité de pièce métalliques industrielles, et responsables d'infections pulmonaires chez les utilisateurs (Wallace *et al.* 2002)

Agrégation sur des particules inertes

MacCorm et al.

October 2017 Volume 83 Issue 19 e00562-17

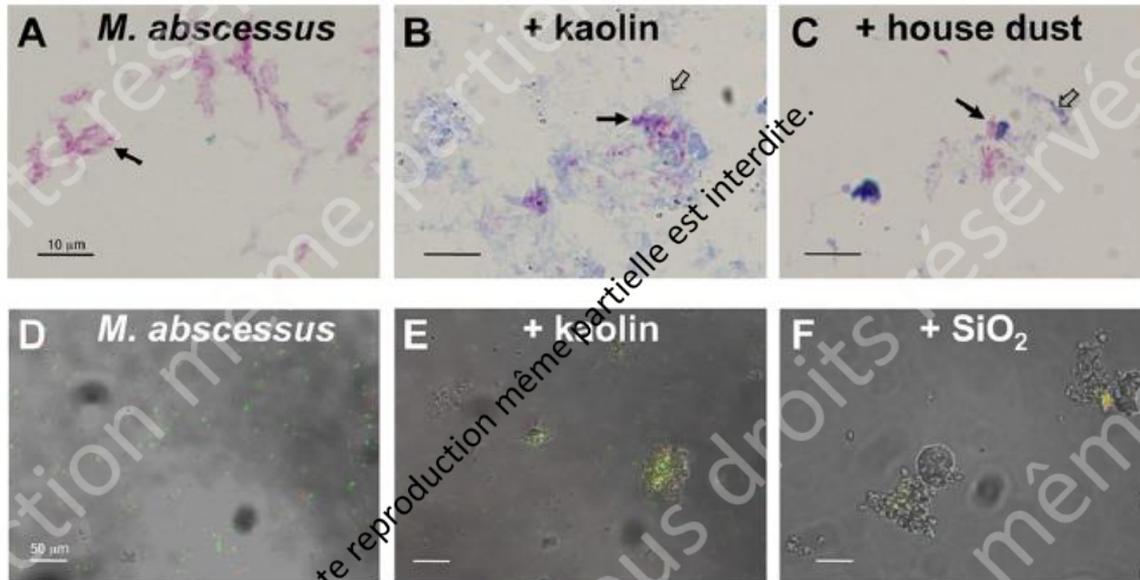


FIG 1 Physical association of *M. abscessus* with defined and environmental particulates. (A to C) Light microscopy of *M. abscessus* grown in the absence (A) or presence of kaolin (B) or house dust (C) for 7 days and adhered to slides and Ziehl-Neelsen stained. *M. abscessus* (stained pink and highlighted by black arrows) is distinguished from particulate matter (purple [open arrows]). Clumping of mycobacteria is typical after longer culture times, as evident in panel A. Black scale bars, 10 µm. (D to F) *M. abscessus* grown for 1 day in the absence (D) or presence of kaolin (E) or SiO₂ (F) for 24 h was stained with Syto 9 (green) and propidium iodide (red); fluorescence was overlaid on photomicrographs. White scale bars, 50 µm.

Epidémie mondiale d'infections post CEC à *M. chimaera*

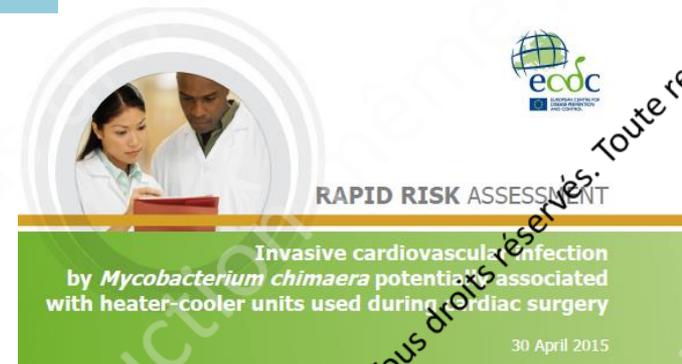
- Découvert en 2015: alerte ECDC (Suisse, Allemagne, Pays bas)
- Plus de 200 cas d'infection post CEC à *Mycobacterium chimaera*
 - Dans plusieurs pays du monde: Europe, USA, Australie ...
 - Origine : contamination lors de la fabrication des générateurs thermiques
 - Une seule souche

> 200 cas



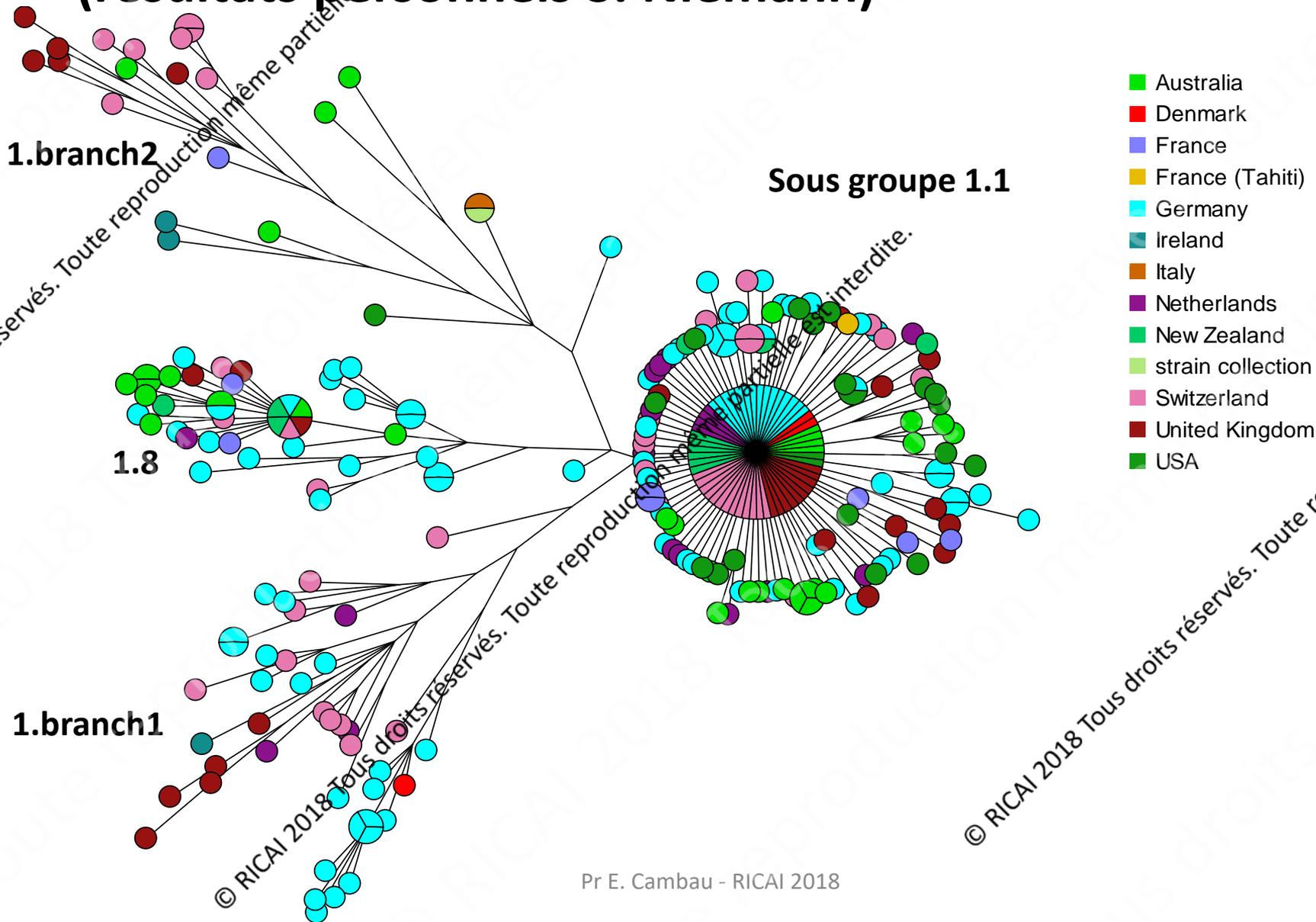
Prolonged Outbreak of *Mycobacterium chimaera* Infection After Open-Chest Heart Surgery

Hugo Sax,^{1*} Guido Bloemberg,^{2*} Barbara Hasse,^{1*} Rami Sommerstein,¹ Philipp Kohler,¹ Yvonne Achermann,¹ Matthias Rössle,³ Volkmär Falk,⁴ Stefan P. Kuster,¹ Erik C. Böttger,^{2*} and Rainer Weber^{1*}



Achermann, Y. et al. JCM 2013, Kohler, P. et al. Eur Heart J 2015, Tan, N. et al. 2016, Sommerstein, R. et al. Infect. Control Hosp. Epidemiol 2016, Chand, M. et al. CID 2016, Sommerstein, R. et al. EID 2016,, Haller et al. Eurosurv 2016, Gotting T JHI 2016, Marras CID 2016, Chiesi S et al. 2017, Lyman EID 2017, van Ingen Lancet ID 2017

Analyse de 281 souches de *M. chimera* (résultats personnels S. Niemann)



Source et mode de transmission de *M. chimaera*

- *M. chimaera* trouvée dans des prélèvements d'air et de surface réalisés dans les salles d'opération
- *M. chimaera* identifiée dans l'eau des bacs des générateurs thermiques (GT)
- *M. chimaera* identifiée dans l'eau des usines qui fabriquent ces GT en Allemagne

Transmission of *Mycobacterium chimaera* from Heater-Cooler Units during Cardiac Surgery despite an Ultraclean Air Ventilation System

Rami Sommerstein, Christian Rüegg, Philipp Kohler, Guido Bloemberg, Stefan P. Kuster, and Hugo Sax



Epidémies d'infection à *M. xenopi* post chirurgie disco-vertébrale

58 cas

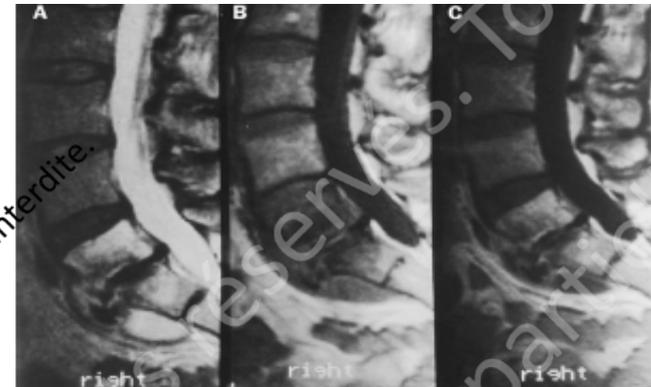
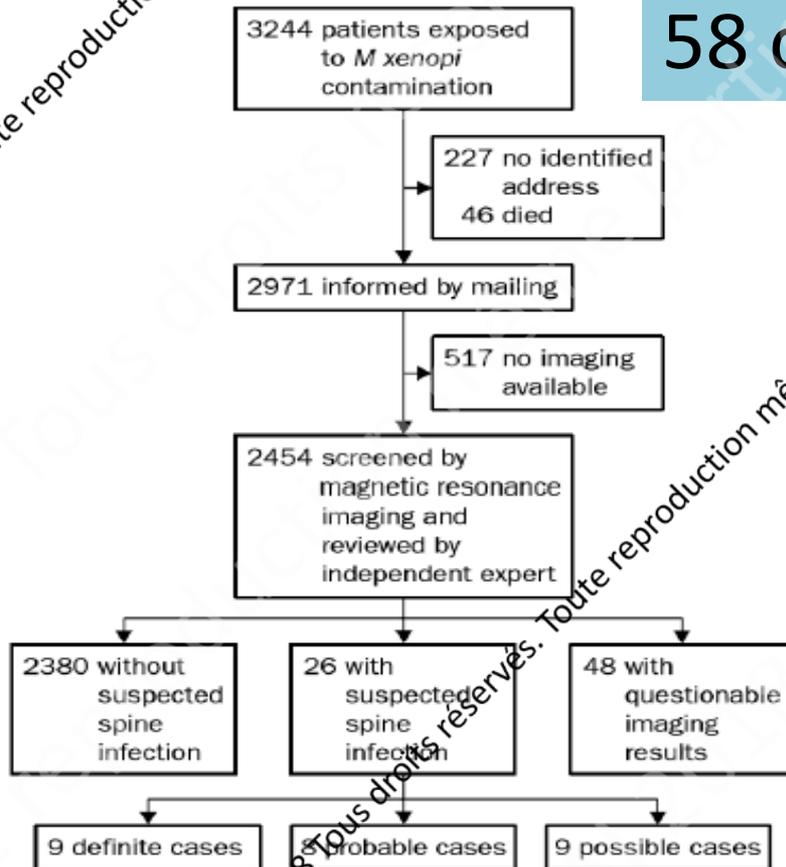


Figure 3: Magnetic resonance imaging of L5-S1 of *M. xenopi* spinal infection in a case identified by the screening

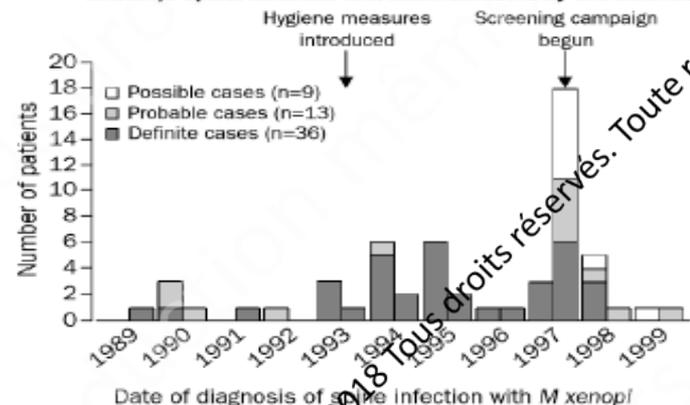


Figure 2: Cases of *M. xenopi* spinal infection according to date of detection and diagnosis

Epidémie de mycobactérioses chez l'immunocompétent

- 114 *M. abscessus* / post-op (Huang 2000)
- 8 cas divers / Sternotomie (Yuan 2016)
- 205 *M. abscessus* / post-injection (Villanueva 1997)
- 100 *M. fortuitum* / manucurie-pedicurie (Winthrop 2002)
- 14 *M. chelonae* / mesotherapie (CDC 2005)
- 32 *M. abscessus* / acupuncture (Tang 2006)
- 49 divers / mésothérapie (Riviera-Oliveiro 2006)
- 34 *M. chelonae* / liposuction (Meyers 2002)
- 5 *M. fortuitum*, *M. abscessus* / Tatouage (Griffin 2018)
- 114 cas divers / tatouage (Mudela 2015)



Tourisme esthétique

- République dominicaine (MMWR 2014, Furuya 2008)
 - 20 cas de résidents des USA
 - abdominoplastie
- Bresil: Belem, Para, 16 hôpitaux et cliniques (Viana-Niero 2008, Cardoso-Leao 2009)
 - 2000 cas de 2004 à 2008
 - chirurgical et non chirurgical
 - *M. abscessus* complex
- Corée du sud (Choi 2011)
 - 52 cas 2007-2008
 - Acupuncture



> 2000 cas



Infections à MNT nosocomiales en France

Enquête 2001-2011 = 64 cas

Sources: réseau AZAY-Mycobactéries, CNR MyRMA, CCLINs, InvS

Geste	Chirurgical	Non chirurgical
Thérapeutique	12 4 <i>M.xenopi</i> , 1 <i>M.intracellulare</i> 5 <i>M.fortuitum</i> , 2 MCR*	5 3 <i>M.chelonae</i> 2 <i>M.avium</i>
Esthétique	6 2 <i>M.chelonae</i> 4 <i>M.abscessus</i>	40 40 <i>M. chelonae</i> 2 MCR*

*mycobactéries à croissance rapide: *M. goodii*, *M.wolinskyi*, *M. frederiksbergensis*

Infections à mycobactéries atypiques liées à des soins esthétiques en France, 2001-2010

Non-tuberculous mycobacterial infections related to esthetic care in France, 2001-2010

. MMI 2011

C. Couderc^a, A. Carbonne^{a,*}, J.M. Thiolet^b, F. Brossier^c, A. Savey^d, C. Bernet^e, C. Ortmans^e,
C. Lecadet-Morin^f, I. Coudière^g, M. Aggoune^a, P. Astagneau^a, B. Coignard^b, E. Cambau^c

Cas groupés d'infection à *M. chelonae*

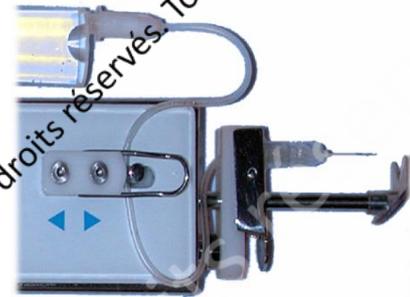
CCLIN Date	Nombre de cas dont certains/probables/possibles	Localisation de l'infection	Soin associé	Hypothèse sur la source de contamination
CCLIN Paris Nord Janvier 2007	16 12 cas certains 4 cas probables	Abcès sous-cutanés multiples	Mésothérapie	Nettoyage du pistolet injecteur à l'eau du robinet
CCLIN Paris Nord CCLIN Sud Est Septembre 2008	8 1 cas certain 7 cas possibles	Abcès sous-cutanés multiples	Garboxythérapie	Défaut dans les pratiques de précautions standards Fragilité cutanée due à des soins aquatiques Nombre élevé d'injections
CCLIN Paris Nord Mars 2009	7 2 cas certains 1 cas probable 4 cas possibles	Abcès sous-cutanés multiples	Mésothérapie	Rinçage des flacons d'antiseptique à l'eau du robinet
CCLIN Sud Est Octobre 2009	9 1 cas certain 8 cas probables	Cutanée	Scléroses de varicosités	Préparation des injections à proximité du point d'eau Rinçage des flacons d'antiseptique à l'eau du robinet



Carbonne A et al. présentation SF2H 2010

Epidémie d'infection à *M. chelonae* post mésothérapie (2007)

- 16 cas avérés d'infection sous cutanée
 - 11 documentés à *M. chelonae*
 - 1 cas positifs à *M. frederiksbergense*
 - 1 cas positif à *M. chelonae* + *M. frederiksbergense*
- Enquête environnementale
 - Eau du box de consultation: 2 400 *M. chelonae* UFC/L
- Investigation épidémiologique
 - 2eme consultant de la journée surtout le lundi



Régnier et al. CID 2009, Carbone et al. JCM 2009

Enquête épidémiologique

TABLE 1. Epidemiological analysis of risk factors for NTM infections

Risk factor	Risk factor present	Univariate analysis			Multivariate analysis ^b		
		No. of exposed patients	Incidence per 100 patients	<i>P</i> value	OR	95% CI	<i>P</i> value
At least one visit on Monday or Thursday	Yes	79	20.3	0.03			
	No	26	0				
At least one visit as the second patient of the day	Yes	33	28.1	0.03	3.1	1.0–9.6	0.02
	No	73	9.6				
Treatment for weight loss purpose	Yes	68	20.6	0.04			
	No	37	5.4				
Injections on abdomen, upper leg, or hip	Yes	66	24.2	0.001			
	No	39	0				
Rate of risk visits greater than P_{50} value ^a	Yes	53	26.4	0.001	9.7	1.2–77.8	0.002
	No	52	3.8				

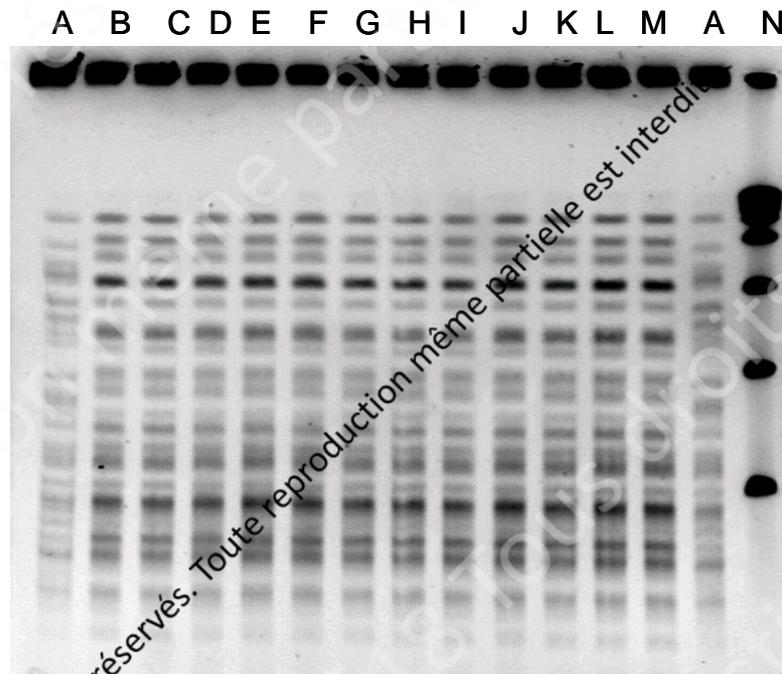
^a The rate of risk visits was calculated as follows: (number of visits on Monday or Thursday/total number of visits/number of patients) × 100. These rates are categorized into two classes of less and more than the median P_{50} value of 33.3%.

^b Shown are the multivariate logistic regression estimates for the adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI). Hosmer-Lemeshow statistic, 0.48.

Carbone et al. JCM 2009

Comparaison génétique des souches isolées des patients et de l'eau

Figure 1. Electrophorèse en champ pulsé des 11 souches de *Mycobacterium chelonae* isolées des cas



Souches liées
=> Profil non différent

A : témoin 4, B : cas 1, C : cas 2, D : cas 3, E : cas 4, F : cas 5, G : cas 6, H : cas 7, I : cas 9, J : cas 10, K : cas 14, L : cas 15, M : eau du cabinet de mésothérapie, N : marqueur de poids moléculaire (Lambda Ladder)

Enquête rétrospective France 2012-2017

Côme Daniau*, Emmanuel Lecorche*, Fazia Mougari, Hana Benmansour, Jérôme Robert, Emmanuelle Cambau, Anne Berger-Carbonne

- Croisement des signalements SPF (e-SIN) et envois au CNR-MyRMA
- 37 signalements pour 48 cas d'infection nosocomiale ou liées aux soins ou iatrogènes à MNT
 - 19 communs SPF et CNR
 - 16 cas uniquement CNR
 - 13 cas uniquement SPF
- 29 cas isolés et 8 cas groupés

Daniau, Lecorche et al. En cours

Infections à MNT nosocomiales en France 2012-2017 = 48 cas

- 34 infections post-opératoires
 - Chirurgie cardio-vasculaire, orthopédique, mammaire, plastique
- 9 actes invasifs
 - Endoscopie, catheters, injection, mésothérapie
- 5 actes non invasifs ou non identifiés
 - Baignade, surinfection de plaie

*

Daniau, Le Corche et al. En cours

Quelles MNT?

Croissance rapide

- *M. chelone* = 15
- *M. fortuitum* = 11
- *M. abscessus* = 9
- *M. wolinskyi* = 1
- *M. fuerthensis* = 1
- *M. senegalense* = 1
- *M. mageritense* = 2
- *M. porcinum* = 1
- *M. neoaurum* = 1

Croissance lente

- *M. chimaera* = 3
- *M. lentiflavum* = 1
- *M. marinum* = 2
- Non identifié = 2

Origine des cas d'infection nosocomiales à MNT

Enquête SFP-CNR 2012-2017

Diagnostic et signalement

48 cas



Enquête environnementale

27 cas



Culture positive à MNT

15 cas



Culture positive à même espèce

7 cas



Culture positive à même espèce
de même génotype

6 cas

Cas d'infection à MNT avec une source

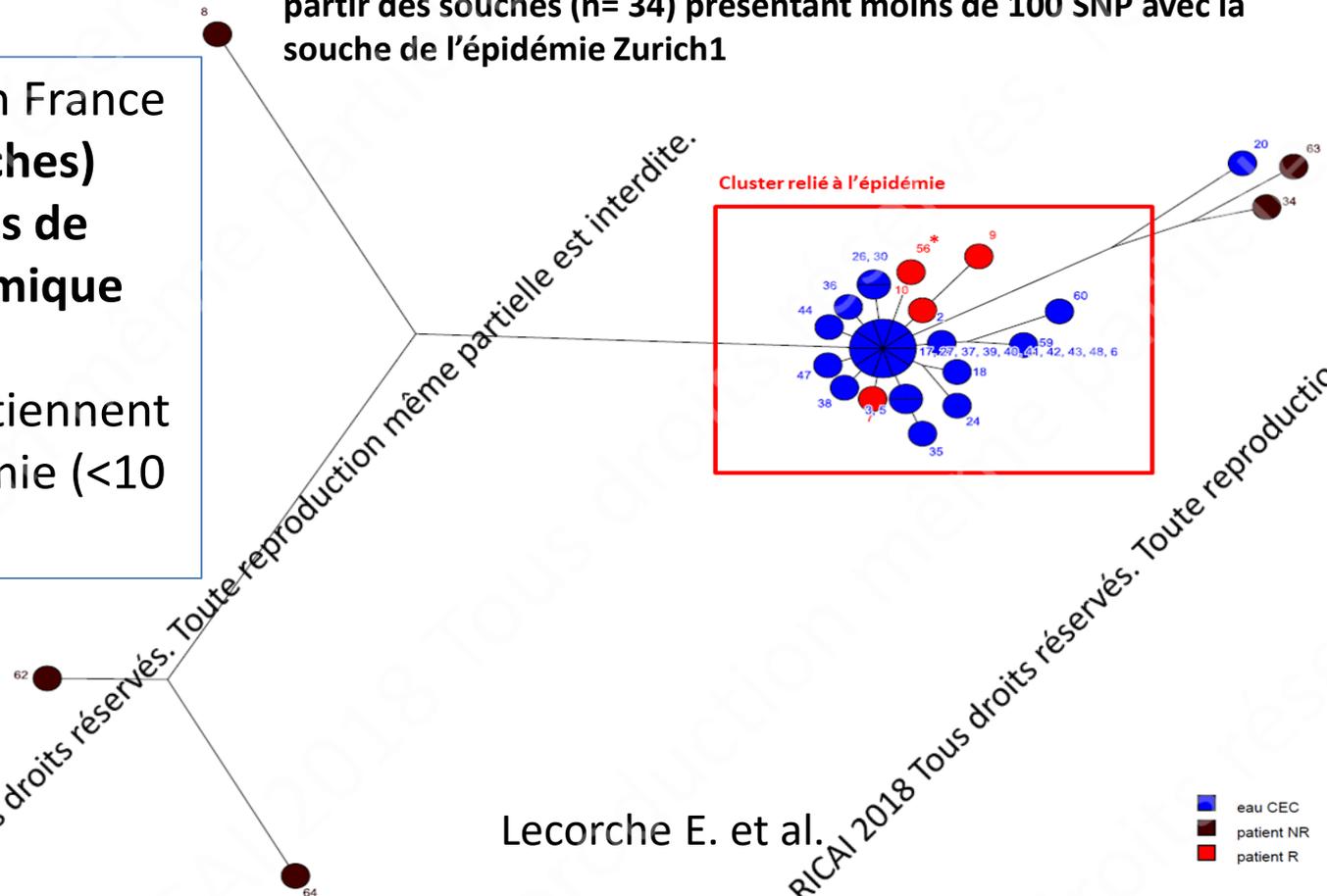
Lieu de signalement nombre de cas	Site infectieux	Type d'acte	Espèce impliquée	Origine de l'infection
Massy n=1	Endocardite	Chirurgie cardiaque	<i>M. chimaera</i>	générateur thermique utilisé pour la chirurgie sous CEC
Chartres n=1	Infection de la peau et des tissus mous	Lifting du visage	<i>M. chelonae</i>	Auge chirurgicale
Versailles n=1	Arthrite du genou	Infiltration corticoïdes	<i>M. chelonae</i>	Eau du cabinet du médecin
Bourgogne Nevers n=2	Infection de la peau et des tissus mous	Séances de tatouage	<i>M. chelonae</i>	Eau de l'encre dans les cupules
CHR Caen n=1	Infection de la peau et des tissus mous	Rééducation fonctionnelle en balnéothérapie	<i>M. marinum</i>	Eau de la piscine

Cas groupés d'infection à *M. chimera*

40 souches isolées en France
- 2 patients (3 souches)
33 souches isolées de
générateurs thermique

=> 28 souches appartiennent
au cluster de l'épidémie (<10
SNPs), soit 73%.

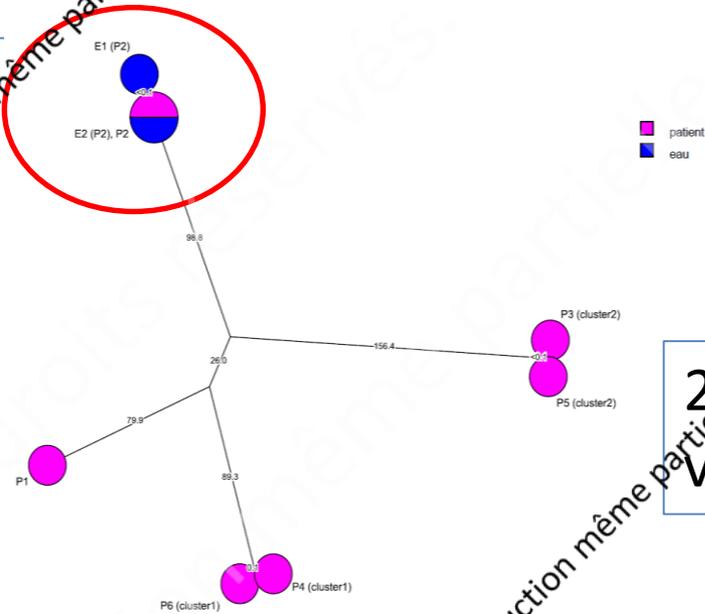
Arbre construit selon la méthode du maximum de parcimonie, à partir des souches (n= 34) présentant moins de 100 SNP avec la souche de l'épidémie Zurich1



Lecorche E. et al.

■ eau CEC
■ patient NR
■ patient R

Cas d'infection à *M. marinum*

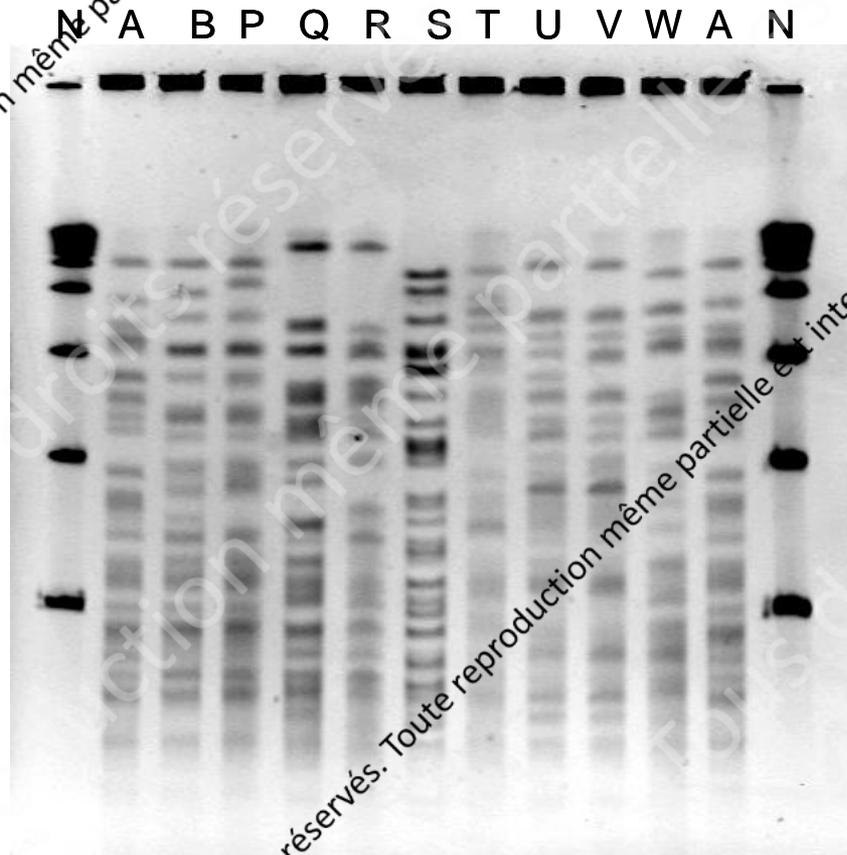


M. marinum strain M , 40712 SNP signature
 Maximum parsimony tree
 P2, E1 et E2 ont 2 SNPs de différences vs. 204 avec caen

2 cas d'infection à *M. marinum*
 venant de Caen

Isolate name	Nature	Sampling date	Localization	Supplementary information
P1	Clinical	2013	Normandie, France	
E1	Environmental (water)	2014	Normandie, France	Sea pool therapy of P2 patient
E2	Environmental (water)	2013	Normandie, France	Sea pool therapy of P2 patient
P2	Clinical	2013	Normandie, France	
P3	Clinical	2013-2014	New-York, USA	14-1817, belonging to cluster 2
P6	Clinical	2013-2014	New-York, USA	14-1821, belonging to cluster 1
P4	Clinical	2013-2014	New-York, USA	14-2129, belonging to cluster 1
P6	Clinical	2013-2014	New-York, USA	14-2127, belonging to cluster 2

Comparaison génomique des souches de *M. chelonae* isolées des cas / de l'eau

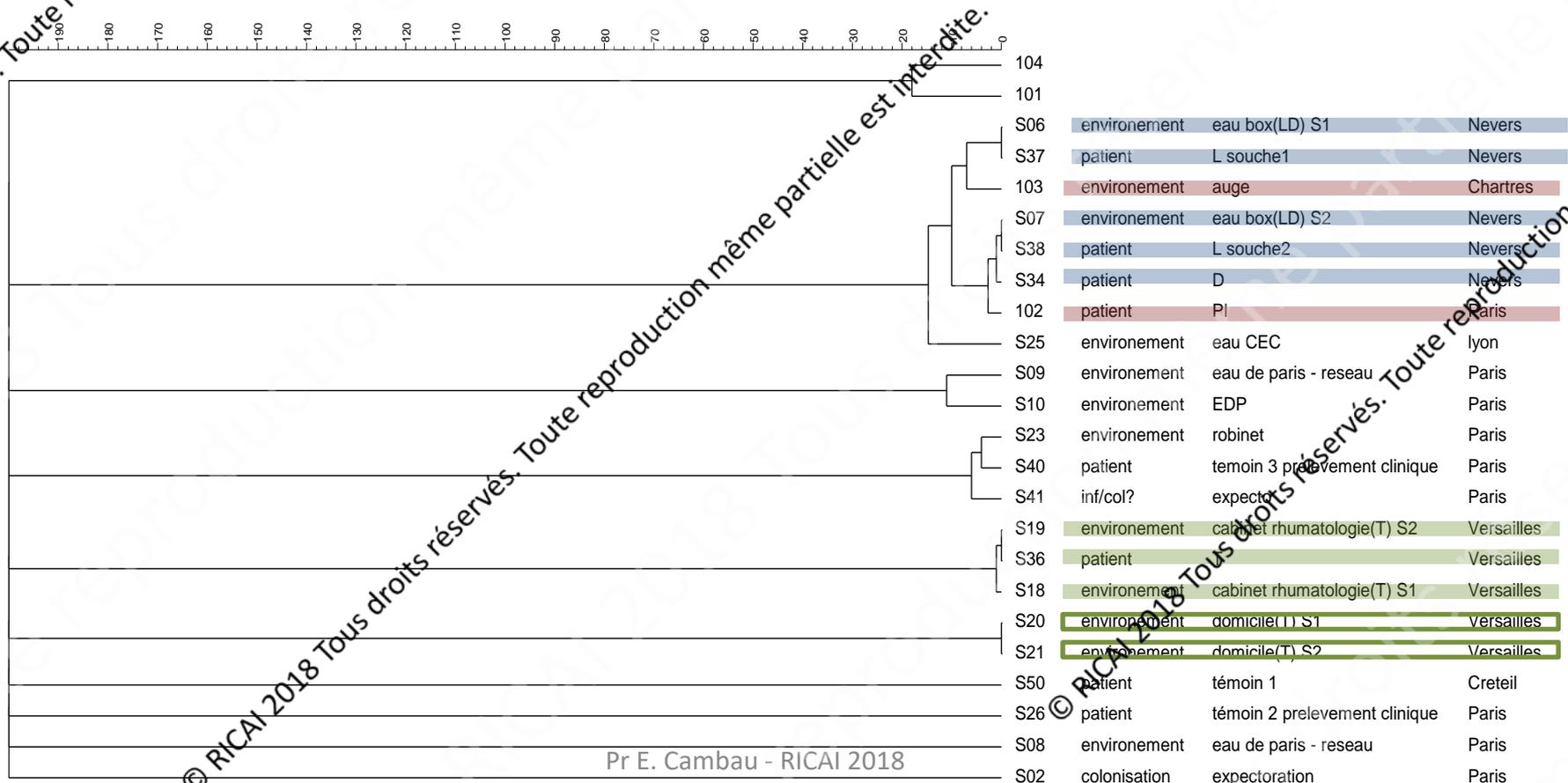


Souches témoins
non liées
=> Profil différent??

N : marqueur de poids moléculaire (Lambda Ladder), A : témoin 4, B : cas 1, P : témoin 1, Q : témoin 2, R : témoin 9, S : témoin 3, T : témoin 7, U : témoin 5, V : témoin 8, W : témoin 6

Etude de la diversité *M. chelonae*

24 souches *M. chelonae* ATCC 35752, 75693 SNPs (Bionumerics), arbre UMPGA (différence scaling factor = 1)



Désinfection du générateur thermique

212

J. Walker et al. / Journal of Ho



Biofilm present on insulation material and steel piping in the hot water tank.

Figure 3. Presence of extensive biofilm on materials in the water tanks of the LivaNova PLC, Sorin 3T heater-cooler unit, studied at Public Health England, Porton Down, UK.



Figure 2. Biofilm visualized on surfaces submerged in an internal water reservoir of a heater-cooler device during investigation of invasive extrapulmonary nontuberculous mycobacteria infections among patients who underwent cardiothoracic surgery, York, Pennsylvania, USA, 2015.

Problèmes posés par les infections nosocomiales (iatrogènes/ liées aux soins) à MNT

- Faire le diagnostic (conserver les souches)
- Faire un signalement (e-SIN) afin de faciliter
 - les investigations épidémiologiques
 - Les prélèvements des sources environnementales potentielles (en temps utile)
- Envoyer les souches au CNR
 - pour lier l'infection à la source de contamination
 - Pour préciser l'identification et la sensibilité aux antibiotiques (difficulté de traitement car multirésistance naturelle)
- Prévenir l'infection +++

Conclusion

- Les infections nosocomiales à MNT sont de plus en plus souvent diagnostiquées
- Il faut rechercher leur cause et leur source
- La mycobactérie est retrouvée dans l'environnement sous réserve de prélèvement adéquats et rapides
- Ces infections sont le plus souvent évitables
 - par le contrôle strict de l'eau à usage médical
 - Par l'antiseptie de la peau et l'aseptie chirurgicale
 - Par l'information sur les risques (activités récréatives, actes esthétiques, ...)

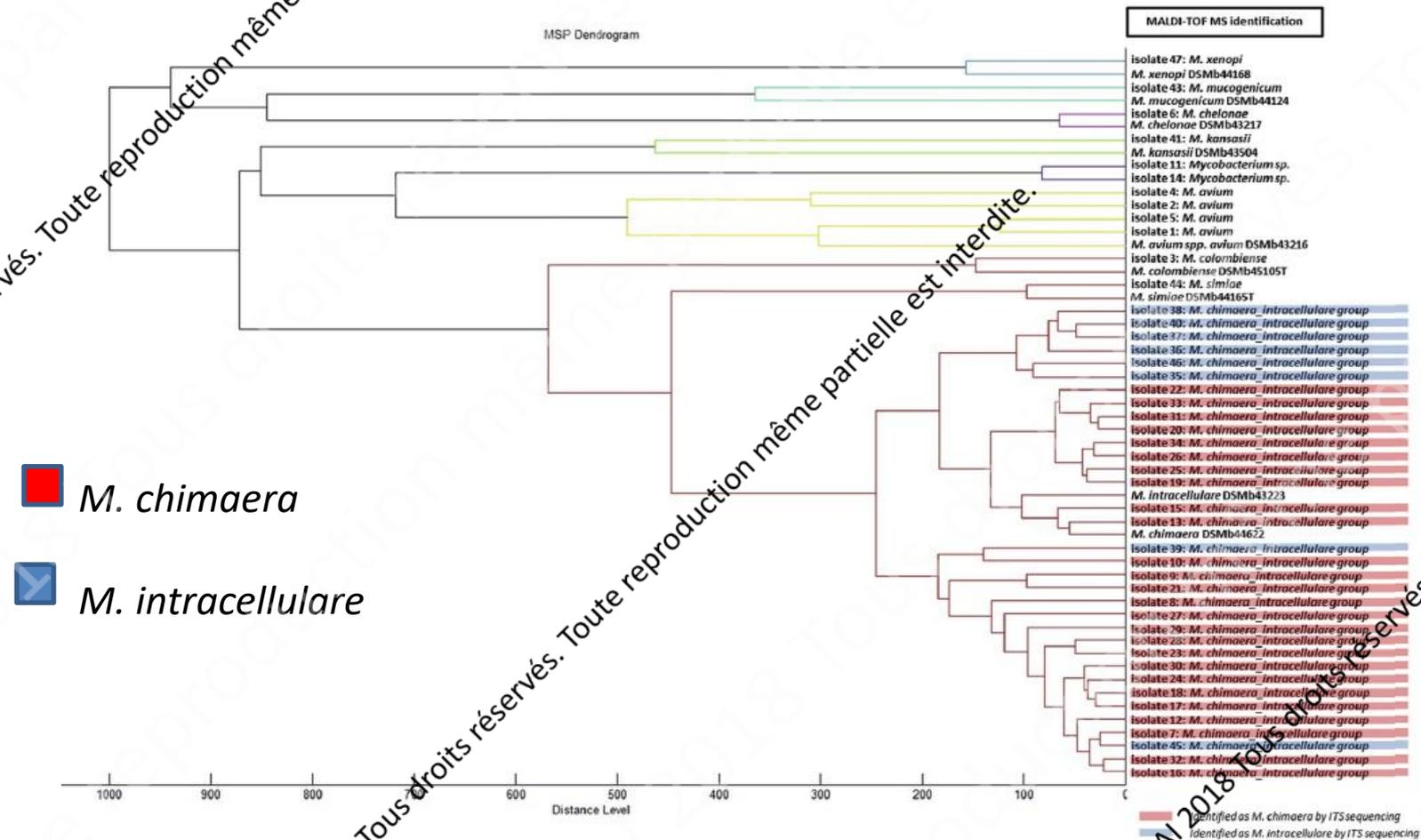
Remerciements à toute l'équipe du
CNR-MyRMA et à celle de Santé
publique France

Transmission inter-humaine

1. Etude génomique de 168 isolats de 31 patients dans un centre mucoviscidose en Angleterre
=> 2 épidémies de *M. massiliense* (11 patients)
=> Transmission de souches avec résistance acquise Cla-R et Akn-R transmise chez 3 patients qui n'avaient pas eu d'ATB
2. USA: Epidémie à partir d'un cas M+

Bryant JM Lancet 2013, Aitken AJRCCM 2012

Identification par spectrométrie de masse en MALDI-TOF



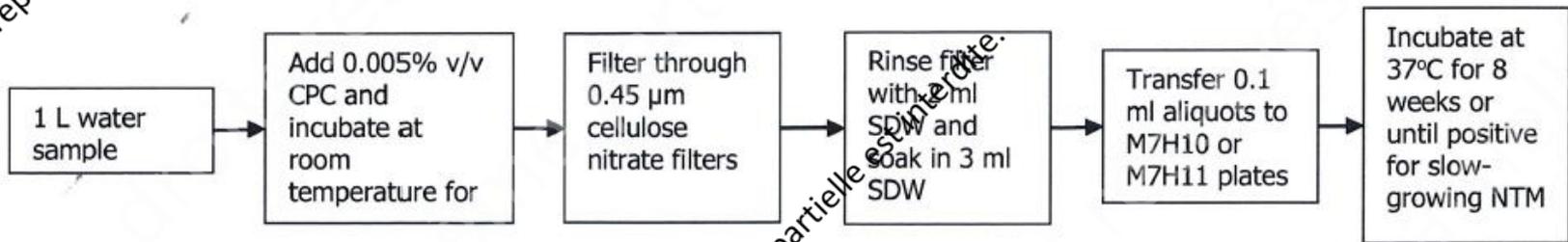
Lecorche E et al. 2017

Pr E. Cambau - RICAI 2018

Recherche de mycobactéries dans l'eau

ECDC Technical Document July 2015

Figure 1 Methodology for environmental water sample processing and culture for MAC/*Mycobacterium chimaera*



Abbreviations

CPC: Cetylpyridinium chloride

SDW: Sterile distilled water

M7H10: Selective Middlebrook 7H10 agar

M7H11: Selective Middlebrook 7H11 agar

NTM: Non-tuberculous mycobacteria

Standardisation de la méthode en cours
en collaboration avec Eau de Paris
et AFNOR

Radomski N, Cambau E et al., *Comparison of culture methods for isolation of nontuberculous mycobacteria from surface waters*. Appl Environ Microbiol, 2010. 76(11): p. 3514-20

Schreiber PW et al. Detection limit of *Mycobacterium chimaera* in water samples for monitoring medical device safety: insights from a pilot experimental series. Journal of hospital infection 2017