

# Nocardioses :

## Quand y penser ? Comment traiter ?

Vendredi 31 janvier 2025

4ème Journée d'Infectiologie de l'Institut Maurice Rapin

David Lebeaux - david.lebeaux@aphp.fr



AP-HP. Nord  
Université  
Paris Cité

Maladies Infectieuses  
St-Louis Lariboisière



Institut Pasteur

Unité de  
génétique  
des biofilms

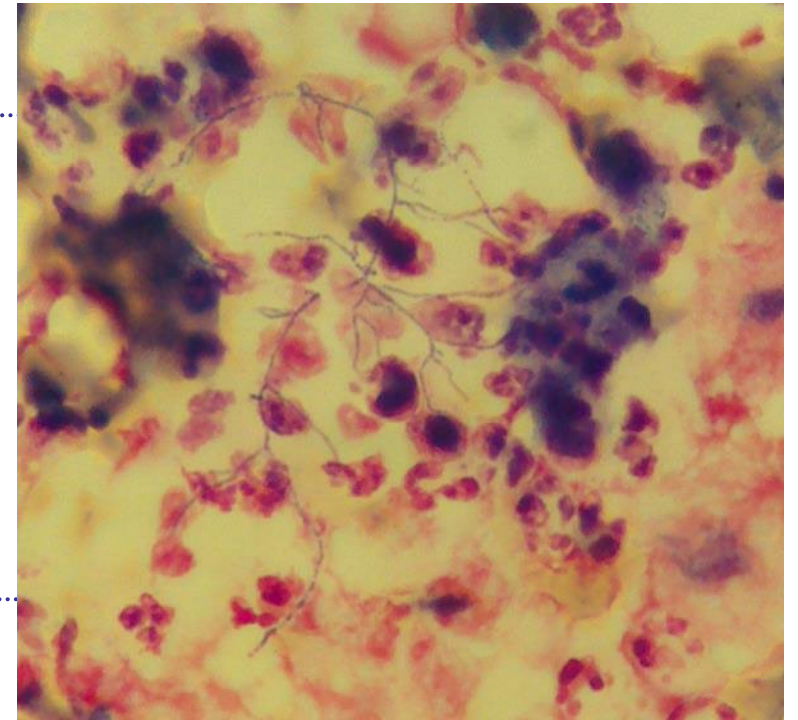
# Conflits d'intérêt

---

- Aucun

# De *Nocardia* aux nocardioses

- Bacilles Gram-positif filamenteux
- Tellurique, ubiquitaire
- Végétation en décomposition, eau
- Colonisation humaine rare +++



Contamination exogène

Inhalation  
Patient  
immunodéprimé

Trauma cutané  
Patient  
immunocompétent

# Les nocardioses

Inhalation / patient  
immunodéprimé

Nocardiose Invasive



Mortalité élevée

Trauma tellurique / patient  
immunocompétent

Nocardiose cutanée primitive



# Nocardioses invasives : physiopathologie

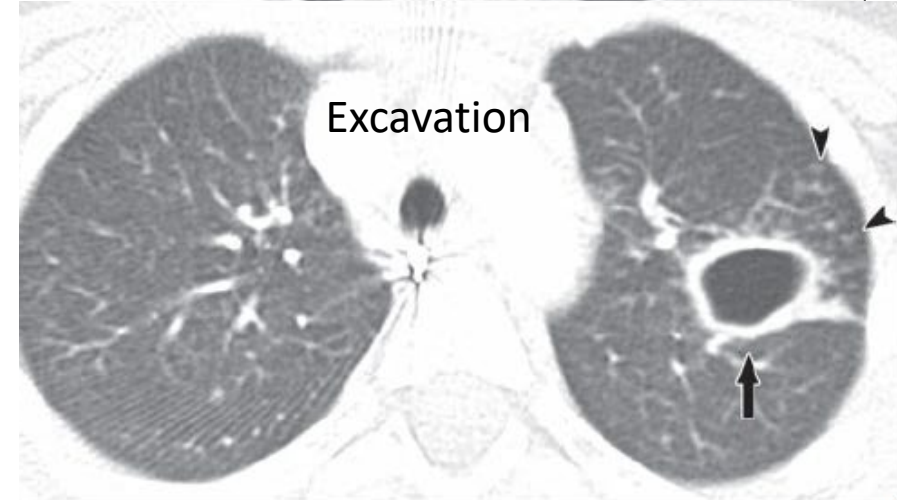
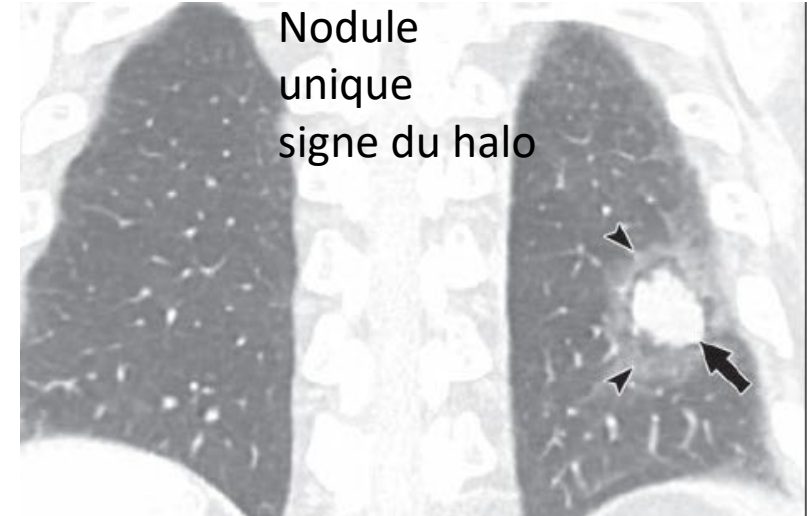
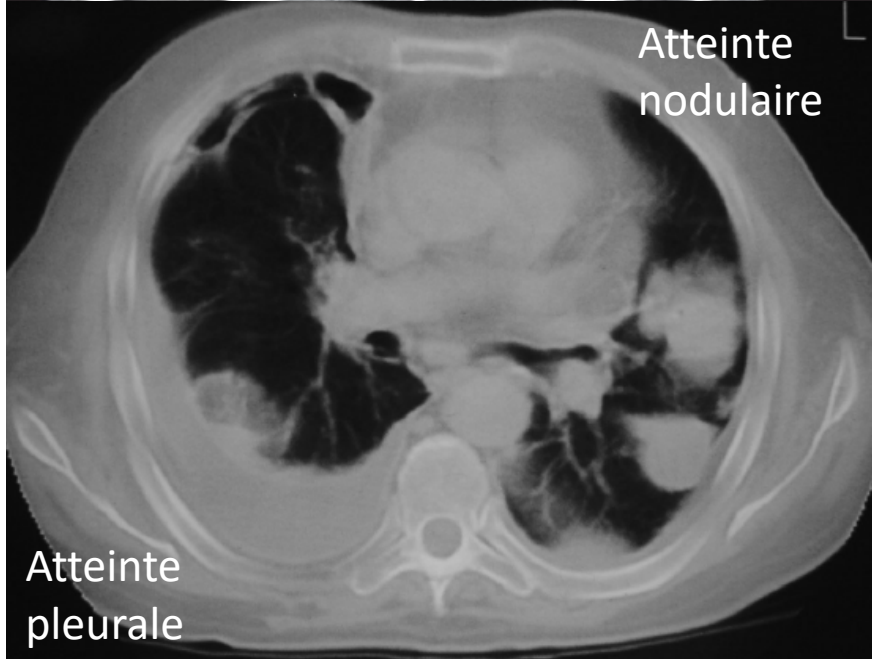
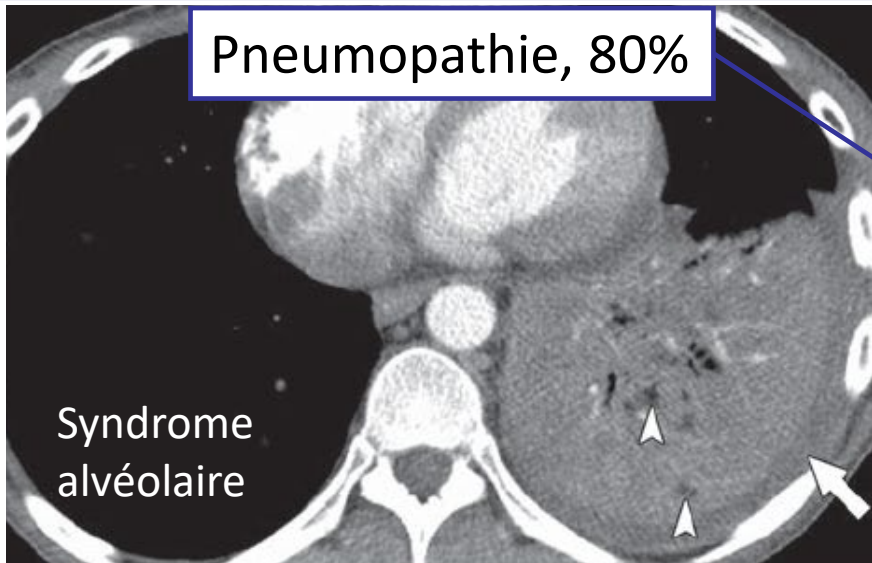
- Déficit immunité cellulaire
  - Transplantation (SOT, HSCT)
  - Corticothérapie
  - Hémopathie/cancer
  - Médecine internes (IS)
  - ((VIH)))
- Pathologie broncho-pulmonaire
  - BPCO
  - DDB
  - Fibrose
- 20% de nocardioses “inexpliquées”



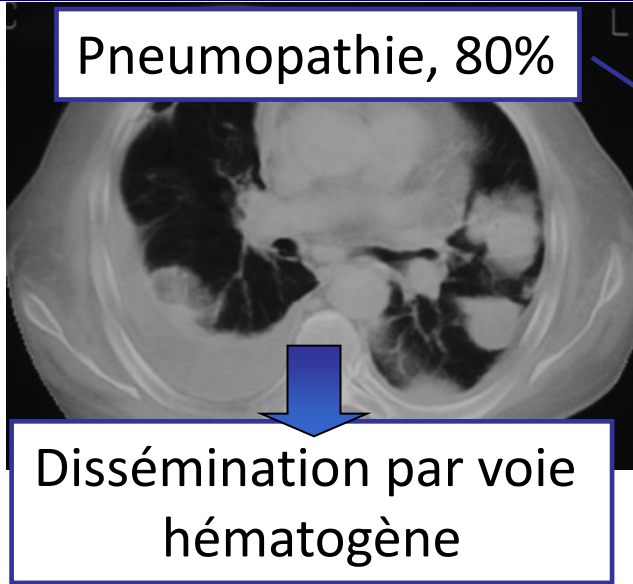
Inhalation



# Nocardioses invasives

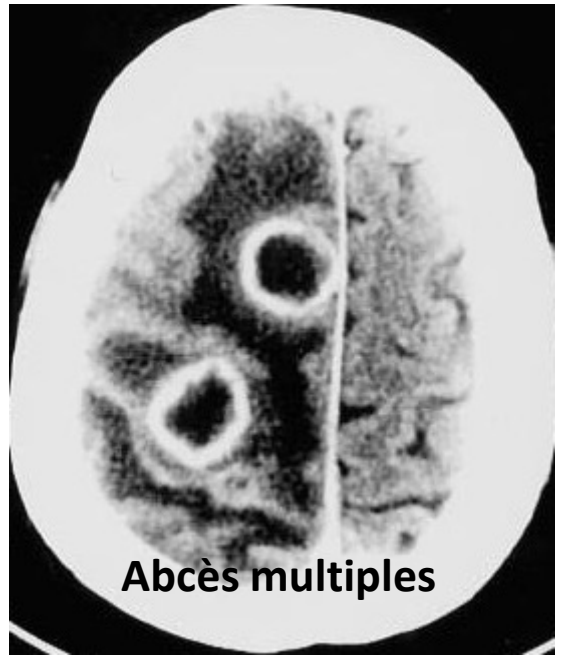
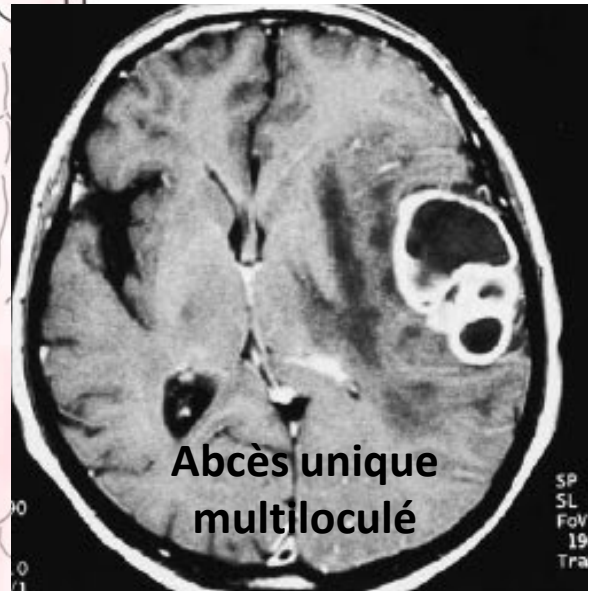


# Nocardioses invasives



Atteinte SNC, 20-40%

Asymptomatique dans 40% des cas :  
Imagerie SNC systématique



Minero *et al* 2009 Medicine (Baltimore)  
Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 Clinical Microbiology Reviews  
Pamuk, Rheumatology 2001  
Borm, *et al* 2003 J Clin Neurosc



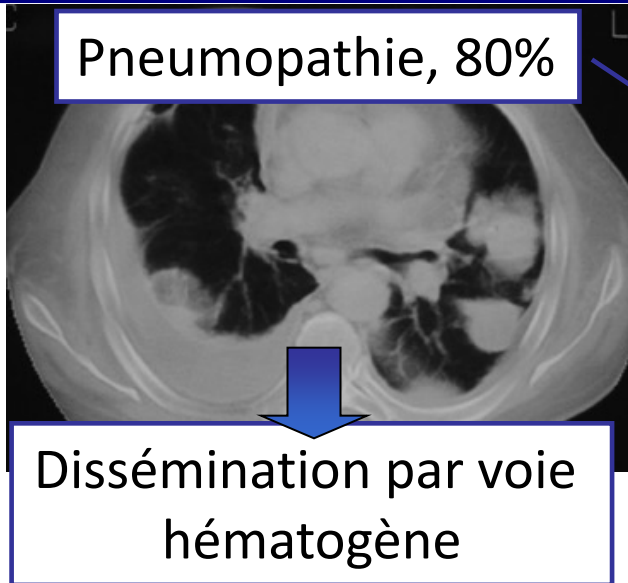
# Nocardioses invasives



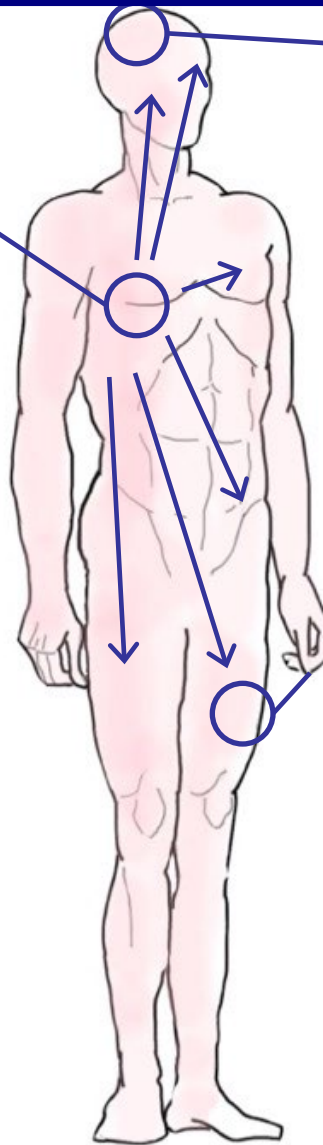
Rouzaud, C. *et al* 2018 J Clin Microbiol  
Coussement, J. and Lebeaux, D. *et al*  
2016 Clin Infect Dis  
Rouzaud, C. *et al* 2014 J Anti-Infectieux 2014  
Lebeaux, D. *et al* Lettre de l'Infectiologue 2014



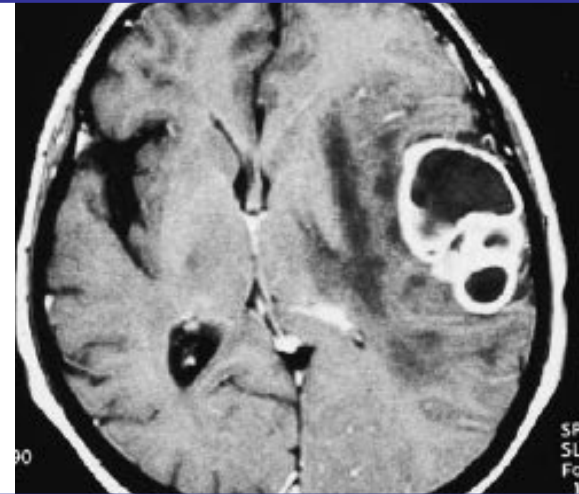
# Nocardioses invasives



- Œil
- Endocar-de
- Muscles
- testicules



Atteinte SNC, 20-40%



Atteinte cutanée secondaire  
~ 30%



# Nocardiose : quand y penser, comment la chercher ?

---

- Y penser si:
  - Terrain prédisposant (transplantation (s), immunosupresseurs, maladies bronchopulmonaires chroniques)
  - **OU** Atteinte pulmonaire évocatrice (nodulaire) +/- atteinte extra-thoracique +++ (SNC et cutanée)
  - **OU** Evolution subaiguë (PNP alvéolaire avec amélioration transitoire sous antibiotiques)

# Nocardiose : quand y penser, comment la chercher ?

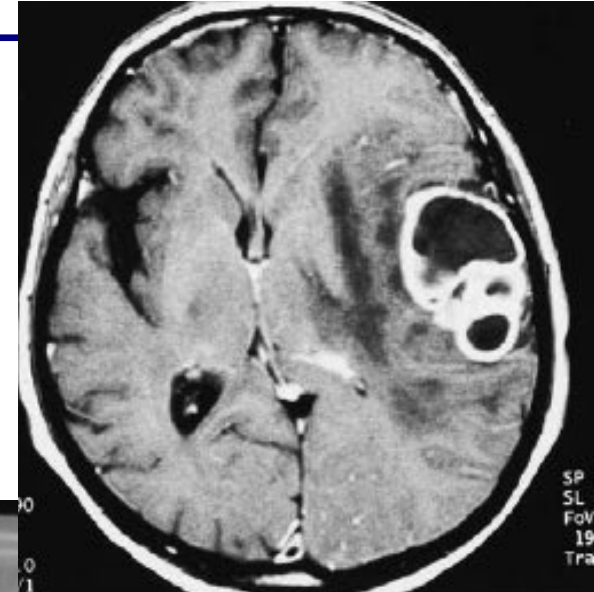
---

- Y penser si:
  - Terrain prédisposant (transplantation (s), immunosupresseurs, maladies bronchopulmonaires chroniques)
  - **OU** Atteinte pulmonaire évocatrice (nodulaire) +/- atteinte extra-thoracique +++ (SNC et cutanée)
  - **OU** Evolution subaiguë (PNP alvéolaire avec amélioration transitoire sous antibiotiques)
  - **Et s'il n'y a pas de terrain prédisposant ?**

# Pas de terrain = pas de bilan de nocardiose ?

- Déficit immunité cellulaire
  - Transplantation (CST HSCT)
  - Chimiothérapie
  - Hémodialyse/Plasmaphérèse
  - Médicaments (IS)
  - ((VIH))
- Pathologie broncho-pulmonaire
  - BPCO
  - DDE
  - Fibrose

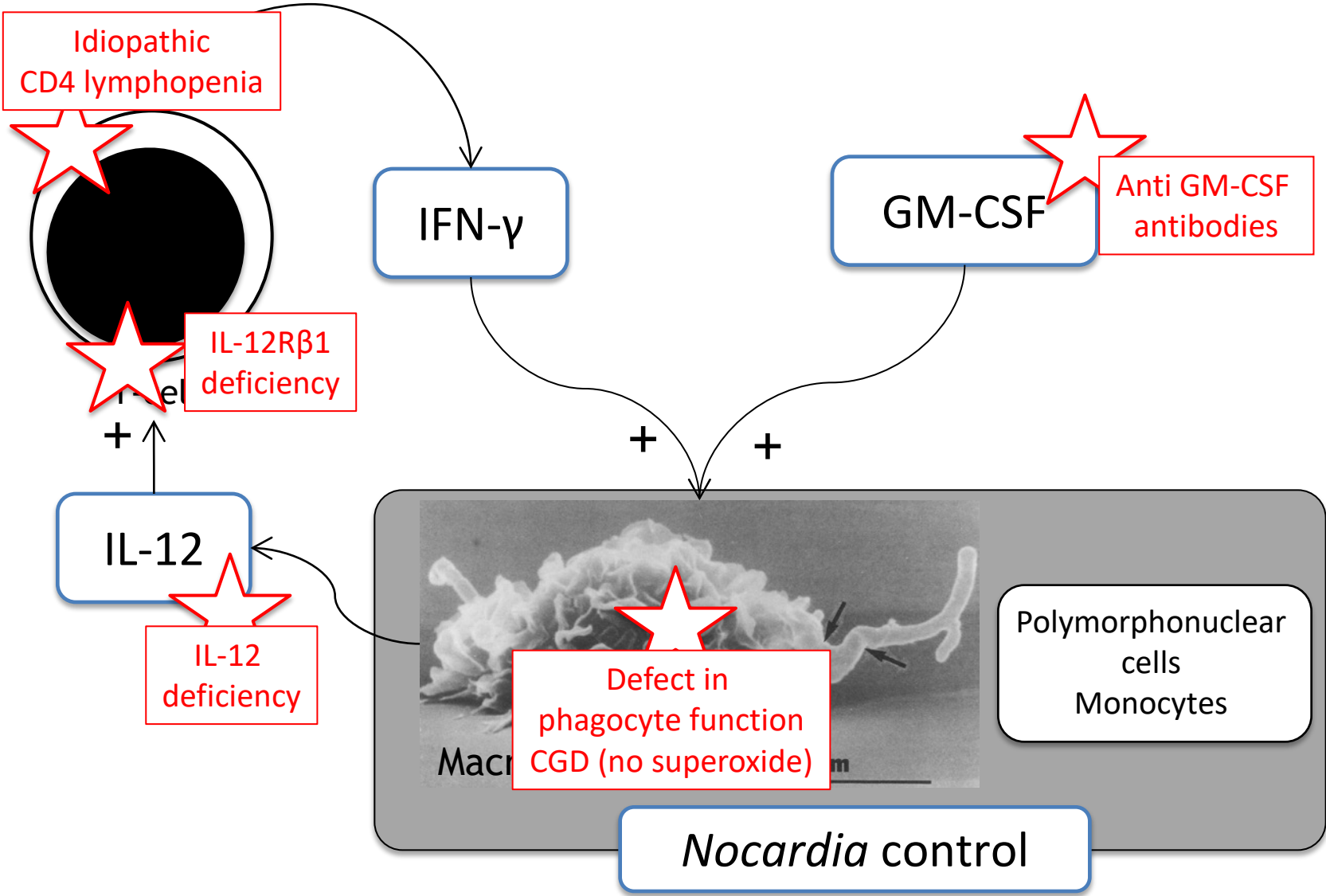
**20% de nocardioses "inexpliquées" ?**

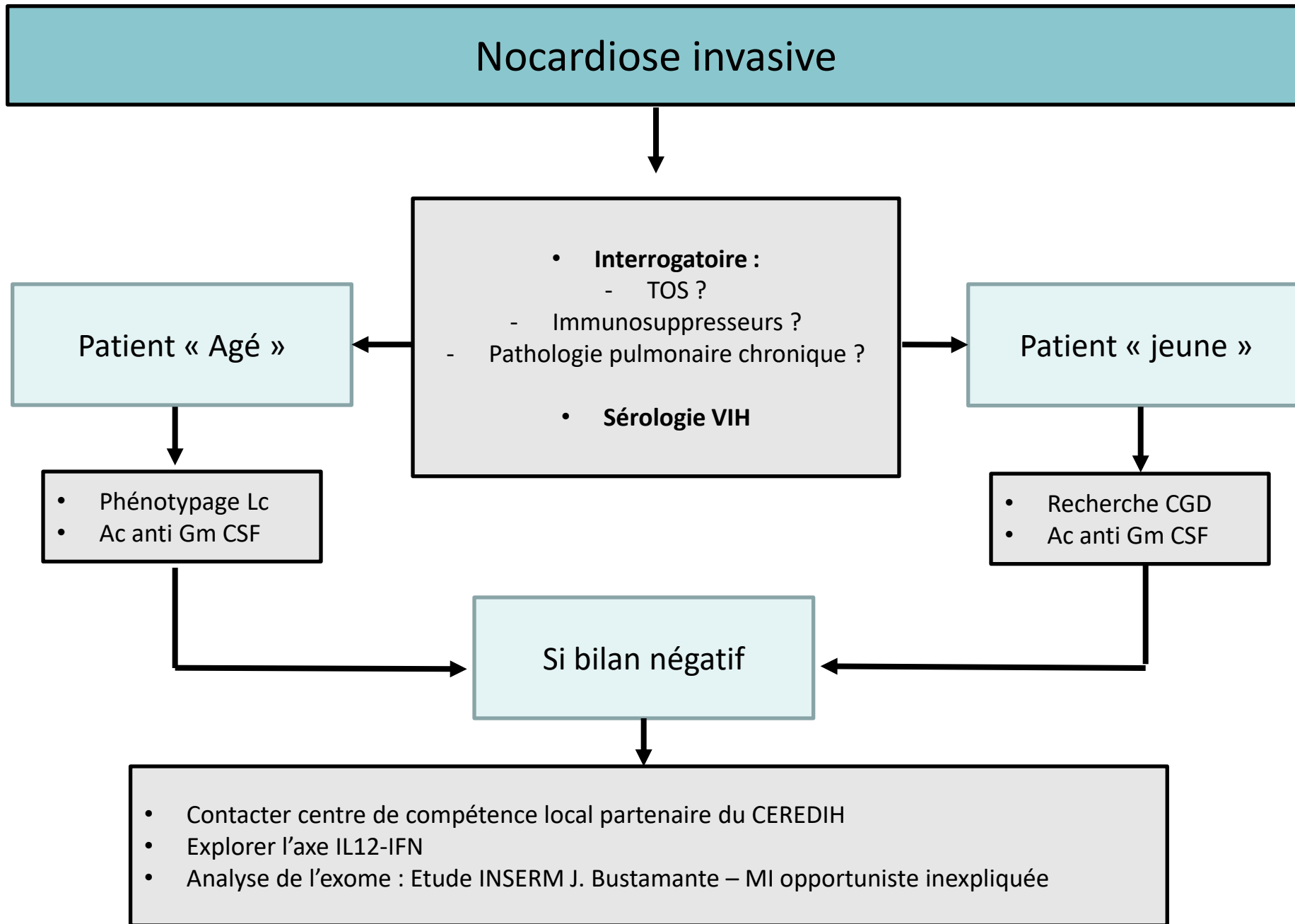


**Peut révéler une pathologie sous-jacente !**



# Nocardiose révélant un déficit immunitaire





# Nocardiose : quand y penser, comment la chercher ?

---

- Y penser si:
  - Terrain prédisposant (transplantation (s), immunosupresseurs, maladies bronchopulmonaire chronique)
  - **OU** Atteinte pulmonaire évocatrice (nodulaire) +/- atteinte extra-thoracique +++ (SNC et cutané)
  - **OU** Evolution subaiguë (PNP alvéolaire avec amélioration transitoire sous antibiotiques)
  - Et s'il n'y a pas de terrain prédisposant ?
- Comment faire le diagnostic / importance de la microbiologie :
  - Mise en évidence de la bactérie dans un prélèvement clinique
  - Contaminations et colonisations exceptionnelles
  - Prévenir le laboratoire de la suspicion : culture prolongée / Milieux sélectifs
  - Importance de l'identification d'espèce
  - Antibiogramme difficile à réaliser et à interpréter

Topo  
Hervé  
Jacquier

# Nocardiose en réanimation

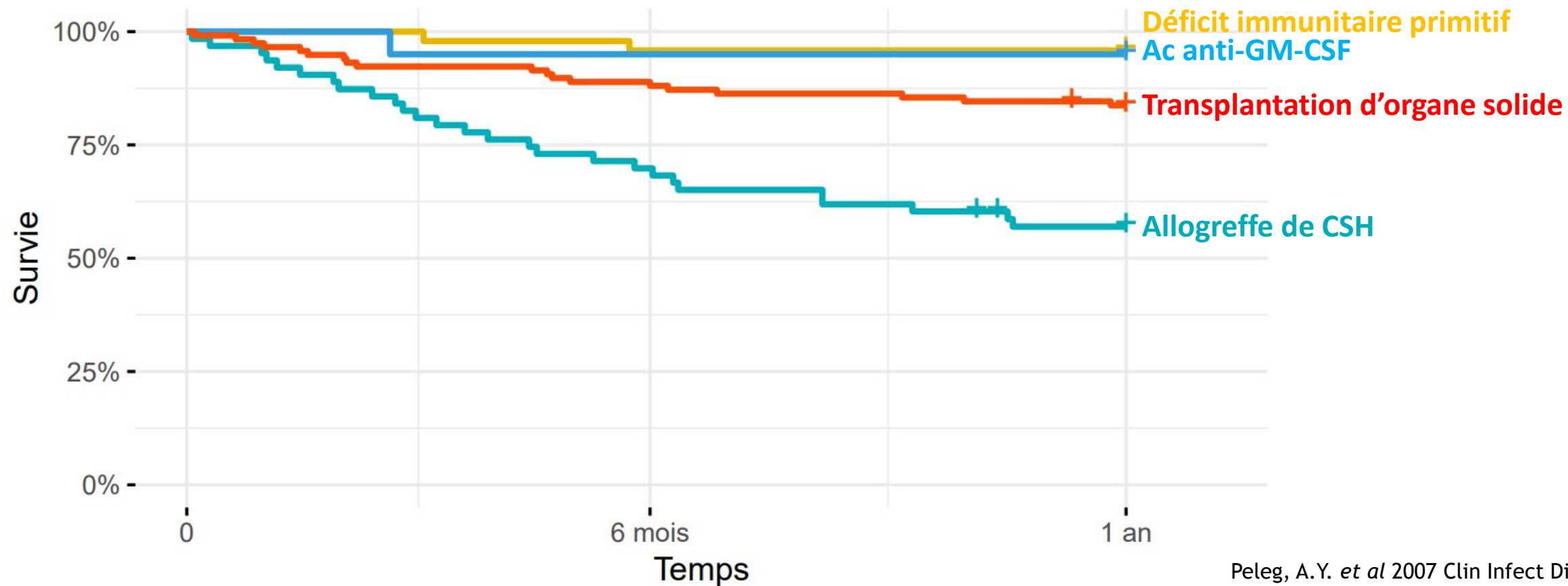
---

- Détresse respiratoire nécessitant la ventilation mécanique : 5/116 (4,3%) →  
3/5 décédés avant M6<sup>1</sup>
- Coma<sup>1</sup> : 3/117
- « Choc septique »<sup>2</sup> : 2/37



- 50 patients avec nocardiose invasive (France et Belgique), 2004-2023
- Patients adultes admis en soins intensifs/réanimation
- 92% étaient immunodéprimés
- Défaillances d'organe :
  - Multiviscérale = 50%
  - Respiratoire = 66%
  - Rénale = 22%
  - Hémodynamique = 34%
  - Neurologique = 38%
- Mortalité en ICU = 22%; mortalité à 1 an = 44%
- Facteurs associés à la mortalité : usage de vasopresseurs, atteinte cérébrale et co-infection fongique

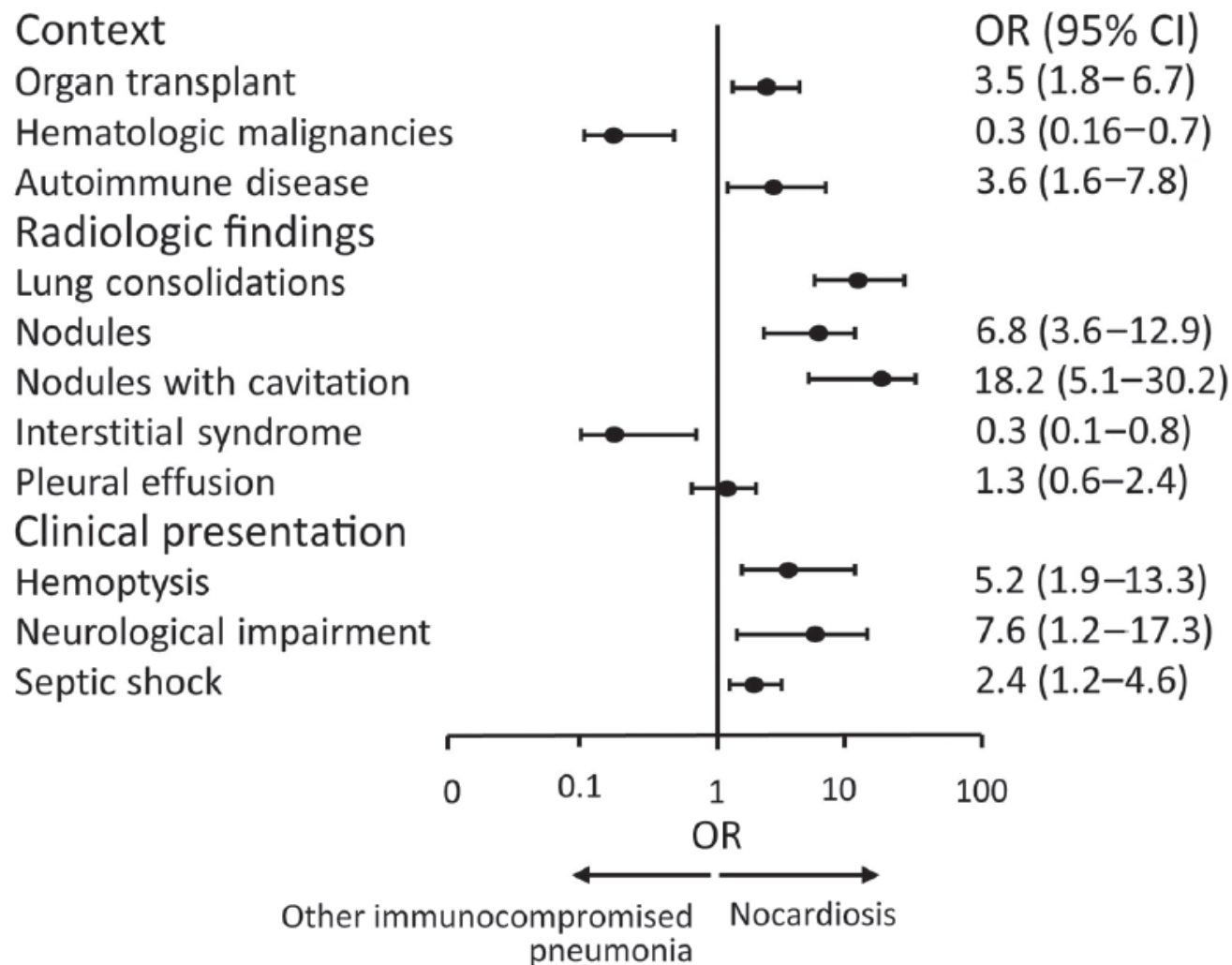
# Pronostic de la nocardiose hors réanimation



# Nocardiose en réanimation

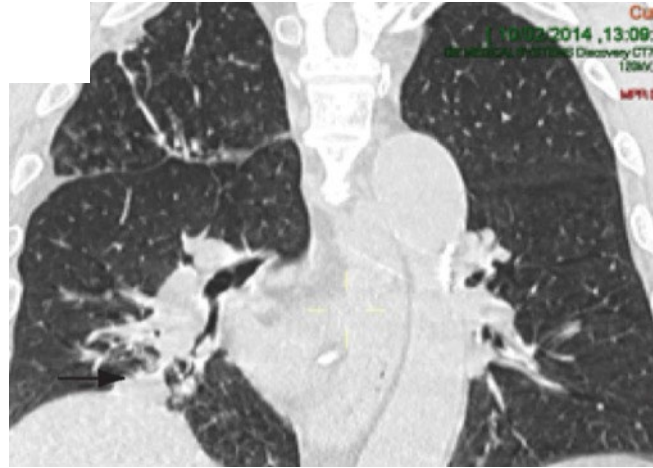
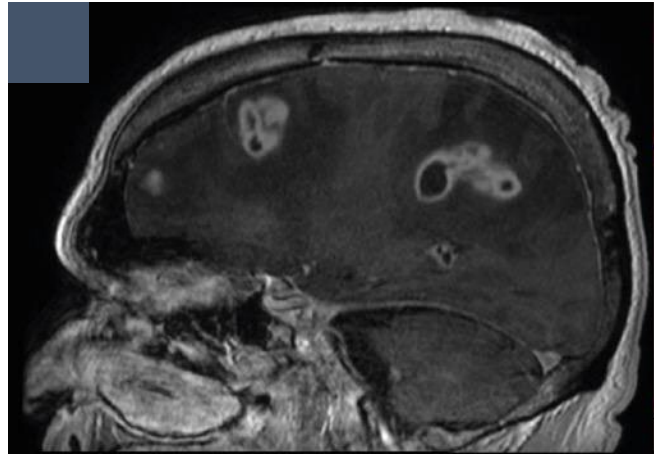
## Critically Ill Patients with Visceral *Nocardia* Infection, France and Belgium, 2004–2023

Lucas Khellaf, Virginie Lemiale, Maxens Decavèle, Marc Pineton de Chambrun, Alexandra Beurton, Toufik Kamel, Anabelle Stoclin, Djamel Mokart, Fabrice Bruneel, Clara Vigneron, Achille Kouatchet, Benoît Henry, Jean-Pierre Quenot, Grégoire Jolly, Nahema Issa, Matthieu Bellal, Julien Poissy, Claire Pichereau, Julien Schmidt, Nathalie Layios, Maxime Gaillet, Elie Azoulay, Adrien Joseph



Comparaison à la cohorte issue de l'essai multicentrique HIGH: pneumonie chez des patients immunodéprimés (après exclusion des PCP)

# Patient transplanté, forte suspicion de nocardiose : quel traitement ?



Cerveau +  
Poumon + Peau  
= Nocardiose à  
évoquer en  
priorité +++

Examen direct de la biopsie cutanée



10um

**Quel traitement probabiliste ?**

- Quelles molécules ?**
- Mono, bi ou trithérapie ?**



# Traitement probabiliste de la nocardiose

Genre *Nocardia* spp. > 120 espèces

*Nocardia farcinica*      *Nocardia cyriacigeorgica*  
*Nocardia abscessus*      *Nocardia nova*  
*Nocardia brasiliensis*  
**N Multiples profils de sensibilité aux antibiotiques**  
*Nocardia transvalensis* complex      *Nocardia veterana*  
*Nocardia asteroides*      *Nocardia brevicatena*      .....

# Traitement probabiliste de la nocardiose

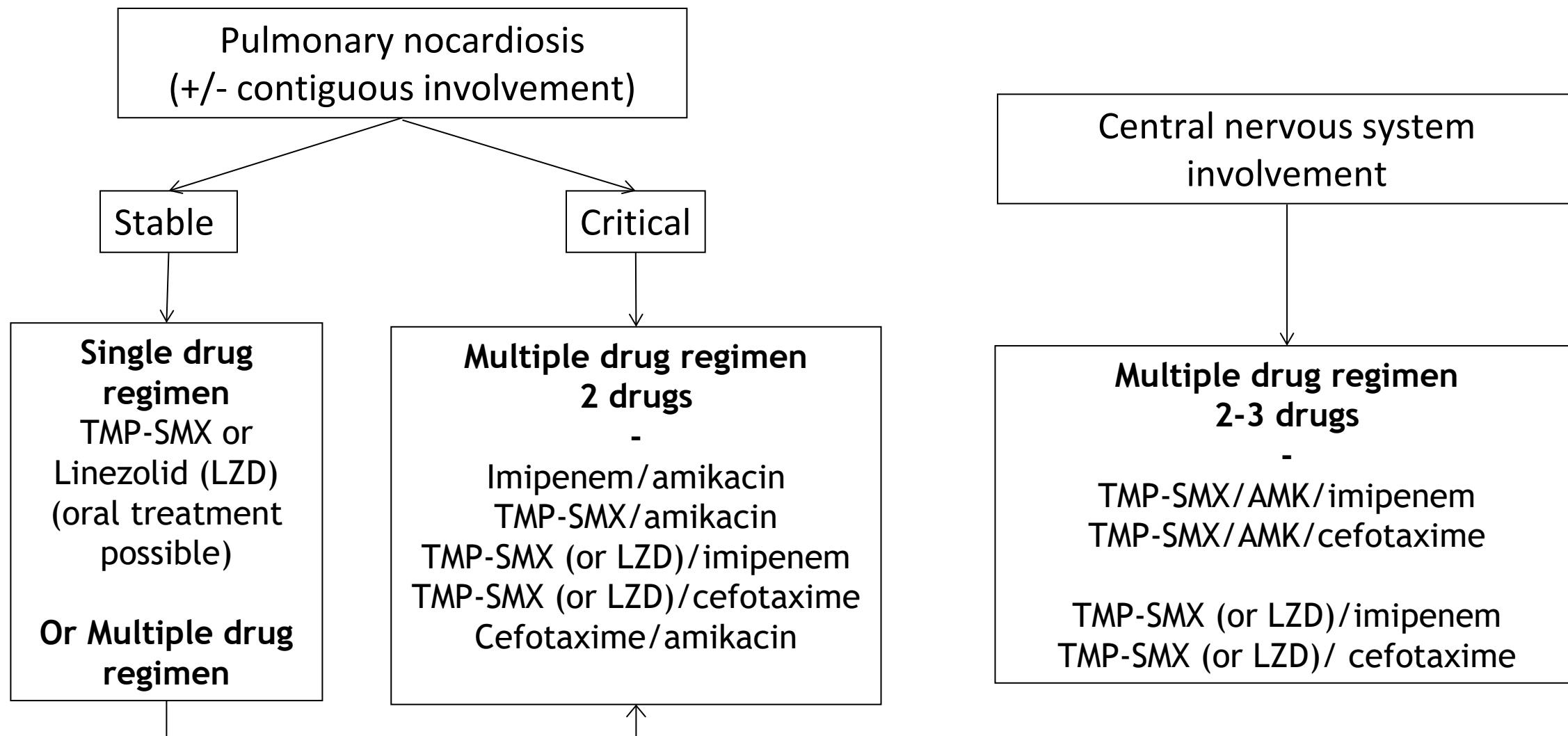
	Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	ERY	MXF	MIN	TGC	LIN	SXT/TMP
<i>N. farcinica</i>	V												
<i>N. cyriacigeorgica</i>	VI												
<i>N. nova</i> complex	III												
<i>N. abscessus</i>	I												
<i>N. brasiliensis</i>	NA												
<i>N. otitidiscaviarum</i>	NA												
<i>N. brevicatena /paucivorans</i> complex	II												
<i>N. transvalensis</i> complex	IV												

= jamais de  $\beta$ -lactamine en monothérapie en probabiliste

Lebeaux, D *et al* Clin Micro Infect 2019  
 Schalberg, 2014 Antimicrob Agents Chemother  
 Lebeaux, D. *et al* 2014 Eur J Clin Microbiol Infect Dis

Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 Clinical Microbiology Reviews  
 Gomez-Flores, A. *et al* 2004 Antimicrob Agents Chemother  
 Larruskain, J. *et al* 2011 Antimicrob Agents Chemother

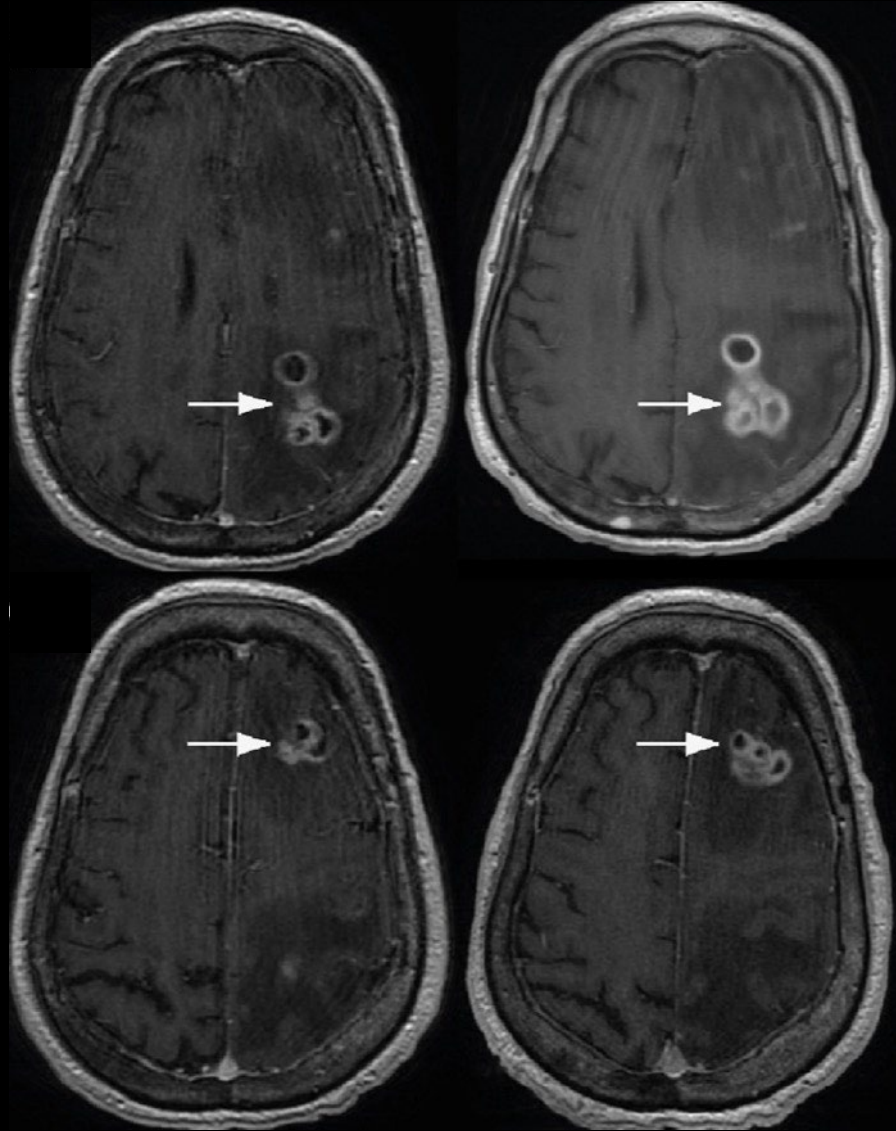
# Traitement probabiliste de la nocardiose



# Suivi sous traitement

J0

S2



**Vous faites quelque chose ?**

# Suivi sous traitement

---

- Imageries cérébrales précoces  $\leq 4$  semaines :
  - souvent stables
  - Si aggravation :
    - « optimisation thérapeutique (dosages) »
    - Discussion biopsie si augmentation +++ (co-infection 10-20%)

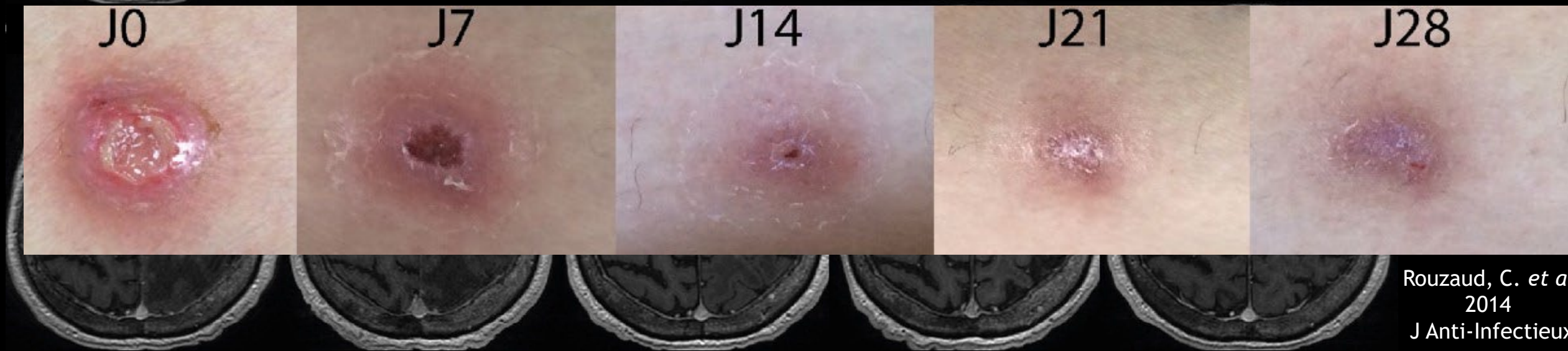
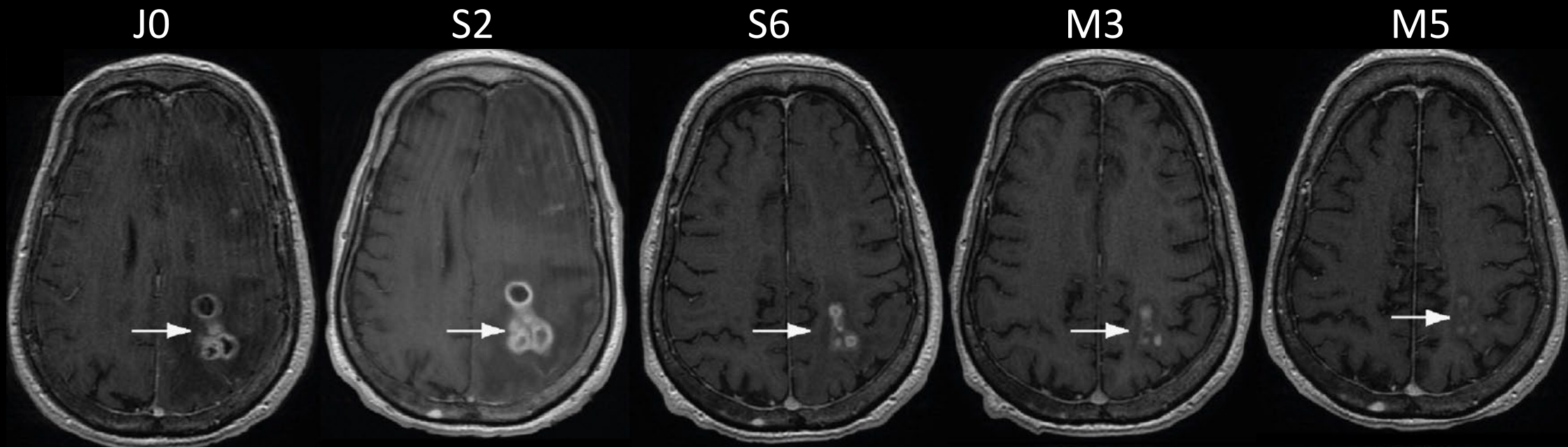
# Suivi sous traitement

---

- Imageries cérébrales précoces  $\leq 4$  semaines :
  - souvent stables
  - Si aggravation :
    - « optimisation thérapeutique (dosages) »
    - Discussion biopsie si augmentation +++ (co-infection 10-20%)
- Amélioration attendue  $\geq 4-6$  semaines
- Durée IV mal codifiée :
  - poumon : 2-3 semaines ?
  - SNC : 4-6 semaines ?
  - Après amélioration ?



# Suivi sous traitement



# Conclusion

---

- Pathologie rare, potentiellement grave
- Multiples diagnostics différentiels → retard diagnostique
- Recherche de lésions cutanées +++ → biopsie
- Imagerie cérébrale injectée systématique
- Identification moléculaire de l'espèce +++ cf topo H. Jacquier
- Traitement probabiliste d'importance majeure (efficacité/tolérance), souvent prolongé
  
- Durée de traitement de 6 à 12 mois mais place des traitements courts (4 mois si poumon) à discuter...
- Recherche Ac anti-GMCSF (CHU Rennes, labo immuno) si noc inexplicée

# Les colonisations, ça existe ?

---

- 17 patients DDB colonisés par *Nocardia* spp.
- Absence de signes cliniques ou radiologiques
- Fonction respiratoire avant/après antibiothérapie
- Au moins 2 mois de :
  - Cotrimoxazole
  - doxycycline
  - minocycline
- Pas de bénéfice

# Nocardiose révélant un déficit immunitaire

## Inclusion 49 patients

PID	Country	Origin of the PID Cohort	Period/duration of follow up	Number of PID followed	Number of nocardiosis cases	Incidence *
CGD	USA	NIH	29 years	249	24	0.0057
CGD	France	Dunogué et al.	17 years	80	6	0.0044
IL12p40 deficiency	International	Prando et al.	25 years	49	2	0.0024
ICL	France	Régent et al.	22 years	40	1	0.0015
GATA2 deficiency	France	NIH	21 years	57	1	0.00088
IL12RB1 deficiency	International	De Beaucoudrey et al.	13 years	141	2	0.00083
SCID	France	CEREDIH	17 years	276	1	0.00023
CVID	France	CEREDIH	17 years	1350	1	0.000044
Congenital neutropenia	France	Donadieu et al.	16 years	902	0	0
STAT3 deficiency	France	CEREDIH	5 years	60	0	0
STAT1-GOF	France	CEREDIH	17 years	54	0	0

\*Nombre de nocardioses/patient/an

Lafont, E. *et al* 2020 J Clin Immunol



# Nocardiose révélant un déficit immunitaire

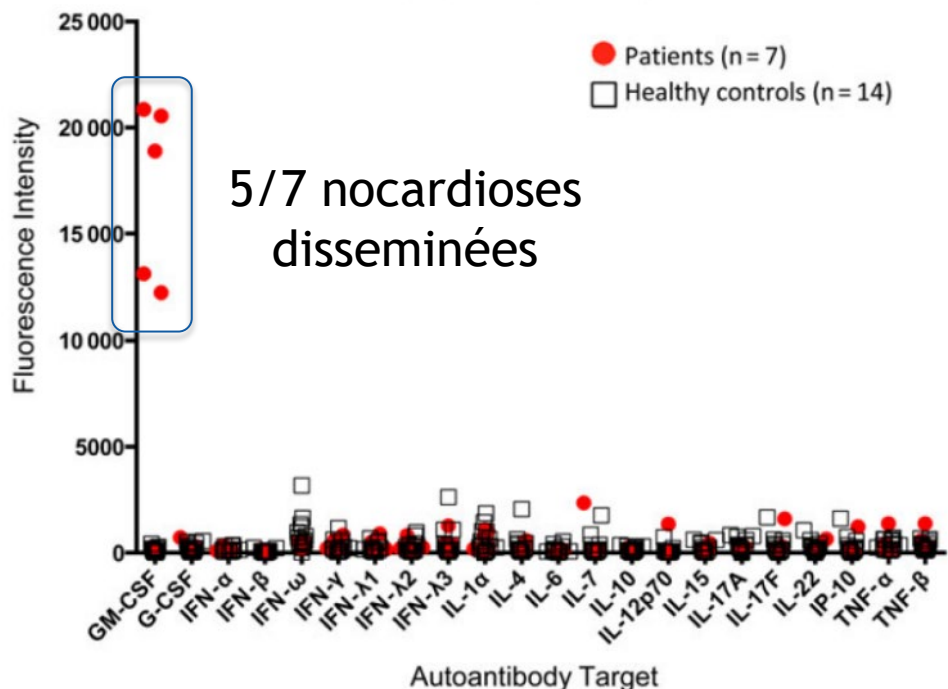
Characteristics	CGD ( <i>n</i> = 49)	Non-CGD ( <i>n</i> = 19)	<i>p</i> value <sup>a</sup>
Total follow-up duration, <i>m</i> , median (range) ( <i>n</i> = 61) <sup>b</sup>	85 (12–408)	35.5 (12–216)	0.011
Age at nocardiosis diagnosis, <i>y</i> , median (range)	19 (1–53)	19 (0–56)	1
Male	43 (87.8)	11 (57.9)	0.015
PID revealed by nocardiosis ( <i>n</i> = 64)	9 (18.4)	16 (80.0)	< 0.001
Clinical, biological and radiological characteristics of nocardiosis			
Time from onset of symptoms to diagnosis, <i>d</i> , median (range) ( <i>n</i> = 51)	10.5 (2–257)	51.5 (2–153)	0.049
Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis at diagnosis ( <i>n</i> = 63)	34 (72.3)	1 (6.25)	< 0.001
Disseminated nocardiosis ( <i>n</i> = 60)	3 (6.8)	8 (53.3)	< 0.001
Lung involvement ( <i>n</i> = 61)	39 (86.7)	13 (86.7)	1
Cerebral involvement ( <i>n</i> = 61)	1 (2.2)	7 (43.8)	< 0.001
Cutaneous involvement ( <i>n</i> = 57)	5 (11.1)	3 (25.0)	0.35
Lymphadenitis caused by <i>Nocardia</i> ( <i>n</i> = 54)	4 (9.5)	3 (25.0)	0.046

Lafont, E. *et al* 2020 J Clin Immunol

49 cas + revue de la littérature

# Auto-Ac anti-Anti GM-CSF

- Identification d'auto-Ac anti-GM-CSF chez 5/7 nocardioses disséminées inexplicables
- Réduction de l'activation des PNN et des macrophages, de la phagocytose et de l'activité bactéricide
- Non identifiés chez 14 témoins



Rosen L.D. *et al* 2015 Clin Infect Dis

- GM-Noc, cohorte nationale française (2020-2022)
- Nocardiose + Ac anti-GMCSF = 20 patients
- Objectif = suivi prolongé (10 ans)
  - 15/20 (75%) atteintes cérébrales
  - 11/20 (55%) atteintes disséminées
  - 2/20 (10%) décès à un an
- Même période : 15 dg de « Primo-PAP » = 0 nocardiose

Projet Hélène Salvator : caractérisation des Ac anti-GMCSF de patients PAP VS nocardioses



# Durée de traitement

---

- Forme pulmonaire isolée : 6 mois
  - Rechute corrélée à la durée de traitement (Série de 21 nocardioses pulmonaires) : 10% VS 60% si <4 mois
  - Mais dose »faibles » de cotrimoxazole (5-10 mg TMP/kg/j)
- Forme disséminée sans atteinte SNC : 6 mois
- Atteinte SNC : 12 mois

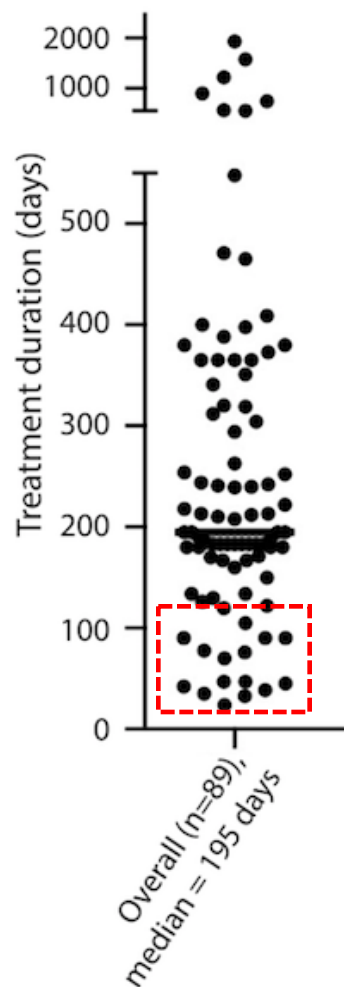
# Traitement « court » des nocardioses post-SOT ?

---

- 12 nocardioses pulmonaires après transplantation cardiaque
- 3-4 semaines de traitement IV bactéricide
- Principalement imipénem/amikacine
- Antibiothérapie complète = **3-4 mois**
- Pas de rechute
- 1 décès non lié à la nocardiose

# Traitement « court » des nocardioses post-SOT ?

- Après exclusion des patients décédés sous traitement



17 traitements courts ( $\leq 120$  jours)

-Suivi médian 49 [6-136] mois

-1 CNS, 2 disséminées

-100% : AB actif *in vitro* dans les 2 premières semaines

-50% : AB bactéricide

-Prévention secondaire (SXT) = 66%

**-1 rechute**

**-1 décès (non lié à la nocardiose)**

**-15/17 (88%) guérison sans rechute**

# Les colonisations, ça existe ?

---

- Possible
- Absence de signes cliniques ou radiologiques d'infection
- Entre 1995 et 2006 : 6 colonisations /43 patients identifiées (14%) en Espagne
  - Pathologie broncho-pulmonaire chronique (dilatation des bronches, mucoviscidose, BPCO)
- Entre 1989 et 2009 : 3/28 (11%) en Belgique
- Si colonisation et DDB : faut-il traiter ?

# Prise en charge des colonisations

