

Nocardiose chez l'immunodéprimé, quelle prise en charge ?

31 janvier 2019

DES/DESC Maladies Infectieuses

David Lebeaux / david.lebeaux@yahoo.fr



Monsieur B, 70 ans

- Origine algérienne
- Transplanté rénal (néphroangiosclérose + diabète)
- AEG 6 semaines, T=38°
- Toux
- RT « normale »
- Examen neuro normal
- Lésions cutanées



Monsieur B, 70 ans

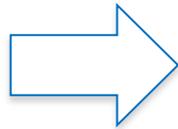
→ Quelles explorations ?

- 1) Hémocultures
- 2) Scanner thoracique
- 3) Biopsie cutanée
- 4) Ponction lombaire

Monsieur B, 70 ans

→ Quelles explorations ?

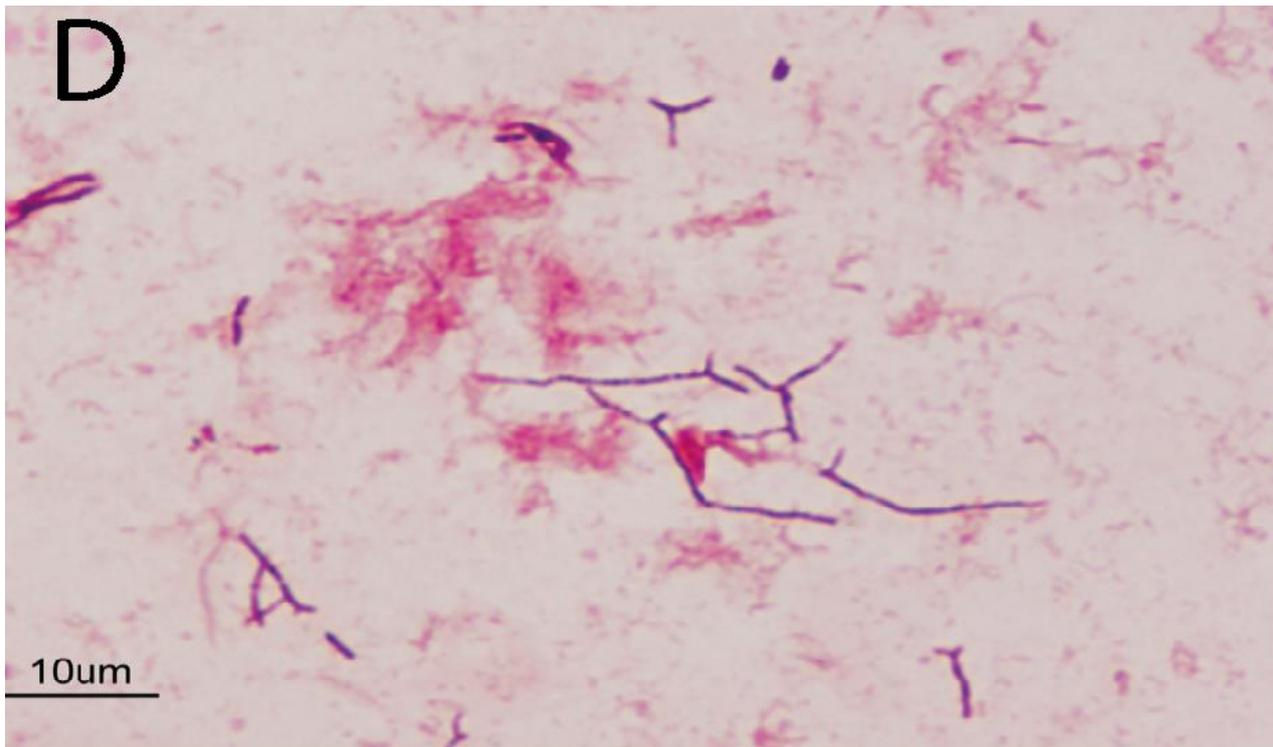
- 1) Hémocultures
- 2) Scanner thoracique
- 3) Biopsie cutanée
- 4) Ponction lombaire



- Anapath
- Mycologie
- Bactério (culture prolongée, recherche *Nocardia*)
- Mycobactériologie
- 1 fragment congelé

Monsieur B, 70 ans

- Culture aérobie de la biopsie cutanée positive
- Bacilles à Gram-positif, filamenteux



Monsieur B, 70 ans

→ Quelles hypothèses ?

- 1) Tuberculose
- 2) Nocardiose invasive
- 3) Actinomycose
- 4) Infection à *Rhodococcus*

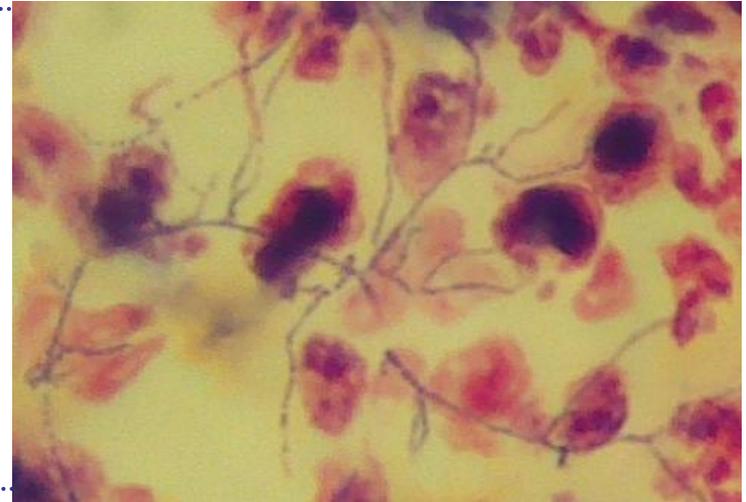
Monsieur B, 70 ans

→ Quelles hypothèses ?

- 1) Tuberculose
- 2) Nocardiose invasive
- 3) Actinomycose
- 4) Infection à *Rhodococcus*

De *Nocardia* aux nocardioses

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



Contamination exogène

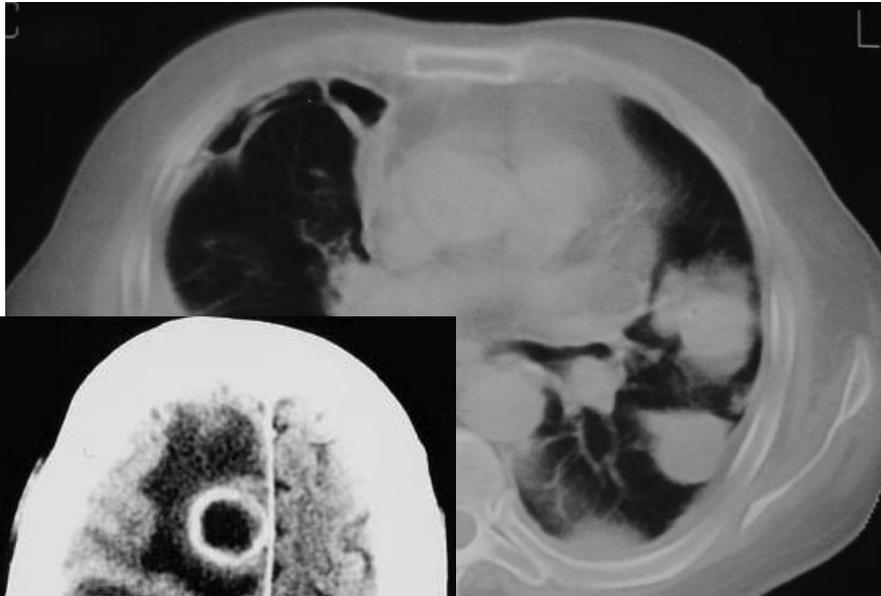
Inhalation
Patient
immunodéprimé

Trauma cutané
Patient
immunocompétent

Les nocardioses

Inhalation / patient
immunodéprimé

Nocardiose Invasive
80-90%



Mortalité élevée

Trauma tellurique / patient
immunocompétent

Nocardiose cutanée primitive
10-20%



Minero *et al* 2009 *Medicine* (Baltimore)
Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 *Clinical Microbiology Reviews*
Bonifaz, A. *et al* 2007 *Pediatr Infect Dis*

Nocardioses invasives : physiopathologie

Facteur favorisant

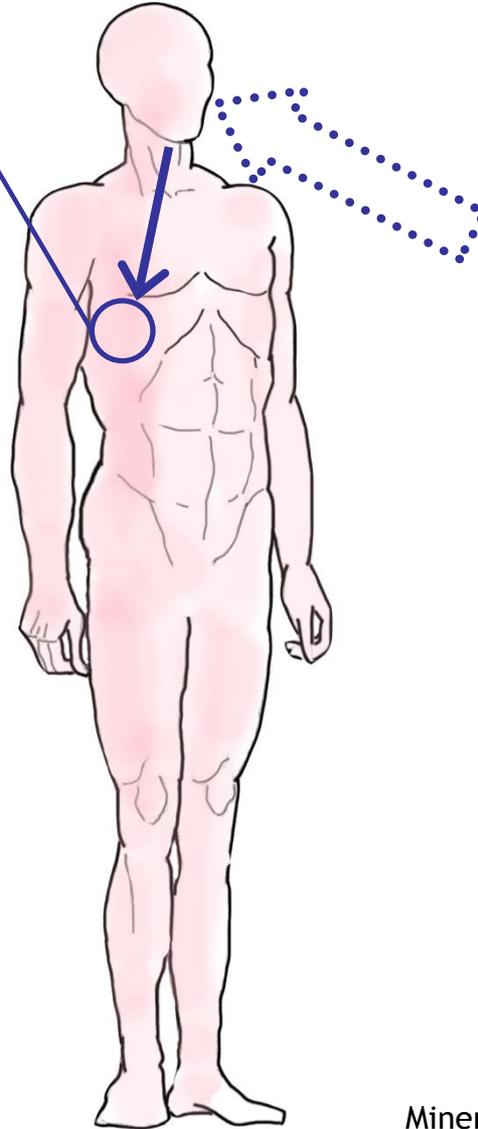
- Déficit immunité cellulaire
 - transplantation
 - Hémopathie/cancer
 - Corticothérapie
 - VIH
- Pathologie broncho-pulmonaire
 - BPCO
 - DDB
 - Fibrose pulmonaire



Inhalation

Nocardioses invasives : clinique

Pneumopathie >80%



Monsieur B, 70 ans, scanner thoracique

- Premier CR : « TDM normale »



Monsieur B, 70 ans

→ Quelle image radiologique **exclue** le diagnostic de nocardiose pulmonaire ?

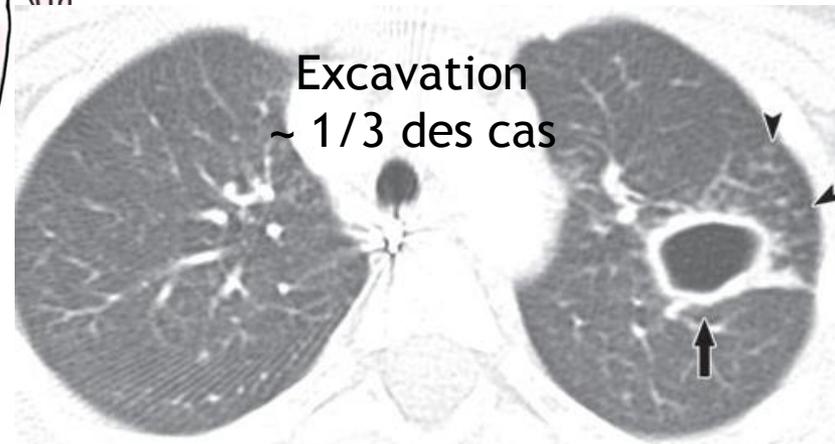
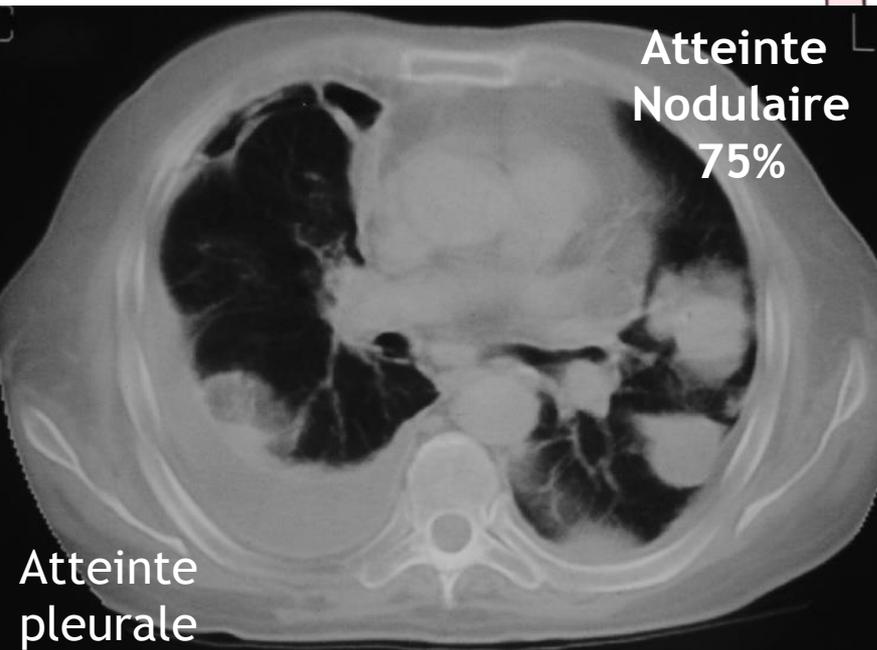
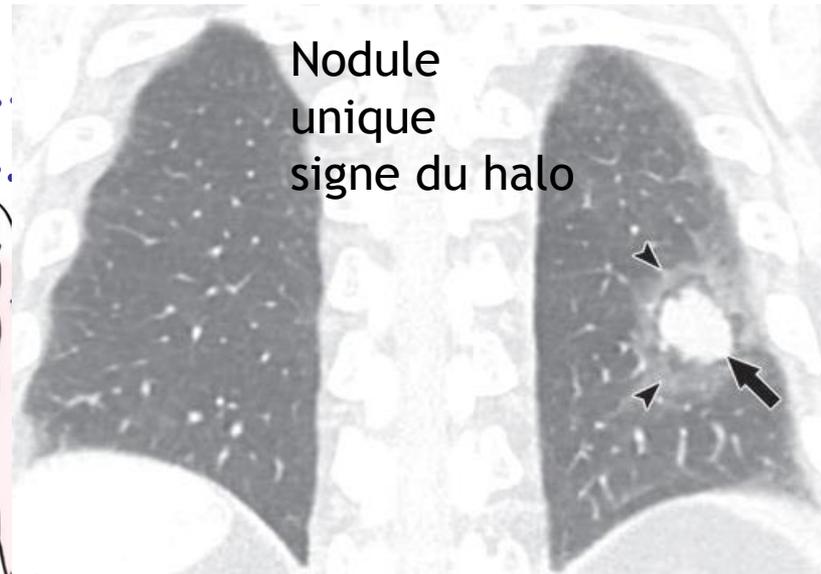
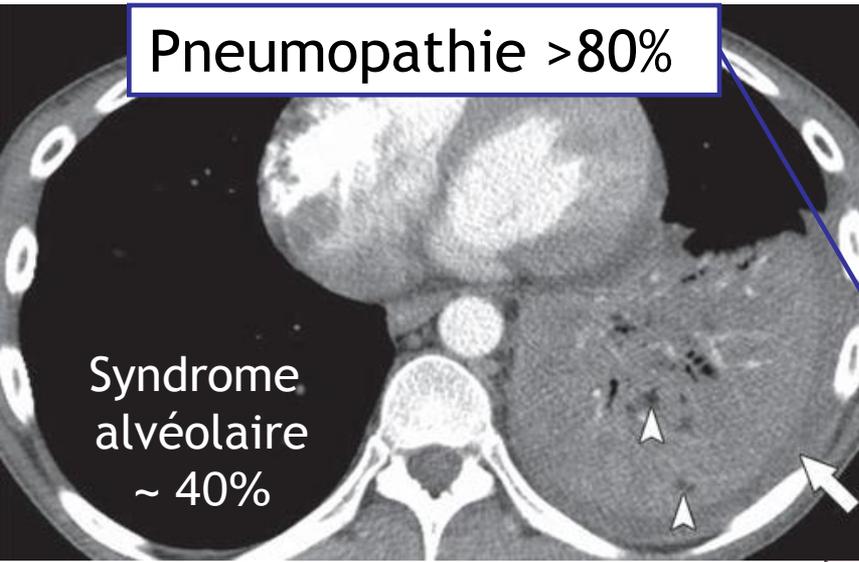
- 1) Nodule pulmonaire excavé
- 2) Nodule avec signe du halo
- 3) Syndrome alvéolaire
- 4) Epanchement pleural
- 5) Aucune

Monsieur B, 70 ans

→ Quelle image radiologique **exclue** le diagnostic de nocardiose pulmonaire ?

- 1) Nodule pulmonaire excavé
- 2) Nodule avec signe du halo
- 3) Syndrome alvéolaire
- 4) Epanchement pleural
- 5) **Aucune**

Nocardioses invasives : clinique



Minero *et al* 2009 *Medicine* (Baltimore)
Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 *Clinical Microbiology Reviews*
Kanne, J.P. *AJR* 2011

Monsieur B, 70 ans

→ L'examen neurologique est normal, faites-vous une imagerie cérébrale ?

- 1) Oui
- 2) Non

Monsieur B, 70 ans

→ L'examen neurologique est normal, faites-vous une imagerie cérébrale ?

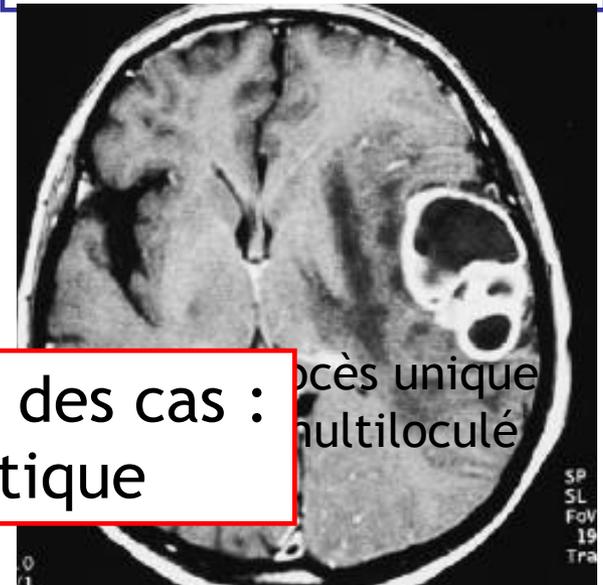
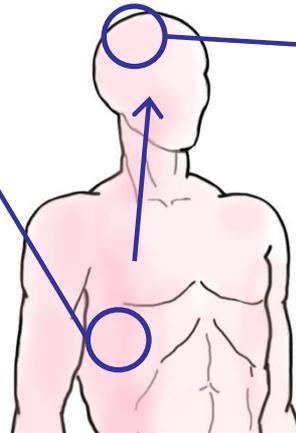
- 1) **Oui**
- 2) Non

Nocardioses invasives : clinique

Pneumopathie >80%



Atteinte SNC, 20-30%

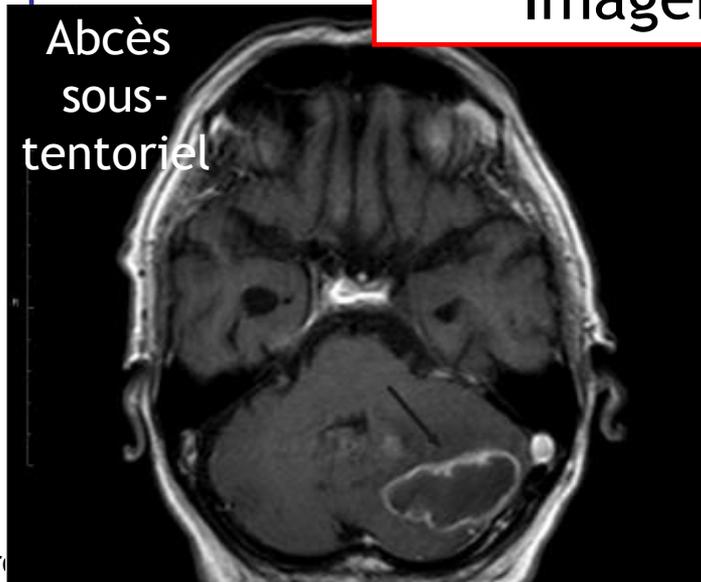


Dissémination
hémato

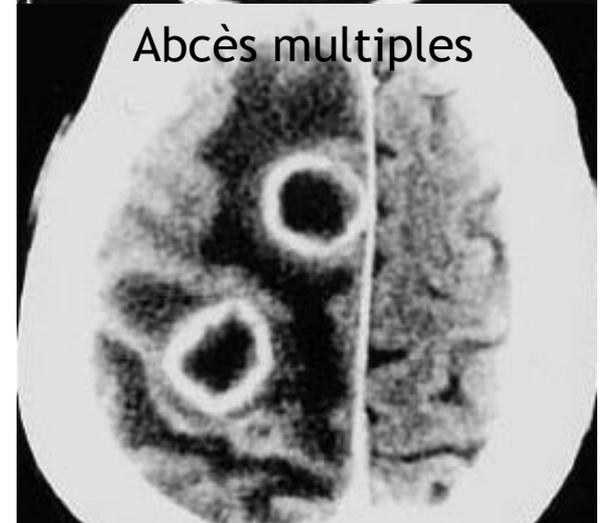
Asymptomatique dans 40% des cas :
Imagerie SNC systématique

abcès unique
multiloculé

Abcès
sous-
tentorial



Abcès multiples

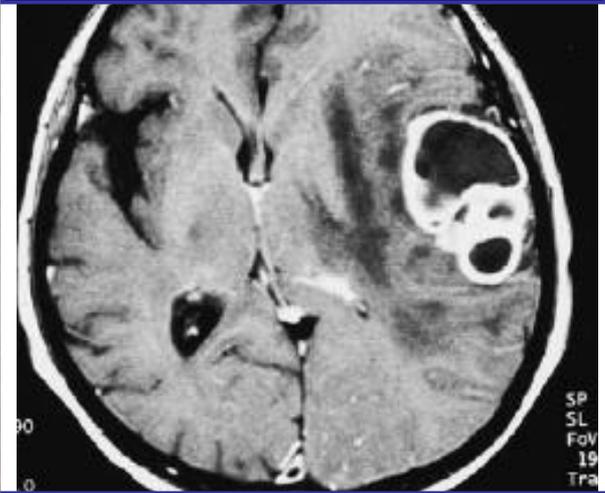


Reviews

Nocardioses invasives : clinique



Atteinte SNC, 20-30%



Atteinte cutanée secondaire
~ 30%



Nocardioses invasives : clinique

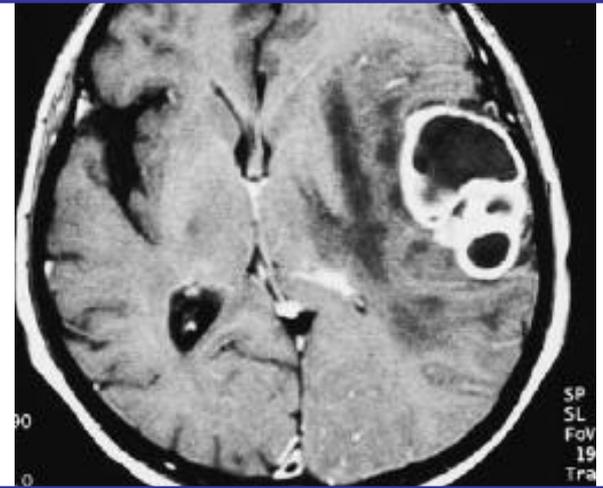
Pneumopathie >80%



Dissémination par voie hémato-gène

- Œil
- Endocar-de
- Muscles
- Testicules

Atteinte SNC, 20-40%

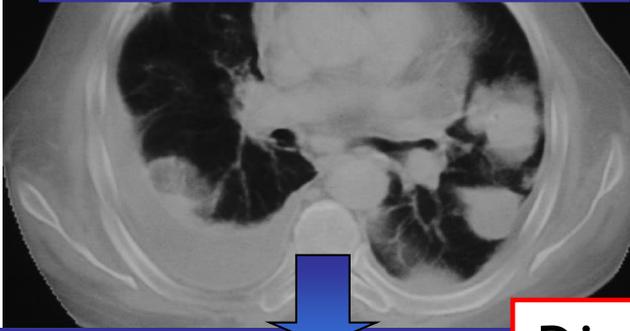


Atteinte cutanée secondaire
~ 30%

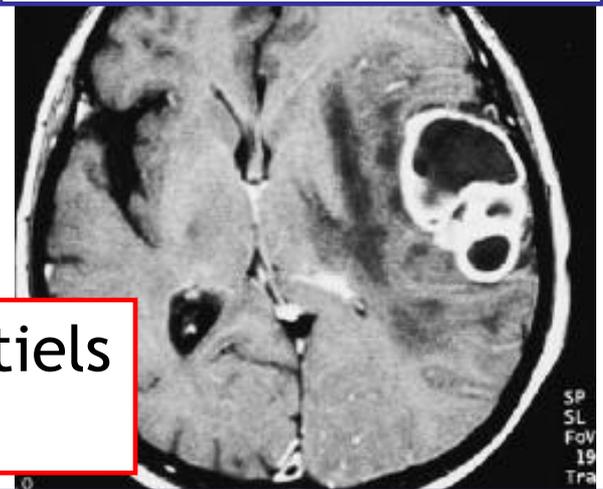


Nocardioses invasives : clinique

Pneumopathie >80%



Atteinte SNC, 20-40%



Dissémination par
hématogène

Diagnostics différentiels
multiples

- Œil
- Endocarde
- Muscles
- Testicules

Mortalité élevée
20-30%
Si SNC > 50%

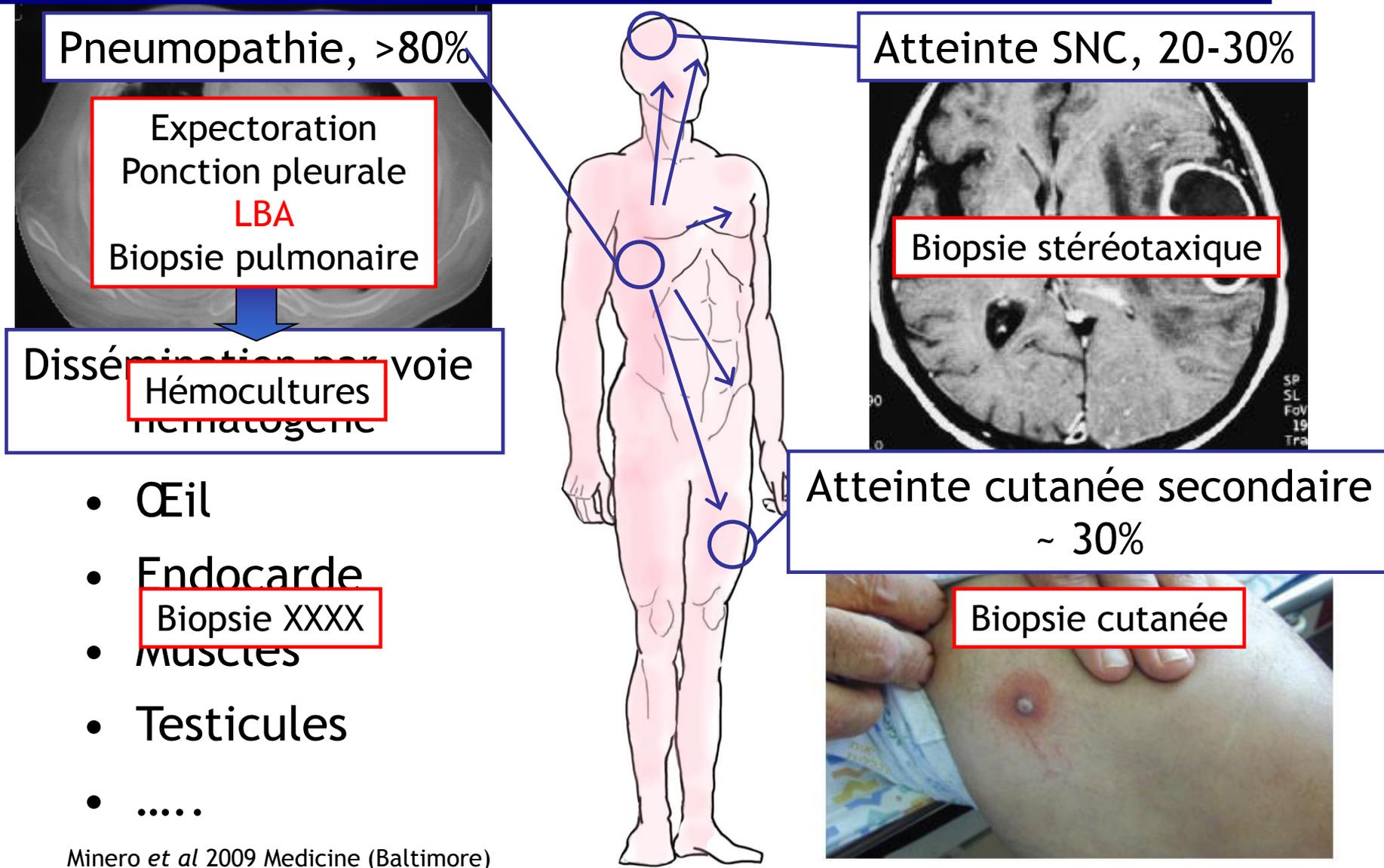
Atteinte cutanée secondaire
~ 30%



Diagnostic des nocardioses

- Mise en évidence de la bactérie
- Dans un prélèvement clinique
- Contaminations et colonisations sont exceptionnelles
- Prévenir le laboratoire de la suspicion
 - Culture prolongée
 - Milieux sélectifs

Nocardioses invasives : prélèvements



Minero *et al* 2009 Medicine (Baltimore)

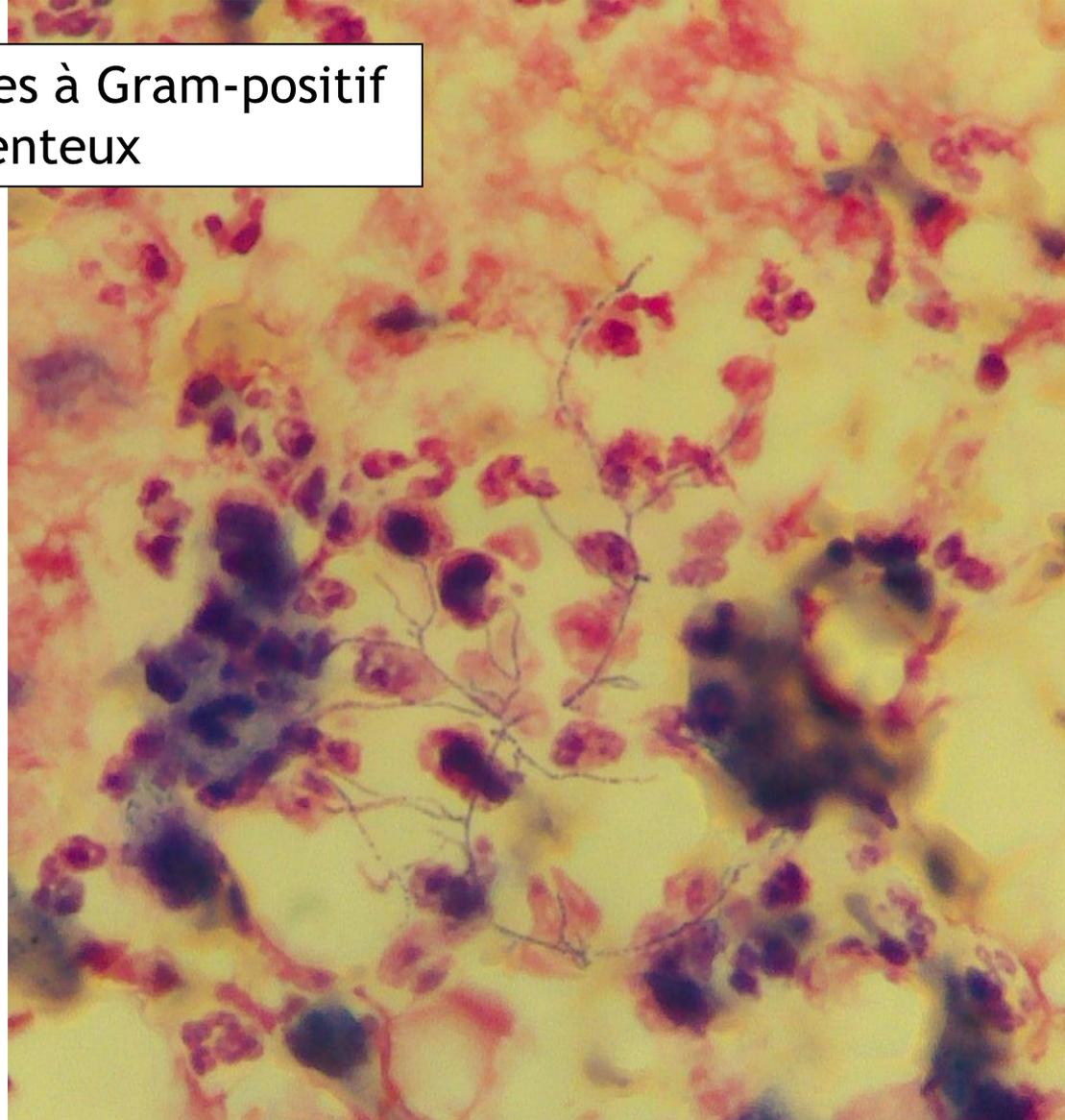
Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 Clinical Microbiology Reviews

Dodiuk-gad Int J Dermatol

Diagnostic de nocardiose

Examen direct

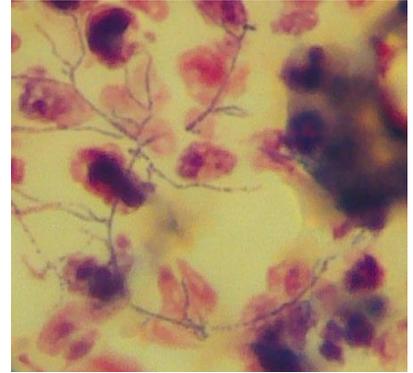
Bacilles à Gram-positif
filamenteux



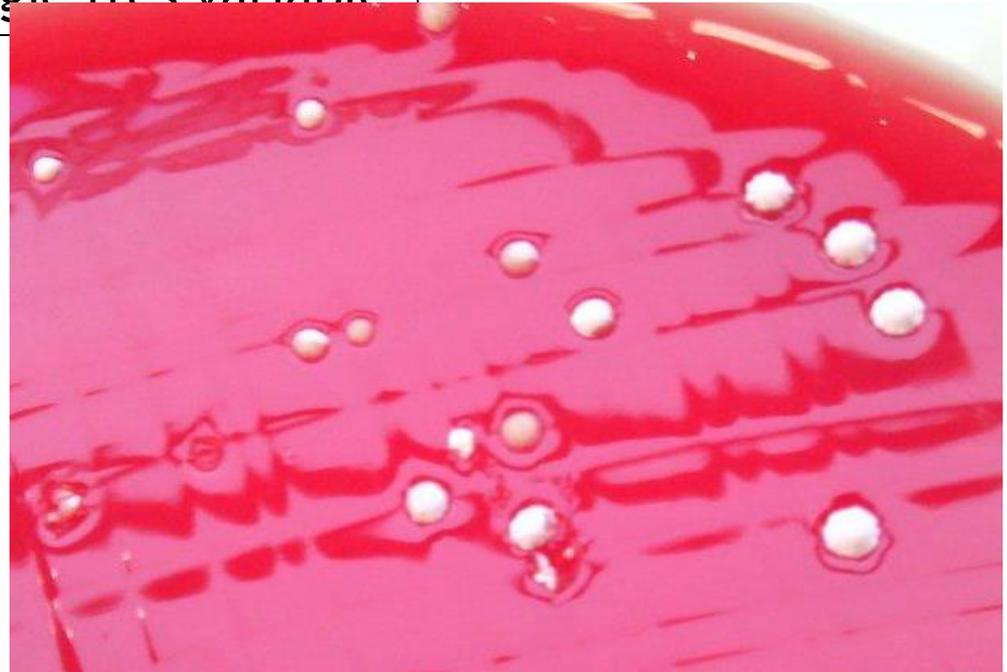
Diagnostic de nocardiose

Examen direct

Bacilles à Gram-positif
filamenteux



10 jours à 3 semaines
en laboratoire
biologie très variable



Monsieur B, 70 ans

→ Votre microbiologiste vous demande si vous voulez une identification moléculaire d'espèce.

Vous répondez :

- 1) Non, c'est inutile
- 2) Oui, pourquoi pas
- 3) Oui, c'est indispensable

Monsieur B, 70 ans

→ Votre microbiologiste vous demande si vous voulez une identification moléculaire d'espèce.

Vous répondez :

- 1) Non, c'est inutile
- 2) Oui, pourquoi pas
- 3) Oui, c'est indispensable

Diagnostic de nocardiose

Examen direct

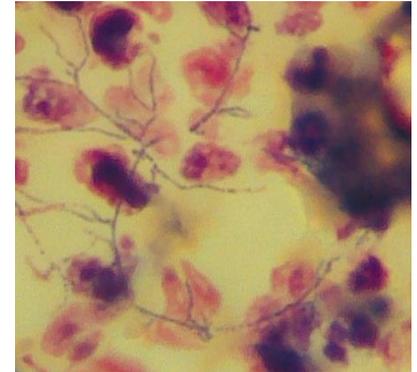
Bacilles à Gram-positif
filamenteux

Culture

De 2-7 jours à 3 semaines
Prévenir laboratoire
Morphologie très variable

Biologie
moléculaire

PCR 16S : diagnostic d'espèce (sur colonie)
Fondamentale



Diagnostic moléculaire des nocardioses

Genre *Nocardia* spp.

Avant 1988

Nocardia brasiliensis

Nocardia farcinica

Nocardia asteroides

>90%



Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	KAN	ERY	CLA	SXT
I	S	S	S	R	S	S		R	R	S
II	S	S	S	R	R	S	S		R	S
III	S	R	S	S		S		S	S	S
IV			S	S	R	R	R	R	R	S
V	R	R	R	S	R	S	R	R	R	S
VI	R	R	S	S		S			R	S

« *N. asteroides* »

Diagnostic moléculaire des nocardioses

Genre *Nocardia* spp.

Avant 1988

Nocardia brasiliensis

Nocardia farcinica

Nocardia asteroides

>90%



	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	KAN	ERY	CLA	SXT
<i>N. abscessus</i>	S	S	S	R	S	S		R	R	S
<i>N. brevicatena /paucivorans</i> complex	S	S	S	R	R	S	S		R	S
<i>N. nova</i> complex*	S	R	S	S		S		S	S	S
<i>N. transvalensis</i> complex			S	S	R	R	R	R	R	S
<i>N. farcinica</i>	R	R	R	S	R	S	R	R	R	S
<i>N. cyriacigeorgica</i>	R	R	S	S		S			R	S

Diversité des espèces de *Nocardia*

Genre *Nocardia* spp.

Maintenant

Nocardia farcinica

Nocardia cyriacigeorgica

Nocardia nova

Nocardia brasiliensis

Nocardia otitidiscaviarum

Nocardia abscessus

Nocardia veterana

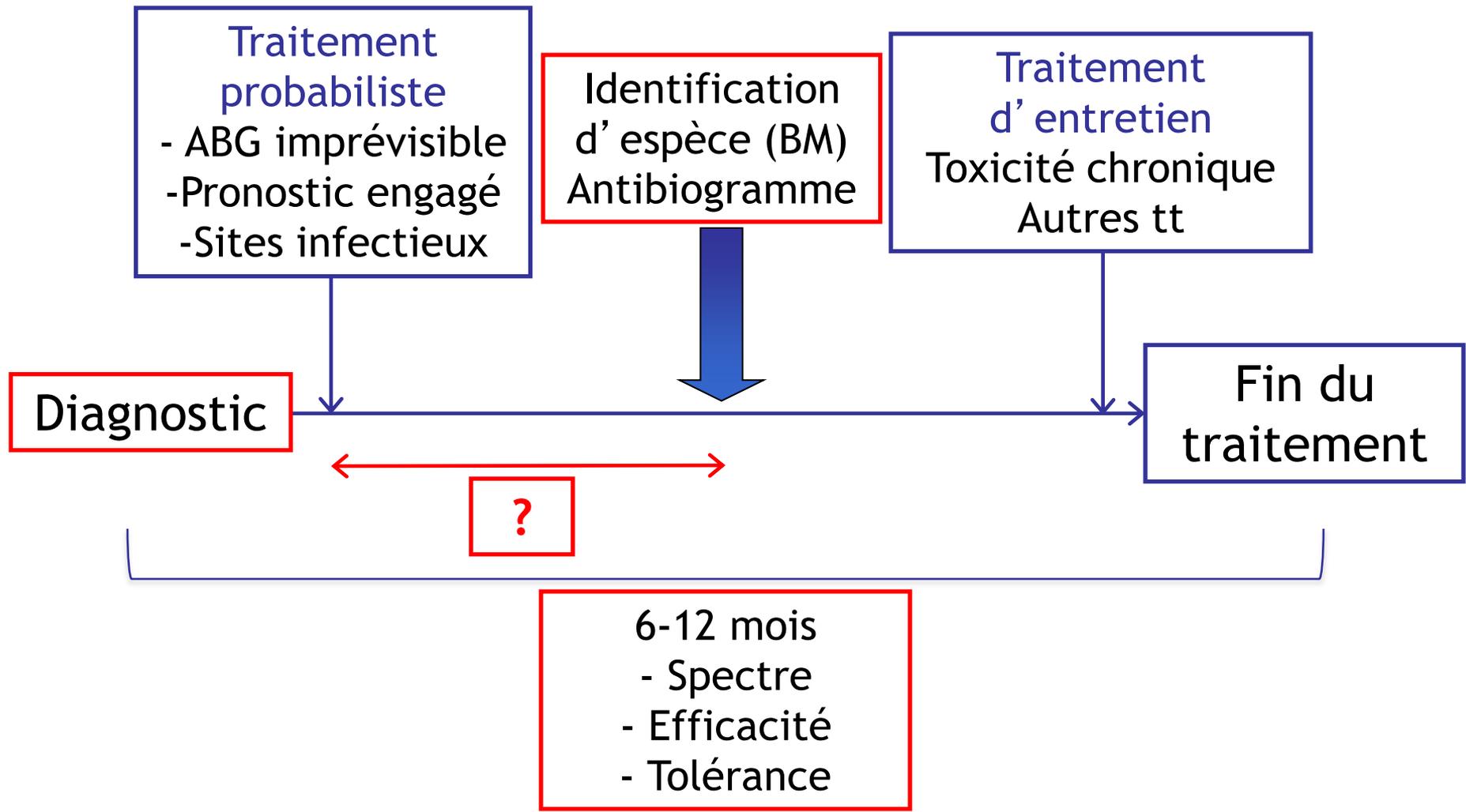
Nocardia transvalensis complex

Nocardia brevicatena

Nocardia asteroides

.....

Traitement des nocardioses : les problèmes



Diversité des espèces de *Nocardia*

Genre *Nocardia* spp.

Nocardia farcinica *Nocardia cyriacigeorgica*
Nocardia brasiliensis *Nocardia nova*

Multiples profils de sensibilité aux antibiotiques

Nocardia asteroides *Nocardia transvalensis* complex *Nocardia veterana*
Nocardia brevicatena

.....

Monsieur B, 70 ans

→ Quel traitement initial (probabiliste) ?

- 1) Amoxicilline - acide clavulanique
- 2) Linézolid en monothérapie
- 3) Imipénème + amiklin
- 4) Minocycline en monothérapie
- 5) Cotrimoxazole en monothérapie

Monsieur B, 70 ans

→ Quel traitement initial (probabiliste) ?

- 1) Amoxicilline - acide clavulanique
- 2) Linézolid en monothérapie
- 3) Imipénème + amiklin
- 4) Minocycline en monothérapie
- 5) Cotrimoxazole en monothérapie

In vitro : profil de sensibilité

- Multiples études
- Données parfois discordantes

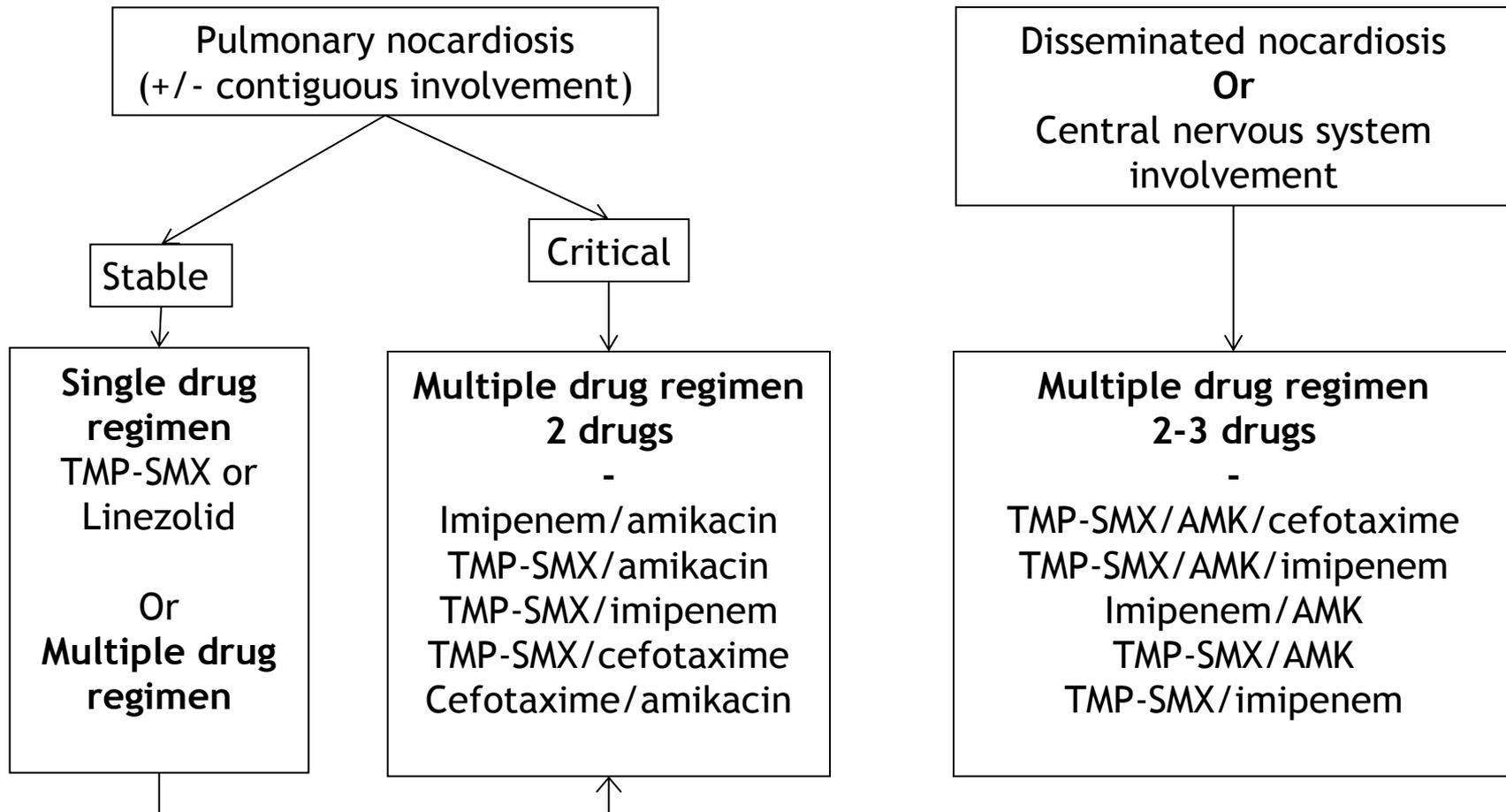
	Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	ERY	MXF	MIN	TGC	LIN	SXT/TMP
<i>N. farcinica</i>	V												
<i>N. cyriaci</i> <i>georgica</i>	VI												
<i>N. nova</i> complex	III												
<i>N. abscessus</i>	I												
<i>N. brasiliensis</i>	NA												
<i>N. otitidis</i> <i>caviarum</i>	NA												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

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

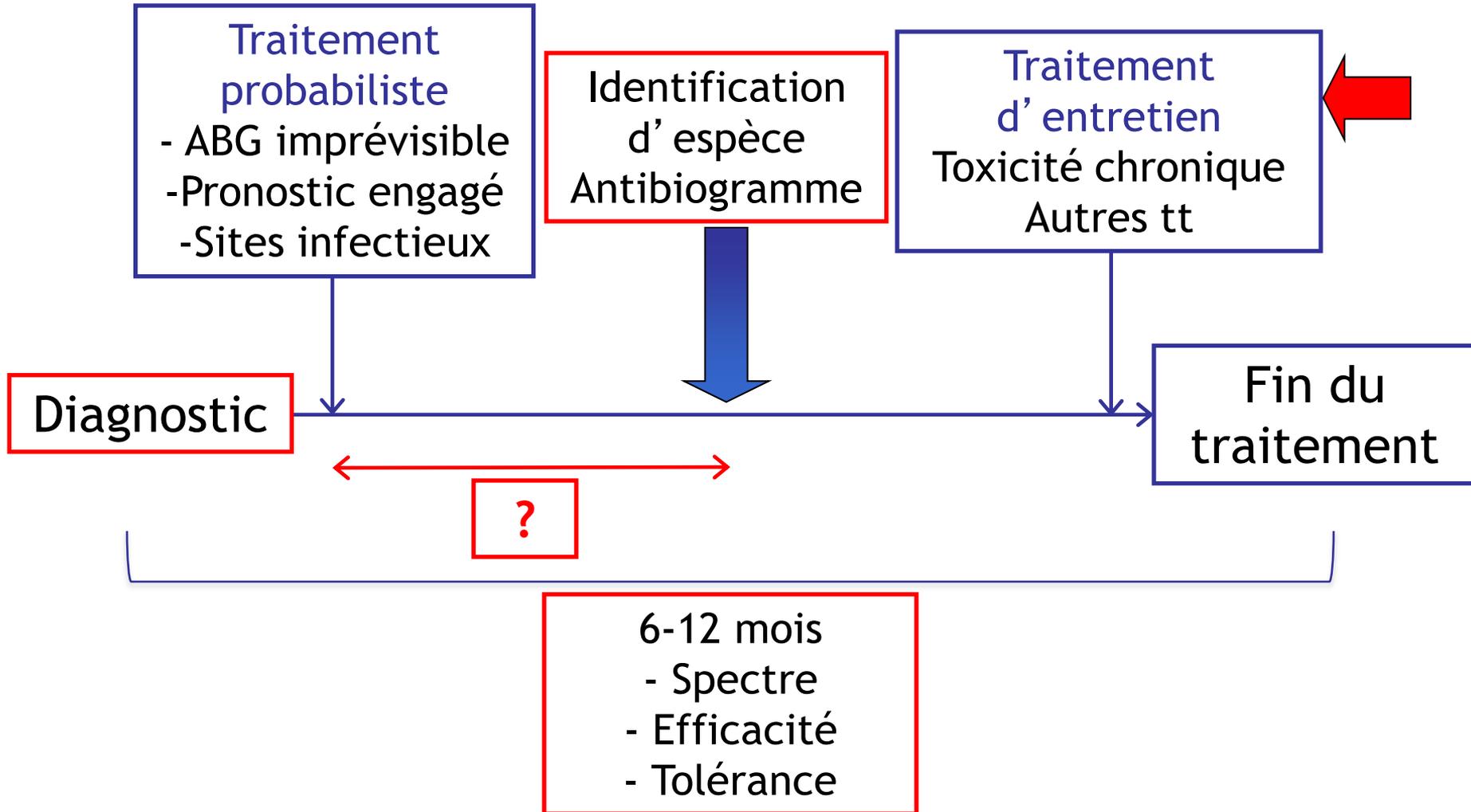
Minero, M.V. *et al* 2009 Medicine (Baltimore)
Munoz, J. *et al* 2003 J Med Microbiol
Wallace, R.J. *et al* 1988 Antimicrob Agents Chemother
Lebeaux, D. *et al* 2014 Eur J Clin Microbiol Infect Dis
Lebeaux, D. *et al* 2018 Clin Microbiol Infect

First-line treatment of invasive nocardiosis

Based on non-comparative data



Traitement des nocardioses : les problèmes



Traitement d'entretien

- Monothérapie possible (cotrimoxazole +++)
- Bonne pénétration aux sites infectés + bio disponibilité orale + **tolérance/interactions**

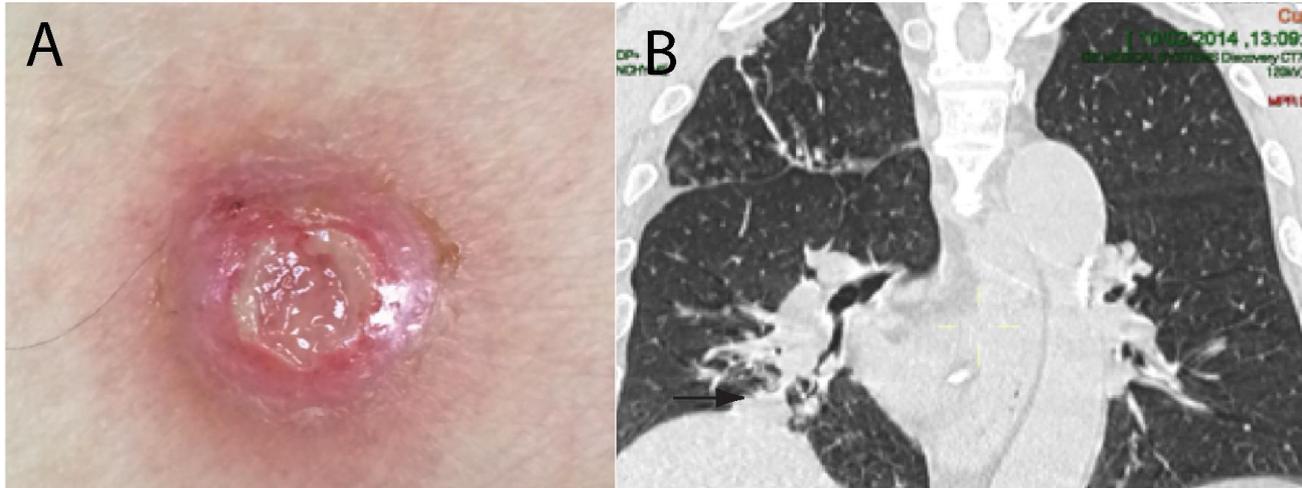
	Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	ERY	MXF	MIN	TGC	LIN	SXT/TMP
<i>N. farcinica</i>	V	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S (58-100)
<i>N. cyriacigeorgica</i>	VI	R	R	S	S	S	S	R	R	R	S	S	S
<i>N. nova</i> complex	III	S	R	S	S	S	S	S	R	R	S	S	S
<i>N. abscessus</i>	I	S	S	S	R	S	S	R	R	S	S	S	S
<i>N. brasiliensis</i>	NA	R	S	R	R	S	S	R	R	S		S	S
<i>N. otitidiscaviarum</i>	NA	R	R	R	R	S	S		R	R		S	S
<i>N. brevicatena</i> / <i>paucivorans</i> complex	II	S	R	S	S/R	R	S	R		S		S	S
<i>N. transvalensis</i> complex	IV		R		R	R	R	R	S	R		S	S (78)

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

Minero, M.V. *et al* 2009 Medicine (Baltimore)
 Munoz, J. *et al* 2003 J Med Microbiol
 Wallace, R.J. *et al* 1988 Antimicrob Agents Chemother
 Lebeaux, D. *et al* 2014 Eur J Clin Microbiol Infect Dis
 Lebeaux, D. *et al* 2018 Clin Microbiol Infect

Monsieur B, 70 ans

→ Nocardiose invasive disséminée (au moins 2 organes touchés non contigus) sans atteinte du SNC



Monsieur B, 70 ans

→ Nocardiose invasive disséminée (au moins 2 organes touchés non contigus) sans atteinte du SNC

→ Quelle durée totale de traitement ?

- 1) 15 jours
- 2) 1 mois
- 3) 4 mois
- 4) 6 mois
- 5) 12 mois

Monsieur B, 70 ans

→ Nocardiose invasive disséminée (au moins 2 organes touchés non contigus) sans atteinte du SNC

→ Quelle durée totale de traitement ?

- 1) 15 jours
- 2) 1 mois
- 3) 4 mois
- 4) 6 mois
- 5) 12 mois

Durée de traitement, version classique

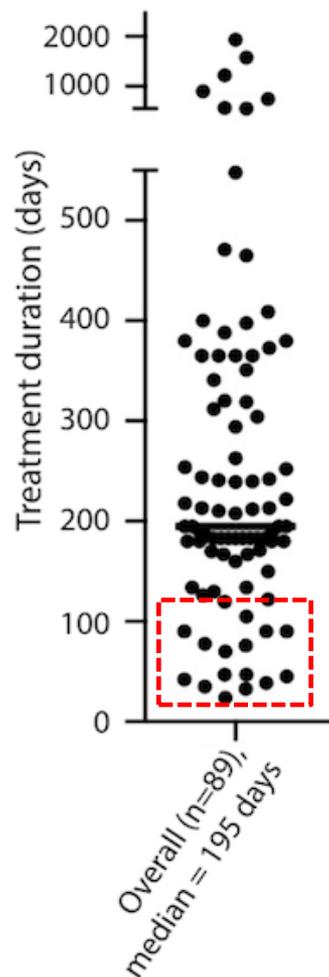
- Forme pulmonaire isolée : 6 mois
- Forme disséminée sans atteinte SNC : 6 mois
- Atteinte SNC : 12 mois

Traitement « court » des nocardiose 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 nocardiose post SOT ?

- Après exclusion des patients décédés sous traitement



17 traitements courts (≤ 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

Nocardioses invasives : physiopathologie

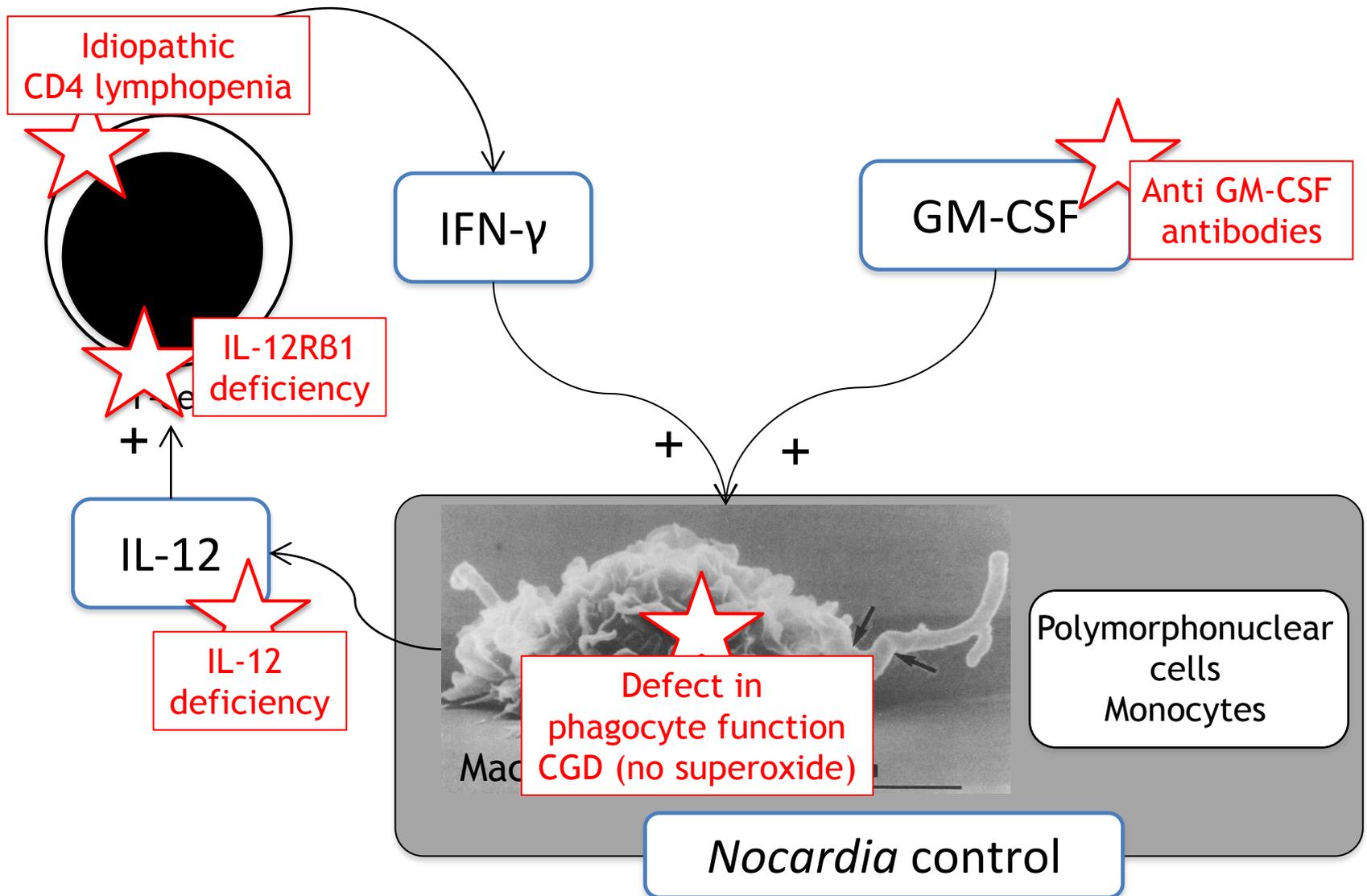
Facteur favorisant

- Déficit immunité cellulaire
 - transplantation
 - Hémopathie/cancer
 - Corticothérapie
 - VIH
- Pathologie broncho-pulmonaire
 - BPCO
 - DDB
 - Fibrose pulmonaire



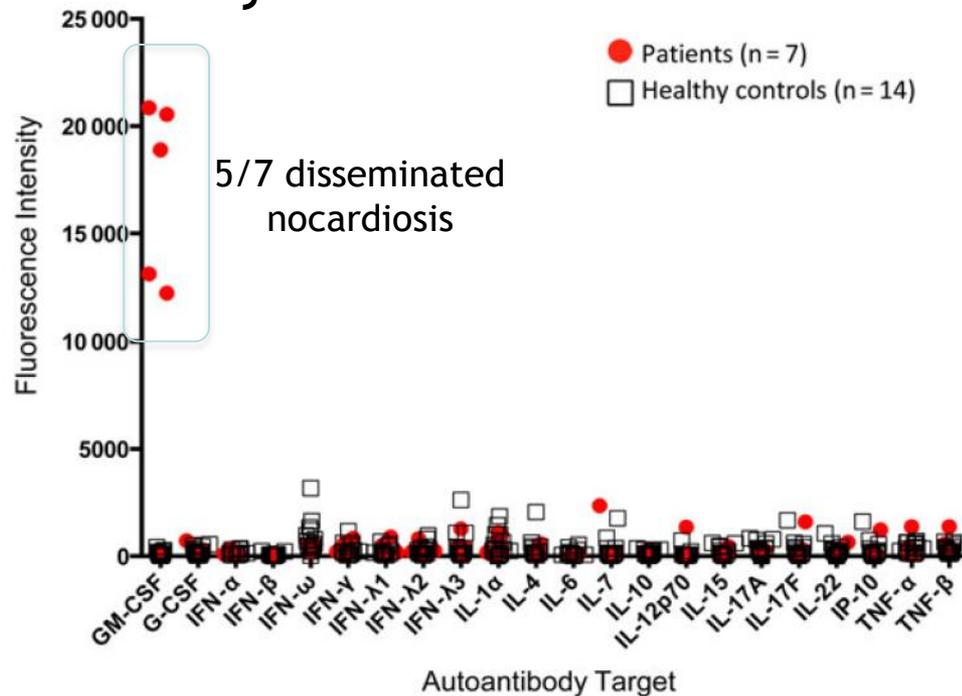
Inhalation

Nocardiosis revealing immune deficiency

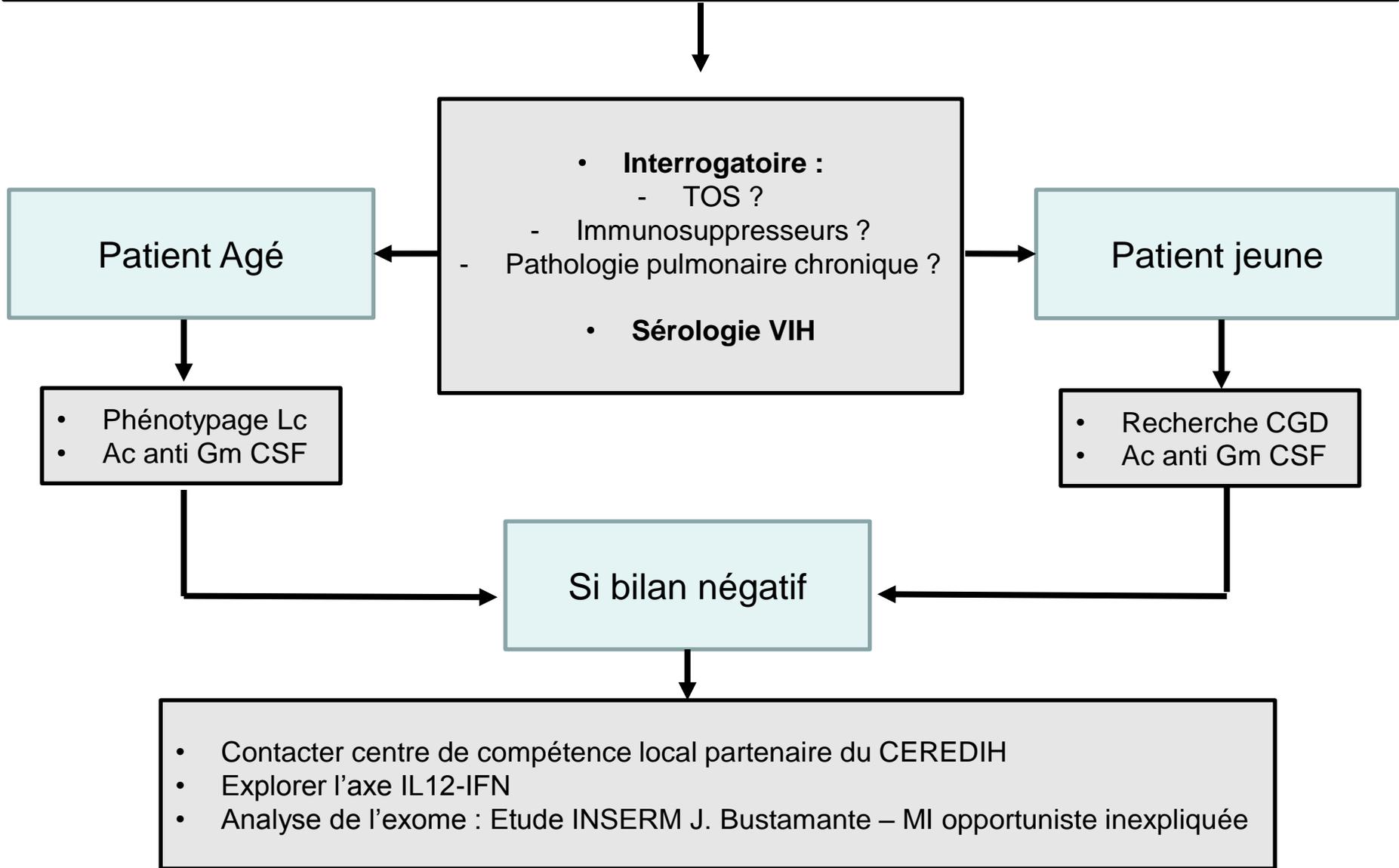


Anti GM-CSF auto antibodies

- Identification of Anti GM-CSF auto antibodies in 5/7 cases
- None in 14 healthy controls



Nocardiose invasive



Conclusion → messages clés

- Pathologies rares, potentiellement graves
- Multiples diagnostics différentiels → retard diagnostique
- Recherche de lésions cutanées +++ → biopsie
- Imagerie cérébrale injectée systématique
- Identification moléculaire de l'espèce +++
- 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 inexpliquée

Diagnostic de nocardiose

Examen direct

Bacilles à Gram-positif
filamenteux

Culture

De 2-7 jours à 3 semaines
Prévenir laboratoire
Morphologie très variable
Filaments aériens

Biologie
moléculaire

PCR 16S : diagnostic d'espèce (sur colonie)
Fondamentale

Biologie
moléculaire

PCR 16S à l'OFN à Lyon
Directement sur échantillons (Spé=74%)
**→Interprétation difficile si positive sur
prélèvement respiratoire : colonisation ??**

