Nocardioses chez l'immunodéprimé

Séminaire national DES-DESC octobre 25 David Lebeaux - david.lebeaux@aphp.fr





Maladies Infectieuses St-Louis Lariboisière



Unité de génétique des biofilms

De *Nocardia* aux nocardioses

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

Contamination exogène

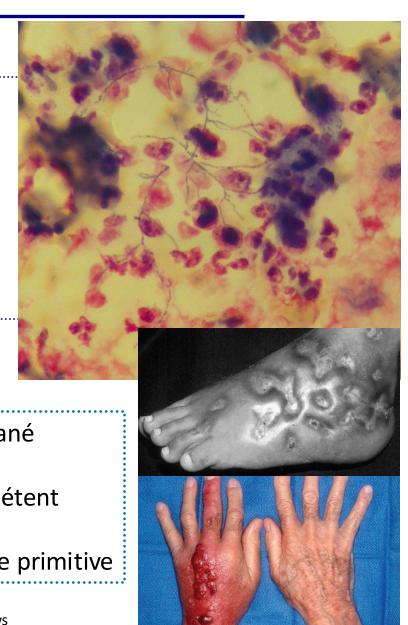
Inhalation Patient Immunodéprimé

Nocardiose invasive

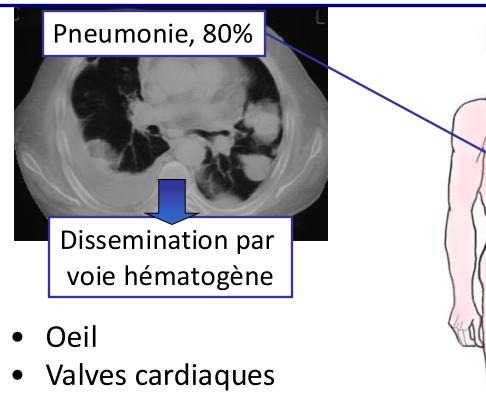
Trauma cutané
Patient
Immunocompétent

Nocardiose cutanée primitive





Nocardioses invasives : présentations cliniques



Atteinte du CNS, 20-40%



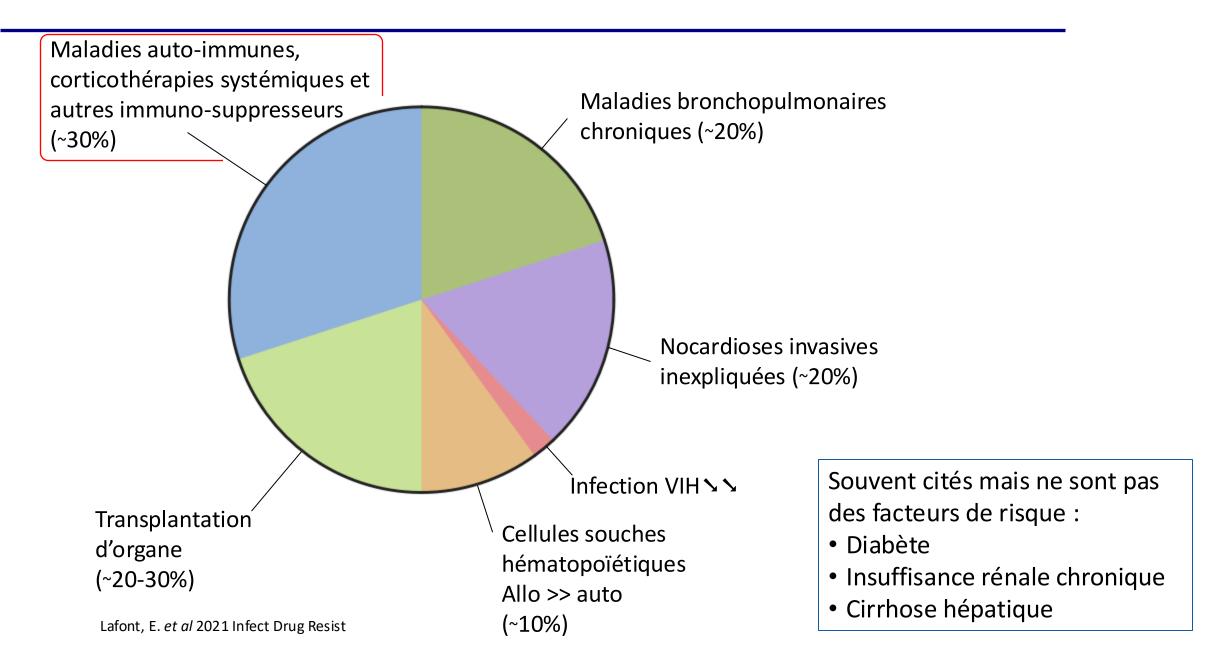
Atteinte cutanée ~ 30%

- Muscles
- Testicules

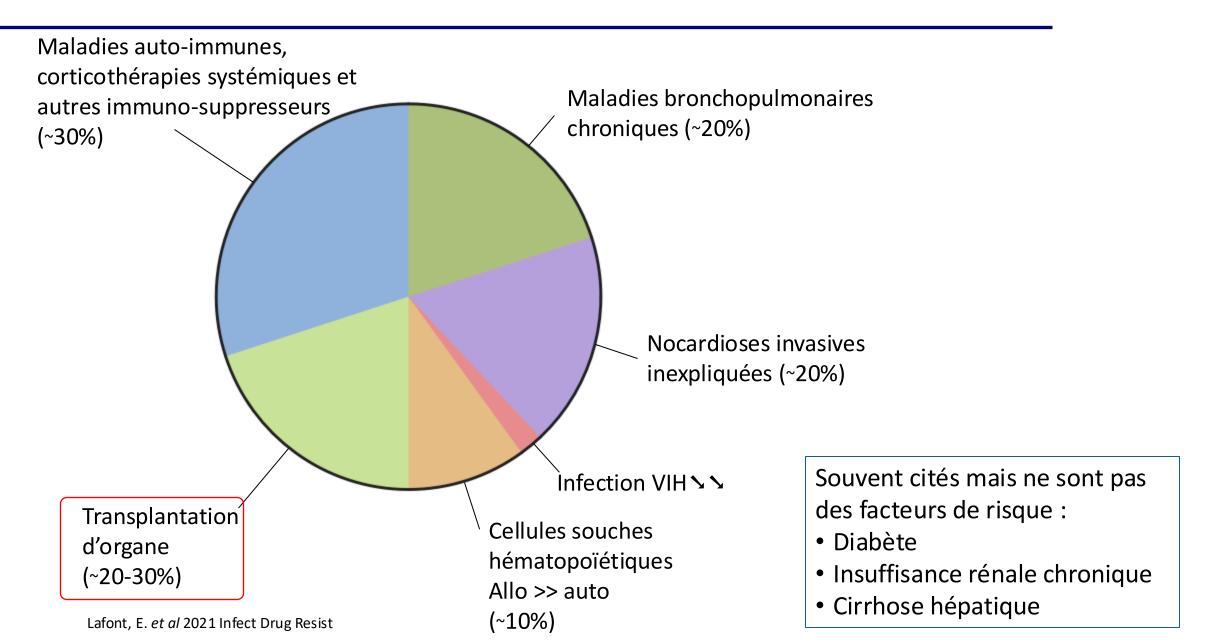
Minero et al 2009 Medicine (Baltimore)
Brown-Elliott B.A. et al 2006 Clinical Microbiology Review
Rouzaud, C. et al 2018 J Clin Microbiol
Coussement, J. and Lebeaux, D. et al 2016 Clin Infect Dis
Rouzaud, C. et al 2014 J Anti-Infectieux 2014
Lebeaux, D. et al Lettre de l'Infectiologue 2014



Nocardioses invasives : qui est concerné ?



Nocardioses invasives : qui est concerné ?



Nocardioses invasives post-SOT : facteurs de risque

Incidence plus élevée après greffe cœur ou poumon VS rein ou foie

- Etude cas-témoin
- Union européenne
- 117 cas / 234 témoins
- Analyse multivariée

		Р
Characteristic	OR (95% CI)	Value
High calcineurin inhibitor level in the month before nocardiosis	6.11 (2.58–14.51)	<.001
Use of tacrolimus at diagnosis	2.65 (1.17–6.00)	.015
Corticosteroid dose at diagnosis (per mg ^a)	1.12 (1.03–1.22)	.002
Age at diagnosis (per year)	1.04 (1.02–1.07)	<.001
Length of first ICU stay after transplant (per day)	1.04 (1.00–1.09)	.049

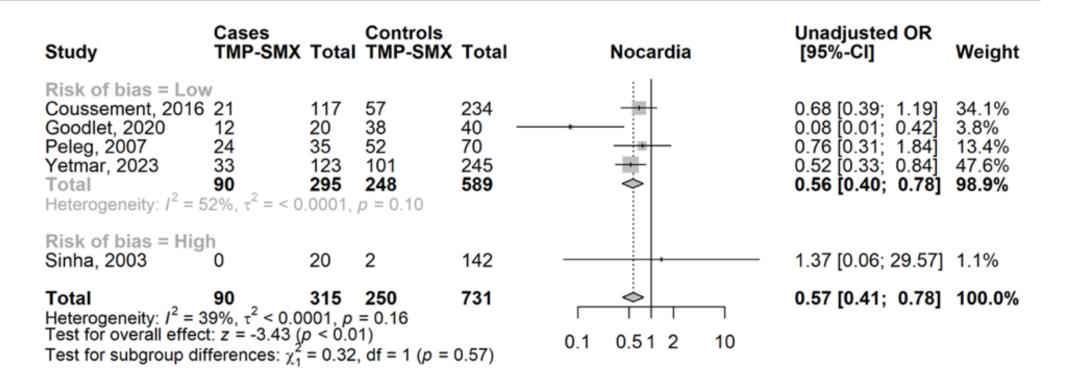
High calcineurin inhibitor level was defined as a trough blood level >10 ng/mL for tacrolimus and >300 ng/mL for cyclosporine.

Coussement, J. and Lebeaux, D. et al 2016 Clin Infect Dis Lebeaux, D. et al 2017 Clin Infect Dis

- Etude cas-témoin
- Etats-Unis
- 123 cas / 245 témoins
- Analyse multivariée

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	<i>p</i> value
Current TMP-SMX prophylaxis ^a	.34 (.1384)	.020
Elevated CNI level within 30 days	5.74 (2.35-13.99)	<.001
Acute rejection within 6 months	7.46 (1.81-30.69)	.005
CMV infection within 6 months	5.11 (1.28-20.44)	.021
Daily prednisone dose (per 5 mg)	2.40 (1.40-4.16)	.002
Lymphopenia ^b	8.04 (3.33-19.41)	<.001
Age (per 10 years)	1.63 (1.19-2.24)	.002
Subsequent transplant	1.01 (.29-3.60)	.983
Chronic pulmonary disease	2.78 (.54-14.37)	.223

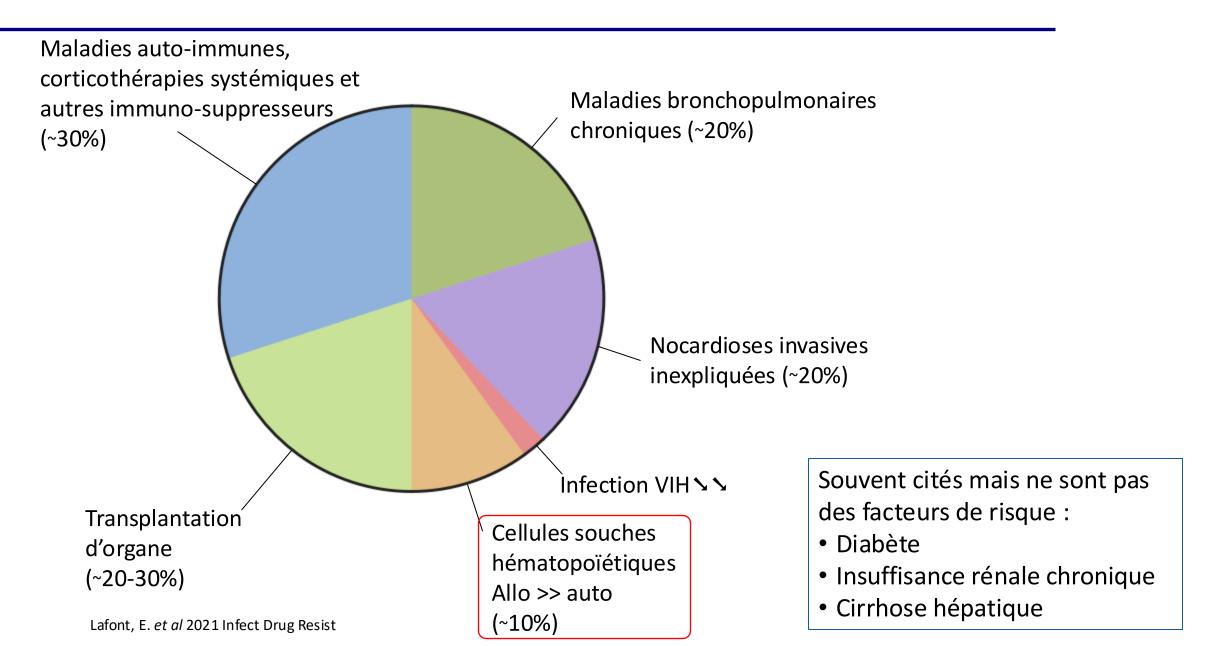
Nocardioses invasives post-SOT : effet protecteur du cotrimoxazole ?



Méta-analyse : 315 cas et 731 témoins

La prophylaxie par cotrimoxazole est **SIGNIFICATIVEMENT** mais **MODEREMENT** protectrice

Nocardioses invasives : qui est concerné ?



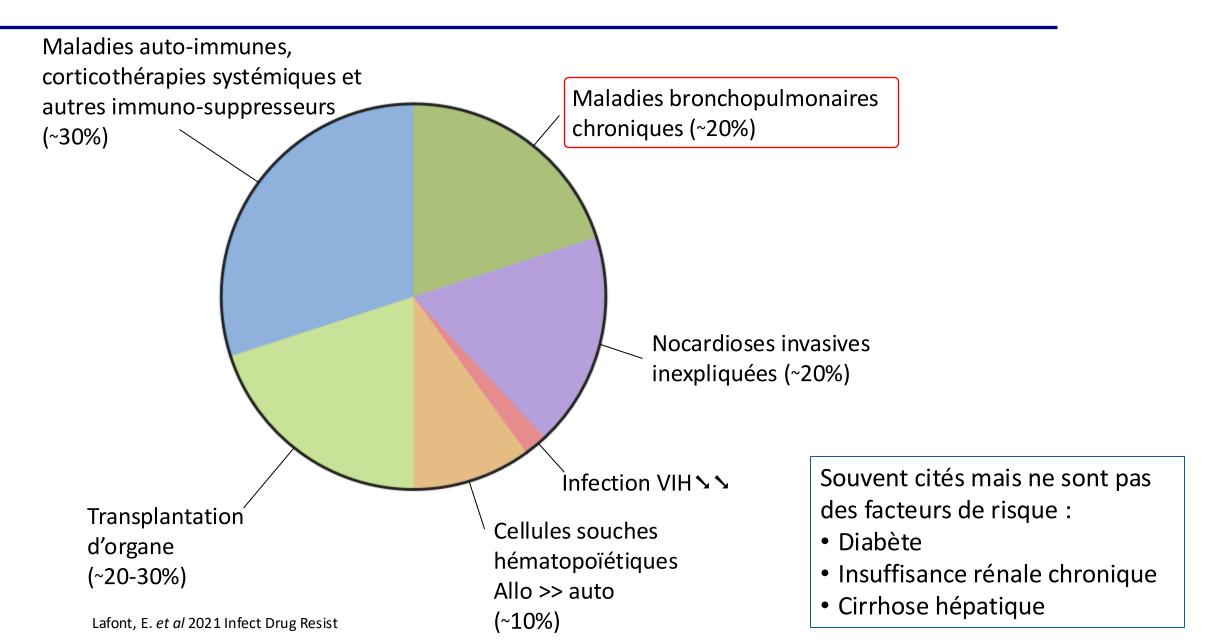
Nocardioses invasives post-allo HSCT : facteurs de risque

	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Gender			
Male	Ref.	Ref.	0.002
Female	0.33 (0.16-0.67]	0.12 (0.03-0.48)	0.003
Disease status after HCT at time of nocardiosis			
Other responses than complete remission	Ref.		
Complete Remission	0.63 (0.29-1.35)		
Other complications			
Active aGVHD at time or nocardiosis	3.61 (1.23-10.61)		
Active chronic GvHD at time of nocardiosis	4.57 (2.01-10.37)		
Fungal infection	6.12 (2.23-16.77)		
Bacterial infection	2.60 (1.25-5.43)		
CMV reactivation	2.26 (1.02-5.01)	4.46 (1.18-16.88)	0.03
Therapeutic characteristics			
Steroids in the last 12 months (yes)	8 .89 (3.72-21.25)	7.89 (2.20-28.28)	0.002
Tacrolimus at time of nocardiosis (yes)	12.37 (3.66-41.81)	10.23 (1.57-66.70)	0.01
Cotrimoxazole prophylaxis	0.76 (0.37-1.54)	0.24 (0.07-0.83)	0.02
Biological Characteristics			
Lymphopenia < 500 cells/mm ³	8.44 (3.49-20.45)	9.18 (2.30-36.61)	0.003
Neutropenia <500 cells/mm³	1.00 (0.09-11.03)		

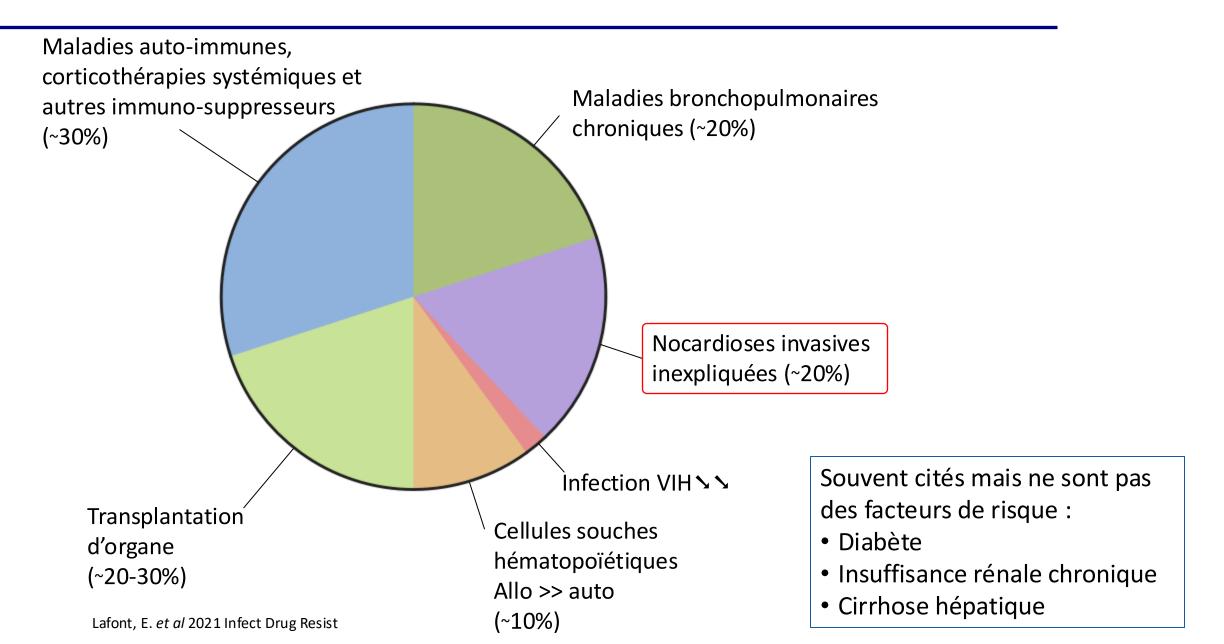
- Etude cas-témoin
- Union européenne
- 68 cas / 128 témoins
- Analyse multivariée



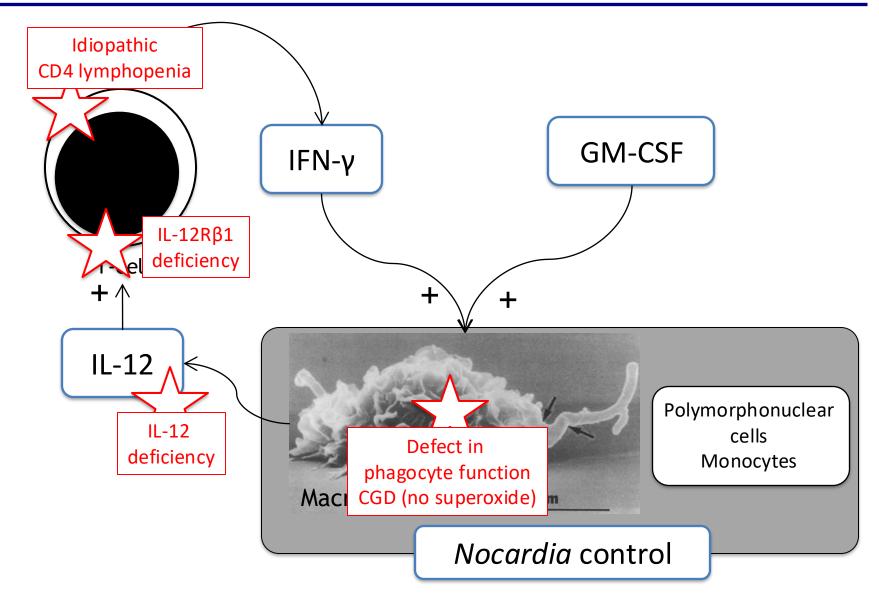
Nocardioses invasives : qui est concerné ?



Nocardioses invasives : qui est concerné ?



Nocardiose révélant un déficit immunitaire primitif?



Beaman B.L. et al 1994 Clin Micro Rev

Nocardiose révélant un déficit immunitaire primitif

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 primitif

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

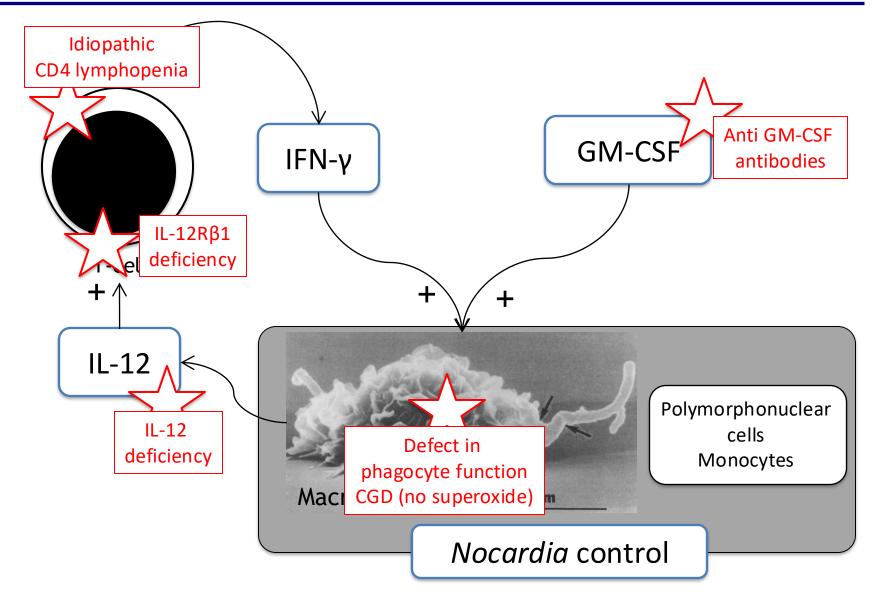








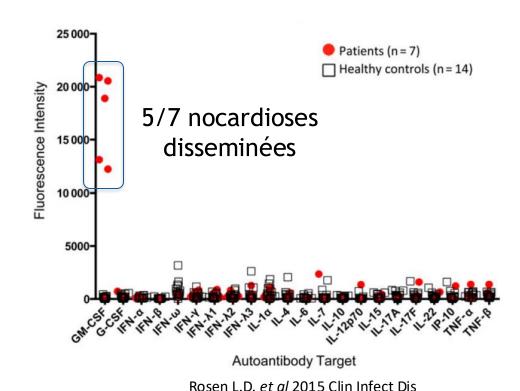
Nocardiose révélant un déficit immunitaire primitif ou acquis ?



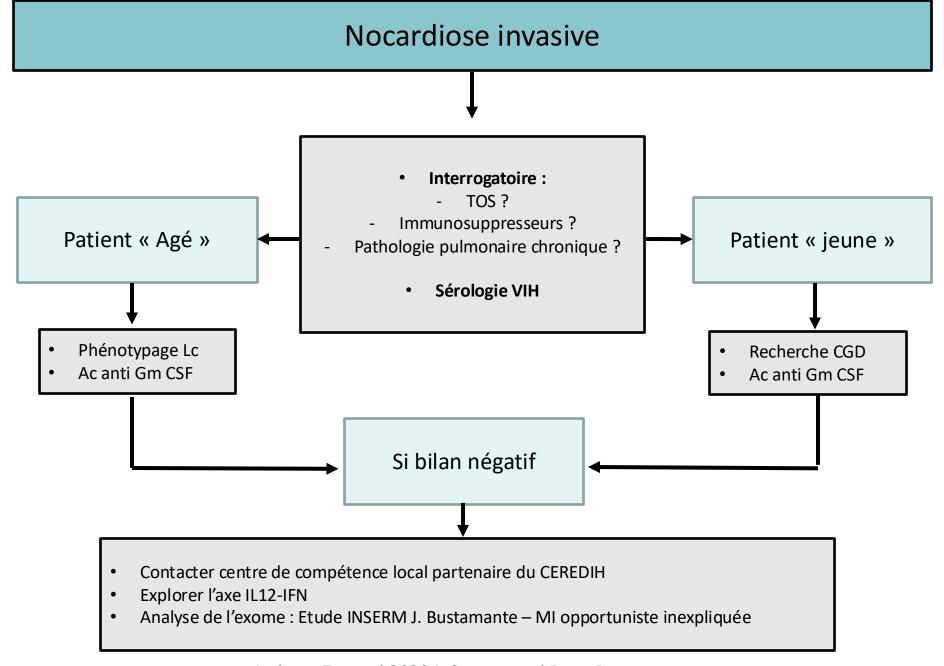
Beaman B.L. et al 1994 Clin Micro Rev

Nocardioses et auto-Ac anti-GM-CSF

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



- 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



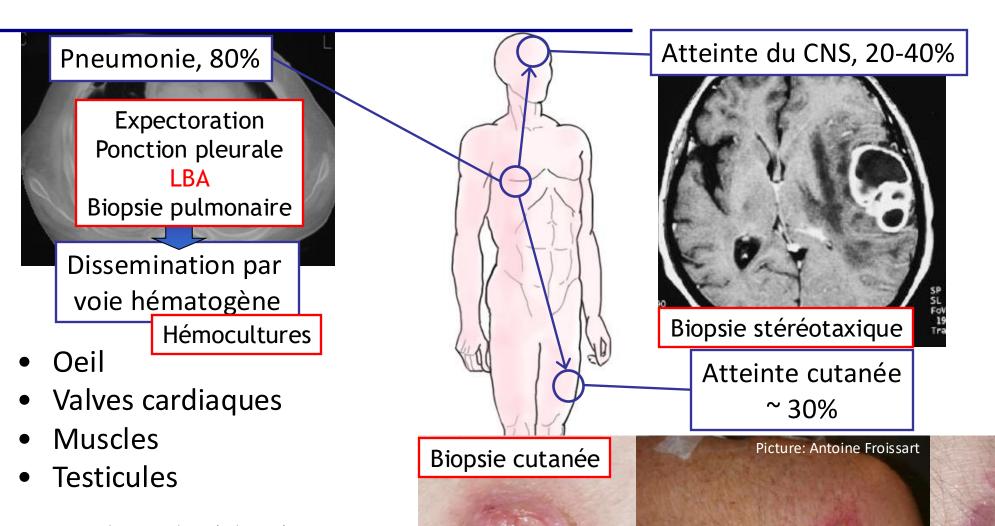
Lafont, E. et al 2020 Infection and Drug Resistance

Nocardiose: quand y penser, comment la chercher?

Y penser si:

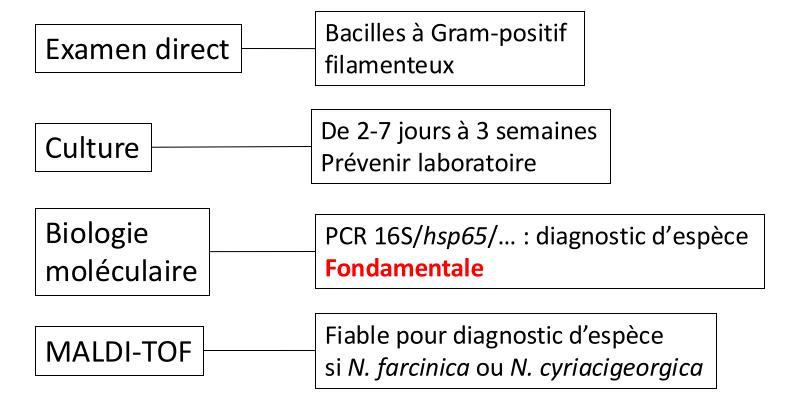
- Terrain prédisposant (transplantation (s), immunosupresseurs, maladies bronchopulmonaire chronique)
- OU Atteinte pulmonaire évocatrice (nodulaire) +/- atteinte extra-thoracique +++ (SNC et cutané)
- OU Evolution subaiguë (PNP alvéolaire avec amélioration transitoire sous antibiotiques)
- Et s'il n'y 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

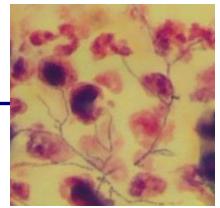
Nocardioses invasives : diagnostic microbiologique



Minero et al 2009 Medicine (Baltimore)
Brown-Elliott B.A. et al 2006 Clinical Microbiology Review
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

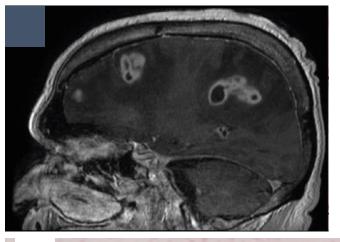
Diagnostic microbiologique de nocardiose







Patient transplanté, céphalées







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



Quel traitement probabiliste?

- Quelles molécules ?
- Mono, bi ou trithérapie ?

Importance du diagnostic d'espèce dans la nocardiose

Genre *Nocardia* spp. > 120 espèces

Nocardia farcinica

Nocardia cyriacigeorgica

Nocardia nova

Nocardia abscessus

Macardia braciliancia

Multiples profils de sensibilité aux antibiotiques

Nocardia transvalensis complex

Nocardia veterana

Nocardia asteroides

Nocardia brevicatena

Traitement probabiliste de la nocardiose

				\downarrow	\downarrow		\downarrow					\downarrow	\downarrow	
	Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	ERY	MXF	MIN	TGC	LIN	SXT/T	'MP
N. farcinica	V													
N. cyriacigeorgica	VI													
N. nova complex	III													
N. abscessus	I													
N. brasiliensis	NA													
N. otitidiscaviarum	NA													
N.brevicatena /paucivorans complex	II			= jan	nais d	de β-l	actam prol	ine e babili		noth	érapi	e en		
N. transvalensis complex	IV						•							

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

Quelle β-lactamine en cas d'atteinte cérébrale ?

TypeIbfilinvolvement,I ni(%)	<i>N.∯arcinica</i> ፻ (n=41)	Non-farcinica and unidentified species (n=76)	p-value
Disseminated	21🗓51)	29国38)	NS
Lung	321(78)	69191)	NS
Brain	16頃39)	14🗓18)	0.01
Skin@and@soft@tissues	20🛚 49)	17422)	0.003
Positive blood culture	31(7)	6項8)	NS

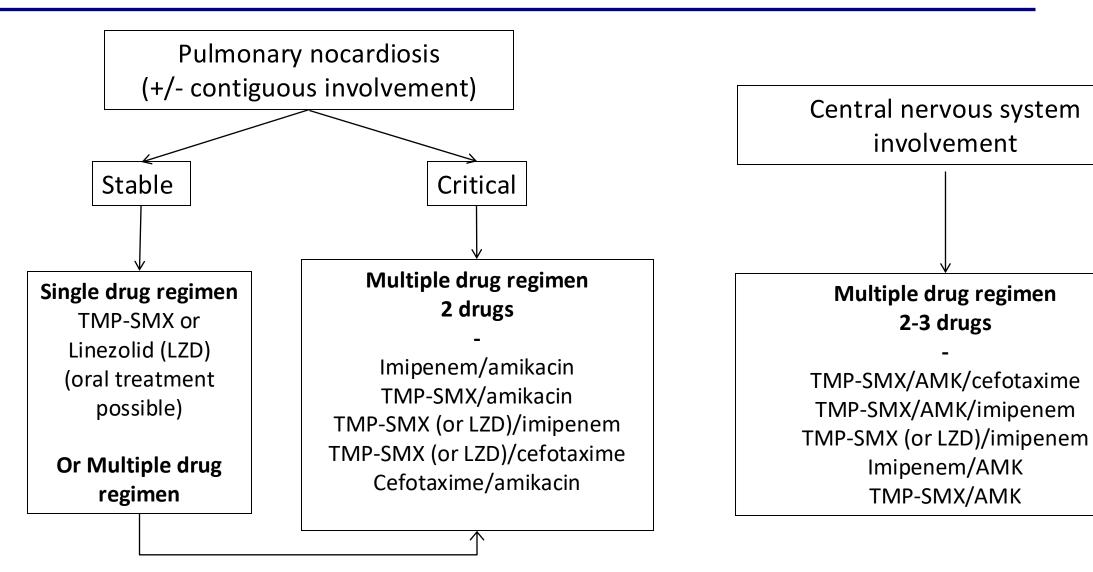
24 abcès cérébraux à Nocardia :

- *N. farcinica* (n=9) : 37,5%
- *N. wallaceii* (n=3): 12,5%
- *N. cyriacigeorgica* (n=3) : 12,5%

Si atteinte cérébrale, sur-risque de N. farcinica :

- Résistance aux C3G
- Plus sensible à l'imipénème qu'au méropénème

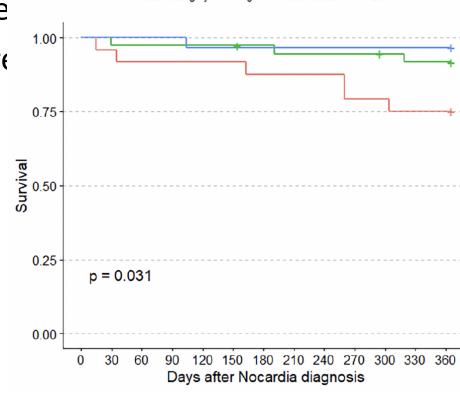
Traitement probabiliste de la nocardiose



Quelle posologie de cotrimoxazole ?

- Historiquement :
 - Traitement d'attaque = 15 mg TMP/kg/j
 - Secondairement (3 semaines ?): 8-10 mg TMP/kg/j
- Cohorte rétrospective (91 nocardioses avec atteinte pulmonaire isolée)
- Score de propension pour tenir compte des facteurs de
- Analyse du devenir en fonction de la posologie pondére
 - Fortes doses (> 10 mg/ kg/j), n=20
 - Intermédiaire (5–10 mg/kg/j), n=37
 - Faibles doses (< 5 mg/kg/j), n=24

Mortalité plus élevée si forte posologie Risque de rechute = idem

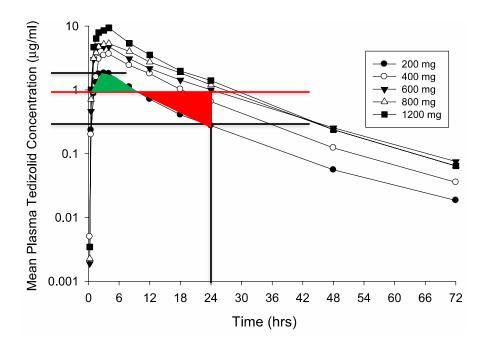


Dose category + High + Intermediate + Low

Une place au tédizolid?

Pharmacokinetics of Tedizolid Following Oral Administration: Single and Multiple Dose, Effect of Food, and Comparison of Two Solid Forms of the Prodrug

Shawn D. Flanagan, ^{1,*} Paul A. Bien, ¹ Kelly A. Muñoz, ¹ Sonia L. Minassian, ² and Philippe G. Prokocimer ¹ Trius Therapeutics, San Diego, California; ² Minassian Biostatistics, San Diego, California



Peu de données cliniques : 6 case-report

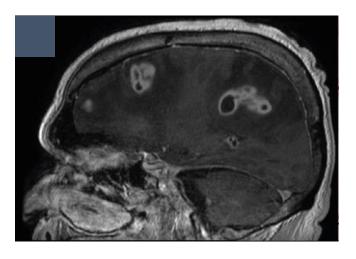
TABLE 1 MIC ranges and MIC_{50} and MIC_{90} values for tedizolid and linezolid against the most commonly encountered clinical isolates of *Nocardia*

Species (no. of isolates tested)	MIC (μ g/ml)		
and antimicrobial	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
N. cyriacigeorgica (29 isolates)			
Tedizolid	0.12-2	0.5	1
Linezolid ^a	1–4	2	4
N. farcinica (17 isolates)			
Tedizolid	0.25-2	0.5	1
Linezolid ^a	1–4	2	4
N. nova complex (13 isolates)			
Tedizolid	0.12-2	0.25	2
Linezolid ^a	0.25-2	1	2
N. brasiliensis (21 isolates)			
Tedizolid	0.12-0.5	0.25	2
Linezolid ^a	1–4	2	2
N. pseudobrasiliensis (5 isolates)			
Tedizolid	0.12-0.5	0.25	
Linezolid ^a	0.25-2	0.5	
N. wallacei (5 isolates)			
Tedizolid	0.06-0.5	0.25	
Linezolid ^a	0.5-2	1	

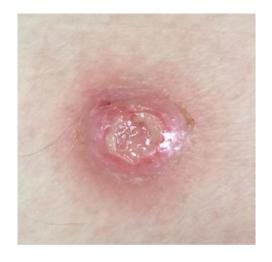
aThere are no intermediate or resistance breakpoints for LZD for *Nocardia*. All known species isolated to date have been susceptible to LZD (≤8 μ g/ml).

Stellern, JJ, et al BMJ Case report 2024 / Sogbe, M. et al TID 2024 / Brown-Eliot, B. et al 2017 AAC

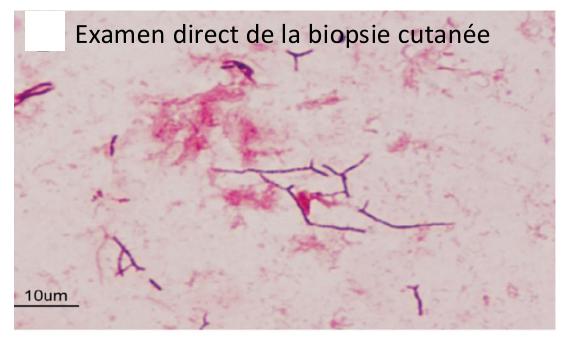
Patient transplanté, céphalées







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



Culture positive = Nocardia wallacei

Quelle durée de traitement ?

Durée totale de traitement « historiques »

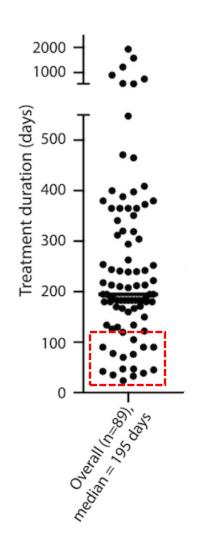
• Forme pulmonaire isolée : 6 mois

Forme disséminée sans atteinte SNC : 6 mois

Atteinte SNC : 12 mois

Traitement « court » des nocardioses post-SOT ?

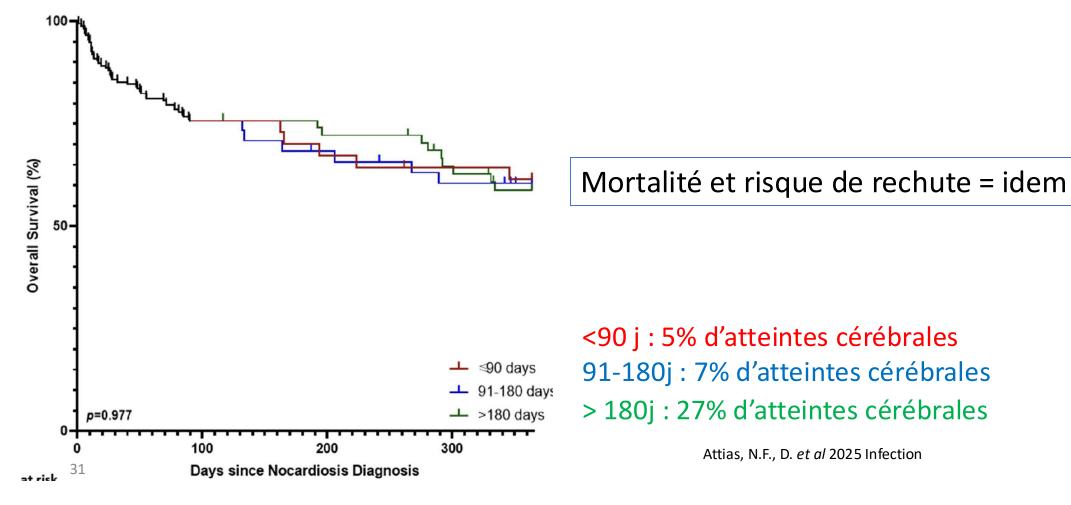
Après exclusion des patients décédés sous traitement



- 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

Traitement « court » des nocardioses?

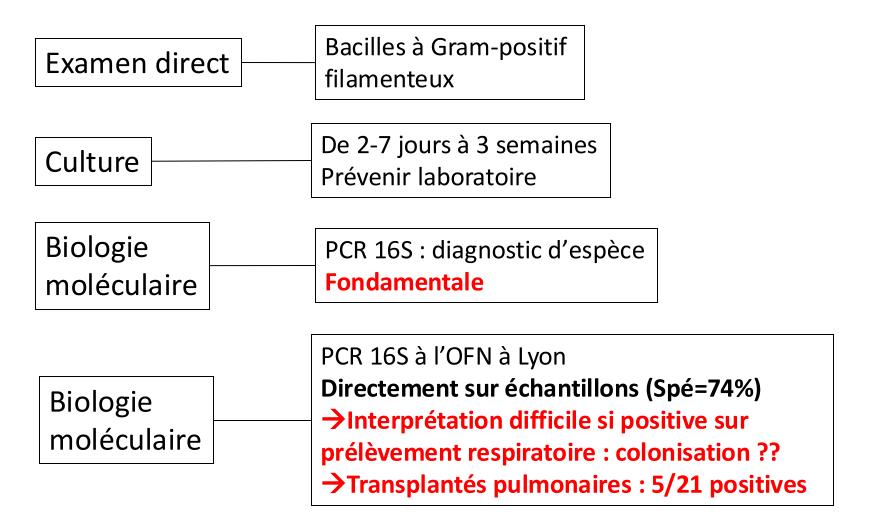
- Cohorte rétrospective (176 nocardioses dont 133 ayant survécu plus de 90j)
 - Mortalité et rechute en fonction de la durée de traitement



Conclusion : nocardioses chez les patients immunodéprimés

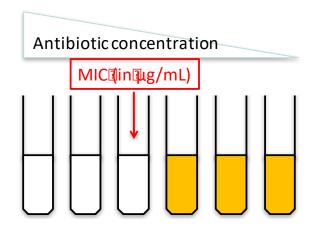
- Pathologie rare, potentiellement grave
- Meilleure définition des facteurs de risque et des terrains à risque
- Recherche Ac anti-GMCSF (CHU Rennes, labo immuno) si noc inexpliquée
- Pronostic en grande partie influencé par les comorbidités + infection « avancée »
- En cas de nocardiose sans atteinte cérébrale : OK monothérapie cotrimoxazole ou linézolid
- Prudence avec le tédizolid pour l'instant : pas en première ligne et méfiance si atteinte cérébrale
- Durée de traitement de 6 à 12 mois mais probable place des traitements courts (3 à 4 mois) en cas de nocardiose pulmonaire isolée, en fonction de l'évolution clinique

Diagnostic microbiologique de nocardiose



Attention aux discordances

CMI milieu liquide



N. farcinica

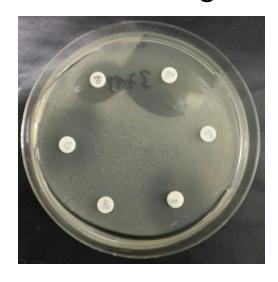
IMI-R = 67%

E-test



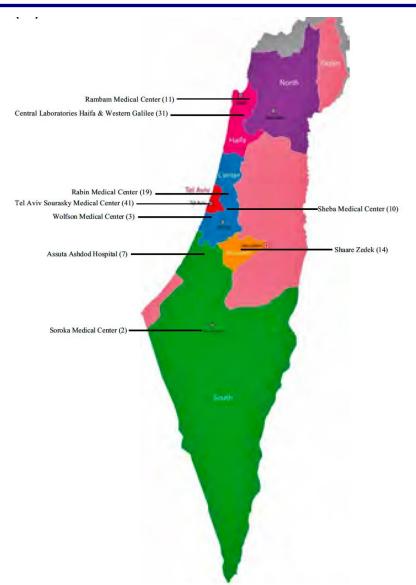
IMI-R = 4 %

Diffusion sur gélose



IMI-R = 24 %

Métagénomique clinique pour Nocardia?

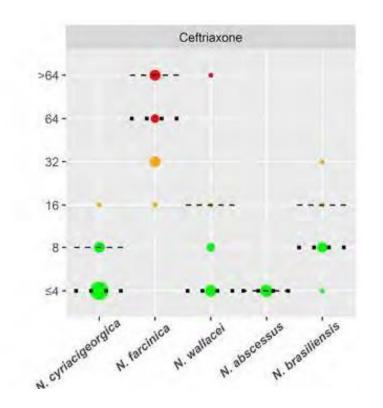


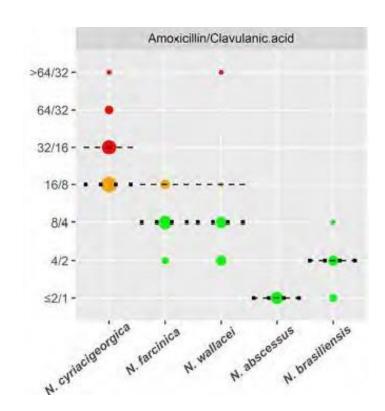
- 138 isolats de Nocardia spp.
- Israël, 2020-2022
- 9 laboratoires de microbiologie

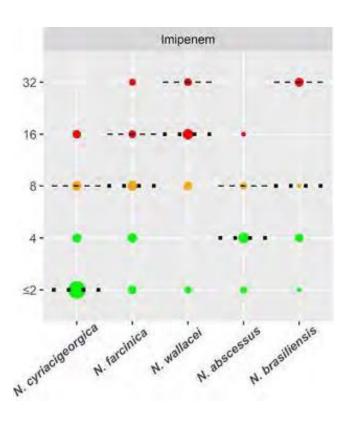
- Comparer les données de sensibilités aux antibiotiques d'un panel de *Nocardia* aux données du séquençage de génome complet (recherche de gènes de résistance)
- A terme, utiliser le WGS pour un génotypage de résistance en clinique ?

Métagénomique clinique pour Nocardia?

• Corrélation espèce/sensibilité aux antibiotiques

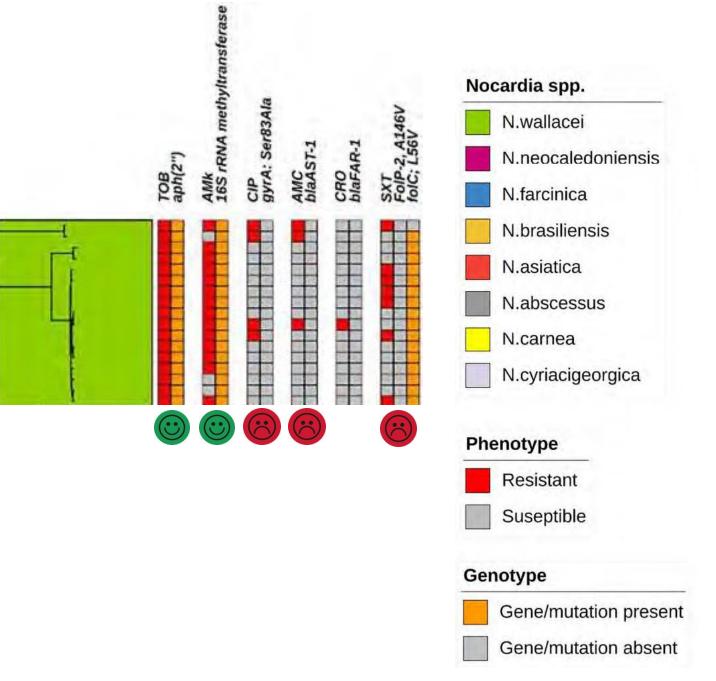






Résultats

- Arbre phylogénétique
- « Core-genome » (ensemble des gènes communs à toutes les souches d'une même espèce
- Corrélation résistance
 phénotypique et présence d'un
 gène de résistance



Résistance de *Nocardia* aux antibiotiques

Constats:

- Multiples espèces
- Importance des β-lactamases mais probablement des PLP de faible affinité = champs quasi-infini
- Problématique de la résistance aux autres antibiotiques...

Projet = sortir de l'analyse espèce par espèce

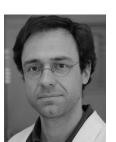
- → Analyse génome complet : évaluer son bénéfice dans le soin
- > 300 génomes + identification d'espèce
- Analyse du résistome/corrélation phénotypique
- Projet « What's up Noc » : retenu à l'AAPG2024 ANR

Véronica Rodriguez-Nava



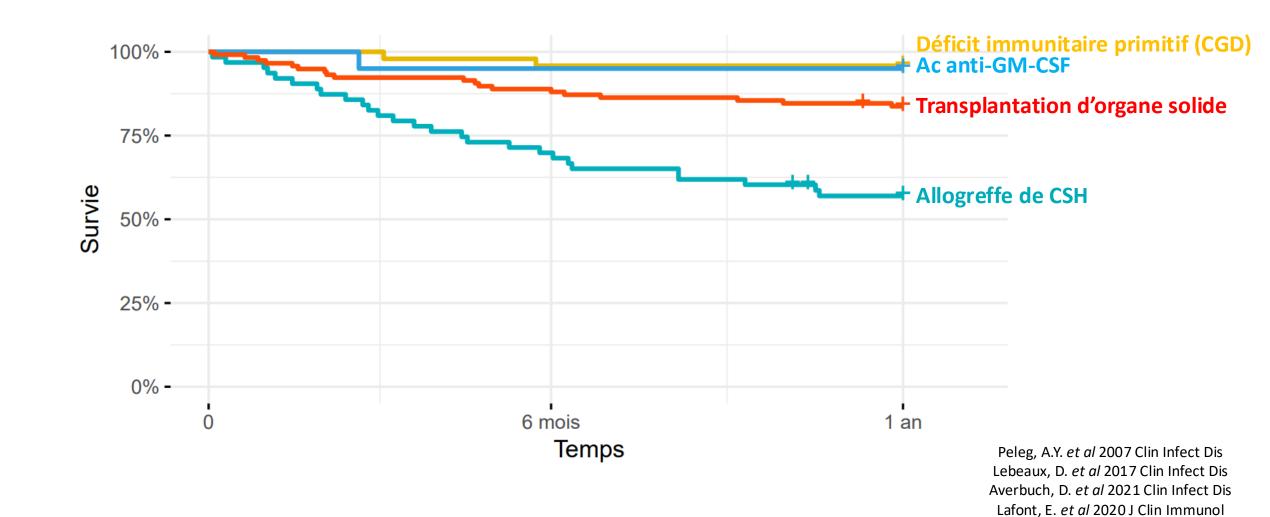


Hervé Jacquier



Paul-Louis Woerther

Pronostic de la nocardiose invasive : actualités



Thèse Thibault Kerdiles

Kerdiles, T. et al, 2024 OFID

De Greef, J. et al 2024 JOI

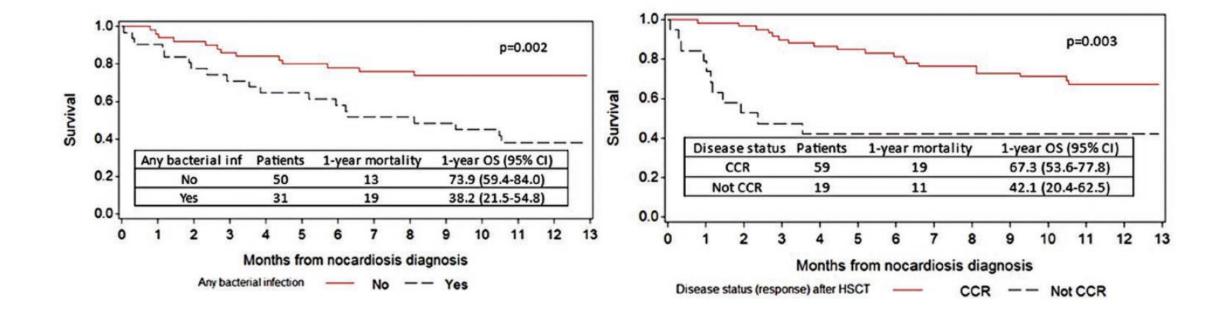
Nocardioses invasives post-SOT: pronostic

- Mortalité à M12 : 16% (19/117)
- Facteurs associés au décès (multivariée) :
 - Aucun facteur thérapeutique...
 - Facteurs associés au terrain et aux comorbidités

Characteristic	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	<i>P</i> Value
History of tumor ^a	1.4 (1.1–1.8)	.02
Fungal infection ^b in the 6 months before diagnosis	1.3 (1.1–1.5)	<.01
Donor age (per year)	1.0046 (1.0007–1.0083)	.02
Acute rejection episode in the year before diagnosis	0.85 (0.73–0.98)	.03

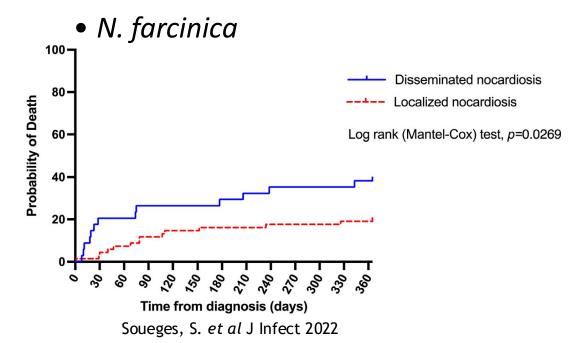
Nocardioses invasives post-Allo HSCT: pronostic

- Etude rétrospective européenne
- 74 allogreffés / 7 autogreffés
- Mortalité à M12 : 40% (32/81)



Nocardioses invasives : pronostic

- Etude de cohorte, France
- 110 nocardioses
- Mortalité à 1 an = 24%
- Analyse multivariée (facteurs associés à la dissémination) :
 - Maladie auto-immune



- Etude de cohorte, USA, 374 nocardioses
- Mortalité à 1 an = 16%
- Analyse multivariée (facteurs associés au décès)
- Atteinte « avancée » : pleurale OU nodule excavé OU disséminée OU cérébrale

	Multivariable An	nalysis 2	
Factor	HR (95% CI)	P Value	
Disseminated infection			
Pulmonary cavitation			
Pleural involvement			
Advanced infection	2.48 (1.37–4.48)	.003	
CCI per 1 point	1.38 (1.19–1.59)	<.001	
Immunocompromised status	1.17 (.61–2.22)	.642	
N. farcinica	2.09 (1.17–3.72)°	.013	
Initial combination therapy	0.93 (.48–1.82)	.834	
Age per 1 y	1.00 (.98–1.02)	.819	

Nocardioses invasives post-SOT: pronostic

- Mortalité à M12 : 16,8% (21/125)
- Facteurs associés au décès (multivariée) :
 - Transplantation hépatique
 - Délai diagnostic long (effet protecteur)
 - Aucun facteur thérapeutique...

Multivariable Cox regression analyzing risk of 12-month mortality for 125 solid organ transplant recipients with nocardiosis

Variable	Hazard ratio (95% confidence interval)	P
Liver transplant	3.52 (1.27-9.76)	0.02
Disseminated infection	1.23 (0.49-3.13)	0.66
Time from symptom onset to presentation (per d)	0.92 (0.86-0.99)	0.03

Bold values indicate P < 0.05.