



# Nocardioses et transplantation

(bilan, antibiogramme et traitement)

21 juin 2017

David Lebeaux

david.lebeaux@yahoo.fr





## Déclaration d'intérêts de 2013 à 2016

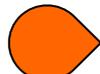
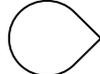
- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : Orateur rémunéré (MSD en 2013 et 2014), invitation aux JNI 2016 (MSD)**
- **Intérêts indirects : aucun**



## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

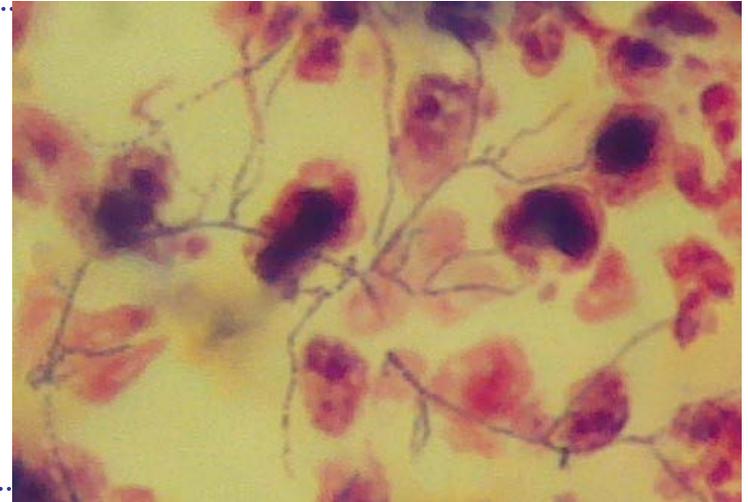
**Intervenant** : Lebeaux David

**Titre** : Nocardioses et transplantation

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# De *Nocardia* aux nocardioses

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

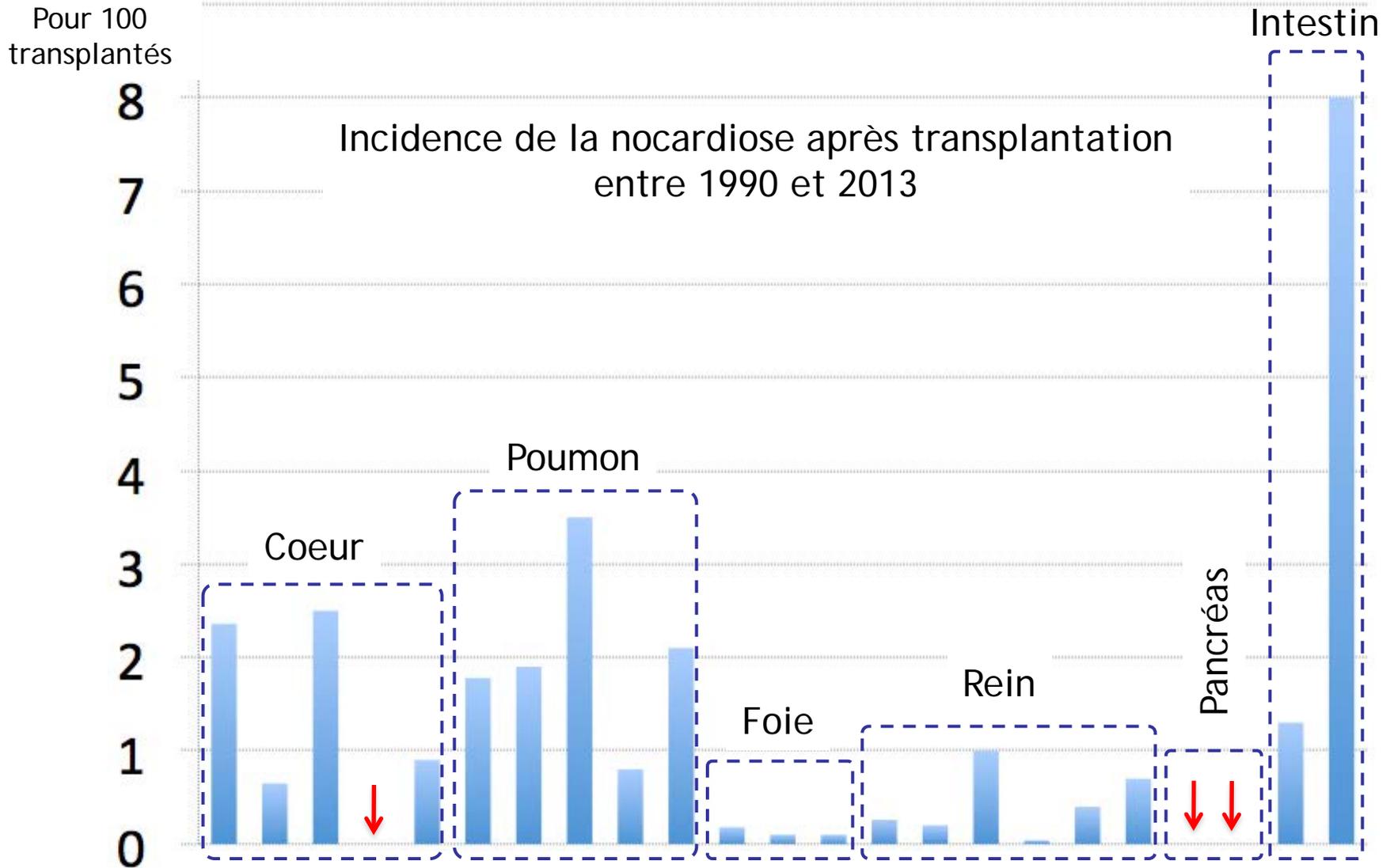


Contamination exogène

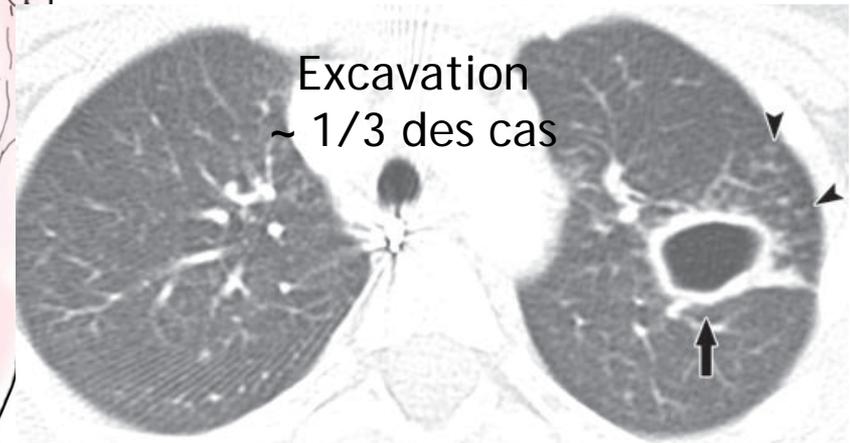
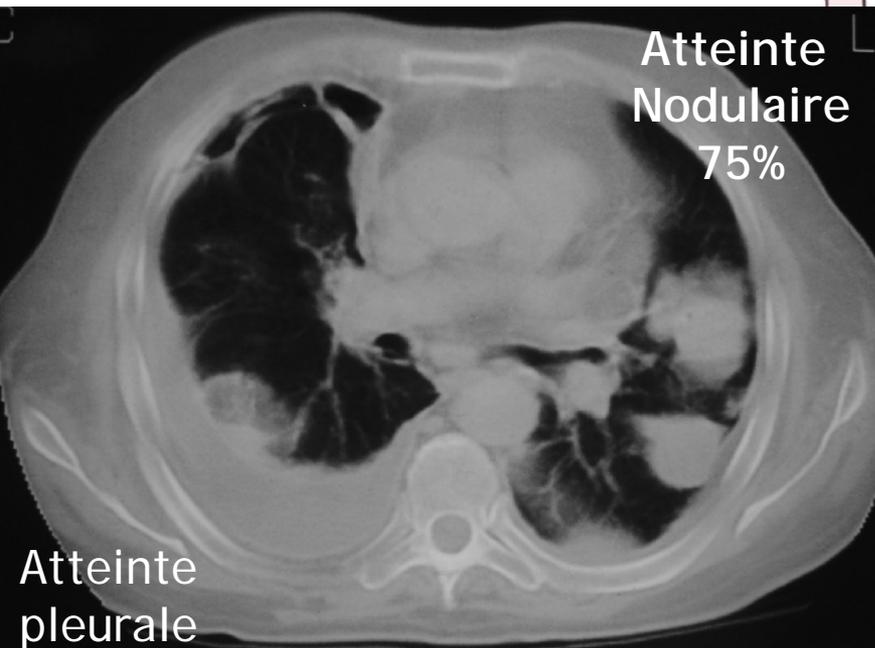
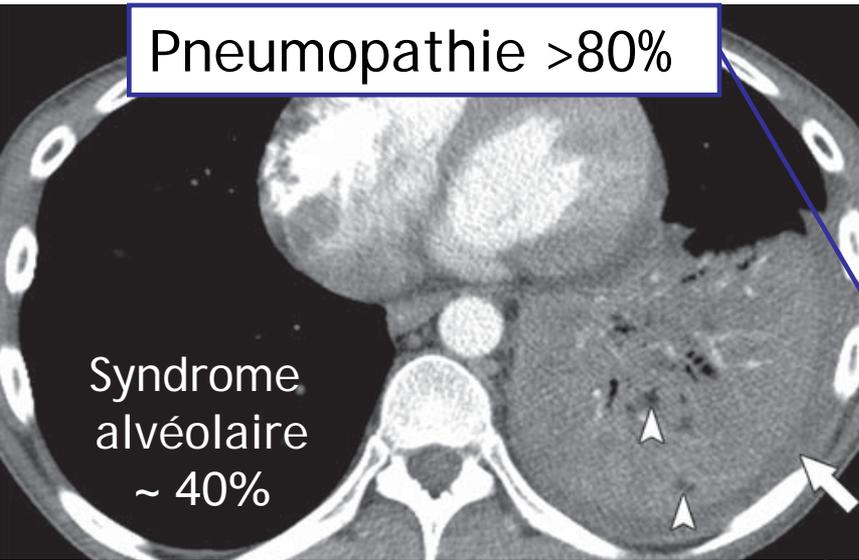
Inhalation  
Patient  
Immunodéprimé  
(transplantés +++)

Trauma cutané  
Patient  
immunocompétent

# Nocardioses et transplantation : épidémiologie

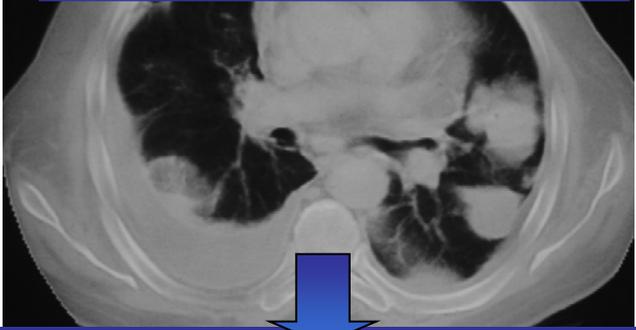


# Nocardioses invasives : quand y penser ?

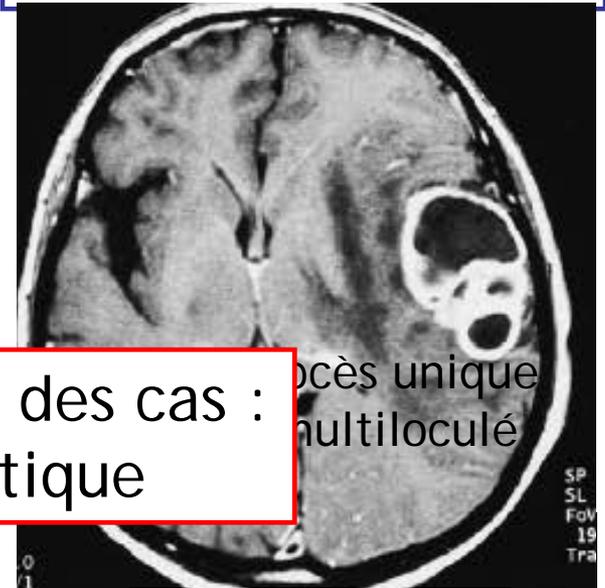
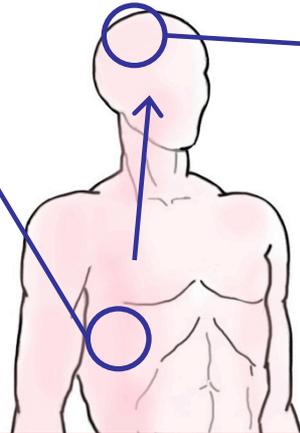


# Nocardioses invasives : quand y penser ?

Pneumopathie >80%



Atteinte SNC, 20-30%

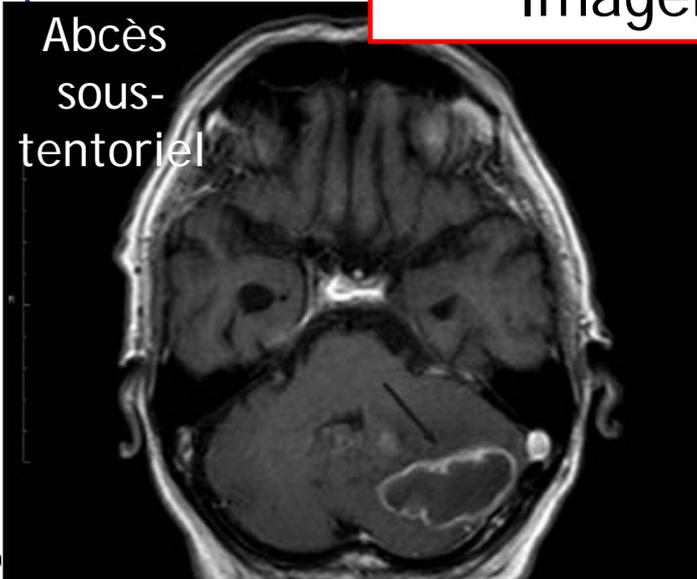


Dissémination  
hémato

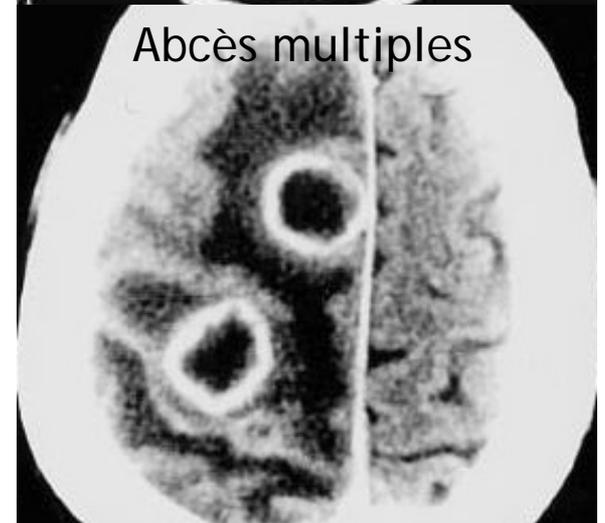
Asymptomatique dans 40% des cas :  
Imagerie SNC systématique

abcès unique  
multiloculé

Abcès  
sous-  
tentoriel

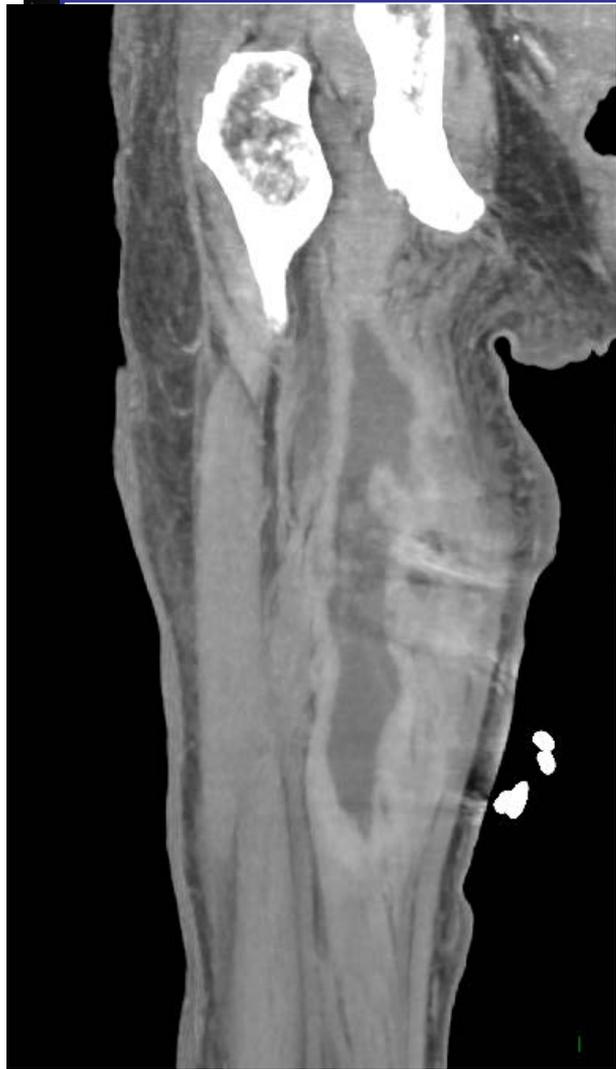


Abcès multiples



Reviews

# Nocardioses invasives : quand y penser ?



Atteinte SNC, 20-30%

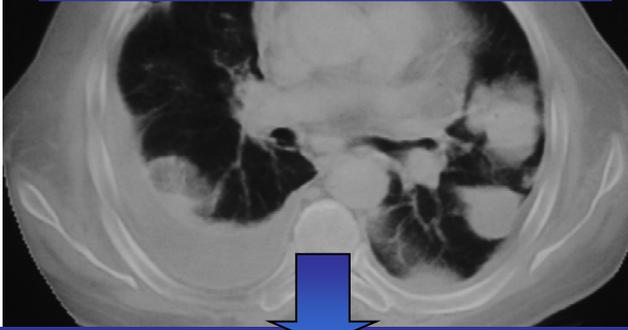


Atteinte cutanée secondaire  
~ 30%



# Nocardioses invasives : quand y penser ?

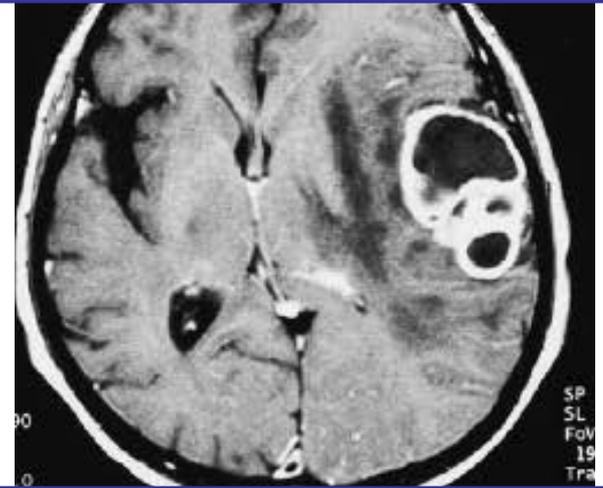
Pneumopathie >80%



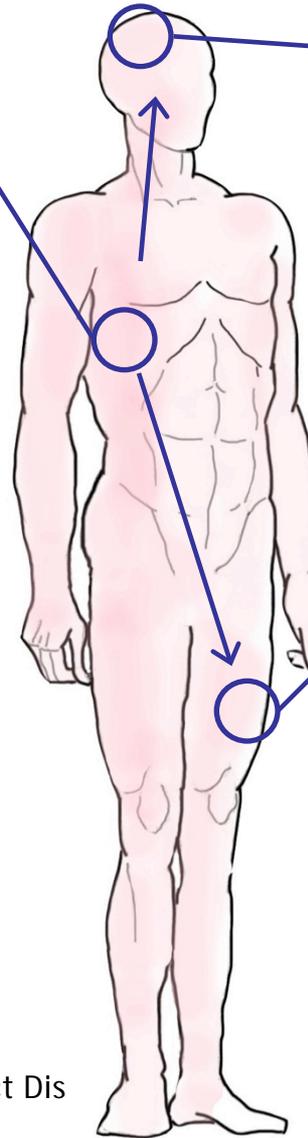
Dissémination par voie  
hématogène

- Œil
- Endocarde
- Muscles
- Testicules

Atteinte SNC, 20-40%

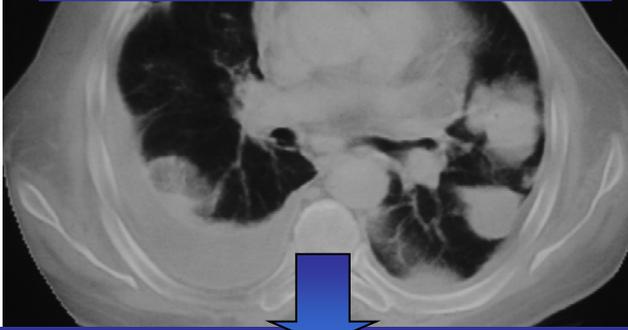


Atteinte cutanée secondaire  
~ 30%



# Nocardioses invasives : quand y penser ?

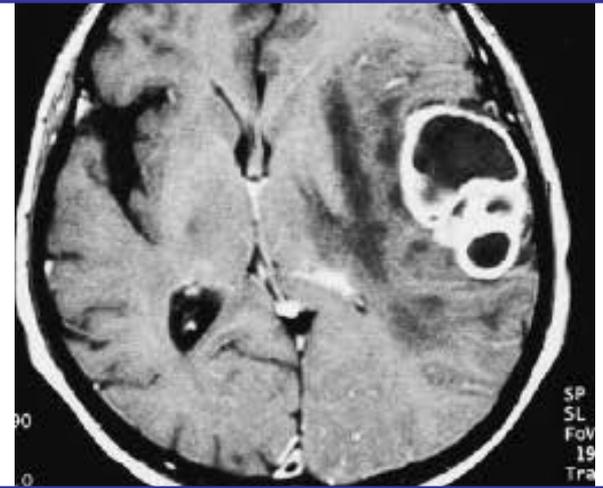
Pneumopathie >80%



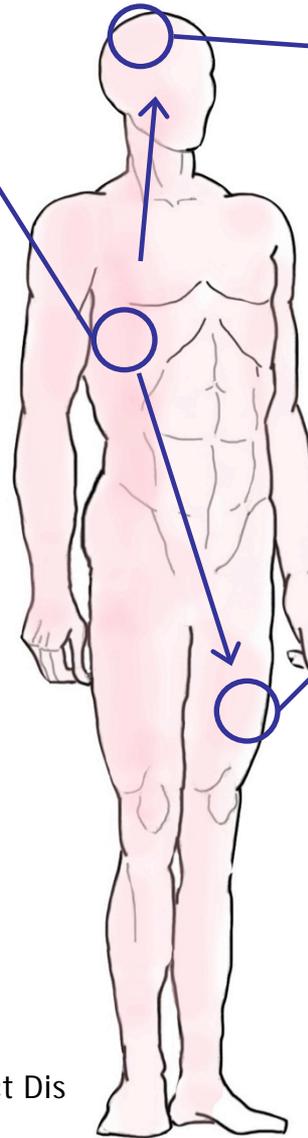
Dissémination par voie hémato-gène

- Œil
- Endocar-de
- Muscles
- Testicules

Atteinte SNC, 20-40%

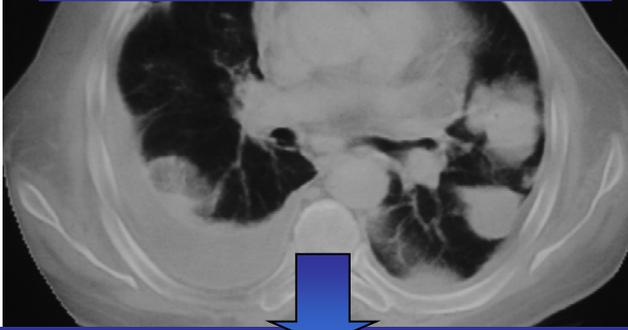


Atteinte cutanée secondaire  
~ 30%



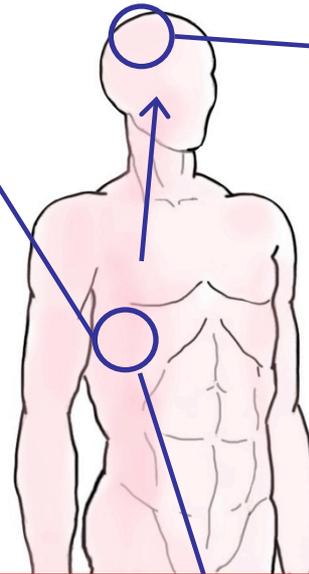
# Nocardioses invasives : quand y penser ?

Pneumopathie >80%



Dissémination par voie hémato-gène

Atteinte SNC, 20-40%



-  Trio poumon/cerveau/peau très évocateur secondaire ~ 30%
  - Endocar-de
  - Muscles
  - Testicules
- Diagnostics différentiels multiples
- Mortalité = 15-30%

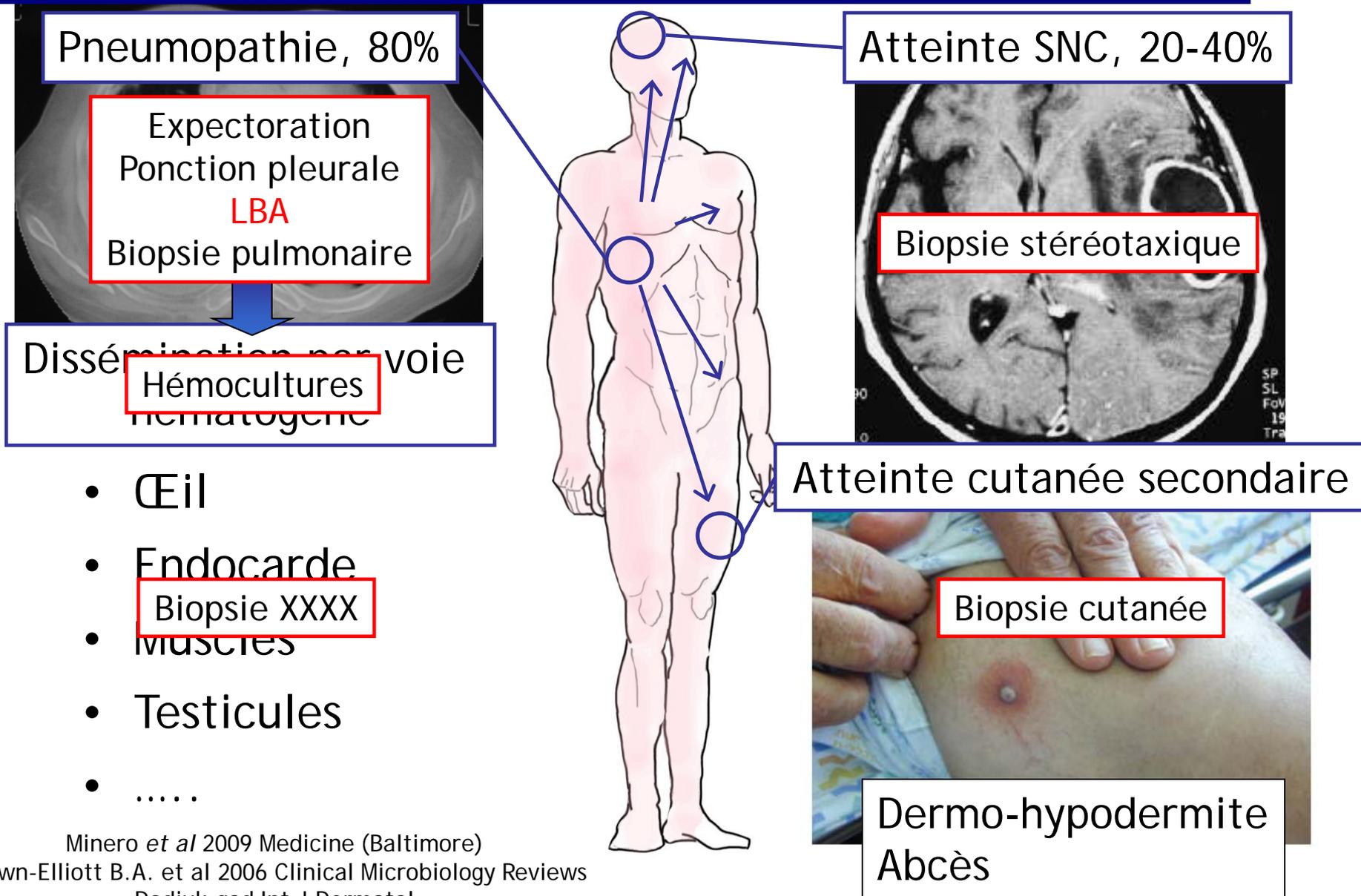


# Diagnostic des nocardioses

---

- 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 : quels prélèvements ?



Minero *et al* 2009 Medicine (Baltimore)

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

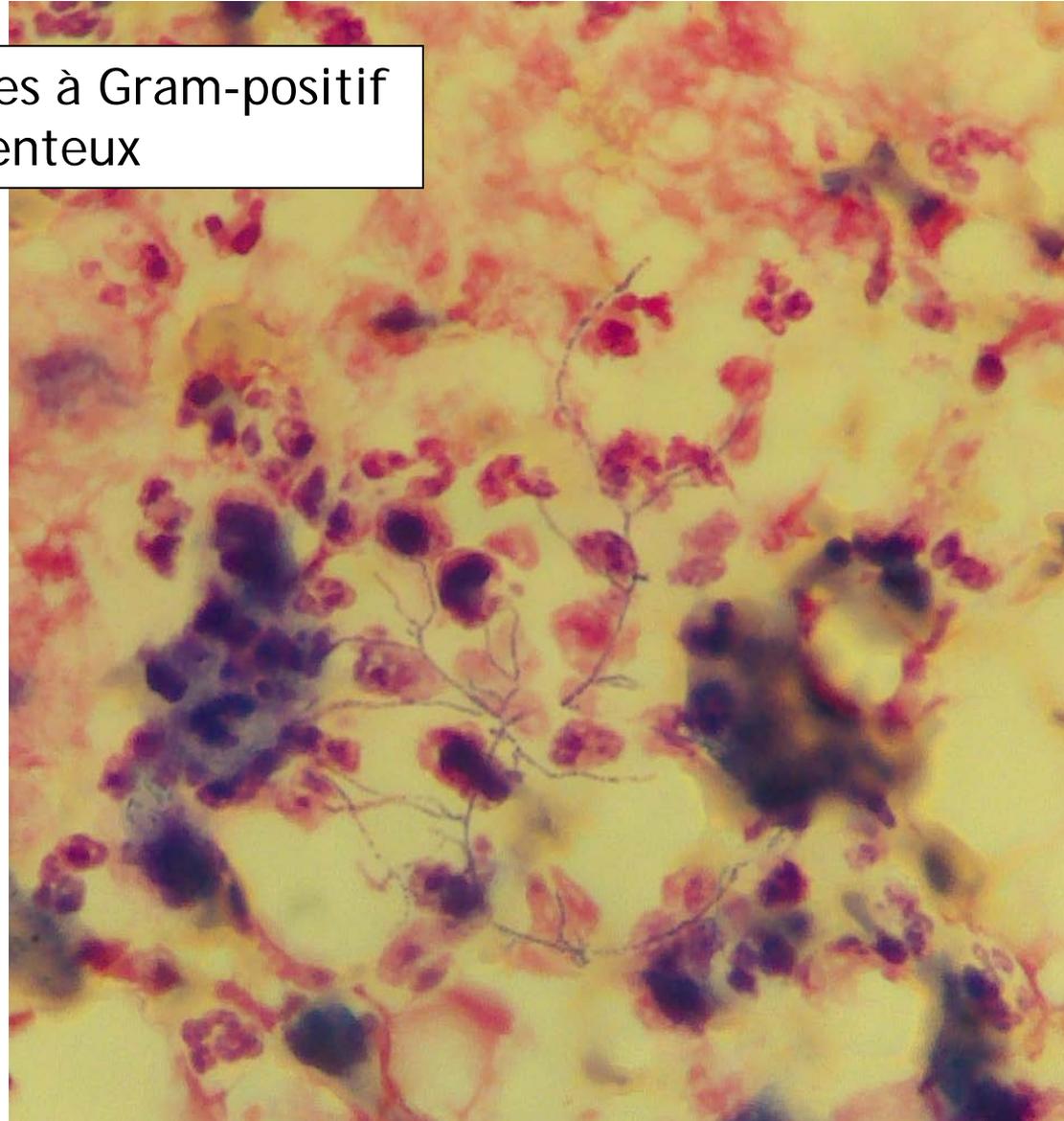
Dodiuk-gad Int J Dermatol

# Diagnostic de nocardiose

---

Examen direct

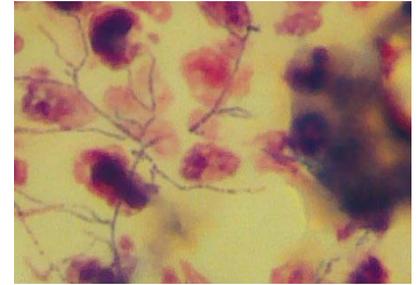
Bacilles à Gram-positif  
filamenteux



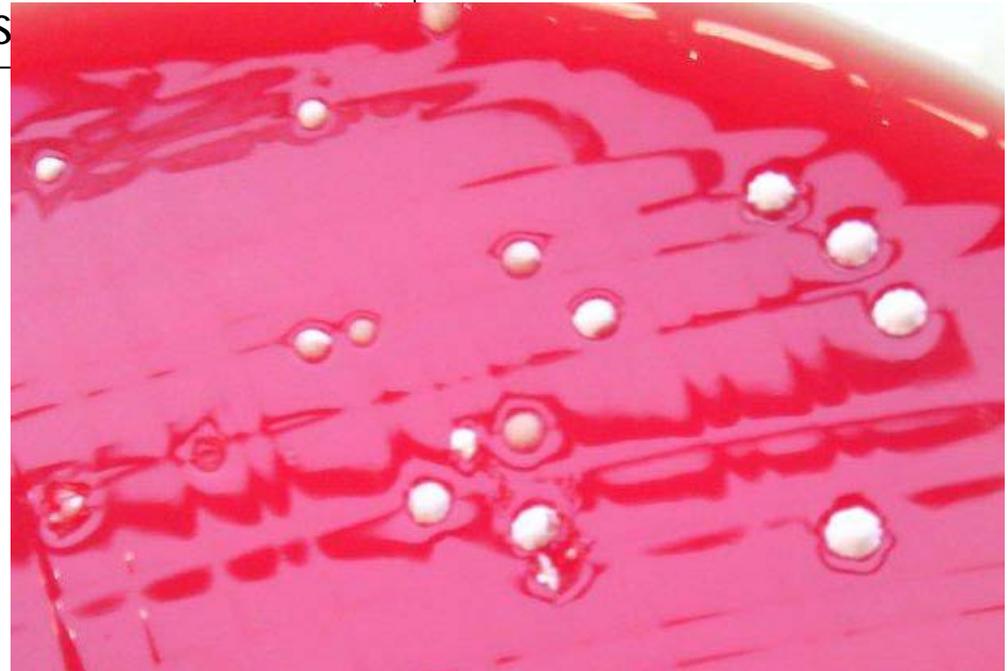
# Diagnostic de nocardiose

Examen direct

Bacilles à Gram-positif  
filamenteux



7 jours à 3 semaines  
en laboratoire  
morphologie très variable  
ments



# Diagnostic de nocardiose

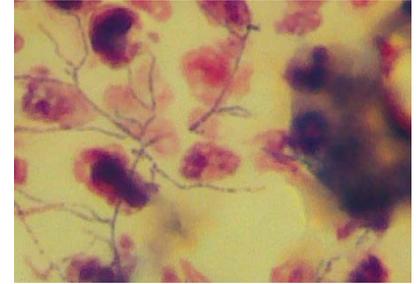
---

Examen direct

Bacilles à Gram-positif  
filamenteux

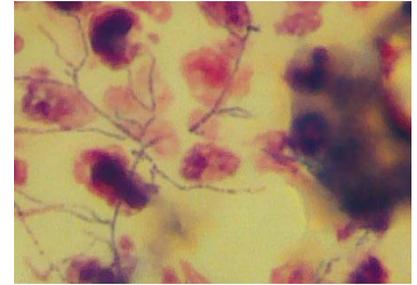
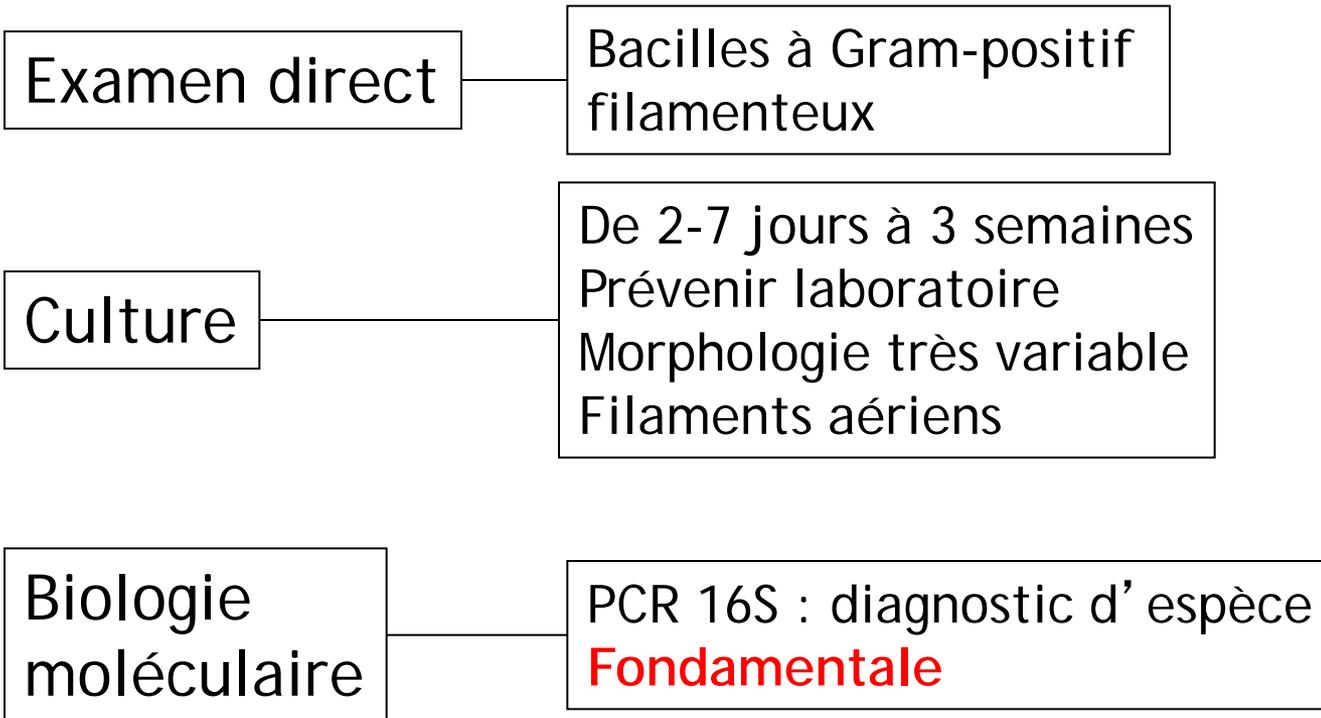
Culture

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



# Diagnostic de nocardiose

---



# Diagnostic moléculaire des nocardioses

Genre *Nocardia* spp.

Avant 1988

*Nocardia asteroides*

>90%

*Nocardia brasiliensis*

*Nocardia farcinica*

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 asteroides*

>90%

*Nocardia brasiliensis*

*Nocardia farcinica*

	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</i> / <i>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*

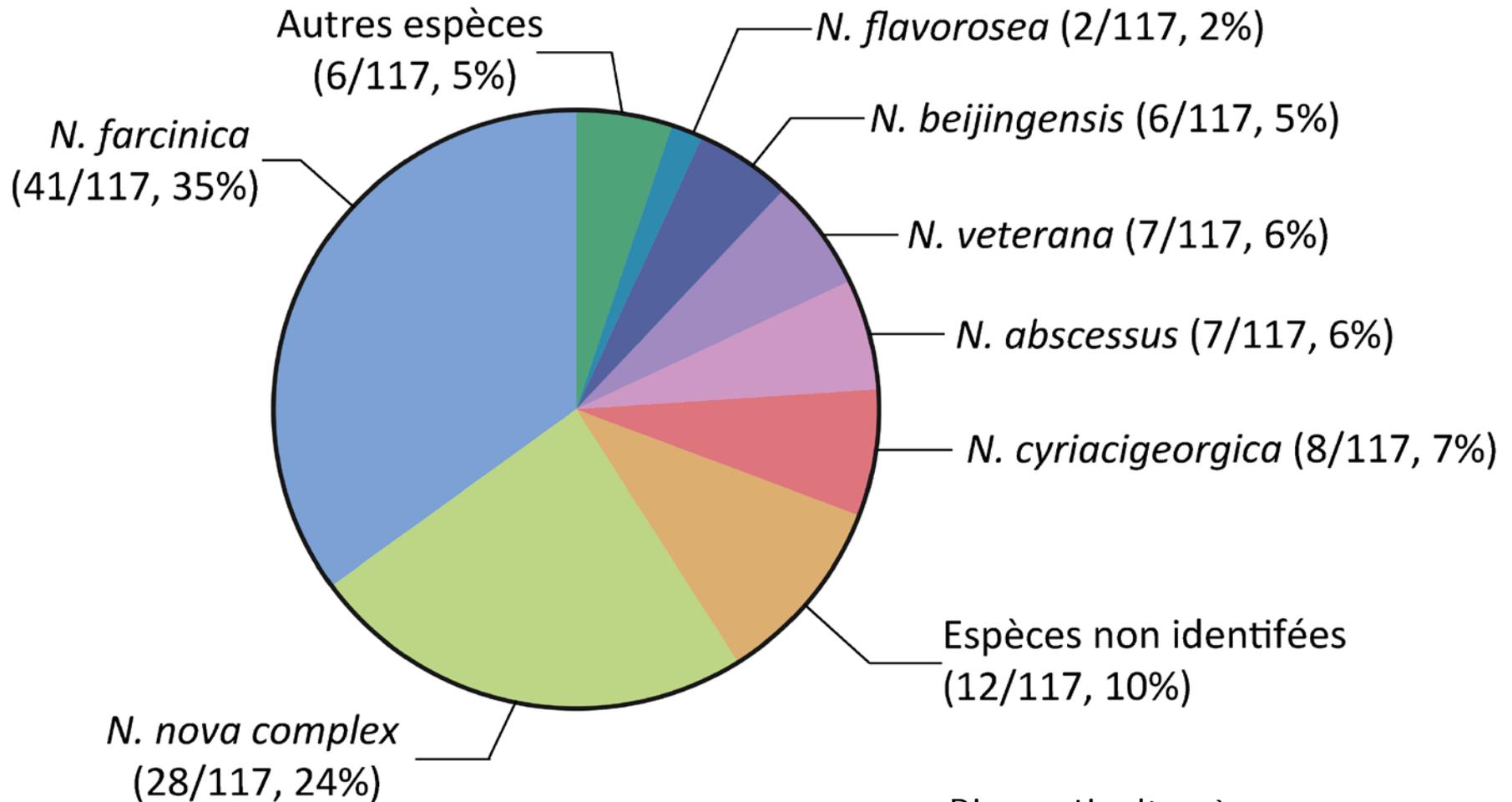
*Nocardia transvalensis* complex

*Nocardia asteroides*

*Nocardia brevicatena*

.....

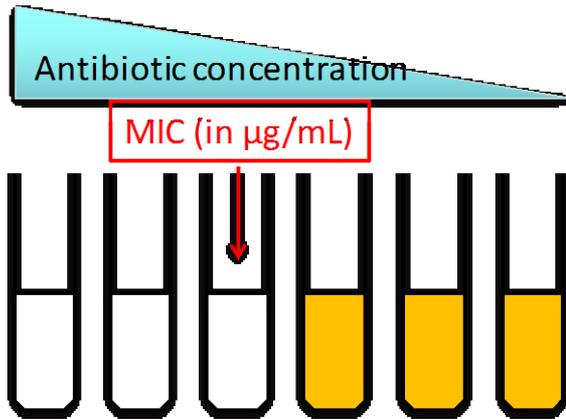
# Résultats : espèces de *Nocardia*



- Diagnostic d'espèce par amplification et séquençage 16S et/ou *hsp65*

# Antibiogrammes

## CMI milieu liquide



## E-test



## Diffusion sur gélose

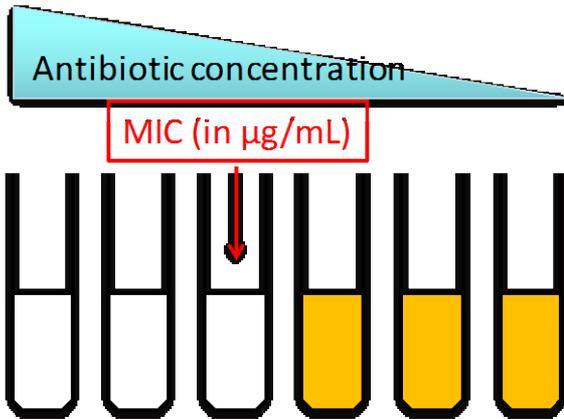


Concordance proche de 100% sauf

- Amoxicilline/acide clavulanique
- Imipénème
- Ceftriaxone

# Antibiogrammes : discordances

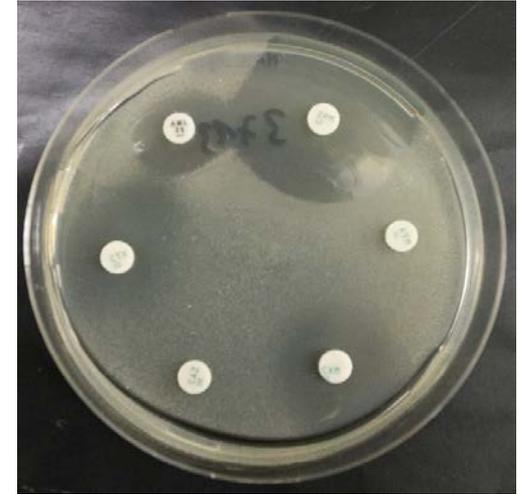
CMI milieu liquide



E-test



Diffusion sur gélose



*N. farcinica*

IMI-R = 67%

IMI-R = 4 %

IMI-R = 24 %

*N. nova*

C3G-R = 53%

C3G-R = 25 %

C3G-R = 20 %

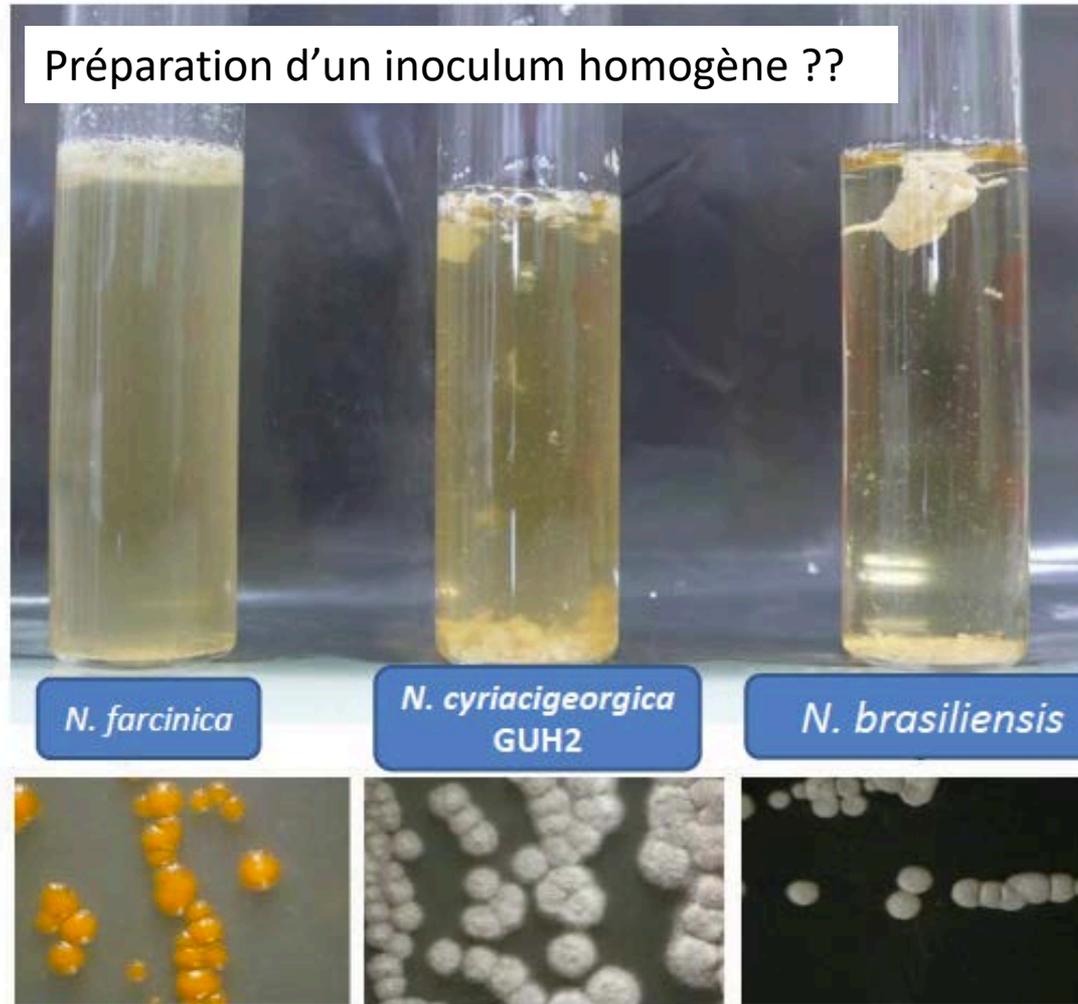
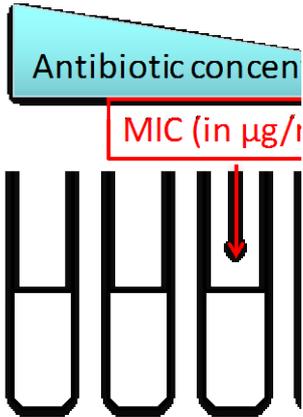
Chaussade, H. *et al* 2015 *Medicine*  
Convillle, P. *et al* 2012 *J Clin Micro*

Schlaberg, R. *et al* 2014 *AAC*  
Valdezate, S. *et al* 2012 *JAC*

Biehle, *et al* 1994 *Diagn Microbiol Infect Dis*  
Lowman *et al* 2010 *J Clin Micro*  
Ambaye *et al* 1997 *J Clin Micro*

# Antibiogrammes : difficultés techniques

CMI milieu



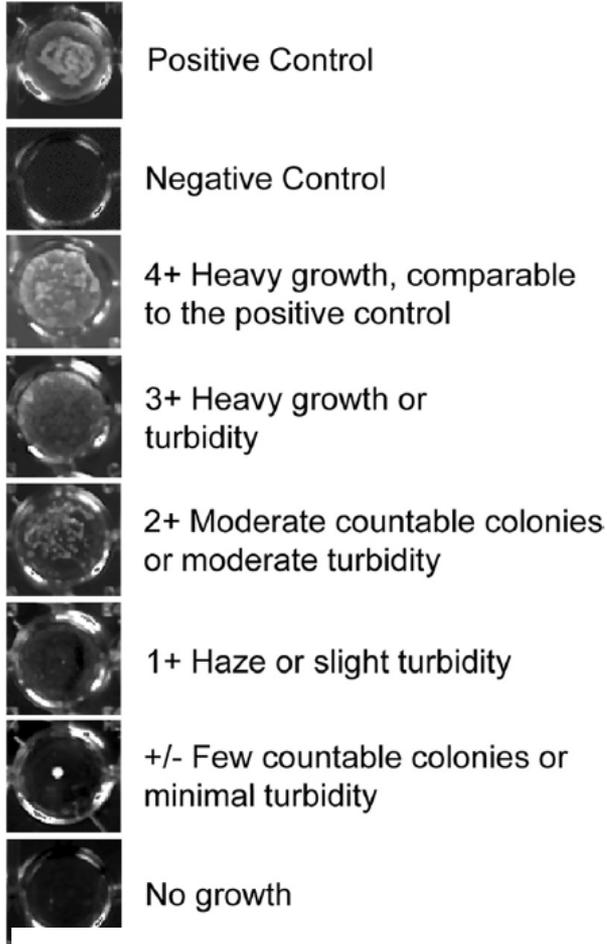
sur gélose



Diapo V. Rodriguez-Nava

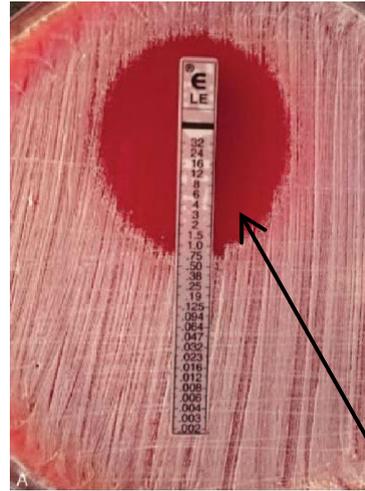
# Antibiogrammes : difficultés de lecture

## CMI milieu liquide

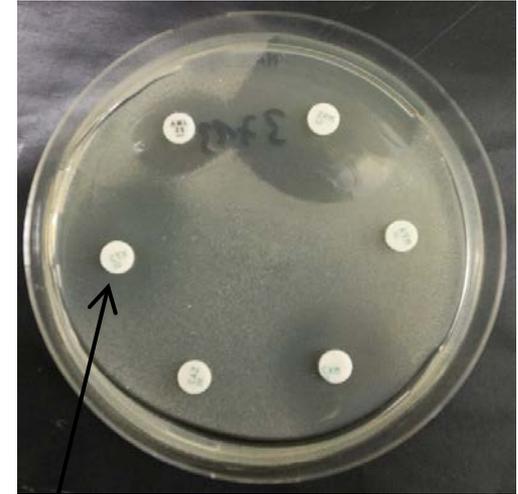


+ agrégats +++

## E-test



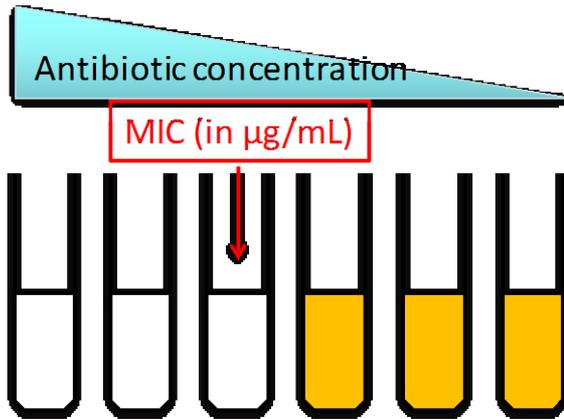
## Diffusion sur gélose



Microcolonies entre H48 et H72 :  
Interprétation ??

# Antibiogrammes : difficultés d'interprétation

CMI milieu liquide



E-test



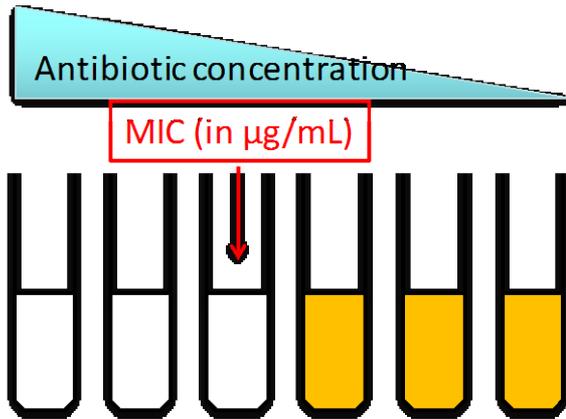
Diffusion sur gélose



Aucune démonstration d'une corrélation  
entre résultat d'un test *in vitro* et succès thérapeutique

# Règles d'interprétation de l'antibiogrammes

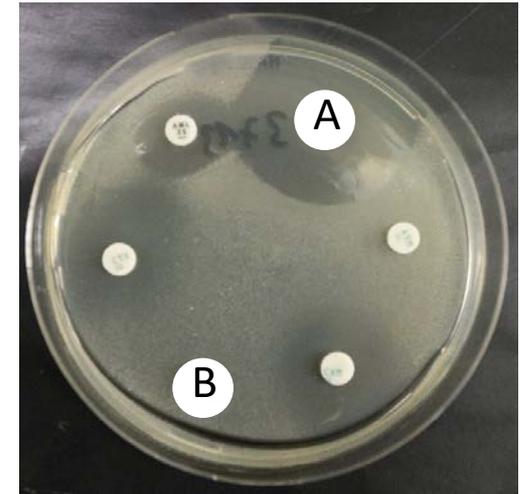
## CMI milieu liquide



## E-test

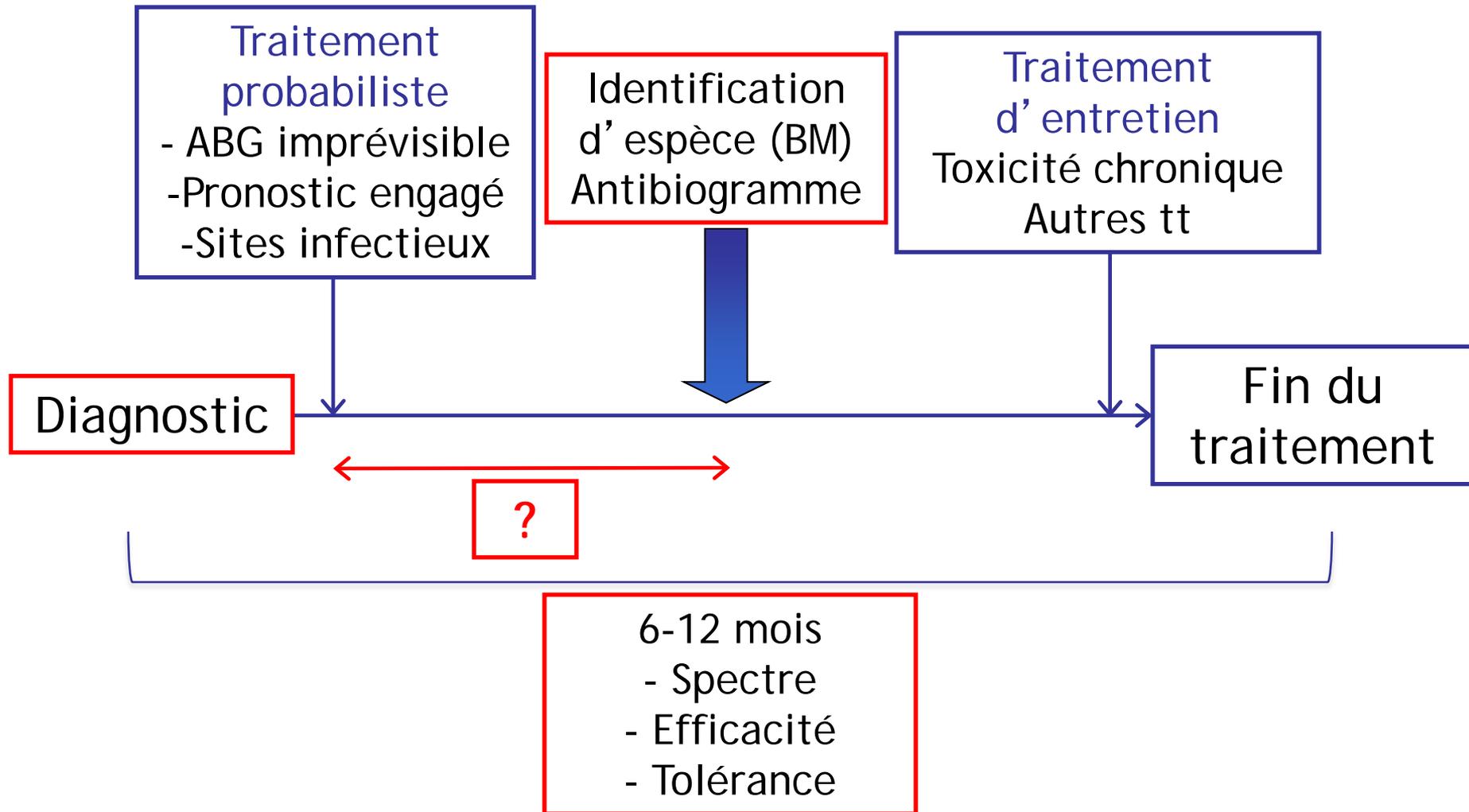


## Diffusion sur gélose



- Prudence
- A interpréter avec identification d'espèce
- Si possible, choisir A plutôt que B
- Importance de l'évolution clinique

# Traitement des nocardioses : les problèmes



# Traitement des nocardioses : les limites

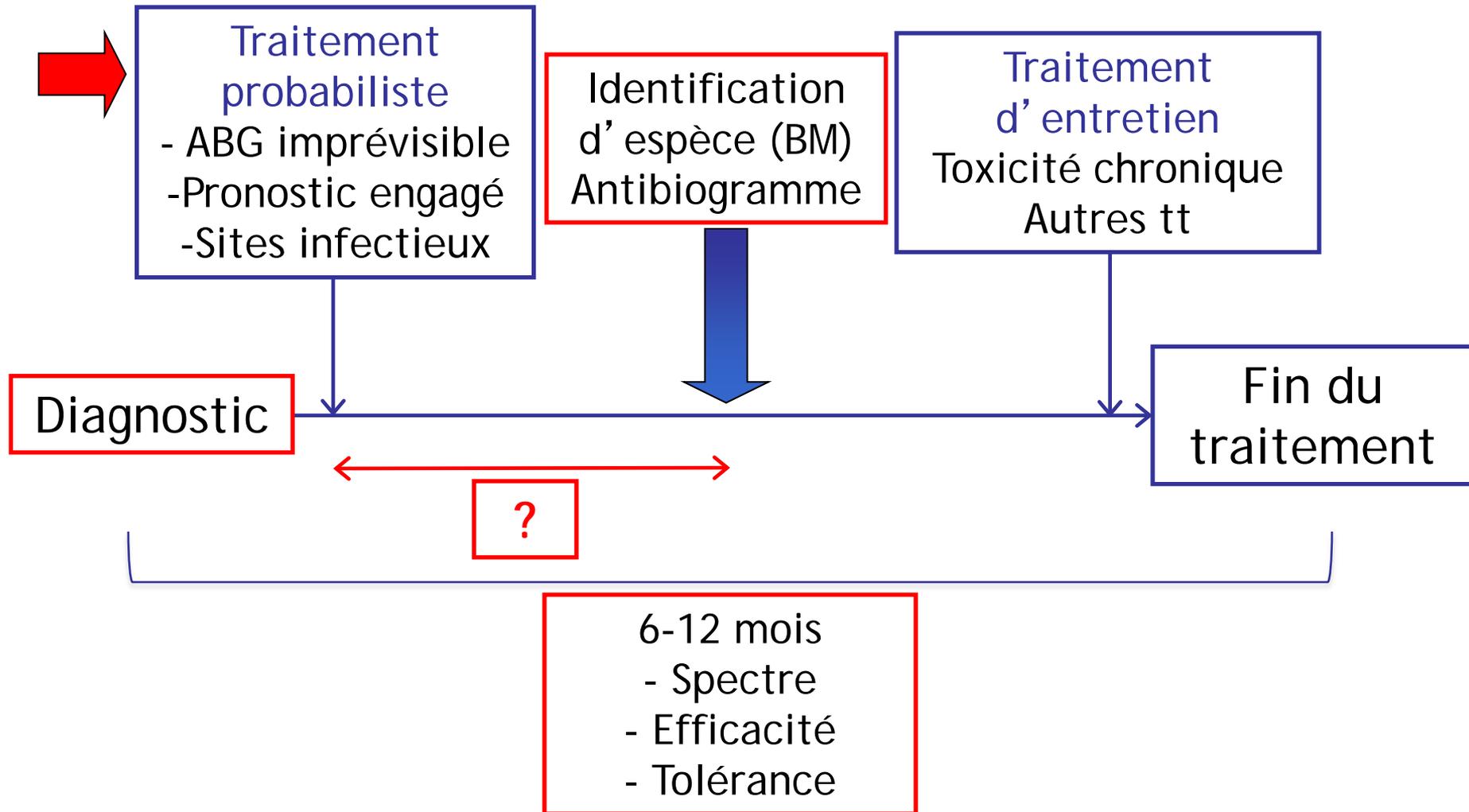
---

- Pas d'étude prospective
- Pas d'étude comparative
- Pas de données pronostiques non biaisées



- Données *in vitro*
- Données *in vivo*
- Séries de cas, 100 patients maximum

# Traitement des nocardioses : les problèmes



# Diversité des espèces de *Nocardia*

Genre *Nocardia* spp.

*Nocardia farcinica*

*Nocardia cyriacigeorgica*

*Nocardia nova*

*Nocardia brasiliensis*

**Multiples profils de sensibilité aux antibiotiques**

*Nocardia veterana*

*Nocardia transvalensis* complex

*Nocardia brevicatena*

*Nocardia asteroides*

.....

# *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

# Sulfamides et nocardiose

---

- Grand recul thérapeutique (plusieurs centaines de patients)
- Bonne pénétration tissulaire (cerveau ~ 50%)
- Bonne biodisponibilité orale
- Large spectre (toutes les espèces)
- >90% succès en cas d'atteinte pulmonaire isolée
- Mais 50% d'échec en cas de dissémination ou d'atteinte du SNC

# Sulfamides et nocardiose

---

- Monothérapie possible en cas de
  - Forme pulmonaire non grave / cutanée primitive
  - Sans dissémination ni atteinte du SNC
- **Eviter monothérapie si immunodépression**
- Sinon, multithérapie avec antibiotique bactéricide (1-2)
  - Amikacine
  - Imipénem ou C3G

# *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	R	S	R	S	R	S	R	R	R	R	S	S (58-100)
<i>N. cyriaci</i> <i>georgica</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. otitidis</i> <i>caviarum</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

# Linézolide

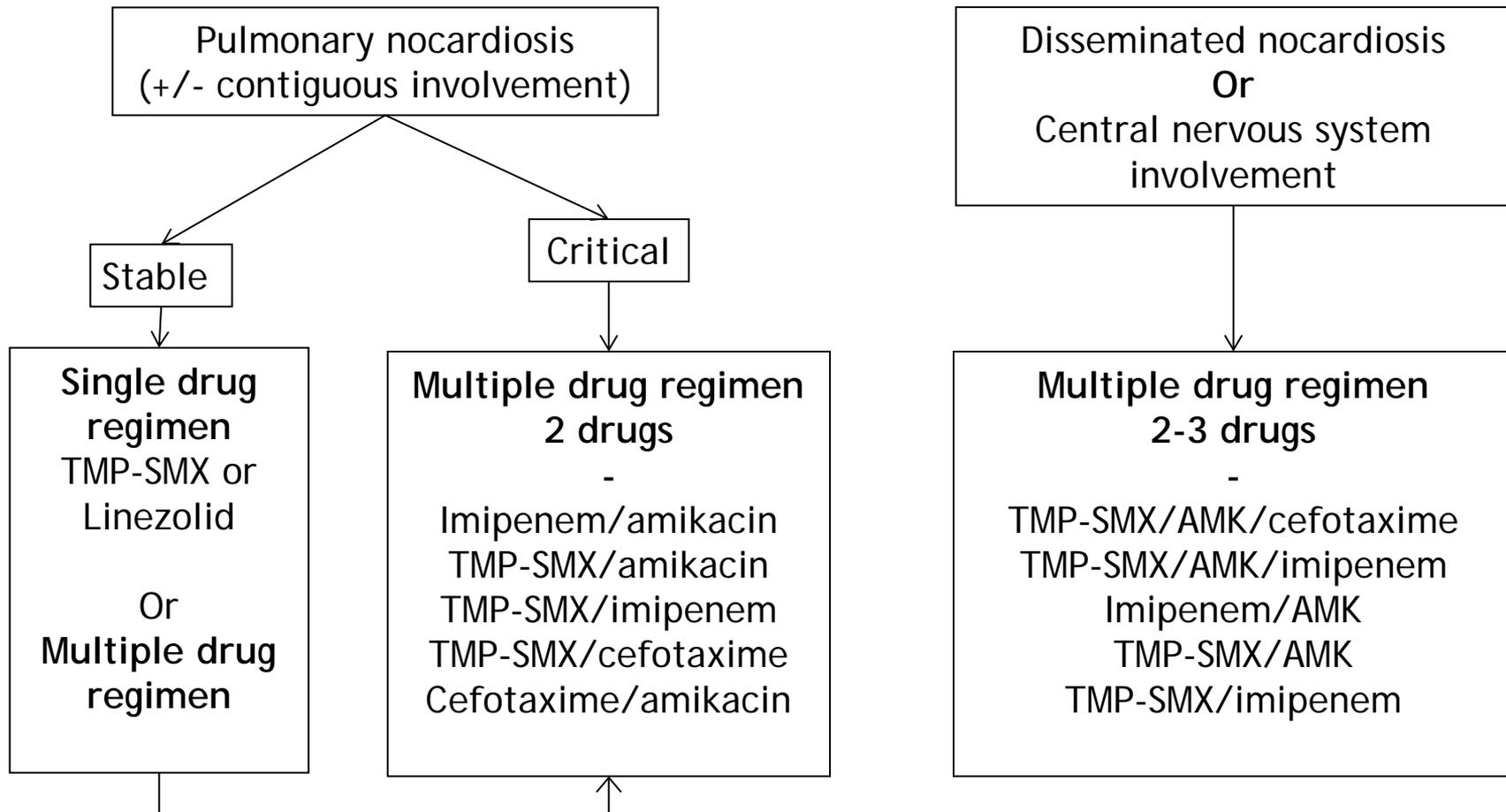
---

- *In vitro* : 100% des souches sensibles
- Biodisponibilité orale ~ 100%
- Pénétration cérébrale ~ 80%
- Clinique : ~ 30 cas rapportés (dont 8 SNC)
- >80% d' évolution favorable
- >50% d' effets indésirables mais survenue tardive : durée de prescription de 120 [30-720] jours

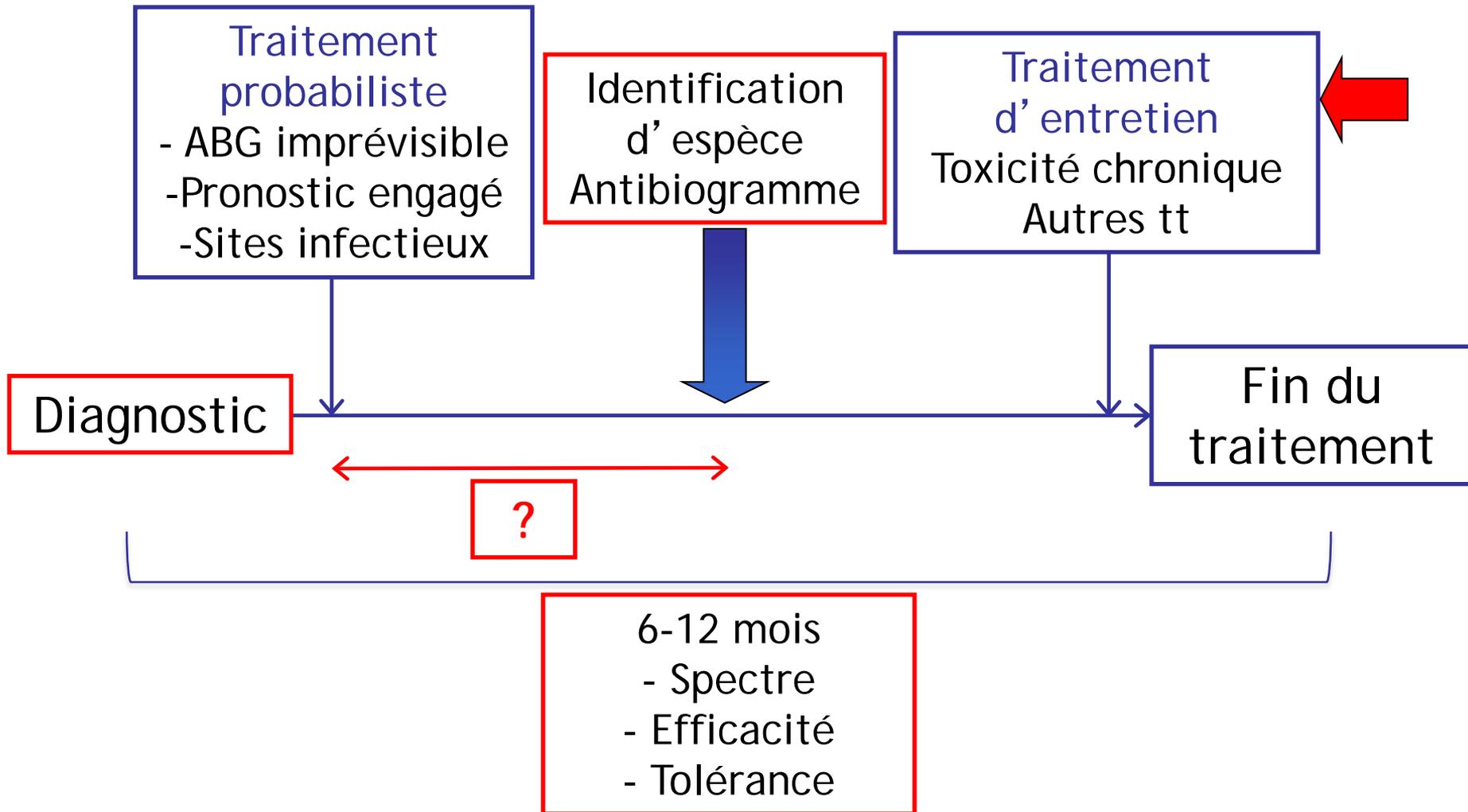
Moylett, E.H. *et al* 2003 Clin Infect Dis  
Tanioka, K. *et al* 2012 J Infect Chemother  
Shen, T. *et al* 2011 Braz J Infect Dis  
De La Cruz *et al* 2015 J Infect

# First-line treatment of nocardiosis in SOT

Based on non-comparative data



# Traitement des nocardioses : les problèmes



# Traitement d'entretien

- Monothérapie possible mais rare
- 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. otitidisaviarum</i>	NA	R	R	R	R	S	S		R	R		S	S
<i>N. brevicatena /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

# 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
- Forme disséminée sans atteinte SNC : 6 mois
- Atteinte SNC : 12 mois

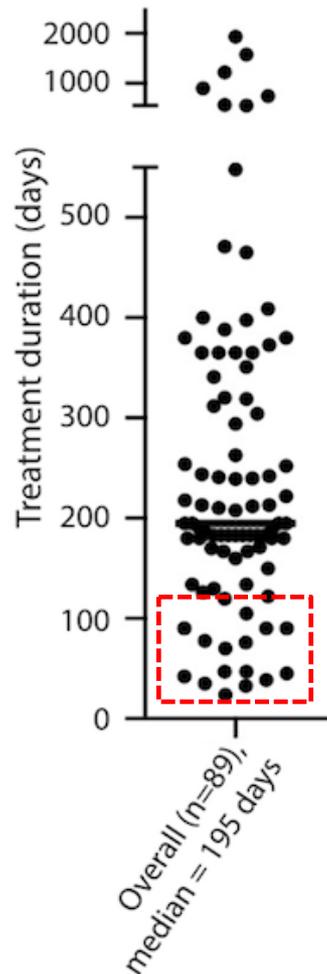
# Traitement « court » des nocardiose post SOT ?

---

- 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 ( $\leq 120$ 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

# Conclusion

---

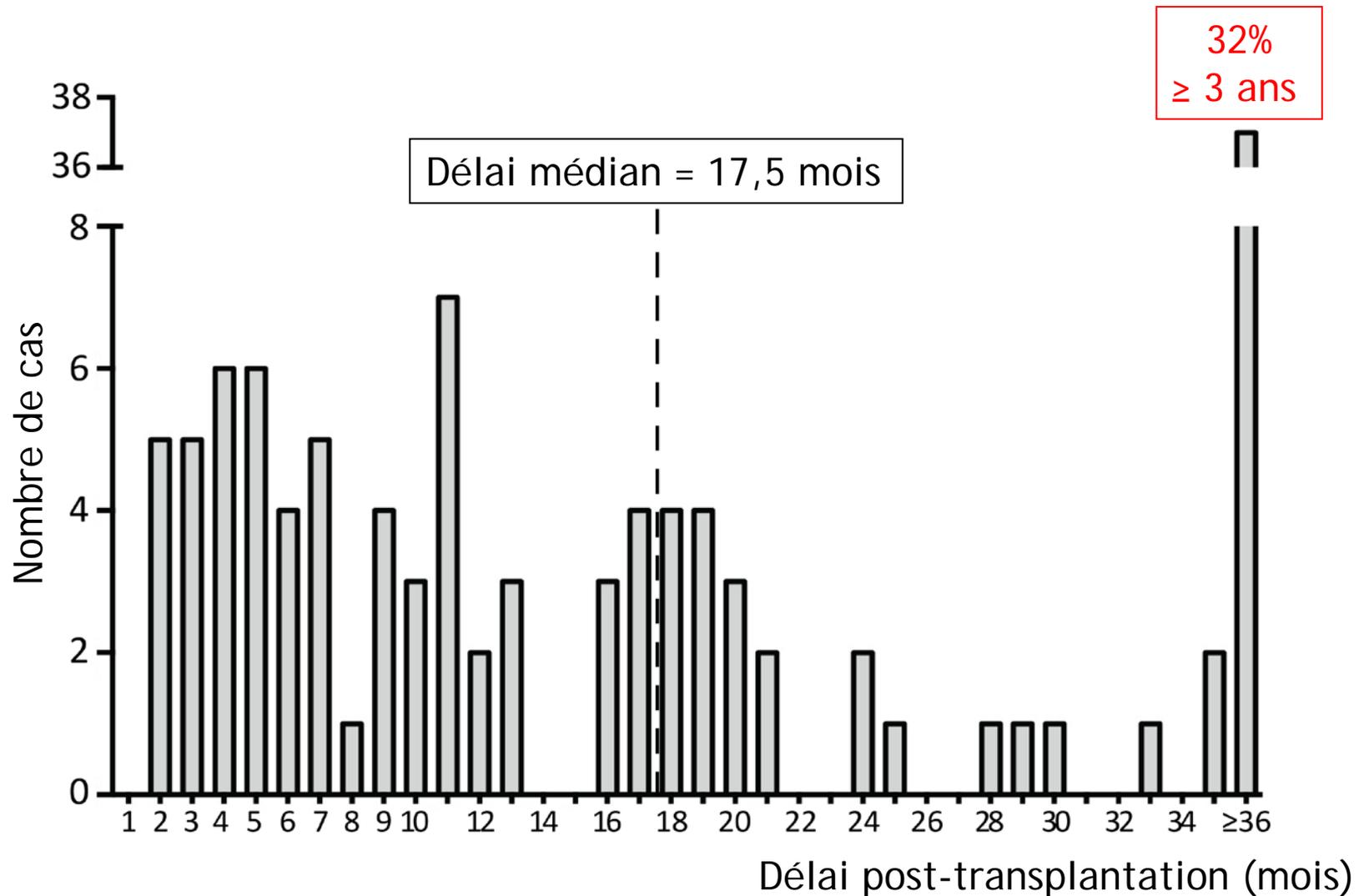
- Pathologies rares, potentiellement graves
- Manque de données thérapeutiques robustes
- Traitement probabiliste d'importance majeure (efficacité/tolérance), souvent prolongé
- Importance fondamentale de l'identification d'espèce (BM) et de l'antibiogramme
- Durée de traitement de 6 à 12 mois mais place des traitements courts (4 mois) à discuter...

# Facteurs de risque

---

- Etude cas-témoin
- 117 nocardioses après transplantation / 234 témoins
- Analyse multivariée

# Résultats : délai transplantation - nocardiose



# Résultats : espèces et clinique

---

Type of involvement, n (%)	<i>N. farcinica</i> (n=41)	Non- <i>farcinica</i> and unidentified species (n=76)	p-value
Disseminated	21 (51)	29 (38)	NS
Lung	32 (78)	69 (91)	NS
Brain	16 (39)	14 (18)	<b>0.01</b>
Skin and soft tissues	20 (49)	17 (22)	<b>0.003</b>
Positive blood culture	3 (7)	6 (8)	NS

# Nocardioses et transplantation : cotrimoxazole

---

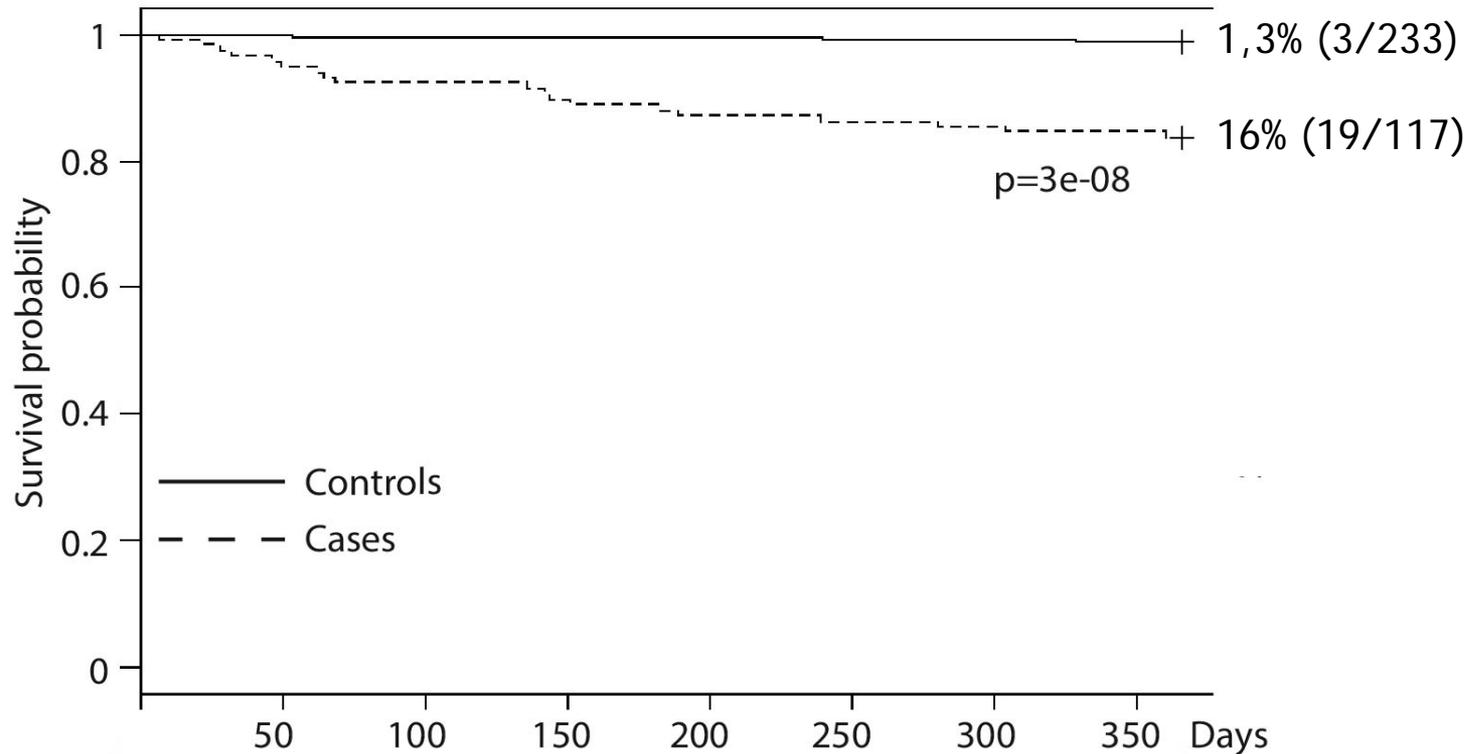
- TMP-SMX actif *in vitro* contre toutes les espèces
- Prescrit après transplantation durant 4-12 mois
- Pas d'effet protecteur en analyse multivariée
- Dose utilisée probablement trop basse ?
  - 1800 mg de sulfaméthoxazole/semaine

# Nocardioses et transplantation

Type of transplantation	Authors [reference or date of personal communication]	Center of study	Period of study	No. of patients at risk	No. of nocardial infections
Renal	Starzl et al. [19]	University of Colorado	1962-1969	189	2*
	Simmons et al. [20]	University of Minnesota	1963-1969	140	1
	Harris et al. [21]	University of Alabama	1968-1971	30	1
	Bach et al. [22]	Boston City Hospital	1969-1971	51	4
	Palmer et al. [2]	University of New Mexico	1970-1972	20	4
	Gallis et al. [23]	Duke University	1965-1973	171	7†
	Munda et al. [24]	University of Cincinnati	1968-1975	168	1
	Ahern et al. [25]	Yale University	1967-1975	85‡	1§
	W.R. Wilson [1/26/79]	Mayo Clinic	1963-1977	359	1
	D.L. Palmer [1/3/79]	University of New Mexico	1970-1978	105	9
Liver	R.C. Moellering, Jr. [12/27/78]	Massachusetts General Hospital	1966-1978	225	11
	Schröter et al. [26]	University of Colorado	1963-1974	93	2
Bone marrow	Clift et al. [27]	University of Washington	1969-1973	52	1
Cardiac (excluding the Stanford experience)	Montgomery et al. [28]	Baylor University	?-1972	32	1
	T.W. Williams, Jr. [1/18/79]	Baylor University	NA#	NA	NA

# Nocardioses invasives : pronostic

- Mortalité :
  - M6 : 14% (5/35)
  - M12 : 16% (19/117)



# Nocardioses invasives : pronostic

---

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

---

Characteristic	Odds Ratio (95% Confidence Interval)	PValue
History of tumor <sup>a</sup>	1.4 (1.1–1.8)	.02
Fungal infection <sup>b</sup> 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

---

# Les co-infections

---

- Fréquentes : 10-30% des patients
- Probable aggravation du pronostic
- Transplantation, allogreffe de cellules souches, VIH
- *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp, ...
- Cytomégalovirus
- A prendre en compte