



Nocardioses invasives : actualités épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques

David Lebeaux - david.lebeaux@aphp.fr



Université
Paris Cité



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité

Maladies Infectieuses
St-Louis Lariboisière



Institut Pasteur

Unité de
génétique
des biofilms



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

L'orateur ne
souhaite
pas répondre

☐

- **Intervenant** : Lebeaux David
- **Titre** : Nocardioses invasives : actualités

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

☐

OUI



NON

☐

OUI



NON

☐

OUI



NON

☐

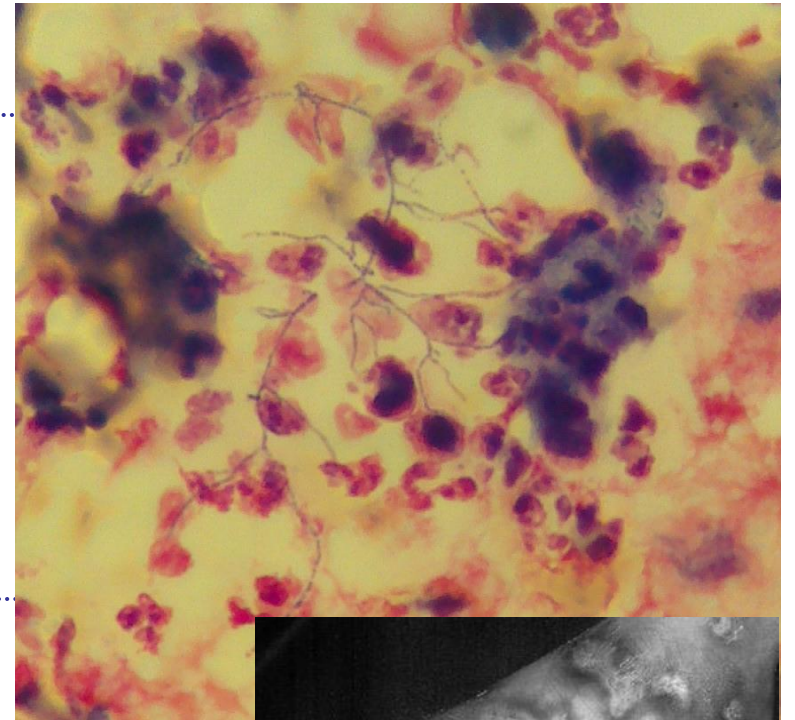
OUI



NON

De *Nocardia* aux nocardioses

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



Contamination exogène

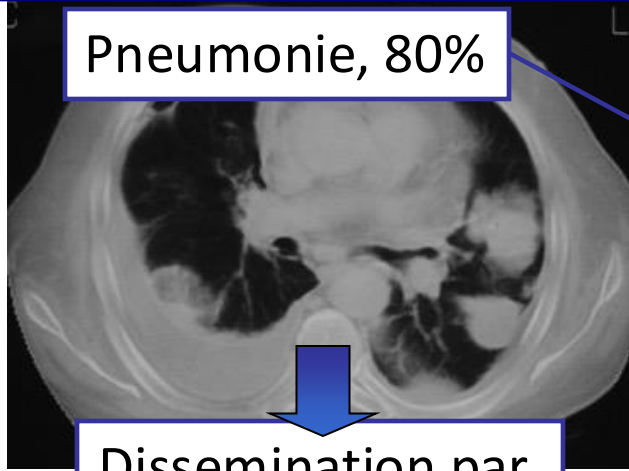
Inhalation
Patient
Immunodéprimé
-
Nocardiose invasive

Trauma cutané
Patient
Immunocompétent
-
Nocardiose cutanée primitive



Nocardioses invasives : présentations cliniques

Pneumonie, 80%

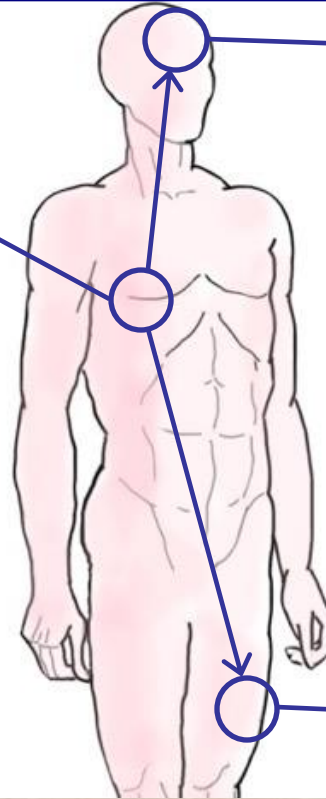


Dissemination par
voie hématogène

Atteinte du CNS, 20-40%



Atteinte cutanée
~ 30%



- Oeil
- Valves cardiaques
- Muscles
- Testicules



Picture: Antoine Froissart



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 : nouveautés épidémiologiques

Maladies auto-immunes,
corticothérapies systémiques et
autres immuno-suppresseurs
(~30%)

Maladies bronchopulmonaires
chroniques (~20%)

Nocardioses invasives
inexpliquées (~20%)

Infection VIH ↘ ↘

Cellules souches
hématopoïétiques
Allo >> auto
(~10%)

Transplantation
d'organe
(~20-30%)

Souvent cités mais ne sont pas
des facteurs de risque :

- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Cirrhose hépatique

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

Characteristic	OR (95% CI)	P 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.

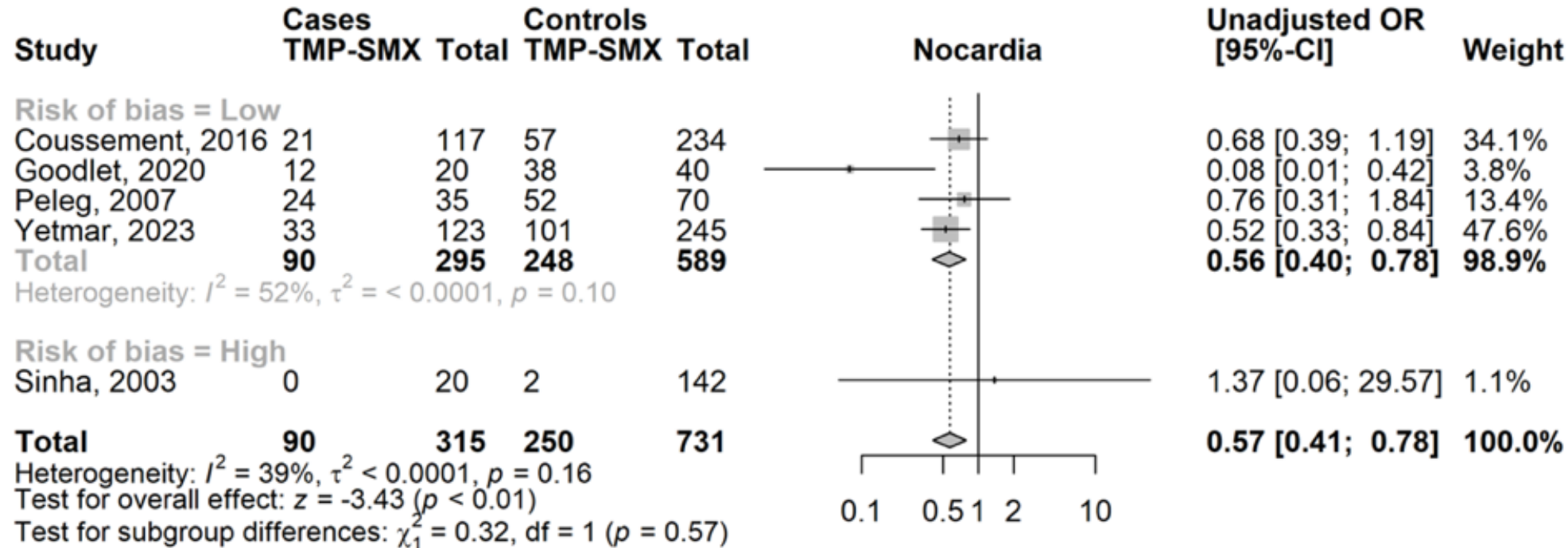
Coussement, J. and Lebeaux, D. *et al* 2016 Clin Infect Dis
Lebeaux, D. *et al* 2017 Clin Infect Dis

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

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	p value
Current TMP-SMX prophylaxis ^a	.34 (.13-.84)	.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

Yetmar, Z. *et al* 2023 Clin Transplantation

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 : nouveautés épidémiologiques

Maladies auto-immunes,
corticothérapies systémiques et
autres immuno-suppresseurs
(~30%)

Maladies bronchopulmonaires
chroniques (~20%)

Nocardioses invasives
inexpliquées (~20%)

Infection VIH ↘ ↘

Transplantation
d'organe
(~20-30%)

Cellules souches
hématopoïétiques
Allo >> auto
(~10%)

Souvent cités mais ne sont pas
des facteurs de risque :

- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Cirrhose hépatique

Nocardioses invasives post-allo HSCT : facteurs de risque

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

	Univariable OR (95% CI)	Multivariable OR (95% CI)	P-value
Gender			
Male	Ref.	Ref.	0.003
Female	0.33 (0.16-0.67)	0.12 (0.03-0.48)	
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 of 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/mm ³	1.00 (0.09-11.03)		

Nocardioses invasives : nouveautés épidémiologiques

Maladies auto-immunes,
corticothérapies systémiques et
autres immuno-suppresseurs
(~30%)

Maladies bronchopulmonaires
chroniques (~20%)

Nocardioses invasives
inexpliquées (~20%)

Infection VIH ↘ ↘

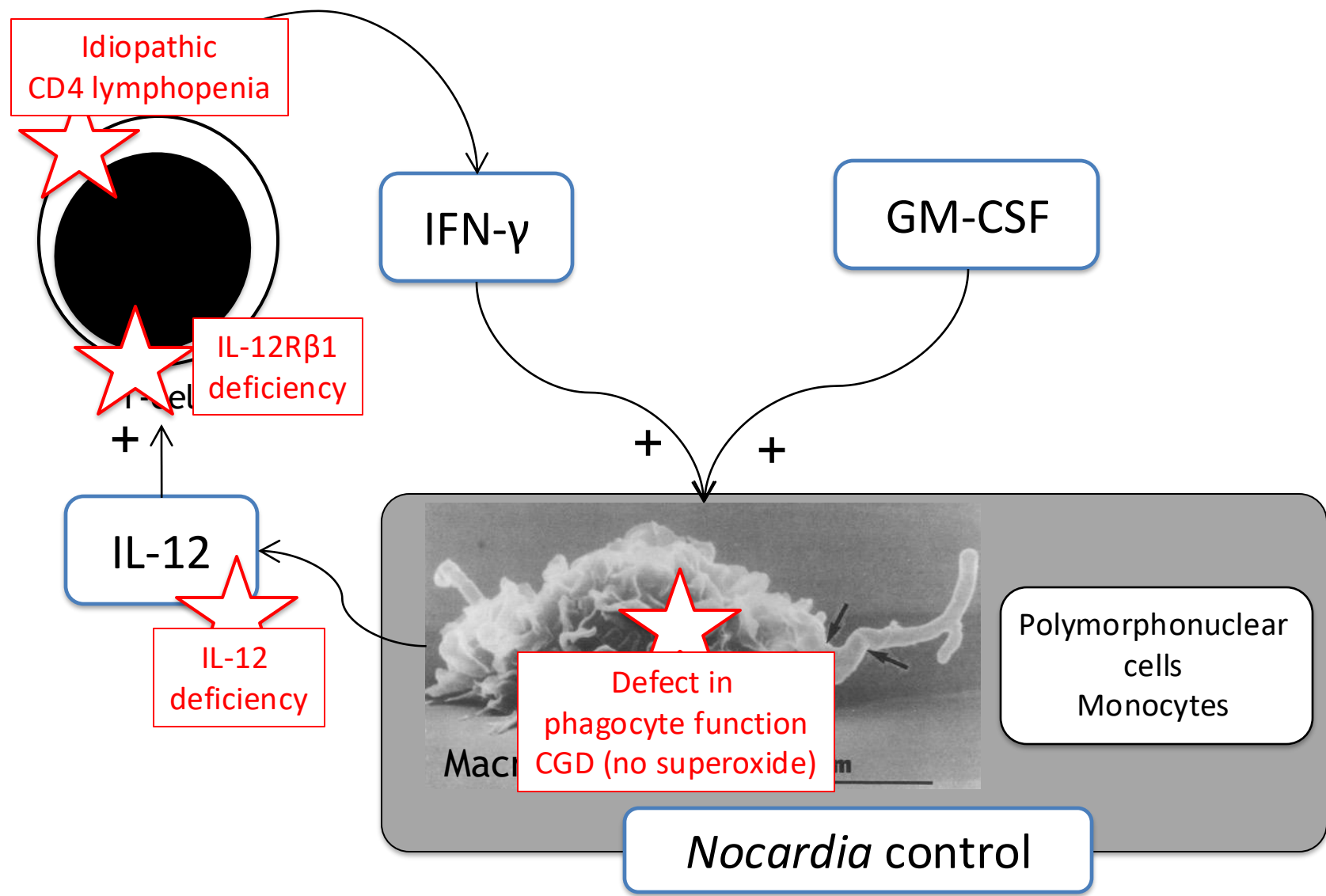
Cellules souches
hématopoïétiques
Allo >> auto
(~10%)

Transplantation
d'organe
(~20-30%)

Souvent cités mais ne sont pas
des facteurs de risque :

- Diabète
- Insuffisance rénale chronique
- Cirrhose hépatique

Nocardiose révélant un déficit immunitaire primitif ?



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

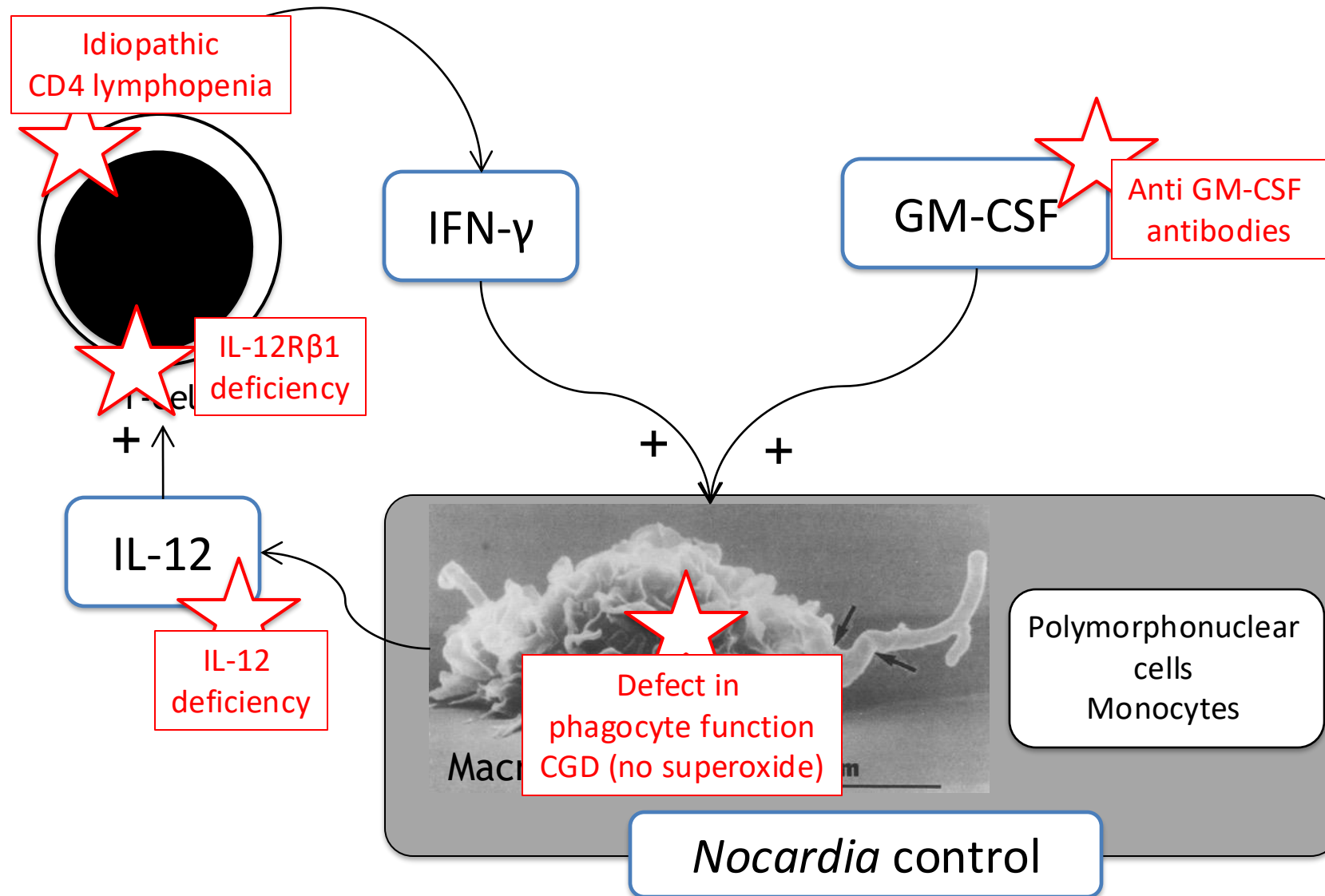
PID	Country	Origin of the PID Cohort	Period/duration of follow up	Number of PID followed	Number of nocardiosis cases	Incidence *
CGD	USA	NIH	29 years	249	24	0.0057
CGD	France	Dunogué et al.	17 years	80	6	0.0044
IL12p40 deficiency	International	Prando et al.	25 years	49	2	0.0024
ICL	France	Régent et al.	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

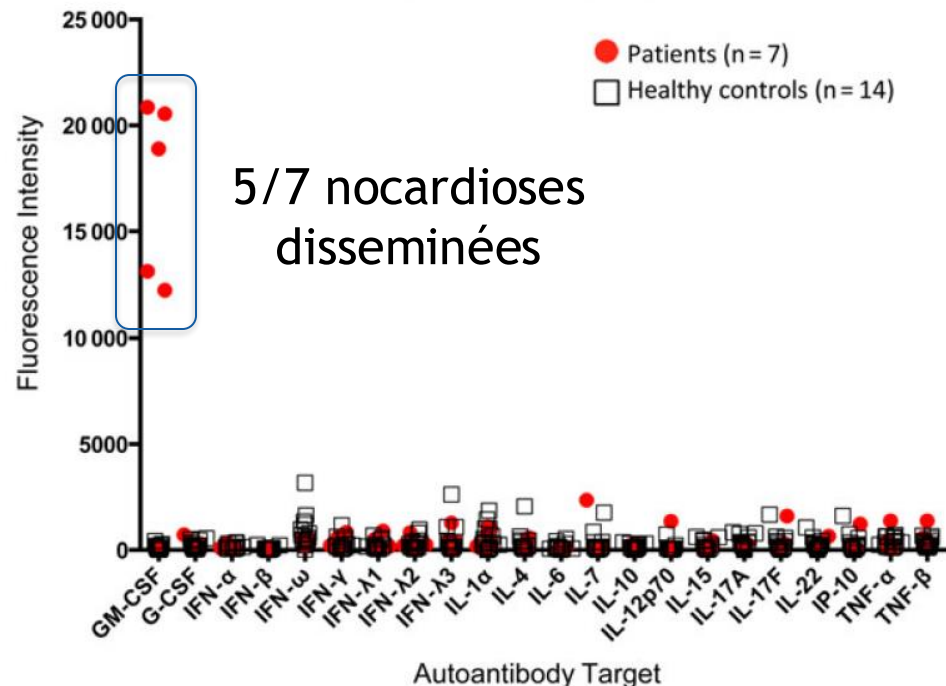


Nocardiose révélant un déficit immunitaire primitif ou acquis ?



Nocardioses et auto-Ac anti-GM-CSF

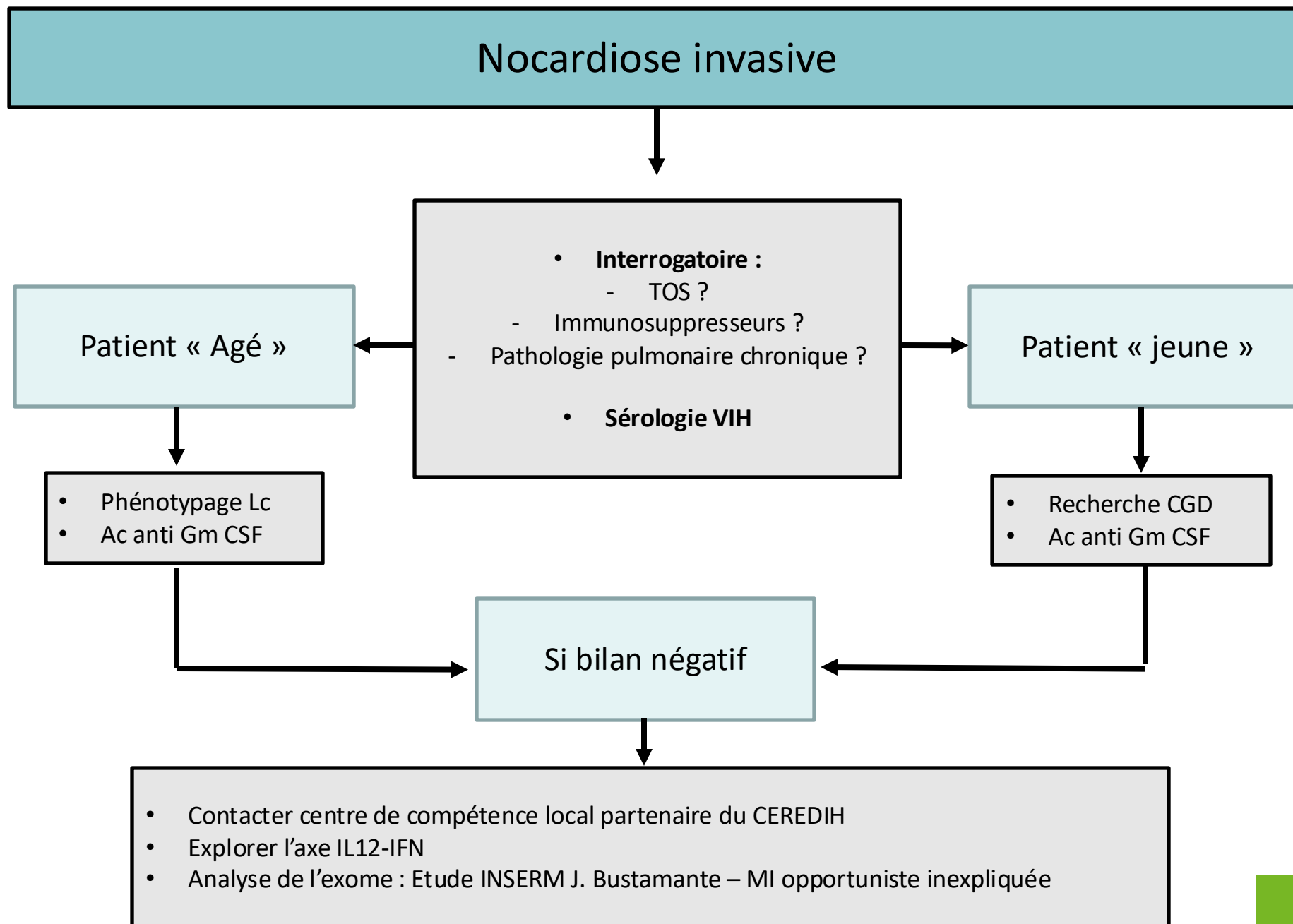
- Identification d'auto-Ac anti-GM-CSF chez 5/7 nocardioses disséminées inexpliquées
- Réduction de l'activation des PNN et des macrophages, de la phagocytose et de l'activité bactéricide
- Non identifiés chez 14 témoins



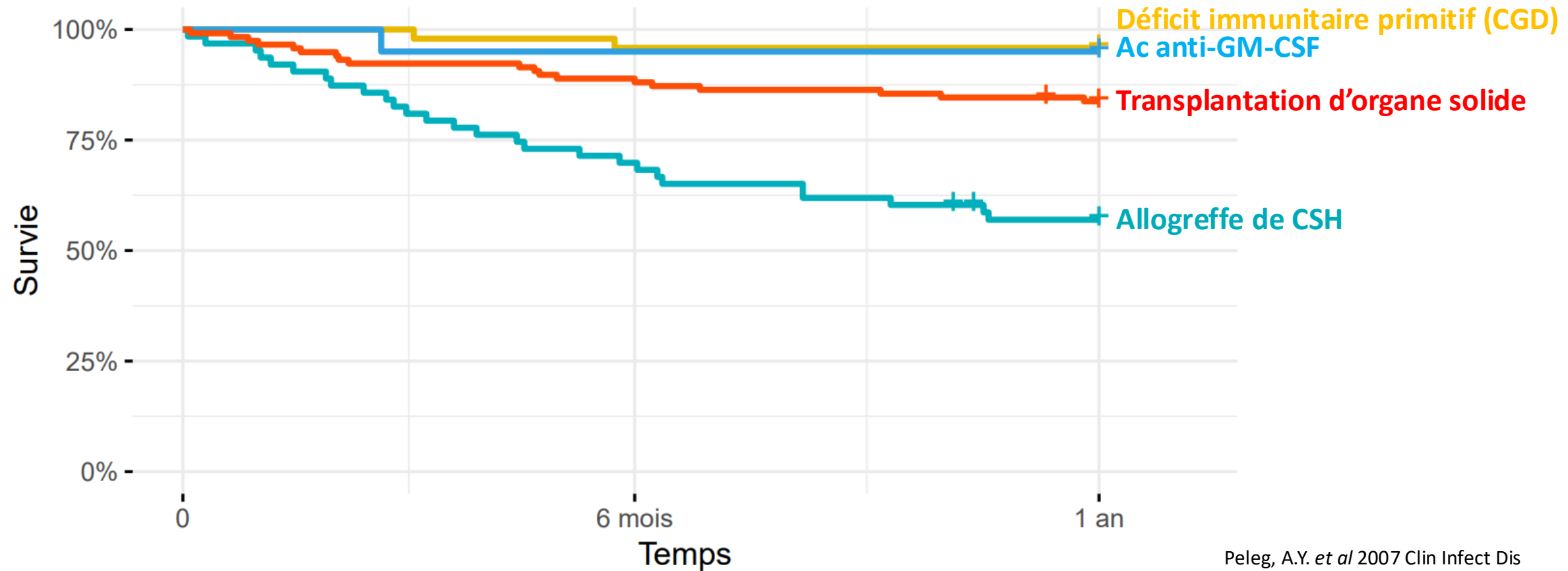
Rosen L.D. *et al* 2015 Clin Infect Dis

- 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

Kerdiles, T. *et al* OFID 2024



Pronostic de la nocardiose invasive : actualités



Peleg, A.Y. *et al* 2007 Clin Infect Dis
Lebeaux, D. *et al* 2017 Clin Infect Dis
Averbuch, D. *et al* 2021 Clin Infect Dis
Lafont, E. *et al* 2020 J Clin Immunol
Kerdiles, T. *et al*, 2024 OFID
De Greef, J. *et al* 2024 JOI

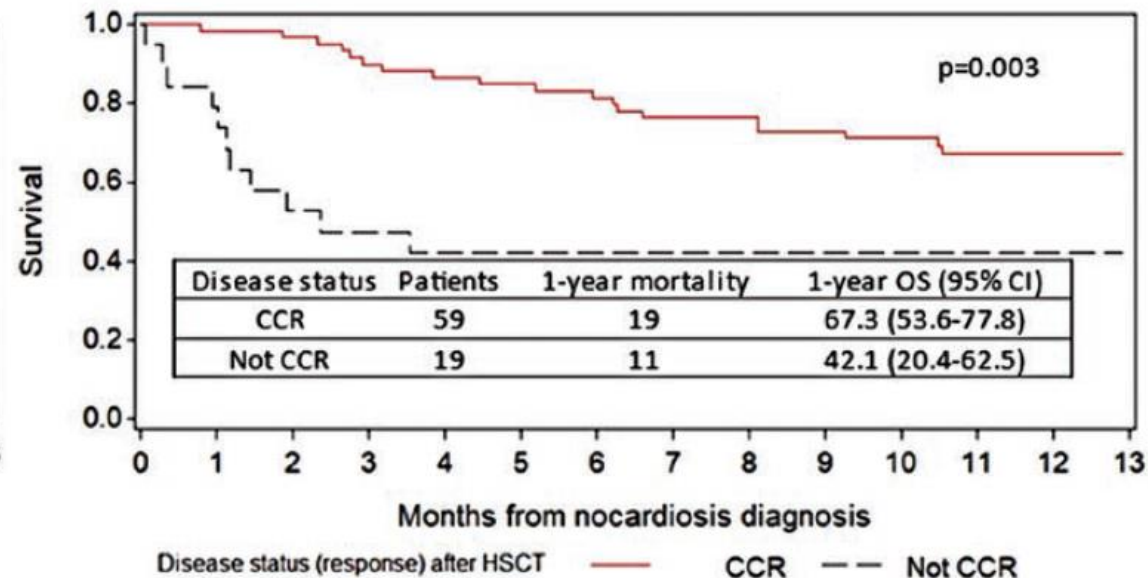
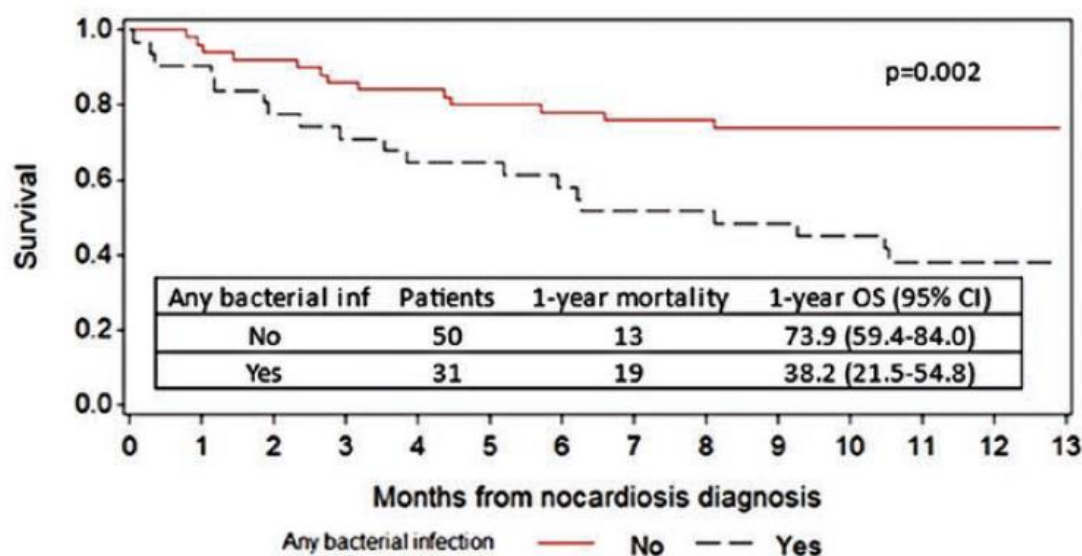
Nocardioses invasives post-SOT: pronostic

- 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

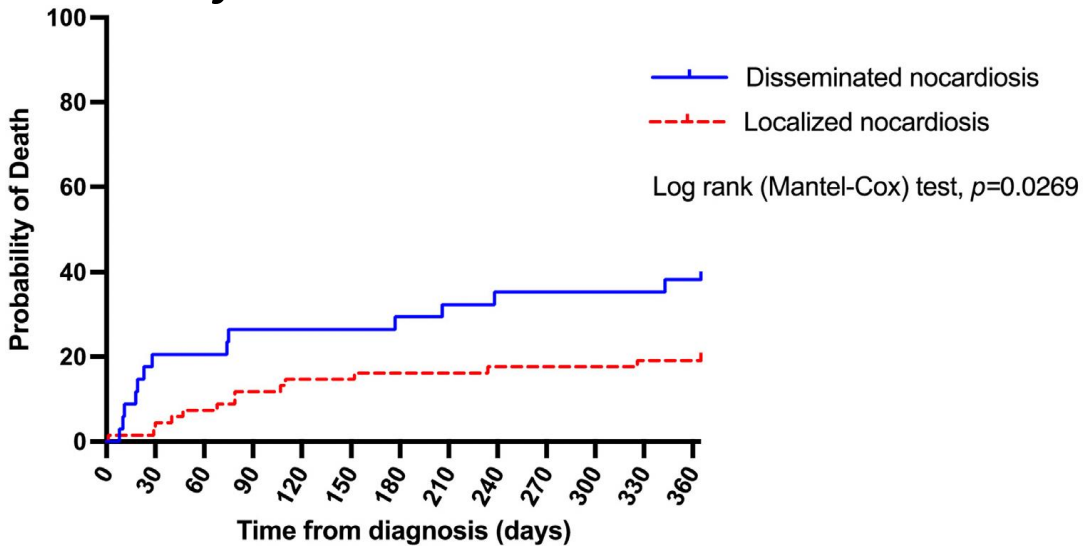
Nocardioses invasives post-Allo HSCT: pronostic

- 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
 - *N. farcinica*

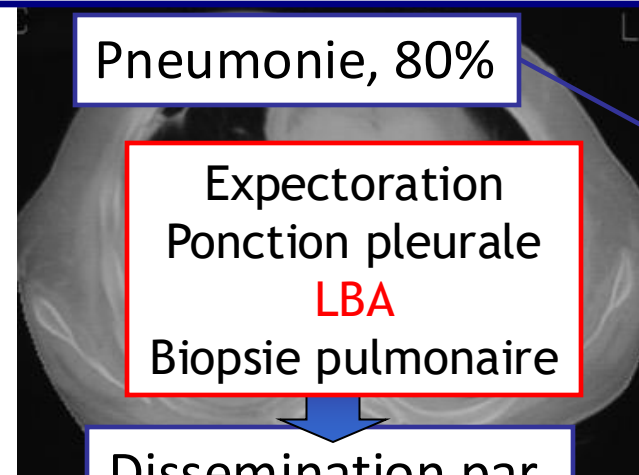


Soueges, S. et al J Infect 2022

- 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

Factor	Multivariable Analysis 2	
	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
<i>N. farcinica</i>	2.09 (1.17–3.72) ^c	.013
Initial combination therapy	0.93 (.48–1.82)	.834
Age per 1 y	1.00 (.98–1.02)	.819

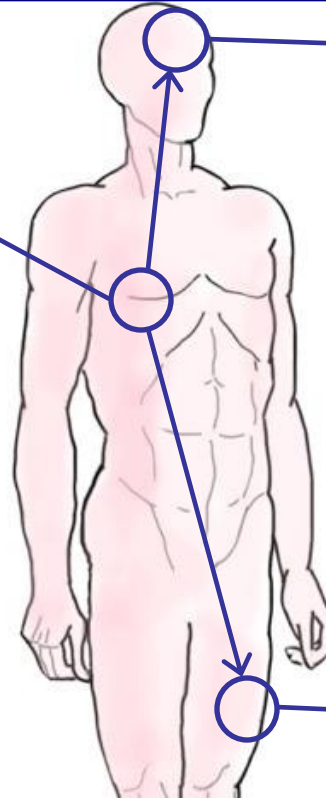
Nocardioses invasives : diagnostic microbiologique



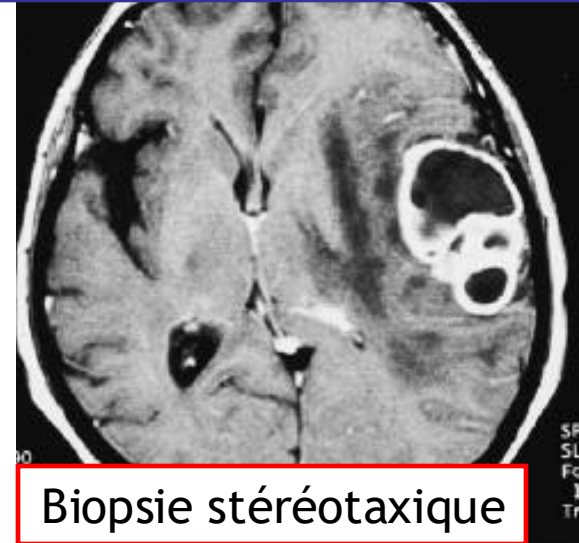
Dissemination par
voie hématogène

Hémocultures

- Oeil
- Valves cardiaques
- Muscles
- Testicules



Atteinte du CNS, 20-40%



Atteinte cutanée
~ 30%

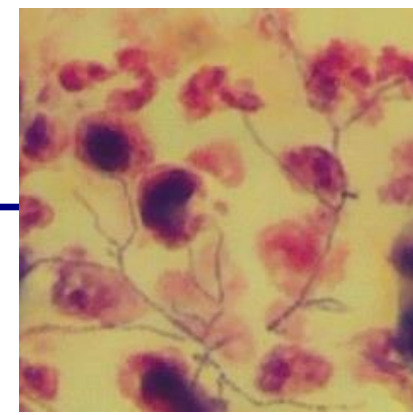
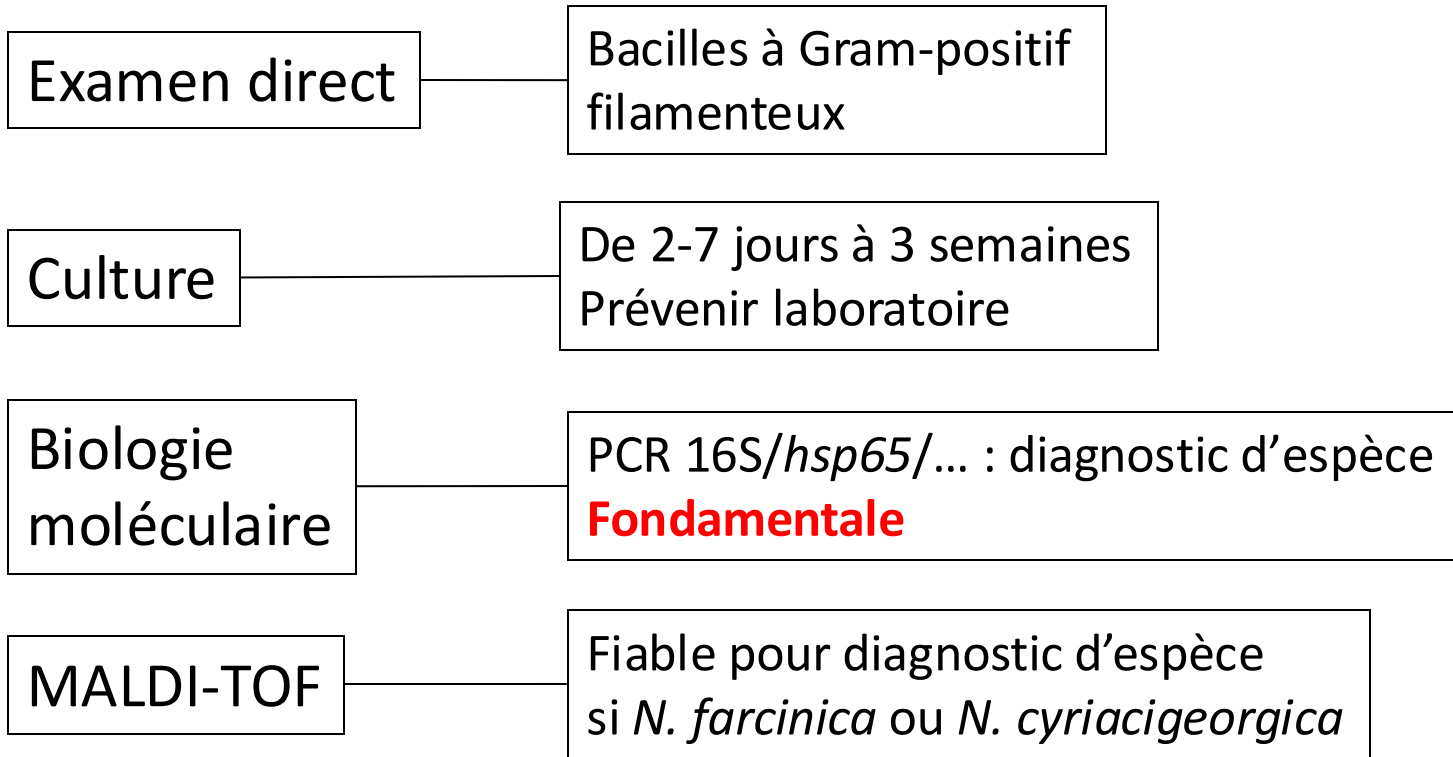
Biopsie cutanée



Picture: Antoine Froissart



Diagnostic microbiologique de nocardiose



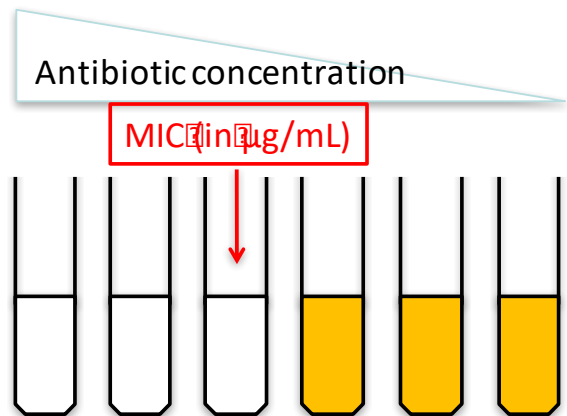
Importance du diagnostic d'espèce dans la nocardiose

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*
.....

Attention aux discordances

CMI milieu liquide



N. farcinica

IMI-R = 67%

Schlaberg, R. *et al* 2014 AAC
Valdezate, S. *et al* 2012 JAC
Ambaye *et al* 1997 J Clin Micro

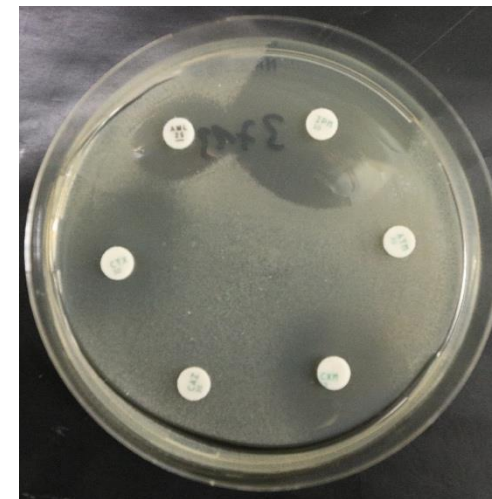
E-test



IMI-R = 4 %

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

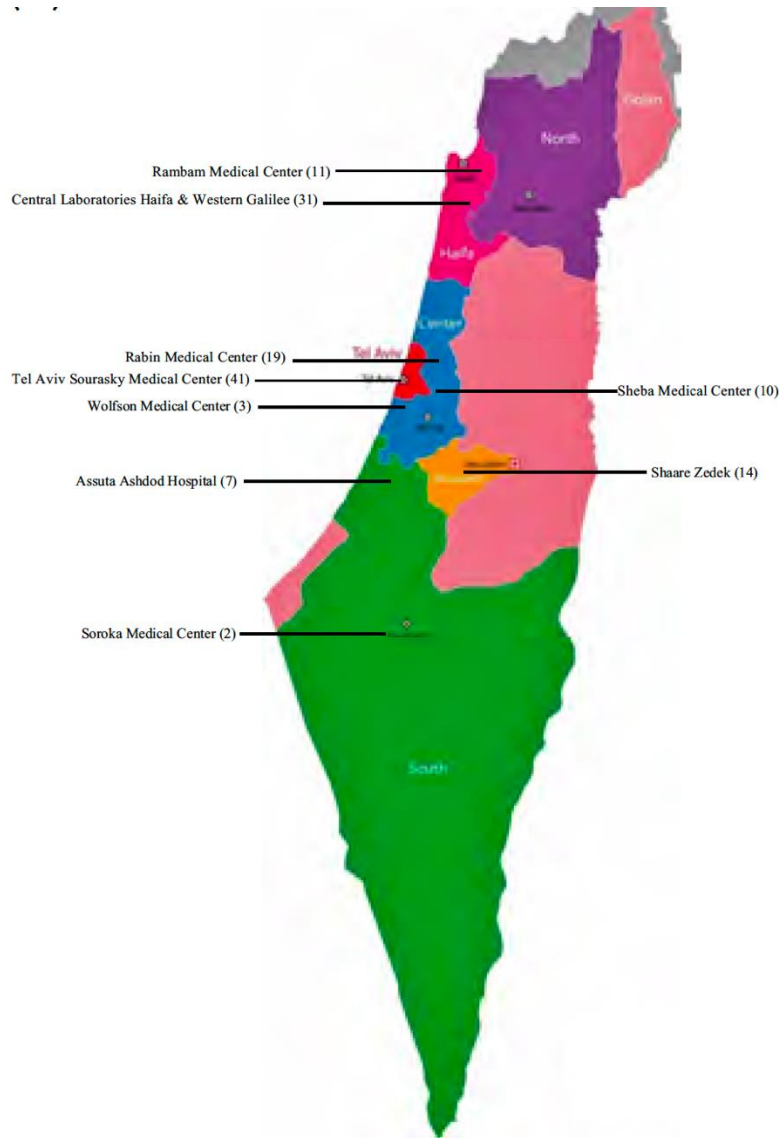
Diffusion sur gélose



IMI-R = 24 %

Lebeaux, D *et al* Clin Micro Infect
Biehle, *et al* 1994 Diagn Microbiol Infect
Lowman *et al* 2010 J Clin Micro

Métagénomique clinique pour *Nocardia* ?

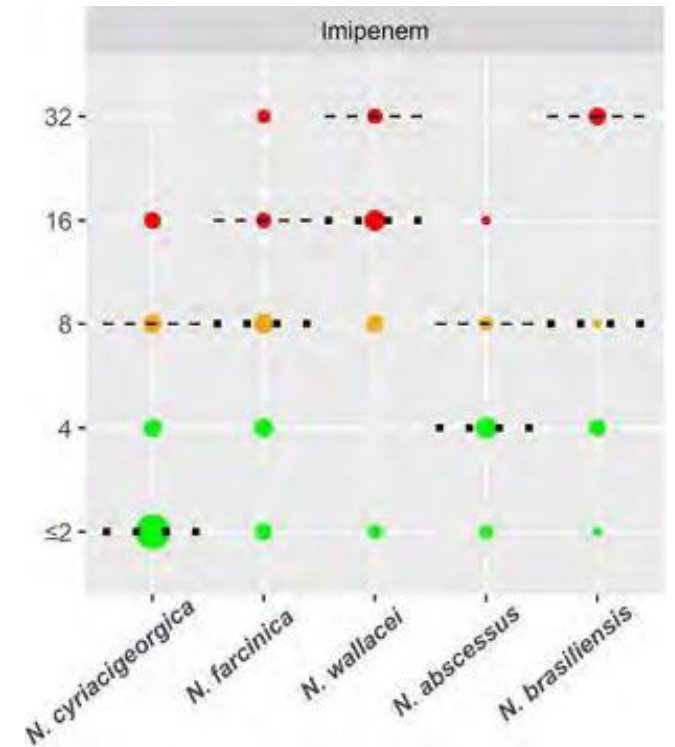
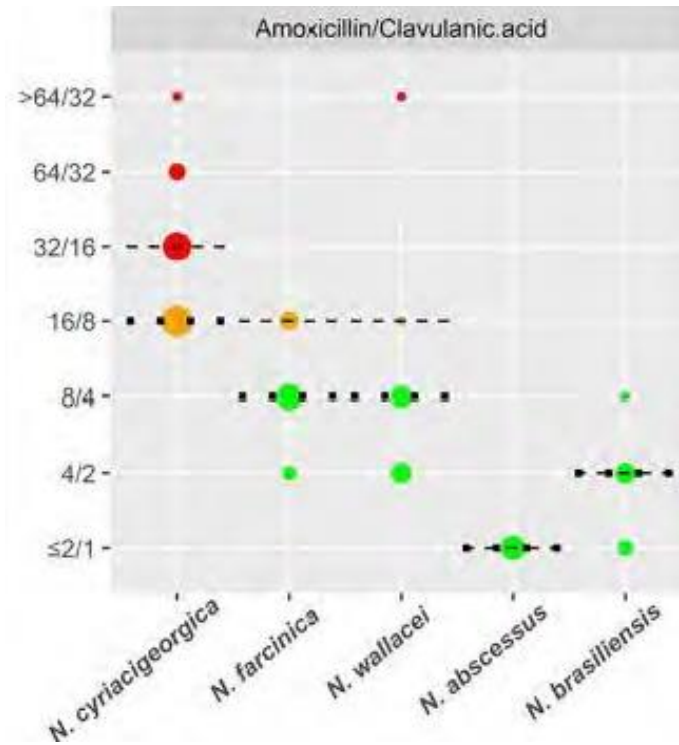
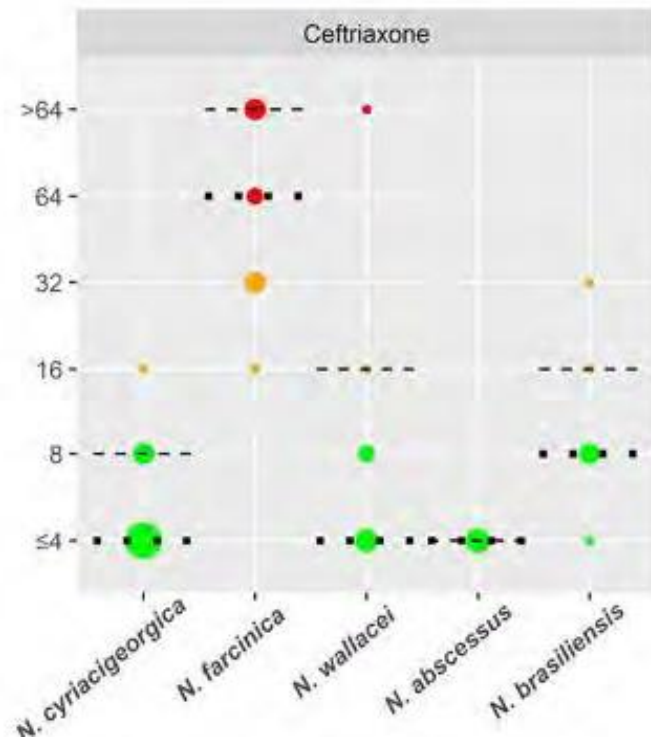


- 138 isolats de *Nocardia* spp.
- Israël, 2020-2022
- 9 laboratoires de microbiologie

- 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 ?

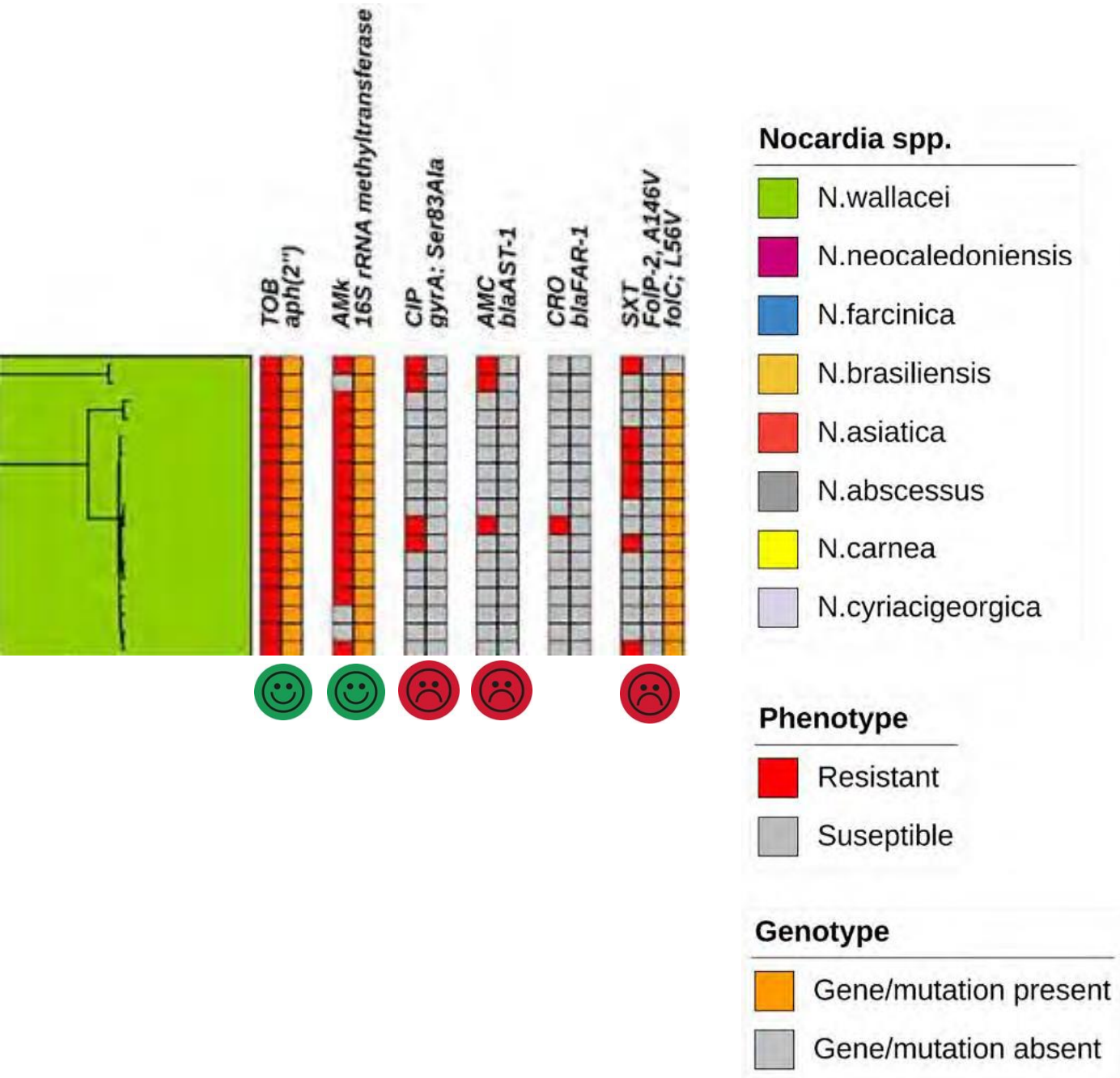
Métagénomique clinique pour *Nocardia* ?

- 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



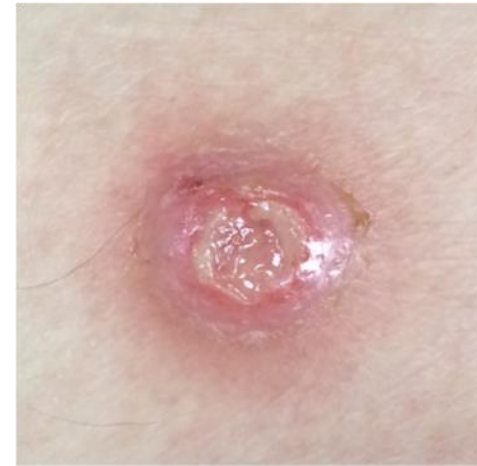
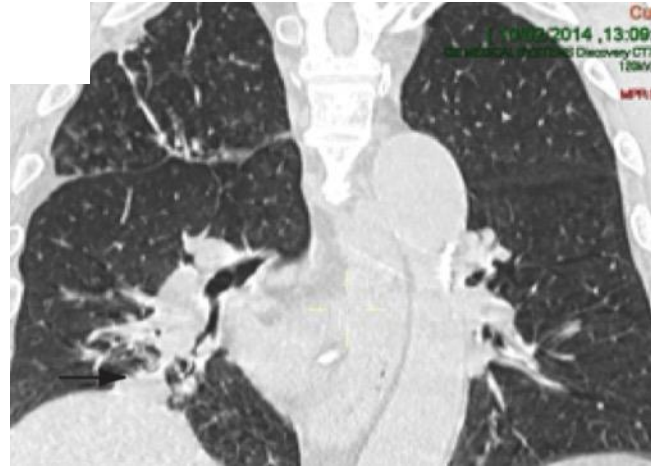
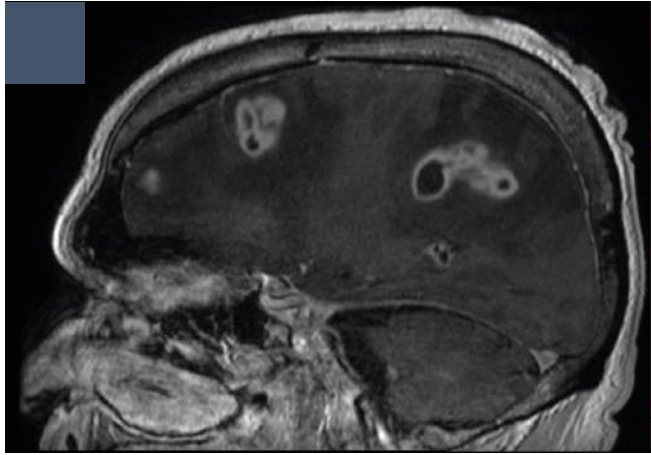
Hervé
Jacquier



Paul-Louis
Woerther



Patient transplanté, céphalées



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

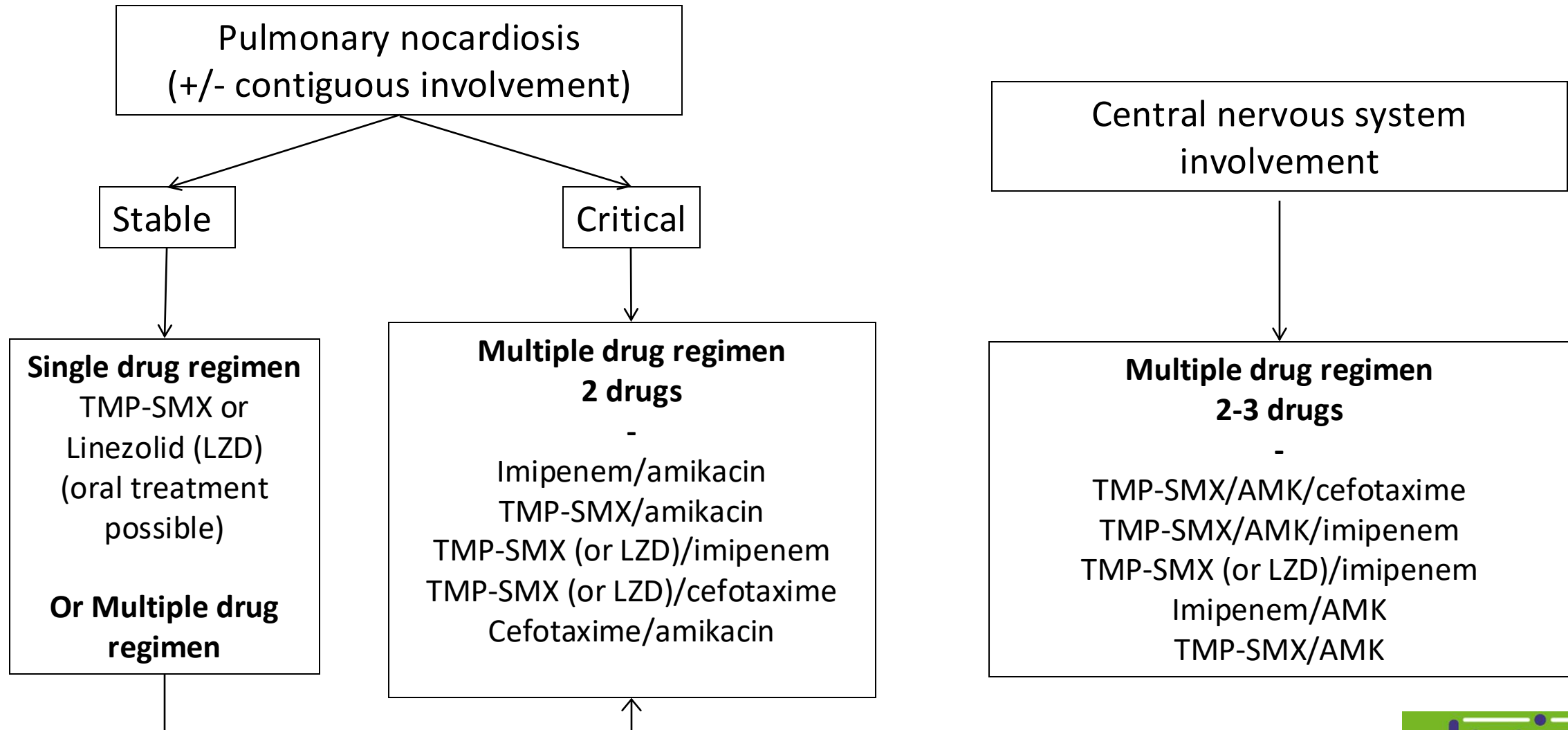
Examen direct de la biopsie cutanée



Quel traitement probabiliste ?

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

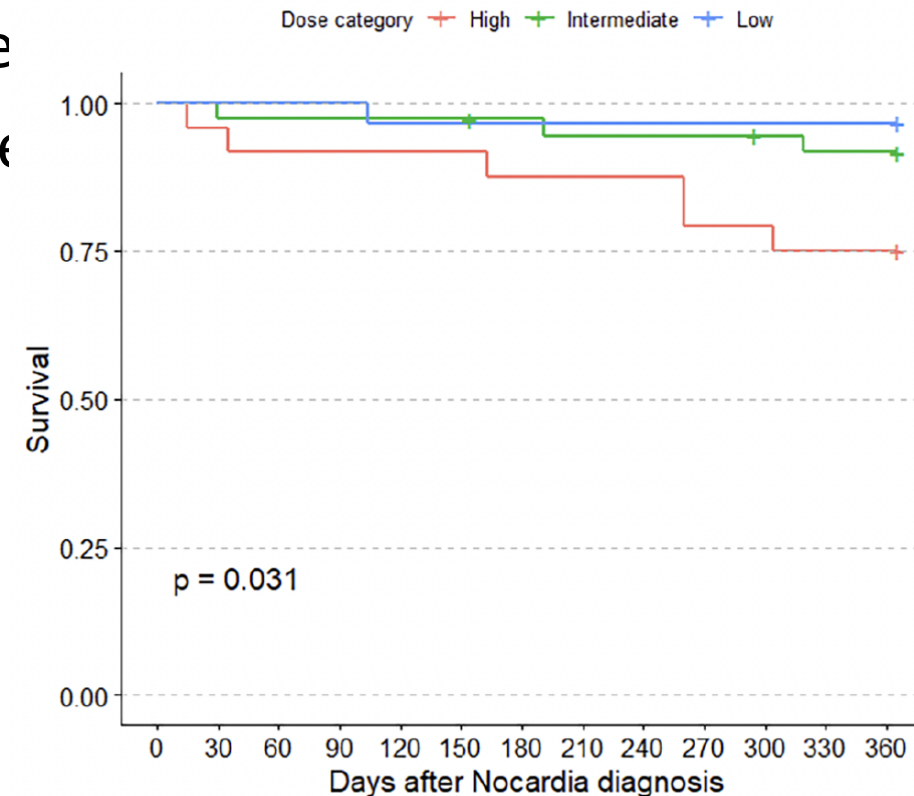
Traitement probabiliste de la nocardiose



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 pondérée
 - Fortes doses (> 10 mg/ kg/j), n=20
 - Intermédiaire (5–10 mg/kg/j), n=37
 - Faibles doses (< 5 mg/kg/j), n=24

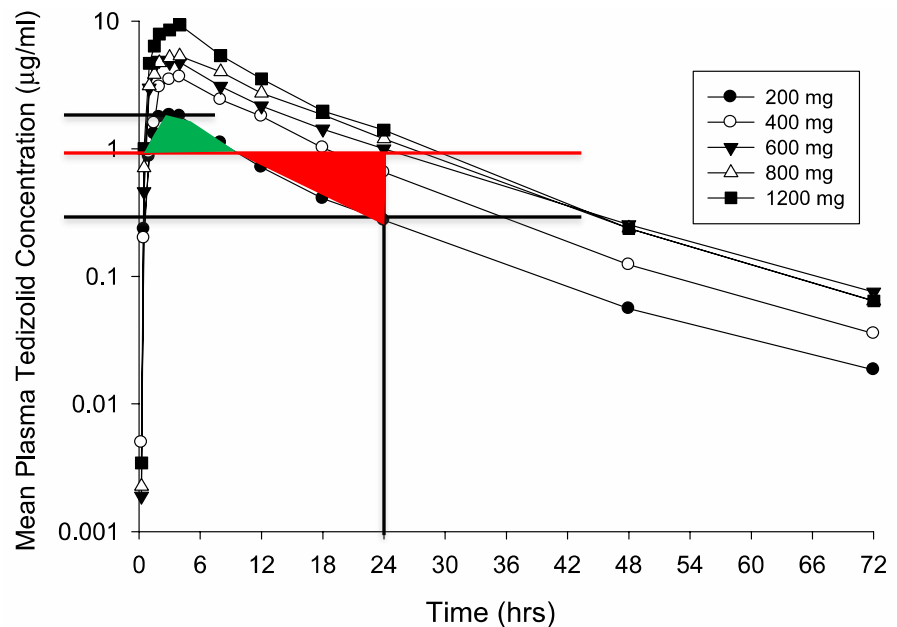
Mortalité plus élevée si forte posologie
Risque de rechute = idem



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. Prokocimer¹
¹Trius Therapeutics, San Diego, California; ²Minassian Biostatistics, San Diego, California



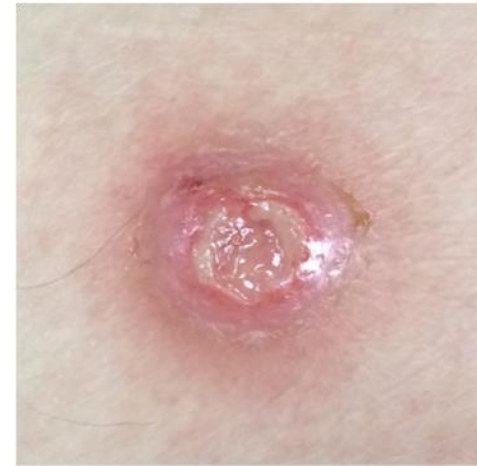
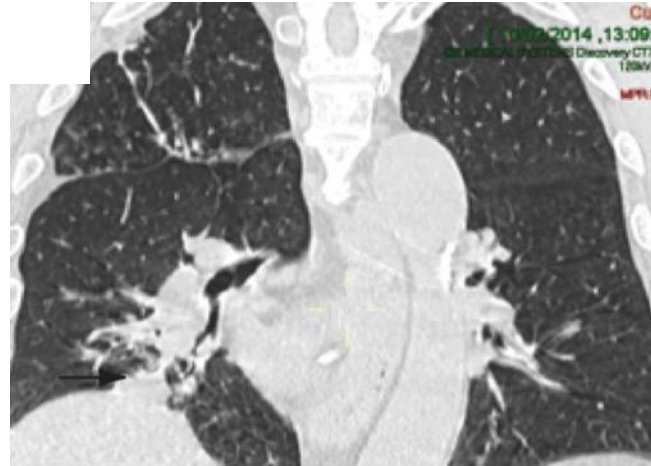
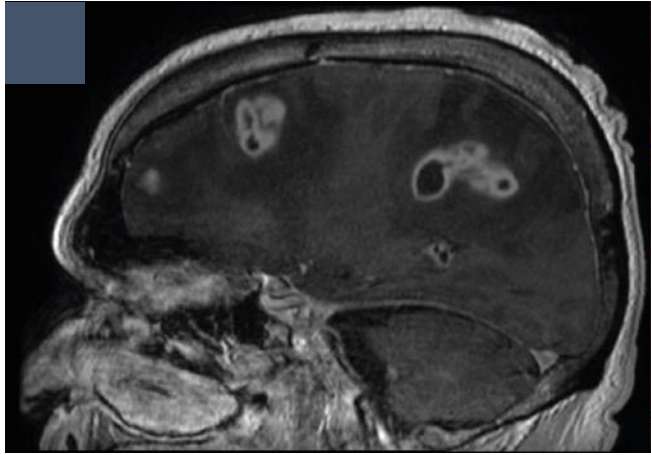
Peu de données cliniques : 6 case-report

TABLE 1 MIC ranges and MIC₅₀ and MIC₉₀ values for tedizolid and linezolid against the most commonly encountered clinical isolates of *Nocardia*

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

Patient transplanté, céphalées



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

Examen direct de la biopsie cutanée



Culture positive =
Nocardia wallacei

**Quelle durée de
traitement ?**

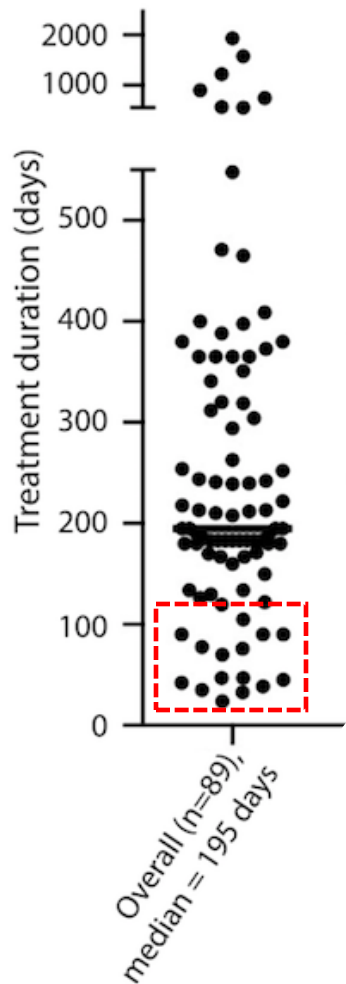
Durée totale de traitement « historiques »

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

Wallace, R.J. *et al* 1982 Rev Infect Dis
Smego, R.A. *et al* 1983 Arch Intern Med

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%

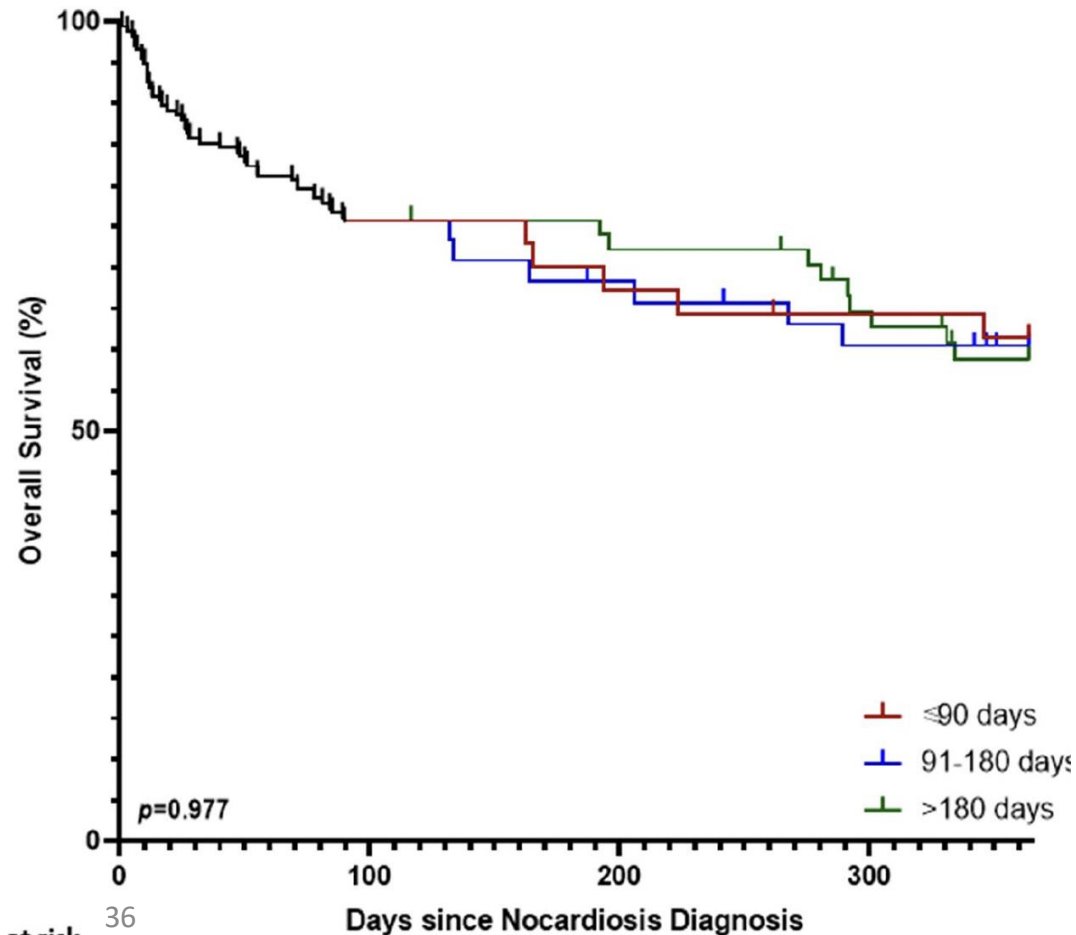
-1 rechute

-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



Mortalité et risque de rechute = idem

<90 j : 5% d'atteintes cérébrales

91-180j : 7% d'atteintes cérébrales

> 180j : 27% d'atteintes cérébrales

Attias, N.F., D. et al/ 2025 Infection

Conclusion : actualités de la nocardiose invasive

- 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 »
- A l'avenir, place potentielle au NGS pour orienter la prise en charge (antibiogramme génotypique) ?
- En cas de nocardiose pulmonaire isolée : posologie plus faible de cotrimoxazole possible (8mg TMP/kg)
- 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

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

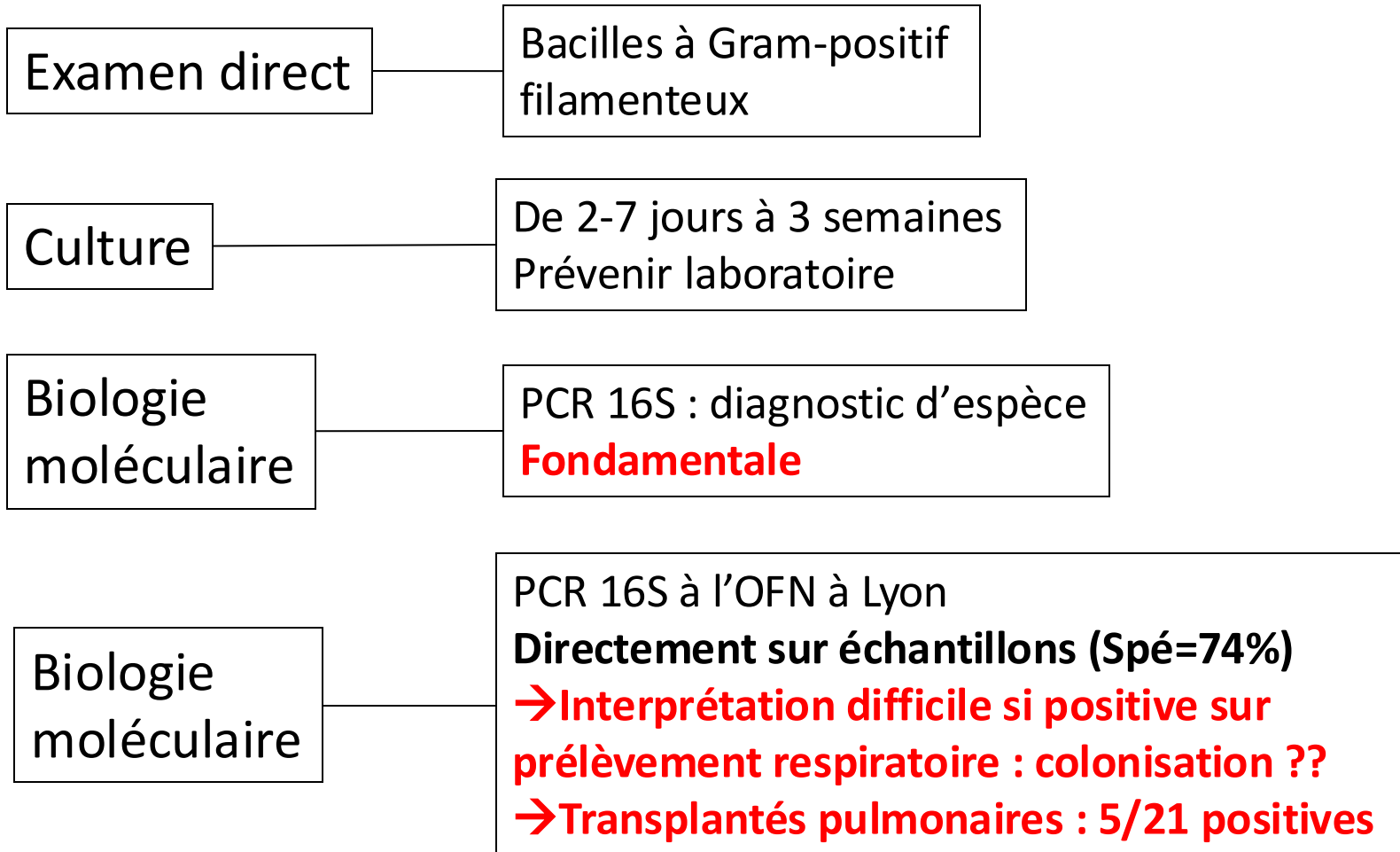
	Type	AMX	AMC	CTX	IMP	GEN	AMK	ERY	MXF	MIN	TGC	LIN	SXT/TMP
<i>N. farcinica</i>	V												
<i>N. cyriacigeorgica</i>	VI												
<i>N. nova</i> complex	III												
<i>N. abscessus</i>	I												
<i>N. brasiliensis</i>	NA												
<i>N. otitidiscaviarum</i>	NA												
<i>N.brevicatena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

= jamais de β-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

Diagnostic microbiologique de nocardiose



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...

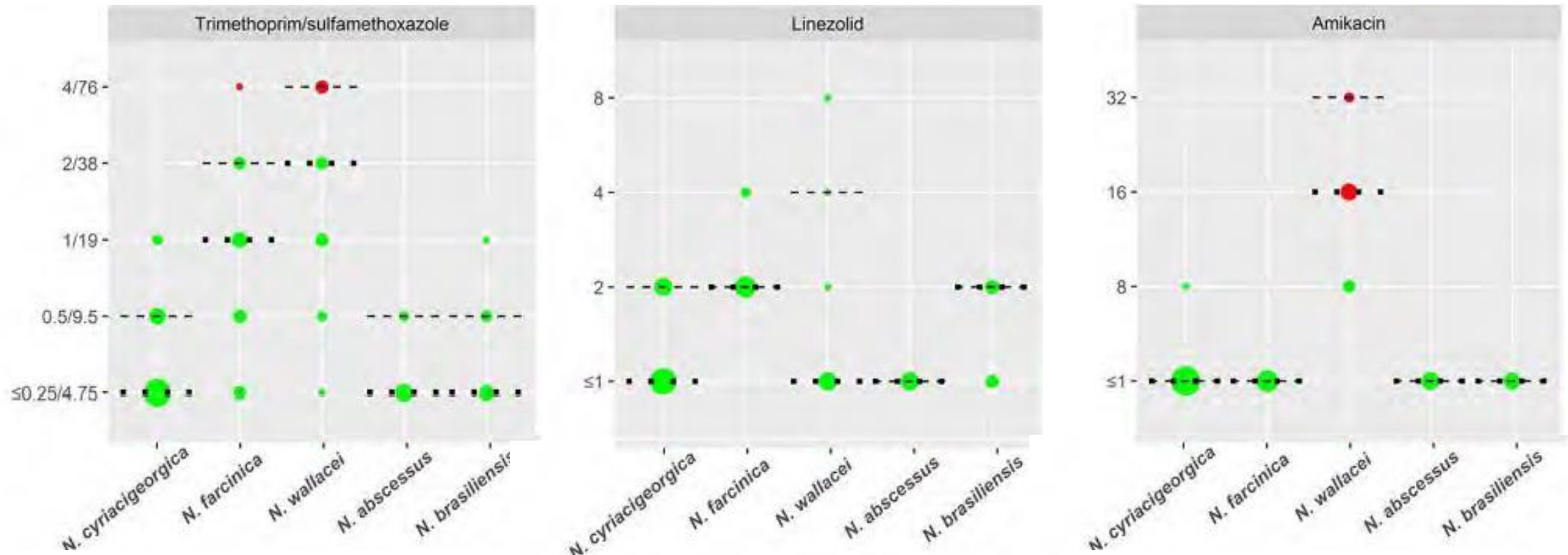
Multivariable Cox regression analyzing risk of 12-month mortality for 125 solid organ transplant recipients with nocardiosis

Variable	Hazard ratio (95% confidence interval)	<i>P</i>
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 $P < 0.05$.

Métagénomique clinique pour *Nocardia* ?

- Corrélation espèce/sensibilité aux antibiotiques



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