

Evaluation des traitements antibiotiques alternatifs dans la prise en soin des nocardioses : une étude rétrospective multicentrique.



R. Albert¹, C. Le Brun¹, D. Lebeaux², R. Millot³, M. Prime⁴, C. Porrot⁴, J. Le Moulec⁵, S. Essef¹, A. Lemaigen¹, M. Lacasse¹

¹CHU Bretonneau – Tours (France), ²CHU Lariboisière APHP – Paris (France), ³CHU de Poitiers – Poitiers (France), ⁴CHU de Nantes – Nantes (France), ⁵CHU de Rennes – Rennes (France)

Introduction

Les nocardioses sont des infections rares de l'immunodéprimé, dont la thérapeutique est mal codifiée. Cette dernière est un challenge car elle doit être personnalisée en fonction des interactions, des contre-indications et des effets secondaires dans une population plurimédiquée.

Objectif = Evaluer l'échec thérapeutique dans 2 groupes de patients:

- **antibiothérapie dite « alternative »** (cycline, quinolone, macrolide, tedizolide)
- **antibiothérapie consensuelle dite « conventionnelle »** (cotrimoxazole, linezolid, carbapénème, C3G ou amikacine).

Objectifs secondaires: identification des **facteurs de risque d'échec thérapeutique** et l'évaluation des **effets indésirables**.

Matériels et Méthodes

Cette étude **rétrospective multicentrique (CHU du grand Ouest)**, menée sur la période **2008-2022**, compare 2 groupes de patients atteints de nocardiose. Le 1^{er} groupe a reçu une **antibiothérapie alternative** au cours du traitement versus le 2nd a été traité par une **antibiothérapie conventionnelle**. Le **critère de jugement principal** est l'**échec thérapeutique toute cause**, défini par la **mortalité et/ou la rechute clinique** dans l'année du diagnostic. Une analyse de survie a comparé les taux d'échec entre les 2 groupes.

Résultats

Au total, **124 patients ont été inclus** : **85 (69%)** sous **antibiothérapie conventionnelle** et **39 (31%)** sous **antibiothérapie alternative**.

Aucune différence significative n'a été observée entre les 2 groupes sur le critère de jugement principal composite échec thérapeutique à 12 mois :

- **18 (21%)** dans le groupe conventionnel
- **8 (21%)** dans le groupe alternatif (**p = 0.93**).

Facteurs associés à l'**échec thérapeutique** :

- **Cancer actif ou en rémission** (HR 12,1 ; 95% CI 4,8-30,53)
- **Corticothérapie** (HR 4,07 ; 95% CI 1,1-14,6)
- **Hospitalisation en réanimation** (HR 3 ; 95% CI 1,3-7,2)
- Usage **C3G** (HR 2.76 ; 95% CI 1.2-6,4).

Cotrimoxazole = facteur protecteur (HR 0,32 ; 95% CI 0,1-0,8).

Principales **molécules alternatives** : **amoxicilline avec ou sans inhibiteurs** (17/39, 44%), **cyclines** (13/39, 33%), **fluoroquinolones** (10/39, 26%), **macrolides** (7/39, 18%) et **tedizolide** (6/39, 15%).

Des **effets indésirables** ont été rapportés chez **50% des patients**, majoritairement sous **linézolide** (59,5%) et **cotrimoxazole** (43%).

Caractéristiques	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=39	p value
Caractéristiques démographiques au diagnostic			
Age médian en année [IQR]	70 [64.8-75]	64 [56-72.5]	0.015
Sexe féminin n (%)	29 (34)	12 (31)	0.71
Indice de Charlson médian [IQR]	6 [4-9]	5 [4-7]	0.18
Ac antiGMCSF, n (%)	4 (4.7)	1 (2.6)	1
Diabète, n (%)	13 (15)	15 (38)	< 0.01
Insuffisance rénale (DFG < 60mL/min), n (%)	26 (31)	14 (36)	0.56
Immunodéprimé, n (%)	65 (76)	32 (82)	0.48
Hémopathie, n (%)	17 (20)	8 (21)	0.95
Transplantation d'organe solide, n (%)	19 (22)	13 (33)	0.19
Corticothérapie, n (%)	58 (68)	29 (74)	0.49
Immunothérapie ou thérapie ciblée, n (%)	16 (19)	8 (21)	0.83
Immunosuppresseur, n (%)	44 (52)	23 (59)	0.45
Déficit immunitaire primitif, n (%)	0 (0)	2 (5.1)	0.097
VIH (SIDA), n (%)	0 (0)	1 (2.6)	0.31
Cancer, n (%)	20 (24)	2 (5.1)	0.013
Cancer métastatique	10 (12)	0 (0)	0.03
Radiothérapie cervico-thoracique, n (%)	7 (8.2)	2 (5.1)	0.72
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	35 (41)	14 (36)	0.58
Maladie systémique, n (%)	17 (20)	9 (23)	0.7
Notion d'inoculation, n (%)	6 (7.1)	2 (5.1)	1
Fièvre au diagnostic	50 (59)	20 (51)	0.43
Caractéristiques biologique et microbiologique au diagnostic			
Examen direct positif, n (%)	40 (48)	16 (43)	0.62
Culture positive, n (%)	84 (99)	38 (97)	0.53
Co-infection virale au diagnostic, n (%)	9 (11)	7 (18)	0.26
Co-infection bactérienne au diagnostic, n (%)	13 (15)	8 (21)	0.47
Co-infection fongique au diagnostic, n (%)	13 (15)	9 (23)	0.29
Caractéristiques radiologiques au diagnostic			
Localisation disséminée, n (%)	28 (33)	14 (36)	1
Localisation pulmonaire, n (%)	67 (79)	31 (79)	0.893
Localisation cutanée, n (%)	16 (19)	10 (26)	0.39
Localisation cérébrale, n (%)	27 (32)	11 (28)	0.69
Symptomatologie neurologique	21 (25)	8 (21)	0.61
Imagerie cérébrale (IRMc ou TMc IV ⁺) au diagnostic, n (%)	73 (86)	33 (85)	1
TDM TAP ou TEP au diagnostic ^c , n (%)	72 (85)	31 (79)	0.47

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

[IQR] = écart interquartile

^a chimiothérapie ou antirejet. ^b Imagerie par émission de position cérébrale ou Tomodensitométrie cérébrale injectée.

^c Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ou Tomographie par émission de positons

Caractéristiques	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=39	p value
Usage de molécules conventionnelles, n (%)	85 (100)	35 (90)	<0.01
Durée médiane en jours [IQR]	184 [123-285]	75 [37-123]	< 0.001
Proportion de durée moyenne d'usage des molécules conventionnelles dans le schéma thérapeutique total en % (SD)	100 (0.05)	32.4 (29.6)	< 0.001
Amikacine, n (%)	9 (11)	4 (10)	1
Carbapénème, n (%)	68 (80)	23 (59)	0.014
Céphalosporine de 3^{ème} génération, n (%)	24 (28)	12 (31)	0.77
Cotrimoxazole, n (%)	79 (93)	28 (72)	<0.01
Linézolide, n (%)	20 (24)	12 (31)	0.39
Usage de molécules alternatives, n (%)	0 (0)	39 (100)	<0.001
Durée médiane en jours [IQR]	0 [0-0]	182 [90-288]	-
Proportion de durée moyenne d'usage de molécules alternatives dans le schéma thérapeutique total en % (SD)	0 (0)	73.7 (31.2)	-
Usage d'une monothérapie alternative, n (%)	0 (0)	29 (74)	-
Usage d'une bithérapie de molécules alternatives, n (%)	0 (0)	11 (28)	-
Beta-lactamine alternative, n (%)	0 (0)	22 (56)	-
Macrolide, n (%)	0 (0)	7 (18)	-
Quinolone, n (%)	0 (0)	10 (26)	-
Cycline, n (%)	0 (0)	13 (33)	-
Tedizolide, n (%)	0 (0)	6 (15)	-
Thiamphénicole, n (%)	0 (0)	1 (2.6)	-

Tableau 2 : Caractéristiques des schémas thérapeutiques dans chaque groupe

SD = écart type ; IQR = écart inter-quartile

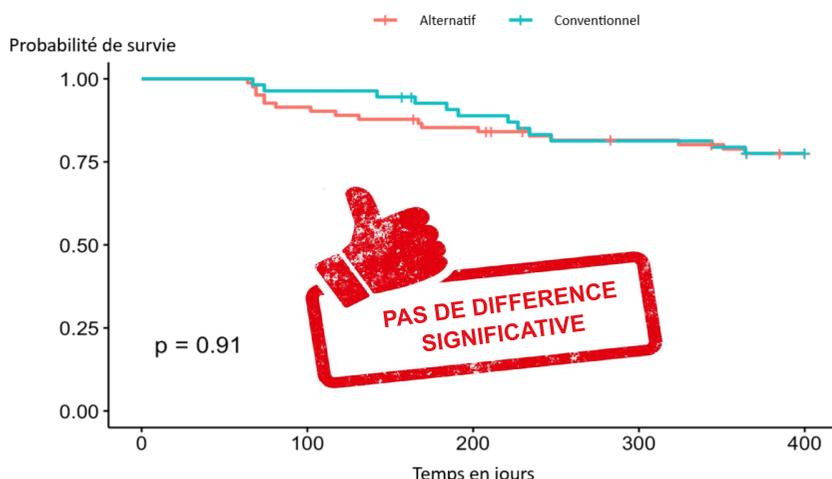


Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier comparant l'absence d'échec selon le critère de jugement principal

Facteurs d'échec	Facteur protecteur
Cancer HR 12,1 [4,8-30,5]	Cotrimoxazole HR 0,32 [0,1-0,8]
Corticothérapie HR 4,07 [1,1-14,6]	
Hospitalisation en réanimation HR 3 [1,3-7,2]	
Usage de C3G HR 2.76 [1.2-6,4]	

Figure 2 : Analyse multivariée sur les facteurs de risques d'échec selon le modèle de Cox (p < 0,05)
HR = Hazard ratio, [IC] = Intervalle de confiance

	Conventionnel	Alternatif
Echec toute cause dans l'année (p 0,93)	18 (21%)	8 (21%)
Décès à M12 (p 0,54)	17 (20%)	6 (15%)
Rechute dans l'année (p 0,09)	1 (1,2%)	3 (7,7%)

Tableau 3 : Critères de jugement principal et secondaires

Conclusion

- Cette étude met en lumière la **complexité de la prise en soin** des infections à *Nocardia* et constitue la **1^{ère} étude comparative sur l'échec thérapeutique** selon l'usage d'antibiotiques alternatifs ou conventionnels.
- Nos résultats suggèrent que le **cotrimoxazole reste la pierre angulaire du traitement** mais le **recours en 2^{ème} ligne à une molécule alternative en traitement d'entretien ne semble pas associé à un risque accru d'échec thérapeutique**.