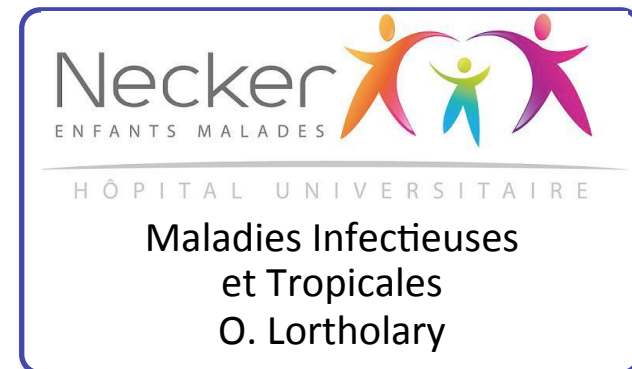


Nocardiose(s) pulmonaire(s) : diagnostic et traitement

5 décembre 2014
Congrès du GREPI
David Lebeaux
david.lebeaux@yahoo.fr



Conflits d'intérêts

- Lien d'intérêt éventuel avec la présentation : **néant**

Monsieur B, 70 ans

- Origine algérienne
- Transplanté rénal (néphroangiosclérose + diabète)
- AEG 6 semaines
- Lésions cutanées
- Toux
- Syndrome confusionnel



Monsieur B, 70 ans

→ Quelles explorations ?

- 1) Hémocultures
- 2) Scanner thoracique
- 3) Imagerie cérébrale
- 4) Biopsie cutanée
- 5) BK crachats/tubages
- 6) Ponction lombaire

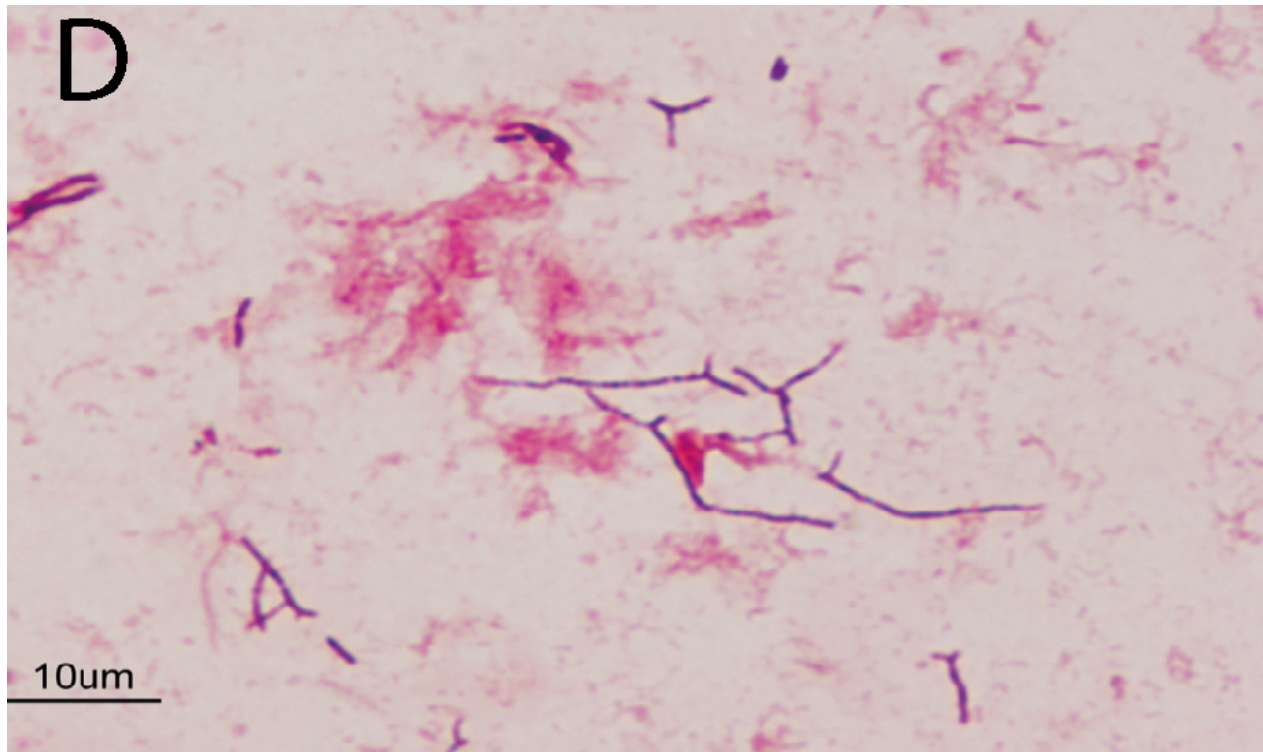
Monsieur B, 70 ans

→ Quelles explorations ?

- 1) Hémocultures
- 2) Scanner thoracique
- 3) Imagerie cérébrale
- 4) Biopsie cutanée
- 5) BK crachats/tubages
- 6) Ponction lombaire

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*
- 5) Nocardiose cutanée primitive

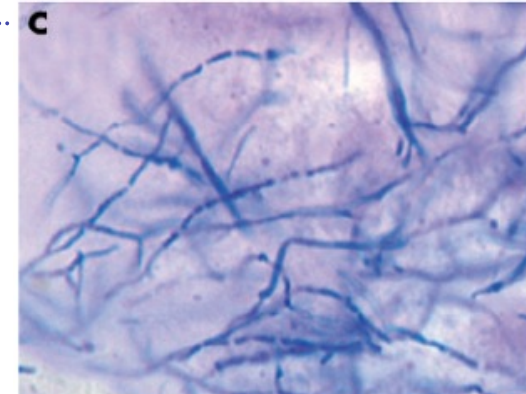
Monsieur B, 70 ans

→ Quelles hypothèses ?

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

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%

Trauma tellurique / patient immunocompétent



Nocardiose cutanée primitive : 10-20%



Mortalité élevée

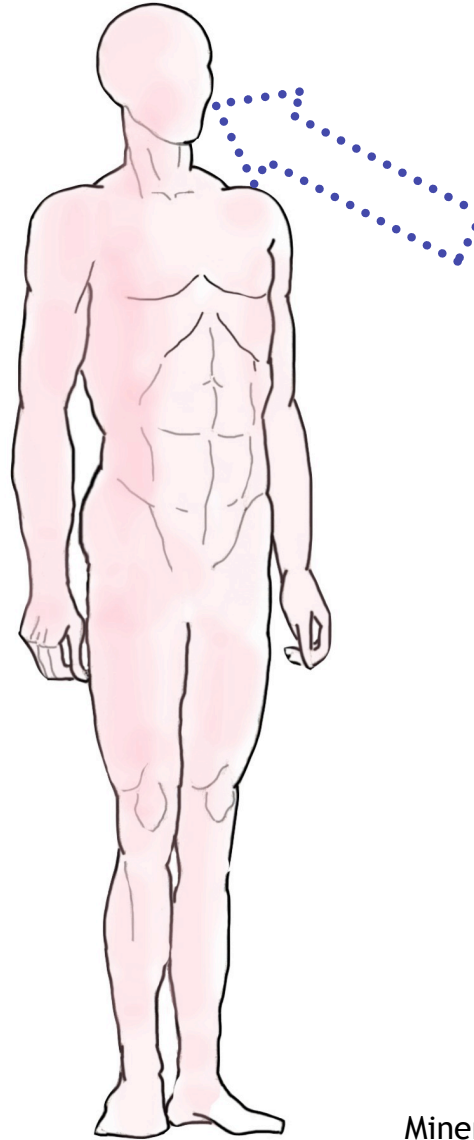


Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 Clinical Microbiology Reviews
Bonifaz, A. *et al* 2007 Pediatr Infect Dis

Nocardioses invasives : physiopathologie

Facteur favorisant

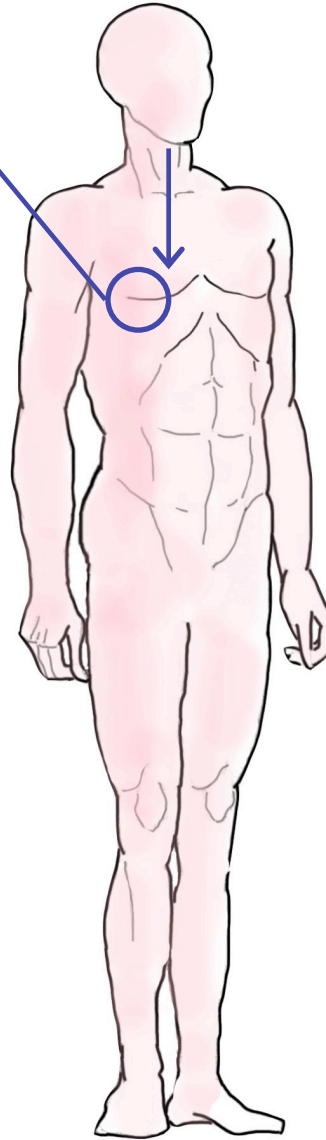
- Déficit immunité cellulaire
 - Corticothérapie
 - VIH
 - transplantation
 - Hémopathie/cancer
- Pathologie broncho-pulmonaire
 - BPCO
 - DDB
 - Fibrose pulmonaire



Inhalation

Nocardioses invasives

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 ?

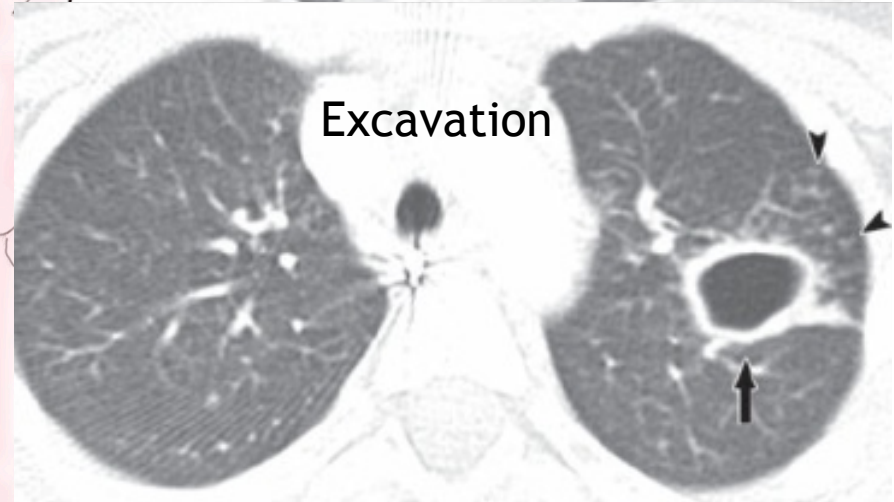
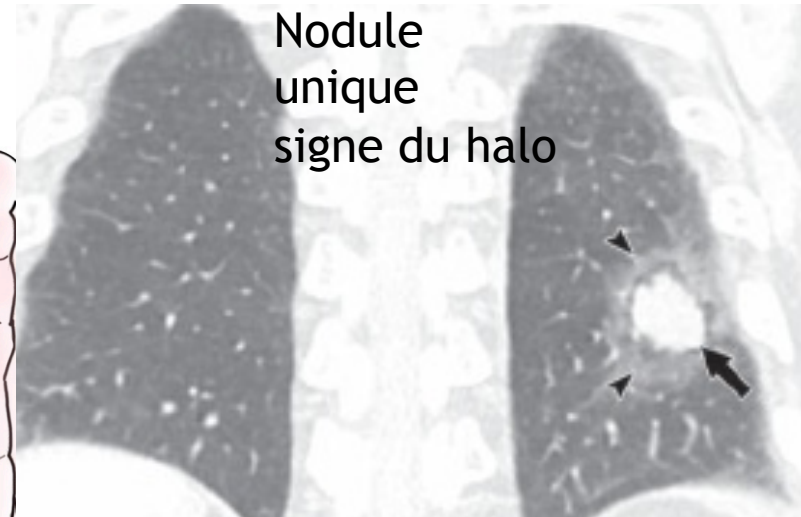
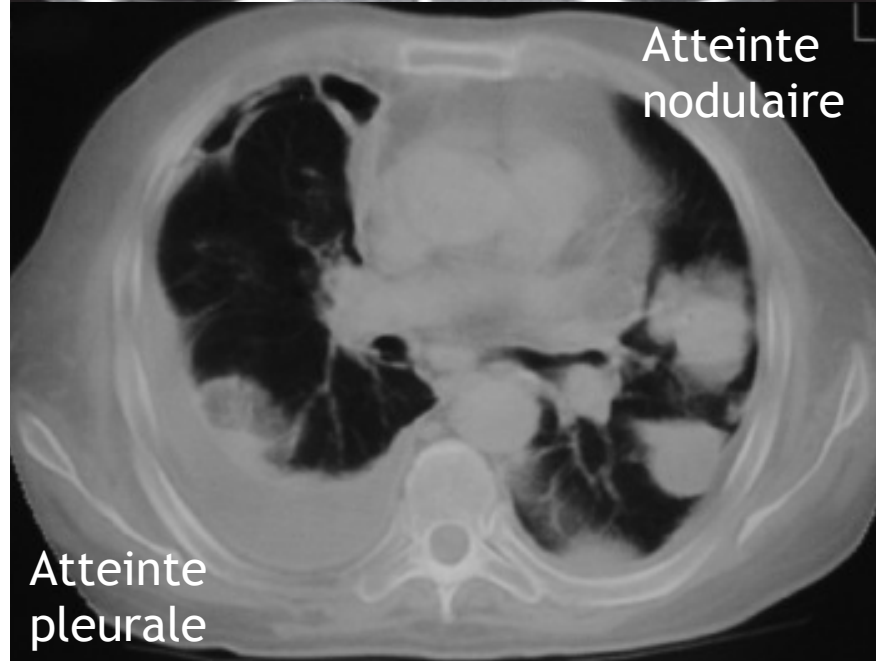
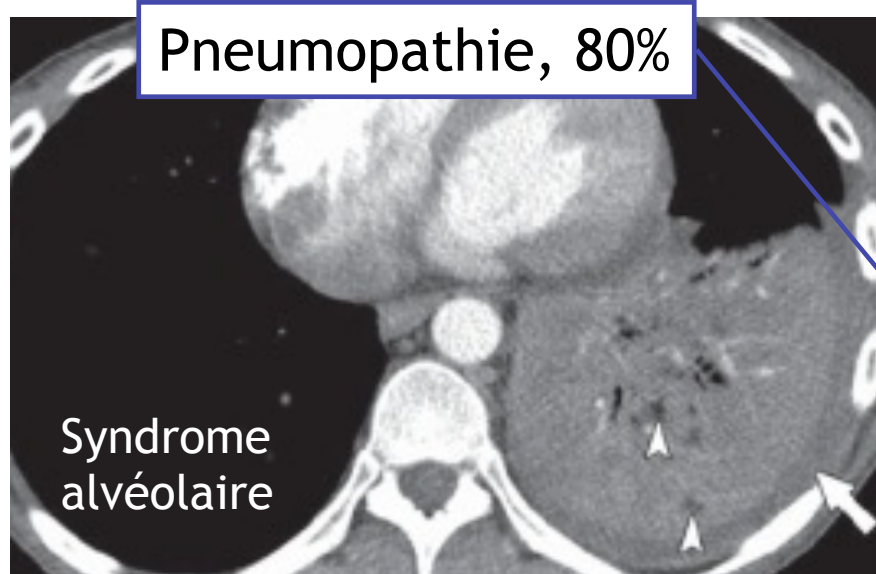
- 1) Nodule pulmonaire excavé
- 2) Nodule avec signe de halo
- 3) Syndrome alvéolaire
- 4) Epanchement pleural
- 5) Syndrome interstitiel
- 6) Aucune

Monsieur B, 70 ans

→ Quelle image radiologique exclue le diagnostic de nocardiose pulmonaire ?

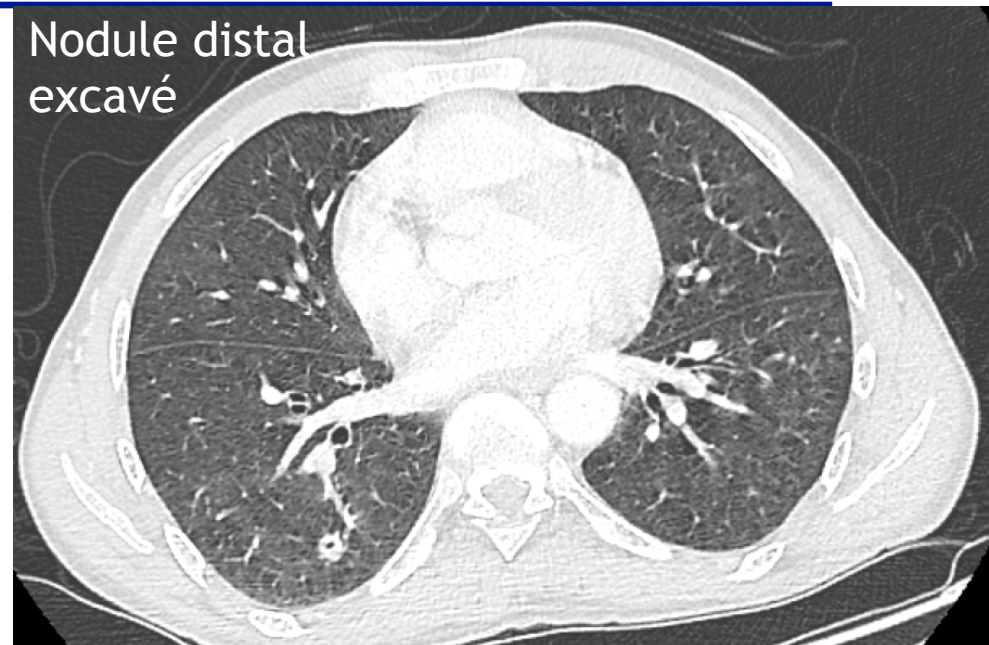
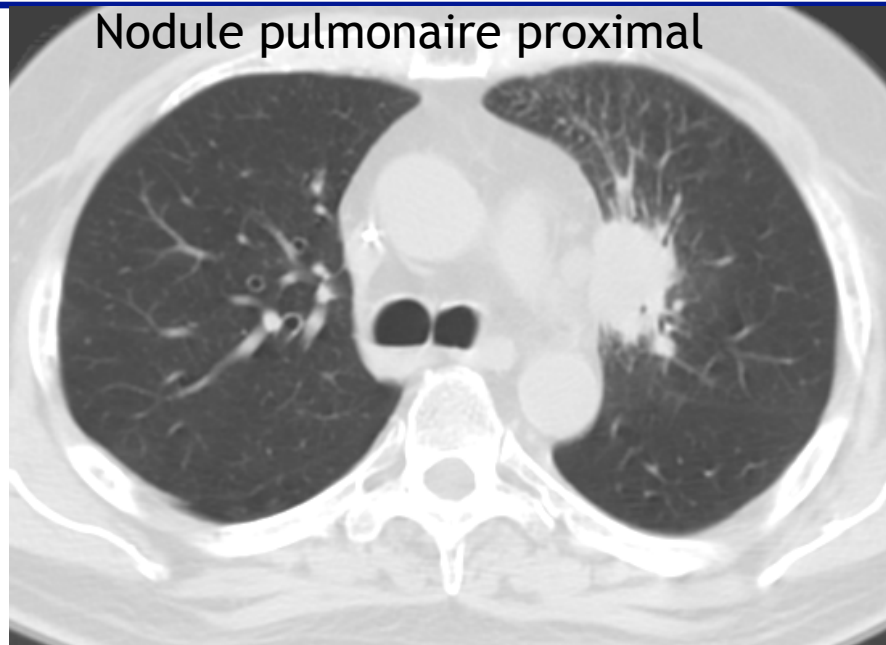
- 1) Nodule pulmonaire excavé
- 2) Nodule avec signe de halo
- 3) Syndrome alvéolaire
- 4) Epanchement pleural
- 5) Syndrome interstitiel
- 6) Aucune

Nocardioses invasives



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

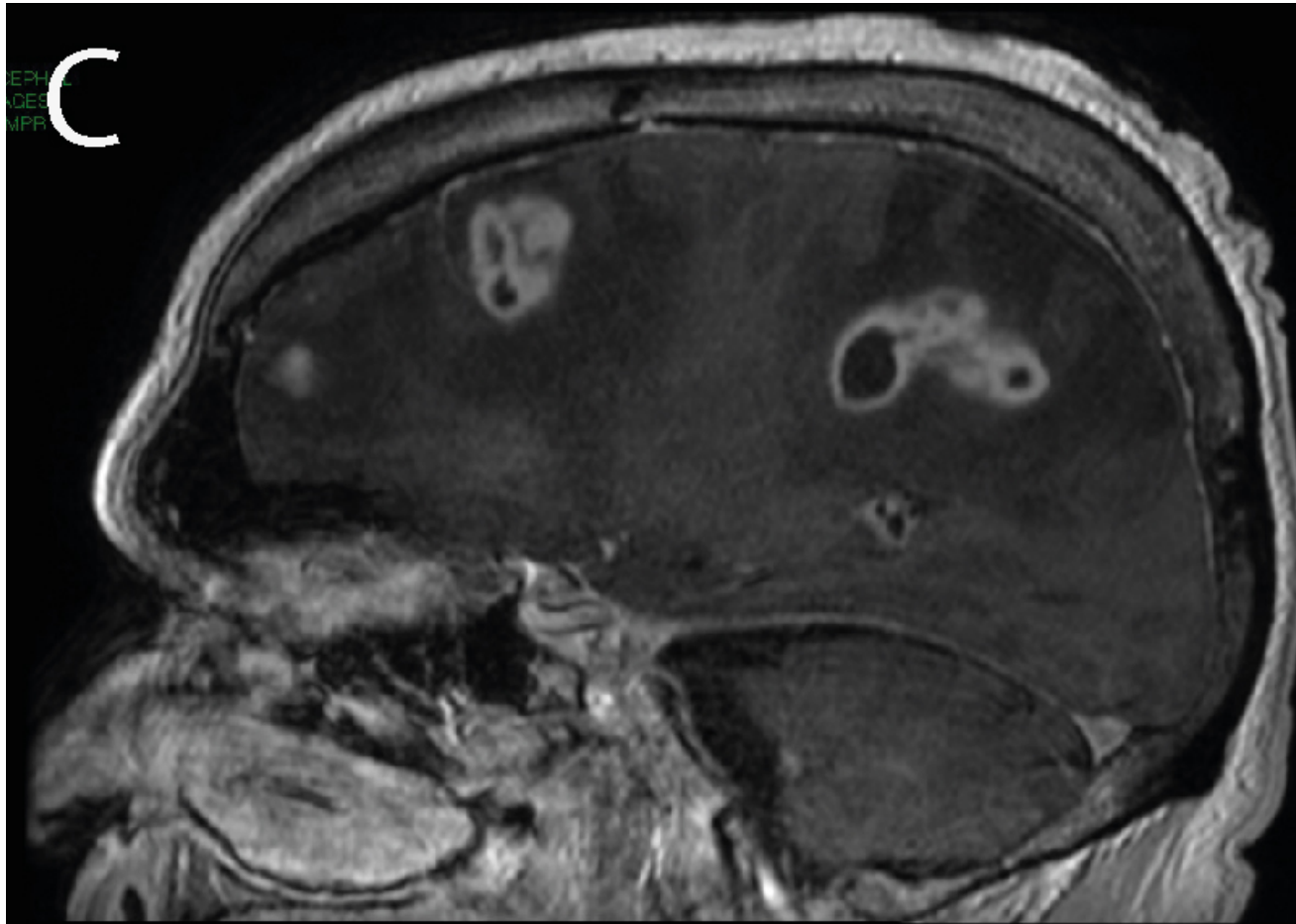
Nocardioses invasives



Lebeaux D. *et al* J Clin Microbiol 2009
Kanne, J.P. AJR 2011
Lebeaux, D. *et al* Lettre de l'Infectiologue 2014

Monsieur B, 70 ans, IRM cérébrale

- Confusion : imagerie cérébrale



Monsieur B, 70 ans

→ L'atteinte cérébrale est exceptionnelle dans la nocardiose invasive ?

- 1) Vrai
- 2) Faux

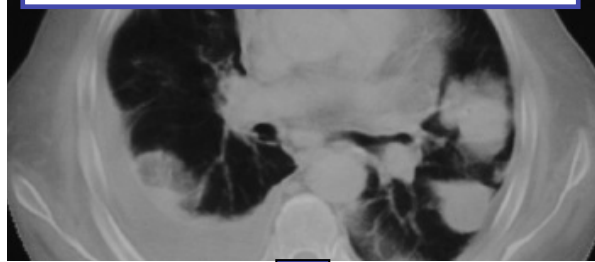
Monsieur B, 70 ans

→ L'atteinte cérébrale est exceptionnelle dans la nocardiose invasive ?

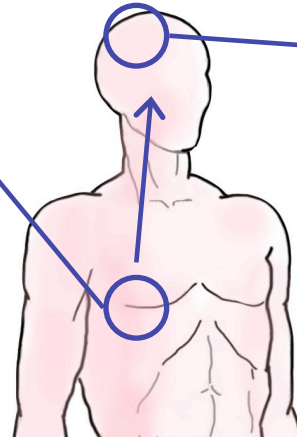
- 1) Vrai
- 2) Faux

Nocardioses invasives

Pneumopathie, 80%

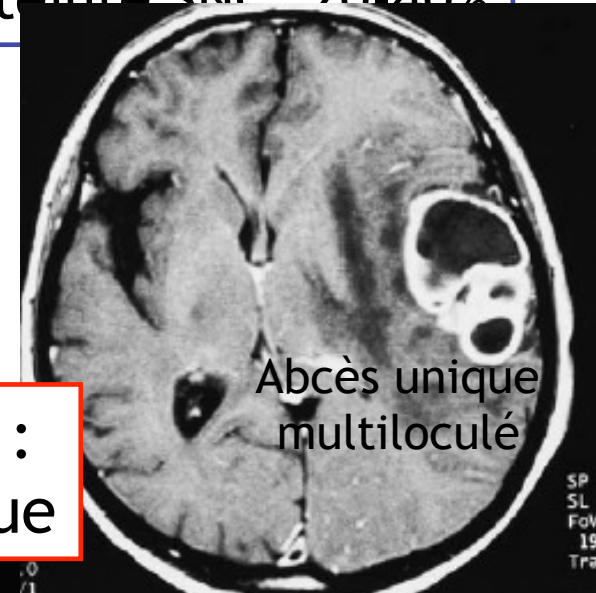


Atteinte SNC 20-40%



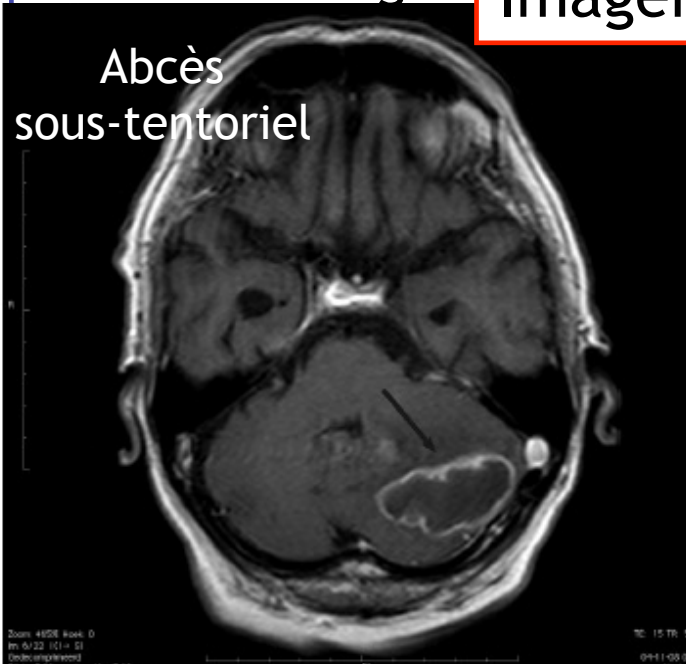
Dissémination par
hématogène

Parfois asymptomatique :
Imagerie SNC systématique



Abcès unique
multiloculé

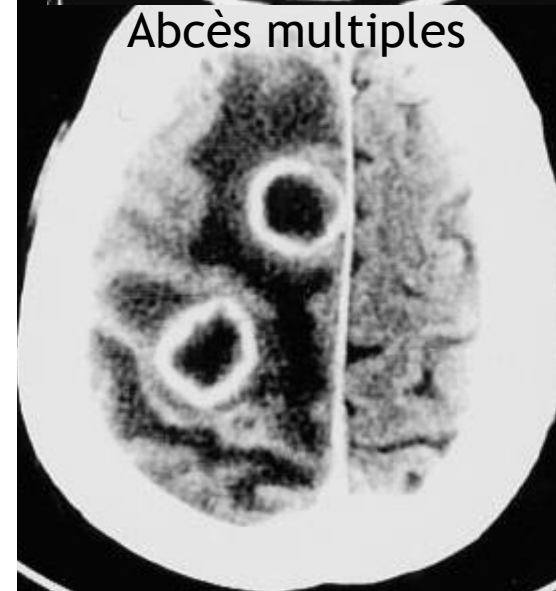
Abcès
sous-tentorial



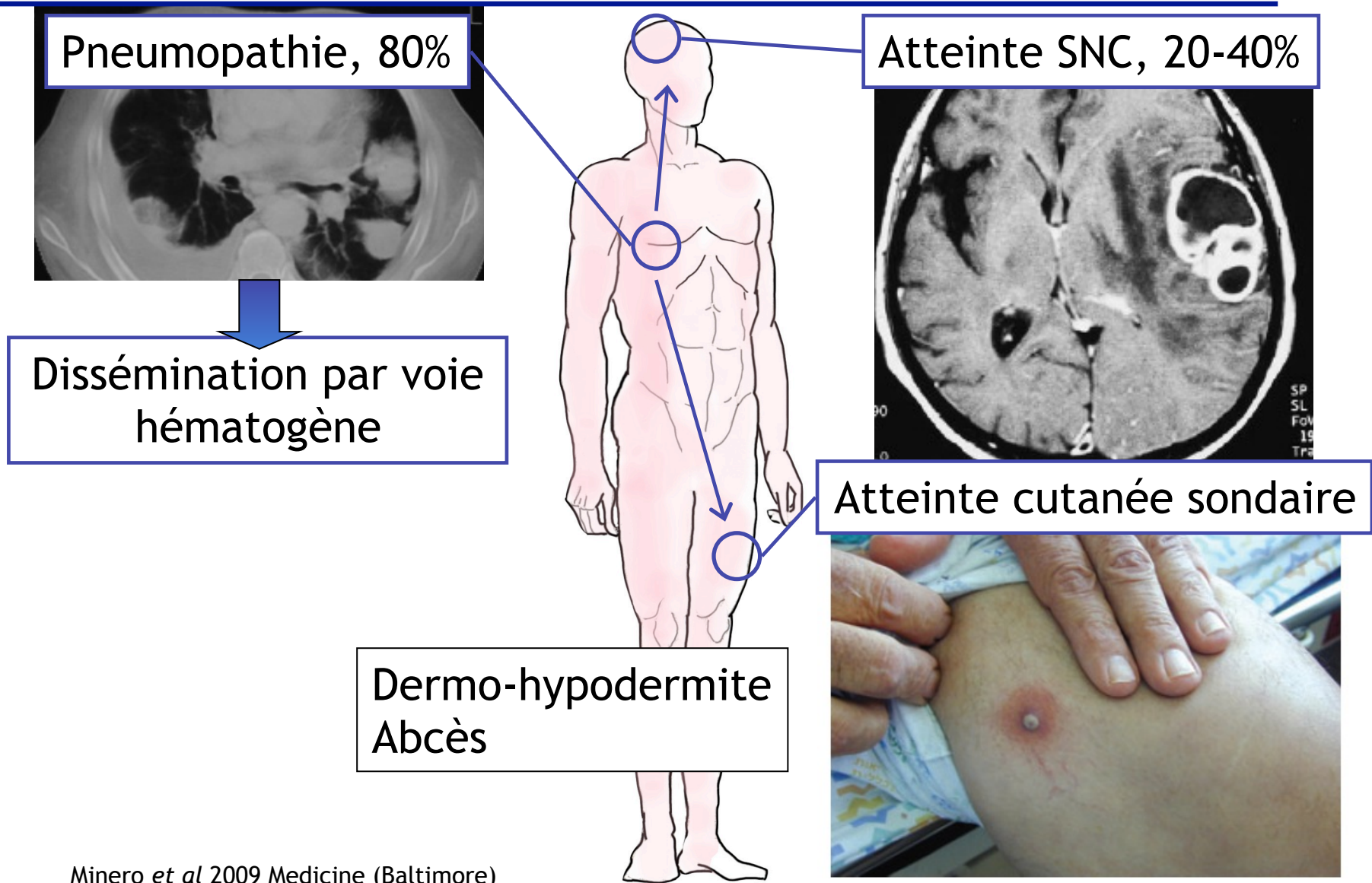
Bro

views

Abcès multiples

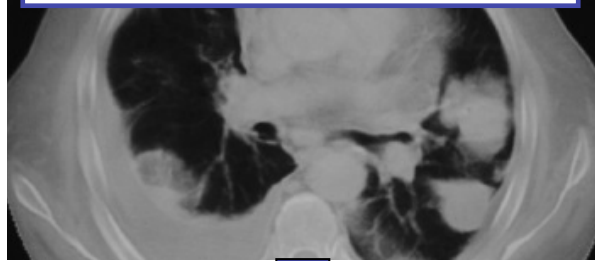


Nocardioses invasives



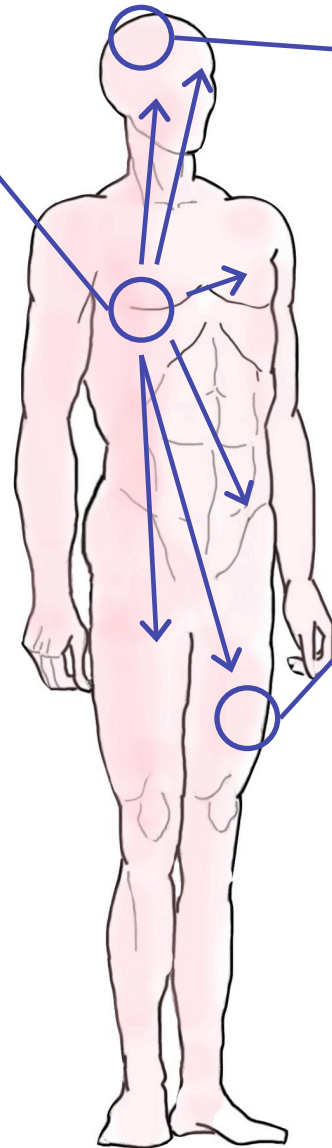
Nocardioses invasives

Pneumopathie, 80%

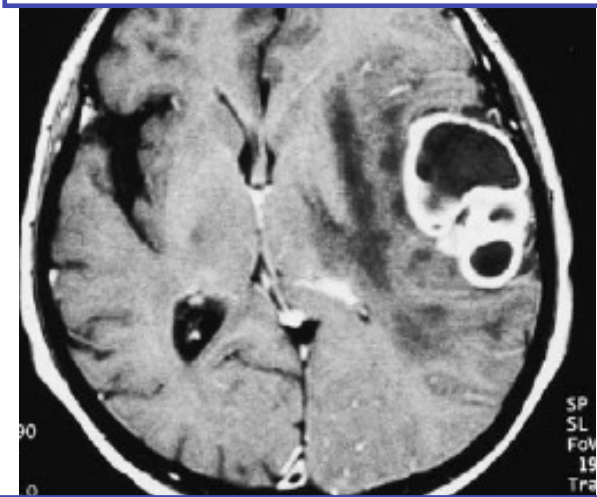


Dissémination par voie
hématogène

- Œil
- Endocarde
- Muscles
- testicules



Atteinte SNC, 20-40%

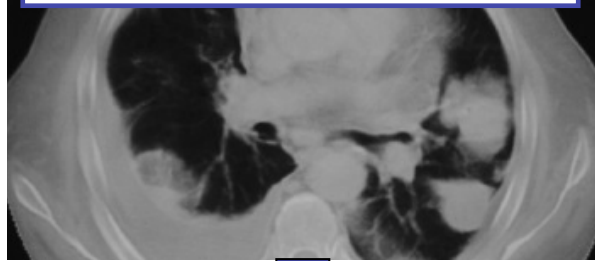


Atteinte cutanée secondaire

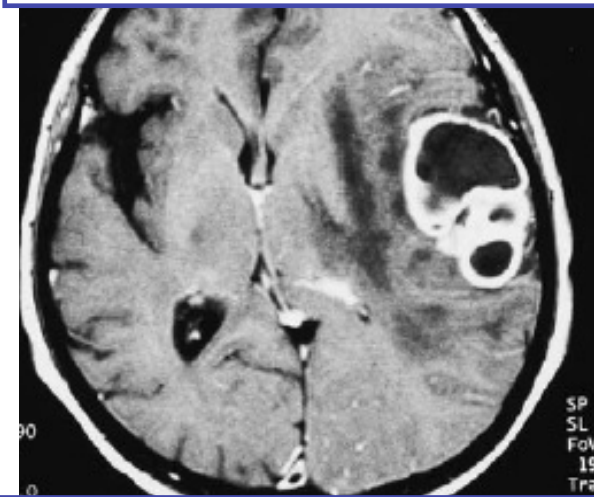


Nocardioses invasives

Pneumopathie, 80%



Atteinte SNC, 20-40%



Dissémination par voie
hématogène

Mortalité élevée
20-30%
Si SNC > 50%

Atteinte cutanée secondaire

- Œil
- Endocardite
- Muscles
- testicules

Diagnostiques différentiels
multiples



Nocardioses invasives : prélèvements

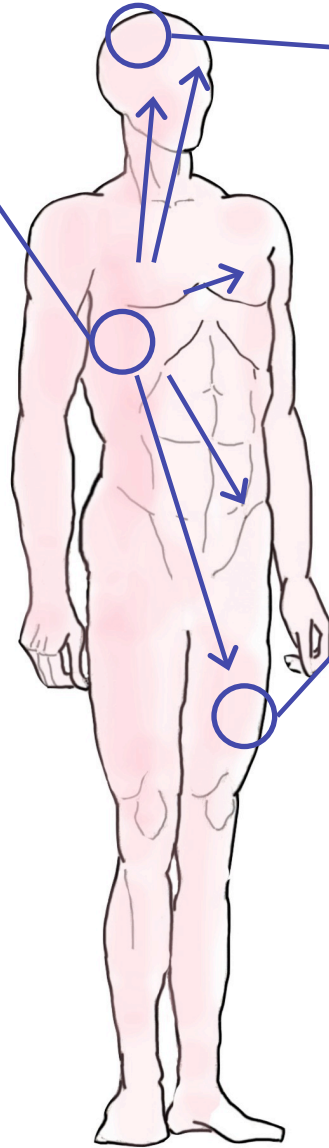
Pneumopathie, 80%

Expectoration
Ponction pleurale
LBA
Biopsie pulmonaire

Dissémination par voie
hémocultures
hématogène

- Œil
- Endocarde
Biopsie XXXX
- MUSCLES
- Testicules
-

Minero *et al* 2009 Medicine (Baltimore)
Brown-Elliott B.A. *et al* 2006 Clinical Microbiology Reviews
Dodiuk-gad Int J Dermatol



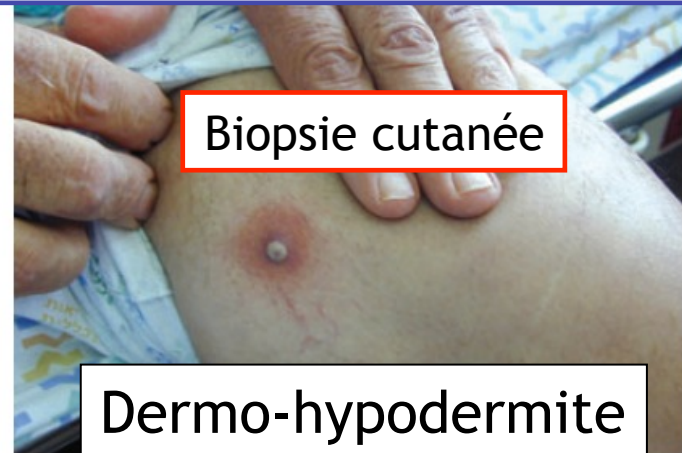
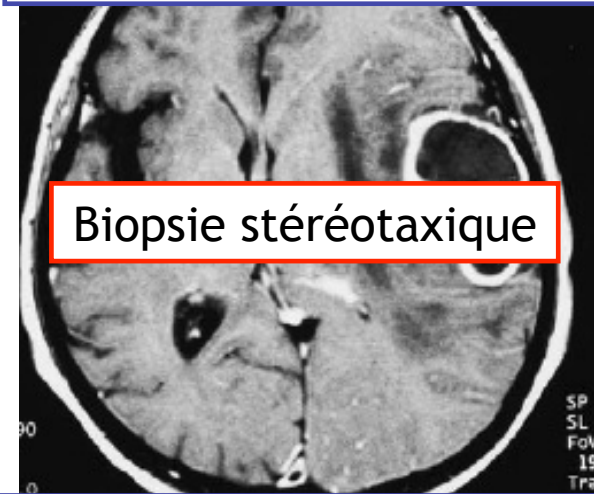
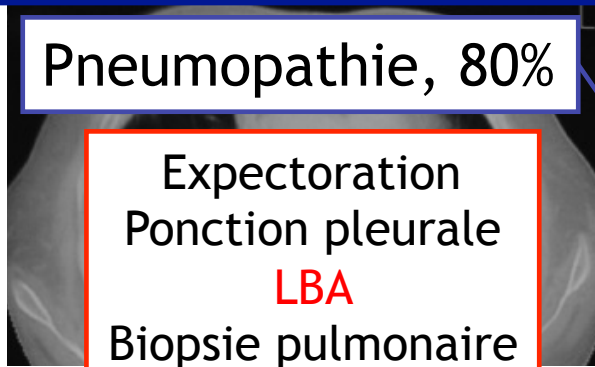
Atteinte SNC, 20-40%

Biopsie stéréotaxique

Atteinte cutanée secondaire

Biopsie cutanée

Dermo-hypodermite
Abcès



Diagnostic de nocardiose

Examen direct

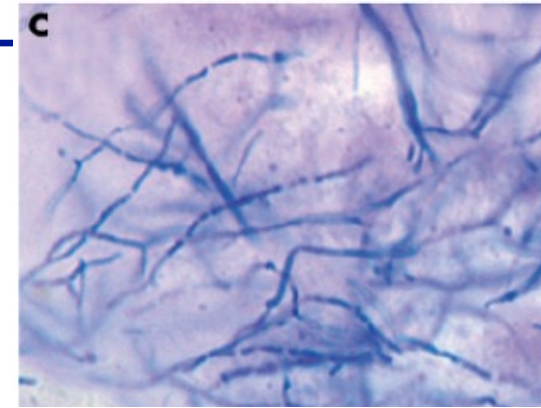
Bacilles à Gram-positif
filamenteux

Culture

De 2-7 jours à 3 semaines
Prévenir laboratoire

Biologie
moléculaire

PCR 16S : diagnostic d'espèce
Fondamentale



Monsieur B, 70 ans

→ En cas de nocardiose, quelle molécules sont utilisables en probabiliste ?

- 1) Gentamicine
- 2) Amoxicilline-acide clavulanique
- 3) Imipénème
- 4) Minocycline
- 5) Cotrimoxazole

Monsieur B, 70 ans

→ En cas de nocardiose, quelle molécules sont utilisables en probabiliste ?

- 1) Gentamicine
- 2) Amoxicilline-acide clavulanique
- 3) Imipénème
- 4) Minocycline
- 5) Cotrimoxazole

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. 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</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

Sulfamides et nocardiose

- Lien « historique », depuis 1944
- Sulfaméthoxazole/triméthoprime depuis les années 70
- 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

Benbow, E.P. *et al* 1944 Am Rev Tuber
Maderazo, E.G. *et al* 1974 Am J Med
Wallace, R.J. *et al* 1982 Rev Infect Dis
Smego, R.A. *et al* 1983 Arch Intern Med

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 > 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. 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	S
<i>N. otitidiscaviarum</i>	NA	R	R	R	R	S	S		R	R	S	S	S
<i>N. brevicatena /paucivorans</i> complex	II	S	R	S	S/R	R	S	R		S	S	S	S
<i>N. transvalensis</i> complex	IV		R		R	R	R	R	S	R	S	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

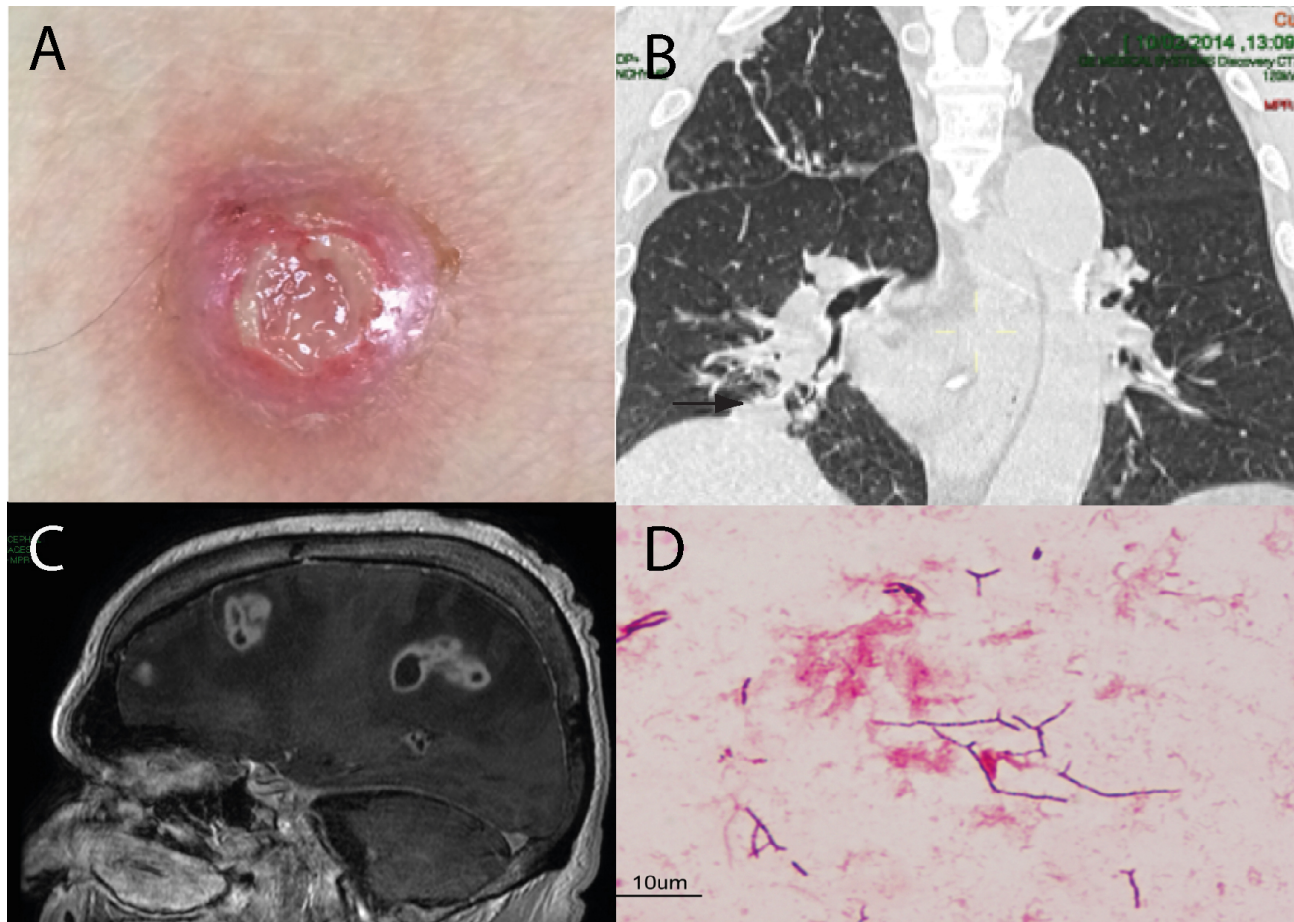
Linézolide

- *In vitro* : 100% des souches sensibles
- Biodisponibilité orale ~ 100%
- Pénétration cérébrale ~ 80%
- Clinique : ~ 15 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

Monsieur B, 70 ans

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



Monsieur B, 70 ans

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

→ Quelle durée totale de traitement ?

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

Monsieur B, 70 ans

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

→ Quelle durée totale de traitement ?

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

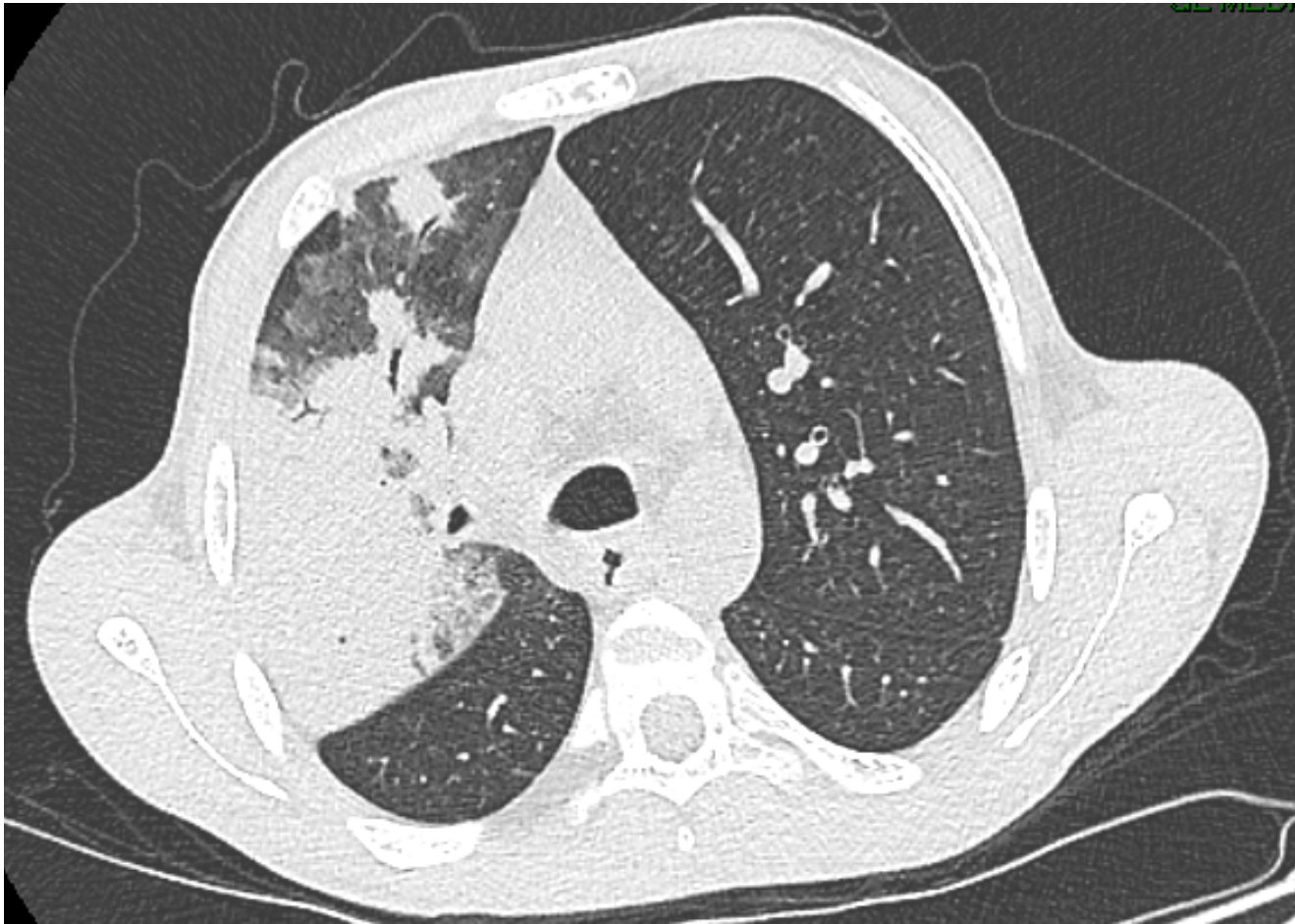
Durée de traitement

- Forme pulmonaire isolée : 4-6 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

Monsieur D, 65 ans

- Tabagique actif
- Toux chronique
- Dyspnée d'effort
- Jamais de suivi, jamais de traitement
- Vient consulter pour pneumopathie avec rechute à l'arrêt des antibiotiques (augmentin)

Monsieur D, 65 ans



Monsieur D, 65 ans

- Tabagique actif
- Toux chronique
- Dyspnée d'effort
- Jamais de suivi, jamais de traitement
- Vient consulter pour pneumopathie avec rechute à l'arrêt des antibiotiques (augmentin)
- Fibroscopie bronchique :
 - Pas de lésion endoluminale
 - Recherche BK négative
 - BGP filamenteux à la culture aérobie : *Nocardia* spp.

Monsieur D, 65 ans

→ Votre microbiologiste vous demande si vous voulez une identification d'espèce. Vous répondez :

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

Monsieur D, 65 ans

→ Votre microbiologiste vous demande si vous voulez une identification d'espèce. Vous répondez :

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

Diagnostic moléculaire des nocardioses

Genre *Nocardia* spp.

Avant 1988

Nocardia asteroides
>90%

Nocardia brasiliensis

Nocardia farcinica

« *N. asteroides* »

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

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 /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

.....

Monsieur D, 65 ans

→ Quel traitement initial (probabiliste) ?

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

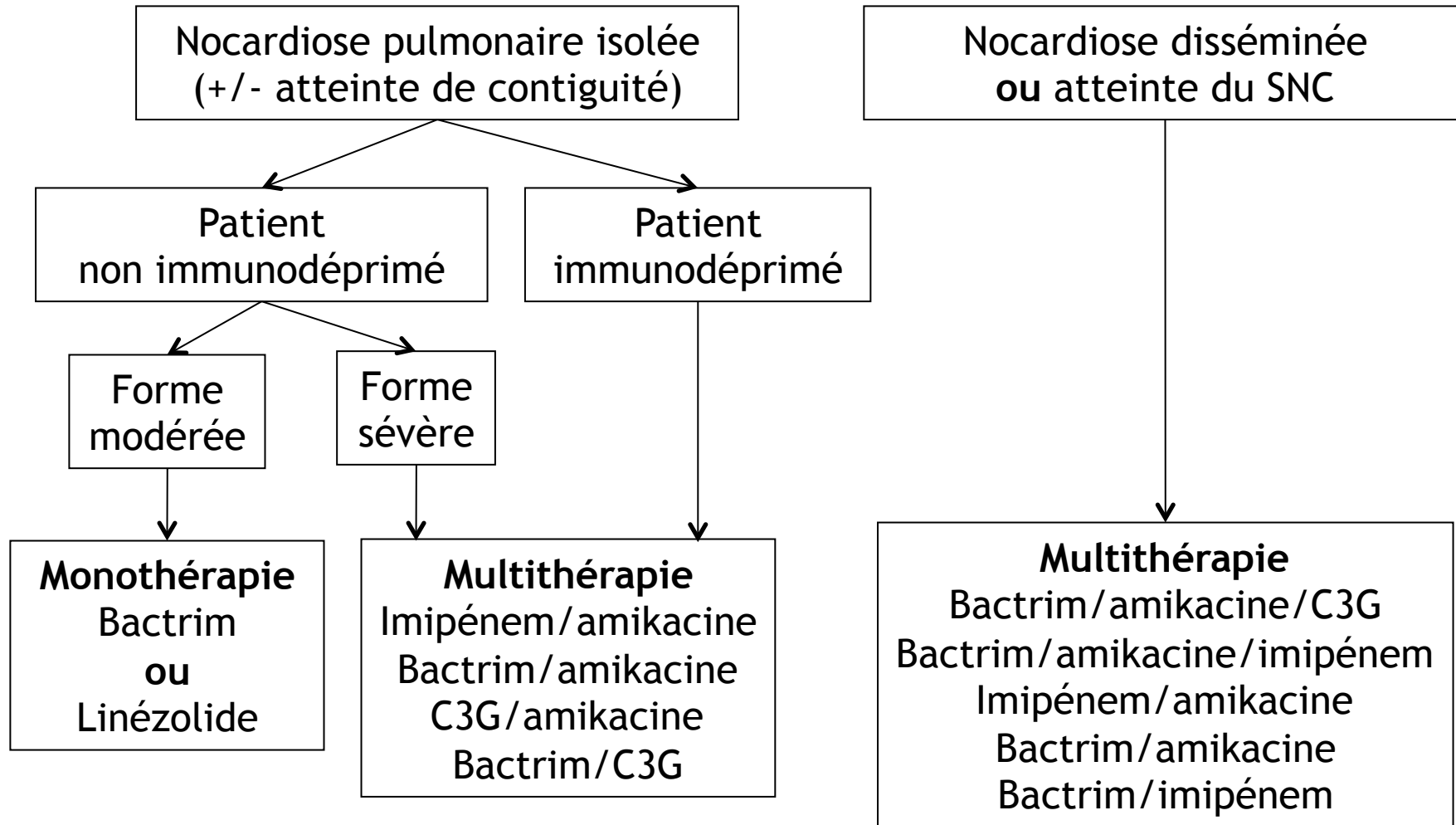
Monsieur D, 65 ans

→ Quel traitement initial (probabiliste) ?

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

Traitement initial des nocardioses invasives

Propositions basées sur des données anciennes, non comparatives



Madame C, 30 ans

- Mucoviscidose
- Colonisée à *P. aeruginosa*
- Expectoration positive à *Nocardia* spp.
- Pas de toux
- Apyrexie
- Scanner thoracique normal
- EFR inchangées

Madame C, 30 ans

→ Quel diagnostic ?

- 1) Nocardiose invasive
- 2) Nocardiose cutanée primitive
- 3) Colonisation respiratoire
- 4) Contamination au laboratoire

Madame C, 30 ans

→ Quel diagnostic ?

- 1) Nocardiose invasive
- 2) Nocardiose cutanée primitive
- 3) Colonisation respiratoire
- 4) Contamination au laboratoire

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

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

Les colonisations, ça existe ?

- Possible
- Absence de signes cliniques ou radiologiques d'infection
- Entre 1995 et 2006 : 6 colonisations / 43 patients identifiées (14%) en Espagne
 - Pathologie broncho-pulmonaire chronique (dilatation des bronches, mucoviscidose, BPCO)
- Entre 1989 et 2009 : 3/28 (11%) en Belgique
- Si colonisation et DDB : faut-il traiter ?

Minero et al 2009 Medicine (Baltimore)

Ambrosioni, J. et al 2010 Infection

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

Madame C, 30 ans

- Mucoviscidose
- Colonisée à *P. aeruginosa*
- Expectoration positive à *Nocardia* spp.
- Pas de toux
- Apyrexie
- Scanner thoracique normal
- EFR inchangées

Madame C, 30 ans

→ Faut-il la traiter ?

- 1) Oui
- 2) Non
- 3) Je ne sais pas

Madame C, 30 ans

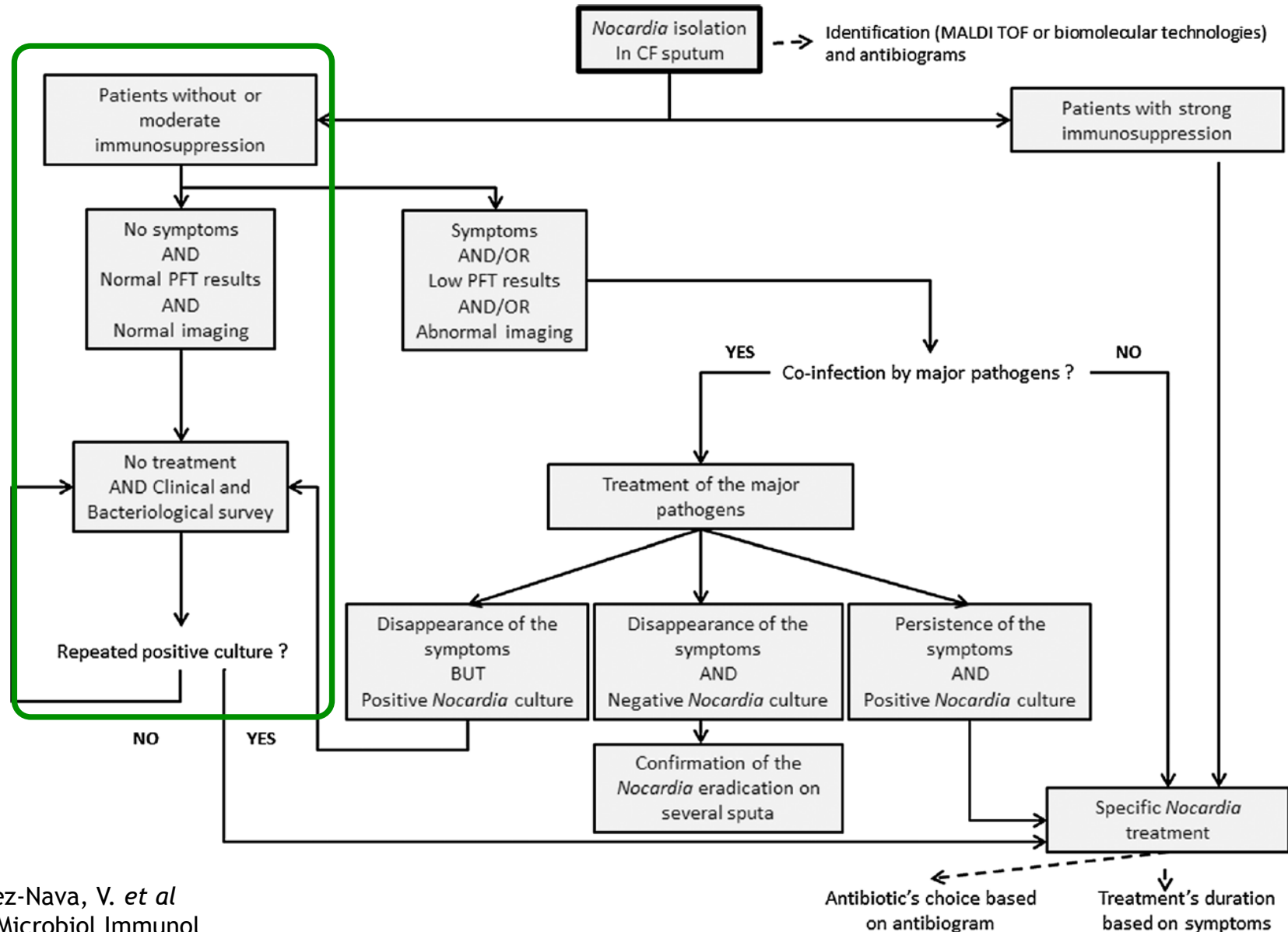
→ Faut-il la traiter ?

- 1) Oui
- 2) Non
- 3) Je ne sais pas

Les colonisations, ça existe ?

- 17 patients DDB colonisés par *Nocardia* spp.
- Absence de signes cliniques ou radiologiques
- Fonction respiratoire avant/après antibiothérapie
- Au moins 2 mois de :
 - Cotrimoxazole
 - doxycycline
 - minocycline
- Pas de bénéfice

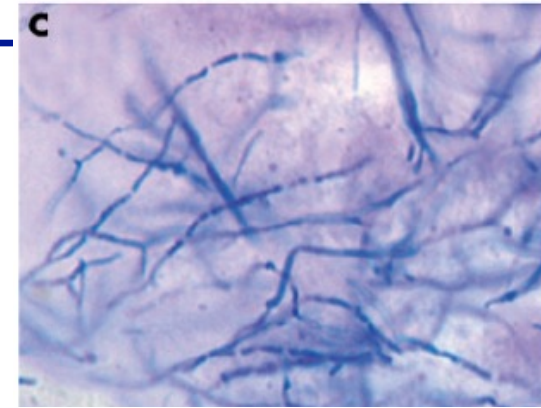
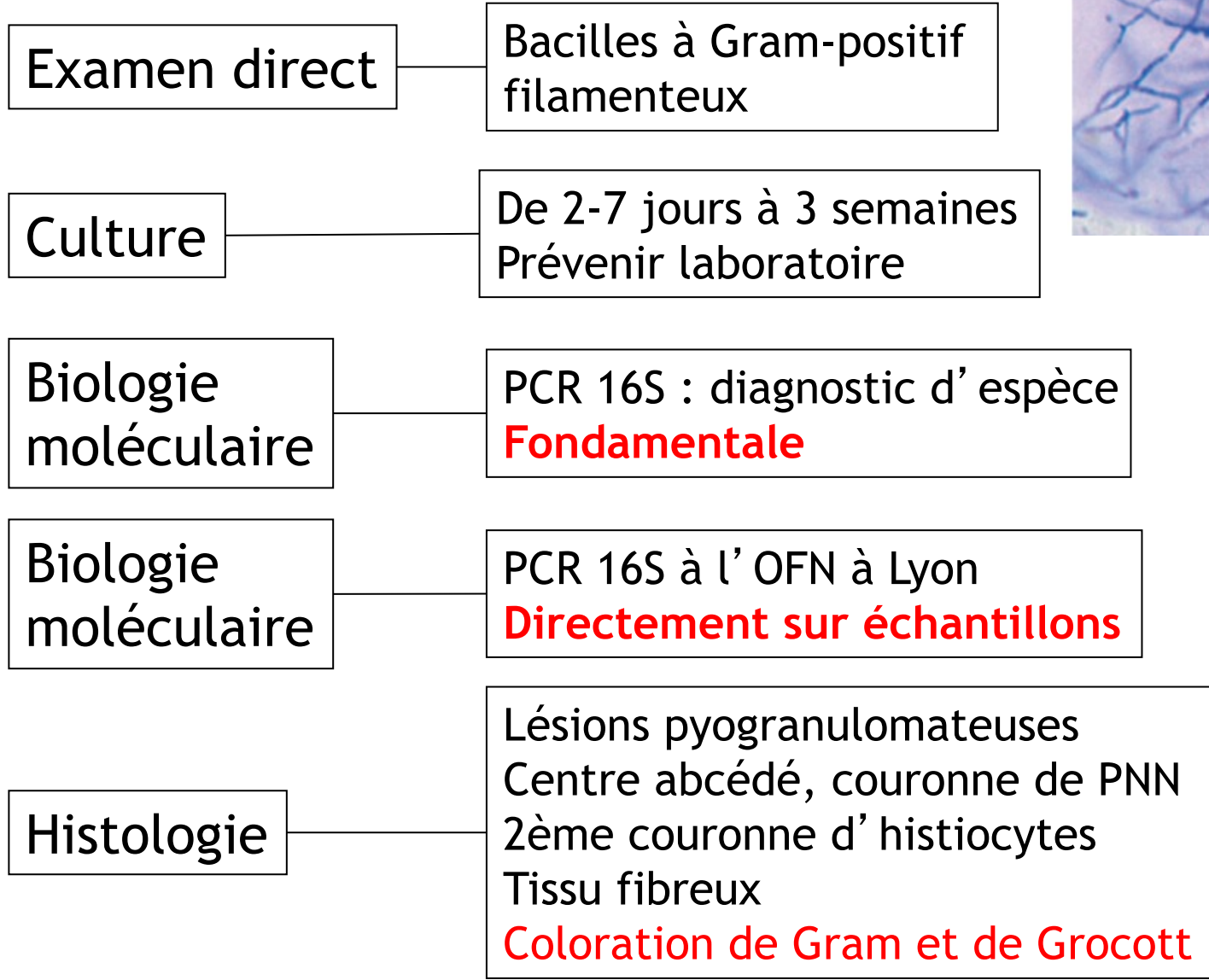
Prise en charge des colonisations



Conclusion

- Pathologie rare, potentiellement grave
- Diagnostics différentiels multiples
- Importance d'évoquer ce diagnostic :
 - Tableau clinique compatible
 - Rechute à l'arrêt d'antibiotiques
 - Terrain
- Bilan microbiologique concerté avec le laboratoire et le préleveur
- Outil moléculaire = fondamental
- Le choix du traitement probabiliste est fondamental
- Traitement prolongé

Diagnostic de nocardiose



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

Tt des nocardioses cutanées primitives

Propositions basées sur des données anciennes, non comparatives

