

## UNIVERSITE DE LIMOGES

### Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

**Les Nocardioses au CHU de Limoges  
Une étude rétrospective d’Août 2002 à Février 2014**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> Octobre 2014

par

**Eve-Marie LE COUSTUMIER**

née le 05 Décembre 1984, à THIONVILLE (57)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur MELLONI Boris.....Président  
M. le Professeur WEINBRECK Pierre ..... Juge  
Mme le Professeur PLOY Marie-Cécile ..... Juge  
Mme le Professeur FAUCHAIS Anne-Laure ..... Juge  
M. le Docteur MARTIN Christian ..... Membre invité  
M. le Docteur DENES Éric..... Membre invité



# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2014

### **Les Nocardioses au CHU de Limoges Une étude rétrospective d’Août 2002 à Février 2014**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D’ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 1<sup>er</sup> Octobre 2014

par

**Eve-Marie LE COUSTUMIER**

née le 05 Décembre 1984, à THIONVILLE (57)

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur MELLONI Boris.....Président  
M. le Professeur WEINBRECK Pierre ..... Juge  
Mme le Professeur PLOY Marie-Cécile ..... Juge  
Mme le Professeur FAUCHAIS Anne-Laure ..... Juge  
M. le Docteur MARTIN Christian ..... Membre invité  
M. le Docteur DENES Éric..... Membre invité

**UNIVERSITE de LIMOGES**  
**FACULTE de MEDECINE**

TITRES des PROFESSEURS et MAITRES de CONFERENCES des UNIVERSITES pour la REDACTION des DEDICACES

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

<b>ABOYANS</b> Victor	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE Responsable de service
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE Responsable de service
<b>AUBRY</b> Karine	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE Responsable de service
<b>BERTIN</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE Responsable de service de RHUMATOLOGIE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier O.R.L. Responsable de service
<b>BONNAUD</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Doyen Honoraire

<b>BORDESSOULE</b> Dominique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service d'HEMATOLOGIE CLINIQUE et THERAPIE CELLULAIRE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOTHERAPIE Responsable de service
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PSYCHIATRIE d'ADULTES Responsable de service
<b>COGNE</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE Responsable de service
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE Responsable de service
<b>DANTOINE</b> Thierry	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT Responsable de service
<b>DARDE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE Responsable de service
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE et SANTE au TRAVAIL Responsable de service
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier UROLOGIE Responsable de service

<b>ESSIG</b> Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEPHROLOGIE Responsable de service
<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE INTERNE Responsable de service
<b>FEUILLARD</b> Jean	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE Responsable de service du Laboratoire d'HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE INFANTILE Responsable de service
<b>FUNALOT</b> Benoît	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>GAINANT</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES Responsable de service
<b>LACROIX</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LASKAR</b> Marc	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE Responsable de service Assesseur
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PEDIATRIE Responsable de service

<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service d'ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE
<b>MAGY</b> Laurent	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE Responsable de service
<b>MATHONNET</b> Muriel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PNEUMOLOGIE Responsable de service
<b>MERLE</b> Louis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>MOHTY</b> Dania	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE Responsable de service
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROCHIRURGIE Responsable de service Assesseur
<b>MOUNAYER</b> Charbel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION Responsable de service
<b>PARAF</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE Responsable de service
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE Responsable de service

<b>PREUX</b> Pierre-Marie	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION Responsable de service du SIME Assesseur
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier OPHTALMOLOGIE Responsable de service
<b>SALLE</b> Jean-Yves	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION Responsable de service
<b>SAUTEREAU</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE Responsable de service
<b>STURTZ</b> Franck	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE Responsable de service
<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier CANCEROLOGIE Responsable de service
<b>VALLAT</b> Jean-Michel	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier NEUROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier ANATOMIE Responsable de service de CHIRURGIE DIGESTIVE et ENDOCRINIENNE Doyen
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier REANIMATION Responsable de service
<b>VINCENT</b> François	Professeur des Universités-Praticien Hospitalier PHYSIOLOGIE



**VIROT** Patrice                                    Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CARDIOLOGIE

**WEINBRECK** Pierre                               Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
MALADIES INFECTIEUSES  
Responsable de service

**YARDIN** Catherine                              Professeur des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE  
Responsable de service

## **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel                                    Professeur des Universités  
MEDECINE GENERALE

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**AJZENBERG** Daniel                               Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie                           Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard                            Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène                                Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND** Karine                                 Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**DURAND-FONTANIER** Sylvaine               Maître de Conférence des Universités-Praticien Hospitalier  
ANATOMIE

**ESCLAIRE** Françoise                           Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien                              Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**LE GUYADER** Alexandre                    Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE

**LIA-BALDINI** Anne-Sophie                   Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

**MARIN** Benoît                                  Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier  
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION

<b>MOUNIER</b> Marcelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
<b>PICARD</b> Nicolas	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TERRO</b> Faraj	Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier BIOLOGIE CELLULAIRE

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

<b>BUISSON</b> Jean-Gabriel	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>DUMOITIER</b> Nathalie	Professeure associée à mi-temps MEDECINE GENERALE
<b>PREVOST</b> Martine	Professeur associé à mi-temps MEDECINE GENERALE

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

<b>MENARD</b> Dominique	Maître de Conférences associé à mi-temps MEDECINE GENERALE
-------------------------	---

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE des UNIVERSITES**

<b>BARRAUD</b> Olivier	Maître de Conférences associé des Universités BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
------------------------	--

### **PROFESSEURS EMERITES**

<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	Professeur des Universités Emérite
<b>VIDAL</b> Elisabeth	Professeur des Universités Emérite

Le 09 septembre 2013

## Remerciements

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur MELLONI Boris

Professeur des Universités de Pneumologie

Pour me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie de m'avoir enseigné les multiples facettes de cette belle spécialité qu'est la pneumologie. Merci pour votre confiance.

A notre maître et juge,

Monsieur le Professeur WEINBRECK Pierre

Professeur des Universités de Maladies Infectieuses et Tropicales

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de m'avoir permis de m'initier à cette discipline passionnante qu'est l'infectiologie. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge,

Madame le Professeur PLOY Marie-Cécile

Professeur des Universités de Bactériologie-Virologie

Pour me faire l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie d'avoir accueilli la clinicienne que je suis dans votre laboratoire et de m'avoir initié à la bactériologie. Merci de m'avoir permis d'approfondir ma formation et mes connaissances.

A notre maître et juge,

Madame le Professeur FAUCHAIS Anne-Laure

Professeur des Universités de Médecine Interne

Pour avoir accepté sans hésiter de juger ma thèse. Je te remercie d'avoir expliqué à la jeune interne de pneumologie que je fus la complexité de la médecine interne. Merci de m'avoir accueillie dans ton service et pour l'apprentissage à tes côtés.

A notre maître et juge

Monsieur le Docteur MARTIN Christian

Praticien Hospitalier

Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène

Pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce projet. Merci de votre aide précieuse pour la constitution de cette série sans quoi ce travail n'aurait pu exister. Merci pour vos conseils et explications à la paillasse comme en travaux pratiques.

A notre maître et juge,

Monsieur le Docteur DENES Éric

Praticien Hospitalier

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Qui est à l'origine de ce projet et qui a dirigé ce travail. Merci pour ton aide précieuse et tes conseils tout au long de la rédaction de ce manuscrit. Merci de la confiance que tu m'as accordée pendant la réalisation de ce travail. Veuille trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

A mes parents,

Maman, pour ton soutien affectif tout au long de ces longues années

Papa, pour avoir aiguisé mon intérêt dès mon plus jeune âge pour les « microbes » et pour m'avoir transmis l'amour de la médecine

A mes grand-parents,

Sabine, ma grand-mère, pour ton affection sans faille

Kasimir, mon grand-père, tu me manqueras énormément en ce jour si particulier

Jacques, vétérinaire issu d'Alfort, tout comme Nocard, toi qui a rencontré le grand Camille Guérin

A Christophe, pour ton soutien sans faille tout au long de ces années d'étude, pour avoir toujours cru en moi, pour ton affection, pour tout ce temps passé entre deux gares, pour ton abnégation

A mes beaux-parents, Annie et Marc, pour leur gentillesse et leur soutien

A mes amis,

Gaël et Charles-Marie pour les sous-colles pendant la préparation de l'ECN et votre soutien,

Sarah et Pierre, pour votre amitié et la solidarité toulousaine à Limoges,

Caroline, Amel, Morgan, et tous mes autres co-internes pour leur soutien et les bons moments passés ensemble.

Aux personnels médicaux et paramédicaux côtoyés tout au long de mes études et de mon internat, pour leur accueil.

## Principales abréviations

<b>ABPA</b>	Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique
<b>ADP</b>	Adénopathie
<b>AGE</b>	Altération de l'état général
<b>ATCC</b>	American Type Culture Collection
<b>BMR</b>	Bactérie Multi Résistante
<b>BPCO</b>	Broncho-pneumopathie Chronique Obstructive
<b>CH</b>	Centre Hospitalier
<b>CHS</b>	Centre Hospitalier Spécialisé
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CMV</b>	Cytomégalovirus
<b>C3G</b>	Céphalosporine de 3 <sup>ème</sup> Génération
<b>DDB</b>	Dilatation de Bronches
<b>ECBC</b>	Examen Cyto-Bactériologique des Crachats
<b>HSV</b>	Herpès Simplex Virus
<b>IRC</b>	Insuffisance Respiratoire Chronique
<b>IRCO</b>	Insuffisance Respiratoire Chronique Obstructive
<b>IV</b>	Intra Veineux
<b>Jx</b>	Jour n <sup>x</sup>
<b>LBA</b>	Lavage Bronchiolo-Alvéolaire
<b>Mx</b>	Mois n <sup>x</sup>
<b>NC</b>	Non Connu
<b>NCTC</b>	National Collection of Type Cultures
<b>OAP</b>	Œdème Aigu Pulmonaire
<b>PNN</b>	Polynucléaires Neutrophiles
<b>PO</b>	Per Os
<b>RT</b>	Radiographie Thoracique
<b>SARM</b>	<i>Staphylococcus aureus</i> Méricilline Résistant
<b>SC</b>	Sous-Cutané
<b>Sd</b>	Syndrome
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>VIH</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine

# Sommaire

Remerciements .....	9
Principales abréviations.....	12
Sommaire.....	13
Introduction .....	14
I. Première partie : Rappels .....	14
I.1 Bactériologie .....	14
I.2 Histoire des Nocardia.....	15
I.3 Pathogénicité .....	16
I.4 Clinique.....	16
I.5 Epidémiologie .....	17
II. Deuxième partie : Etude Clinique.....	19
II.1 Matériel et méthodes.....	19
II.2 Résultats.....	22
II.3 Discussion .....	51
Conclusion .....	65
Références bibliographiques .....	66
Annexes .....	76
Table des annexes .....	76
Table des illustrations.....	77
Table des Tableaux.....	78

## Introduction

De nos jours, les causes d'immunodépression, acquises ou induites par des thérapeutiques, sont légion : Infection par le VIH, chimiothérapies, immunosuppresseurs au cours des greffes ou traitements des maladies auto-immunes, etc. Cette diminution des défenses immunitaires favorise la survenue de maladies et parmi elles bon nombre d'infections. Certaines de ces affections semblent rares, telle la nocardiose (1,2), dont les atteintes parfois multiples et à la symptomatologie variable, peuvent évoquer en premier lieu d'autres pathologies plus fréquentes. La culture souvent longue et fastidieuse de ce germe peut induire un retard diagnostique et thérapeutique préjudiciable. Les données actuelles de la littérature portent sur de petites séries (1,3–5). En France les données d'incidence sont anciennes (6) et probablement sous-estimées. Localement, les données sont inexistantes. Devant la rareté de l'infection à *Nocardia* et le peu de données épidémiologiques au niveau national, nous avons voulu évaluer le nombre de cas ainsi que leur présentation clinique et les facteurs prédisposant chez les patients ayant présenté une Nocardiose prise en charge au CHU de Limoges. Après quelques rappels et généralités sur les nocardioses, nous rapporterons une étude rétrospective réalisée au CHU de Limoges portant sur les cas de nocardioses entre août 2002 et février 2014.

## I. Première partie : Rappels

### I.1 Bactériologie

La Nocardiose est une maladie infectieuse rare. L'infection est due à une bactérie appelée *Nocardia*, retrouvée de façon ubiquitaire au niveau du sol, des plantes, de l'eau et des poussières. Parfois cette bactérie colonise l'oropharynx, le tube digestif et la peau de l'homme et des animaux. Les *Nocardia* sont des bacilles à Gram positif aérobies stricts, filamenteux pléiomorphes, septés, de l'ordre des Actinomycétales. Les *Nocardia* sont



proches des genres *Rhodococcus*, *Gordonia*, *Tsukamurella*, *Dietzia*, *Skermania*, *Mycobacterium* et *Corynebacterium* au sein d'un groupe supra générique d'actinomycètes nocardioformes (7).

## I.2 Histoire des *Nocardia*

Les *Nocardia* ont été isolées pour la première fois en 1888 par Edmond Nocard (1850-1903), professeur de pathologie et de clinique chirurgicales (de 1878 à 1887) de l'Ecole de médecine vétérinaire d'Alfort puis titulaire de la chaire de maladies contagieuses, de police sanitaire et de jurisprudence (1887) [Annexe 1]. Edmond Nocard, également disciple de Louis Pasteur et proche collaborateur d'Emile Roux, mène des recherches dans son laboratoire sur de nombreux pathogènes et isole en 1888 le micro-organisme responsable du farcin du bœuf. Cette maladie se caractérise par une inflammation suppurative des vaisseaux et des ganglions lymphatiques des membres et de leur racine, et se manifeste sous la forme de cordes avec nodules, de tumeurs circonscrites et d'adénopathies (8,9). Un an plus tard en 1889, Trévisan caractérise l'organisme isolé par Nocard et le nomme *Nocardia farcinica* (10) en l'honneur de Nocard. Par la suite l'histoire du genre *Nocardia* est sujette à controverse. En 1954, *Nocardia farcinica* est reconnue comme l'espèce type du genre *Nocardia* et la souche de Trevisan conservée comme « souche type » de *Nocardia farcinica* dans deux collections de cultures nationales, anglaise (NCTC) et américaine (ATCC). Malheureusement, les études phénotypiques ont révélé qu'une des deux souches était en fait une souche de *Mycobacterium*, tandis que l'autre était effectivement caractérisée comme souche de *Nocardia* (souche ATCC n°3318) (11). En 1962, Gordon et Mihm réalisent une étude taxonomique comparant les caractéristiques phénotypiques de 44 souches de *Nocardia asteroides* et 2 souches de *Nocardia farcinica* dont la souche ATCC n°3318 et ne trouvent pas de différence entre les souches de ces deux espèces (12). Ils proposent alors de grouper toutes ces espèces sous le nom de *Nocardia asteroides*. Ce n'est que

récemment que les progrès de la biologie moléculaire ont permis de ré-identifier ces deux espèces comme réellement distinctes. Par la suite et encore récemment de nouvelles espèces de *Nocardia* ont été découvertes, notamment grâce à l'étude des souches par biologie moléculaire.

### **I.3 Pathogénicité**

Il existe environ une cinquantaine d'espèces de *Nocardia* connues, dont certaines semblent émerger comme anthropopathogène, telle *Nocardia crassostreae* (13). Parmi ces espèces environ 22 d'entre elles sont reconnues comme pathogènes. Ce sont des agents infectieux principalement opportunistes, atteignant le plus souvent des patients immunodéprimés. Cependant, ils sont parfois responsables d'infection chez des patients immunocompétents. La contamination se produit généralement par inhalation de poussières (11), mais peut également être imputable à un traumatisme cutané ou oculaire.

### **I.4 Clinique**

Les manifestations cliniques de Nocardiose se présentent sous la forme d'infections pulmonaires, cérébrales, extra pulmonaires (hors système nerveux central et tissu cutané), unique ou disséminée. Au niveau pulmonaire, les atteintes cliniques sont variées, sous forme de pneumopathie ou d'infiltrat, de nodule, excavé ou non, jusqu'à l'empyème (11). Au plan neurologique, l'infection se manifeste le plus souvent sous la forme d'abcès cérébraux, uniques ou multiples. De rares cas de méningites à *Nocardia* sont décrits (14). Il existe également des atteintes cutanées comme par exemple des abcès, des lymphangites ou des mycétomes, ainsi que des atteintes oculaires qui peuvent être variées : kératite, sclérite, conjonctivite, dacryocystite, cellulite orbitaire ou encore endophtalmie qui est l'atteinte la plus

grave (15). Les autres localisations extra-pulmonaires sont très rares. La forme clinique de Nocardiose est le plus souvent corrélée au statut d'immunocompétence. Les nocardioses surviennent préférentiellement chez des patients présentant un déficit de l'immunité à médiation cellulaire (2). Ainsi les patients immunodéprimés présentent principalement des atteintes pulmonaires, cérébrales ou disséminées consécutives à une inhalation de *Nocardia*. Tous les organes peuvent être atteints suite à l'essaimage hématogène. Les germes les plus fréquemment impliqués dans ce contexte sont *N. asteroides*, *N. farcinica* et *N. nova*, regroupés sous le terme générique de « complexe *N. asteroides* ». En revanche les atteintes cutanées ou oculaires sont plutôt l'apanage des patients immunocompétents suite à un traumatisme et une inoculation directe. Les espèces majoritairement impliquées sont alors *N. brasiliensis* et *N. abscessus*. Les facteurs prédisposant à une Nocardiose sont principalement représentés par les traitements immunodépresseurs, en particulier par les corticostéroïdes, les affections néoplasiques, les transplantations d'organes, les maladies broncho-pulmonaires chroniques, les maladies auto-immunes et l'infection par le VIH. Cependant il existe une importante proportion de cas (jusqu'à 30% (11,16)) pour lesquels on ne retrouve aucun facteur de risque. L'atteinte est alors localisée et survient dans un contexte post traumatique.

## **I.5 Épidémiologie**

L'incidence des Nocardioses reste difficile à évaluer. Aux Etats-Unis elle serait de l'ordre de 0,55/100.000 habitants (17). En France, l'incidence est mal connue. L'Observatoire Français des Nocardioses, basé à Lyon, estimait dans une étude en 1992 qu'environ 150 à 250 cas étaient diagnostiqués chaque année (6). Cette incidence est probablement sous-estimée en raison d'un « index de suspicion » faible. En effet, les cas de *Nocardia* pourraient être sous diagnostiqués du fait d'une confusion avec d'autres affections ou de pathologies intercurrentes interférant avec le diagnostic. Cependant, il semble qu'il existe une

augmentation de cette incidence. En effet, l'Observatoire Français des Nocardioses recense au cours des 10 dernières années une augmentation de 50% des cas répertoriés (18). Cet accroissement pourrait s'expliquer par une amélioration des techniques de diagnostic ainsi que par le nombre grandissant de patients atteints d'immunodépression ou recevant des thérapeutiques immunosuppressives mais également par la sensibilisation des laboratoires de biologie médicale à l'envoi des souches à l'Observatoire Français des *Nocardia* afin de bénéficier de son expertise.

## **II. Deuxième partie : Etude Clinique**

### **II.1 Matériel et méthodes**

#### **II.1.1 Caractéristiques de l'étude**

Pour ce travail, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive monocentrique afin d'évaluer les caractéristiques des cas de nocardioses survenues dans notre établissement.

#### **II.1.2 Population étudiée**

Pour retrouver les patients ayant présentés ce type d'infection, nous sommes passés par le laboratoire de bactériologie du CHU de Limoges en interrogeant les bases de données sur les 12 dernières années. La liste des patients a été obtenue par screening des prélèvements positifs à *Nocardia* sur le logiciel Bactério (société Infopartner), en utilisation au laboratoire de bactériologie du CHU du 12 janvier 2002 au 26 novembre 2012 puis par screening du logiciel GLIMS (société MIPS) en place depuis le 26 novembre 2012. Pour certains autres patients, qui n'avaient pas eu de prélèvements au CHU, la mémoire collective a permis de retrouver les noms (une patiente vue en consultation externe).

##### **II.1.2.1 Critères d'inclusion**

Nous avons inclus tous les patients dont au moins un prélèvement s'est avéré positif pour la recherche de *Nocardia* entre août 2002 et février 2014 au laboratoire de bactériologie du CHU de Limoges ainsi que la patiente retrouvée au moyen de la mémoire collective.

### **II.1.2.2 Critères d'exclusion**

Etaient exclus les patients pour lesquels il n'y avait pas eu de suivi au CHU de Limoges (souches envoyées pour identification) ou pour qui les données principales n'étaient pas retrouvées

### **II.1.3 Recueil de données**

Pour l'ensemble de ces dossiers nous avons préétablis une liste de données à recueillir [Annexe 2]. Ces données comprenaient :

- des informations intéressant le patient :
  - nom
  - prénom
  - sexe
  - date de naissance
  - numéro de dossier archivé ou IPP pour les dossiers informatiques
- la recherche d'un terrain prédisposant :
  - corticothérapie et sa voie d'administration,
  - présence d'une tumeur avec sa localisation primitive, le stade TNM, le type de traitement anti-tumoral au moment du diagnostic de nocardiose ou le précédant
  - la présence d'une infection à VIH avec date du diagnostic, nombre de CD4/mm<sup>3</sup> et pourcentage de CD4/CD8, charge virale en log ainsi qu'un éventuel traitement anti rétroviral en cours au moment du diagnostic de nocardiose
  - la présence d'un diabète

- la présence d'une greffe avec la date de sa réalisation et le traitement immunosuppresseur concomitant
- la présence d'une pathologie pulmonaire chronique sous-jacente.

Les données collectées concernaient également :

- les données cliniques de l'infection à *Nocardia* :
  - localisation
  - forme aiguë (définie par une symptomatologie d'installation rapide sur quelques jours), subaiguë (installation de la symptomatologie sur une à plusieurs semaines) ou chronique (évolution sur plus de 6 mois)
  - présentation clinique
  - présentation radiologique
  - le mode de diagnostic
  - le type de prélèvement ayant permis la mise en évidence de la bactérie.

Concernant la *Nocardia* et son traitement, les informations ciblaient :

- l'espèce de *Nocardia* isolée
- le(s) traitement(s) antibiotique(s) reçu(s) et ses modalités d'administration ainsi que sa durée
- un éventuel traitement complémentaire chirurgical
- les effets secondaires du traitement
- l'évolution de la nocardiose sous traitement
- les éventuels diagnostics différentiels envisagés.

Les modalités de collecte de ces informations dans les dossiers des patients ont consisté soit en une recherche effectuée dans le dossier médical papier du CHU des services où le

diagnostic avait été réalisé, soit par une recherche sur le dossier informatique du patient via le logiciel de synthèse médicale M-CrossWay (société McKesson), utilisé au CHU de Limoges. Toutes ces données, lorsqu'elles étaient disponibles, ont été collectées sur la feuille de recueil de données préétablie.

Ces caractéristiques ont ensuite été répertoriées afin de comparer notre série aux cas de la littérature.

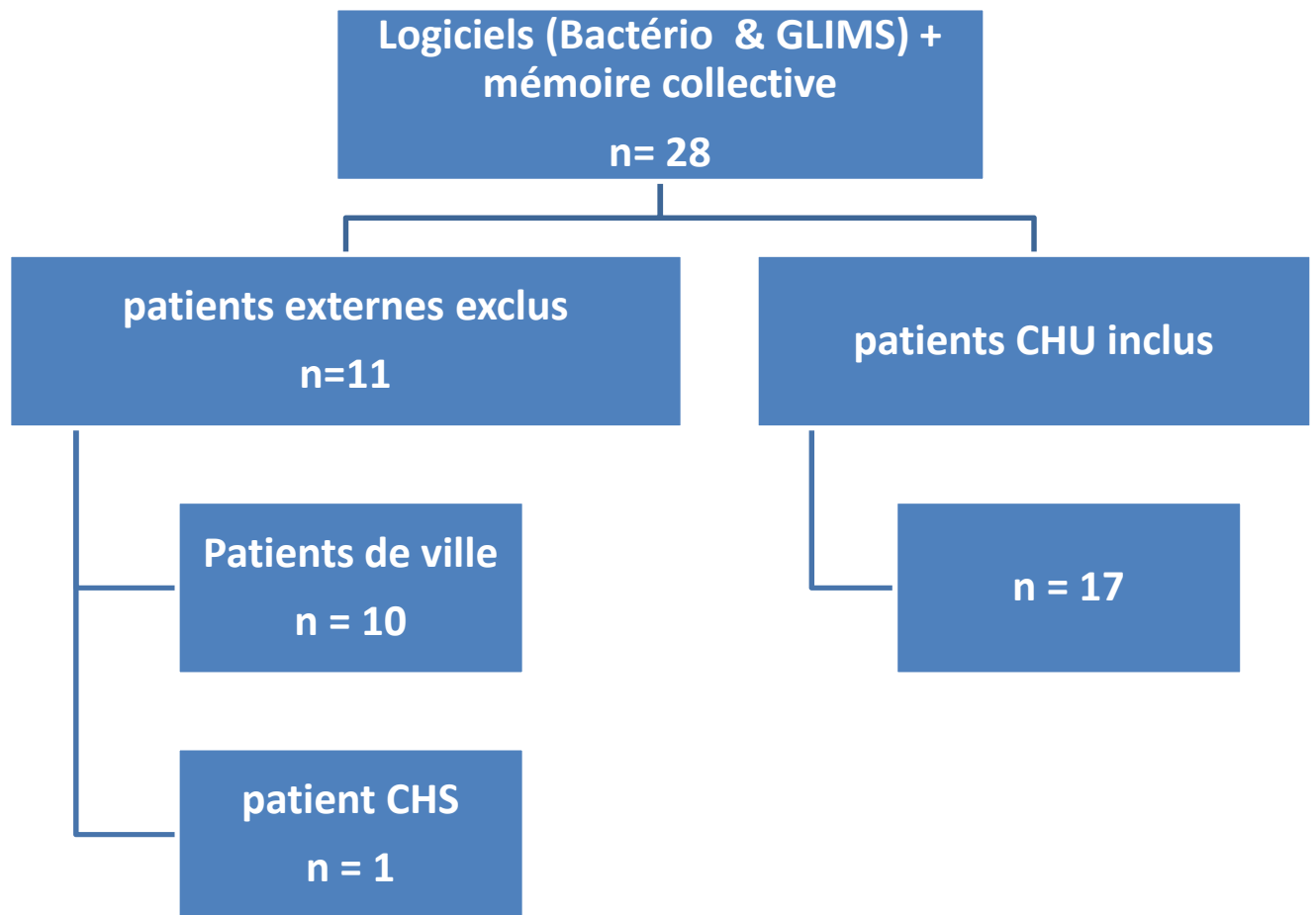
## **II.2 Résultats**

### **II.2.1 Caractéristiques de la population étudiée**

La recherche des données dans les logiciels de bactériologie (Bactério et Glims) a permis de retrouver 28 patients dont les prélèvements s'étaient avérés positifs à *Nocardia*. Sur ces 28 patients, 17 patients avaient bénéficié d'une prise en charge au CHU de Limoges, une patiente était hospitalisée au CHS Esquirol de Limoges et 10 prélèvements provenaient d'un laboratoire de ville, sans que le patient n'ait été suivi au CHU (souche envoyée d'un laboratoire de ville pour une identification ou la réalisation d'un antibiogramme devant ce germe difficile). Les 10 patients provenant de la médecine de ville ainsi que la patiente provenant du CHS Esquirol ont été exclus de l'étude, devant l'absence de données cliniques accessibles (Figure 1).



**Figure 1: Population étudiée**

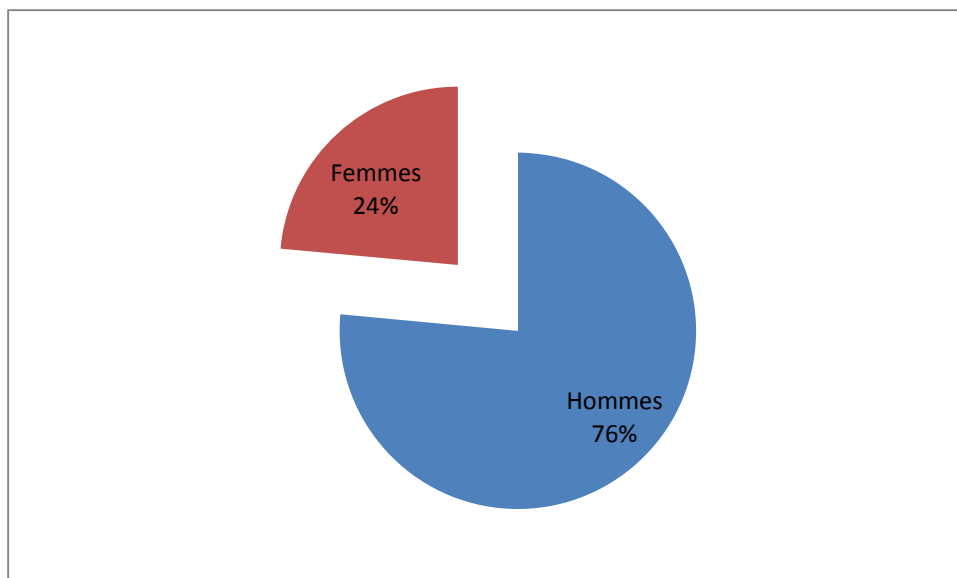


## **II.2.2 Description de la population**

### **II.2.2.1 Caractéristiques générales**

Parmi les 17 patients étudiés, 13 étaient des hommes (76,5%) et 4 étaient des femmes (23,5%). Le sexe ratio était de 3,25 (Figure 2).

L'âge moyen au moment du diagnostic était de 57 ans avec des extrêmes allant de 25 à 85 ans.



**Figure 2 : Répartition par sexe**

### **II.2.2.2 Facteurs de risques observés**

Tous les facteurs de risque retrouvés sont résumés dans le tableau 1 ci-après.

#### **II.2.2.2.1 Corticothérapie**

En étudiant les facteurs de risque susceptibles de favoriser une nocardiose chez nos patients, il ressortait que 8 patients (soit 47,06%) recevaient une corticothérapie au long cours au moment du diagnostic : inhalée pour 4 d'entre eux et systémique pour 4 d'entre eux (dont 2 patientes dans un contexte d'immunosuppression post-greffe). Un neuvième patient recevait des cures régulières de corticothérapie systémique intermittente. Un dixième patient avait bénéficié d'un corticostéroïde inhalé au long cours interrompu un mois avant le diagnostic.

#### **II.2.2.2.2 Présence d'une pathologie tumorale**

Parmi la population étudiée, on retrouve 2 patients ayant une tumeur (11,75%). Pour l'un d'eux, il s'agit d'un cancer bronchique à petites cellules qui a reçu une chimiothérapie de

type carboplatine-gemcitabine (3 cures). L'autre patiente est porteuse d'une tumeur médiastinale, dont la nature histologique n'a pu être précisée.

#### **II.2.2.2.3 Infection par le VIH**

Au sein des patients, on retrouve 2 sujets atteints par le VIH soit 11,75%. Le premier patient était séropositif depuis 11ans au moment du diagnostic de nocardiose, avec une immunité effondrée : 3 lymphocytes T CD4/mm<sup>3</sup> (normale supérieure à 500/mm<sup>3</sup>) et rapport CD4/CD8 à 0,05 (normale supérieure à 1). Sa charge virale au moment du diagnostic était de 6,41log malgré un traitement par Videx® + Viramune® + Norvir® + Agenerase®. Pour le deuxième patient, la séropositivité a été diagnostiquée au stade SIDA (miliaire tuberculeuse) un mois avant la nocardiose. Le taux de lymphocytes T CD4 était de 13/mm<sup>3</sup> et le rapport CD4/CD8 à 0,06. Un traitement par Kaletra® + Combivir® a été débuté entre la réalisation des prélèvements et l'obtention de résultats positifs pour ceux-ci.

#### **II.2.2.2.4 Lymphopénie**

Un des patients présentait une lymphopénie inexpliquée, constante et chronique. Le taux de lymphocytes T CD4 était à 557/mm<sup>3</sup> et la lymphopénie prédominait sur les lymphocytes T CD8 avec un taux à 259/mm<sup>3</sup>. Le rapport CD4/CD8 était à 2,2. Le patient présentait également un déficit en lymphocytes B CD27 mémoires (taux à 10% pour une normale à 30%).

#### **II.2.2.2.5 Diabète**

Un des patients était porteur, en plus d'une infection par le VIH, d'un diabète insulino-dépendant diagnostiqué 5 mois avant l'infection à *Nocardia*.

#### **II.2.2.2.6 Présence d'une greffe**

Deux patientes avaient bénéficié d'une greffe et étaient sous traitement immunosuppresseur. Dans les 2 cas il s'agissait d'une greffe rénale. La patiente n°9 était greffée depuis 7 mois au

moment du diagnostic de nocardiose et son traitement comprenait Prograf® 10mg/jour + Cortancyl® 30mg/jour + Cellcept® 1000mg/jour. La patiente n°15 était greffée depuis 11,5 mois et l'immunosuppression était induite par Prograf® 10mg/jour + Cortancyl® 7,5mg/jour + Imurel® 75mg/jour.

**Tableau 1 : Facteurs de risque**

	Nom	Voie	Dose	primitif	traitement	date diagnostic VIH	CD4/mm3	CD4/CD8	Charge Virale (log)	traitement	organe	date	traitement immuno suppresseur
1	NC			NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC		
2	0			0	0	mai-92	3	0,05	6,41	videx®+ viramune®+ norvir®+ agenerase®	insulino- dépendant	0	
3	Cortancyl®	PO	30mg/j	0	0	0					0	0	
4	Seretide®	Inhalée	NC	0	0	0					0	0	
5	0			0	0	0					0	0	
6	Pulmicort®	Inhalée	NC	0	0	0					0	0	
7	0			0	0	18/03/2003	13	0,06	5,49	rien puis kaletra®+ combivir® débuté avant résultats +	0	0	
8	0			0	0	0					0	0	
11	Séretide®	Inhalée	500µgx2/j	0	0	0	557			lymphopénie CD8: 259/mm3 inexpliquée+ déficit lymphocytes B CD27 mémoire (10%, N=30%)	0	0	
12	Séretide® inhalé stoppé 1mois avant			0	0	0					0	0	
13	0			tumeur médiastinale non étiquetée	0	0					0	0	
14	Cortancyl®	PO	45mg/j	0	0	0					0	0	
15	Cortancyl®	PO	7,5mg/j	0	0	0					0 rénale	06/01/2012	Prograf® 5mgx2/j Cortancyl® 7,5 mg/j Imurel® 75mg/j
16	Symbicort®	Inhalée	400µgx 2/j	0	0	0					0	0	
17	0			0	0	0					0	0	

### II.2.2.3 Pathologies pulmonaires sous-jacentes

Parmi les patients atteints de nocardiose, quelle que soit la localisation primitive, nous avons recherché une pathologie pulmonaire préexistante favorisant la survenue de l'infection. Pour

un patient cette donnée n'était pas connue. Pour 5 patients (29,41%), il n'existait aucune maladie pulmonaire. En revanche pour 11 autres patients (64,70%), au moins une affection pulmonaire chronique était présente. Ces différentes atteintes sont rapportées dans le tableau 2 ci-dessous.

**Tableau 2 : Pathologies pulmonaires sous-jacentes**

Patients	Pathologie pulmonaire
Numéro	
1	NC
2	0
3	BPCO+ emphysème+ DDB
4	IRCO sur BPCO
5	DDB+séquelles fibreuses+ pachypleurite sur séquelles tuberculeuses pulmonaires
6	IRC mixte/emphysème+BPCO, 9 pneumothorax + 1hémothorax/traumatisme, ATCD Tuberculose puis infection pulmonaire à <i>M.avium</i>
7	Tuberculose pulmonaire(miliaire) diagnostiquée 1mois avant
8	BPCO
9	0
10	BPCO+ emphysème centrolobulaire
11	asthme allergique + DDB + pneumoconiose professionnelle
12	BPCO+ trachéobroncho malacie sévère
13	DDB sur séquelles coqueluche
14	0
15	0
16	asthme
17	0

## II.2.3 Types de prélèvements

La nature des prélèvements réalisés dépendait de la symptomatologie du patient. La liste de ces prélèvements est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Concernant les patients dont le prélèvement avait été réalisé en ville et le patient du CHS Esquirol la nature du prélèvement n'était pas connue.

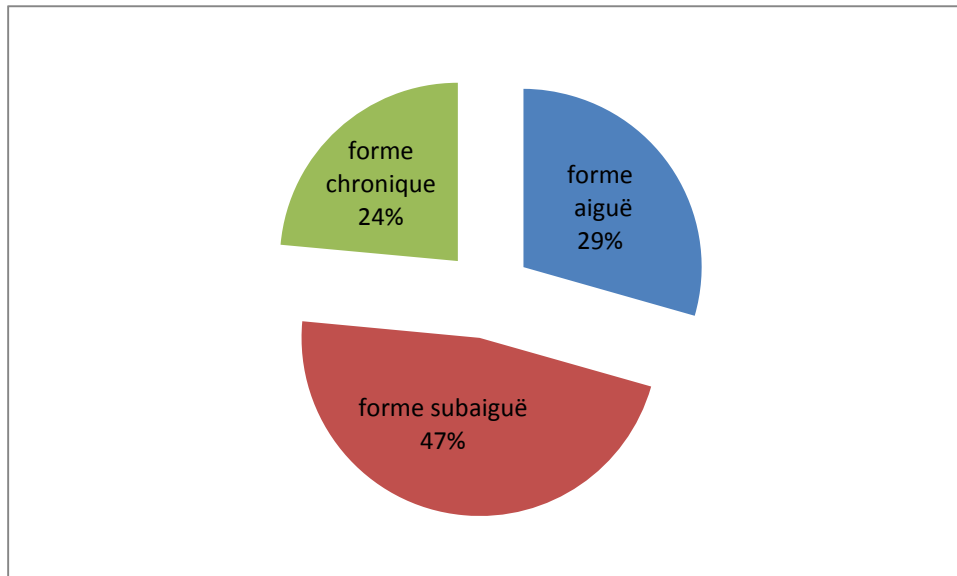
**Tableau 3 : Nature et positivité des prélèvements**

Patients Numéro	Prélèvement localisation 1	Nombre réalisé	Nombre prélèvement positif	Prélèvement localisation 2	Nombre réalisé	Nombre prélèvement positif
1	biopsie cornée	3	2			
2	collection cutanée	minimum 3 mais NC	1			
3	biopsie cérébrale	1	1			
4	collection cutanée	1	1	gaine fléchisseur main	1	1
5	LBA	2	2			
6	LBA	1	1			
7	hémoculture	3	1	Biopsie ganglionnaire cervicale	1	1
8	biopsie cérébrale	1	1	Aspiration bronchique	1	0
9	LBA	1	1			
10	aspiration distale non protégée	1	1			
11	Expectoration	3	1			
12	aspiration distale non protégée	1	1			
13	aspiration distale non protégée	2	1			
14	biopsie chirurgicale de la collection précardiaque	1	1	Biopsie muscle pectoral	1	0
15	Ponction-biopsie pulmonaire scannoguidée	1	1			
16	LBA	1	1			
17	biopsie cérébrale	1	1	Aspiration bronchique	1	0

## II.2.4 Formes clinico-radiologiques

### II.2.4.1 Evolutivité de l'infection

Parmi la population étudiée, 5 patients avaient une forme clinique d'évolution aiguë (soit 29,41%), 8 patients avaient une forme subaiguë (soit 47,06%) et 4 patients avaient une forme chronique (soit 23,53%).



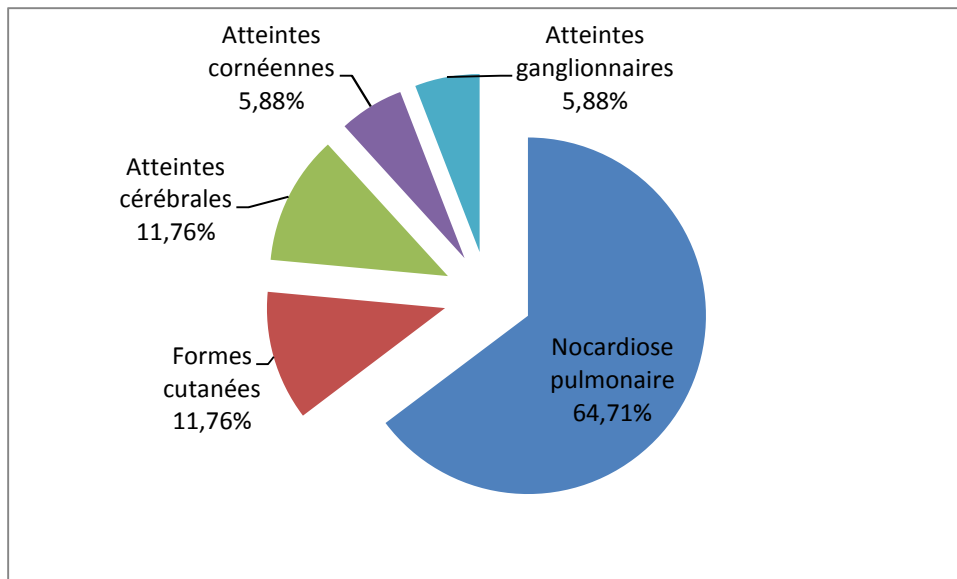
**Figure 3 : Répartition de formes cliniques**

### II.2.4.2 Localisations cliniques

Dans notre population ont été diagnostiquées en localisation primitive :

- 11 nocardioses pulmonaires (64,71%)
- 2 formes cutanées (11,76%)
- 2 atteintes cérébrales (11,76%)
- 1 atteinte cornéenne (5,88%)
- 1 ganglionnaire (5,88%)





**Figure 4 : Différentes localisations**

Au sein des 17 patients, 4 d'entre eux avaient une localisation secondaire confirmée et 2 patients étaient suspects de localisation secondaire sans confirmation microbiologique. Parmi les 4 patients avec une localisation secondaire confirmée, un patient (patient n°3) avait une atteinte cérébrale confirmée par biopsie dans les suites d'une atteinte pulmonaire primitive probable (clinique et imagerie pulmonaires compatibles précédant de plusieurs mois la symptomatologie neurologique) mais non prouvée (refus de fibroscopie bronchique). Un autre patient (patient n°4) avait une atteinte de la gaine des fléchisseurs des doigts par contiguïté d'une atteinte cutanée évolutive. Le patient n°5 avait une bactériémie à *Nocardia* dans les suites d'une atteinte primitive ganglionnaire cervicale prouvée par biopsie. Enfin le patient n°14 avait un envahissement du muscle petit pectoral gauche par contiguïté d'une atteinte primitive correspondant à un abcès pulmonaire pré-cardiaque. Deux autres patients (patient n°8 et n°17) étaient suspects d'une localisation secondaire pulmonaire. Chez ces deux patients, la tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne réalisée dans le bilan d'extension de lésions cérébrales mettait en évidence une lésion parenchymateuse pulmonaire spiculée compatible. Dans les deux cas, la fibroscopie bronchique n'a pu retrouver la lésion et l'analyse bactériologique s'est avérée infructueuse. Les différentes localisations cliniques de notre population sont résumées dans le tableau 4 ci-après.

**Tableau 4 : Localisations de l'infection**

<b>Numéro</b>	<b>Primaire</b>	<b>Secondaire</b>
1	cornée	0
2	cutanée	0
3	pulmonaire	cérébrale
4	cutanée	phlegmon gaine flechisseur
5	pulmonaire	0
6	pulmonaire	0
7	ganglionnaire	hématogène
8	cérébrale	pulmonaire?
9	pulmonaire	0
10	pulmonaire	0
11	pulmonaire	0
12	pulmonaire (bronchique)	0
13	pulmonaire	0
14	pulmonaire	envahissement muscle petit pectoral G par continuité
15	pulmonaire	0
16	pulmonaire	0
17	cérébrale	pulmonaire?

### II.2.4.3 Présentation clinico-radiologique

Les différents aspects cliniques et radiologiques ayant conduit à la réalisation des prélèvements revenus positifs à *Nocardia* sont résumés dans le tableau 5 ci-après.

**Tableau 5 : Présentations clinico-radiologiques** (en page suivante)

Patient	Forme	Présentation Clinique	Présentation Radio	
			localisation 1	localisation 2
1	subaigue	ulcère cornéen suite à traumatisme (gravier dans l'œil)+Baisse acuité visuelle	0	0
2	subaigue	lésion inflammatoire index droit fistulisée+matériel caséux	0	0
3	subaigue	Pneumopathie alvéolo-interstitielle+nodule apical droit puis apparition à 3mois d'1 Sd confusionnel et manque du mot	Sd interstitiel pulmonaire bilatéral sévère+foyer alvéolaire (RT+TDM thoracique)	3 abcès annulaires cérébraux pariéto-postérolatéraux gauche (TDM cérébral)
4	subaigue	Abcès main G traité au Maroc 1mois avant,persistant, hospitalisation pour détresse respiratoire	0	0
5	chronique	Toux sèche+Sd inflammatoire sans fièvre+lésions spiculées pulmonaires sans AEG depuis plusieurs mois	Sd réticulonodulaire poumon droit+ nodules pulmonaires multiples spiculés non excavés supra centimétriques+ ADP hilaires droites (TDM thoracique)	0
6	chronique?	acutisation AEG+tableau de pneumopathie droite+détresse respiratoire avec coma hypercapnique et antigenurie pneumocoque positive	opacités pulmonaires lobaires supérieure et inférieure droites mal systématisées sur séquelles fibrorétractiles de tuberculose (RT)	0
7	subaigue	ADP cervicales douloureuses→ mise en évidence d'une tuberculose ganglionnaire + miliaire pulmonaire, récurrence ADP cervicales jugulocarotidiennes de 7cm à M1 de traitement anti tuberculeux+fièvre	ADP cervicales+coulée médiastinale ganglionnaire( TDM cervicothoracique)	pas de localisation radiologique secondaire ( hémoculture positive)
8	aigue	céphalées fébriles+instabilité à la marche depuis 1 mois, méningite à PNN	4 nodules lobe frontal+pariétal gauche+temporal droit +hémisphère cerebelleux droit+oedème périlésionnel (TDM cérébral)	condensation spiculée pulmonaire lobaire inférieure gauche (TDM thoracique)
9	aigue	Pneumopathie fébrile d'évolution initialement favorable sous levofloxacine puis réapparition fièvre+toux à 3semaines avec AEG, perte de connaissance,auscultation pulmonaire normale	Foyer de condensation pulmonaire lobaire supérieur droit+ ADP de 17mm de la loge de Baretty (TDM thoracique)	0 (TDM cérébral normal)
10	aigue	découverte d'un carcinome bronchique à petites cellules dans un contexte de dysphonie+ ADP cervicale gauche concomitante+ fièvre à 40°	opacité pulmonaire abcédée lobaire supérieure gauche spiculée+Sd de masse hilare gauche (TDM thoracique)	
11	subaigue	toux sèche depuis plusieurs mois(pneumoconiose) avec exacerbation récente+frissons et malaises, expectorations purulentes,crépitations pulmonaires bibasaux à l'auscultation, consultation dans le cadre d'1 expertise pour pneumoconiose professionnelle (plâtrier)	infiltrat pulmonaire de la lingua+miliaire micronodulaire+ condensation parenchymateuse des 2pyramides basales (TDM thoracique)	0
12	chronique	consultation pour 2ème avis pneumologique sur BPCO avec expectorations importantes depuis plusieurs mois, sécrétions collantes purulentes abondantes bilatérales+trachéobronchomalacie sévère à la fibroscopie	TDM thoracique normal	0
13	subaigue	exacerbation de DDB puis à M1 pneumopathie basale droite avec polypnée, ronchi, toux grasse,avec mise en évidence initiale d'une <i>Serratia marcescens</i> sur l'aspiration bronchique	opacité parenchymateuse pulmonaire lobaire inférieure droite (RT)	0
14	subaigue	découverte d'1masse précardiaque hétérogène dans un contexte de douleur thoracique depuis quelques jours chez un patient sous corticothérapie systémique depuis 5mois pour polymyosite: suspicion d'hématome puis à 3 mois apparition d'1 masse palpable intercostale gauche	collection précardiaque 66mmx28mm+condensation parenchymateuse lobaire inférieure gauche (TDM thoracique)prise de contraste périphérique de la collection (IRM thoracique)	contrôle à 3mois:envahissement muscle petit pectoral gauche+augmentation de volume de la collection précardiaque (TDM thoracique), hypermétabolisme de la lésion du muscle petit pectoral gauche avec coulée hypermétabolique jusqu'à la masse précardiaque (TEP scanner)
15	aigue	apparition brutale de pics fébriles vespéraux+toux sèche quinteuse émetisante+douleur thoracique au niveau scapulaire droit avec auscultation pulmonaire normale	Sd masse apical droit 6,1x3,2x7,1cm descendant jusqu'au hile droit+ infiltration médiastin supérieur+nodules solides et verre dépoli des 2 champs+ ADP de la loge de Baretty (TDM thoracique)	0
16	chronique	douleurs interscapulaires avec irradiation brachiale depuis 6mois puis apparition à M2 d'une pneumopathie postérosupérieure droite avec aggravation de l'asthme et persistance des douleurs interscapulaires latéralisées à droite	Sd alvéolo-interstitiel pulmonaire lobaire supérieur droit postérieur (TDM thoracique)	0
17	aigue	apparition de céphalées diffuses inhabituelles pendant 5 jours puis apparition de troubles de la coordination suivis d'une crise convulsive généralisée puis douleur thoracique	2 lésions pariéto-occipitales droites+1 lésion de la fosse temporale gauche (TDM cérébral)	condensation basale gauche (RT) apparue après douleur thoracique ( TDM thoraco-abdomino-pelvien initialement normal)

## II.2.5 Résultats bactériologiques

### II.2.5.1 Délais entre prélèvements et résultats

Le délai de rendu du résultat positif de *Nocardia* avait pour minima 5 jours et pour maxima 95 jours. Le délai médian de rendu s'élevait à 35 jours et le délai moyen à 42 jours. Les délais sont exposés dans le tableau 6 suivant.

**Tableau 6 : Délai de rendu des résultats positifs**

Patients numéro	Prélèvement		
	Date 1er prélèvement positif	validation biologique du résultat	délai rendu du résultat (jours)
1	20/03/2003	24/04/2003	35
2	31/03/2003	30/04/2003	30
3	25/07/2008	08/08/2008	14
4	09/01/2011	11/03/2011	61
5	13/11/2008	23/01/2009	71
6	11/04/2003	13/06/2003	63
7	21/04/2003	27/06/2003	67
8	10/03/2011	01/04/2011	22
9	29/04/2010	11/05/2010	12
10	25/03/2003	03/06/2003	70
11	31/08/2012	05/10/2012	35
12	19/07/2013	22/10/2013	95
13	03/01/2013	11/02/2013	39
14	14/12/2012	28/12/2012	14
15	28/12/2012	02/01/2013	5
16	09/2006	11/2006	60
17	26/08/2002	20/09/2002	25

### II.2.5.2 Espèces identifiées

Au sein des divers prélèvements positifs de notre population, 3 échantillons (17,64%) ont mis en évidence le genre *Nocardia spp*, sans toutefois que l'espèce n'ait pu être précisée. Parmi

les autres prélèvements, 8 espèces différentes ont été identifiées sur 13 prélèvements différents (76,47%): 1 cas de *Nocardia asteroides*, 3 cas de *Nocardia nova*, 3 cas de *Nocardia farcinica*, 1 cas de *Nocardia pneumoniae*, 1 cas de *Nocardia cyriacigeorgica*, 1 cas de *Nocardia abscessus*, 2 cas de *Nocardia veterana* et 1 cas de *Nocardia arthritidis*. Enfin un dernier prélèvement a conclu à la présence d'un *Actinomycetale* nocardioforme, proche de *Nocardia* : *Nocardiosis dassonvillei* (19). Le tableau 7 résume les prélèvements et les espèces identifiées.

**Tableau 7 : Espèces identifiées**

Patients Numéro	Prélèvement	Espèce
1	biopsie cornée	<i>N.asteroides</i>
2	collection cutanée	<i>N.nova</i>
3	biopsie cérébrale	<i>N.farcinica</i>
4	collection cutanée+ gaine flechisseur	<i>N.pneumoniae</i>
5	LBA	<i>N.cyriacigeorgica</i>
6	LBA	<i>N.farcinica</i>
7	1hémoculture et 1biopsie ganglionnaire cervicale	<i>N.farcinica</i>
8	biopsie cérébrale	<i>N.abscessus</i>
9	LBA	<i>N.veterana</i>
10	aspiration distale non protégée	<i>Nocardiosis dassonvillei</i>
11	Expectoration	<i>N.arthritidis</i>
12	aspiration distale non protégée	<i>Nocardia spp</i>
13	aspiration distale non protégée	<i>N.nova</i>
14	biopsie chirurgicale de la collection précardiaque	<i>Nocardia spp</i>
15	Ponction-biopsie pulmonaire scannoguidée	<i>N.veterana</i>
16	LBA	<i>N.nova</i>
17	biopsie cérébrale	<i>Nocardia spp</i>

## **II.2.6 Traitements reçus**

### **II.2.6.1 Antibiothérapie**

#### **II.2.6.1.1 Absence d'antibiothérapie anti-*Nocardia***

Au sein de la population étudiée, 4 patients sur 17 (soit 23,52% des individus) n'ont pas reçu d'antibiothérapie ciblant la *Nocardia*, devant une méconnaissance du diagnostic de nocardiose initialement et parfois jusqu'au moment du décès pour certains des patients ou en raison d'une co-infection bactérienne compatible avec la symptomatologie, pour laquelle une antibiothérapie a été instituée. En effet pour le patient n°4, le prélèvement de l'abcès cutané contenant la *Nocardia* a permis la mise en évidence de façon plus précoce d'un *Staphylococcus aureus* méticilline-résistant pour lequel une antibiothérapie par vancomycine a été instaurée. La culture n'est revenue positive à *Nocardia* qu'après le décès du patient. Concernant le patient n°6, le contexte de découverte de la *Nocardia* était un tableau de pneumopathie basale droite avec une antigénurie pneumocoque positive pour laquelle le patient a reçu une antibiothérapie par ceftriaxone puis relai par cefixime pour une durée totale de 10 jours. Une fibroscopie bronchique avait été réalisée dans le contexte à visée de documentation bactériologique et la culture avait mis en évidence la *Nocardia* après 63 jours de culture. Le dossier médical ne mentionne pas au cours des hospitalisations suivantes pour exacerbation de BPCO une quelconque antibiothérapie ciblant la *Nocardia*. Le patient n°10 a bénéficié une fibroscopie bronchique dans le bilan d'un syndrome de masse pulmonaire révélant un carcinome bronchique à petites cellules de forme disséminée. L'aspiration distale qui a permis de mettre en évidence la *Nocardiosis* a été réalisée à titre systématique. Le patient a présenté dans les jours suivants un tableau de pneumopathie aiguë avec fièvre à 40° pour laquelle il a été hospitalisé dans un autre établissement et placé sous antibiothérapie par amoxicilline + acide clavulanique associée à ofloxacine avec obtention de l'apyrexie. Il a souhaité poursuivre la prise en charge onco-pneumologique avec une autre équipe médicale que celle du CHU. La culture n'est revenue positive que plusieurs

semaines après le changement d'établissement. Nous n'avons pas de données sur une éventuelle antibiothérapie ciblée après ce délai. Enfin la patiente n°13 a été hospitalisée aux urgences pour un tableau de pneumopathie basale droite aigue et un traitement par amoxicilline + acide clavulanique a été instauré dans un premier temps. La fibroscopie bronchique réalisée rapidement pour documentation microbiologique a mis en évidence dans l'aspiration bronchique *Bergeyella zoohelcum* à taux significatif. Une précédente fibroscopie réalisée en privé 2 semaines auparavant dans un contexte d'exacerbation de DDB avait mis en évidence une *Serratia marcescens* BMR. Suite à ces résultats l'amoxicilline + acide clavulanique a été arrêtée et un relai par imipénème + levofloxacine, afin de cibler ces 2 germes, a été administré pendant 14 jours avec amélioration clinique. La culture revient positive à *Nocardia* 39 jours après la fibroscopie, après la sortie d'hospitalisation de la patiente qui décède 2 mois plus tard aux urgences du CHU. Dans l'intervalle il n'y a pas de mention dans le dossier médical concernant une antibiothérapie ciblant la *Nocardia*. Bien que les différentes antibiothérapies utilisées chez ces patients aient ciblé une co-infection, certaines d'entre elles possèdent une activité anti-*Nocardia*. La sensibilité des *Nocardia* aux antibiotiques utilisés est résumée dans le tableau 8 suivant. Concernant le patient n°4, la sensibilité de la *Nocardia* à la vancomycine n'a pas été testée, les *Nocardia*, bien qu'étant des bacilles gram positif, sont habituellement résistantes aux glycopeptides (20). Pour la patiente n°13, l'antibiogramme n'a pu être recueilli dans le dossier, les sensibilités sont estimées par rapport aux caractéristiques de l'espèce (11).

**Tableau 8 : Co-infections bactériennes et antibiothérapies utilisées**

Patient		Co-Infection			Nocardia	
Numéro	Localisation/Forme clinique	Germe	Antibiothérapie utilisée	Durée	Espèce	Sensibilité à l'antibiothérapie utilisée
4	Abcès cutané+ phlegmon gaine des fléchisseurs des doigts	<i>Staphylococcus aureus méti-R</i>	Vancomycine		<i>Nocardia pneumoniae</i>	Probable résistance
6	Pneumopathie droite	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxone puis cefixime	10 jours	<i>Nocardia farcinica</i>	Sensibilité (Cefotaxime sensible sur l'antibiogramme)
10	Pneumopathie	NC	Amoxicilline-acide clavulanique+ ofloxacine	8 jours	<i>Nocardiosis dassonvillei</i>	Sensibilité (Amoxicilline-acide clavulanique et ciprofloxacine sensibles sur l'antibiogramme)
13	Pneumopathie basale droite	<i>Bergeyella zoohelcum +/- Serratia marcescens</i> BMR	Amoxicilline-acide clavulanique puis imipénème+ levofloxacine	24 h puis 14 jours	<i>Nocardia nova</i>	Probable sensibilité à l'imipénème (caractéristique de l'espèce) mais antibiogramme NC

### II.2.6.1.2 Antibiothérapie anti-*Nocardia* de première ligne

Parmi la population étudiée, 13 patients (soit 76,47% des patients) ont reçu une antibiothérapie de première ligne à visée de traitement de la nocardiose. Parmi ces 13 patients, 6 (46,15%) ont reçu une antibiothérapie par voie intra-veineuse (IV) et 5 (38,46%) par voie orale (PO). Pour 2 d'entre eux, la voie d'administration n'a pu être précisée. Au sein de ces 13 patients, 6 ont reçu une monothérapie à base de sulfamide (2 patients traités par cotrimoxazole, association de sulfaméthoxazole et triméthoprime), cycline (1 patient traité par minocycline et 1 autre par doxycycline) ou bétalactamine seule (1 patiente traitée par



amoxicilline) ou associée à un inhibiteur (1 patiente traitée par piperacilline-tazobactam) et 6 autres ont reçu une antibiothérapie à base d'une combinaison de molécule . Pour 4 d'entre eux il s'agissait d'une combinaison de 2 antibiotiques : 1 patient traité par cefotaxime + cotrimoxazole, 1 autre traité par amoxicilline-acide clavulanique + cotrimoxazole, 1 autre par amoxicilline + cotrimoxazole et un dernier par ceftriaxone + gentamicine. Pour les 2 autres patients ayant reçu une multi antibiothérapie il s'agissait d'une association cefotaxime + métronidazole + colimycine pour l'un et pour l'autre amoxicilline + métronidazole + une fluoroquinolone dont le nom n'a pu être précisé. Pour un des patients le type de molécule(s) utilisée(s) n'a pu être retrouvé. Parmi ces patients, la durée de l'antibiothérapie de première ligne variait d'un minimum de 8 jours à un maximum de 780 jours (soit 26 mois), la médiane était à 52,5 jours de traitement et la moyenne à 126 jours (soit environ 4 mois et une semaine). Les différentes modalités d'antibiothérapie sont résumées dans le tableau 9 ci-après.

**Tableau 9 : Antibiothérapie de première ligne**

Patients	Traitement Antibiotiques 1ère ligne			
	Nom	Dose	Voie	Durée (jours)
1	oui ms NC	NC	NC	180
2	Minocycline	200mg/j	PO	60
3	Cefotaxime + Cotrimoxazole	12g/j + 4800mg/j	IV	60
4		0		
5	Cotrimoxazole	4800mg/j	IV	10
6		0		
7	Doxycycline	200mg/j	PO	780
8	Cefotaxime + Metronidazole + Colimycine	NC	NC	NC
9	Piperacilline-tazobactam	8g/j	IV	8
10		0		
11	Amoxicilline-acide clavulanique + Cotrimoxazole	3g/j + 800mg/J	PO	45
12	Cotrimoxazole	1600mg/j	PO	180
13		0		
14	Amoxicilline+ Cotrimoxazole	8g/j + 2400mg/j	IV	45
15	Ceftriaxone + Gentamycine	4g/j + dose NC	IV	13
16	Amoxicilline	4g/j	PO	90
17	Amoxicilline + metronidazole + fluoroquinolone	10g/j + 1,5g/j + NC	IV	45

### II.2.6.1.3 Antibiothérapie anti-*Nocardia* de seconde ligne

Parmi la population concernée, 8 patients sur les 13 initialement traités ont bénéficié d'une modification de l'antibiothérapie reçue, soit en raison d'une absence d'amélioration clinique,

de l'adaptation du traitement à l'antibiogramme, de la survenue d'un effet indésirable médicamenteux sous traitement ou en raison d'un relai per os après un traitement d'attaque intraveineux. Les durées de traitement variaient de 13 à 240 jours, avec une moyenne de 55 jours. Les traitements de seconde ligne étaient pour 4 d'entre eux une monothérapie, pour 3 d'entre eux une bithérapie et pour un d'entre eux une quadrithérapie. Ils sont résumés dans le tableau 10 ci-après.

**Tableau 10 : Antibiothérapie de seconde ligne**

Patients	Traitement Antibiotiques 2ème ligne			
	Nom	Dose	Voie	Durée (jours)
2	Minocycline + Erythromycine	200mg/j + 500mg/j	PO	30
3	Cotrimoxazole	1200mg/j	PO	13 (initialement prévu pour 10 mois)
5	Imipénème	1000mg/j	IM	13
9	Amoxicilline	1000mg/j	PO	30
11	Cotrimoxazole + Clindamycine + Imipénème + Amikacine	1600mg/j + 1800mg/j + 2000mg/j + 950mg/j	IV + PO + IV + IV	Cotrimoxazole+clindamycine :30, Imipénème+Amikacine :15
14	Amoxicilline	9g/j	PO	240
15	Cefotaxime + Amikacine	3g/j + 750mg/j	IV	25
16	Imipénème+ Cotrimoxazole	1000mg/j + 1600mg/j	IM+IV	63

#### II.2.6.1.4 Antibiothérapie anti-*Nocardia* de troisième ligne

Au sein de notre population, 6 patients sur les 8 ayant reçu un traitement de seconde ligne ont bénéficié d'une modification de leur antibiothérapie. Ces modifications consistaient soit

en une adaptation de posologie suite à une amélioration de la fonction rénale, soit en un relai avec des molécules orales ou sous cutanées d'un traitement intraveineux (facilité d'emploi à domicile), soit en un changement de molécule devant une absence d'efficacité clinique, soit en une réduction du nombre de molécules utilisées. Les durées d'antibiothérapie variaient de 15 à 270 jours pour cette troisième ligne et la moyenne était de 125 jours. Les modalités de cette troisième ligne sont résumées dans le tableau 11 ci-après.

**Tableau 11 : Antibiothérapie de troisième ligne**

Patients n°	Traitement Antibiotiques 3ème ligne			
	Nom	Dose	Voie	Durée (jours)
1	0			
2	Ceftriaxone + Amikacine	1g/j + 1g/j	IV	15 (amikacine=8)
5	Ceftriaxone	1g/j	SC	180
9	Amoxicilline	1500mg/j	PO	90
11	Cotrimoxazole + Clindamycine	1600mg/j + 1800mg/j	PO	15
15	Cotrimoxazole	NC	PO	180
16	Amoxicilline+ Cotrimoxazole	6g/j + 1600mg/j	PO	270

#### II.2.6.1.5 Durée totale du traitement

En comptabilisant le nombre total de jours de traitement par antibiotique de nos patients, on observe une durée s'échelonnant de 45 jours (soit 1,5 mois) à 780 jours (soit 26 mois). La durée médiane de traitement était de 180 jours (soit 6 mois) et la durée moyenne de 224,75

jours (soit 7,5mois). La durée totale d'antibiothérapie, comprenant les trois lignes de traitement est résumée dans le tableau 12 ci-après.

**Tableau 12 : Durée totale d'antibiothérapie**

<b>Patient</b>	<b>Nombre total de jours de traitement</b>
1	180
2	105
3	60
5	203
7	780
9	128
11	90
12	180
14	285
15	218
16	423
17	45

#### **II.2.6.2 Traitements complémentaires**

Parmi les 17 patients de la population étudiée, 6 d'entre eux (35,29%) ont bénéficié d'un traitement chirurgical complémentaire. Pour le patient n°1 il s'agissait d'une chirurgie ophtalmique à type de kératoplastie lamellaire dans le cadre de cet abcès cornéen à *Nocardia*. Pour le patient n°4, l'intervention a consisté en un drainage chirurgical de l'abcès cutané avec lavage puis reprise au bloc opératoire à 48 heures pour lavage de la gaine des fléchisseurs des doigts. Pour le patient n°14 l'intervention chirurgicale, qui a permis la réalisation des prélèvements microbiologiques dans le même temps, a consisté en un

drainage et lavage chirurgical de l'abcès médiastinal pré-cardiaque. Enfin pour les patients n°2, 8 et 17 la réalisation de biopsies chirurgicales des abcès cérébraux a permis dans le même temps un drainage de ceux-ci.

### II.2.6.3 Effets secondaires des traitements

Parmi notre population, 5 patients (29,41%) ont présenté des effets indésirables des traitements antibiotiques. Pour 4 autres patients (23,53%), il n'y avait pas de données concernant la tolérance au traitement et la survenue éventuelle d'effets secondaires. Enfin pour les 8 derniers patients (47,06%), aucun effet secondaire n'est advenu. Les effets indésirables des traitements sont résumés dans le tableau 13 ci-après.

**Tableau 13 : Effets secondaires de l'antibiothérapie**

Patients Numéro	Effets secondaires
1	NC
2	0
3	Insuffisance rénale aigue à J18 puis Sd néphrotique à M1: glomérulonephrite extra-membraneuse à la biopsie rénale
4	0
5	Rash cutané au cotrimoxazole → arrêt
6	0
7	nausées, douleurs abdominales
8	NC
9	suspicion de fièvre aux antibiotiques mais à priori réactivation CMV
10	NC
11	0
12	0
13	0
14	Insuffisance rénale aigue avec clairance inférieure à 30ml/min
15	0
16	0
17	NC

## II.2.7 Diagnostics différentiels envisagés

Parmi les diagnostics différentiels envisagés avant l'obtention du résultat bactériologique positif à *Nocardia*, ceux-ci variaient en fonction de la localisation primitive. Ainsi, pour les abcès cérébraux, les diagnostics différentiels initialement envisagés étaient fréquemment des métastases cérébrales ou une toxoplasmose cérébrale avant réalisation de la sérologie VIH. Pour les patients porteurs de lésions cutanées, les diagnostics évoqués étaient une lésion herpétique, une mycobactériose atypique cutanée ou encore un abcès bactérien. Pour le patient atteint de l'abcès cornéen, la nocardiose avait été envisagée avec demande de reconnaissance en maladie professionnelle. Concernant la nocardiose ganglionnaire, une récurrence de tuberculose ganglionnaire avait été envisagée car le patient était porteur d'une miliaire tuberculeuse ainsi que d'une tuberculose ganglionnaire découvertes un mois auparavant sur des tubages gastriques et une première biopsie ganglionnaire positive à *Mycobacterium tuberculosis*. Le patient était alors sous quadrithérapie par rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et éthambutol depuis un mois au moment de l'apparition de l'adénomégalie cervicale. Pour le patient porteur de la nocardiose pré-cardiaque, devant un contexte de polymyosite diagnostiquée 5 mois auparavant, possiblement paranéoplasique, la symptomatologie faisait évoquer en premier lieu un sarcome ou une collection hématique. Pour les patients atteints de nocardiose pulmonaire, les diagnostics différentiels envisagés étaient variés : pneumopathie bactérienne ou à germes atypiques, pneumocystose, tuberculose pulmonaire, aspergillose broncho-pulmonaire allergique, cancer bronchique ou lymphome ou aggravation d'une pneumoconiose. Les différents diagnostics différentiels envisagés sont rapportés dans le tableau 14 ci-après.

**Tableau 14 : Diagnostics différentiels évoqués**

Patient Numéro	Diagnostic(s) différentiel(s) évoqué(s)
1	Maladie professionnelle (patient égoutier)
2	Lésion herpétique cutanée ou mycobactériose atypique
3	VIH avec pneumocystose pulmonaire et neurotoxoplasmose ou métastases cérébrales
4	Abcès à <i>Staphylococcus aureus</i> méticilline résistant devant prélèvement d'abcès et hémocultures positives à SARM
5	Pneumopathie à germes atypiques ou lésions tumorales secondaires ou bronchiolite ou tuberculose
6	Pneumopathie à pneumocoque devant tableau aigu et Antigénurie pneumocoque positive
7	Tuberculose ganglionnaire
8	Endocardite ou tuberculose ou neurotoxoplasmose ou cancer
9	Pneumopathie bactérienne, ou Pneumopathie à HSV1 ( culture HSV1 positive dans le LBA)
10	Cancer bronchique à petites cellules
11	Tuberculose ou lésions de pneumoconiose s'aggravant ou ABPA (sérologie aspergillaire positive 3 arcs)
12	Surinfection BPCO à <i>H.influenzae et</i> pneumocoque (aspiration bronchique positive)
13	Pneumopathie à <i>Serratia marcessens</i> BMR+ <i>Bergeyella zoohelcum</i> (aspiration bronchique du 3/01 positive) ou OAP
14	Collection hématique ou tumeur de type sarcome devant le contexte de polymyosite possiblement paranéoplasique
15	Cancer pulmonaire ou lymphome induit par le traitement immunosuppresseur
16	Pneumopathie bactérienne
17	Métastases cérébrales ou neurotoxoplasmose



## II.2.8 Evolution

Dans notre population, sur 17 patients, 3 patients sont décédés dans les semaines ou les mois suivant le prélèvement positif à *Nocardia* mais seul l'un d'entre eux (patient n°3) est décédé des conséquences de la nocardiose, dans un tableau de défaillance multiviscérale et syndrome d'activation macrophagique, 2,5 mois après le diagnostic. Il s'agissait d'un patient atteint d'une forme de nocardiose disséminée avec localisation pulmonaire et cérébrale. Ce patient avait bénéficié d'un traitement adapté avec cefotaxime 12g/jour et cotrimoxazole 4800mg/jour par voie intraveineuse. Les posologies avaient dû être adaptées à l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë avec diminution du cefotaxime à 8g/jour et poursuite du cotrimoxazole à l'identique. Malgré une antibiothérapie adaptée et bien conduite, le patient décède en cours de traitement (après 2,5 mois sur 12 mois prévus initialement). Concernant les autres malades décédés, un deuxième patient (patient n°4) est décédé 2 semaines après le prélèvement, dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë sur insuffisance respiratoire chronique avec une nocardiose cutanée non diagnostiquée avant le décès. La troisième patiente (patient n°13) est décédée dans un tableau d'œdème aigu pulmonaire à 3 mois du prélèvement endo-bronchique positif à *Nocardia*, dont le résultat n'était a priori pas connu. Pour 5 autres patients (29,41%), l'évolution a été marquée par une guérison de la nocardiose avec normalisation des examens complémentaires radiologiques et négativation des prélèvements bactériologiques à distance de l'antibiothérapie. Seule une des patientes (patient n°16) a présenté une aggravation de son asthme intermittent qui est devenu un asthme persistant sévère à la suite de cette infection. Pour un des patients (patient n°12), le traitement de la nocardiose était toujours en cours (4<sup>ème</sup> mois sur 6 prévus) au moment du recueil de données, l'évolution sous traitement semblait favorable. Dans notre population, 4 patients (23,53%) ont présenté une rechute ou une persistance de l'infection malgré plusieurs mois d'antibiothérapie. L'un d'eux (patient n°2) avait bénéficié d'un autre prélèvement cutané 7 mois après le diagnostic initial et après 3,5 mois d'arrêt de l'antibiothérapie de 3<sup>ème</sup> ligne montrant la persistance de la *Nocardia nova*. Pour mémoire,

le patient avait reçu une antibiothérapie par minocycline 200 mg/jour par voie orale pendant 60 jours puis minocycline à dose identique associée à de l'érythromycine 1000 mg/jour pendant 30 jours par voie orale puis ceftriaxone 1 g/jour en intraveineux pendant 15 jours associée à 8 jours d'amikacine 1 g/jour en intraveineux. Cette positivité s'accompagnait d'une récurrence de la lésion cutanée. Les données concernant une éventuelle reprise de l'antibiothérapie n'ont pu être retrouvées dans le dossier. Ce patient est décédé à 1,5 an du diagnostic de nocardiose cutanée, dans un contexte d'infection à VIH au stade SIDA avec cachexie avancée. Un autre patient (patient n°1), porteur de l'abcès cornéen, a bénéficié d'un prélèvement de cornée 5 mois après la première biopsie positive. Ce nouveau prélèvement a montré la persistance de la *Nocardia asteroides*. Malheureusement les données cliniques et le contexte n'ont pu être précisés au travers des éléments du dossier. Les données recueillies mentionnaient simplement la notion d'une antibiothérapie initiale dont la nature, la voie d'administration et la durée n'ont pu être précisées. Concernant le patient n°5 qui présentait une nocardiose pulmonaire, la tomodensitométrie thoracique à 3 mois de traitement objectivait une amélioration des lésions nodulaires et du syndrome interstitiel avec persistance d'adénopathies hilaires et médiastinales. Pour mémoire, l'antibiothérapie proposée était adéquate puisqu'il avait bénéficié de 10 jours de cotrimoxazole en intraveineux à la dose de 4800 mg/jour, interrompu prématurément pour un rash cutané. Un relai par imipénème 1000 mg/jour en intramusculaire pendant 13 jours avait été initié puis le traitement avait été poursuivi par de la ceftriaxone 1 g/jour en sous cutané pour 6 mois. Cependant, 3 mois après l'arrêt de l'antibiothérapie, il a de nouveau présenté une altération de l'état général avec toux grasse et aggravation du syndrome interstitiel ayant motivé la réalisation d'un nouveau lavage bronchiolo-alvéolaire. Ce nouveau prélèvement s'est avéré à nouveau positif à *Nocardia cyriacigeorgica* et a motivé la reprise d'un traitement par cotrimoxazole 2400 mg/jour, bien toléré à présent, pour une durée d'un an, associé initialement à 2 mois de ceftriaxone 2 g/jour. Ce nouveau traitement a entraîné la régression de la symptomatologie et la guérison à terme. Le quatrième patient (patient n°11), porteur d'une nocardiose pulmonaire, a présenté à 6 semaines du début du traitement antibiotique

oral, une aggravation clinique avec dyspnée, fièvre et toux récidivantes. Le traitement initial oral était adapté à l'antibiogramme et comportait l'association amoxicilline + acide clavulanique 3 g/jour et cotrimoxazole 800 mg/jour. La tomodensitométrie thoracique de contrôle objectivait une miliaire micronodulaire pulmonaire ainsi qu'une condensation parenchymateuse des 2 pyramides basales. Il a donc été hospitalisé de nouveau pour mise en place d'une antibiothérapie intraveineuse associant cotrimoxazole 1600 mg/jour et clindamycine 1800 mg/jour pour 6 semaines, imipénème 2000 mg/jour et amikacine 950 mg/jour pour 15 jours. L'ECBC réalisé ne retrouvait pas la *Nocardia arthritidis* mais mettait en évidence un *Fusobacterium nucleatum* et un *Staphylococcus aureus*. L'antibiothérapie cependant visait à être active sur ces 3 germes. Suite à ce traitement, la symptomatologie du patient s'est améliorée. Pour les 4 derniers patients, l'évolution de la pathologie n'est pas connue. Concernant le patient n°6, la nocardiose n'est pas mentionnée dans les hospitalisations suivantes pour exacerbation de BPCO. Par la suite, une rupture des soins est advenue après violences verbales et physiques du patient envers l'équipe soignante. Le patient n°8 a été transféré en maladies infectieuses, au centre hospitalier de Brive-la-Gaillarde, à J7 de la biopsie cérébrale pour abcès multiples, pour poursuite de prise en charge. L'antibiothérapie avait été initiée avant son transfert. Les données concernant l'évolution ne sont pas connues. Le patient n°10, pour qui la fibroscopie bronchique avait été réalisée dans un contexte de bilan initial de carcinome pulmonaire à petites cellules, a préféré poursuivre la prise en charge de sa néoplasie auprès d'une autre équipe médicale dans une clinique privée. Ce changement est intervenu environ 1 mois avant l'obtention de la positivité de l'aspiration bronchique à *Nocardiosis dassonvillei*. Enfin le patient n°17 a lui aussi été re-transféré au centre hospitalier d'Aurillac qui l'avait adressé pour biopsie, pour poursuite de prise en charge, après avoir débuté une antibiothérapie probabiliste. Le patient a été revu en consultation au CHU de Limoges 1 mois après les biopsies et le diagnostic de nocardiose a été porté devant la positivité des résultats obtenue 5 jours avant cette visite de contrôle. Il a été recommandé de poursuivre l'antibiothérapie mais les modalités de

traitement n'ont pu être collectées. L'évolution de notre série de patient est résumée dans le tableau 15 suivant.

**Tableau 15 : Evolution clinique**

Patient Numéro	Evolution
1	NC ms prélèvement de cornée positif le 29/08/03 (à 5 mois)
2	rechute à M6 (décès à 1,5an)
3	Décès M2,5 après diagnostic: Défaillance multiviscérale + Syndrome d'activation macrophagique
4	Décès à J15 de l'hospitalisation en réanimation sur IRCO avancée, <i>Nocardia</i> non connue avant le décès
5	Rechute à M3 de l'arrêt de ceftriaxone avec symptômes pulmonaires: LBA positif à <i>Nocardia</i> le 8/10/09 → reprise antibiothérapie par cotrimoxazole PO 1 an + ceftriaxone SC 2 mois
6	NC, nocardiose non connue avant la sortie
7	guérison
8	NC (transfert à J7 au CH de Brive-la-Gaillarde)
9	guérison
10	NC, changement d'équipe médicale avant diagnostic de nocardiose
11	aggravation à 6semaines du début du traitement PO, reprise d'une quadri-antibiothérapie IV avec amélioration
12	Traitement en cours lors du recueil (4ème mois sur 6)
13	nocardiose non connue pendant l'hospitalisation, décès à M3 d'un OAP
14	guérison
15	guérison avec normalisation TDM thoracique à M8
16	guérison nocardiose mais aggravation asthme
17	NC,transfert CH Aurillac

## II.3 Discussion

La nocardiose est une pathologie rare. Dans la littérature, les séries de cas comportent un petit nombre de patients et en France, les données sont anciennes (6,21). Localement, les données étaient inexistantes. Le but de notre étude observationnelle était de rapporter les caractéristiques des infections à *Nocardia* au niveau du CHU de Limoges sur les 12 dernières années. La collecte des données a permis l'analyse de 17 cas pris en charge sur le CHU sur cette période. Cependant, l'interrogation des logiciels Bactério® puis GLIMS® du laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène du CHU de Limoges, ainsi que la mémoire collective, ont retrouvé un total de 28 prélèvements positifs à *Nocardia*. Malheureusement, pour 11 d'entre eux, extérieurs au CHU, les données cliniques n'ont pu être recueillies. Notre population de 17 patients est donc purement intra-hospitalière et ne reflète peut-être pas la réalité des infections à *Nocardia* en Limousin. Ceci peut constituer un biais de sélection. Par ailleurs la faible incidence de cette pathologie rend difficile et longue la réalisation d'une étude prospective, c'est pourquoi nous avons choisi de réaliser une étude rétrospective. Dans la littérature, la majorité des séries est également le fruit d'études rétrospectives (1,3,5,21). Cependant, un tel travail entraîne fréquemment des données manquantes constituant un biais d'information.

Dans notre population de 17 patients, nous avons identifié une prédominance masculine avec 76,5% d'hommes, soit un sexe ratio de 3,25. Ces données sont cohérentes avec celles de la littérature (22–24). L'âge moyen de nos patients était de 57 ans. Notre population présente des caractéristiques similaires à celles d'autres études dans le monde. En effet, parmi différentes études, Muñoz *et al.* (16) rapportent une série de 27 patients atteints de nocardiose entre 1997 et 2003 hospitalisés à l'Hôpital Universitaire de Barcelone (Espagne) et parmi ces malades, 70% d'entre eux sont des hommes. L'âge moyen des patients inclus était de 69 ans. Pour Yang *et al.*(3), parmi les 40 patients atteints de nocardiose inclus à l'Hôpital de Hangzhou (Chine), entre 2000 et

2013, 65% étaient des hommes et l'âge moyen était de 52,2 ans. Egalement à Hangzhou, Chen *et al.* (19) rapportent une série de 17 patients atteints de nocardiose entre 2009 et 2013 dont 76% sont de sexe masculin et l'âge moyen est de 51,1 ans. A Baltimore, Minero *et al.* (17) décrivent une population de 43 patients dont 37 atteints de nocardiose invasive. Parmi ces patients 86,5% d'entre eux sont des hommes et l'âge moyen est de 55,8 ans. D'autres études semblent confirmer une prédisposition masculine pour les nocardioses pulmonaires, ainsi que le décrivent Kurahara *et al.* (5).

Parmi les caractéristiques des patients étudiés, 3 patients n'avaient pas de facteurs de risque identifiés et pour un patient ces données n'étaient pas connues. Ainsi dans notre population, 11 patients étaient porteurs d'une pathologie pulmonaire chronique (64,7%), 8 patients (soit 47,06%) recevaient une corticothérapie au long cours, dont 2 patientes dans un contexte de greffe rénale en association à un traitement immunosuppresseur, 2 patients étaient atteints de tumeurs solides, 2 patients étaient séropositifs pour le VIH, dont un diabétique, et un des patients en plus d'un traitement au long cours par corticostéroïdes inhalés, était atteint d'une lymphopénie a priori idiopathique. Ces facteurs de risque sont identiques à ceux retrouvés dans la littérature (16,17,25,26) hormis peut-être le plus faible taux de patients diabétiques observé dans notre série (27). Cependant dans notre série, contrairement à plusieurs séries de la littérature (2, 23,24), nous n'avons pas retrouvé de patients atteints d'hémopathies malignes ni de patients atteints de maladies auto-immunes. Parmi les patients étudiés, 2 d'entre eux étaient des transplantés d'organe solide et dans les 2 cas il s'agissait d'une greffe rénale. Pour la première patiente, l'infection est survenue 7 mois après la greffe, pour la seconde 11 mois après. Dans la littérature les nocardioses semblent plutôt survenir tardivement, après plusieurs mois, ainsi que nous l'avons observé : pour Santos *et al.* (28) ce délai varie de 1 mois à 13 ans et pour Lebeaux *et al.* (29) il est de 8 à 30 mois selon les séries. Cependant les études montrent que dans les transplantations d'organe solide, l'infection à *Nocardia* survient le plus fréquemment en contexte de transplantation pulmonaire : pour Santos *et al.*, sur 4600 patients transplantés d'organe solide étudiés en

30 ans, dont 392 greffes pulmonaires, le taux d'infection à *Nocardia* est de 1,78% en cas de greffe pulmonaire (28). Pour Husain *et al*, sur 473 transplantés pulmonaires, le taux de nocardiose est de 2,1% (30). La nocardiose peut être observée également dans les autres greffes d'organe. Pour Santos *et al*, le taux de survenue est de 0,65% en cas de greffe cardiaque et 0,18% en cas de greffe hépatique (28). Enfin la nocardiose est relativement peu courante en cas de greffe rénale (0,26%). Or nous n'avons pas observé de patients ayant bénéficié d'un greffe d'organe solide autre que rénale dans notre série. Le faible nombre de patients transplantés pulmonaires suivis au CHU de Limoges ainsi que la rareté de cette infection en est probablement la cause. Actuellement une étude rétrospective sur les nocardioses chez les transplantés d'organe est en cours au niveau national et les deux patientes greffées du rein de notre étude y ont été incluses. Les nocardioses peuvent également survenir en cas d'hémopathie maligne (31) et de greffe de cellules souches hématopoïétiques (29,32,33) mais nous n'avons pas observé de cas semblables dans notre série. Enfin parmi nos patients le facteur de risque le plus fréquemment retrouvé (64,70%) était la présence d'une pathologie pulmonaire chronique. Dans la littérature, la présence d'une pathologie pulmonaire sous-jacente, notamment une bronchopneumopathie chronique obstructive (34–36), est un facteur de risque important de nocardiose (17,25) et plus particulièrement de nocardiose pulmonaire. En effet, parmi 6545 patients admis dans l'unité de soins intensifs pulmonaires de l'hôpital d'Arezzo en Italie en 13 ans, Maggiorelli *et al*. observent 4 cas de nocardiose pulmonaire et parmi ces 4 cas, 3 d'entre eux sont porteurs d'une BPCO (34). Par ailleurs, d'autres atteintes respiratoires sont décrites comme facteur favorisant. Kurahara *et al*. (5) rapportent une série de 59 cas de nocardiose pulmonaire et parmi ces patients 55 d'entre eux (soit 93%) étaient atteints d'une maladie pulmonaire préexistante. Parmi les atteintes pulmonaires de ces patients, on observait la présence de BPCO dans 22% des cas, de tumeur maligne pulmonaire dans 20%, d'une pneumoconiose ou d'une tuberculose dans 19% des cas, de mycobactériose pulmonaire non tuberculeuse dans 15%, de bronchectasie ou

d'aspergillose pulmonaire dans 10% des cas. Etaient également observés une maladie asthmatique, une fibrose pulmonaire idiopathique et une pneumopathie d'hypersensibilité. Certains patients étaient porteurs de plusieurs atteintes simultanées. Parmi nos patients, nous avons noté la présence d'une maladie respiratoire chez 11 d'entre eux. Cinq patients souffraient de BPCO, associée ou non à d'autres atteintes pulmonaires : bronchiectasies, insuffisance respiratoire chronique obstructive, emphysème ou encore trachéo-bronchomalacie. Deux patients étaient porteurs de séquelles de tuberculose et un patient souffrait d'une miliaire tuberculeuse en cours de traitement. Un des patients aux antécédents de tuberculose et de BPCO était également atteint d'une mycobactériose pulmonaire à *Mycobacterium avium*. Un des patients était porteur d'une pneumoconiose professionnelle (silicose) en plus d'un antécédent d'asthme. Les facteurs favorisants retrouvés chez nos malades sont donc les mêmes que ceux décrits dans la littérature. La fréquence de ces atteintes pulmonaires et le mode de contamination le plus courant par inhalation des *Nocardia* explique probablement le nombre important de nocardiose pulmonaire ou disséminée avec atteinte pulmonaire.

Dans notre série nous avons identifié 11 patients porteurs d'une localisation respiratoire de *Nocardia* et 2 patients avec une nocardiose cérébrale avec une imagerie pulmonaire évocatrice de nocardiose respiratoire. Cette proportion prédominante d'atteinte respiratoire est similaire à ce qui est décrit dans la littérature. Ainsi dans une série rétrospective de 70 cas au Srinagarind Hospital, à Khon Kaen, en Thaïlande, Mootsikapun *et al.* (24) décrivent une majorité de nocardioses pulmonaires (44,3%) sous forme de pneumonie (25 cas), d'abcès pulmonaire (3 cas) et d'empyème (3 cas). Dans une autre série de 40 cas, Yang *et al.* (3) observent 85% d'atteintes respiratoires : parmi elles 72,5% (soit 29 cas) sont des atteintes pulmonaires et 12,5% (soit 5 cas) sont des atteintes pleurales. Nos données sont donc en adéquation avec celles retrouvées dans la littérature. Cependant dans les informations recueillies, la *Nocardia* n'a été connue que tardivement ou pas du tout chez plusieurs patients et des co-infections bactériennes



pulmonaires ont été objectivées et traitées, entraînant une amélioration de la symptomatologie. Ainsi se pose la question d'une éventuelle colonisation broncho-pulmonaire plutôt que d'une réelle infection. Chez le patient n°6, un tableau de pneumopathie avec antigénurie pneumocoque positive a été mis en évidence bien avant la validation biologique d'une culture positive à *Nocardia*. Il a été traité pour cette pneumopathie à *Streptococcus pneumoniae* avec amélioration. Ce patient était porteur d'une BPCO sévère. Chez le patient n°10, l'aspiration bronchique a été réalisée à visée systématique dans un bilan endoscopique de cancer bronchique. Enfin la patiente n°13 a présenté également un tableau de pneumopathie aiguë pour laquelle une *Bergeyella zoohelcum* a été mise en évidence précocement sur la même aspiration bronchique ayant retrouvé la *Nocardia*. Deux semaines auparavant une *Serratia marcescens* avait été mise en évidence sur une aspiration bronchique chez cette patiente souffrant d'une dilatation de bronches. La pneumopathie a été traitée avec une antibiothérapie adaptée à la *Serratia* et à *Bergeyella* et a permis une disparition de la symptomatologie infectieuse sans que la présence de la *Nocardia* ne soit connue. Il est donc légitime de s'interroger sur l'existence d'une colonisation bronchique plutôt que d'une réelle pneumopathie à *Nocardia* chez ces patients porteurs d'une pathologie pulmonaire chronique. En effet dans la littérature, certaines séries mentionnent des colonisations bronchiques. Ainsi Minero *et al.* (17) dénombrent 6 patients sur 43 porteurs d'une colonisation. Kurahara *et al.* (5) mettent en évidence 7 cas de colonisations des voies aériennes à *Nocardia*, définis comme des cas ayant au moins un prélèvement d'origine respiratoire positif à *Nocardia* en culture mais sans symptomatologie respiratoire. Chez nos patients porteurs d'une co-infection dont le traitement a permis une évolution favorable, le doute subsiste. Cependant dans l'article de Tuo *et al.* (37), 9 patients avec une nocardiose pulmonaire présentaient également une co-infection à un autre germe. Peut-être cela implique-t-il que l'infection pulmonaire à *Nocardia* est survenue sur un terrain déjà fragilisé par une autre infection, en plus des facteurs de risque retrouvés. Parmi les autres atteintes observées chez nos patients, 2 étaient des localisations

cérébrales avec une imagerie pulmonaire compatible avec une infection nocardiale et un patient avec une atteinte pulmonaire primitive a présenté une atteinte cérébrale. Cette atteinte du système nerveux central survient préférentiellement chez des patients immunodéprimés mais de rares cas sont rapportés chez les immunocompétents, comme le décrivent Cooper *et al.* (38) chez un patient de 42 ans aux seuls antécédents de tabagisme et d'éthylisme. Dans la littérature, après l'atteinte pulmonaire, l'atteinte cérébrale semble être la plus fréquemment retrouvée (11,27,39,40) avec l'atteinte cutanée (24). Dans notre série, la localisation arrivant en troisième position en termes de fréquence était effectivement cutanée, avec 2 patients atteints. Les autres localisations mentionnées dans notre étude sont rares, bien que décrites dans la littérature. En effet, parmi nos patients, nous avons observé une atteinte cornéenne. Lors d'une infection oculaire à *Nocardia*, on peut observer des atteintes de tous les segments de l'œil et parmi elles des kératites, conjonctivites, sclérites, endophtalmies. Au sein de ces atteintes qui demeurent assez rares, la kératite ou atteinte cornéenne est la plus fréquente (11,15). Ces infections oculaires surviennent soit à la suite d'un traumatisme de surface de l'œil comme chez notre patient, soit à la suite d'une chirurgie ophtalmique chez des patients ne présentant pas obligatoirement de facteurs de risque, soit en cas de nocardiose disséminée par atteinte hématogène chez des patients immunodéprimés. Parmi les autres atteintes que nous avons observées, un des patients, porteur d'une infection à VIH au stade SIDA, se présentait dans un tableau de nocardiose ganglionnaire avec bactériémie à *Nocardia*, témoignant d'un nocardiose disséminée. Les atteintes ganglionnaires sont rares et rapportées en cas de nocardiose disséminée chez des malades immunodéprimés (41). Les bactériémies à *Nocardia* sont également exceptionnelles (42) et le plus souvent surviennent en cas d'infection d'un cathéter veineux central (11,43), ce qui n'était pas le cas chez notre patient, où la bactériémie semble en rapport avec une dissémination hématogène de l'infection.

Dans notre étude, nous avons observé un délai de diagnostic bactériologique très variable, de 5 à 95 jours, avec un délai médian de rendu du résultat s'élevant à 35 jours.

Dans la série chinoise de Yang (3), le délai médian entre le début des symptômes et le diagnostic était de 42 jours (de 9 à 120 jours). L'échelle de temps observée dans cette étude est donc similaire à nos données. Cette grande variabilité dans les délais implique souvent un retard diagnostique préjudiciable pour le patient, pouvant mener jusqu'au décès.

Par ailleurs nous avons observé une grande disparité au sein des espèces de *Nocardia* identifiées. Si pour 3 d'entre elles l'espèce n'a pu être précisée, en revanche 8 espèces de *Nocardia* différentes ont été mises en évidence sur 13 prélèvements. Dans la littérature, les études semblent mettre en évidence une majorité d'infection à *Nocardia asteroides* (5,21,27). Or dans notre étude, nous n'avons retrouvé qu'un prélèvement positif à *Nocardia asteroides*. En revanche, la littérature mentionne souvent la présence de *Nocardia farcinica* comme agent également fréquent d'infection (5,39). En France, Boiron *et al.* (6) rapportent également une grande proportion d'infections à *Nocardia asteroides* (66,7% des cas), suivie dans une proportion moindre par *Nocardia farcinica* (23,8%), *Nocardia brasiliensis* (3,2%), *Nocardia otitidiscaviarum* (4,8%) et *Nocardia carnea* (1,5%). Au CHU de Limoges nous n'avons pas observé de tels résultats puisque nous retrouvons 3 cas de *Nocardia farcinica*, 3 cas de *Nocardia nova*, 2 cas de *Nocardia veterana* et enfin un cas de chacune des espèces suivantes : *Nocardia pneumoniae*, *Nocardia arthritidis*, *Nocardia cyriacigeorgica* et *Nocardia abscessus*. Sans doute ces résultats sont-ils le fruit d'une épidémiologie et d'une écologie bactérienne locale particulière et mettent en avant l'intérêt de données épidémiologiques bactériennes au niveau local. Par ailleurs nous avons mis en évidence un prélèvement positif à *Nocardiopsis dassonvillei*, organisme nocardioforme proche du genre *Nocardia* (19,44) mais il ne s'agit pas là d'une nocardiose, bien que le genre *Nocardiopsis* puisse être responsable de rarissimes infections cutanées, pulmonaires, oculaires ou disséminées (45,46).

Concernant les traitements, 4 patients n'ont pas reçu d'antibiothérapie ciblant la *Nocardia*. Cependant, parmi les antibiotiques administrés, 3 traitements sur les 4

possédaient, de manière certaine sur l'antibiogramme ou probable devant les sensibilités caractéristiques de l'espèce, une activité anti-nocardiale. Mais ces traitements, actifs sur la bactérie responsable de la co-infection ainsi que sur la *Nocardia*, sont habituellement délivrés sur des durées beaucoup plus longues en cas de nocardiose, bien que le traitement de celle-ci soit encore mal codifié, du fait de la rareté de ces infections. On peut probablement penser que cette antibiothérapie reçue a permis une pression thérapeutique sans obtenir obligatoirement une guérison de la nocardiose. Ou bien la *Nocardia*, chez les 3 patients atteints d'une pneumopathie bactérienne pour laquelle un autre germe a été identifié dans 2 cas sur 3, est-elle simplement présente dans un contexte de colonisation bronchique, chez ces patients porteurs d'une pathologie pulmonaire chronique sous-jacente, comme cela est décrit dans certaines études (5,17). Pour le patient atteint d'une forme cutanée, il s'agit probablement d'une véritable co-infection par une *Nocardia* et un SARM avec méconnaissance de la *Nocardia* devant une identification bactériologique plus longue. Cependant, la vancomycine utilisée n'a pu avoir d'activité sur la nocardiose, devant une résistance des *Nocardia* aux glycopeptides (20,47). Concernant les 13 autres patients, ils ont tous reçus une antibiothérapie ciblant la *Nocardia*. Parmi ces patients, 5 d'entre eux (soit 38,46%) ont reçu du cotrimoxazole, en monothérapie (2 patients) ou en association (3 patients) avec une autre classe thérapeutique. En effet les sulfamides ont depuis plusieurs décennies constitué le socle thérapeutique de la nocardiose (48). Le cotrimoxazole demeure un des traitements de choix en cas de la nocardiose, notamment pulmonaire mais des alternatives thérapeutiques en cas d'atteinte très sévère ont montré leur intérêt et notamment l'utilisation de carbapénème ou d'une céphalosporine de troisième génération plus ou moins associée à de l'amikacine (22), en raison de l'apparition de résistance aux sulfamides (49). Parmi nos malades, 2 d'entre eux ont reçu une association utilisant une céphalosporine de troisième génération (cefotaxime et ceftriaxone). L'un d'eux a reçu en association de la colimycine et du métronidazole, qui n'ont pas d'activité anti-nocardiale (22,50). L'autre association consistait en

l'administration de gentamicine qui est peu souvent active sur les *Nocardia*, contrairement à l'amikacine (11). L'amoxicilline avec ou sans inhibiteur de bêta-lactamase peut également être une alternative thérapeutique chez des patients peu sévères, du fait d'une activité anti-nocardiale modérée (22). La minocycline est aussi une alternative intéressante aux sulfamides, en cas de nocardiose pulmonaire ou cérébrale (22). Un des patients a reçu ce traitement et un autre a été traité par doxycycline. Parmi nos patients, le traitement de première ligne a comporté pour 4 patients de l'amoxicilline, avec dans un cas un inhibiteur de bêta-lactamase. Un autre patient a reçu de la piperacilline associée à un autre inhibiteur de bêta-lactamase, le tazobactam. Pour 3 de ces patients traités par amoxicilline, le traitement comportait plusieurs classes d'antibiotiques, parmi lesquels du cotrimoxazole à 2 reprises et pour un des patients une association à base de fluoroquinolone et métronidazole. Dans la littérature, les *Nocardia* ont une sensibilité inconstante aux quinolones, bien que la majorité des souches soit résistante à la ciprofloxacine mais certaines molécules telles la moxifloxacine ont une activité variable. Néanmoins celles-ci peuvent constituer une alternative thérapeutique en fonction de l'antibiogramme (47,51). Mais les quinolones, ainsi que les pénicillines et les macrolides ont une action modeste dans le traitement de la nocardiose ainsi que le démontraient Wallace *et al.* (52). Le patient porteur de la kératite à *Nocardia* a bénéficié d'une antibiothérapie mais la teneur de celle-ci n'a pu être précisée dans le dossier. Habituellement, celle-ci consiste en une instillation locale d'amikacine et un traitement systémique par cotrimoxazole (15), mais une fluoroquinolone peut aussi être utilisée comme le rapportent Mittal *et al.* (51). Parmi les 13 patients traités, 8 d'entre eux ont bénéficié d'une seconde ligne d'antibiothérapie. Les molécules utilisées en 2<sup>ème</sup> ligne étaient pour nombre d'entre elle identiques à celles utilisées en première ligne mais souvent associées en multi-thérapie. Au sein de ces molécules, on note l'utilisation d'imipénème en monothérapie chez un patient et en association chez 2 autres. L'imipénème est, au sein des carbapénèmes, la molécule possédant la meilleure activité sur les différentes espèces de *Nocardia* (22) avec des concentrations minimales

inhibitrices les plus basses comme le démontre l'étude de Lai *et al.* (46) en étudiant l'efficacité du méropénème, du doripénème de l'ertapénème et de l'imipénème sur 151 souches de *Nocardia*. Enfin parmi les autres classes d'antibiotiques utilisées en 2<sup>ème</sup> ligne on note des macrolides et apparentés, utilisés en association chez 2 patients. Un des patients a bénéficié, en plus du traitement par minocycline d'un traitement par érythromycine et l'autre patient a bénéficié d'un traitement par clindamycine, lincosamide apparenté aux macrolides. Ces molécules peuvent être utilisées en fonction de l'antibiogramme devant une sensibilité des souches qui s'avère variable (11,47). Par la suite, 6 patients ont vu leur traitement être modifié en troisième ligne. Les molécules utilisées étaient analogues à celles des traitements antérieurs : 2 patients ont reçu une C3G, dont un en association avec de l'amikacine, 2 patients ont reçus de l'amoxicilline, dont un en association avec du cotrimoxazole, 2 autres patients ont reçu également du cotrimoxazole, dont un en association avec de la clindamycine. En revanche, on n'observe aucun patient traité par linezolide alors que celui-ci est un traitement qui semble efficace dans les nocardioses ainsi que le rapportent Moylett *et al.* (53). Brown-Elliott *et al.* (54) démontraient de même son intérêt et son activité y compris sur des souches habituellement très résistantes comme *N.farcinica*. Au cours des années à venir, les molécules récemment entrées dans l'arsenal thérapeutique, telle la tigecycline semblent aussi intéressantes ainsi que le démontrent Lai *et al.* (47) tout en contribuant à étayer l'utilité du linezolide.

En observant les doses d'antibiothérapie administrées, on note des posologies souvent plus importantes pour le cotrimoxazole qu'en cas d'infection bactérienne plus commune, les posologies variant en effet jusqu'à 4800 mg/jour ainsi que le recommande Lerner (22). Pour l'amoxicilline, on observe des posologies importantes, allant jusqu' à 10 grammes/jour en association. Pour la ceftriaxone, nous avons également observé des posologies jusqu'à 4 fois la dose usuelle, soit une dose reçue de 4 grammes/jour. Concernant l'imipénème, celui-ci a été utilisé à des posologies usuelles jusqu'à 2000mg, de même pour la clindamycine à 1800 mg/jour et la minocycline à 200mg/jour. Lerner

(22) recommandait l'usage de l'imipénème à forte dose associé à de l'amikacine 7,5mg/kg 2 fois par jour, ce qui semble correspondre aux doses utilisées chez nos patients. Egalement en cas d'utilisation de minocycline, la dose recommandée était de 100 à 200 mg par jour, ce qui est le cas ici. En revanche la dose d'érythromycine recommandée était de 500 mg 4 fois par jour alors qu'un de nos patients n'a reçu que 500 mg/jour sans que nous ayons pu recueillir une explication.

Concernant les durées de traitement, on observe un temps total d'antibiothérapie variant de 45 à 780 jours (soit 26 mois), avec une médiane de 180 jours (soit 6 mois) et une moyenne de 224 jours environ (soit 7,5 mois). Ces durées sont cohérentes avec les durées de traitement habituellement pratiquées, variant généralement de 6 à 12 mois (53). L'article de Matulionyte *et al.* (27) rapporte une médiane de traitement de 90 jours. En revanche, dans l'étude de Yildiz *et al.* (39), la durée médiane de traitement est également de 180 jours, comme dans notre série.

Parmi les traitements complémentaires à l'antibiothérapie, ceux-ci ont à chaque fois consistés en une intervention chirurgicale pour lavage et drainage de l'abcès, qu'il soit au niveau de la gaine des fléchisseurs de la main, cérébral ou médiastinal. De nombreux auteurs recommandent d'ailleurs le drainage chirurgical des abcès en particulier cérébraux (11,39,40,55) mais aussi des abcès cutanés ou d'autres localisations (27). Un des patients a bénéficié d'une kératoplastie lamellaire probablement consécutive aux séquelles locales infectieuses malgré l'antibiothérapie.

Parmi nos patients, 5 d'entre eux avaient présenté des effets indésirables dus aux antibiotiques. Un des patients a présenté une insuffisance rénale aigüe puis un syndrome néphrotique avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse à la biopsie rénale sous cotrimoxazole et cefotaxime. Ces deux antibiotiques peuvent être responsables d'insuffisance rénale aigüe (22). Il en est de même pour un autre patient qui a reçu de l'amoxicilline associée à du cotrimoxazole. Dans ces deux cas, une adaptation de posologie a dû être effectuée. Un autre des patients a présenté un rash cutané suite à la prise de cotrimoxazole, ayant conduit à l'arrêt de celui-ci. Cet effet

adverse est bien connu (22,53) et conduit fréquemment à une suspension de ce médicament. Un autre patient avait présenté des nausées associées à des douleurs abdominales suite à la prise de doxycycline, qui peut être responsable de ce type de symptomatologie. Pour le dernier patient, un doute sur une fièvre aux antibiotiques était exprimé en raison de la survenue d'une hyperthermie sous traitement mais les investigations avaient permis de mettre en évidence la réactivation d'une infection à CMV. Nous avons donc observé des effets indésirables rapportés chez 29,41% de nos patients, dont la majorité chez des patients ayant reçu du cotrimoxazole. En effet, parmi les 7 patients ayant reçu cet antibiotique seul ou en association, 3 d'entre eux, soit 42,9%, ont présenté des effets adverses potentiellement dus au cotrimoxazole. Dans la littérature, on retrouve fréquemment la nécessité d'un changement thérapeutique en raison de la survenue d'effets indésirables, d'allergie ou d'intolérance en lien avec le cotrimoxazole. Matulionyte *et al.* (27) rapportent 3 patients ayant présenté des effets secondaires sur 13 malades traités par cet antibiotique. Moylett *et al.* (53) décrivent 4 patients sur 6 soit 67% ayant nécessité un arrêt du cotrimoxazole pour un relai par linezolide devant la survenue d'effets adverses. Enfin Ambrosioni *et al.* (1) relatent également la survenue d'effets secondaires chez 6 patients sur 15. L'apparition d'effets indésirables à type d'allergie, d'aplasie médullaire ou d'insuffisance rénale pour les plus fréquents, n'est pas rare et nécessite souvent l'arrêt de cette thérapeutique pour un relai par une autre molécule. Il semble donc nécessaire de poursuivre les investigations sur la place des nouvelles molécules dans la lutte contre les nocardioses, afin d'améliorer le profil de tolérance des traitements.

Parmi nos patients, nous avons observé 2 cas de rechute avérée, une aggravation clinique sous antibiothérapie anti-nocardiale sans preuve bactériologique de la rechute et un cas pour lequel un deuxième prélèvement cornéen était positif pour la même espèce de *Nocardia* 5 mois après le premier prélèvement, mais sans données cliniques disponibles nous permettant de trancher entre une récurrence infectieuse ou un passage à la chronicité de l'infection malgré une antibiothérapie dont les modalités ne nous sont



pas connues. Dans les séries de la littérature, il existe également un nombre de rechutes probablement variable en fonction du terrain du patient, de la forme et de la localisation de la nocardiose et du traitement reçu. Ainsi Mootsikapun *et al.* (24) rapportent un nombre de 60 patients traités sur une série de 70 cas de nocardiose et parmi ces 60 cas, 2 patients ont eu une rechute avérée malgré l'antibiothérapie. En revanche 18 d'entre eux ont été perdus de vue, sous-estimant possiblement le nombre de rechutes. Matulionyte *et al.* (27) dénombrent à Genève 2 rechutes également mais sur une série de 20 cas. Ces données semblent être dans un même ordre de grandeur que nos données et confirment le risque de récurrence non négligeable malgré une antibiothérapie bien conduite. Ce risque de récurrence semble tout de même être plus important pour des patients ayant bénéficié de moins de 3 mois de traitement, notamment par cotrimoxazole, comme le rapportent Wallace *et al.* (56) et devient plus faible en cas de traitement de plus de 6 mois. Ces données confirment l'importance d'une antibiothérapie de longue durée d'au minimum 6 mois.

Dans notre série, sur les 17 patients suivis, 5 patients ont été perdus de vue (29,41%). Parmi les 12 autres pour qui l'évolution est connue, 3 d'entre eux sont décédés (17,65%) dans les semaines ou mois suivant la nocardiose mais pour seulement l'un d'entre eux le décès est imputable à la nocardiose. Le taux de mortalité est donc de 5,88% dans notre série. Ce taux est faible par rapport aux données de la littérature et peut probablement s'expliquer par la proportion importante de patients perdus de vue dans notre étude, en raison le plus fréquemment d'un changement d'établissement pour la poursuite de prise en charge avec notamment 2 cas de nocardioses disséminées avec atteinte cérébrale qui sont généralement de pronostic plus péjoratif. Dans la littérature, Matulionyte *et al.* (27) rapportent 3 décès sur 20 patients ce qui est proche des valeurs que nous avons observées. En revanche, Munoz *et al.* (16), sur 27 patients inclus, dénombrent un patient perdu de vue et parmi les 26 autres dont l'évolution est connue, 13 décès (soit 50%) dont 9 décès (34,6%) directement imputables à la nocardiose (38,1% de décès dans les formes localisées à 100% dans les formes disséminées).

Cette mortalité importante est probablement liée au nombre plus important de *N.farcinica* retrouvées et dont le pronostic est souvent plus péjoratif (57,58) en raison de la multi-résistance de ce germe .Dans l'étude de Mootsikapun *et al.* (24), sur 60 patients traités, 18 ont été perdus de vue (soit 30%), ce qui est identique à notre étude mais 12 patients sont décédés (soit 20%), ce qui est plus important que dans nos données, peut-être en raison d'un plus grand nombre de patients infectés par le VIH. Enfin Chen *et al.* (25) ont étudié 17 nocardioses pulmonaires et observent 3 décès, tous survenus chez des patients immunodéprimés. Le nombre de décès chez Chen est identiques à nos données bien que notre série comprenne des nocardioses aux localisations diverses et non pas seulement des nocardioses pulmonaires. Au vu des données de la littérature, la nocardiose demeure une maladie dont la mortalité reste importante notamment en contexte d'immunodépression malgré une antibiothérapie adaptée.

Enfin dans notre étude, parmi les 12 patients dont l'évolution est connue, nous avons dénombré 5 patients (29,41%) dont l'évolution a été favorable avec une guérison et un patient avec un traitement en cours dont l'évolution semblait également favorable. Dans les articles précédemment cités, Matulionyte *et al.* (27) observaient 15 cas de guérison sur 20 patients soit 75%, Munoz *et al.* (16) 13 guérisons sur 26 patients, Mootsikapun *et al.* (24) 30 guérisons soit 50%, Chen *et al.* (25) 13 guérisons soit 76%. Dans notre série le taux de guérison est plus faible, probablement en raison de l'évolution inconnue pour 5 cas, ce qui biaise nos données. En revanche, si on étudie le nombre de cas guéris par rapport au nombre de patients traités soit 13 patients, on observe que 38,5% des patients sont guéris et 1 patient (soit 7,7%) en voie d'évolution favorable après 4 mois de traitement sur 6 mois prévus. Cette observation porte à 46,2% le nombre d'évolutions favorables de notre série, ce qui s'approche des valeurs rapportées dans la littérature même si ce nombre demeure inférieur.

## Conclusion

Il existe de nombreuses limites à notre étude avec notamment des biais d'information liés au caractère rétrospectif de notre travail et une taille limitée de notre échantillon de patients. La rareté de cette pathologie implique un faible nombre de patients inclus sur une période longue de plusieurs années dans ce contexte d'étude monocentrique. Cependant cette étude a le mérite de refléter l'épidémiologie locale au niveau du CHU de Limoges, tant sur le plan du profil de patients confrontés à cette pathologie que sur le plan bactériologique, malgré ses défauts. Au niveau national, l'Observatoire Français des Nocardioses collecte les données inhérentes à cette infection. Cependant les données épidémiologiques commencent à être anciennes et pour cette raison un plan hospitalier de recherche clinique est en cours d'élaboration à l'initiative du Dr Lebeaux (APHP Hôpital Necker, Paris) et de l'Observatoire. Cette étude permettra la mise à jour des données épidémiologiques concernant les *Nocardia* sur le territoire français.

## Références bibliographiques

1. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38(2):89–97.
2. Wilson JW. Nocardiosis: updates and clinical overview. *Mayo Clin Proc*. 2012 Apr;87(4):403–7.
3. YANG M, XU M, WEI W, GAO H, ZHANG X, ZHAO H, et al. Clinical findings of 40 patients with nocardiosis: A retrospective analysis in a tertiary hospital. *Exp Ther Med*. 2014 Jul;8(1):25–30.
4. Das AK, Nandy S, Dudeja M, Tiwari R, Alam S. The incidence of nocardiosis at pulmonary and extra - pulmonary sites. *J Clin Diagn Res JCDR*. 2013 Jul;7(7):1427–9.
5. Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Akira M, Suzuki K, Hayashi S. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig*. 2014 May;52(3):160–6.
6. Boiron P, Provost F, Chevrier G, Dupont B. Review of nocardial infections in France 1987 to 1990. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1992 Aug;11(8):709–14.
7. François Denis, Edouard Bingen, Christian Martin, Marie-Cécile Ploy, Roland QUENTIN. *Bactériologie médicale*. 2ème édition. Paris: Elsevier Masson; 2011.
8. Nocard, E. 1888. Note sur la maladie des boeufs de la Guadeloupe connue sous le nom de farcin. *Ann. Inst. Pasteur* 2:293–302.
9. Nocard E, Leclainche. *Les maladies microbiennes des animaux*. 3ème édition. Paris: Masson; 1903.
10. Trevisan V. *Generi e le specie delle Batteriacee*. Zanaboni et Gabuzzi. Milan, Italie; 1889;
11. Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev*. 2006 Apr;19(2):259–82.
12. Gordon RE, Mihm JM. The Type Species of the Genus *Nocardia*. *J Gen Microbiol*. 1962 Jan 1;27(1):1–10.
13. Taj-Aldeen SJ, Deshmukh A, Doiphode S, Wahab AA, Allangawi M, Almuzrkchi A, et al. Molecular identification and susceptibility pattern of clinical *Nocardia* species: Emergence of *Nocardia crassostreae* as an agent of invasive nocardiosis. *Can J Infect Dis Med Microbiol J Can Mal Infect Microbiol Médicale AMMI Can*. 2013;24(2):e33–38.
14. Mete B, Yemisen M, Demirel AE, Ozaras R, Mert A, Ozturk R, et al. A case of nocardiasis complicated with meningitis in a patient with immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis Int J Haemost Thromb*. 2010 Mar;21(2):185–7.
15. Garg P. Fungal, Mycobacterial, and *Nocardia* infections and the eye: an update. *Eye*. 2012 Feb;26(2):245–51.

16. Muñoz J, Mirelis B, Aragón LM, Gutiérrez N, Sánchez F, Español M, et al. Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997–2003. *J Med Microbiol.* 2007 Apr 1;56(4):545–50.
17. Minero MV, Marín M, Cercenado E, Rabadán PM, Bouza E, Muñoz P. Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine (Baltimore).* 2009 Jul;88(4):250–61.
18. <http://mycologie.univ-lyon1.fr/webapp/website/website.html?id=2232708&pageId=145702>.
19. Meyer J. Nocardiosis, a New Genus of the Order Actinomycetales. *Int J Syst Bacteriol.* 1976 Oct 1;26(4):487–93.
20. Huang Y-T, Liao C-H, Teng L-J, Hsueh P-R. Daptomycin Susceptibility of Unusual Gram-Positive Bacteria: Comparison of Results Obtained by the Etest and the Broth Microdilution Method. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007 Apr;51(4):1570–2.
21. Moiton M-P, Robert D, Bébéar C-M, Neau D, Dugué C, Ragnaud J-M. Aspects cliniques, microbiologiques et thérapeutiques des infections à *Nocardia* sp. au centre hospitalier universitaire de Bordeaux entre 1993 et 2003. *Médecine Mal Infect.* 2006 mai;36(5):264–9.
22. Lerner PI. Nocardiosis. *Clin Infect Dis.* 1996 Jun 1;22(6):891–905.
23. Yildiz O, Doganay M. Actinomycoses and *Nocardia* pulmonary infections. *Curr Opin Pulm Med.* 2006 May;12(3):228–34.
24. Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W. Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996-2001. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* 2005 May;9(3):154–8.
25. Chen J, Zhou H, Xu P, Zhang P, Ma S, Zhou J. Clinical and radiographic characteristics of pulmonary nocardiosis: clues to earlier diagnosis. *PloS One.* 2014;9(3):e90724.
26. Martínez R, Reyes S, Menéndez R. Pulmonary nocardiosis: risk factors, clinical features, diagnosis and prognosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2008 May;14(3):219–27.
27. Matulionyte R, Rohner P, Uçkay I, Lew D, Garbino J. Secular trends of nocardia infection over 15 years in a tertiary care hospital. *J Clin Pathol.* 2004 Aug 1;57(8):807–12.
28. Santos M, Gil-Brusola A, Morales P. Infection by *Nocardia* in solid organ transplantation: thirty years of experience. *Transplant Proc.* 2011 Aug;43(6):2141–4.
29. Lebeaux D, Morelon E, Suarez F, Lanternier F, Scemla A, Frange P, et al. Nocardiosis in transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2014 May;33(5):689–702.
30. Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S. *Nocardia* infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant.* 2002 Mar;21(3):354–9.
31. Couraud S, Houot R, Coudurier M, Ravel AC, Coiffier B, Souquet PJ. [Nocardial pulmonary infection]. *Rev Mal Respir.* 2007 Mar;24(3 Pt 1):353–7.

32. Lim MY, Alker AP, Califano S, Trembath DG, Alby K, Gilligan PH, et al. Concurrent Disseminated Nocardiosis and GI Mucormycosis in a Stem-Cell Transplantation Recipient. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 28;JCO.2013.51.4042.
33. Yamakawa H, Yoshida M, Morikawa N, Fujimoto S, Ishikawa T, Sano K, et al. Pulmonary *Nocardia nova* Infection after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Intern Med*. 2014;53(12):1391–5.
34. Maggiorelli C, Di Pierro I, Manta C, Maccari U, Galanti I, Scala R. Nocardia and Lungs in COPD: Beyond Immuno-deficiencies. *COPD*. 2014 Aug 5;
35. Garcia-Bellmunt L, Sibila O, Solanes I, Sanchez-Reus F, Plaza V. Pulmonary nocardiosis in patients with COPD: characteristics and prognostic factors. *Arch Bronconeumol*. 2012 Aug;48(8):280–5.
36. Anderson M, Kuźniar TJ. Pulmonary nocardiosis in a patient with chronic obstructive pulmonary disease &#8212; case report and literature review. *Pol Pneumonol Allergol*. 2012;80(6):565–9.
37. Tuo M-H, Tsai Y-H, Tseng H-K, Wang W-S, Liu C-P, Lee C-M. Clinical experiences of pulmonary and bloodstream nocardiosis in two tertiary care hospitals in northern Taiwan, 2000-2004. *J Microbiol Immunol Infect Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi*. 2008 Apr;41(2):130–6.
38. Cooper CJ, Said S, Popp M, Alkhateeb H, Rodriguez C, Porres Aguilar M, et al. A complicated case of an immunocompetent patient with disseminated nocardiosis. *Infect Dis Rep*. 2014 Feb 18;6(1):5327.
39. Yildiz O, Alp E, Tokgoz B, Tucer B, Aygen B, Sumerkan B, et al. Nocardiosis in a teaching hospital in the Central Anatolia region of Turkey: treatment and outcome. *Clin Microbiol Infect*. 2005 juin;11(6):495–9.
40. Marnet D, Brasme L, Peruzzi P, Bazin A, Diallo R, Servettaz A, et al. Abscès cérébraux à *Nocardia* : caractéristiques radiocliniques et prise en charge thérapeutique. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Jan;165(1):52–62.
41. Al-Tawfiq JA, Al-Khatti AA. Disseminated systemic *Nocardia farcinica* infection complicating alefacept and infliximab therapy in a patient with severe psoriasis. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2010 Feb;14(2):e153–157.
42. Kontoyiannis DP, Ruoff K, Hooper DC. *Nocardia* bacteremia. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998 Jul;77(4):255–67.
43. Al Akhrass F, Hachem R, Mohamed JA, Tarrand J, Kontoyiannis DP, Chandra J, et al. Central Venous Catheter-associated *Nocardia* Bacteremia in Cancer Patients. *Emerg Infect Dis*. 2011 Sep;17(9):1651–8.
44. Rainey FA, Ward-Rainey N, Kroppenstedt RM, Stackebrandt E. The Genus *Nocardopsis* Represents a Phylogenetically Coherent Taxon and a Distinct Actinomycete Lineage: Proposal of *Nocardopsaceae* fam. nov. *Int J Syst Bacteriol*. 1996 Oct 1;46(4):1088–92.
45. Rudramurthy MS, Sumangala B, Honnavar P, Madhav YB, Munegowda KC, Ravi D, et al. Nasal vestibulitis due to *Nocardopsis dassonvillei* in a diabetic patient. *J Med Microbiol*. 2012 Aug;61(Pt 8):1168–73.

46. González-López MA, González-Vela MC, Salas-Venero CA, Conde R, Val-Bernal JF. Cutaneous infection caused by *Nocardiosis dassonvillei* presenting with sporotrichoid spread. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Sep 1;65(3):e90–e91.
47. Lai C-C, Liu W-L, Ko W-C, Chen Y-H, Tan H-R, Huang Y-T, et al. Multicenter study in Taiwan of the in vitro activities of nemoxacin, tigecycline, doripenem, and other antimicrobial agents against clinical isolates of various *Nocardia* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 May;55(5):2084–91.
48. Scholer HJ. Sulfonamides in experimental nocardiosis, histoplasmosis, and South American blastomycosis. *Chemotherapy*. 1968;13(2):65–80.
49. Stamm AM, McFall DW, Dismukes WE. Failure of sulfonamides and trimethoprim in the treatment of nocardiosis. *Arch Intern Med*. 1983 Feb;143(2):383–5.
50. Frasca D, Dahyotfizelier C, Mimoz O. La colistine en réanimation. *Réanimation*. 2008 May;17(3):251–8.
51. Mittal V, Fernandes M. Cotrimoxazole-resistant *Nocardia sclerokeratitis*: effective therapy with fourth-generation fluoroquinolones. *Can J Ophthalmol*. 2012 Dec 1;47(6):e58–e60.
52. Wallace RJ, Steele LC, Sumter G, Smith JM. Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988 Dec;32(12):1776–9.
53. Moylett EH, Pacheco SE, Brown-Elliott BA, Perry TR, Buescher ES, Birmingham MC, et al. Clinical Experience with Linezolid for the Treatment of *Nocardia* Infection. *Clin Infect Dis*. 2003 Feb;36(3):313–8.
54. Brown-Elliott BA, Ward SC, Crist CJ, Mann LB, Wilson RW, Wallace RJ. In Vitro Activities of Linezolid against Multiple *Nocardia* Species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Apr;45(4):1295–7.
55. Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Carneiro HA, Mylonakis E. Nocardiosis of the Central Nervous System: Experience From a General Hospital and Review of 84 Cases From the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014 Jan;93(1):19–32.
56. Wallace RJ, Septimus EJ, Williams TW, Conklin RH, Satterwhite TK, Bushby MB, et al. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to *Nocardia*. *Rev Infect Dis*. 1982 Apr;4(2):315–25.
57. Jones N, Khoosal M, Louw M, Karstaedt A. Nocardial infection as a complication of HIV in South Africa. *J Infect*. 2000 Nov;41(3):232–9.
58. Pintado V, Gómez-Mampaso E, Fortún J, Meseguer MA, Cobo J, Navas E, et al. Infection with *Nocardia* species: clinical spectrum of disease and species distribution in Madrid, Spain, 1978-2001. *Infection*. 2002 Dec;30(6):338–40.

## Annexes

### Annexe 1

## Fiche de recueil de données Nocardiose

### Patient :

Nom

N° de dossier

Date de naissance

Sexe

Facteurs favorisants :

Corticothérapie

Voie d'administration

Diabète

Tumeur

Primitif

Stade(TNM)

Type de traitement

en cours ou finis

VIH :

Date de diagnostic

Si+ immunité : CD4 /mm3 soit % CD4/CD8 :

Traitement antirétroviral :

Greffe

Date

Traitement immunosuppresseur

Pathologie pulmonaire sous-jacente

### Nocardiose :

Localisation (pulmonaire, disséminée, cutané, cérébrale, oculaire...)



Forme (aigue, subaiguë, chronique)

Présentation clinique

Présentation radiologique

Mode de diagnostic, Type de prélèvement

Espèce

Traitement :

Antibiothérapie (type, durée)

Traitement complémentaire (chirurgie ?)

Effets secondaires du traitement

Diagnostic différentiel envisagé ?

Evolution : Rechute ? Guérison ? Décès ?

## **Annexe 2. Edmond Isidore Etienne Nocard ( 21 janvier 1850- 2 août 1903)**



**Médecin vétérinaire et biologiste français né à Provins (Seine-et-Marne, France), le 29/01/1850.**

**1867-1868** Après avoir obtenu son baccalauréat, il exerce, pendant un an, le métier de clerk de notaire.

**1868-1871** Entre à l'Ecole vétérinaire d'Alfort.

**1870-1871** La guerre avec la Prusse déclarée, il s'engage dans le régiment du 5e Lancier.

**1871-1873** De retour à Alfort, reprend ses études pour être reçu, en août 1873, médecin vétérinaire, major de promotion.

**11/1873-1878** Nommé, après concours, chef de service clinique à l'Ecole vétérinaire d'Alfort. Se lie avec le Dr Dumesnil, médecin de l'Ecole d'Alfort, et Josias, un de ses collègues enseignants. Chez Dumesnil, il rencontre des dirigeants du Parti Républicain et s'ouvre à leurs idées. Dans la famille Josias, il fait la connaissance d'une jeune fille qu'il épouse. Moins d'un an après son mariage, Mme Nocard meurt, laissant une petite fille de santé fragile.

**1876-1884** Après la mise à l'index du Recueil d'Alfort, dirigé par H. Bouley, inspecteur général des Ecoles vétérinaires, il est chargé de créer une nouvelle revue : Les Archives

vétérinaires. Il va y publier un grand nombre de travaux scientifiques sur la médecine, la chirurgie, l'hygiène, la jurisprudence vétérinaire.

**1877-1880** Elu secrétaire des séances de la Société de médecine publique et d'hygiène professionnelle dont il est l'un des fondateurs. Il en devient le secrétaire général adjoint, en 1879.

**1878** Rapporteur, avec H. Bouley, de la 9<sup>e</sup> section du congrès international d'hygiène de Paris, il présente un rapport sur : Les moyens pratiques de constater et d'assurer la bonne qualité des viandes de boucherie.

**1878-1883** Nommé secrétaire des séances de la Société centrale vétérinaire dont il est membre depuis 1876.

**1878-1887** Devient, après concours, professeur de clinique et de chirurgie à l'Ecole vétérinaire d'Alfort.

**1879** Met au point l'opération chirurgicale dite du clou de rue (affection grave du pied du cheval).

**1880** Entre au laboratoire de L. Pasteur, à l'Ecole normale supérieure (Paris). Délégué du ministère de l'Agriculture et du Commerce, il représente la France au congrès international d'hygiène, à Turin.

**1881-1882** Après avoir assisté aux expériences de vaccinations anticharbonneuses de L. Pasteur, à Pouilly-le-Fort, il vaccine, avec E. Roux, des milliers d'animaux contre le charbon.

**1883** Part pour l'Egypte en mission scientifique, avec E. Roux, I. Straus et L. Thuillier, afin d'y étudier une épidémie de choléra. Mais la mission ne parvient pas à isoler le germe responsable de la maladie. Etudie parallèlement la peste bovine qui sévit, en Egypte, à l'état enzootique.

**1883-1886** De retour à Alfort, installe une véritable annexe du laboratoire de L. Pasteur dans la cour des Forges. Fait paraître une série de travaux sur des techniques nouvelles : méthode de récolte du sérum sanguin, composition d'un nouveau bouillon pour la culture du bacille tuberculeux, développement, pour la première fois, du bacille aviaire. Met au point la névrotomie plantaire haute pour le cheval. Introduit l'anesthésie au chloral par voie intraveineuse chez les gros animaux et étend l'emploi de cette substance à la lutte contre les crises tétaniques.

**1884** Devient secrétaire de rédaction, puis rédacteur en chef du Recueil de médecine vétérinaire, après sa fusion avec les Archives vétérinaires.

**1885** Vice-président du congrès national des vétérinaires sanitaires, Paris.

**1886** Est élu président de la Société centrale de médecine vétérinaire, et membre de la section de médecine vétérinaire de l'Académie de médecine (Paris). Chargé d'une mission

pour l'étude de l'avortement épizootique, dans la Nièvre, il réalise des expériences qui permettent la mise au point de mesures préventives.

**1887-1891** Devient directeur de l'Ecole vétérinaire d'Alfort, en même temps qu'il accède à la chaire de maladies contagieuses.

**1887-1890** Fait paraître, avec le vétérinaire Mollereau, une monographie sur la mammite enzootique des vaches laitières, dont il a isolé le streptocoque pathogène (*Streptococcus agalactiae*), précisé l'étiologie et la pathogénie, et formulé les règles de la prophylaxie. Entreprenant une étude analogue sur une mammite gangréneuse enzootique des brebis laitières. Avec Roux, il fait connaître les propriétés spéciales des milieux glycinés pour la culture du bacille de la tuberculose, réalise des recherches sur le charbon symptomatique et sur la vaccination des herbivores contre la rage. Reconstitue l'étiologie de la psittacose, sans toutefois parvenir à en isoler le germe responsable.

**1888** Nommé membre du premier comité de rédaction des Annales de l'Institut Pasteur aux côtés de Ch. Chamberland, E. Duclaux, J.-J. Grancher, E. Roux, I. Straus. Isole, à la Guadeloupe, l'agent du farcin du boeuf qu'il nomme *streptothrix farcinica*.

**1889** Lors du 1er congrès sur la tuberculose, il obtient que la maladie soit déclarée contagieuse et que soient instaurées certaines mesures prophylactiques.

**01/1891** Trop pris par ses activités de recherche, il démissionne de ses fonctions de directeur de l'Ecole d'Alfort.

**1892-1896** Par une série de communications, de conférences, de brochures et de démonstrations sur le terrain, il tente de convaincre que l'utilisation de la tuberculine de R. Koch pourrait jeter les bases d'une prophylaxie sanitaire de la maladie tuberculeuse chez les bovins. A la suite de la découverte de la malléine par les russes Helman et Kalning, s'attaque, avec le concours de vétérinaires militaires, à la prophylaxie de la morve équine et parvient en quelques années à éradiquer la maladie en France.

**1895** Nommé, avec L. Vaillard, membre de l'assemblée de l'Institut Pasteur. Publie : La Tuberculose bovine : ses dangers, ses rapports avec la tuberculose humaine.

**1897** Devient membre titulaire honoraire de la Société de biologie.

**1898** Découvre, avec E. Roux, A. Borrel, A. Salimbeni et Ed. Dujardin-Beaumetz, les causes de la péripneumonie bovine, un virus filtrant.

**02/08/1903** Décès à Saint-Maurice (Val-de-Marne). E. Roux et E. Metchnikoff représentent l'Institut Pasteur lors de ses obsèques

(Source : <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/ncd0.html> page consultée le 30 Aout 2014)

## Table des matières

Remerciements .....	9
Principales abréviations.....	12
Sommaire.....	13
Introduction .....	14
I. Première partie : Rappels .....	14
I.1 Bactériologie .....	14
I.2 Histoire des Nocardia.....	15
I.3 Pathogénicité .....	16
I.4 Clinique.....	16
I.5 Epidémiologie .....	17
II. Deuxième partie : Etude Clinique.....	19
II.1 Matériel et méthodes.....	19
II.1.1 Caractéristiques de l'étude .....	19
II.1.2 Population étudiée .....	19
II.1.3 Recueil de données .....	20
II.2 Résultats.....	22
II.2.1 Caractéristiques de la population étudiée.....	22
II.2.2 Description de la population .....	23
II.2.3 Types de prélèvements .....	29
II.2.4 Formes clinico-radiologiques.....	30
II.2.5 Résultats bactériologiques .....	34
II.2.6 Traitements reçus .....	36
II.2.7 Diagnostics différentiels envisagés .....	45
II.2.8 Evolution .....	47
II.3 Discussion .....	51
Conclusion .....	65
Références bibliographiques .....	66
Annexes .....	76
Table des annexes .....	76
Table des illustrations.....	77
Table des Tableaux.....	78

## **Table des annexes**

Annexe 1. Fiche de recueil de données Nocardiose.....	70
Annexe 2. Edmond Isidore Etienne Nocard.....	72

## **Table des illustrations**

Figure 1 : Population étudiée.....	23
Figure 2 : Répartition par sexe .....	24
Figure 3 : Répartition de formes cliniques .....	30
Figure 4 : Différentes localisations.....	31

## Table des Tableaux

Tableau 1 : Facteurs de risque .....	27
Tableau 2 : Pathologies pulmonaires sous-jacentes .....	28
Tableau 3 : Nature et positivité des prélèvements .....	29
Tableau 4 : Localisations de l'infection .....	32
Tableau 5 : Présentations clinico-radiologiques.....	32
Tableau 6 : Délai de rendu des résultats positifs .....	34
Tableau 7 : Espèces identifiées.....	35
Tableau 8 : Co-infections bactériennes et antibiothérapies utilisées.....	38
Tableau 9 : Antibiothérapie de première ligne .....	40
Tableau 10 : Antibiothérapie de seconde ligne .....	41
Tableau 11 : Antibiothérapie de troisième ligne .....	42
Tableau 12 : Durée totale d'antibiothérapie .....	43
Tableau 13 : Effets secondaires de l'antibiothérapie.....	44
Tableau 14 : Diagnostics différentiels évoqués.....	46
Tableau 15 : Evolution clinique.....	50



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



# Les Nocardioses au CHU de Limoges

## Une étude rétrospective d’Août 2002 à Février 2014

### Résumé :

L’infection à *Nocardia* est une pathologie rare et trop souvent méconnue des cliniciens. Elle survient fréquemment sur un terrain débilité et la morbi-mortalité est importante. En France les données épidémiologiques sont anciennes et au plan local, celles-ci étaient inexistantes. Notre étude a analysé les cas de nocardioses survenues au CHU de Limoges au cours des douze dernières années. Le but était de définir les caractéristiques des infections à *Nocardia* au niveau local, tant sur le plan clinique que microbiologique. Dix-sept patients ayant au moins un prélèvement positif à *Nocardia* ont été inclus. Cette étude rétrospective a permis la mise en évidence de caractéristiques cliniques et de facteurs de risque similaires à ceux de la littérature mais en revanche d’une répartition différente des espèces causales par rapport à la littérature, notamment européenne. Notre étude permet donc une meilleure connaissance des données infectieuses locales, en vue de permettre une antibiothérapie précoce et adaptée. Cependant son caractère rétrospectif implique des biais d’information. Une étude prospective locale, voire nationale, pourrait s’avérer intéressante.

**Mots-clés :** *Nocardia*, infection, Limoges

**Title :** **Nocardiosis in the University Hospital of Limoges**  
**A retrospective study from August 2002 to February 2014**

### Abstract :

Nocardia infection is a rare condition and often not widely known by clinicians. It often occurs on land debility and morbidity and mortality is important. In France epidemiological data are old and locally, they were nonexistent. Our study analyzed the cases of nocardiosis occurred in Limoges University Hospital over the past twelve years. The aim was to define the characteristics of Nocardia infections locally, both clinically and microbiologically. Seventeen patients with at least one positive Nocardia sampling were included. This restrospective study the identification of clinical characteristics and similar risk factors to those in the literature but instead of a particular European apportionment of causal species in relation to literature. Our study provides a better understanding of local infectious data to enable early and appropriate antibiotic therapy. However, its retrospective nature involves information bias. A local or national prospective study, could be interesting.

**Keywords :** Nocardia, infection, Limoges

THESE DE MEDECINE