

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue

publiquement par

**Agathe LEMAITRE**

le 05/07/2024

**INOPIIC : Infections à Nocardia chez les patients immunocompétents**

Directeur de thèse : Dr Marlène MURRIS

**JURY**

Monsieur le Professeur Laurent Guilleminault	Président
Madame le Docteur Marlène Murriss	Assesseur
Madame le Docteur Alexa Debard	Assesseur
Madame le Docteur Clémence Massip	Assesseur

## Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

### Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine

#### 2023-2024

#### Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

#### Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MESTHE Pierre
Professeur CARON Philippe	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur CHAP Hugues	Professeur PARINI Angelo
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur PERRET Bertrand
Professeur LANG Thierry	Professeur ROQUES LATRILLE Christian
Professeur LAROCHE Michel	Professeur SERRE Guy
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SIZUN Jacques
Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur MARCHOU Bruno	Professeur VINEL Jean-Pierre

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAVAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

**P.U. Médecine générale**

Mme DUPOUY Julie  
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)  
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

**P.U. - P.H.**  
**2ème classe**

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

**Professeurs Associés**
**Professeurs Associés de Médecine Générale**

M. ABITTEBOUL Yves  
M. BIREBENT Jordan  
M. BOYER Pierre  
Mme FREYENS Anne  
Mme IRI-DELAHAYE Motoko  
Mme LATROUS Leila  
M. POUTRAIN Jean-Christophe  
M. STILLMUNKES André

**Professeurs Associés Honoraires**

Mme MALAVAUD Sandra  
Mme PAVY LE TRACON Anne  
M. SIBAUD Vincent Mme  
WOISARD Virginie

**FACULTE DE SANTE**  
**Département Médecine, Maïeutique et Paramédical**

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CURROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

**M.C.U. Médecine générale**

M. BRILLAC Thierry  
M. CHICOULAA Bruno  
M. ESCOURROU Emile  
Mme GIMENEZ Laetitia

**Maîtres de Conférence Associés**

**M.C.A. Médecine Générale**

Mme BOURGEOIS Odile  
Mme BOUSSIER Nathalie  
Mme DURRIEU Florence  
Mme FRANZIN Emilie  
M. GACHIES Hervé  
M. PEREZ Denis  
M. PIPONNIER David  
Mme PUECH Marielle  
M. SAVIGNAC Florian

## Le Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

## **REMERCIEMENTS**

Aux membres du Jury :

**Monsieur le Professeur Laurent Guilleminault** : Merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse et pour ton accompagnement, ton efficacité sans faille et surtout ta gentillesse. Nous avons de la chance de t'avoir pour toujours défendre nos intérêts et nous faire progresser.

**Madame le Docteur Marlène Murriss** : Je suis ravie qu'on ait pu aller au bout de ce projet que tu m'as confié, malgré de nombreux rebondissements et changements de direction. Au-delà de ça merci pour tout ce que tu représentes pour nous : un peu de crainte parfois, de la rigueur et surtout de la justice et de la reconnaissance du travail bien fait. Un grand merci pour tout ce que tu m'as enseigné pendant mon passage en 3B et tout au long de mon internat. Nous rêvons tous de devenir un puits de savoir comme toi un jour.

**Madame le Docteur Alexa Debard** : Je suis ravie d'avoir pu passer ces 6 mois dans votre service qui m'ont fait encore plus aimer l'infectiologie. Merci pour ta gentillesse, de l'intérêt que tu portes à tes internes et pour toutes ces discussions plus ou moins médicales qu'on a pu avoir, je suis très contente que tu puisses faire partie de ce jury.

**Madame le Docteur Clémence Massip** : merci pour ta présence et d'avoir toujours répondu à mes questions car je partais de très loin en bactériologie, de m'avoir fait visiter le laboratoire et comprendre un peu mieux votre quotidien.

A l'équipe de Pneumologie de Montauban :

Merci à tous de m'avoir accueillie, accompagnée et chouchoutée pour mon 1<sup>e</sup> semestre.  
Merci à toute l'équipe IDE et AS vous êtes au top et vous m'avez tout appris !

**Au Docteur Marie Cécile Pierre :** même si tu m'as fait pleurer à notre première rencontre le reste n'aura été que rires et bonne humeur. Ton humanité et ta façon d'exercer la médecine représentent un modèle pour moi et je suis vraiment contente d'avoir croisé ta route. Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour tous les bons moments qu'on a et qu'on va continuer de partager.

**Au Docteur Sarah Zahi :** merci d'avoir animé mes journées montalbanaises, de m'avoir fait faire mes premières fibroscopies, et de m'avoir tenu compagnie dans les aller-retour en voiture avec ces discussions interminables et tes précieux conseils.

**Au Docteur François Petureau :** merci de m'avoir accueillie pour mon premier semestre qui m'a permis de débiter au CHU avec un bon bagage.

**Au Docteur Lise Jenot :** merci pour tout ce que tu m'as enseigné notamment en oncologie thoracique, merci pour ta douceur et ta gentillesse réconfortantes en toutes circonstances.

**Au Docteur Anne Laure Goin :** merci de m'avoir enseigné les bases de la ventilation, pour ta gentillesse et ta générosité.

**Au Docteur Dominique Giamarchi :** ravie d'avoir pu te croiser avant que tu t'éloignes de la pneumologie, merci pour les quelques consultations d'allergologie et pour ta bonne humeur.

A l'équipe d'oncologie thoracique :

**Au Professeur Julien Mazières :** même si ce n'est pas la voie que j'ai suivie merci pour ce semestre en oncologie thoracique et surtout merci pour la façon dont tu gères notre internat, d'être toujours à l'écoute, de nous soutenir dans tous nos projets et pour ta bienveillance.

**Au Docteur Audrey Rabeau :** un soutien sans faille dans les bons et les mauvais moments et surtout une réponse à toutes les questions, merci pour tout ce que tu m'as appris que ce soit sur le fond ou sur ma façon de travailler. Merci d'avoir toujours laissé la porte de ton bureau ouverte que ce soit dans les moments de doute ou pour des discussions plus légères. Mon internat n'aurait pas été le même sans toi.

**Au Docteur Louisiane Lebas et au Dr Mathilde Garnier :** merci pour votre présence, votre bonne humeur et tout ce que tu vous m'avez appris

**Au Docteur Jean Mourlanette :** merci pour tes blagues incessantes, ta bonne humeur et surtout tes conseils avisés.

**Au Docteur Laurence Game** : merci pour ta bienveillance

Et merci à l'équipe paramédicale de m'avoir toujours soutenue et écoutée dans ce semestre pas toujours facile que ce soit en HDJ (Petite gégé, Steph, Ursule, Jenny, Aurore, Delphine, grande Gégé) ou en 2A (Aude et Julie les mamans, Cécile, Séverine)

A l'équipe de pneumologie 2B :

**Au Docteur Sandrine Pontier** : merci pour ce semestre et tes enseignements.

**Au Docteur Kamila Sedkaoui** : une formation de qualité en sommeil, ventilation et gestion des patients neuromusculaires

**Au Docteur Simon Lauret** : merci pour ton soutien et d'avoir pris le temps de nous apprendre plein de choses, t'entendre râler en permanence me manque presque.

**A Mailys Delseny** : merci pour ta gestion au top de la 2B et surtout merci d'être devenue mon amie pendant ce semestre, une belle rencontre en bonus

**Et à toute l'équipe paramédicale**, on aura sacrément bien rigolé. Merci pour toutes ces soirées et journées inoubliables, pas merci de m'avoir bizutée à la fin, je vous adore. Pour n'en citer que quelques-uns : Nath, Malvina, Zoé, Rachel, Samir, Dorian, Yoann ...

A l'équipe du SMIT :

**Aux Professeurs Pierre Delobel et Guillaume Martin Blondel** : merci de votre enseignement en infectiologie, pour votre encadrement et votre disponibilité.

**Au Docteur Camille Garnier** : merci pour tout ce que tu m'as appris et surtout de m'avoir fait autant rire.

**Au Docteur Xavier Boumaza** : un grand chef en devenir, merci pour tout

Mais aussi au **Dr Lelièvre**, au **Dr Beck**, au **Dr Lajaunie**, au **Dr Rousset**, au **Dr Pellerin**

Et à toute l'équipe paramédicale, merci pour tout !

A l'équipe de pneumologie 3B :

**Au Docteur Marion Dupuis :** même si tu n'étais pas encore revenue pendant mon semestre merci pour tout l'accompagnement qui a suivi, c'est un réel plaisir de travailler avec toi.

**Au Docteur Thomas Villeneuve :** le best, trop contente d'avoir pu partager ce semestre avec toi on a eu beaucoup de chance de t'avoir. Ne change rien t'es au top.

Et aussi à l'équipe paramédicale qui fait toute l'âme de cette 3B : Maude, Théo, Djami, Emma, Véro, Charlène, Anne Laure, Blandine, Isa, Claire, Elisa, Lisa ... )

A l'équipe de réanimation du CH d'Albi :

**Au Docteur Christophe Henry :** merci pour ta gentillesse et ton super enseignement, j'ai énormément appris pendant mon semestre

**Au Docteur Marie Françoise Bone :** merci également pour ta gentillesse et ton humour

**Au Docteur Julianne Parlavecchio :** merci pour ta présence et tes conseils avisés

Et à toute l'équipe paramédicale, vous être vraiment des stars !

A l'équipe de pneumologie 3A :

**Au Docteur Valentin Héluain :** j'aurai pu te mettre partout dans mes remerciements comme tu as décidé de me suivre dans tous mes semestres. Sans rire merci d'avoir été un si bon chef de clinique et PH par la suite, de m'avoir beaucoup formée en endoscopie. Ravie d'avoir pu discuter de cadres de vélo, de villages de montagne, de tout et de rien et de nous faire rire en permanence. Merci pour ton extrême gentillesse et ton soutien.

**Au Docteur Grégoire Prévot :** merci de prendre le temps pour cet enseignement de qualité et de m'avoir fait progresser sur beaucoup de points pendant mon passage en 3A

**Au Docteur Elise Noel Savina :** merci pour les visites d'HTAP et pour la formation pendant les gardes

**Au Professeur Nicolas Guibert :** merci pour ta gentillesse et pour la formation en endoscopie

**Au Docteur Gavin Plat :** pour ta bonne humeur et tes explications toujours de qualité, vive les bières belges !

Merci également aux équipes paramédicales et notamment aux filles de l'endoscopie (Mumu et Béa, Elsa, Cathy, Anne Marie) de votre patience à nos débuts et d'avoir tenu la baraque pendant le semestre vous êtes au top.

A l'équipe des EFR :

**Au Dr Romain Barthes :** merci pour tes explications sur ta connaissance infinie en physiologie respiratoire et pour ta patience

**Au Dr Lucile Durin** : le semestre n'est pas encore fini mais je pense qu'on va bien rigoler, merci pour tes conseils et de prendre de ton temps pour nous expliquer beaucoup de choses

Merci également à Marielle, Magali et Véro pour m'avoir appris à faire souffler et pour leur patience avec ma fâcheuse tendance à détraquer toutes les machines !

A mes co-internes, pour certains déjà de grands chefs :

**A la team pingouin :**

**Clara** et **Juju** merci pour ces 4 années de rigolade, de sushis et de cardio training. Toujours là dans les bons et les mauvais moments hâte qu'on se retrouve ensemble pour un petit semestre à Larrey, n'oublions pas les objectifs

**A Claire Galliot** : merci d'avoir partagé ces 4 années et très contente de faire ce dernier semestre avec toi aux EFR

**A mon petit Nico Le Div** : merci pour ce semestre en plein Covid qui restera en grande partie grâce à toi parmi les meilleurs. J'admire ta patience et ta gentillesse sans limites et tu m'as dès les premiers jours de ton internat impressionnée par tes connaissances et ton professionnalisme. Tu vas être tellement un trop bon médecin. Merci d'être toujours là pour veiller sur moi et de m'avoir jamais laissée rentrer toute seule et je sais qu'on a encore de longues années d'amitié devant nous avec le dernier membre du trio **Zubair**. Merci à toi de mettre du soleil dans ma vie, de toutes ces discussions sur nos vies qui n'en finissent jamais et surtout de me faire autant rire (Fabieeeeeeeenne). Je vous adore.

**A Romane** : super voisine, merci pour tes conseils toujours précieux et pour les after work du lundi

**A Célia** : pour ta gentillesse et ton écoute, et de m'avoir accueillie dans ton airbnb à Marseille

**A Jules** : ravie d'avoir partagé ce semestre de 2A merci pour ton aide à mes débuts et aussi pour ce semestre en 3A où tu as été un DJ au top, et aussi pour toutes ces soirées où on a bien rigolé, et surtout pour les petits dej pizza qui vont avec

**A Sabrina** : merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre

**A Thibaut** : merci pour tous tes conseils et pour ta présence pendant notre semestre en 3B

**A Simon** : merci pour le semestre en 3A et les cours de ventil

**A Auranne** : merci de m'avoir appris à survivre à l'HDJ d'onco, de m'avoir toujours écoutée et de m'avoir fait beaucoup beaucoup rire

**A la team SMIT (Clara, Nina, Nahyva, Mélanie, Alix, Charlotte, Tristan et Tanguy)** : merci pour cet été de folie, on aura vraiment eu une super équipe  
Mention spéciale pour ma super copine **Clara**, trop contente d'avoir appris à mieux te connaître et merci pour les sushis et les parties de squash  
Pour **Tanguy** pour m'avoir fait vraiment beaucoup rire  
Et pour **Mélanie** pour toutes ces aprem à glander côté bleu et toutes ces grosses marrades

**A la team d'Albeach** : vraiment merci pour tous les moments qu'on a pu partager, pour les baignades nocturnes, pour les soirées à thèmes, pour le banc de la loose, pour les grosses rigolades, pour les banquets du mardi et les Vignals du jeudi. Un paquet de super rencontres qu'on est pas prêts d'oublier !

A **Claire** et **Raphaël** : pour leur grande aide pendant le semestre de 3A, vous êtes les meilleurs !

**Et à tous les autres** : Manon J, Camille B, Camille F, Lou, Nathan, Fafa, Lou, Adri (#chambre d'inhalation), Inès, Ariane, Marie, PJ, Clément, Adam, Vincent, Lucile B  
Merci pour tout !

A mes amis :

**Aux plus anciennes gersoises** : **Marianne** et **Clémence** la team 12, merci de m'avoir accompagnée pendant toutes ces années et pour tout ce qu'on partage encore aujourd'hui  
**Laure** pour toutes ces belles années d'amitié et de coloc où on aura sacrément bien rigolé  
**Marine P** pour les années de lycée et d'avoir toujours été près de moi pendant toutes ces années

**A la team PACES** : merci de m'avoir acceptée dans la team même si je venais de Maraichers. Merci pour avoir rendu toutes ces années plus belles et pour ce qu'on est encore aujourd'hui. Merci pour les WEP, les vacances à l'Escala, les restau, les soirées dans le Gers, les vacances au ski et j'en passe  
Vous êtes vraiment géniaux tous autant que vous êtes

**Ma petite Lisa** une spéciale dédicace pour toi, merci pour ces belles années de coloc qu'on a partagé et de toujours me comprendre sans même que j'ai besoin de parler, merci d'être toujours là pour moi et pour tous ces petits repas maintenant que tu es devenue un fin cordon bleu

**A la team de choc** : merci à tous les 2 de m'avoir portée pendant cette année des ECN où tout s'est écroulé, je crois sincèrement que je n'y serai pas arrivée sans vous, merci  
**Fabienne** de nous avoir accueillis et chouchouté tous les 3 pendant le confinement  
**Léa** je garderai en mémoire toutes ces années partagées et toutes ces discussions mais aussi les fous rires, merci de m'avoir fait grandir, fait découvrir et ouvert l'esprit sur plein de choses mais surtout d'être toujours un repère  
**Erwan** merci pour m'avoir toujours soutenue et pour toutes ces heures interminables de révision, merci pour ta gentillesse et ton écoute si précieuse

**A ma famille d'adoption Busato** : merci pour m'avoir accueillie chez vous comme une des vôtres

**A Mathilde C** : à notre amitié depuis mon passage d'externe en médecine interne avec le bon **Clément Viguier**, merci d'être toujours là pour moi et de me guider toujours dans la bonne direction. Et merci à **Clément** pour la sauce spéciale des burger et les fondues, mais aussi la tour Montparnasse infernale grand classique

**A Mathilde G** : merci pour cette belle amitié qui a été pleine de rebondissements mais finalement toujours solide, merci de partager mon quotidien depuis tout ce temps et de le rendre plus facile et meilleur, merci pour tous les voyages et les souvenirs plein les yeux

**A Paul G** : mille merci pour le temps que tu as pris pour faire mes stats et tous les trucs de fou que tu as fait, merci pour ta patience à essayer de m'expliquer les statistiques, merci pour toutes les bonnes soirées que je partage avec vous

**A la famille André** : merci de faire vivre tous ces souvenirs que l'on partage et de toujours être là dans les moments importants, j'ai hâte d'en vivre plein de nouveaux

**A Lyna** : ma petite fillotte adorée, merci d'avoir traversé toutes ces années avec moi, pour tous les bons repas, les cinoch, les soirées et bravo pour tout ce que tu réussis

**A Clément T** : pour toutes les soirées koh lanta ou mario kart, et pour nous faire autant rire

**A Laurence Le Moal** : pour les dernières relectures et les conseils avisés, et surtout les vacances au Pyla

Et enfin à ma famille :

**A John et Clem** : pour toutes les aprem piscine à Ordan, pour les vacances ou WE au ski, pour les ateliers cuisine et pour tous ces bons moments  
Mais aussi à **David** pour les moments qu'on a pu partager et à son super mariage mémorable sous la pluie

**A mon Papé et ma Mamée** : merci pour tout ce que vous représentez pour moi, merci de fédérer cette belle famille et de nous donner envie de tous nous rassembler pour partager de bons moments, merci pour votre soutien et votre amour

**A mes super tantes (Natha, Margue et Soso)** : de m'accueillir chez vous à tout moment, pour toutes les vacances qu'on a partagé et qu'on partagera encore, merci pour votre gentillesse et votre générosité sans limite

**Mais aussi à mes super oncles (Nico, Lulu et Phiphi)** : merci de nous faire toujours autant rire et pour votre soutien

**A notre belle bande de cousins** : hâte du voyage en crête et de nos cousinades, merci d'être là et pour tous les bons moments qui nous attendent encore  
Mention spéciale pour mon binôme **Audrey** merci pour l'extraordinaire personne que tu es, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance, et hâte de traverser encore plein d'aventures avec toi

**A ma sœur Claire** : je suis tellement contente que tu fasses partie de ma vie, merci d'avoir été à mes côtés depuis que j'existe, je suis tellement fière de voir que tu réussis tout ce que tu entreprends, et hâte de venir cuisiner dans ton hôtel quand je serai à la retraite

**A mon frère Eliott** : j'ai tellement de chance que tu sois là aussi, merci de me faire autant rire et pour le (plus très petit) mec extraordinaire que tu es et qui ne cesse jamais de me surprendre encore

**A ma mère** : merci d'avoir été un pilier pendant toutes ces années et encore plus aujourd'hui, merci de m'avoir toujours soutenue et gentiment dirigée dans les bonnes directions sans que je m'en rende compte, j'admire la femme formidable que tu es et tout ce que tu accomplis tous les jours, et merci pour les relectures de dernière minute

**Et enfin à mon père** : la vie n'a plus la même saveur sans toi mais merci de m'avoir toujours poussée à aller chercher plus loin et à donner le meilleur de moi-même, de m'avoir appris à me débrouiller dans toutes les situations et même si tu n'es plus là aujourd'hui ta magie opère toujours

## Table des matières

<b>I)</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>II)</b>	<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>17</b>
	1. Sélection des patients .....	17
	2. Microbiologie .....	17
	3. Analyse statistique .....	18
<b>III)</b>	<b>Résultats .....</b>	<b>18</b>
	1. Caractéristiques démographiques .....	18
	2. Sites d'infection et manifestations cliniques .....	20
	3. Données paracliniques .....	22
	a. Microbiologie .....	23
	b. Biologie .....	23
	c. Radiologie .....	23
	d. Espèces de <i>Nocardia</i> et co-infections .....	24
	e. Profils de sensibilité aux antibiotiques .....	25
	4. Traitement .....	26
	5. Mortalité .....	27
<b>IV)</b>	<b>Discussion .....</b>	<b>29</b>
<b>V)</b>	<b>Conclusion .....</b>	<b>32</b>
<b>VI)</b>	<b>Références .....</b>	<b>33</b>
<b>VII)</b>	<b>Article en voie de soumission .....</b>	<b>35</b>

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

<b>ABPA</b>	Aspergillose Broncho Pulmonaire Allergique
<b>BPCO</b>	Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>CSH</b>	Cellules souches hématopoïétiques
<b>CMI</b>	Concentration minimale Inhibitrice
<b>DDB</b>	Dilatations de bronches
<b>ECBC</b>	Examen cyto-bactériologique des crachats
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>IRM</b>	Imagerie par résonnance magnétique
<b>LBA</b>	Lavage bronchiolo-alvéolaire
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reduction
<b>RT</b>	Radiographie du thorax
<b>TDM</b>	Tomodensitométrie
<b>TEP</b>	Tomographie par émission de positrons
<b>VIH</b>	Virus de l'immunodéficience humaine

## I) Introduction

*Nocardia* est une bactérie filamenteuse aérobie à Gram positif faisant partie des Actinomyces, provoquant des infections localisées ou disséminées chez l'homme. Cette bactérie est omniprésente dans l'environnement et la principale porte d'entrée est l'inhalation, ce qui fait du poumon l'organe le plus fréquemment touché. Les infections à *Nocardia* sont rares mais difficiles pour les cliniciens à diagnostiquer et à prendre en charge (1). Au cours des dernières décennies, une augmentation des cas d'infections à *Nocardia* a été observée (2). À mesure que les techniques de diagnostic s'améliorent, de plus en plus de germes sont identifiés, mais les cliniciens ne savent pas s'ils doivent considérer ces agents comme pathogènes et responsables des symptômes ou comme colonisants, ni comment les traiter si cela est nécessaire.

Dans les infections à *Nocardia*, les organes les plus fréquemment touchés sont les poumons, le cerveau et la peau. Une péritonite, une péricardite, une endocardite ou une arthrite septique peuvent être présentes mais sont moins fréquemment observées (3).

Il était largement décrit que les infections à *Nocardia* concernaient principalement les patients immunodéprimés (4,5). Cependant, de plus en plus d'infections à *Nocardia* ont également été décrites chez des patients immunocompétents (2,6), principalement traités pour des maladies bronchiques respiratoires comme les dilatations de bronches (DDB) ou la mucoviscidose. Les caractéristiques des patients immunocompétents infectés par *Nocardia* et leur évolution par rapport aux patients immunodéprimés ne sont pas encore bien connues.

Dans notre étude, nous visons à décrire une population de patients immunocompétents présentant une infection à *Nocardia*. Nous visons également à comparer les patients immunodéprimés et immunocompétents à propos de leurs caractéristiques cliniques, radiographiques et biologiques. Nous déterminerons également si la prise en charge d'une telle infection est différente entre les deux groupes, en particulier chez les patients atteints de dilatations de bronches, représentant une grande proportion de notre cohorte. Les facteurs de risque associés à l'infection à *Nocardia* chez les patients immunocompétents seront enfin identifiés

## II) Matériel et méthodes

### 1) Sélection des patients

Les patients adultes âgés de 18 ans ou plus étaient inclus s'ils présentaient au moins une culture positive à *Nocardia* à partir de sang ou d'un autre prélèvement. Une PCR pouvait également être réalisée mais ne constituait pas un critère d'inclusion.

Nous avons exclu les infections à inoculation locale à *Nocardia* comme les infections de corps vitré ou les infections ostéoarticulaires.

Les patients ont été identifiés à partir de la base de données du laboratoire de bactériologie du CHU de Toulouse et du Centre Hospitalier d'Albi entre 2015 et 2023.

Les données ont été collectées rétrospectivement à partir du dossier médical électronique. Les données démographiques, les comorbidités, le type d'immunosuppression, les caractéristiques cliniques, les infections opportunistes concomitantes, les données de laboratoire et radiologiques, les traitements et les résultats ont été collectés. Les co-infections étaient définies comme toute infection bactérienne, virale ou fongique identifiée au même moment et sur le même échantillon microbiologique. L'infection disséminée à *Nocardia* a été définie comme le fait d'avoir au moins 2 organes appartenant à de systèmes différents touchés et/ou au moins une hémoculture positive à *Nocardia*. La colonisation a été définie comme des patients présentant une culture positive de *Nocardia* dans leurs expectorations ou dans les prélèvements bronchiques per-endoscopiques mais sans symptôme ni modification scannographique.

Les patients ont été divisés en deux groupes : un groupe immunocompétent et un groupe immunodéprimé.

Le groupe immunodéprimé comprenait les patients porteurs d'un déficit immunitaire, ayant bénéficié d'une greffe d'organe solide ou d'une greffe de cellules hématopoïétiques (CSH), porteurs d'une tumeur maligne hématologique ou solide, d'un diabète ou traités par chimiothérapie, agents immunosuppresseurs, ou corticostéroïdes à n'importe quelle dose pendant au moins trois mois.

### 2) Microbiologie

La mise en culture a été réalisée au laboratoire de bactériologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. Lorsque la recherche de *Nocardia* était spécifiquement demandée par les cliniciens, des échantillons respiratoires étaient inoculés sur plaque de gélose BCYE, en plus des milieux standards. Mais les *Nocardia* pouvaient également pousser sur des milieux bactériologiques standards si ceux-ci n'étaient pas trop contaminés par d'autres germes empêchant l'identification des *Nocardia*. L'identification des espèces a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI TOF. Les tests de sensibilité aux antibiotiques ont été réalisés par la méthode de diffusion sur disque ou par une bandelette de test à gradient de CMI (concentration

minimale inhibitrice). Chaque souche a été envoyée à l'Observatoire français des nocardioses du CHU de Lyon pour vérifier l'identification des espèces (ou effectuer une identification si la spectrométrie de masse n'était pas suffisante) et des tests de sensibilité aux antibiotiques par la méthode de référence de microdilution en bouillon.

Les *Nocardia* pouvaient également être détectées par Polymerase Chain Reduction (PCR) réalisée directement sur des échantillons respiratoires. Cette technique ne permettait pas l'identification de l'espèce.

### 3) Analyse statistique

Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de fréquences et de pourcentages. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide de tests du Chi 2 ou du test de Fisher pour les nombres attendus <5.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et en écart type. Les comparaisons entre groupes ont été faites par des tests de Student ou de Wilcoxon si l'hypothèse de normalité des variables n'était pas respectée. Une régression logistique multivariée a été utilisée pour déterminer les rapports de cotes (OR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95 % des facteurs associés à la mortalité. Des ajustements ont été effectués en fonction de l'âge, du sexe, du statut tabagique et de l'immunodéficience.

Les tests étaient considérés comme statistiquement significatifs lorsque la valeur p était inférieure à 0,05. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 3.81.

Les représentations graphiques ont été produites à l'aide de R version 4.2.2 (31-10-2022).

## III) Résultats

### 1) Caractéristiques démographiques

Nous avons identifié 43 patients répondant aux critères d'inclusion. L'âge moyen était de 63 ans. Parmi ces 43 patients, 24 patients (55,8%) étaient considérés comme immunocompétents tandis que 19 patients (44,2%) étaient considérés comme immunodéprimés.

La population immunocompétente était significativement plus jeune que la population immunodéprimée, respectivement 58 ans contre 68 ans ( $p = 0,02$ ).

Les caractéristiques des patients immunodéprimés et immunocompétents sont indiquées dans le tableau 1.

Concernant les comorbidités pulmonaires, 22 patients du groupe immunocompétent (91,6%) présentaient une maladie bronchique sous-jacente : 15 DDB non-mucoviscidose, 6 mucoviscidoses et 1 bronchiolite neutrophilique. Seuls 7 patients (16,2 %) étaient des fumeurs actifs.

**Table 1.****Données démographiques et comorbidités des 43 patients avec une infection à Nocardia.**

	Immunocompétents	Immunodéprimés	Total	p value
<b>Caractéristiques générales</b>				
Age	58.08 ± 17.66	68.26 ± 10.85	62.58 ± 15.73	0,0254
Femmes	15 (62.50)	7 (38.84)	22 (51.16)	0,0946
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21.86 ± 3.62	24.66 ± 7.01	23.11 ± 5.51	0,1481
<b>Antécédents Pulmonaires</b>				
Asthme	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.65)	0,4950
BPCO	0 (0.00)	3 (15.79)	3 (6.98)	0,0785
Mucoviscidose	6 (25.00)	0 (0.00)	6 (13.95)	0,0265
DDB (hors mucoviscidose)	15 (62.50)	5 (26.32)	20 (46.51)	0,0308
Sarcoïdose	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	0,4419
Pneumopathie interstitielle	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Autre	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
<b>Maladies sous-jacentes *</b>				
Tabagisme actif	2 (8.33)	5 (26.32)	7 (16.26)	0,2115
Insuffisance rénale chronique	6 (31.58)	0 (0,00)	6 (13,9)	
<b>Cause d'immunosuppression **</b>				
Corticothérapie systémique	—	11 (57.89)		
Transplantation d'organe solide	—	5 (26.32)		
Transplantation de CSH	—	1 (5.26)		
Traitement immunosuppresseur	—	9 (47.37)		
Cancer du poumon	—	1 (5.26)		
Autre cancer solide	—	2 (10.53)		
Infection par le VIH	—	0 (0.00)		
Diabète	—	7 (36.84)		
<b>Corticothérapie inhalée</b>	10 (41.67)	2 (10.53)	12 (27.91)	0,0391
<b>Type de corticothérapie inhalée</b>				0,0196
Beclométasone	1 (4.17)	1 (5.26)	2 (4.65)	
Beclométasone dipropionate	1 (4.17)	0 (0.00)	1 (2.33)	
Budesonide	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.65)	
Fluticasone	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
Fluticasone propionate	6 (25.00)	0 (0.00)	6 (13.95)	
<b>Total</b>	24 (100.00)	19 (100.00)	43 (100.00)	

Les valeurs sont en n (%) ou en moyenne ± écart-type.

BPCO=Bronchopneumopathie chronique obstructive, CSH = Cellules souches hématopoïétiques, DDB=Dilatation de bronches, IMC=Indice de masse corporelle, VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

\* La plupart des patients avaient plus d'une maladie sous-jacente

\*\* La plupart des patients avaient plus d'une cause d'immunosuppression

Dans le groupe de patients immunodéprimés, la plupart des patients souffraient de plus d'une cause d'immunosuppression. Les plus fréquemment retrouvées étaient la corticothérapie systémique chez 11 patients (57,9 %), puis un traitement immunosuppresseur chez 9 patients (47,4 %) et le diabète chez 7 patients (36,8 %). Cinq patients avaient reçu une greffe d'organe solide (transplantation rénale pour 3, transplantation hépatique pour 1 et transplantation pulmonaire pour 1). Aucun patient n'était infecté par le VIH.

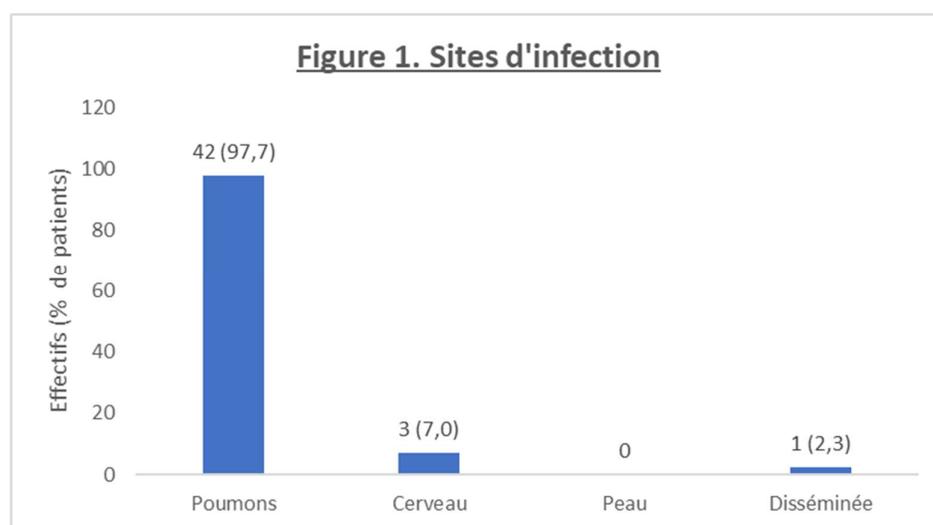
Concernant les traitements immunosuppresseurs, 1 patient avait reçu de l'IMATINIB, 5 patients avaient reçu du TACROLIMUS, 7 patients avaient reçu du

MYCOPHENOLATE, 1 patient avait reçu du RUXOLITINIB et 1 patient avait reçu de l'AZACITIDINE-VENETOCLAX. La plupart des patients avaient reçu plus d'un traitement immunosuppresseur.

Douze patients (27,9 %) étaient traités par corticothérapie inhalée, avec une prédominance significative dans le groupe immunocompétent avec 10 patients (41,7 %) versus 2 patients (10,5 %) dans le groupe immunodéprimé, reflétant probablement le fait que le groupe immunocompétent comprenait davantage de patients avec maladie bronchique. Le corticostéroïde inhalé le plus couramment utilisé était le PROPIONATE DE FLUTICASONE chez 6 patients.

## 2) Sites d'infection et manifestations cliniques

Le poumon était le site d'infection le plus fréquent avec 97,7 % des patients présentant une atteinte pulmonaire. Nous avons trouvé à l'IRM 3 patients présentant une lésion cérébrale (6,98 %) et tous étaient immunodéprimés. Cependant seulement 19 patients (44.2%) ont bénéficié d'une imagerie cérébrale donc il existe possiblement des atteintes cérébrales asymptomatiques qui n'ont pas été diagnostiquées.



Nous n'avons pas observé de lésions cutanées causées par la nocardiose. Deux patients ont présenté une éruption cutanée concomitante à leur infection mais les biopsies cutanées étaient toutes négatives.

Un patient présentait une infection disséminée avec une atteinte pulmonaire associée à une bactériémie, mais sans atteinte cérébrale avec une IRM normale. Il s'agissait d'un patient immunodéprimé.

Parmi les 42 patients présentant une atteinte pulmonaire, 10 ont été considérés comme colonisés. Ils étaient tous immunocompétents et porteurs de DDB (5 DDB non-mucoviscidosiques, 4 mucoviscidoses, 1 dyskinésie ciliaire primitive) et la *Nocardia* avait été retrouvée dans un examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), réalisé de façon systématique dans le suivi.

**Table 2.****Données cliniques**

	Immunocompétents	Immunodéprimés	Total	p value
<b>Délai du diagnostic</b>				0,0275
Asymptomatique	11 (45.83)	2 (10.53)	13 (30.23)	
< 7 jours	2 (8.33)	2 (10.53)	4 (9.30)	
7-14 jours	2 (8.33)	3 (15.79)	5 (11.63)	
14-20 jours	0 (0.00)	2 (10.53)	2 (4.65)	
21-31 jours	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
1 à 3 mois	2 (8.33)	6 (31.58)	8 (18.60)	
> 3 mois	7 (29.71)	2 (15.79)	10 (23.26)	
<b>Tableau clinique</b>				
Perte de poids	2 (8.33)	4 (21.05)	6 (13.95)	0,3802
Hémoptysie	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Dyspnée	8 (33.33)	12 (63.16)	20 (46.51)	0,0515
Sueurs	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Bronchorrhée	10(41.67)	8 (42.11)	18 (41.86)	0,9769
Fièvre	5 (20.83)	8 (42.11)	13 (30.23)	0,1315
Toux	12 (50.00)	11 (57.89)	23 (53.49)	0,6062
Eruption cutanée	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Signes neurologiques	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	0,4419
<b>Total</b>	<b>24 (100.00)</b>	<b>19 (100.00)</b>	<b>43 (100.00)</b>	

Les valeurs sont en n(%)

Dans l'ensemble de la cohorte, les signes fonctionnels les plus fréquents étaient la toux chez 23 patients (53,49 %), la dyspnée chez 20 patients (46,51 %) et la production d'expectorations chez 18 patients (41,86 %). Il y avait de la fièvre chez seulement 13 patients (30,23%). Les symptômes ou signes cliniques ne différaient pas significativement entre les groupes immunocompétents et immunodéprimés. Il n'y avait qu'un seul patient qui présentait un déficit neurologique, c'était un patient immunodéprimé qui faisait partie des 3 patients présentant une atteinte cérébrale. Les deux autres étaient asymptomatiques et l'atteinte a été découverte par imagerie cérébrale systématique. Les hémoptysies et les sueurs nocturnes étaient rares dans notre cohorte.

Nous avons observé que 12 patients (27,90 %) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic et la plupart d'entre eux étaient immunocompétents (n = 10 patients (83,3 %)). Ces 10 patients asymptomatiques et immunocompétents représentaient nos 10 patients colonisés.

Concernant les deux patients immunodéprimés asymptomatiques, 1 a été diagnostiqué par un scanner systématique dans le cadre d'un bilan pré-transplantation d'une transplantation hépatique et 1 a été diagnostiqué par la réalisation d'un scanner thoracique lors d'une visite de suivi d'un traitement de l'aspergillose thoracique chez un patient ayant subi une greffe rénale.

Chez les patients présentant des symptômes, le délai diagnostique a tendance à être long : de 1 à 3 mois pour 8 patients (18,60 %) et > 3 mois pour 10 patients (23,26 %). Cela est probablement dû à des symptômes peu spécifiques, n'orientant pas le diagnostic.

De plus, les délais de diagnostic supérieurs à 3 mois concernent principalement le groupe immunocompétent, probablement parce que les infections à *Nocardia* chez les patients immunocompétents restent rares et peu recherchées en pratique courante.

### 3) Données paracliniques

<b>Table 3.</b> <b>Biologie, imagerie et microbiologie</b>	<b>Immunocompétents</b>	<b>Immunodéprimés</b>	<b>Total</b>	<b>p value</b>
<b>Données biologiques</b>				
CRP (mg/L)	26.41 ± 29.91	117.74 ± 99.80	77.79 ± 89.20	0,0081
Leucocytes (G/L)	10.65 ± 3.57	12.61 ± 7.38	11.75 ± 6.01	0,6787
<b>Imagerie thoracique au diagnostic</b>	13 (54.17)	16 (84.21)	29 (67.44)	0.0368
<b>Type d'atteinte pulmonaire</b>				
Nodule	7 (29.17)	8 (42.11)	15 (34.88)	0,2384
Micronodule	8 (33.33)	5 (26.32)	13 (30.23)	0,0776
Epanchement	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,0266
Condensations	5 (20.83)	6 (31.58)	11 (25.58)	0,2377
Masse	0 (0.00)	9 (47.37)	9 (20.93)	0,0007
Masse excavée	4 (16.67)	6 (31.58)	10 (23.26)	0,2093
Indéterminé	1 (4.17)	0 (0.00)	1 (2.33)	0,1304
<b>Imagerie cérébrale réalisée</b>	5 (20.83)	14 (73.68)	19 (44.19)	0,0005
<b>Atteinte cérébrale</b>	0 (0.00)	3 (15.79)	3 (6.98)	0,0002
<b>Données microbiologiques</b>				
<b>Type de prélèvement</b>				
Fibroscopie	8 (33.33)	12 (63.19)	20 (46.51)	0,0032
ECBC	16 (66.67)	5 (26.32)	21 (48.84)	
Ponction pleurale	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
Biopsie cérébrale	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
<b>Type d'analyse bactériologique</b>				
Culture	23 (95.83)	16 (84.21)	39 (90.70)	0,0471
Culture + PCR	0 (0.00)	3 (15.79)	3 (6.98)	
<b>Types de culture</b>				
Bactériologique	22 (91.67)	17 (89.47)	39 (90.70)	0,1912
Mycobactériologique	1 (4.17)	0 (0.00)	1 (2.33)	
Bactériologique + Mycobactériologique	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	
<b>Total</b>	24 (100.00)	19 (100.00)	43 (100.00)	

Les valeurs sont en n (%) ou en moyenne ± écart-type.

CRP=C reactive protein ECBC=Examen cyto bactériologique des crachats, IRM=Imagerie par résonance magnétique, PCR=Polymerase chain reaction, RT=Radiographie du thorax, TEP=Tomographie par émission de positons, TDM=Tomodensitométrie

#### a) Microbiologie

Le diagnostic a été réalisé dans la plupart des cas par fibroscopie bronchique chez 20 patients (46,51 %) ou par ECBC chez 21 patients (48,84 %). Pour les deux autres patients, le diagnostic a été réalisé sur une ponction pleurale (n=1) et une biopsie cérébrale (n=1). Le diagnostic a été majoritairement réalisé par ECBC chez les patients immunocompétents, car une grande proportion de patients atteints de dilatations de bronches présentaient une production d'expectorations plus importante et réalisaient des ECBC de façon itérative lors de leur suivi pulmonaire.

Concernant la fibroscopie bronchique, dans tous les cas une aspiration trachéobronchique a été réalisée ainsi qu'un lavage broncho-alvéolaire. La plupart des diagnostics ont été posés sur le lavage broncho-alvéolaire seul chez 7 patients (35 %), sur le lavage broncho-alvéolaire et l'aspiration trachéobronchique chez 9 patients (45 %). Lorsqu'une bronchoscopie était réalisée, le lavage broncho-alvéolaire semblait être plus efficace pour le diagnostic que l'aspiration trachéobronchique même si deux patients étaient diagnostiqués en aspiration trachéobronchique seule et deux patients avec une culture positive à l'aspiration trachéobronchique mais négative en lavage broncho-alvéolaire.

Une PCR a été réalisée pour seulement 3 patients ayant une culture positive et toutes sont revenues positives.

#### b) Biologie

Le taux moyen de CRP était plus élevé dans le groupe immunodéprimé (117,74 +/- 99,80) mg/L que dans le groupe immunocompétent (26,41 +/- 29,91 mg/L) ( $p = 0,0081$ ). La numération de leucocytes était de 10,65 +/- 3,57 G/L dans le groupe immunocompétent et de 12,61 +/- 7,38 G/L dans le groupe immunodéprimé sans cependant de différence significative ( $p = 0,68$ ).

#### c) Radiologie

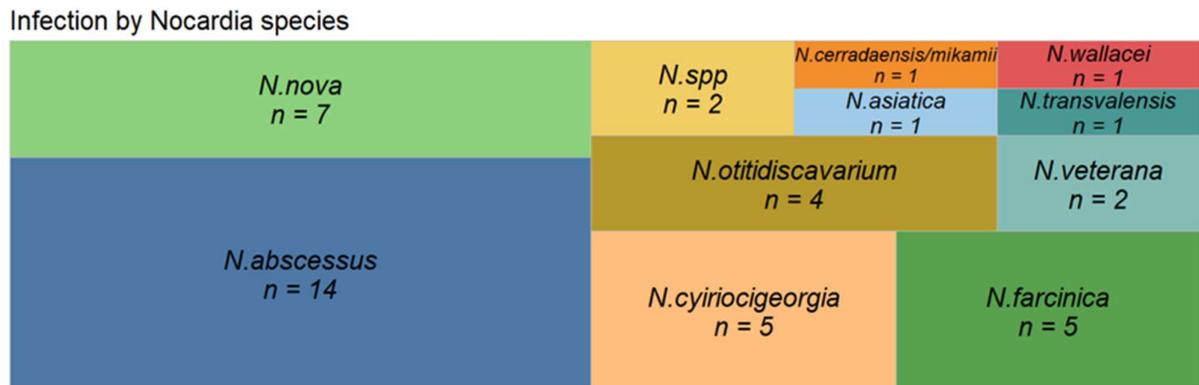
Un scanner thoracique a été réalisé au moment du diagnostic pour seulement 13 patients (54,1 %) dans le groupe immunocompétent et pour 16 patients (84,21 %) dans le groupe immunodéprimé. Les atteintes les plus fréquentes retrouvées sur le scanner thoracique étaient des micronodules chez 8 patients (33,33 %) du groupe immunocompétent et une masse pseudo-tumorale chez 9 patients (47,37 %) du groupe immunodéprimé. Les nodules étaient fréquents chez 7 patients (29,17 %) du groupe immunocompétent et 8 patients (42,11 %) du groupe immunodéprimé.

Nous avons trouvé 2 différences significatives entre les 2 groupes. Plus d'épanchements pleuraux observés dans le groupe immunodéprimé même si cela reste une atteinte très rare. Neuf patients (47,37 %) présentaient une masse pseudo-tumorale chez les patients immunodéprimé mais aucun parmi les patients immunocompétents ( $p = 0,0007$ ).

Une imagerie cérébrale a été réalisée chez 19 patients (44,19 %) : 14 patients dans le groupe immunodéprimé (73,68 %) et 5 patients dans le groupe immunocompétent (20,83 %). 3 patients présentant une atteinte cérébrale (15,79%) ont été identifiés, ils étaient tous immunodéprimés.

Deux patients présentaient 1 seul abcès cérébral et 1 patient présentait plusieurs abcès cérébraux.

d) Espèces de *Nocardia* et co-infections



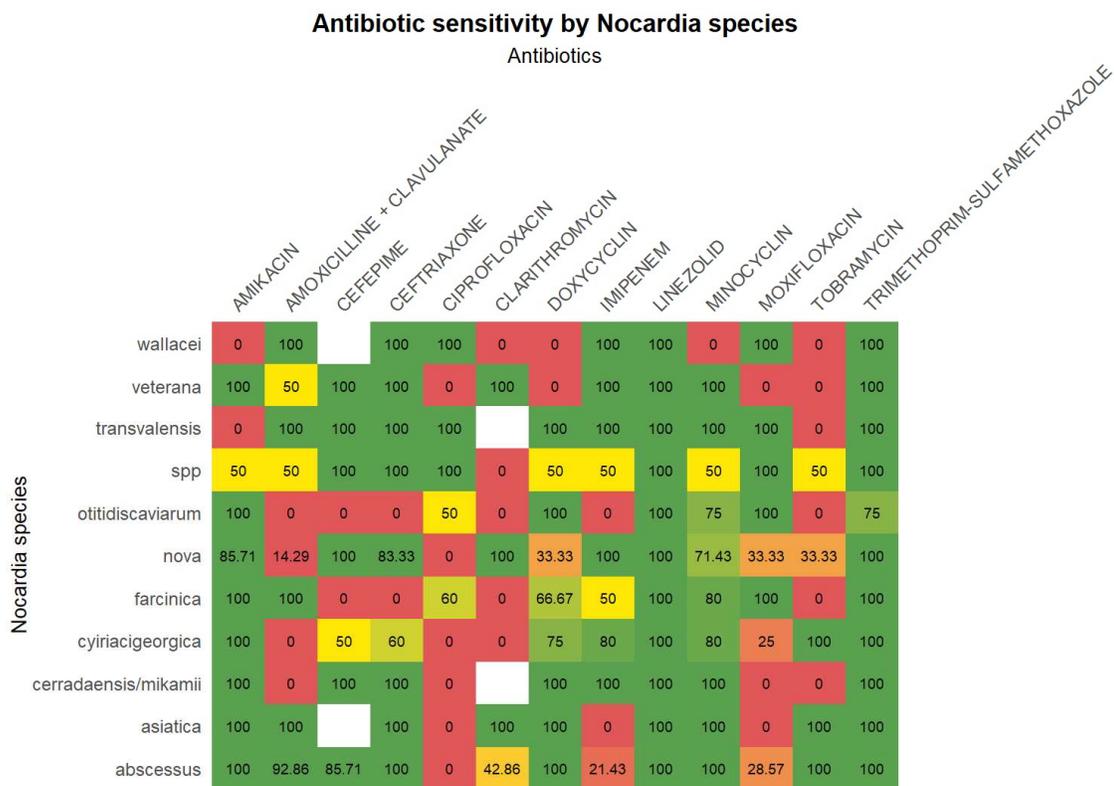
**Figure 2.** Espèces de *Nocardia* retrouvées chez nos 43 patients

L'espèce de *Nocardia* a été identifiée dans tous les cas sauf pour 2 prélèvements. Les espèces les plus fréquentes retrouvées étaient *N. abscessus* chez 14 patients (32,56%), *N. nova* chez 7 patients (16,27%), *N. cyriocigeorgia*, *N. farcinica* chez 5 patients chacun (11,63%) et *N. otitidiscavarium* chez 4 patients (9,30). Toutes les autres espèces ont été identifiées chez seulement 1 ou 2 patients (Figure 1).

Des co-infections ont été trouvées chez 16 patients, et certains patients avaient plus d'une co-infection. Parmi 16 patients, 10 (62,50 %) étaient immunocompétents et 6 (37,5 %) étaient immunodéprimés. Tous les patients du groupe immunocompétents présentant des co-infections étaient porteurs de maladies bronchiques sous-jacentes.

Les co-infections les plus fréquentes étaient *P. aeruginosa*, *M. intracellulare* et *Aspergillus* pour 4 patients chacun (19,05 %).

e) Profil de sensibilité aux antibiotiques



**Figure 3. Profil de sensibilité aux antibiotiques (exprimé en % de sensibilité) en fonction de l'espèce *Nocardia***

Les données des tests de sensibilité aux antibiotiques étaient disponibles pour tous les isolats de patients (Figure 3). Les isolats étaient tous sensibles au LINEZOLIDE et au THRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE. *N.cyriaciageorgica* semble avoir un profil de sensibilité plus résistant.

#### 4) Traitement

<b>Table 4.</b>				
<b>Traitement</b>	<b>Immunocompétents</b>	<b>Immunodéprimés</b>	<b>Population totale</b>	<b>p value</b>
<b>Traitement</b>				
Antibiothérapie	10 (41.67)	17 (89.47)	27 (62.79)	0.0013
Total	24 (100.00)	19 (100.00)	43 (100.00)	
<b>Type d'antibiotique</b>				
Cotrimoxazole	9 (90.00)	12 (70.59)	20 (74.07)	0.6784
Amikacine	2 (20.00)	6 (35.29)	8 (29.63)	0.6655
Imipénem	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
Amoxicilline + ac. clavulanique	2 (20.00)	2 (11.76)	4 (14.81)	0.6125
Linézolide	1 (10.00)	3 (17.65)	4 (14.81)	1.0000
Méropénem	0 (0.00)	4 (23.53)	4 (14.81)	0.2638
Minocycline	2 (20.00)	2 (11.76)	4 (14.81)	0.6125
Ceftriaxone	1 (10.00)	2 (11.76)	3 (11.11)	1.0000
Doxycycline	1 (10.00)	1 (5.88)	2 (7.41)	1.0000
Cefotaxime	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Métronidazole	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Tédizolide	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Bithérapie initiale	3 (30.00)	13 (76.47)	16 (59.26)	0.0402
Arrêt du traitement pour toxicité	3 (30.00)	1 (5.88)	4 (14.81)	0.0103
<b>Durée du traitement</b>				
Durée du traitement (jours)	154.50 ± 49.02	167.94 ± 94.95	162.96 ± 80.15	0.8998
Durée de la bithérapie (jours)	15 ± 00.00	20.15 ± 15.82	19.19 ± 14.30	1.0000

Les valeurs sont en n (%) ou en moyenne ± écart-type

Parmi les 43 patients, 27 ont reçu un traitement antibiotique (62,79 %) tandis que 16 patients (37,21 %) ont été uniquement surveillés (Tableau 4). Les patients immunodéprimés ont été traités significativement plus souvent chez 17 patients (89,47 %) versus 10 patients (41,67 %) ayant reçu un traitement antibiotique dans le groupe immunocompétent ( $p = 0,0013$ ). Parmi ces 10 patients immunocompétents ayant reçu un traitement antibiotique, tous avaient une maladie bronchique sous-jacente (2 mucoviscidose, 7 bronchectasies non-mucoviscidosiques et 1 bronchiolite neutrophile) et tous présentaient des signes cliniques d'infection ou une atteinte scannographique.

Dans le groupe immunocompétent ( $n=24$ ), 10 patients (41,7 %) ont été considérés comme colonisés et n'ont pas reçu de traitement antibiotique. Parmi les 14 patients (58,3%) considérés comme infectés, 10 patients ont reçu un traitement antibiotique (71,42%).

Concernant les 4 patients considérés comme infectés qui n'ont pas été traités, 2 n'avaient pas de maladie bronchique sous-jacente mais sont décédés avant que les cultures ne soient positives. Un autre était atteint de mucoviscidose et a été traité uniquement par renforcement des mesures de drainage bronchique et la *Nocardia* n'a pas été isolée à nouveau. Le dernier patient présentait un tableau de décompensation d'hypertension pulmonaire traitée spécifique, d'évolution favorable sans traitement antibiotique associé.

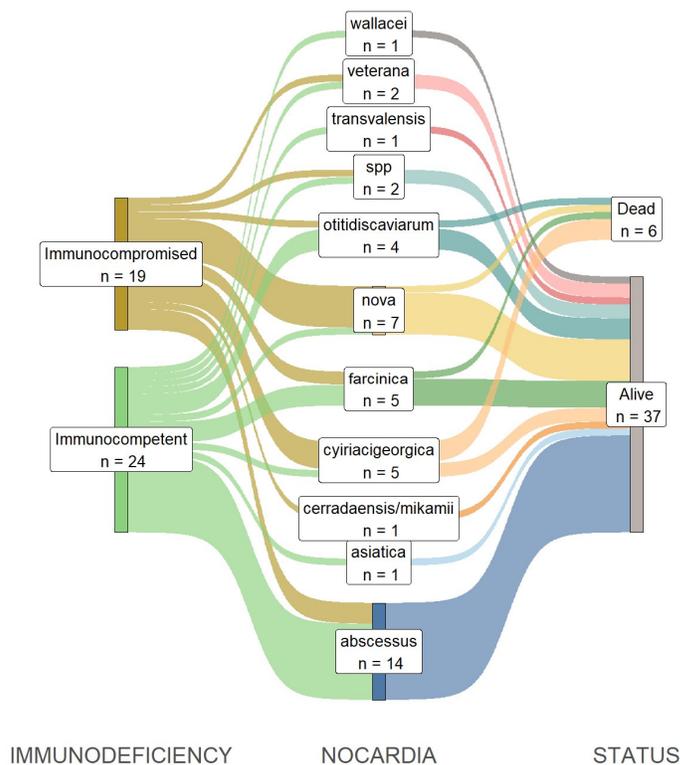
Les 2 patients immunodéprimés n'ayant pas reçu de traitement étaient, pour le premier un patient diabétique avec une infection grippale et un *N.cyriaciageorgica* retrouvé à l'examen des crachats mais il est décédé 4 jours après réalisation de l'ECBC et avant l'obtention de la culture positive, et pour l'autre un patient traité pour maladie chronique du greffon contre l'hôte traitée par corticoïdes et IMATINIB qui présentait des nodules pulmonaires. Une infection à *Nocardia* a été diagnostiquée par lavage broncho-alvéolaire mais elle n'a pas été traitée en raison d'une situation palliative n'étant pas en accord avec la mise en route d'un traitement.

Une bithérapie initiale a été réalisée chez 16 patients (59,26 %), et de manière plus significative dans le groupe immunodéprimé ( $p = 0,0402$ ). 4 patients ont dû arrêter le traitement pour toxicité (14,81 %), le plus souvent pour toxicité rénale.

Les antibiotiques les plus fréquemment prescrits étaient le TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE pour 20 patients (74,07 %), l'AMIKACINE pour 8 patients (29,63 %) et l'AMOXICILLINE/CLAVULANATE, LINEZOLIDE et MEROPENEM pour 4 patients chacun (14,81 %). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le choix d'utilisation des antibiotiques. Une bithérapie initiale a été mise en place chez 16 patients (59.26%), de façon plus fréquente dans le groupe immunodéprimé ( $p = 0.04$ ).

La durée du traitement était prolongée de 162,96 +/- 80,15 jours pour tous les patients sans différence significative entre les patients immunodéprimés et immunocompétents.

### 5) Mortalité

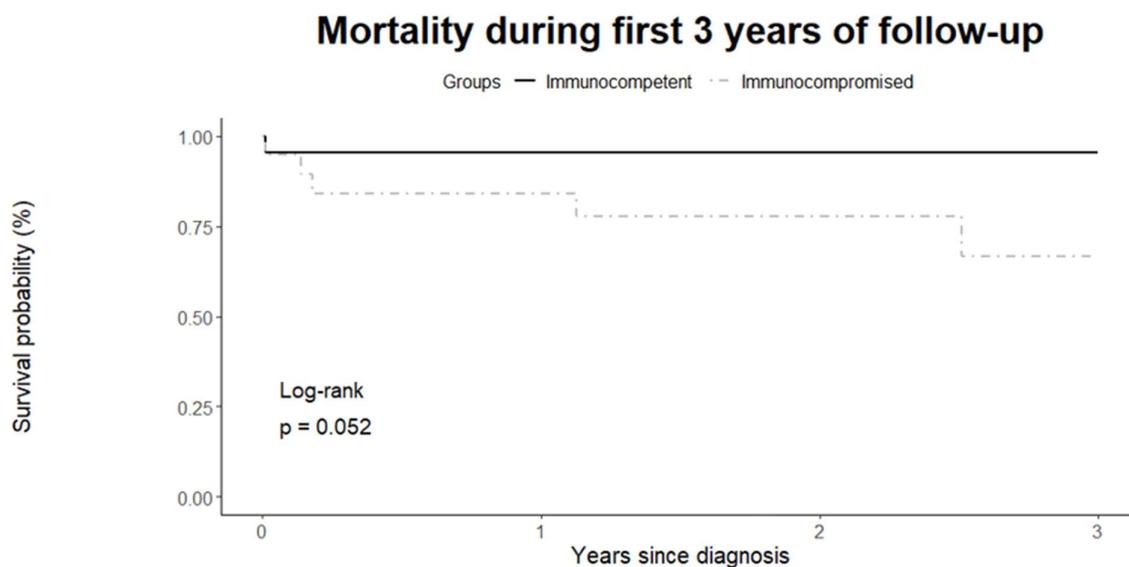


**Figure 3. Mortalité en fonction du statut immunitaire et de l'espèce de *Nocardia***

Durant les 3 années de suivi, 6 patients sont décédés parmi les 43 patients inclus (13,9 %). Parmi ces 6 patients, 5 étaient immunodéprimés (83,3 %) et 1 était immunocompétent (16,7 %). Le patient immunocompétent était cirrhotique et a présenté un choc septique sur pneumonie et est décédé 3 jours avant le résultat positif des cultures isolant la *Nocardia*. Parmi les 5 patients immunodéprimés, 3 présentaient un diabète (60 %) et les 2 autres étaient traités par chimiothérapie pour un adénocarcinome colorectal et une maladie lymphoproliférative post-greffe (PTLD).

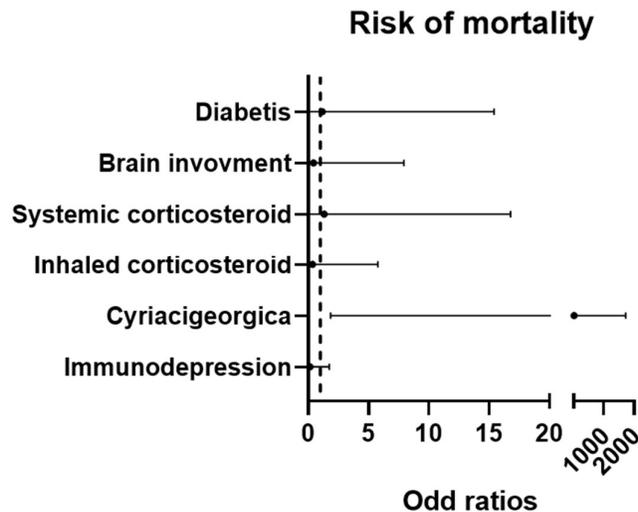
Concernant le délai, 2 patients sont décédés rapidement avant que les résultats des cultures à *Nocardia* ne soient positifs, 2 patients sont décédés à l'arrêt du traitement pour mauvaise tolérance et d'une détérioration de l'état général et 2 patients sont décédés plus d'un an après l'arrêt du traitement sous *Nocardia*. l'infection était considérée comme guérie.

Nous avons observé que 3 patients sur les 6 décédés présentaient une infection à *Nocardia cyriacigeorgica* et pourraient être un facteur de risque de mortalité, qui semble avoir un profil de sensibilité aux antibiotiques plus résistant (Figure 3).



**Figure 4. Mortalité à 3 ans de suivi en fonction du statut immunitaire**

Le taux de mortalité à 3 ans des patients immunocompétents est de seulement 4,17 %, y compris les patients ne recevant pas de traitements antibiotiques. Il était de 26,3 % pour les patients immunodéprimés.



**Figure 5.** Facteurs de risque de mortalité ajustés sur l'âge, le sexe, le tabac et l'immunodépression

Selon l'analyse multivariée ajustée sur le sexe, l'âge, le tabagisme et l'immunodépression, seul *N.cyriageorgica* est associé de manière indépendante à la mortalité (OR 30,31 ; IC 95% 1,9-1726).

#### **IV) Discussion**

Les infections à *Nocardia* sont généralement décrites comme des infections opportunistes. Notre série a retrouvé 55,8 % de patients immunocompétents, de façon similaire à d'autres séries réalisées aux États-Unis (6) en Chine (7) et en Corée (4), qui rapportaient 15 %, 39 % et 33% de patients immunocompétents, respectivement. Notre proportion de patients immunocompétents est plus élevée, malgré une définition très large de l'immunodépression qui inclut, par exemple, le diabète. Cela pourrait être dû à un effet centre où sont pris en charge de nombreux patients atteints de mucoviscidose ou de dilatations de bronches, représentant une proportion importante des patients immunocompétents à risque d'infection à *Nocardia*.

De nombreuses études ont déjà été publiées sur la prise en charge des infections à *Nocardia* chez les patients immunodéprimés (8). Nos résultats semblent similaires avec un premier facteur de risque d'infections à *Nocardia* chez les patients immunodéprimés représenté par la corticothérapie systémique, un risque de dissémination avec des lésions cérébrales retrouvées uniquement chez les patients immunodéprimés dans notre étude (6) et un taux de mortalité plus élevé que chez les patients immunocompétents.

Les deux lésions scanographiques les plus fréquentes chez les patients immunodéprimés étaient la présence de nodules dans 42 % des cas ou d'une masse pseudo-tumorale dans 47 % des cas. Les patients immunodéprimés sont également souvent à risque de lésions néoplasiques du fait de leurs traitements immunosuppresseurs, mais il est donc indispensable de rechercher une infection à *Nocardia* devant ces présentations radiologiques, au titre de diagnostic différentiel et d'adresser les prélèvements pour analyse microbiologique, parallèlement à l'analyse anatomopathologique.

Dans cette étude, nous nous sommes concentrés sur les patients immunocompétents (n = 22). Ils avaient une maladie bronchique sous-jacente dans 91,6 % des cas, dont 6 mucoviscidoses et 15 dilatations de bronches non-mucoviscidiques. Parmi ces patients immunocompétents présentant une maladie bronchique sous-jacente (n=21), 10 étaient considérés comme colonisés, soit 41,7 %, et n'ont pas reçu de traitement antibiotique. Nous n'avons trouvé aucune maladie disséminée chez les patients immunocompétents et le taux de mortalité à 3 ans était de 4,2 %, y compris chez les patients n'ayant pas reçu de traitement antibiotique. Les infections à *Nocardia* semblent généralement moins agressives chez les patients immunocompétents (6). L'enjeu majeur est de distinguer infection et colonisation en s'aidant des signes cliniques et radiographiques. Le traitement recommandé est l'antibiothérapie par TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE ou LINEZOLIDE pendant 6 mois en cas d'atteinte pulmonaire isolée (8). Ce traitement antibiotique prolongé peut entraîner de nombreuses toxicités, notamment rénales ou hématologiques. C'est pourquoi la mise en route d'un traitement antibiotique doit se discuter en cas de colonisation, qui peut être intermittente et parfois éradiquée après optimisation des mesures de drainage bronchique. Cela rappelle les recommandations sur la prise en charge des mycobactéries atypiques où l'infection répond à des critères précis et ne préjuge pas d'un traitement dont le rapport bénéfice/risque est pesé de façon individuelle (9).

Le rôle des infections à *Nocardia* chez les patients atteints de mucoviscidose a déjà été étudié et une étude suggérait que les infections à *Nocardia* survenaient chez des patients présentant une forme sévère de mucoviscidose, souvent associée à une corticothérapie dans le cadre d'une aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) (10). Ce n'était pas le cas dans notre étude, ni dans l'étude de Shannon T Thorn et al (11), où la plupart des patients atteints de mucoviscidose étaient asymptomatiques et l'infection à *Nocardia* ne semblait pas représenter un tournant péjoratif de la maladie.

Hors mucoviscidose, l'association entre les infections à *Nocardia* et les dilatations de bronches n'est pas bien connue. Dans cette population, comme décrit pour les mycobactéries, il existe possiblement un risque accru d'infections à *Nocardia* associé à la corticothérapie inhalée et à l'âge (12). Notre design d'étude n'était pas adapté pour démontrer cela, mais nous avons néanmoins trouvé 12 patients traités par corticothérapie, significativement plus dans le groupe immunocompétent. Il existe cependant un facteur confondant dû à la pathologie bronchique sous-jacente, qui elle-même provoque une inflammation locale et un mauvais drainage bronchique, favorisant les infections. Dans une étude portant sur 183 patients en Caroline du Nord

(2), la présence de *Nocardia* était positivement mais non significativement associée à l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (OR, 1,8 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,7-4,4). Il pourrait être intéressant de mener une étude spécialement conçue pour étudier le rôle de la corticothérapie inhalée dans le risque d'infection à *Nocardia* chez les patients immunocompétents atteints de dilatations de bronches, d'autant plus que le rôle bénéfique de la corticothérapie inhalée dans la prise en charge globale des broncheectasies n'a pas été démontré (13,14).

La difficulté majeure du diagnostic des infections à *Nocardia*, que ce soit chez les patients immunodéprimés ou immunocompétents, réside dans la présence de symptômes et signes cliniques non spécifiques tels que la toux, la dyspnée et la fièvre. Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans la description scanographique entre les patients immunocompétents et immunodéprimés, de façon similaire à la série de Mehriani et al (15). Cela peut entraîner des retards de diagnostic, que nous avons constatés dans notre étude, avec un délai moyen entre l'apparition des symptômes et la première culture positive de plus de 3 mois chez 23 % des patients (Tableau 2), en particulier chez les patients immunocompétents.

L'espèce la plus courante retrouvée dans notre étude était *N.abscessus*. Il y a eu un changement récent dans la taxonomie, avec l'ancienne dénomination *N.asteroides*, qui représentait l'espèce la plus courante trouvée dans les infections humaines, qui n'est plus utilisée et comprend désormais *N.abscessus*, *N.paucivorans*, *N.transvalensis*, *N.nova*, *N.farcinica* et *N.cyriaci-georgica* (16). Il est également crucial d'obtenir l'identification de l'espèce de *Nocardia* et son profil de sensibilité aux antibiotiques car bien que la plupart des souches soient sensibles au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE et au LINEZOLIDE, certaines espèces ont clairement un profil de résistance plus élevé (Figure 2) et devront nécessiter une vigilance particulière. Ces espèces plus résistantes, notamment *N.cyriaci-georgica*, semblent être associées à une mortalité plus élevée (Figure 5), comme décrit dans une autre série de cas (17). La série de 59 cas de Kurahara et al. (18) décrit également que la résistance au TRIMETHOPRIME-SULFAMETHOXAZOLE pourrait être un facteur de risque de mortalité (HR 4,3, IC à 95 % 1,6-11).

Le temps de culture pour *Nocardia* est d'environ 3 à 5 jours jusqu'à 15 jours (19), et nous avons observé plusieurs décès prématurés avant d'obtenir des résultats de culture positifs. L'utilisation plus fréquente des méthodes PCR pourrait permettre des diagnostics plus rapides, même si cela ne permet pas l'identification de l'espèce, et la mise en culture reste donc indispensable.

Les limites de cette étude sont représentées par le fait qu'il s'agit d'une maladie rare et que nous ne disposons que d'un petit échantillon. L'étude était bicentrique, mais les deux centres étaient géographiquement proches et faisaient partie du même écosystème. D'autre part, nous n'avons pas de patients témoins porteurs de dilatations de bronches mais sans échantillons positifs de *Nocardia* dans l'étude pour comparer leur évolution.

## V) Conclusion

Les infections à *Nocardia* chez les patients immunocompétents et immunodéprimés semblent représenter deux phénotypes très différents qui ne devraient peut-être plus être comparés mais étudiés séparément dans de futures études.

D'une part, chez les patients immunodéprimés, les infections à *Nocardia* sont à risque de dissémination avec un taux de mortalité à 3 ans de 26,3 %, représentant ainsi une urgence diagnostique et thérapeutique.

D'autre part, les infections à *Nocardia* chez les patients immunocompétents surviennent principalement chez ceux présentant une maladie bronchique sous-jacente, en particulier des dilatations de bronches. Les infections à *Nocardia* chez les patients atteints de dilatations de bronches sont en augmentation et continueront probablement à croître avec la prévalence des bronchectasies depuis plusieurs années. Leur prise en charge représentera donc un enjeu majeur pour savoir distinguer infection et colonisation, et ainsi la nécessité ou non d'instaurer un traitement antibiotique. De nouvelles études sont donc nécessaires pour comparer les patients atteints de dilatations de bronches avec et sans infection à *Nocardia* pour étudier leur évolution, notamment et l'impact sur la fréquence des exacerbations et la mortalité.



Pr Laurent GUILLEMINAULT  
RPPS : 10100216869  
Pôle des Voies Respiratoires  
CHU Toulouse - Hôpital Larrey  
24, chemin de Pouvoirville  
TSA 30030 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

Toulouse, le 17 juin 2024

Vu, permis d'imprimer,  
La Présidente de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier  
Faculté de Santé  
Par délégation, le Doyen-Directeur du Département de  
Médecine, Maïeutique, Paramédical  
Professeur Thomas GEERAERTS



## VI) Références

1. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology*. mai 2007;12(3):394-400.
2. Mh W, Ji S, Pm L, Gm C, Je S. Increasing Nocardia Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. mars 2017 [cité 9 sept 2023];14(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231023/>
3. Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. avr 1994;7(2):213-64.
4. Kim YK, Sung H, Jung J, Yu SN, Lee JY, Kim SH, et al. Impact of immune status on the clinical characteristics and treatment outcomes of nocardiosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. août 2016;85(4):482-7.
5. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. avr 2010;38(2):89-97.
6. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, Miceli MH. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine*. oct 2018;97(40):e12436.
7. Huang L, Sun L, Yan Y. Characteristics of nocardiosis patients with different immune status from a Chinese tertiary general hospital during 8-year period: A STROBE-compliment observational study. *Medicine (Baltimore)*. nov 2019;98(45):e17913.
8. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect*. avr 2021;27(4):550-8.
9. Cl D, Jm I, C L, E C, Rj W, C A, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 14 août 2020 [cité 19 juin 2024];71(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628747/>
10. Mei-Zahav M, Livnat G, Bentur L, Mussaffi H, Prais D, Stafler P, et al. The Spectrum of Nocardia Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. août 2015;34(8):909-11.
11. Thorn ST, Brown MA, Yanes JJ, Sherrill DL, Pugmire J, Anderson KA, et al. Pulmonary nocardiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. sept 2009;8(5):316-20.
12. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous

- mycobacteriosis. *Thorax*. mars 2013;68(3):256-62.
13. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. juill 2023;11(7):637-49.
  14. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. sept 2017;50(3):1700629.
  15. Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, Memari B. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Pol J Radiol*. 2015;80:13-7.
  16. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The Complexities of *Nocardia* Taxonomy and Identification. *J Clin Microbiol*. 26 déc 2017;56(1):e01419-17.
  17. Chen YC, Lee CH, Chien CC, Chao TL, Lin WC, Liu JW. Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 1 déc 2013;46(6):441-7.
  18. Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Akira M, Suzuki K, Hayashi S. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig*. mai 2014;52(3):160-6.
  19. Ashdown LR. An improved screening technique for isolation of *Nocardia* species from sputum specimens. *Pathology*. juill 1990;22(3):157-61.

## **VII ) Article en voie de soumission**

### **INOPIIC : Nocardia infection in immunocompetent patients**

#### **Introduction**

*Nocardia* is an aerobic, gram positive, filamentous bacteria part of Actinomyces causing localized or disseminated infections in humans. This bacteria is ubiquitous in the environment and the main portal entry is inhalation, which make the lung the most frequent organ involved. *Nocardia* infections are infrequent but challenging for clinicians considering diagnosis and treatment (1). Over the last decades, an increase in *Nocardia* infections has been observed (2). This increase is likely to be due to more common immunocompromised hosts and an improvement of identification methods. As diagnostic techniques improve, more and more germs are being identified but clinicians do not know whether to consider these pathogens as responsible for symptoms, and how to treat them if necessary.

In *Nocardia* infections, the most frequents organs involved are lungs, brain and skin. Peritonitis, pericarditis, endocarditis or septic arthritis can be present but are less commonly observed (3).

It was widely admitted that *Nocardia* only affects immunocompromised patients (4,5). However the fact is that *Nocardia* infections have also been described in immunocompetent patients (2,6), mainly treated for bronchial respiratory diseases like bronchiectasis or cystic fibrosis. Little is known about the characteristics of immunocompetent patients infected with *Nocardia* and the outcomes of these patients compared to immunocompromised patients.

In our study, we aim to describe a population of immunocompetent patients infected by *Nocardia*. We also aim to compare immunocompromised and immunocompetent patients with clinical, radiographical, biological characteristics regarding *Nocardia* infections. We will also determine whether the management of such infection is different between both groups, especially in patients with bronchiectasis, being a large proportion of our cohort. Risks factors associated to *Nocardia* infection in immunocompetent patients will finally be identified.

## **Material and methods**

### 1) Patients selection

Adult patients aged of 18 years or older were included if they presented at least one culture of *Nocardia* species from blood or other body fluid. PCR could also be performed but was not an inclusion criteria.

We excluded local *Nocardia* infections from vitreous samples, or osteoarticular infections.

Patients were identified in the database of the bacteriology department at Toulouse University Hospital Centre and Albi Hospital between 2015 and 2023.

Data were collected retrospectively from the electronic medical record. Demographic data, comorbid diseases, type of immunosuppression, clinical features, concomitant opportunistic infections, laboratory and radiological data, treatments and outcomes were collected. Concomitant infections were defined as any bacterial, viral, or fungal infection identified at the same time and on the same sample. Disseminated *Nocardia* infection was defined as having more than one noncontiguous infected organ and/or at least one blood culture that yielded a *Nocardia* species. Colonization was defined as patients with positive culture of *Nocardia* on their pulmonary sputum or bronchoalveolar lavage (BAL) but with no symptoms or modification on their chest CT scan.

Patients were divided into two groups : an immunocompetent group and an immunocompromised group.

The immunocompromised group encompass patients who had inherited immunodeficiency, solid organ transplant or hematopoietic cell transplant, hematological or solid tumor malignancy, chemotherapy, immunosuppressive agents, corticosteroid treatment at any dose for at least three months and diabetes.

### 2) Microbiology

Culture was performed in the bacteriology laboratory of Toulouse University Hospital Centre to detect *Nocardia*. Briefly, when the search for *Nocardia* was specifically requested by clinicians, respiratory samples were inoculated on BCYE agar plate in addition to standard media. But *Nocardia* could also grow on standard bacteriology media if they were not too contaminated with other germs that prevented *Nocardia* identification. Species identification was performed by MALDI TOF mass spectrometry. Antibiotic susceptibility testing was performed by disc diffusion method or MIC (minimum inhibitory concentration) gradient test strip. Every strain was sent to the French Observatory of Nocardiosis at Lyon University Hospital to check species identification (or perform identification if mass spectrometry was not sufficient) and antibiotic susceptibility testing by broth microdilution reference method.

*Nocardia* could also be detected by PCR performed directly on respiratory samples. This technique did not allow species identification.

### 3) Statistical analysis

Categorical variables were expressed as frequencies and percentages. Comparisons between groups were made using Chi-square tests, or Fisher's test for expected numbers < 5.

Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation. Comparisons between groups were made by Student or Wilcoxon tests if the assumption of normality of the variables was not respected. A multivariate logistic regression was used to determine Odd ratios (OR) with a 95% confidence interval (CI) of factors associated with mortality. Adjustment was made on age, sex, tobacco status and immunodeficiency.

Tests were considered statistically significant when p-value was less than 0.05. Statistical analyses were performed using SAS software version 3.81.

Graphical representations were produced using R version 4.2.2 (31-10-2022).

## Results

### 1) Demographics and underlying conditions

We identified 43 patients who met the inclusion criteria. The mean age was 63 years old. Among these 43 patients, 24 patients (55.8%) were considered as immunocompetent such as 19 patients (44.2%) were considered as immunocompromised.

The immunocompetent population was significantly younger than the immunocompromised, respectively 58 years versus 68 years ( $p = 0.02$ ).

The characteristics of immunocompromised and immunocompetent patients are indicated in Table 1.

Regarding pulmonary comorbidities, 22 patients on the immunocompetent group (91.6%) presented an underlying bronchial disease : 15 non-CF bronchiectasis, 6 cystic fibrosis and 1 neutrophilic bronchiolitis. Only 7 patients (16.2%) were active smokers.

**Table 1.****Demographics and underlying conditions in 43 patients with nocardiosis.**

	Immunocompetent (n = 24)	Immunocompromised (n = 19)	Total	p value
<b>General characteristics</b>				
Age	58.08 ± 17.66	68.26 ± 10.85	62.58 ± 15.73	0,0254
Female	15 (62.50)	7 (38.84)	22 (51.16)	0,0946
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.86 ± 3.62	24.66 ± 7.01	23.11 ± 5.51	0,1481
<b>Pulmonary diseases</b>				
Asthma	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.65)	0,4950
COPD	0 (0.00)	3 (15.79)	3 (6.98)	0,0785
Cystic fibrosis	6 (25.00)	0 (0.00)	6 (13.95)	0,0265
Bronchiectasies (except cystic fibrosis)	15 (62.50)	5 (26.32)	20 (46.51)	0,0308
Sarcoidosis	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	0,4419
Interstitial lung disease	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Others	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
<b>Underlying conditions *</b>				
Tobacco use	2 (8.33)	5 (26.32)	7 (16.26)	0,2115
Chronic renal failure	6 (31.58)	0 (0,00)	6 (13,9)	
<b>Immunosuppressive condition **</b>				
Corticosteroids use	—	11 (57.89)		
Solid organ transplant	—	5 (26.32)		
Hematopoietic cell transplant	—	1 (5.26)		
Immunosuppressive treatment	—	9 (47.37)		
Lung cancer	—	1 (5.26)		
Other solid tumor	—	2 (10.53)		
HIV	—	0 (0.00)		
Diabetes mellitus	—	7 (36.84)		
<b>Inhaled corticosteroids</b>	10 (41.67)	2 (10.53)	12 (27.91)	0,0391
<b>Type of inhaled corticotherapy</b>				0,0196
Beclometasone	1 (4.17)	1 (5.26)	2 (4.65)	
Beclometasone dipropionate	1 (4.17)	0 (0.00)	1 (2.33)	
Budesonide	2 (8.33)	0 (0.00)	2 (4.65)	
Fluticasone	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
Fluticasone propionate	6 (25.00)	0 (0.00)	6 (13.95)	
<b>Total</b>	24 (100.00)	19 (100.00)	43 (100.00)	

Values are in n (%) or mean ± standard deviation.

BMI = Body mass index, COPD=Chronic obstructive pulmonary disease, HIV = Human immunodeficiency virus

\* Many patients had more than 1 underlying condition

\*\* Many patients had more than 1 immunosuppressive condition

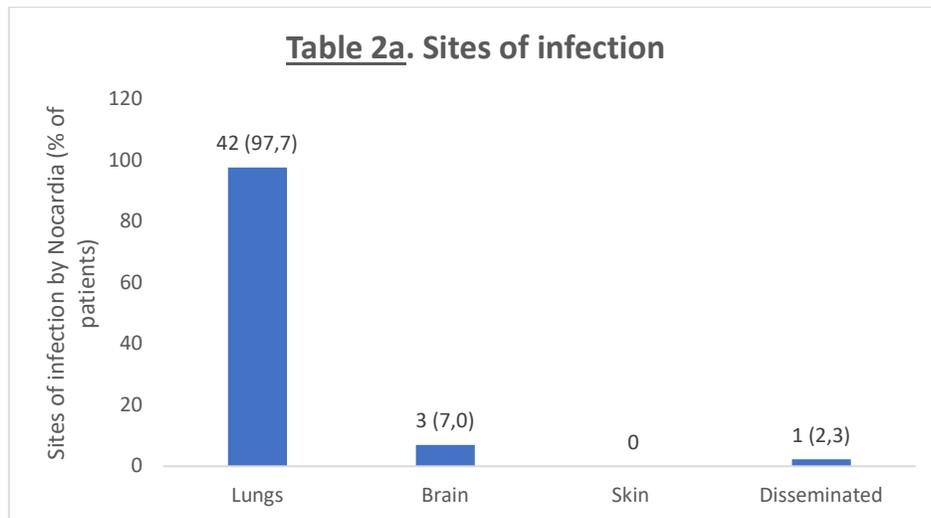
In the immunocompromised group, most of the patients had more than one immunosuppressive condition. The most frequently found were corticosteroid use with 11 patients (57.9%), then an immunosuppressive treatment in 9 patients (47.4%) and diabetes mellitus in 7 patients (36.8%). Five patients had received a solid organ transplant (kidney for 3, a liver for 1 and lung for 1). There were no patients with HIV infection.

Regarding immunosuppressive treatments, one patient received IMATINIB, 5 patients received TACROLIMUS, 7 patients received MYCOPHENOLATE, 1 patient received RUXOLITINIB and 1 patient received AZACITIDINE-VENETOCLAX. Most of the patients received more than 1 immunosuppressive treatment.

Twelve patients (27.9%) used inhaled corticosteroids, with a significant predominance in the immunocompetent group with 10 patients (41.7%) versus 2 patients (10.5%) in the immunosuppressed group, probably reflecting the fact that the immunocompetent group included more patients with underlying bronchial disease. The most commonly used inhaled corticosteroid was fluticasone propionate in 6 patients.

## 2) Sites of infection and clinical manifestations

Lung was the most common site of infection with 97.7 % of patients with lung involvement. We found 3 patients with a brain damage (6.98%) on MRI, and all were immunocompromised.



We did not observe skin damage caused by nocardiosis. Two patients presented with skin rash concomitant to their infection but skin biopsies were all negative.

One immunocompromised patient had the definition of a disseminated infection with pulmonary damage and bacteremia, with a normal brain IRM.

Among the 42 patients with pulmonary involvement, 10 were considered as colonized patients. They were all immunocompetent with bronchiectasis (5 non-CF bronchiectasis, 4 cystic fibrosis, 1 primary ciliary dyskinesia) and *Nocardia* was found in a systematic bacteriologic sputum analysis.

**Table 2b.**  
**Clinical data**

	Immunocompetent	Immunocompromised	Total	p value
<b>Diagnosis time</b>				0,0275
Asymptomatic	10 (45.83)	2 (10.53)	12 (27.90)	
< 7 days	2 (8.33)	2 (10.53)	4 (9.30)	
7-14 days	2 (8.33)	3 (15.79)	5 (11.63)	
14-20 days	0 (0.00)	2 (10.53)	2 (4.65)	
21-31 days	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	
1-3 months	2 (8.33)	6 (31.58)	8 (18.60)	
> 3 months	8 (33.33)	2 (15.79)	10 (23.26)	
<b>Clinical presentation</b>				
Weight loss	2 (8.33)	4 (21.05)	6 (13.95)	0,3802
Hemoptysis	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Shortness of breath	8 (33.33)	12 (63.16)	20 (46.51)	0,0515
Night sweats	1 (4.17)	2 (10.53)	3 (6.98)	0,5751
Sputum production	10(41.67)	8 (42.11)	18 (41.86)	0,9769
Fever	5 (20.83)	8 (42.11)	13 (30.23)	0,1315
Cough	12 (50.00)	11 (57.89)	23 (53.49)	0,6062
Skin lesions	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	
Neurological deficit	0 (0.00)	1 (5.26)	1 (2.33)	0,4419
<b>Total</b>	24 (100.00)	19 (100.00)	43 (100.00)	
Values are in n(%)				

In the whole cohort, the most frequent functional signs were cough in 23 patients (53.49%), shortness of breath in 20 patients (46.51%) and sputum production in 18 patients (41.86%). There was fever in only 13 patients (30.23%). The symptoms or signs did not differ significantly between the immunocompetent and immunocompromised groups. There were only one patient who had a neurological deficit, it was an immunocompromised patient who was part of the 3 brain involvements. The two others were asymptomatic and discovered on systematic brain imaging. Hemoptysis and night sweats were uncommon in our cohort.

We observed that 12 patients (27.90%) were asymptomatic at the time of diagnosis and most of them were immunocompetent (n =10 patients (83.33%)). These 10 immunocompetent asymptomatic patients represented our 10 colonized patients.

Concerning the two immunocompromised patient with no symptoms, 1 was diagnosed on a systematic CT scan in a context of pre-transplantation screening for liver transplantation and 1 was diagnosed by performing a chest CT scan during of follow-up visit of a treatment of aspergillosis in a patient with kidney transplant.

In patients with symptoms, the delay of diagnosis tends to be long (about 1-3 months

for 8 patients (18.60%) and > 3 months for 10 patients (23.26%). This is likely to be due to nonspecific symptoms.

Furthermore, time to diagnosis longer than 3 months are mostly in the immunocompetent group, probably because *Nocardia* infections in immunocompetent patients remain uncommon and because non specific research on pulmonary samples were done.

### 3) Paraclinical data

<b>Table 3.</b>				
<b>Biology, imagery and microbiology</b>				
	<b>Total</b>	<b>Immunocompetent</b>	<b>Immunocompromised</b>	<b>p value</b>
<b>Biology</b>				
CRP (mg/L)	77.79 ± 89.20	26.41 ± 29.91	117.74 ± 99.80	0,0081
White blood cells (G/L)	11.75 ± 6.01	10.65 ± 3.57	12.61 ± 7.38	0,6787
<b>Chest imaging at diagnosis</b>	29 (67.44)	13 (54.17)	16 (84.21)	0.0368
<b>Findings on CT scan</b>				
Nodules	15 (34.88)	7 (29.17)	8 (42.11)	0,2384
Micronodules	13 (30.23)	8 (33.33)	5 (26.32)	0,0776
Pleural effusion	3 (6.98)	1 (4.17)	2 (10.53)	0,0266
Condensation	11 (25.58)	5 (20.83)	6 (31.58)	0,2377
Pseudo tumoral mass	9 (20.93)	0 (0.00)	9 (47.37)	0,0007
Cavitation	10 (23.26)	4 (16.67)	6 (31.58)	0,2093
Indetermined	1 (2.33)	1 (4.17)	0 (0.00)	0,1304
<b>Brain imagery realised</b>	19 (44.19)	5 (20.83)	14 (73.68)	0,0005
<b>Cerebral damage</b>	3 (6.98)	0 (0.00)	3 (15.79)	0,0002
<b>Microbiology</b>				
<b>Sample type</b>				0,0032
Bronchoscopy	20 (46.51)	8 (33.33)	12 (63.19)	
Sputum examination	21 (48.84)	16 (66.67)	5 (26.32)	
Pleural puncture	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (5.26)	
Cerebral biopsy	1 (2.33)	0 (0.00)	1 (5.26)	
<b>Type of analyse for diagnosis</b>				0,0471
Culture alone	39 (90.70)	24 (100.00)	16 (84.21)	
Culture and PCR positive	3 (6.98)	0 (0.00)	3 (15.79)	
<b>Type of positive culture</b>				0,1912
Bacteriological culture	39 (90.70)	22 (91.67)	17 (89.47)	
Mycobacteriological culture	1 (2.33)	1 (4.17)	0 (0.00)	
Bacteriological + Mycobacteriological	3 (6.98)	1 (4.17)	2 (10.53)	
<b>Total</b>	43 (100.00)	24 (100.00)	19 (100.00)	

Values are in n (%) or mean ± standard deviation.  
CRP=C reactive protein, PCR=Polymerase chain reaction

a. Microbiology

Diagnosis was performed in most cases on bronchoscopy in 20 patients (46.51%) or on sputum examination in 21 patients (48.84%). For the two other patients, diagnosis was performed on pleural effusion (n=1) and cerebral biopsy (n=1). Diagnosis was mostly made in sputum examination in immunocompetent patients because a large proportion of patients with bronchiectasis with greater sputum production and systematic sputum examination in the follow-up.

About bronchoscopy, in all cases tracheobronchial aspirate was performed added to a bronchoalveolar lavage. Most diagnoses are done on bronchoalveolar lavage alone on 7 patients (35%), in bronchoalveolar lavage and tracheobronchial aspirate on 9 patients (45%). When a bronchoscopy was performed, bronchoalveolar lavage seemed to be more effective for diagnosis than tracheobronchial aspirate even if two patients were diagnosed in tracheobronchial aspirate alone and two patients with a positive culture on tracheobronchial aspirate but negative in bronchoalveolar lavage.

PCR was performed for only 3 patients with a positive culture and all were positive.

b. Biology

Mean CRP level was higher in immunocompromised group (117.74 +/- 99.80) mg/L than in immunocompetent group (26.41 +/- 29.91 mg/L) ( $p = 0.0081$ ). White blood cell count was 10.65 +/- 3.57 G/L in the immunocompetent group and 12.61 +/- 7.38 G/L in the immunocompromised group with no significant difference ( $p = 0.68$ ).

c. Radiology

Chest CT scan was performed at diagnosis for only 13 patients (54.1%) in the immunocompetent group, and for 16 patients (84.21%) on the immunocompromised group. The most frequent patterns on chest CT scan were micronodules in 8 patients (33.33%) in the immunocompetent group and a pseudo-tumoral mass in 9 patients (47.37%) on the immunocompromised group. Nodules were a frequent pattern in 7 patients (29.17%) in the immunocompetent group and 8 patients (42.11%) in the immunocompromised group.

We found 2 significant differences between the 2 groups. More pleural effusions observed in the immunocompromised group even if this remains a very rare condition. Nine patients (47.37%) presented with a pseudo-tumoral mass in immunocompromised patients but none among the immunocompetent patients ( $p = 0.0007$ ).

Brain imaging was performed in 19 patients (44.19%) : 14 patients in the immunocompromised group (73.68%) and 5 patients in the immunocompetent group (20.83%). There were 3 patients with cerebral involvement (15.79%) and all were immunocompromised. Two patients presented with 1 single brain abscess and 1 patient with several brain abscesses.

d. Species of Nocardia and co-infections

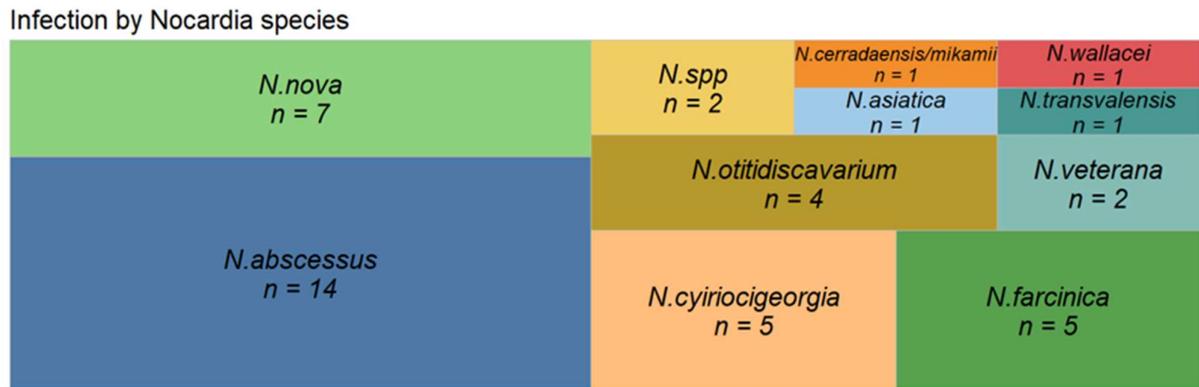


Figure 1. Distribution of Nocardia species

*Nocardia* were identified to species level in all except 2 cases. The most frequent species were *N. abscessus* in 14 patients (32.56%), *N. nova* in 7 patients (16.27%), *N. cyriocigeorgia*, *N. farcinica* in 5 patients each (11.63%) and *N. otitidiscavarium* in 4 patients (9.30%). All other species were identified in only 1 or 2 patients (Figure 1).

Co-infections were found in 16 patients, and some patients had more than 1 co-infection. Among 16 patients, 10 (62.50%) were immunocompetent and 6 (37.5%) were immunocompromised. All the patients of the immunocompetent group with co-infections had underlying bronchial diseases.

The most frequent co-infections were *P. aeruginosa*, *M. intracellulare* and *Aspergillus* for 4 patients each (19.05%).

e. Antibiotic susceptibility

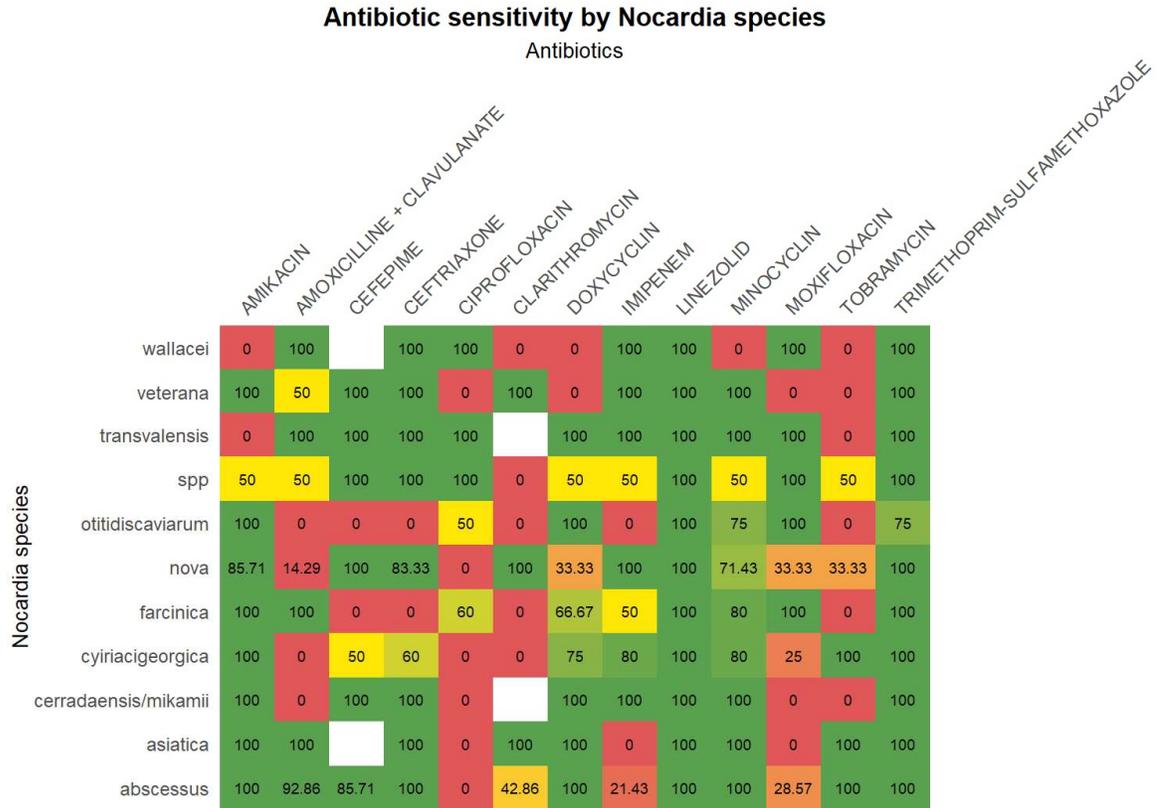


Figure 2. Antibiotic sensitivity by *Nocardia* species

Antibiotic susceptibility testing data were available for all patients isolates (Figure 2). Isolates were all susceptible for LINEZOLID and THRMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE. *N.cyriaciageorgica* seems to have more resistant profile of susceptibility.

#### 4) Treatment

<b>Table 4.</b>				
<b>Treatment</b>	<b>Immunocompetent</b>	<b>Immunocompromised</b>	<b>Total</b>	<b>p value</b>
<b>Treatment</b>	10 (41.67)	17 (89.47)	27 (62.79)	0.0013
<b>Antibiotic use</b>				
Trimethoprim-sulfamethoxazole	9 (90.00)	12 (70.59)	20 (74.07)	0.6784
Amikacin	2 (20.00)	6 (35.29)	8 (29.63)	0.6655
Imipenem	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
Amoxicilline/clavulanate	2 (20.00)	2 (11.76)	4 (14.81)	0.6125
Linezolid	1 (10.00)	3 (17.65)	4 (14.81)	1.0000
Meropenem	0 (0.00)	4 (23.53)	4 (14.81)	0.2638
Minocycline	2 (20.00)	2 (11.76)	4 (14.81)	0.6125
Ceftriaxone	1 (10.00)	2 (11.76)	3 (11.11)	1.0000
Doxycycline	1 (10.00)	1 (5.88)	2 (7.41)	1.0000
Cefotaxime	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Métronidazole	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Tedizolid	0 (0.00)	1 (5.88)	1 (3.70)	1.0000
Initial bitherypy	3 (30.00)	13 (76.47)	16 (59.26)	0.0402
Stop treatment for toxicity	3 (30.00)	1 (5.88)	4 (14.81)	0.0103
<b>Treatment duration</b>				
Treatment total duration (days)	154.50 ± 49.02	167.94 ± 94.95	162.96 ± 80.15	0.8998
Bitherypy duration (days)	15 ± 00.00	20.15 ± 15.82	19.19 ± 14.30	1.0000

Values are in n (%) or mean ± standard deviation.

Among the 43 patients, 27 received antibiotic treatment (62.79%) while 16 patients (37.21%) were only monitored (Table 4). Immunocompromised patients were treated significantly more often in 17 patients (89.47%) versus 10 patients (41.67%) who received antibiotic treatment in the immunocompetent group ( $p = 0.0013$ ). Among these 10 immunocompetent patients who received antibiotic treatment, all had an underlying bronchial disease (2 cystic fibrosis, 7 non-cystic fibrosis bronchiectasis and 1 neutrophilic bronchiolitis) and all presented with clinical signs of infection or on chest CT scan.

In the immunocompetent group ( $n=24$ ), 10 patients (41.7%) were considered as colonized and did not received an antibiotic treatment. Among the 14 patients (58.3%) who were considered as infected, 10 patients received an antibiotic treatment (71.42%).

Regarding the 4 patients considered as infected who were not treated, 2 did not had an underlying bronchial disease but died before culture were found positive, 1 was a cystic fibrosis patient and was treated by reinforcement of bronchial drainage measures and *Nocardia* were not found again, and one presented with a concomitant acute pulmonary hypertension and was rather treated for it.

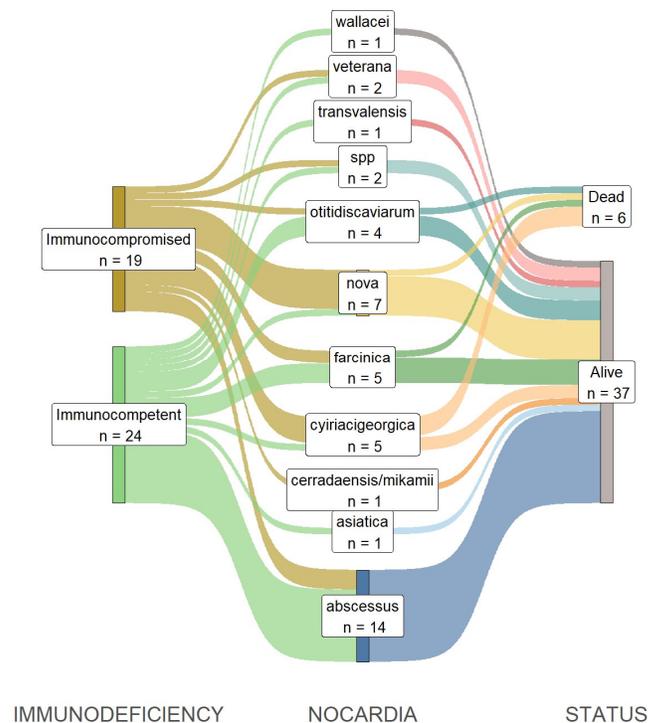
The 2 immunocompromised patients who did not received treatment were, for the first one a diabetic patients with an influenza infection and *N.cyriacigeorgica* were found on sputum examination but he died 4 days after sputum examination, and for the other one an hematological patient treated for chronic graft-versus host disease treated by corticosteroids and IMATINIB who presented pulmonary nodules. *Nocardia* infection was diagnosed on bronchoalveolar lavage but it was not treated because of altered general condition.

Initial bitherapy was performed for 16 patients (59.26%) and more significantly in the immunocompromised group ( $p = 0.0402$ ). 4 patients had to stop treatment for toxicity (14.81%), most frequently for renal toxicity.

The more frequently antibiotics prescribed were TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE for 20 patients (74.07%), AMIKACIN for 8 patients (29.63%) and AMOXICILLIN/CLAVULANATE, LINEZOLID and MEROPENEM for 4 patients each (14.81%). There were no significant difference between the two groups about antibiotic choice of use.

Treatment duration was 162.96 +/- 80.15 days for all patients with no significant difference between immunocompromised and immunocompetent patients.

## 5) Outcomes



**Figure 3.**  
Mortality by species and immune status

During the 3 years of follow up, 6 patients died among the 43 patients included (13.9%). Among these 6 patients, 5 were immunocompromised (83.3%) and 1 was immunocompetent (16.7%). The immunocompetent patient was cirrhotic and presented a septic shock on pneumonia and died in 3 days before cultures grew with *Nocardia*. Among the 5 immunocompromised patients, 3 presented diabetes (60%) and the 2 others were treated by chemotherapy for a colorectal adenocarcinoma and post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD).

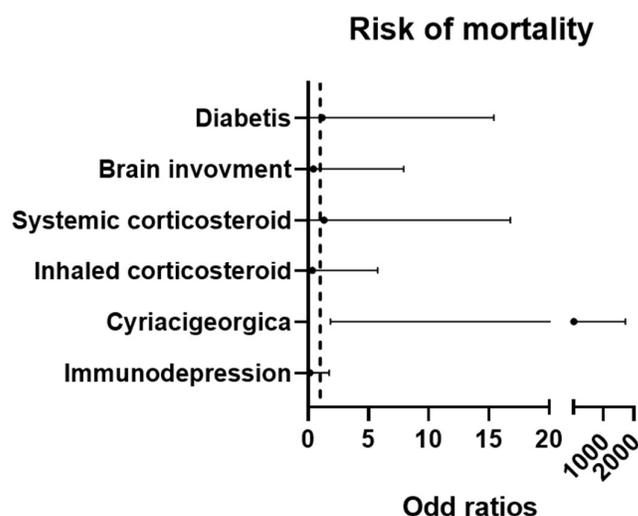
Concerning time to death, 2 patients died quickly before the results of cultures with *Nocardia* were positive, 2 patients died at discontinuation of treatment due to poor tolerance and deterioration in general condition and 2 patients died more than 1 year after the end of treatment as *Nocardia* infection was considered as cured.

We observed that 3 patients out of the 6 who died presented an infection with *Nocardia cyriacigeorgica* and could be a risk factor for mortality, who seems to have a more resistant profile of antibiotic susceptibility (Figure 2).



**Figure 4.**  
Mortality during 3 years of follow up

The 3 year mortality rate for immunocompetent patient at only 4.17% including patients not receiving antibiotic treatments. It was of 26.3% for immunocompromised patients.



**Figure 5. Risk factors of mortality adjusted on age, sex, smoking status and immunosuppression**

According to the multivariate analysis adjusted on sex, age, smoking status and immunodeficiency, only Cyriacigeorgica is independently associated with mortality (OR 30,31 ; CI 95% 1.9-1726).

## Discussion

*Nocardia* infections are generally described as opportunistic infections, but our series found 55.8% of immunocompetent patients, similar to other series conducted in the United States (6) China (7) and Korea (4), which reported 15%, 39%, and 33% of immunocompetent patients, respectively. Our proportion of immunocompetent patients is higher, despite a very extensive definition of immunodepression that includes, for example, diabetes. It may be due to a center effect where we care for many patients with cystic fibrosis or bronchiectasis, representing a large proportion of immunocompetent patients at risk of *Nocardia* infection.

Many studies have already been published about the management of *Nocardia* infections in immunocompromised patients (8). Our findings seems similar with a first risk factor of *Nocardia* infections in immunocompromised patients represented by corticosteroid therapy, a risk of dissemination with all brain lesions found in immunocompromised patients in our study (6), and a higher mortality rate than in immunocompetent patients.

The two most common radiographic findings on CT-scan in immunocompromised patients were the presence of nodules in 42% of cases or a pseudo-tumoral mass in 47% of cases. Immunocompromised patients are also often at risk of neoplastic lesions due to their immunosuppressive treatments, but it is essential to research a *Nocardia* infection in these presentations at the same time of anatomopathological analyses of samples.

In this study, we focused in immunocompetent patients (n=22). They had an underlying bronchial disease in 91.6% of cases, including 6 cystic fibrosis and 15 with non-cystic fibrosis bronchiectasis. Among these immunocompetent patients with underlying bronchial disease (n=21), 10 were considered as colonized, representing 41.7%, and did not receive antibiotic treatment. We did not find any disseminated disease in immunocompetent patients, and the 3-year mortality rate was 4.2%, including patients who did not receive antibiotic treatment. *Nocardia* infections seem generally less aggressive in immunocompetent patients. The major challenge is to distinguish between infection and colonization using clinical and radiographical signs. The recommended treatment is antibiotherapy with TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE or LINEZOLID for 6 months in cases of isolated pulmonary involvement (8), and this prolonged antibiotic treatment can cause many toxicities, particularly renal or hematological. That's why antibiotic treatment can be discussed in case of colonization, which may be intermittent and sometimes eradicated after optimization of bronchial drainage measures.

The role of *Nocardia* infections in cystic fibrosis patients has already been studied and one study suggested that *Nocardia* infections occurred in patients with a severe form of cystic fibrosis, often associated with corticosteroid therapy in context of allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) (10). This was not the case in our study, as described by Shannon T Thorn (11), where most cystic fibrosis patients were asymptomatic and did not appear to represent a worsening turning point in their disease.

The association between *Nocardia* infections and non-CF bronchiectasis is not well known. In this population, as described with mycobacterias, there is a possible increased risk of *Nocardia* infections associated with inhaled corticosteroid therapy, and age (12). Our study design was not suitable to demonstrate this, but we found 12 patients treated by inhaled corticosteroid therapy in our study, significantly more in the immunocompetent group. However, there is a confounding factor due to the underlying bronchial pathology, which itself causes local inflammation and poor bronchial drainage, promoting infections. In a study of 183 patients in North Carolina, *Nocardia* was positively but not significantly associated with inhaled corticosteroid use (odds ratio, 1.8; 95% confidence interval, 0.7-4.4). It could be interesting to conduct a specially designed study to investigate the role of inhaled corticosteroid therapy in the risk of *Nocardia* infection in immunocompetent patients with bronchiectasis, especially since the beneficial role of inhaled corticosteroid therapy in the management of bronchiectasis has not been demonstrated (13,14).

The major difficulty in diagnosis of *Nocardia* infections, whether in immunocompromised or immunocompetent patients, lies in the presence of non-specific clinical symptoms such as cough, dyspnea, and fever. We did not find any significant difference in the radiographic description between immunocompetent and immunocompromised patients, similar to the series by Mehrian et al (15). This can lead to diagnostic delays, that we found in our study, with an average time from symptoms onset to the first positive culture of more than 3 months in 23% of patients (Table 2b), particularly in immunocompetent patients.

The most common species found in our study was *N.abscessus*. There has been a recent change in taxonomy, with the former designation *N.asteroides*, which represented the most common species found in human infections, no longer used and now including *N.abscessus*, *N.paucivorans*, *N.transvalensis*, *N.nova*, *N.farcinica*, and *N.cyriacigeorgica* (16). It is also crucial to obtain the identification of the *Nocardia* specie and his antibiotic susceptibility testing because although most strains are sensitive to TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE and LINEZOLID, some subspecies clearly have a higher resistance profile (Figure 2). These more resistant species, notably *N.cyriacigeorgica*, seems to be associated with higher mortality (Figure 5), as described in another case series (17). The series of 59 cases by Kurahara et al. (18) also describes that resistance to TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE could be a risk factor for mortality (HR 4.3, 95% CI 1.6-11).

The culture time for *Nocardia* is approximately 3 to 5 days up to 15 days (19), and we observed several early deaths before obtaining positive culture results. More frequent use of PCR methods could allow faster diagnoses, although this does not permit subspecies identification, and adjusting or adding antibiotic therapy with TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE or LINEZOLID.

The limitations on this study are represented by the fact that this is a rare disease and thus we had a small sample size. The study was bicentric, but the two centers were geographically close and part of the same ecosystem. We did not have control patients with bronchiectasis but without positive *Nocardia* samples in the study to compare their evolution.

## **Conclusion**

*Nocardia* infections in immunocompetent and immunocompromised patients appears to represent two very different phenotypes that perhaps should no longer be compared but studied separately in future studies. On the one hand, in immunocompromised patients, *Nocardia* infections are at risk of dissemination with a 3-year mortality rate of 26.3%, thus representing a diagnostic and therapeutic emergency. On the other hand, *Nocardia* infections in immunocompetent patients occur predominantly in those with underlying bronchial disease, particularly bronchiectasis. *Nocardia* infections in patients with bronchiectasis are increasing and probably will continue to grow with the prevalence of bronchiectasis since several years. Their management will therefore represent a major challenge by distinguishing between infection and colonization, and thus knowing when it is necessary to initiate antibiotic treatment. New studies are therefore needed to compare patients with non-CF bronchiectasis with and without positive *Nocardia* samples and study their evolution, particularly regarding the frequency of exacerbations.

1. Martínez Tomás R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, Santos Durantez M, Vallés Tarazona JM, Modesto Alapont M, et al. Pulmonary nocardiosis: risk factors and outcomes. *Respirology*. mai 2007;12(3):394-400.
2. Mh W, Ji S, Pm L, Gm C, Je S. Increasing Nocardia Incidence Associated with Bronchiectasis at a Tertiary Care Center. *Annals of the American Thoracic Society* [Internet]. mars 2017 [cité 9 sept 2023];14(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231023/>
3. Beaman BL, Beaman L. Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev*. avr 1994;7(2):213-64.
4. Kim YK, Sung H, Jung J, Yu SN, Lee JY, Kim SH, et al. Impact of immune status on the clinical characteristics and treatment outcomes of nocardiosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. août 2016;85(4):482-7.
5. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J. Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. avr 2010;38(2):89-97.
6. Steinbrink J, Leavens J, Kauffman CA, Miceli MH. Manifestations and outcomes of nocardia infections: Comparison of immunocompromised and nonimmunocompromised adult patients. *Medicine*. oct 2018;97(40):e12436.
7. Huang L, Sun L, Yan Y. Characteristics of nocardiosis patients with different immune status from a Chinese tertiary general hospital during 8-year period: A STROBE-compliment observational study. *Medicine (Baltimore)*. nov 2019;98(45):e17913.
8. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, et al. How do I manage nocardiosis? *Clin Microbiol Infect*. avr 2021;27(4):550-8.
9. Ci D, Jm I, C L, E C, Rj W, C A, et al. Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease: An Official ATS/ERS/ESCMID/IDSA Clinical Practice Guideline. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* [Internet]. 14 août 2020 [cité 19 juin 2024];71(4). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32628747/>
10. Mei-Zahav M, Livnat G, Bentur L, Mussaffi H, Prais D, Stafler P, et al. The Spectrum of Nocardia Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. août 2015;34(8):909-11.
11. Thorn ST, Brown MA, Yanes JJ, Sherrill DL, Pugmire J, Anderson KA, et al. Pulmonary nocardiosis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. sept 2009;8(5):316-20.
12. Andréjak C, Nielsen R, Thomsen VØ, Duhaut P, Sørensen HT, Thomsen RW. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. mars 2013;68(3):256-62.
13. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med*. juill 2023;11(7):637-49.
14. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR,

- et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* sept 2017;50(3):1700629.
15. Mehrian P, Esfandiari E, Karimi MA, Memari B. Computed tomography features of pulmonary nocardiosis in immunocompromised and immunocompetent patients. *Pol J Radiol.* 2015;80:13-7.
  16. Conville PS, Brown-Elliott BA, Smith T, Zelazny AM. The Complexities of *Nocardia* Taxonomy and Identification. *J Clin Microbiol.* 26 déc 2017;56(1):e01419-17.
  17. Chen YC, Lee CH, Chien CC, Chao TL, Lin WC, Liu JW. Pulmonary nocardiosis in southern Taiwan. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 1 déc 2013;46(6):441-7.
  18. Kurahara Y, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Akira M, Suzuki K, Hayashi S. Pulmonary nocardiosis: a clinical analysis of 59 cases. *Respir Investig.* mai 2014;52(3):160-6.
  19. Ashdown LR. An improved screening technique for isolation of *Nocardia* species from sputum specimens. *Pathology.* juill 1990;22(3):157-61.

**INOPIIC : Infections à Nocardia chez les patients immunocompétents**

---

## RESUME EN FRANÇAIS :

**Introduction :** Les infections à *Nocardia* étaient historiquement connues comme opportunistes, mais sont de plus en plus fréquemment observées chez les patients immunocompétents. Le but de cette étude est de comparer les caractéristiques de patients immunocompétents présentant des infections à *Nocardia* à celles de sujets immunodéprimés pour rechercher des facteurs de risque et déterminer si la gestion de l'infection peut être différente entre ces 2 populations.

**Matériel et méthodes :** Les données de patients ayant des prélèvements avec cultures positives à *Nocardia* entre 2015 et 2023 ont été collectées au CHU de Toulouse et au CH d'Albi. Les cas ont ensuite été classés en 2 groupes : immunocompétent ou immunodéprimé comprenant déficit immunitaire, transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, traitement immunosuppresseur, corticothérapie per os pendant au moins 3 mois (sans dose minimale) et diabète.

**Résultats :** Parmi les 43 patients inclus, 19 étaient immunodéprimés (44,2%) et 24 étaient immunocompétents (55,8%), dont 22 présentaient une pathologie bronchique sous-jacente (91,6%). Le type d'immunosuppression le plus fréquent était la corticothérapie orale. Le poumon était le site d'infection le plus fréquent chez 97,7% des patients (n=42), puis le cerveau chez 6,98% des patients (n=3). Dix patients étaient considérés comme colonisés avec un prélèvement pulmonaire positif à *Nocardia* mais sans symptôme ni modification du scanner thoracique. Ils étaient tous immunocompétents et porteurs d'une maladie bronchique. Les atteintes scannographiques entre les 2 groupes étaient similaires. L'espèce isolée la plus fréquente était *N. abscessus* chez 14 patients (35.6%). 27 patients ont reçu un traitement antibiotique, plus fréquemment dans le groupe immunodéprimé (p=0.00013). Le taux de mortalité à 3 ans était de 4,17% chez les patients immunocompétents et de 26,3% chez les patients immunodéprimés.

**Conclusion :** Les patients immunocompétents, notamment porteurs de pathologie bronchique sont également à risque de présenter des infections à *Nocardia*. Celles-ci sont cependant rarement disséminées, avec un taux de mortalité plus faible que chez les immunodéprimés. Il existe également des patients colonisés ; la mise en place d'un traitement spécifique doit se discuter en fonction de la symptomatologie et des données paracliniques, car il s'agit d'un traitement antibiotique de longue durée pouvant entraîner des effets indésirables.

---

TITRE EN ANGLAIS : *Nocardia* infections in immunocompetent patients

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine, Spécialité pneumologie

---

MOTS-CLÉS : *Nocardia*, immunodépression, immunocompétence, dilatations de bronches

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :  
Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de Santé de Toulouse  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directeur de thèse : Dr Marlène Murriss