

Cas clinique

H. Ben Hmida¹, D. Lahiani¹, A. Chtourou², B. Mnif²

- 1-** Service des maladies infectieuses, CHU Hédi Chaker de Sfax
- 2-** Laboratoire de Microbiologie, CHU Hbib Bourguiba de Sfax

K.D, 34 ans

ATCD: 0

Juin 2012: AVP

Plaie frontale

- **Dermo-hypodermite abcédée**
- **Ostéite frontale et temporale droite**



- ▶ **Drainage chirurgical de la collection**
- ▶ **PV bactériologique: négatif**
- ▶ **ATB: céfotaxime + métronidazole (18 j)
puis ciprofloxacine + acide fucidique**

Evolution:

Fièvre persistante
Candidose buccale
AEG



Aout 2012: Transfert au service des Maladies Infectieuses

Examen clinique:

- Cachectique
- Mauvaise hygiène bucco-dentaire
- Candidose buccale
- Multiples adénopathies cervicales et inguinales bilatérales centimétriques

Biologie:

- **NFS:** GB: 2.500/mm³, lymph: 600/mm³
Hb: 8,1 g/dl , plq: 267.000/mm³
- **VS:** 120 mm
- **CRP :**125 mg/l
- **Bilan rénal et hépatique :** normaux

- ➔ Cachexie
- ➔ AEG
- ➔ Candidose buccale
- ➔ Lymphopénie

Sérologie VIH pratiquée:

positive

Bilan viro-immunologique
demandé

Acide fucidique + ciprofloxacine + fluconazole

Evolution :

A 1 mois du traitement:

- ✦ Tuméfaction péri-orbitaire droite douloureuse (3 j)
- ✦ Toux productive (10 j)



Octobre 2012 : Réhospitalisation

Examen:

➤ Tuméfaction périorbitaire droite
douloureuse avec œdème
palpébral



➤ Examen neurologique : sans anomalies

➤ AP : normale

➤ Persistance de la candidose buccale et des ADP

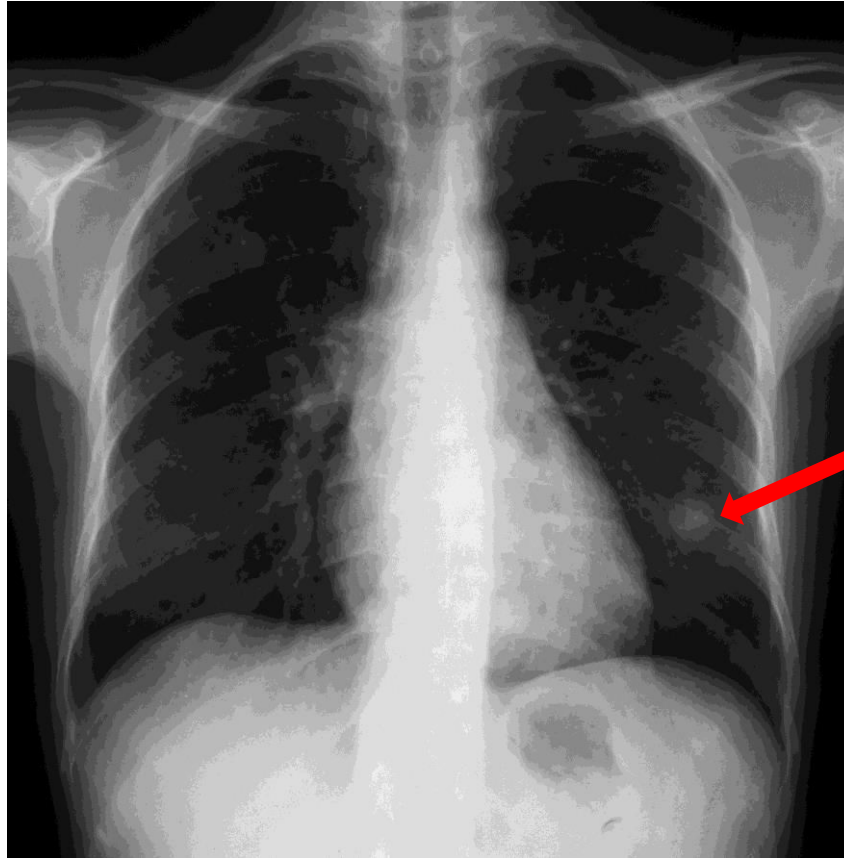
Biologie:

- Persistance du SIB
 - VS: 130 mm
 - CRP: 125 mg/l
- Persistance de l'anémie et de la lymphopénie
- Bilan viro-immunologique:

CD4 : 54 cellules/mm³

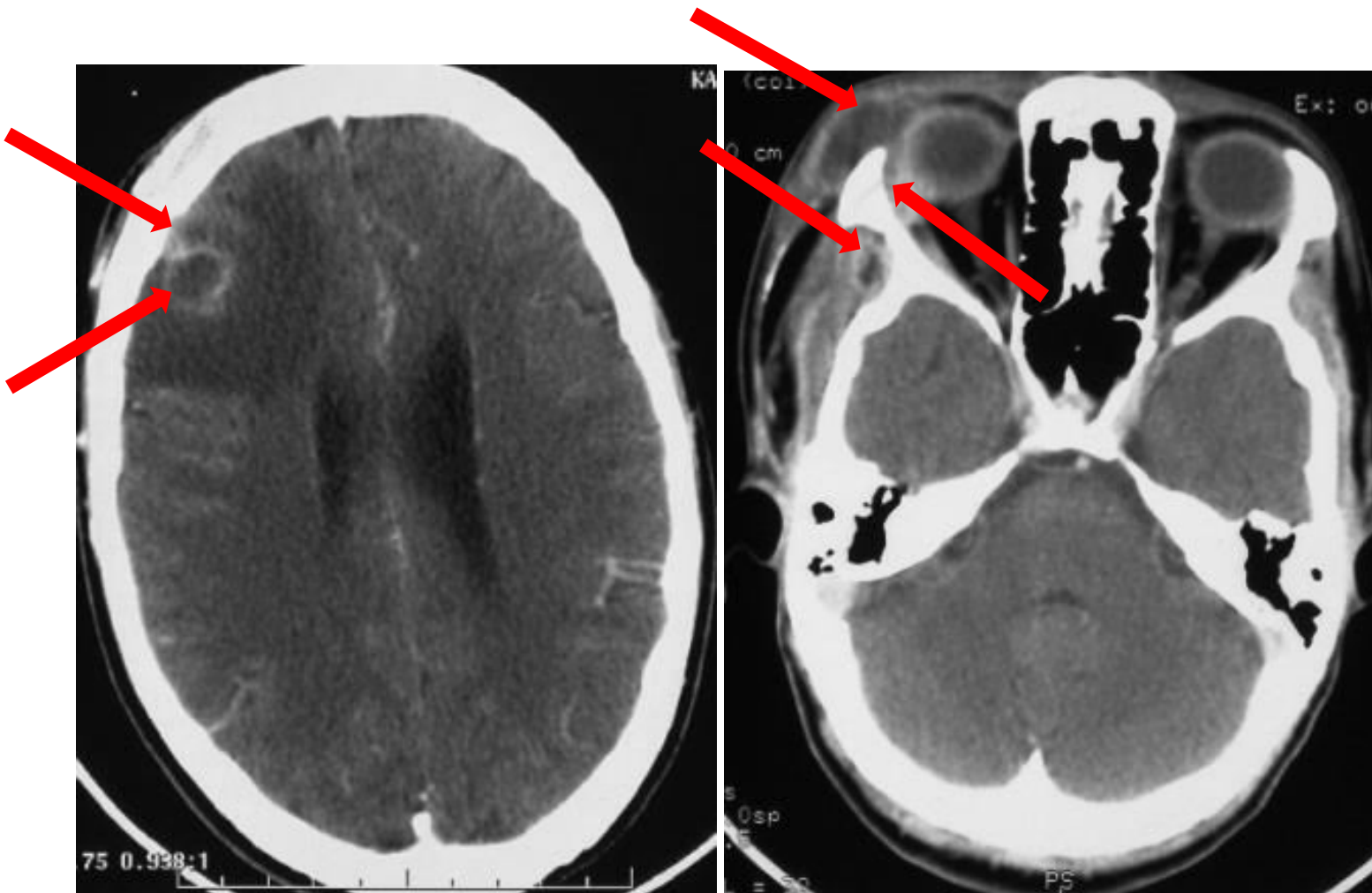
CV : 3,78. 10⁵ copies/ml

Radiologie:



Radiographie thoracique:

Nodule centimétrique à limites nettes au niveau du lobe inférieur gauche



TDM cérébrale et du massif facial

- ostéite frontale
- Abscès cérébral de 13 mm de diamètre
- Collection du muscle temporal droit étendue à la fosse infra temporale
- Collection de la paupière supérieure et intra orbitaire au niveau de la graisse extra tonique

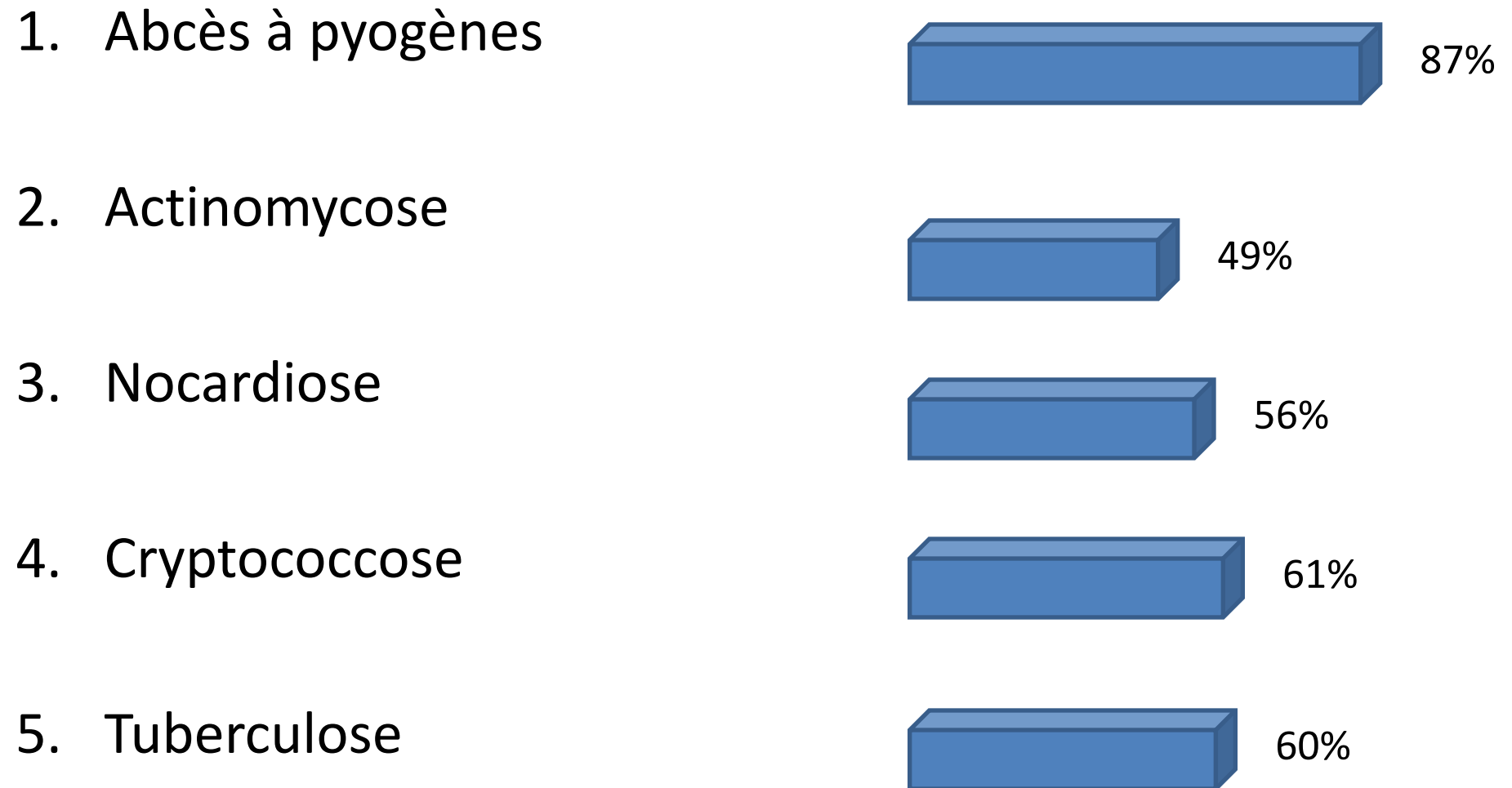
Quels sont les diagnostics qu'on peut évoquer?



75

1. Abscès à pyogènes
2. Actinomycose
3. Nocardiose
4. Cryptococcose
5. Tuberculose

Quels sont les diagnostics qu'on peut évoquer?



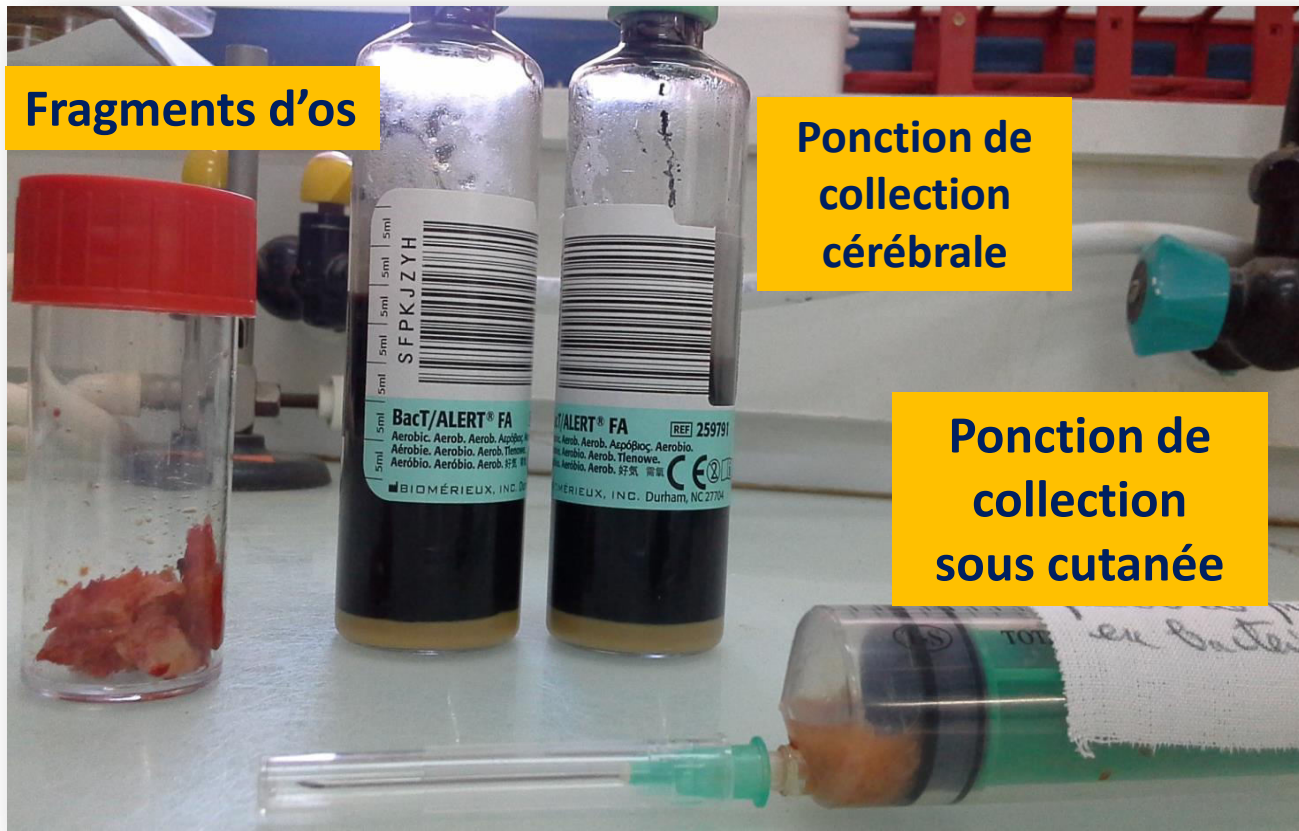
Quels sont les diagnostics qu'on peut évoquer?

1. Abscès à pyogènes
2. Actinomycose
3. Nocardiose
4. Cryptococcose
5. Tuberculose

CAT:

- Double drainage de l'abcès cérébral par voie stéréotaxique
- Drainage de l'abcès sous cutané
- Excision des fragments osseux nécrosés
- Acheminement rapide des prélèvements bactériologiques
- ATB empirique: imipénème + fosfomycine + métronidazole

Prélèvements bactériologiques reçus:



Ponction de collection palpébrale



Examen macroscopique:

PRELEVEMENT

EX MACROSCOPIQUE

Os

nécrosé

Abcès cérébral

aspect purulent

Abcès sous cutané

aspect hématique

Collection
palpébrale

aspect purulent



Examen direct (pus de la collection sous cutanée):



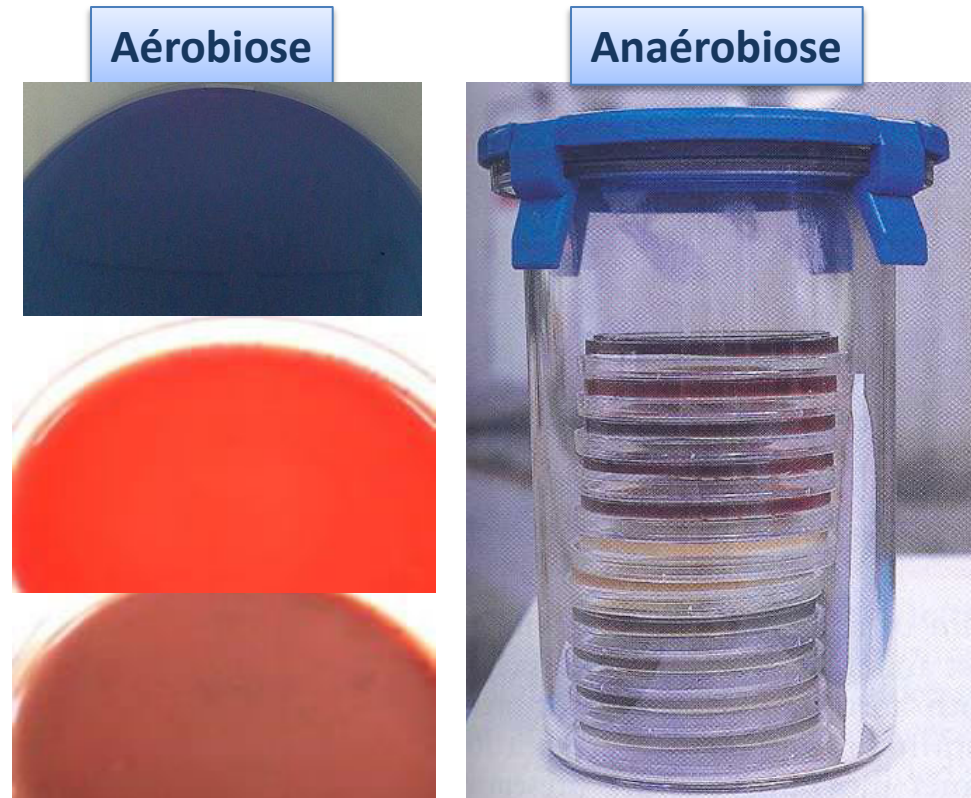
Culture:

➤ Milieux liquides (Bouillon thioglycolate, bouillon CC et flacon HC)



➤ Incubation à 37°C

➤ Milieux solides (gélose au sang de mouton 5% et gélose au sang cuit , BCP, KV).



➤ 10% de CO2

Culture:

24h



72h



J5- J6



Fig1: Culture sur gélose au sang frais

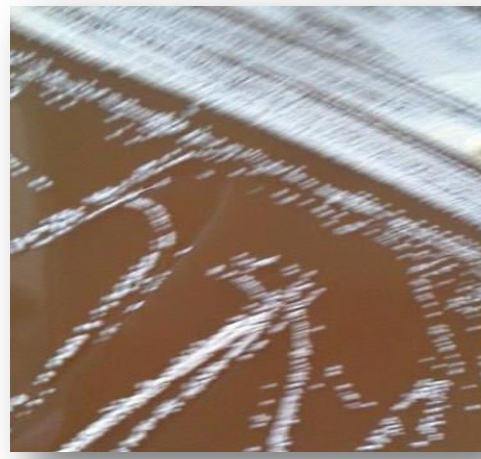
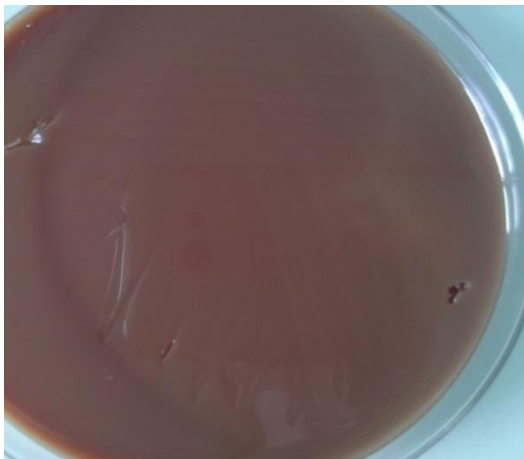


Fig2: Culture sur gélose au sang cuit

Culture:

J5-J6 Poussée sur BCP et Gélose Ordinaire



Culture:

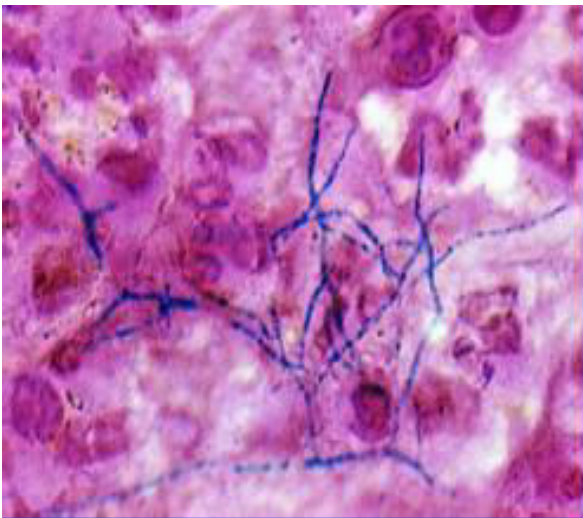
Coloration de Gram des colonies en culture



- Pus cérébral
- Pus périorbitaire
- Pus de collection de muscle temporal

Examen direct

Bacilles à **Gram positif**
fins



Culture

- Poussée **lente**
- Non exigeante (GO BCP)
- En **aérobiose**



Quels agents pathogènes pouvons nous évoquer?



71

1. *Actinomyces*

2. *Nocardia*

3. *Corynebacterium*

4. *Propionobacterium*

5. Champignons

Quels agents pathogènes pouvons nous évoquer?

1. *Actinomyces*



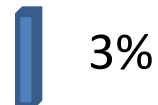
2. *Nocardia*



3. *Corynebacterium*



4. *Propionobacterium*



5. Champignons



Quels agents pathogènes pouvons nous évoquer?

1. *Actinomyces*

2. *Nocardia*

3. *Corynebacterium*

4. *Propionobacterium*

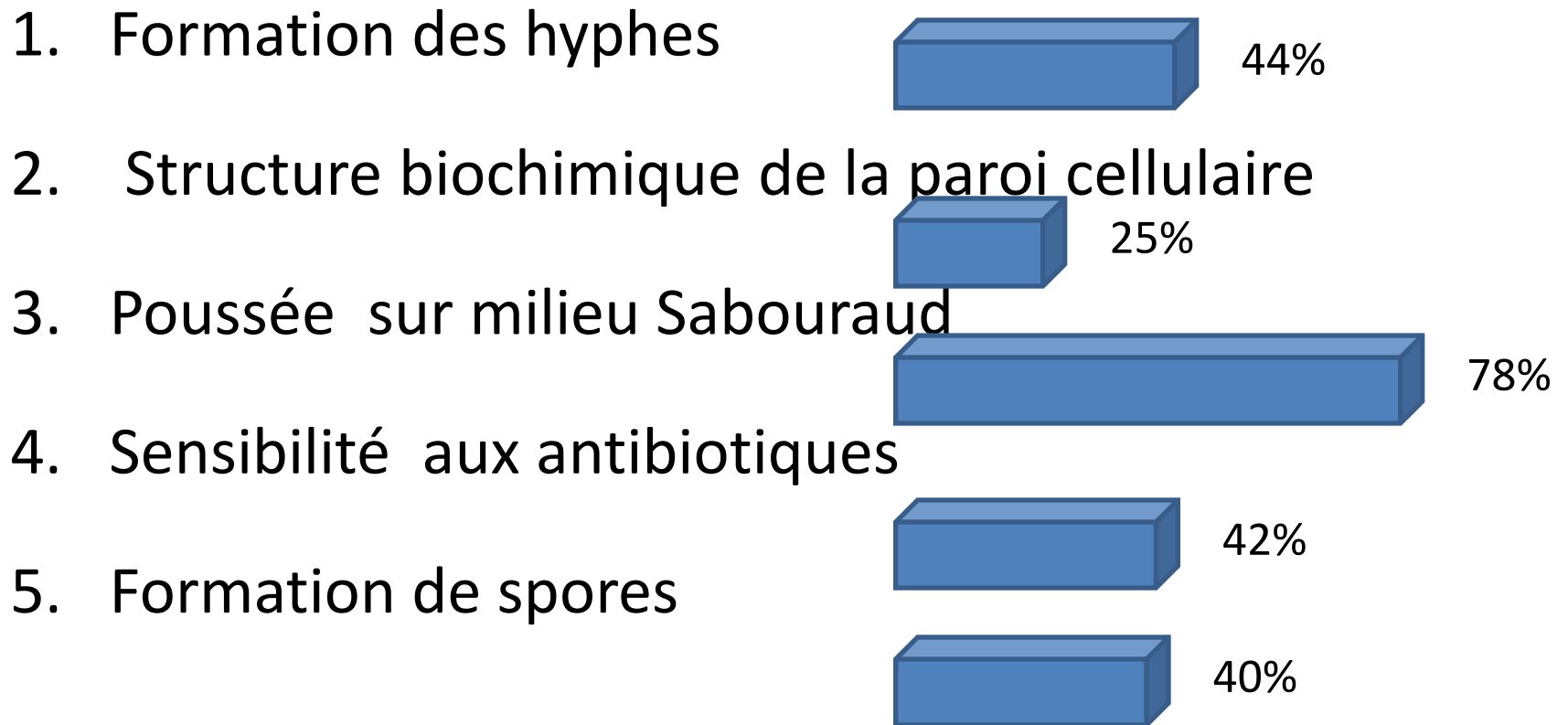
5. Champignons



Quels critères permettraient la distinction entre champignons et bactéries?

1. Formation des hyphes
2. Structure biochimique de la paroi cellulaire
3. Poussée sur milieu Sabouraud
4. Sensibilité aux antibiotiques
5. Formation de spores

Quels critères permettraient la distinction entre champignons et bactéries?



Quels critères permettraient la distinction entre champignons et bactéries?

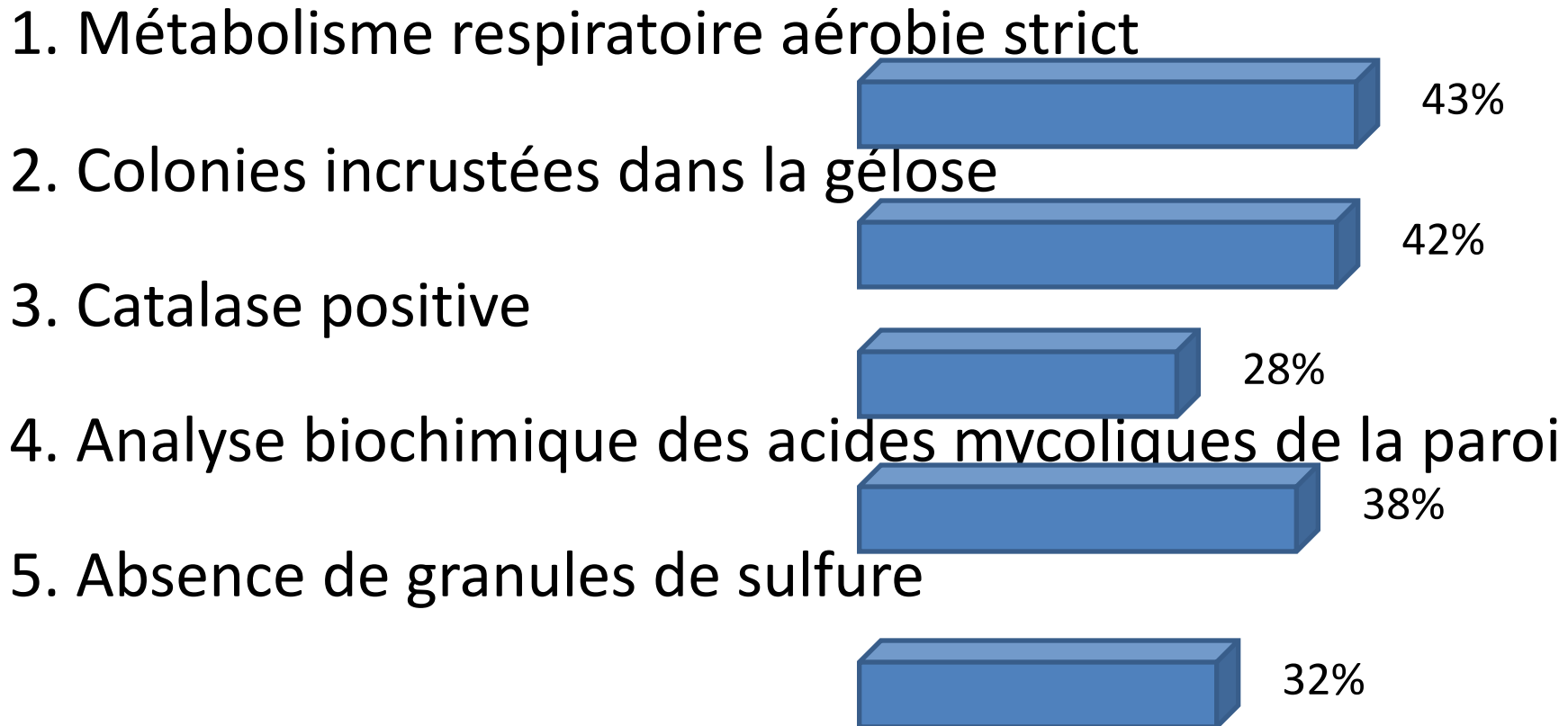
1. Formation des hyphes
2. Structure biochimique de la paroi cellulaire
3. Poussée sur milieu Sabouraud
4. Sensibilité aux antibiotiques
5. Formation de spores



Quelles sont les caractéristiques bactériologiques distinguant *NOCARDIA* des *ACTINOMYCES* ?

1. Métabolisme respiratoire aérobie strict
2. Colonies incrustées dans la gélose
3. Catalase positive
4. Analyse biochimique des acides mycoliques de la paroi
5. Absence de granules de sulfure

Quelles sont les caractéristiques bactériologiques distinguant les *NOCARDIA* des *ACTINOMYCES* ?



Quelles sont les caractéristiques bactériologiques distinguant les *NOCARDIA* des *ACTINOMYCES* ?

1. Métabolisme respiratoire aérobie strict
2. Colonies incrustées dans la gélose
3. Catalase positive
4. Analyse biochimique des acides mycoliques de la paroi
5. Absence de granules de sulfure

Caractéristiques des infections à *Nocardia* et *Actinomyces*

- Infections **rare**s mais graves
- Symptomatologie **clinique semblable**
- **Difficultés diagnostiques**
- Une **grande similitude** et ambiguïté de classification

Taxonomie *Nocardia* et *Actinomyces*

"Actinomycètes" incluant *Nocardia* et *Actinomyces*

aktis, -inos = rayon

mykès = champignon

mais terme donné sur une base morphologique des bactéries et des colonies mais en fait sans lien taxonomique vrai

Taxonomie «vraie»

Domaine *Bacteria*
Phylum *Actinobacteria*
Classe *Actinobacteria*
Sous-classe *Actinobacteridae*

Ordre des Actinomycetales

Sous-ordre des *Actinomycineae*

Famille de *Actinomycineae*

Genre . *Actinomyces*

. *Arcanobacterium*

Sous-ordre des *Corynebacterineae*

Famille des *Nocardiaceae*

Genre . *Nocardia*

. *Rhodococcus*.....

***NOCARDIA* ou *ACTINOMYCES* ?**

Caractère	<i>Nocardia</i>	<i>Actinomyces</i>
Métabolisme	Aérobie	Anaérobie, micro aérophile
Uréase	+	— *
Catalase	+	—
Nitrate réductase	+	V
Acides mycoliques	+	—
Coloration de Ziehl modifiée	Semi BAAR	—

* : sauf *A. naeslundii*

Notre observation:



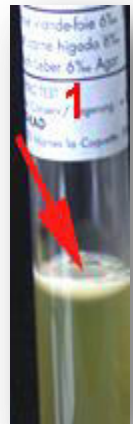
Colonies en culture



Coloration de Gram



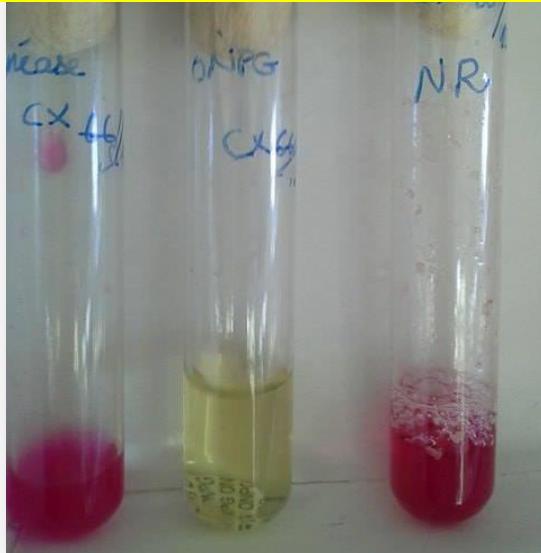
GS en anaérobiose



VL

Il s'agit alors de ???

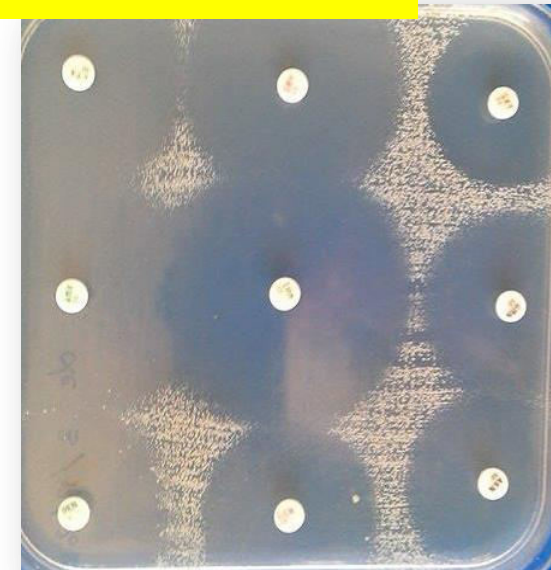
NOCARDIA !



UREE + ONPG + NR +



Catalase +



Antibiogramme



1. API Coryné (caractères biochimiques)
2. VITEK 2 (caractères biochimiques)
3. PCR spécifiques du genre *Nocardia*
4. PCR hsp 65-RFLP
5. Séquençage ADNr 16S
6. MALDI-TOF MS

Comment confirmer l'identification de l'espèce de *Nocardia* ?

1. API Coryné (caractères biochimiques)



2. VITEK 2 (caractères biochimiques)



3. PCR spécifiques du genre *Nocardia*



4. PCR hsp 65-RFLP



5. Séquençage ADNr 16S



6. MALDI-TOF MS



Comment confirmer l'identification de l'espèce de *Nocardia* ?

1. API Coryné (caractères biochimiques)
2. VITEK 2 (caractères biochimiques)
3. PCR spécifiques du genre *Nocardia*
4. PCR hsp 65-RFLP
5. Séquençage ADNr 16S
6. MALDI-TOF MS

➤ En raison de la lenteur de la croissance bactérienne



PCR universelle

Cible ADN ribosomal 16S, **Gold standard** dans l'identification des espèces de *Nocardia*

MALDI-TOF MS

Technique proteomique

MLSA

gyrB-16S rRNA-hsp65 secA1

- ➔ - Concordance entre les techniques pour les espèces les plus isolées
- Réservées aux laboratoires spécialisées
 - Coûteuses

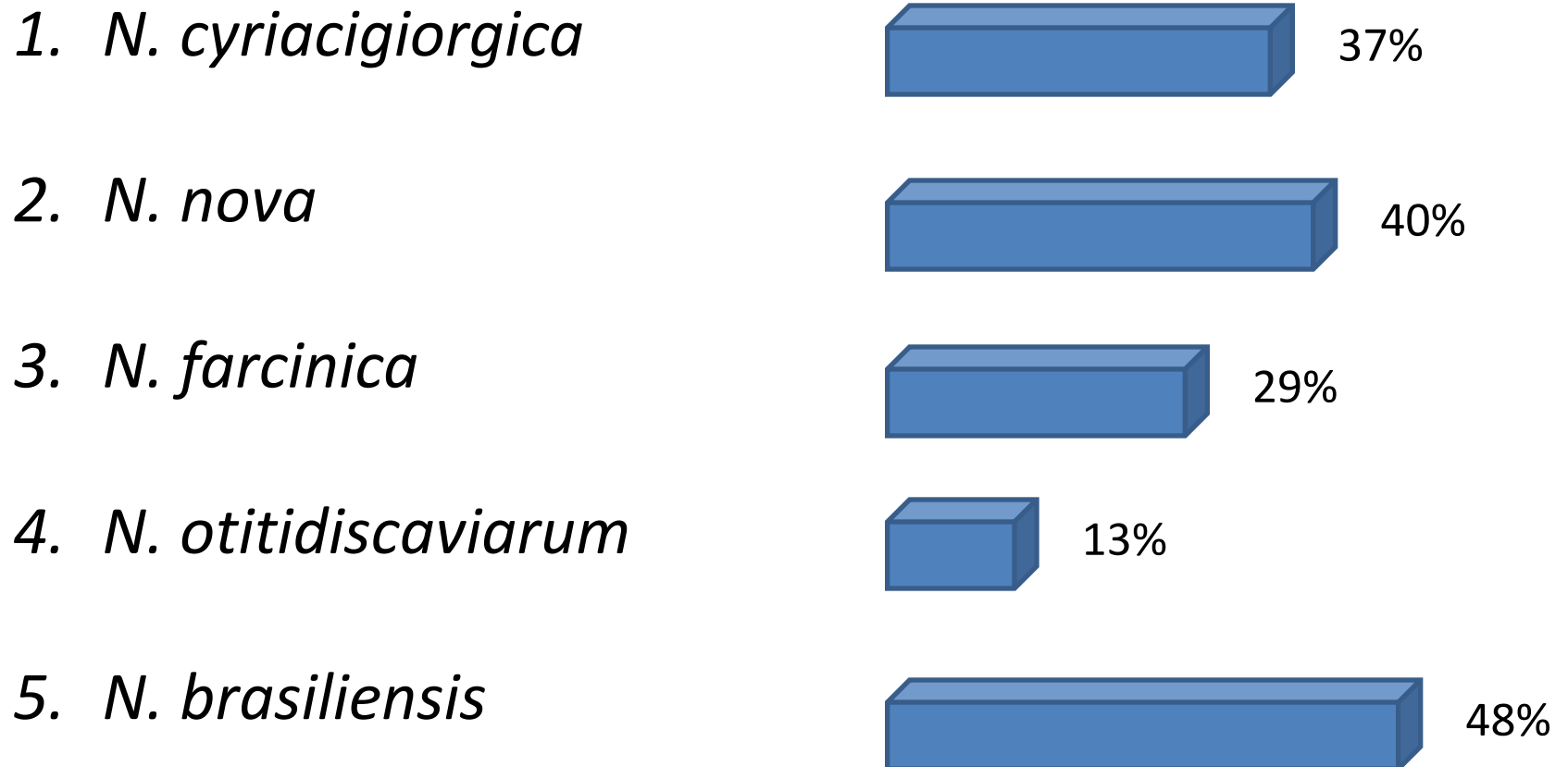


Parmi ces espèces de *Nocardia*, lesquelles sont les plus fréquentes ?

52

1. *N. cyriacigiorgica*
2. *N. nova*
3. *N. farcinica*
4. *N. otitidiscaviarum*
5. *N. brasiliensis*

Parmi ces espèces de *Nocardia*, lesquelles sont les plus fréquentes?



Parmi ces espèces de *Nocardia*, lesquelles sont les plus fréquentes?

1. *N. cyriacigiorgica*
2. *N. nova*
3. *N. farcinica*
4. *N. otitidiscaviarum*
5. *N. brasiliensis*

Espèces responsables de **80%**
des infections à *Nocardia* chez
l'homme

Parmi ces espèces de *Nocardia*, lesquelles sont les plus répandues?

1. *N. cyriacigiorgica*

2. *N. nova*

3. *N. farcinica*

4. *N. otitidiscaviarum*

5. *N. brasiliensis*

Nocardiose systémique



Nocardiose cutanée

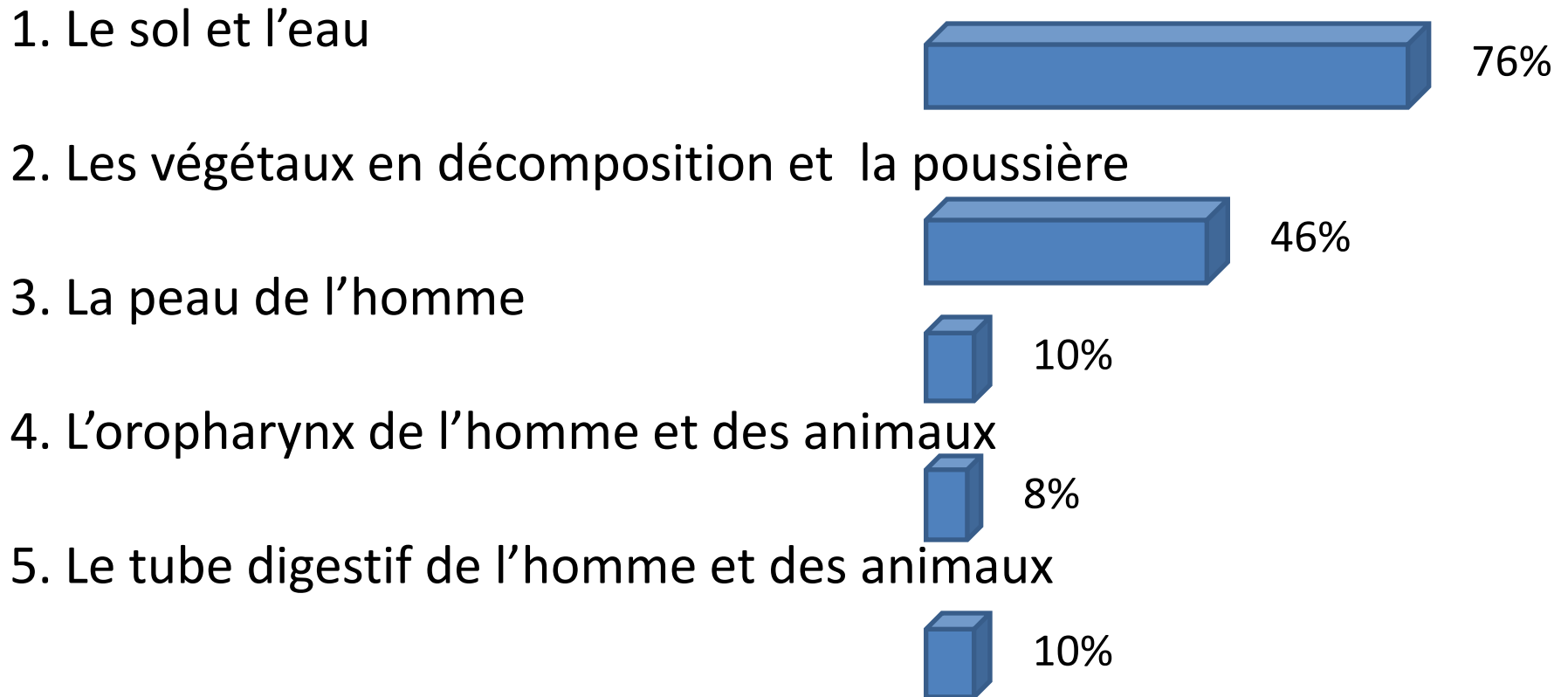




Quel est l'habitat de *Nocardia*?

1. Le sol et l'eau
2. Les végétaux en décomposition et la poussière
3. La peau de l'homme
4. L'oropharynx de l'homme et des animaux
5. Le tube digestif de l'homme et des animaux

Quel est l'habitat de *Nocardia*?



Quel est l'habitat de *Nocardia*?

1. Le sol et l'eau
2. Les végétaux en décomposition et la poussière
3. La peau de l'homme
4. L'oropharynx de l'homme et des animaux
5. Le tube digestif de l'homme et des animaux

Actinomyces

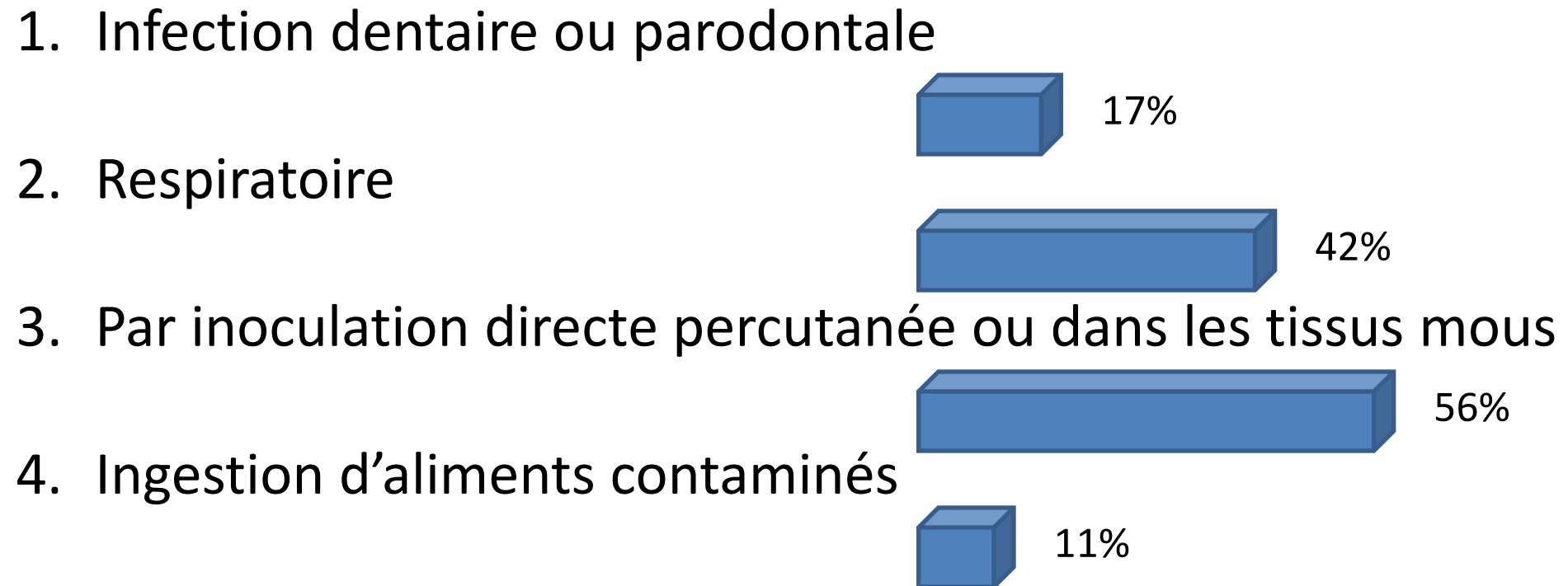


Quelle est la porte d'entrée préférentielle de *Nocardia* ?

71

1. Infection dentaire ou parodontale
2. Respiratoire
3. Par inoculation directe percutanée ou dans les tissus mous
4. Ingestion d'aliments contaminés

Quelle est la porte d'entrée préférentielle de *Nocardia* ?



Quelle est la porte d'entrée préférentielle de *Nocardia* ?

1. Infection dentaire ou parodontale
2. Respiratoire
3. Par inoculation directe percutanée ou dans les tissus mous
4. Ingestion d'aliments contaminés

Physiopathologie:

Facteur favorisants

- Déficit immunité cellulaire
- Corticothérapie
- VIH
- transplantation
- Hémopathie/cancer

- Pathologie broncho-pulmonaire
- BPCO
- DDB
- Fibrose pulmonaire

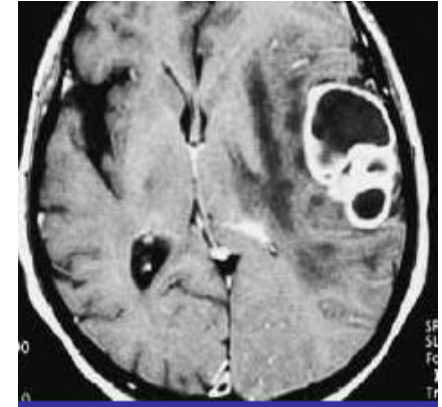


Pneumopathie 80%

Contamination
exogène

Dissémination
Hématogène

Cérébrale 20-40%



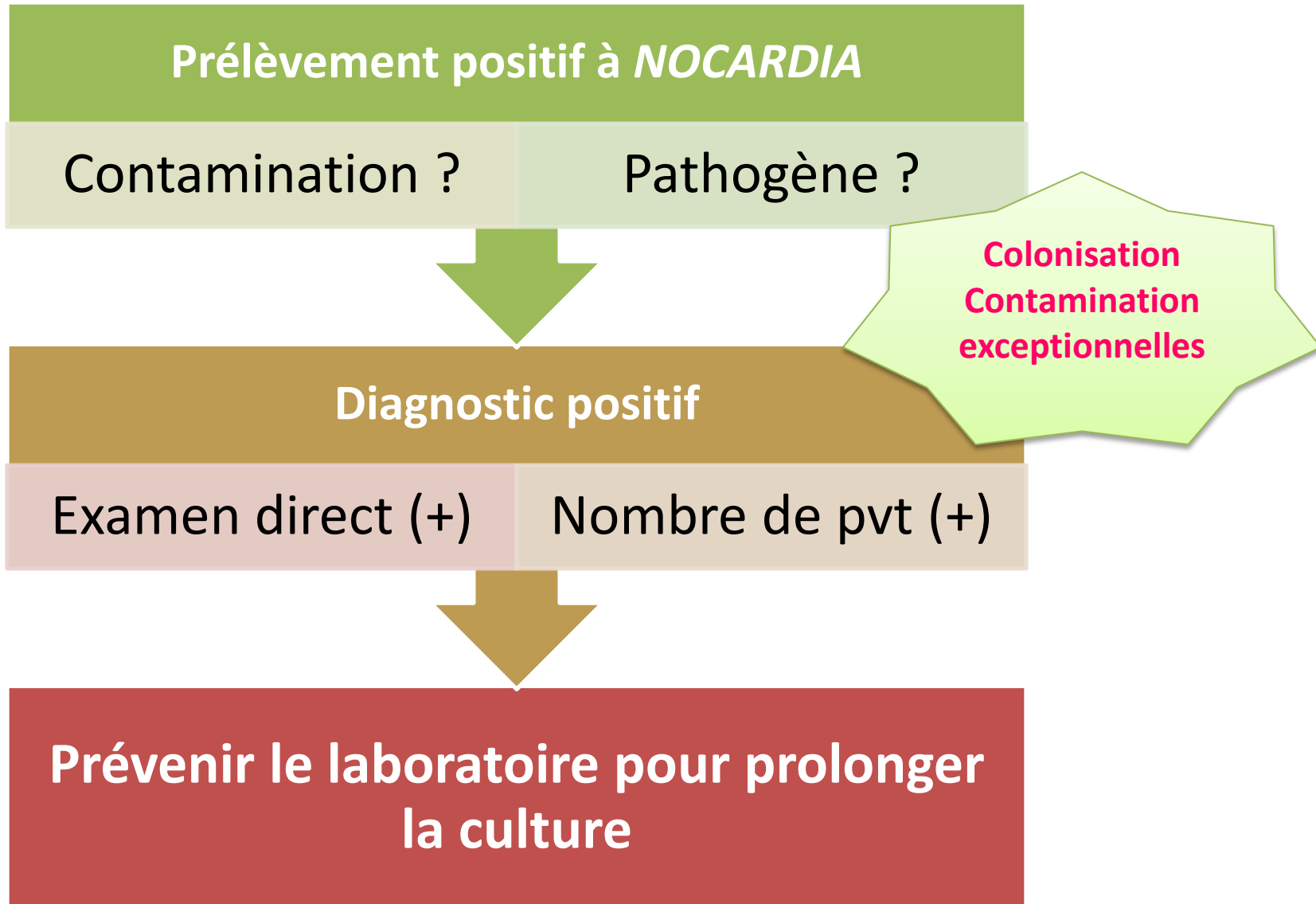
Cutanée secondaire



Endocardique
Oculaire
Testiculaire
Musculaire
Osseuse.....



Démarche diagnostique:



Démarche diagnostique:

Examen direct

BGP filamenteux ramifiés

Culture

Lente de 2 à 7 j à 3 semaines
Prévenir le laboratoire

Biologie moléculaire

Fondamentale pour l'identification
bactérienne






Etude de sensibilité aux ATB



Concernant la sensibilité des *Nocardia* aux antibiotiques:

1. Les *Nocardia* sont habituellement sensibles aux antibiotiques donc l'étude de la sensibilité n'est pas indiquée
2. Les *Nocardia* sont à culture difficile et lente donc l'étude de la sensibilité est impossible
3. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être systématique
4. L'antibiogramme par diffusion des disques est indiqué par l'EUCAST
5. La microdilution a été validée par le CLSI

Concernant la sensibilité des *Nocardia* aux antibiotiques:

1. Les *Nocardia* sont habituellement sensibles aux antibiotiques donc l'étude de la sensibilité n'est pas indiquée  14%
2. Les *Nocardia* sont à culture difficile et lente donc l'étude de la sensibilité est impossible  15%
3. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être systématique  67%
4. L'antibiogramme par diffusion des disques est indiqué par l'EUCAST  17%
5. La microdilution a été validée par le CLSI  31%

Concernant la sensibilité des *Nocardia* aux antibiotiques:

1. Les *Nocardia* sont habituellement sensibles aux antibiotiques donc l'étude de la sensibilité n'est pas indiquée
2. Les *Nocardia* sont à culture difficile et lente donc l'étude de la sensibilité est impossible
3. L'étude de la sensibilité aux antibiotiques doit être systématique
4. L'antibiogramme par diffusion des disques est indiquée par l'EUCAST
5. La microdilution a été validée par le CLSI

Primary Agents**Resistance
Breakpoints****($\mu\text{g/mL}$)**

Amikacin	≥ 16
Minocycline	≥ 8
Sulfamethox	≥ 64
Amox Clav Acid	$\geq 32/16$
Ceftriaxone	≥ 64
Ciprofloxacin	≥ 4
Clarithromycin	≥ 8
Imipenem	≥ 16
TMP/SMX	$\geq 4/76$
Tobramycin	≥ 16
Linezolid	No "R"

Secondary Agents

Cefepime	≥ 32
Cefotaxime	≥ 64
Doxycycline	≥ 8
Gentamicin	≥ 16

Sensibilité aux Antibiotiques :

Le profil de sensibilité aux ATB varie d'une espèce de *Nocardia* à une autre

TABLE 2. Select *Nocardia* Species and Corresponding Antimicrobial Susceptibility Patterns^a

Species	Antimicrobial susceptibility patterns									
	Sulfa-methoxazole	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ceftriaxone	Linezolid	Amikacin	Imipenem	Fluoroquinolone	Clarithromycin	Other ^b
<i>Nocardia asteroides</i> complex ^c										
<i>N. abscessus</i>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
<i>N. asteroides</i>	+	-	+/-	+	+	+	+	-	-	
<i>N. brevicatena</i> and <i>N. paucivorans</i>										
<i>N. paucivorans</i>	+	+	+	+	+	+	-	+	-	
<i>N. cyriacigeorgica</i>	+	+/-	+/-	+	+	+	+	+/-	-	^d
<i>N. farcinica</i>	+/-	-	+/-	-	+	+	+	+	-	^e
<i>N. nova</i> complex	+	+/-	-	+	+	+	+		+	
<i>N. transvalensis</i> complex	+		+/-	+	+	-	+	+	-	^f
Other <i>Nocardia</i> species										
<i>N. brasiliensis</i>	+	-	+		+		-	-	-	
<i>N. otitidiscaviarum</i>	+/-	-	-	-	+	+	-	+		
<i>N. pseudo-brasiliensis</i>	+	-	-		+			+	+	

^a + = active; - = less active or inactive; +/- = may be active, but resistance is common; no entry = variable susceptibility results or insufficient information.
^b Minocycline, moxifloxacin, and tigecycline are active against selected *Nocardia* species.
^c *Nocardia asteroides* complex is a group of bacteria that have a heterozygous pattern of antimicrobial drug susceptibilities and are responsible for the majority of clinical human *Nocardia* infections.
^d *N. cyriacigeorgica* may be reported as *N. asteroides* by some laboratories unless additional testing is performed.
^e Usually susceptible to amikacin; resistant to other aminoglycosides.
^f Usually resistant to amikacin and other aminoglycosides.

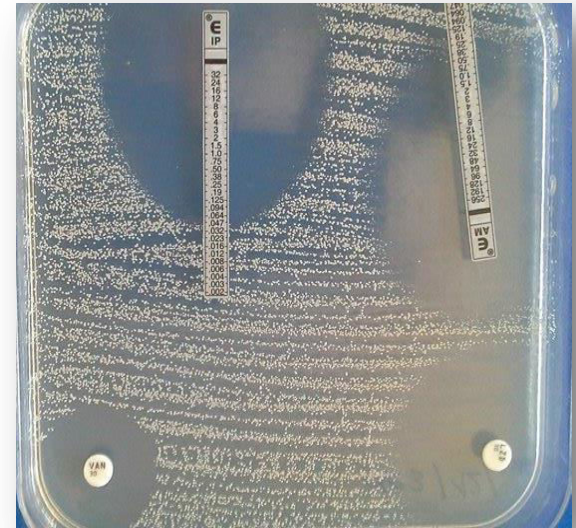
Sensibilité aux Antibiotiques :

Nocardia sp est habituellement **résistante** à

- ✦ Clindamycine
- ✦ Erythromycine
- ✦ Chloramphénicol
- ✦ Vancomycine

Notre souche :

ATB	interprétation
PEN G	S
AMX	S
CTX	S
IMP	S
AN	S
SXT	S
CIP	R
ERY	R
PTN	R



Notre patiente:

34 ans

VIH + stade SIDA

Nocardiose systémique

= Au moins **2 sites différents**

Nocardiose

- Pulmonaire
- Cérébrale
- Osseuse
- Musculaire
- Cutanée
- Oculaire

Notre patiente:

34 ans

VIH + stade SIDA

Nocardiose

- Pulmonaire
- Cérébrale
- Osseuse
- Musculaire
- Cutanée
- Oculaire



**Nocardiose
systémique**

Nocardiose

➤ Infection **granulomateuse suppurative**

➤ **Incidence faible et sous estimée**

France (1987-1990): 150 à 250 nouveaux cas annuels

➤ Affection **opportuniste**, survient particulièrement sur terrain **d'immunodépression** (64%)

Nocardiose : Clinique

1. Pulmonaire (60 à 80%) :

- Diagnostic **difficile** : tableau aspécifique

- Anorexie
- Perte de poids
- Toux productive
- Dyspnée
- Hémoptysie

- **Nodule**

- Foyers localisés ou disséminés
- Infiltrats interstitiels ou réticulo-nodulaires
- Condensations pulmonaires
- Effusions pleurales
- Adénopathies médiastinales

- Symptomatologie respiratoire trainante et rebelle aux TTT ATB usuels

Nocardiose : Clinique

2. Cérébrale :

- Tropisme particulier pour le SNC → infection asymptomatique d'évolution chronique
- **Abcès cérébral++** (supratentorial, multiple, multiloculaire)
- Secondaire à une **atteinte primaire pulmonaire++**
- **Dépistage systématique :**
 - Toute nocardiose pulmonaire ou systémique
 - Tableau neurologique fébrile chez un immunodéprimé

Nocardiose : Clinique

3. Cutanée :

- Surtout chez les sujets immunodéprimés+++
- Sous diagnostiquée
- Différents aspects :

- Ulcération
- Cellulite
- Pyodermite
- Nodule
- **Abcès sous cutané**
- Mycétome

Notre patiente:



- **Atteinte primitive:**

Pulmonaire

- **Localisation secondaire:**

- Cutanée
- Oculaire
- Osseuse
- Musculaire
- Cérébrale

- **Atteinte primitive :**

Cutanée

- **Atteinte par contiguité:**

- Oculaire
- Osseuse
- Musculaire
- Cérébrale

- **Localisation secondaire:**

Pulmonaire

OU

Notre patiente:



- Atteinte primitive:

Pulmonaire

- Localisation secondaire:

- Cutanée
- Oculaire
- Osseuse
- Musculaire
- Cérébrale

- Atteinte primitive :

Cutanée

- Atteinte par contiguïté:

- Oculaire
- Osseuse
- Musculaire
- Cérébrale

- Localisation secondaire:

Pulmonaire

OU

Nocardiose - VIH

- ✦ Rare: 5%
- ✦ Stade de SIDA (CD4 < 100/mm³): 90%
- ✦ Formes **aiguës**, **extensives** ou **disséminées** notamment dans le cerveau

Nocardiose - VIH

- Radiologie non spécifique
- Nodules spéculés et irréguliers et des masses cavitaires

**Retard de
diagnostic**



Quels sont les antibiotiques les plus actifs vis-à-vis de *Nocardia*?

73

1- Imipénème

2- Céfotaxime

3- Linézolide

4- Amikacine

5- Cotrimoxazole ou le triméthoprime/sulfaméthoxazole

Quels sont les antibiotiques les plus actifs vis-à-vis de *Nocardia*? :

1- Imipénème



2- Céfotaxime



3- Linézolide



4- Amikacine



5- Cotrimoxazole ou le triméthoprime/sulfaméthoxazole



Quels sont les antibiotiques les plus actifs vis-à-vis de *Nocardia* ? :

1- Imipénème

2- Céfotaxime

3- Linézolide

4- Amikacine

5- Cotrimoxazole ou le triméthoprime/sulfaméthoxazole

Nocardiose: Traitement

- Sulfamides
- Amikacine
- C3G(céfotaxime ou ceftriaxone)
- Imipénème
- Ciprofloxacine
- Linézolide
- Minocycline

Nocardiose: Traitement

➤ Sulfamides

- Amikacine
- C3G(céfotaxime ou ceftriaxone)
- Imipénème
- Ciprofloxacine
- Linézolide
- Minocycline

Traitement de référence

Intolérance
ou
contre indication
aux sulfamides

Nocardiose: Traitement

Associations :

- Cotrimoxazole-C3G
- Cotrimoxazole-méropénème
- Imipénème-amikacine
- Ampicilline-érythromycine
- Ampicilline-cotrimoxazole

Nocardiose: Traitement

- **Voie parentérale ++**

- Si évolution favorable, **relais oral**

(généralement en 4 à 6 semaines)

(Cotrimoxazole , minocycline , fluoroquinolone)

- **Le traitement chirurgical** est généralement indiqué

Nocardiose: Traitement

Durée:

Traitement **prolongé** (rechutes++)

➤ Atteinte cutanée primitive : **2 à 4 semaines**

➤ Atteinte pulmonaire isolée : **6 mois**

➤ Nocardiose systémique

Localisation cérébrale

Chez l'immunodéprimé



**Minimum
une année**

Nocardiose : Pronostic:

➤ Pronostic **sombre** en DH de l'atteinte cutanée primitive :

Mortalité

- Toute localisation confondue: 30 à 66%
- Forme disséminée: 80%
- Cérébrale: 66 à 87%
- Immunodépression sous jacente: 90%

Notre patiente:

➔ **ATB: Ampicilline + cotrimoxazole** (6 mois)

➔ **ARV:** débutés après 1 mois de TTT ATB

➔ **Evolution :**

Clinique: à 2 semaines de TTT: disparition totale de l'abcès sous cutané + collection palpébrale

Radiologie:

- à M1 de TTT: disparition du nodule pulmonaire
- à M5 de TTT: Un scanner cérébral et du massif facial de contrôle avait montré une régression totale des lésions

Nocardiose:

NB: Chez le VIH +


La prévention de la pneumocystose et la toxoplasmose par les sulfamides

Prévention efficace de la nocardiose



Incidence faible chez cette population par rapport à celle ne prenant pas de chimioprophylaxie

Conclusion:

- Diagnostic difficile
- Bactériologie++
- Bilan lésionnel complet  durée de traitement
- Immunodépression++
- Le traitement :
 - Antibiothérapie prolongée (+/- association)
 - Traitement chirurgical
- Pronostic : précocité du diagnostic et du traitement