

Année 2024/2025

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Robin ALBERT

Né le 20/04/1996 à CHOLET (49)

TITRE

Evaluation des traitements antibiotiques alternatifs dans la prise en charge des Nocardioses : une étude rétrospective multicentrique.

Présentée et soutenue publiquement le **16/10/2024** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Adrien LEMAIGNEN, Maladies infectieuses et tropicales, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Philippe GATAULT, Néphrologie, Faculté de Médecine – Tours

Professeur David LEBEAUX, Maladies Infectieuses et Tropicales, Faculté de Médecine – Université Paris Cité

Directrices de thèse : Docteur Marion LACASSE, Maladies Infectieuses et Tropicales, PH, CHU-Tours et Docteur Cécile LE BRUN, Bactériologie, PH, CHU-Tours

Résumé :

Contexte : Les nocardioses sont des infections rares de l'immunodéprimé avec une prise en charge thérapeutique mal codifiée. Cette dernière est un challenge car elle doit être personnalisée en fonction des interactions, des contre-indications et des effets secondaires dans une population plurimédiquée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'échec thérapeutique dans 2 groupes de patients, l'un recevant une antibiothérapie dite « alternative », l'autre une antibiothérapie consensuelle dite « conventionnelle ». Le traitement alternatif comprend l'utilisation de molécules de 3^{ème} voire de 4^{ème} ligne, prescrites en raison des effets indésirables et des contre-indications à l'usage des molécules conventionnelles. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'échec et la comparaison des effets indésirables entre les deux groupes.

Méthode : Cette étude rétrospective, couvrant la période de 2008 à 2022, compare deux groupes de patients atteints de nocardiose maladie. Le premier groupe a reçu une antibiothérapie alternative au cours de la prise en charge et le second a été traité par une antibiothérapie conventionnelle tout au long de la prise en charge. Une analyse de survie a été utilisée pour comparer les échecs des 2 groupes.

Résultats : Au total, 140 patients ont été inclus dans l'étude : 85 (61%) dans le groupe recevant une antibiothérapie conventionnelle et 55 (39%) dans le groupe antibiothérapie alternative. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le critère de jugement principal composite échec thérapeutique toute cause à 12 mois ($p = 0.216$). Après un ajustement sur les facteurs de confusion en analyse multivariée, la présence d'un cancer actif ou en rémission (HR 5.89 ; 95% CI 2.28-12.2), la corticothérapie (HR 2.41 ; 95% CI 1.22-4.78), l'usage de céphalosporine de 3^{ème} génération (HR 2.15 ; 95% CI 1.2-3.87), la première hospitalisation supérieure à 20 jours (HR 2.01 ; 95% CI 1.1-3.69), la symptomatologie neurologique au diagnostic (HR 2 ; 95% CI 1.58-3.81) et la lymphopénie (HR 1.02 ; 95% CI 1.05-1.21) sont associées à l'échec thérapeutique à 1 an. Les principales molécules alternatives utilisées comprenaient les dérivés d'amoxicilline avec ou sans inhibiteurs (44%), la moxifloxacine (18%), le tedizolide (15%) et la doxycycline (15%). Des effets indésirables ont été retrouvés chez 50% des patients de la cohorte. Le linézolide et le cotrimoxazole étaient respectivement responsables de 59,5% et 43% d'effets indésirables.

Conclusion : Cette étude comparative met en lumière la complexité de la prise en charge des infections à *Nocardia*. L'utilisation en 2^{ème} ligne d'une molécule alternative dans le traitement d'entretien des *Nocardia* ne semble pas associée à un risque accru d'échec thérapeutique.

Mots clés : nocardiose, *Nocardia*, antibiothérapie alternative, cotrimoxazole, linézolide, moxifloxacine, tedizolide, doxycycline

Title: Evaluation of alternative antibiotic treatments in the management of nocardiosis: a multicentre retrospective study.

Summary:

Background: Nocardiosis is a rare infection in the immunocompromised population with poorly codified therapeutic management. The latter is challenging as it must be personalised according to drug interactions, contraindications and side effects in a multi-medicated population. The aim of this study was to evaluate treatment failure in 2 groups of patients, one receiving so-called 'alternative' antibiotic therapy and the other receiving so-called 'conventional' consensusual antibiotic therapy. Alternative treatment includes the use of 3rd or even 4th line drugs, prescribed because of adverse effects and contraindications to the use of conventional drugs. Secondary objectives were to identify risk factors for failure and to compare adverse events between the two groups.

Method: This retrospective study, covering the period from 2008 to 2022, compares two groups of patients with nocardiosis. The first group received alternative antibiotic therapy during the course of treatment and the second group received conventional antibiotic therapy throughout the course of treatment. Survival analysis was used to compare failures between the 2 groups.

Results: A total of 140 patients were included: 85 (61%) in the conventional antibiotic therapy group and 55 (39%) in the alternative antibiotic therapy group. No significant difference was observed between the two groups in the composite primary endpoint of all-cause treatment failure at 12 months ($p = 0.216$). After adjustment for confounders in multivariate analysis, the presence of active cancer or cancer in remission (HR 5.89; 95% CI 2.28-12.2), corticosteroid therapy (HR 2.41; 95% CI 1.22-4.78), use of third-generation cephalosporins (HR 2.15; 95% CI 1.2-3.87), first hospitalisation of more than 20 days (HR 2.01; 95% CI 1.1-3.69), neurological symptoms at diagnosis (HR 2; 95% CI 1.58-3.81) and lymphopenia (HR 1.02; 95% CI 1.05-1.21) were associated with treatment failure at one year. The main alternative molecules used were amoxicillin derivatives with or without inhibitors (44%), moxifloxacin (18%), tedizolid (15%) and doxycycline (15%). Adverse events were reported in 50% of patients in the cohort. Linezolid and cotrimoxazole were responsible for 59.5% and 43% of adverse events, respectively.

Conclusions: This comparative study highlights the complexity of the management of Nocardia infections. The use of an alternative molecule as 2nd-line maintenance treatment for Nocardia does not appear to be associated with an increased risk of treatment failure.

Key words: nocardiosis, *Nocardia*, alternative antibiotic, cotrimoxazole, linezolid, moxifloxacin, tedizolid, doxycycline

Abréviations utilisées :

Anti-GM-CSF = auto-anticorps contre les facteurs de croissance des colonies de granulocytes et macrophages (auto-antibodies granulocyte-macrophage colony stimulating factors)

CASFM = Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie

CHRU = Centre hospitalier régional universitaire

CLSI = Institut des normes cliniques et de laboratoire (Clinical and Laboratory Standards Institute)

CMV = Cytomégalovirus

CNIL = Commission nationale de l'informatique et des libertés (Commission de protections de données en France)

Cotrimoxazole = triméthoprime-sulfaméthoxazole

CSH = Cellules Souches Hématopoïétiques

ECBC = Examen cytbactériologique des crachats

EUCAST = Comité européen pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing)

HR = Hazard ratio

IC = Intervalle de confiance

IRM = Imagerie par Résonnance Magnétique

IQR = Ecart interquartile

MALDI-TOF = Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight

PCR = Réaction en Chaîne par Polymérase

PK/PD = Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

SD = Ecart-type

SIDA = Syndrome de l'Immunodéficience Acquise

SIL = Système d'informatique des laboratoires

TDM = Tomodensitométrie (scanner)

TEP = Tomographie par Emission de Positron

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*
Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*
Pr Hélène BLASCO, *Recherche*
Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014
Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Patrice DIOT
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Frédéric PATAT
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric.....	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOTTEUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie	Dermatologie
LEJEUNE Julien	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
CHAMANT Christelle	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
 CLOUTOUR Nathalie

Orthophoniste

CORBINEAU Mathilde

Orthophoniste

HARIVEL OUALLI Ingrid

Orthophoniste

IMBERT Mélanie

Orthophoniste

SIZARET Eva

Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Adrien LEMAIGNEN

Je suis honoré que vous ayez accepté de présider le jury de ma soutenance. Vous connaissez l'admiration que je porte à votre enseignement et votre pratique de la médecine, en tant que soignant, coordinateur de DES et chef de service de maladies infectieuses et tropicales. Je suis fier de poursuivre le travail en infectiologie à vos côtés, en tant que docteur junior, et à l'avenir, dans votre service.

Monsieur le Professeur Philippe GATAULT

Je vous remercie de participer à ce jury. Votre expertise dans les infections de l'immunodéprimé, en particulier en transplantation rénale, sera précieuse. Je vous remercie d'avoir partagé votre vision, et je remercie encore toute votre équipe de m'avoir transmis les rudiments de la prise en charge des patients transplantés lors de mon stage en néphrologie.

Monsieur le Professeur David LEBEAUX

Je vous remercie de participer à ce jury, nous partageons le même intérêt pour les nocardioses. Vos nombreuses recherches apportées à la littérature sur ce sujet m'ont beaucoup aidée pour l'écriture de cette étude.

Madame le Dr Cécile LE BRUN

Je te suis extrêmement reconnaissant d'avoir accepté d'encadrer ce projet. Ton expertise de bactériologiste était un atout immense. Ta rapidité, ta disponibilité et tes remarques m'ont permis de progresser et de mener ce projet de manière plus rigoureuse. Je te remercie également pour l'enseignement que tu m'as apporté lors de mon stage en bactériologie à Bretonneau. Je suis ravi de poursuivre ce projet à tes côtés jusqu'à la publication et de collaborer à d'autres projets dans le futur.

Madame le Dr Marion LACASSE

Je suis également extrêmement reconnaissant que tu aies accepté de m'accompagner dans l'élaboration de ce projet. Tu me connais depuis le premier jour de mon internat, tu connais mon grand respect pour ta pratique médicale, ton enseignement et mon admiration pour ta logique, ta rapidité d'expertise et tes idées en infectiologie médicale et en recherche. Je te remercie aussi pour ton écoute et ta disponibilité lors de ce projet. Je suis très honoré de travailler prochainement à tes côtés.

Je remercie également tous les centres du Grand Ouest qui ont participé au recrutement et à la collecte des informations et des données de chaque patient. Un grand merci aux bactériologistes et aux chefs de services d'infectiologie d'Angers, Nantes, Poitiers, Rennes et Orléans d'avoir accepté de participer. Un remerciement particulier aux internes qui ont collecté les données dans les différents centres : Suzel ESSEF à Angers, Marie PRIME et Carla PORROT à Nantes, Romain MILLOT à Poitiers et Joseph LE MOULEC à Rennes. Je remercie, le Professeur Adrien LEMAIGNEN et le docteur Yannis RAMDANI d'avoir effectué les statistiques de cette étude.

Merci à toutes les équipes paramédicales et médicales qui m'ont accueillis, éclairés et partagés leurs valeurs et leur enseignement lors de mes différents stages depuis mon externat à Angers, puis mon internat dans la région Centre en passant par les maladies infectieuses, la médecine interne, la bactériologie, l'hématologie et la néphrologie à Tours ; la réanimation médicale et les maladies infectieuses à Orléans et les maladies infectieuses à Henri-Mondor. Vous êtes de nombreux exemples qui resteront graver pour ma pratique future.

Table des matières

Introduction	13
Matériel et méthodes	15
Définitions	15
Conception de l'étude, cadre et participants	16
Critères d'inclusions.....	16
Données cliniques	16
Données microbiologiques.....	17
Analyses statistiques	17
Conflits d'intérêts et éthique	18
Résultats	19
Cohorte.....	19
Démographie et manifestations cliniques.....	20
Caractéristiques paracliniques.....	21
Microbiologie et sensibilité aux antibiotiques.....	22
Schémas thérapeutiques	23
Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires.....	25
Objectifs secondaires.....	26
Sécurité thérapeutique et effets indésirables	27
Discussion	28
Conclusion	33
Bibliographie	34
Annexes	38

Introduction

Les *Nocardia* sont des bacilles à Gram positif aérobies ramifiés de la famille des Actinomycétales, faiblement acido-alcool résistants, filamenteux, à croissance lente. Décrites pour la première fois en 1888 par Edmond Nocard (1), on les retrouve de manière ubiquitaire dans l'environnement (eau, sol, végétaux en décomposition) (1,2). Ces bactéries peuvent de façon assez rare être responsables d'infections chez l'homme, en particulier chez le sujet immunodéprimé (3). Le mode de contamination est principalement pulmonaire par inhalation, mais aussi par inoculation directe à travers la peau (mode de contamination le plus fréquent chez l'immunocompétent) (4). Une dissémination secondaire et invasive est possible en particulier chez le sujet immunodéprimé avec un tropisme principalement pulmonaire, cutané et cérébral (4,5).

De nombreuses études ont répertorié les facteurs de risque pour ces infections (4,6–8). La plupart des sujets sont immunodéprimés, en particulier les greffés de cellules souches hématopoïétiques (9), les transplantés d'organes solides (10), les patients atteints de cancers (11), traités par corticothérapie prolongée ou thérapies ciblées de maladies dysimmunitaires (12), infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (4) ou avec des déficits immunitaires primitifs (13). Chez l'immunocompétent, qui représenterait entre 18 à 45% des cas (4,7), on retrouve en majorité des formes d'immunodépression relatives (trouble lié à l'usage d'alcool, dénutrition, diabète, insuffisance hépatique ou rénale) ou localisées (maladies pulmonaires chroniques 10-58% (4,14)). D'autres études suggèrent que les cas de nocardiose sont très rares chez l'immunocompétent en dehors des formes cutanées à fort inoculum (inoculation direct tellurique) et qu'il est nécessaire d'effectuer une recherche exhaustive de déficit immunitaire primitif chez les patients apparemment immunocompétents (13). Les principales étiologies retrouvées sont : la granulomatose septique chronique, la présence d'anticorps anti-GM-CSF (avec ou sans protéinose alvéolaire) ou des déficiences de la voie de signalisation de l'interleukine 12 (13,15). Ces facteurs de risque d'immunodépression montrent l'importance de la médiation cellulaire T et de la phagocytose chez le sujet hôte dans la physiopathologie et la prédisposition aux infections à *Nocardia*, l'immunité humorale ne semblant pas au premier plan (9,13).

Le taux de mortalité de la nocardiose est mal connu mais reste élevé, entre 7 à 44% selon les études (7,16) et dépend du terrain du sujet en particulier de l'âge au diagnostic, du type d'immunodépression, de la présence d'un cancer ou d'une co-infection fongique invasive

(17). De plus, l'antibiothérapie et sa durée sont mal codifiées. Des études suggèrent (4,5,18) qu'un traitement prolongé est préférable dans les formes disséminées (de 6 à 12 mois) et plus court dans les formes cutanées isolées (3 à 6 mois) ou pulmonaires isolées (6 mois). L'antibiothérapie est également complexe du fait d'une sensibilité variable et limitée en inter et intra-classe d'antibiotiques (19). Il n'y a pas à l'heure actuelle d'étude de haut niveau de preuve quant à la stratégie de prise en charge de ces infections complexes, l'essentiel de la littérature étant basé sur des études rétrospectives de petits effectifs ou des études de cas. Le consensus actuel (4) du traitement de la nocardiose est un traitement d'attaque de 3 à 6 semaines par une bithérapie associant au choix du cotrimoxazole (triméthoprim-sulfaméthoxazole), du linezolide (20,21), un carbapénème, une céphalosporine de 3^{ème} génération ou de l'amikacine, suivi d'un traitement d'entretien per os en monothérapie par cotrimoxazole ou linezolide (22) en première intention. Du fait de la toxicité importante de ces dernières molécules (notamment en traitement prolongé), de la présence de nombreuses comorbidités chez ces patients (insuffisance rénale et hépatique chez les transplantés) et des interactions possibles avec les autres traitements (notamment les immunosuppresseurs), la poursuite de ces thérapies est souvent complexe et justifie l'utilisation de molécules alternatives (22,23): fluoroquinolones (22,24–26), cyclines (22,27–29), macrolides (30), tedizolide (31–33), amoxicilline/acide-clavulanique (22) ou autres molécules. L'usage de ces molécules dans la prise en charge des nocardioses a été peu étudié et repose sur des cas cliniques isolés.

Cette étude a donc pour objectif principal de comparer l'échec toute cause confondue selon un critère de jugement principal composite dans 2 groupes de patients avec une prise en charge différente : un groupe recevant une antibiothérapie conventionnelle durant toute la durée du traitement et un groupe recevant des molécules alternatives durant une partie du traitement. Les objectifs secondaires sont de répertorier et d'analyser les facteurs de risques d'échec et de comparer les effets indésirables dans chaque groupe.

Matériel et méthodes

Définitions

La nocardiose maladie a été définie comme l'identification microbiologique d'une *Nocardia* associée à des symptômes cliniques compatibles ou une imagerie compatible avec une nocardiose.

La date du diagnostic a été définie comme le jour où le premier échantillon clinique contenant une identification d'une espèce de *Nocardia* a été prélevé.

La date du premier jour du de traitement a été définie comme l'instauration d'un traitement efficace contre la *Nocardia* (bithérapie associant cotrimoxazole, linézolide, céphalosporine de 3^{ème} génération, carbapénème ou amikacine).

Les infections à *Nocardia* sont dites disséminées en présence de l'atteinte d'au moins 2 organes non contigus. La localisation multiple était définie par la présence de lésions multiples au sein d'un organe contigu.

Pour répondre à notre critère de jugement principal nous avons comparé 2 groupes :

- Le premier groupe, dit « antibiothérapie conventionnelle » était défini comme les patients atteints de nocardiose maladie traités par un traitement antibiotique conventionnel durant toute la durée du traitement (bithérapie initiale associant cotrimoxazole, linézolide, céphalosporine de 3^{ème} génération, carbapénème ou amikacine puis monothérapie per os par cotrimoxazole ou linezolide).
- Le deuxième groupe, dit « antibiothérapie alternative » était défini comme les patients atteints de nocardiose maladie traités à un moment donné par des antibiotiques non conventionnels : cyclines, macrolides, amoxicilline/acide-clavulanique, fluoroquinolones, tedizolide ou toute autre molécule ne faisant pas consensus, non habituellement utilisées dans le traitement de cette pathologie.

Les résultats ont été évalués à partir du critère de jugement principal composite suivant :

- l'échec thérapeutique toute cause associant la mortalité toute cause dans l'année du diagnostic Et/ou
- l'échec à 1 an du diagnostic (défini par la poursuite d'un traitement anti-*Nocardia* à 1 an) Et/ou

- la rechute dans l'année du diagnostic (documentation microbiologique de la même espèce de *Nocardia* sous traitement efficace ou l'aggravation des lésions à l'imagerie sous traitement).

Conception de l'étude, cadre et participants

Il s'agit d'une étude rétrospective comparative multicentrique sur les centres hospitalo-universitaires du grand ouest de la France (Tours, Orléans, Poitiers, Angers, Nantes et Rennes), du 01/01/2008 au 31/12/2022. Les patients ont été sélectionnés à partir des différents systèmes informatiques des laboratoires (SIL) de chaque centre (identification de *Nocardia* et antibiogrammes de *Nocardia*) puis d'un examen systématique et complet des données cliniques.

Critères d'inclusions

Nous avons inclus tous les patients âgés de 18 ans ou plus, présentant un diagnostic de nocardiose maladie.

Nous avons exclu les patients ne répondants pas aux critères d'inclusions, les colonisations bactériennes à *Nocardia* (documentation microbiologique sans symptômes clinique ni imageries compatibles avec le diagnostic de nocardiose maladie) et les personnes s'étant opposé au traitement de leurs données.

Le critère de non-inclusion est le fait d'avoir reçu une antibiothérapie anti-*Nocardia* inférieure à 2 mois, pour s'abstenir des biais liés aux colonisations à *Nocardia* et liés aux sujets décédés précocement avec le traitement conventionnel, n'ayant donc aucune chance de recevoir une antibiothérapie alternative.

Données cliniques

A partir des dossiers médicaux, nous avons recueilli les données démographiques et cliniques, en particulier les facteurs de risques connus des nocardioses et les comorbidités. Nous avons collecté les données biologiques (lymphopénie, taux de polynucléaire et protéine-C réactive) et radiologiques (localisations et le type d'examens réalisés) au moment du diagnostic. Nous avons également évalué les facteurs de risque d'échec et le nombre d'effets indésirables dans chaque groupe. L'imputabilité du décès était attribuée par le clinicien de l'étude.

Données microbiologiques

Nous avons recueilli l'espèce de *Nocardia* identifiée et le type de prélèvement microbiologique dans lequel elle était isolé. Nous avons également documenté les co-infections bactériennes, virales et fongiques.

L'identification de chaque souche de *Nocardia* a été confirmée après culture par spectrométrie de masse (MALDI-TOF : *Matrix Assisted Laser Desorption Ionization - Time of Flight*) ou amplification par PCR puis séquençage d'un ou plusieurs gènes parmi les suivants : ADNr 16S, hsp65, secA1 ou sodA. Les séquences ont été analysées et comparées à l'aide des outils Blast (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>) et BIBI (Bio Informatic Bacteria Identification tool <https://umr5558-bibiserv.univ-lyon1.fr/lebibi/lebibi.cgi>).

La sensibilité aux antibiotiques a été évaluée par méthode de microdilution en milieu liquide (Plaque Sensititre RAPMYCO ThermoScientific) ou par diffusion en gradient en milieu gélosé (bandelette E-test) après 48 à 72h d'incubation. L'interprétation a été effectuée selon les recommandations du CSLI guidelines 2018 (Clinical and Laboratory Standards Institute 2018) ou des valeurs PK/PD de l'EUCAST (13).

Analyses statistiques

L'analyse finale a été effectuée après l'enregistrement et la vérification de toutes les données anonymisées sur Excel.

Les variables quantitatives (continues) ont été présentées sous formes de moyenne (SD : écart type) ou de médiane (IQR : écart-interquartile). Les variables qualitatives (catégorielles) ont été présentées sous formes de fréquence ou de pourcentage. Les données manquantes ont été exclues des dénominateurs. Pour les analyses univariées : le test exact de Fisher ou le test Chi-2 de Pearson ont été utilisés pour les variables qualitatives, tandis que les tests de Student ou de Mann-Whitney ont été appliqués aux variables quantitatives (numériques ou continues), selon les conditions appropriées. La significativité a été fixée à $p < 0,05$.

Pour les analyses de survie, la méthode de Kaplan-Meier a été employée avec un test du LogRank pour les analyses univariées. Pour les analyses multivariées, un modèle de Cox a été utilisé. Les variables non colinéaires avec une valeur de $p < 0,2$ en univarié ont été

sélectionnées, et la variable d'intérêt (traitement alternatif) a été incluse de manière forcée dans le modèle final. Le choix du modèle définitif a été guidé par le critère d'Akaike.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des logiciels R Statistical (R version 4.4.1 ; A Language and Environment for Statistical Computing, R Core Team, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org/>) et Excel (16.0.17928.20114).

Conflits d'intérêts et éthique

Cette étude a été autorisée par la CNIL (n° 16969835 - 2024) dans le cadre de la réglementation de la recherche non interventionnelle. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHRU de Tours (n° 2024_061).

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflit d'intérêt sur ce sujet.

Résultats

Cohorte

De janvier 2008 à décembre 2022 nous avons identifié 338 souches de *Nocardia* dans les différents centres du Grand Ouest, (**Tableau annexe 1**). Cent soixante-dix-sept individus présentaient une nocardiose maladie avec un suivi permettant l'inclusion dans l'étude. Trente-sept cas ont été exclus du fait d'une antibiothérapie inférieure à 2 mois. Finalement, nous avons pu inclure 140 cas : un groupe de 85 patients (61%) ayant reçu une antibiothérapie conventionnelle complète et un groupe de 55 (39%) patients ayant reçus une antibiothérapie alternative au cours du suivi (**Figure 1**).

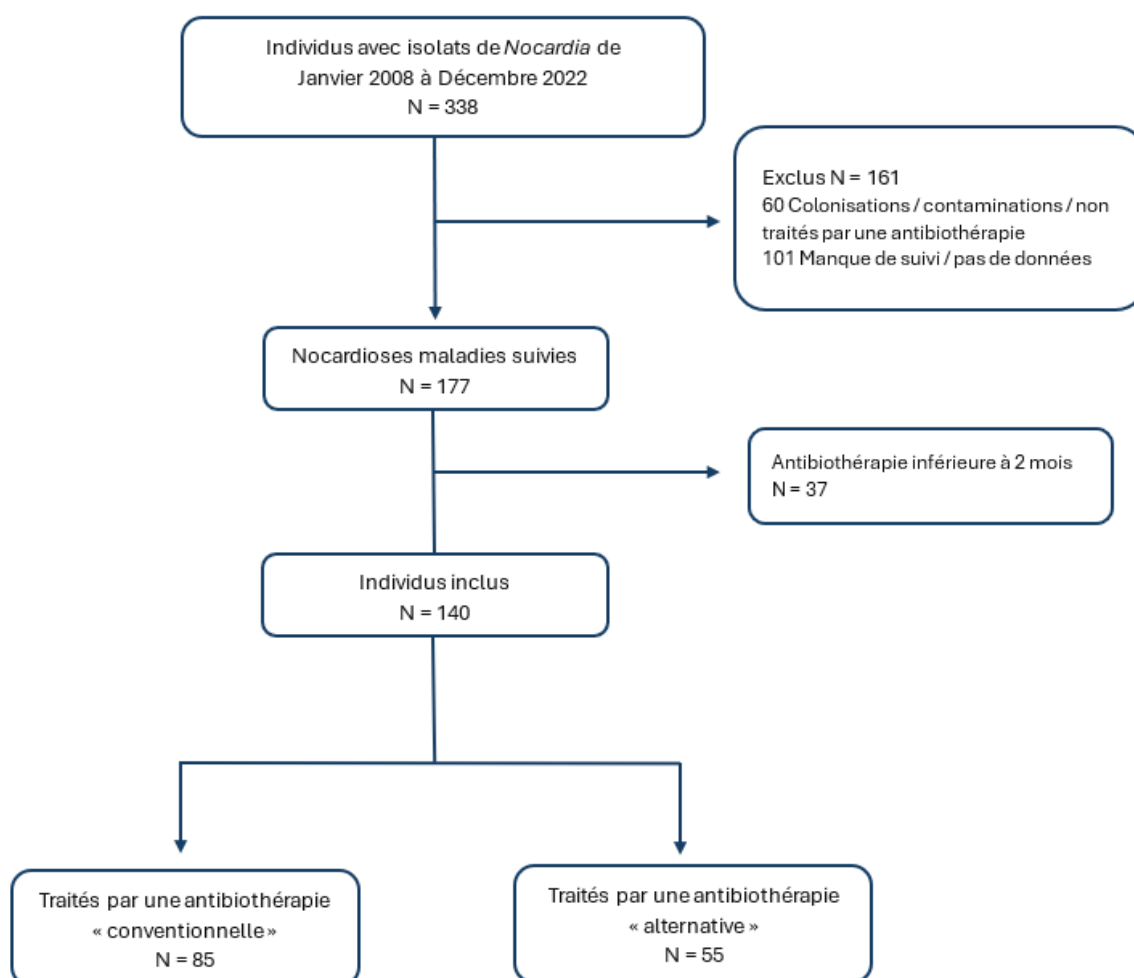


Figure 1 : Diagramme de flux

Démographie et manifestations cliniques

Les caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et radiologiques ont été décrites dans le **Tableau 1**, (**Tableau annexe 2**). Les patients du groupe conventionnel étaient significativement plus âgés au diagnostic 70 [65-75] ans versus 65 [56-73] ans dans le groupe alternatif, ($p=0.015$). Il y avait 30% de femmes (42/140) dans la cohorte. Les immunodéprimés représentaient 78% (109/140) des patients. La majorité avait reçu une corticothérapie (69%). Les autres avaient bénéficié d'une transplantation d'organe solide (26%), étaient atteints d'une hémopathie (20%) ou d'un cancer solide (18%). Le diabète était significativement plus fréquent dans le groupe alternatif, avec 20 patients (36%) contre 13 (15%) dans le groupe conventionnel ($p=0,008$). Le cancer était davantage représenté dans le groupe conventionnel, touchant 20 patients (23,5%) contre 5 (9,1%) dans le groupe alternatif, avec une différence proche de la significativité ($p=0,051$).

Caractéristiques	Ensemble des patients N=140	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=55	p value
Age médian en année [IQR]	68 [64.75-75]	70 [64.75-75]	65 [56-72.5]	0.015
Sexe féminin n (%)	42 (30%)	29 (34)	13 (24)	0.257
Indice de masse corporel médian [IQR]	23 [20.3-25.5]	23 [20-25]	23 [21-26.5]	0.453
Indice de Charlson médian [IQR]	5 [4-9]	6 [4-9]	5 [4-7]	0.351
Immunocompétent, n (%)	31 (22)	20 (24)	11 (20)	0.777
Anticorps antiGMCSF, n (%)	5 (3.5)	4 (25)	1 (12.5)	0.859
Hépatopathies, n (%)	9 (6.4)	4 (4.7)	5 (9.1)	0.496
Diabètes, n (%)	33 (24)	13 (15)	20 (36)	0.008
Insuffisance rénale (DFG < 60mL/min), n (%)	44 (31%)	26 (31)	18 (33)	0.936
Tabagisme actif ou sevré < 6 mois, n (%)	18 (13)	12 (14)	6 (11)	0.768
Immunodéprimé, n (%)	109 (78)	65 (76.5)	44 (80)	0.777
Hémopathies, n (%)	28 (20)	17 (20)	11 (20)	1
Lymphoïdes	19 (14)	9 (11)	10 (18)	0.2
Myéloïdes	9 (6.4)	8 (9.4)	1 (1.8)	0.089
Grefe de CSH ^a	8 (5.7)	5 (5.9)	3 (5.5)	1
Transplantation d'organe solide, n (%)	36 (26)	19 (22)	17 (31)	0.351
Rein	23 (16)	13 (15)	10 (18)	0.65
Cœur	6 (4.3)	2 (2.4)	4 (7.3)	0.21
Poumons	7 (5)	3 (3.5)	4 (7.3)	0.43
Foie	1 (0.07)	1 (1.2)	0 (0)	1
Corticothérapie, n (%)	97 (69)	58 (68)	39 (71)	0.883
Immunothérapie ou thérapie ciblée, n (%)	26 (19)	16 (19)	10 (18)	1
Immunosuppresseurs ^b , n (%)	73 (52)	44 (52)	29 (53)	1
Déficit immunitaire primitif, n (%)	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	0.15
VIH (SIDA), n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.8)	0.39
Cancer, n (%)	25 (18)	20 (23.5)	5 (9.1)	0.051
Cancer métastatique	12 (8.6)	10 (12)	2 (3.6)	0.13
Radiothérapie cervico-thoracique, n (%)	10 (7.1)	7 (8.2)	3 (5.5)	0.773
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	53 (38)	35 (41)	18 (33)	0.408
Maladies systémiques, n (%)	29 (21)	17 (20)	12 (22)	0.964
Notion d'inoculation, n (%)	10 (7.1)	6 (7.1)	4 (7.3)	1
Fièvre au diagnostic	79 (56)	50 (59)	29 (53)	0.592

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients

[IQR] = écart interquartile

^a greffe de cellules souches hématopoïétiques (allogreffe ou autogreffe). ^b chimiothérapie ou antirejet.

Caractéristiques paracliniques

La lymphopénie médiane [IQR] était profonde, 0.7 [0.3-1.5] G/L. Neuf virgule trois pour cent des patients avaient eu une réactivation de CMV dans les 6 mois avant le diagnostic. Il y avait 14% de co-infections virale, 16% bactérienne et 19% fongique au diagnostic. La localisation principale était pulmonaire (78%), puis cérébrale (31%) dont 70% de forme symptomatique neurologique (22/31) et une imagerie cérébrale par IRM a été réalisé dans 51%. Il y avait 33% d'infection disséminée et la taille médiane de la lésion maximale était de 3,2cm, similaire dans chaque groupe (**Tableau 2**).

Caractéristiques	Ensemble des patients N=140	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=55	p value
Caractéristiques biologiques et microbiologiques au diagnostic				
Taux de lymphocyte médian en G/L [IQR]	0.7 [0.3-1.5]	0.8 [0.3-1.4]	0.77 [0.4-1.65]	0.542
Taux de PNN médian en G/L [IQR]	7.8 [4.86-11.9]	7.95 [4.98-12.6]	7.8 [4.38-9.82]	0.221
CRP médiane en mg/L [IQR]	87 [31.6-201]	93 [35.6-197]	78 [31.6-214]	0.716
CMV ^a , n (%)	13 (9.3%)	5 (5.9)	8 (14.5)	0.154
Examen direct positif, n (%)	62 (46)	40 (48)	22 (42)	0.5
Culture positive, n (%)	138 (99%)	84 (99)	54 (98)	1
PCR positive, n (%)	113 (81)	70 (82)	43 (78)	0.54
Prélèvements pulmonaires, n (%)				
Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)	15 (11)	6 (7.1)	9 (16)	0.082
Lavage broncho-alvéolaire ou aspiration trachéale	65 (46)	40 (47)	25 (45)	0.85
Ponction pleurale	9 (6.4)	5 (5.9)	4 (7.3)	0.74
Biopsie pulmonaire trans-bronchique ou percutanée	10 (7.1)	6 (7.1)	4 (7.3)	1
Ponction biopsie stéréotaxique cérébrale, n (%)	24 (17)	17 (20)	7 (13)	0.26
Liquide cérébro-spinal	4 (2.9)	1 (1.2)	3 (5.5)	0.3
Prélèvement cutanée (écouvillon ou biopsie), n (%)	16 (11)	8 (9.4)	8 (15)	0.35
Hémoculture, n (%)	17 (12)	15 (18)	2 (3.6)	0.013
Prélèvements osseux, n (%)	10 (7.1)	5 (5.9)	5 (9.1)	0.51
Autres prélèvements de tissus mous, n (%)	8 (5.7)	4 (4.7)	4 (7.3)	0.71
Co-infection viral, n (%)	19 (14)	9 (11)	10 (18)	0.304
Co-infection bactérienne au diagnostic, n (%)	23 (16)	13 (15)	10 (18)	0.828
Co-infection fongique au diagnostic, n (%)	27 (19)	13 (15)	14 (25)	0.204
Caractéristiques radiologiques au diagnostic				
Localisation disséminée, n (%)	46 (33)	28 (33)	18 (33)	1
Localisations multiples, n (%)	63 (45)	36 (42)	27 (49)	0.543
Localisation pulmonaire, n (%)	109 (78)	67 (79)	42 (76)	0.893
Localisation cutanée, n (%)	29 (21)	16 (19)	13 (24)	0.636
Localisation cérébrale, n (%)	43 (31)	27 (32)	16 (29)	0.883
Symptomatologie neurologique	31 (22)	21 (25)	10 (18)	0.484
Autres ^b , n (%)	24 (17)	12	12	
Taille médiane de la lésion maximale en cm [IQR]	3.2 [2.7-5]	3.2 [2.7-5.3]	3.2 [2-4.43]	0.332
Imagerie au diagnostic, n (%)				
IRM cérébrale	72 (51)	43 (51)	29 (53)	0.941
TDM cérébrale injectée	87 (62)	54 (64)	33 (60)	0.809
TDM TAP ou TEP ^c	116 (83)	72 (85)	44 (80)	0.623
Echographie cardiaque	35 (25)	20 (24)	15 (27)	0.62

Tableau 2 : Caractéristiques biologique, microbiologique et radiologique au diagnostic

[IQR] = écart interquartile

^a PCR sanguine CMV positive dans les 6 mois avant le diagnostic ; ^b 7.1% os, 5.7% ganglionnaire, 1.4% cœur ; ^c Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ou Tomographie par émission de positons

Microbiologie et sensibilité aux antibiotiques

Sur 140 isolats identifiés, 99% avaient une culture positive et 46% avaient un examen direct positif avec la présence de bacilles à Gram positif (**Tableau 2**). Il y avait statistiquement plus d'hémocultures positives dans le groupe conventionnel, 15 (18%), que dans le groupe alternatif 2 (3.6%), ($p=0.013$), sans différence statistique de localisation des *Nocardia*. Les espèces identifiées par ordre de fréquence étaient *Nocardia nova* complexe (44%), *Nocardia farcinica* (24%) et *Nocardia abscessus* complexe (10%), sans différence significative entre les 2 groupes (**Figure 2**). Un antibiogramme a été retrouvé pour 117 souches de *Nocardia* (**Tableau annexe 3**) : 100% des souches étaient sensibles à l'amikacine, 99% au linézolide, 94% au cotrimoxazole, 90% à l'imipénème et 71% à la ceftriaxone. Pour les molécules alternatives, 100% des souches étaient sensibles au tedizolide, 67% à la minocycline, 59% à la clarithromycine, 49% au moxifloxacine et 43% à l'amoxicilline/acide-clavulanique.

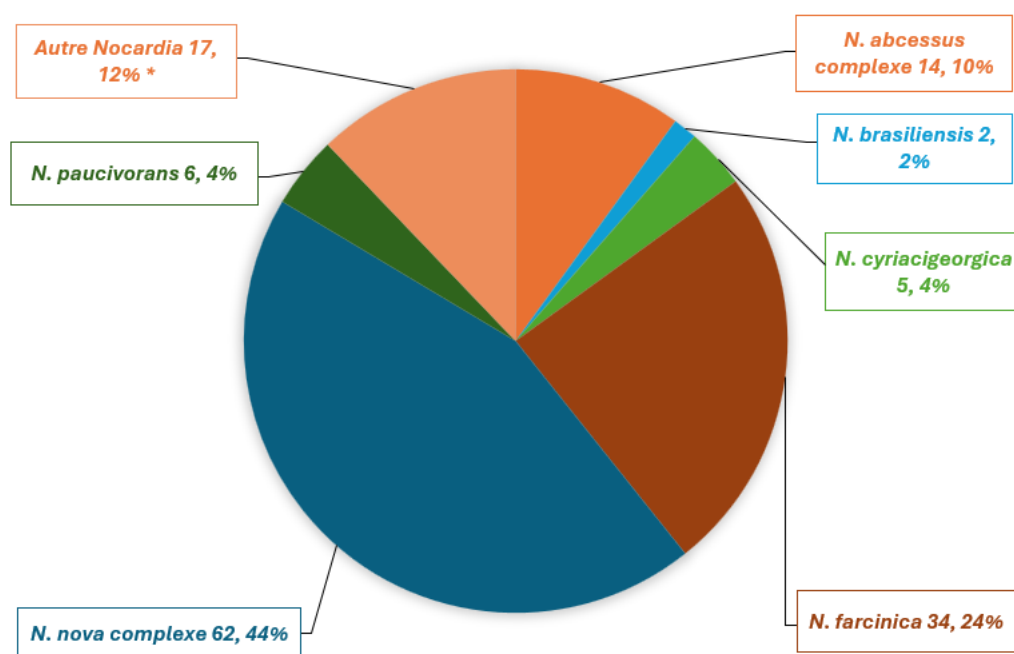


Figure 2 : Diagramme circulaire de la répartition des espèces de *Nocardia*

* *N. cerradoensis* n = 2 ; *N. cyriacigeorgica* + *nova* n = 1 ; *N. exalbida* n = 1 ; *N. otitidiscaviarum* n = 3 ; *N. pseudobrasiliensis* n = 1 ; *N. transvalensis* complexe n = 1 ; *N. spp* n = 8

Schémas thérapeutiques

Dans le groupe traitement alternatif, les molécules conventionnelles ont été utilisées en moyenne durant 48,9% de la durée du traitement (**Tableau 3**). Les molécules alternatives les plus couramment utilisées étaient : l'amoxicilline (24%), l'amoxicilline/acide-clavulanique (20%), la moxifloxacine (18%), le tedizolide (15%), la doxycycline (15%) et la clarithromycine (7,3%). Une bithérapie de molécules alternatives a été utilisée dans seulement 20% (11/55) des cas. La durée médiane [IQR] d'usage des molécules alternatives était de 143 [79,5-257] jours.

La durée médiane [IQR] d'antibiothérapie était significativement différente dans les 2 groupes ($p=0,006$) : 184 [123-285] jours dans le groupe conventionnel et de 260 [173-382] jours dans le groupe alternatif (**Tableau 3**). Le groupe alternatif a reçu des molécules conventionnelles en première intention dans 93% (51/55). Les molécules conventionnelles majoritairement utilisées étaient le cotrimoxazole (86%) puis les carbapénèmes (71%) et les céphalosporines de 3^{ème} génération (31%). Le linézolide et l'amikacine ont été utilisés respectivement dans 26% et 10% des cas.

Une chirurgie concomitante a été réalisée chez 32 patients (23%) et l'immunosuppression a pu être diminuée chez 36 patients (28%). On retrouvait une amélioration clinique à un an de 90% dans le groupe conventionnel et de 95% dans le groupe alternatif. Une perte de greffon a été retrouvée dans 2 cas (2,4%) dans le groupe conventionnel et dans 5 cas (9,1%) dans le groupe alternatif.

Caractéristiques	Ensemble des patients N=140	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=55	p value
Durée médiane de la 1ère hospitalisation en jours [IQR]	20 [11.5-34.5]	20.5 [11.8-33.2]	19 [11.5-35]	0.865
Hospitalisation en réanimation, n (%)	29 (21)	14 (16)	15 (27)	0.185
Délai médian du diagnostic en jours [IQR] ^a	16 [7-42]	19 [5-38]	14 [10-45]	0.151
Délai médian thérapeutique en jours [IQR] ^b	2 (0-5)	1 (0-5)	0 (0-2)	0.044
Durée médiane d'antibiothérapie en jours [IQR]	188 [151-362]	184 [123-285]	260 [173-382]	0.006
Monothérapie durant la majeure partie du traitement, n (%)	115 (82)	74 (87)	41 (75)	0.096
Nombres de molécules différentes au cours du traitement, médiane [IQR]	3 [2-3]	2 [2-3]	4 [2.5-5]	< 0.001
Prophylaxie primaire par Bactrim, n (%) ^c	6 (4.4)	2 (2.4)	4 (7.3)	-
Usage de molécules conventionnelles, n (%)	136 (97)	85 (100)	51 (93)	0.045
Durée médiane en jours [IQR]	180 [90.8-244]	184 [123-285]	96 [45-224]	< 0.001
Proportion de durée moyenne d'usage des molécules conventionnelles dans le schéma thérapeutique total en % [SD]	80.2 (34.5)	100 (0.047)	48.9 (38.4)	< 0.001
Usage de molécule conventionnelle durant la totalité du schéma thérapeutique, n (%)	98 (70)	85 (100)	14 (25)	< 0.01
Usage d'amikacine, n (%)	14 (10)	9 (11)	5 (9.1)	1
Usage d'un carbapénème, n (%)	100 (71)	68 (80)	32 (58)	0.009
Usage d'une céphalosporine de 3 ^{ème} génération, n (%)	43 (31)	24 (28)	19 (35)	0.547
Usage de cotrimoxazole, n (%)	120 (86)	79 (93)	41 (75)	0.005
Usage de linéolide, n (%)	37 (26)	20 (24)	17 (31)	0.441
Usage de molécules alternatives, n (%)	55 (39)	0 (0)	55 (100)	< 0.001
Durée médiane en jours [IQR]	0 [0-96.5]	0 [0-0]	143 [79.5-257]	-
Proportion de durée moyenne d'usage de molécules alternatives dans le schéma thérapeutique total en % (SD)	26.5 (39.4)	0 (0)	68.3 (33.7)	-
Usage d'une monothérapie alternative, n (%)	29 (21)	0 (0)	29 (53)	-
Usage concomitant d'une molécule alternative et conventionnelle, n (%)	16 (11)	0 (0)	16 (29)	-
Usage d'une bithérapie de molécules alternatives, n (%)	11 (7.9)	0 (0)	11 (20)	-
Usage de Beta-lactamines alternatives, n (%)	29 (21)	0 (0)	29 (53)	-
Amoxicilline	13 (9.3)	0 (0)	13 (24)	-
Amoxicilline/Acide-Clavulanique	11 (7.9)	0 (0)	11 (20)	-
Cefuroxime	3 (2.1)	0 (0)	3 (5.5)	-
Piperacilline/Tazobactam	3 (2.1)	0 (0)	3 (5.5)	-
Usage de Macrolide, n (%)	10 (7.1)	0 (0)	10 (18)	-
Azithromycine	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	-
Clarithromycine	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	-
Clindamycine	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	-
Usage de Fluoroquinolone, n (%)	17 (12)	0 (0)	17 (31)	-
Ciprofloxacine	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	-
Levofloxacine	5 (3.6)	0 (0)	5 (9.1)	-
Moxifloxacine	10 (7.1)	0 (0)	10 (18)	-
Usage de Cycline, n (%)	15 (11)	0 (0)	15 (27)	-
Doxycycline	8 (5.7)	0 (0)	8 (15)	-
Minocycline	6 (4.3)	0 (0)	6 (11)	-
Tigécycline	1 (0.71)	0 (0)	1 (1.8)	-
Usage de Tedizolide, n (%)	8 (5.7)	0 (0)	8 (15)	-
Usage de Thiampénicoline	1 (0.71)	0 (0)	1 (1.8)	-
Durée antibiothérapie total, n (%)				
1-3 mois	18 (13)	14 (16)	4 (7.3)	0.11
3-6 mois	38 (27)	24 (28)	14 (25)	0.72
6-12 mois	55 (39)	35 (41)	20 (36)	0.57
12-18 mois	22 (16)	11 (13)	11 (20)	0.26
> 18 mois	6 (4.3)	1 (1.2)	5 (9.1)	0.035
Traitement chirurgical, n (%)	32 (23%)	19 (22)	13 (24)	1
Diminution de l'immunosuppression médicamenteuse, n (%)	36 (28)	21 (27)	15 (30)	0.826
Durée médiane de suivi [IQR]	860 (385-1796)	734 (329-1800)	1162 (518-1788)	0.145
Durée médiane entre le diagnostic et le décès [IQR]	351 [168-652]	324 [109.5-564]	492 [225-938.25]	0.162
Perte de greffon, n (%)	7 (5)	2 (2.4)	5 (9.1)	0.165

Tableau 3 : Caractéristiques des schémas thérapeutiques dans chaque groupe

IQR = écart-interquartile, SD = écart-type

^a délai entre la date des 1^{er} symptômes et la date du diagnostic. ^b délai entre la date du diagnostic et du 1^{er} jour de l'antibiothérapie efficace. ^c à la posologie de la prévention anti-pneumocystose adaptée à la fonction rénale.

Résultats sur les critères de jugement principal et secondaires

Il n'y avait pas de différence significative sur le critère de jugement principal, échec thérapeutique toute cause à 1 an : 26 patients (47%) dans le groupe alternatif et 30 patients (35%) dans le groupe conventionnel. Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité toute cause à 1 an, et l'imputabilité du décès était lié à la nocardiose chez 6,4% (9/140) des patients. Il n'y avait pas de différence significative sur la rechute dans l'année ou après 12 mois entre les 2 groupes, mais il y avait statistiquement plus de rechutes microbiologiques dans l'année du diagnostic dans le groupe alternatif. Il n'y avait pas de différence significative ($p=0,052$) sur l'antibiothérapie prolongée plus de 12 mois entre les 2 groupes, (**Tableau 4**) et (**Figure 3**).

Caractéristiques	Ensemble des patients N=140	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=55	p value
Echec dans l'année du diagnostic, n (%)^a	56 (40)	30 (35)	26 (47)	0.216
Echec à 18 mois	11 (13)	8 (16)	3 (8.8)	0.51
Décès dans l'année du diagnostic, n (%)^b	26 (19)	17 (20)	9 (16)	0.751
Imputabilité du décès lié à la nocardiose	9 (6.4)	6 (7.1)	3 (5.5)	1
Antibiothérapie > 12 mois, n (%)^b	28 (20)	12 (14)	16 (29)	0.052
Rechute dans l'année, n (%)^b	5 (3.6)	1 (1.2)	4 (7.3)	0.152
Documentée (microbiologique)	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	0.022
Rechute après 12 mois	3 (3.4)	2 (3.7)	1 (3)	1

Tableau 4 : Résultats sur le critère de jugement principal et pour chacune de ses composantes

^a critère de jugement principal composite. ^b critères de jugements secondaires.

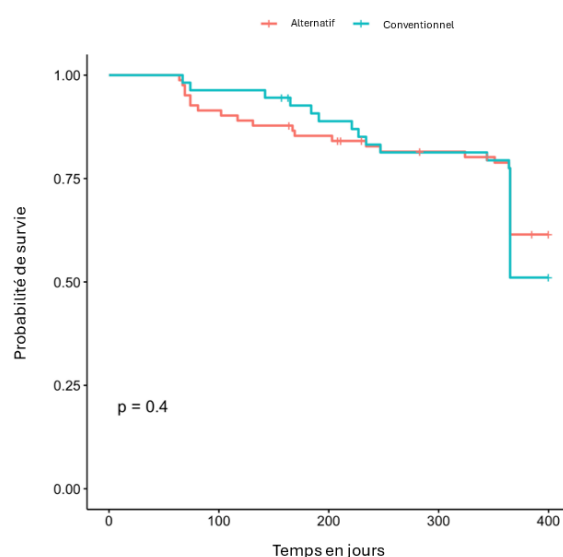


Figure 3 : Courbe de Kaplan-Meier comparant l'absence d'échec selon le critère de jugement principal après le diagnostic de nocardiose dans chacun des 2 groupes.

Alternatif représente le groupe traitement alternatif et Conventionnel représente le groupe traitement conventionnel. Les marques verticales représentent les patients censurés. La valeur p est calculée par le test du log-rank.

Objectifs secondaires

En analyse multivariée, plusieurs facteurs se sont révélés significativement associés à l'échec thérapeutique toute cause selon le critère de jugement principal composite : la corticothérapie (HR = 2.41 [1.22-4.78]), l'usage d'une céphalosporine de 3ème génération (HR = 2.15 [1.2-3.87]), l'hospitalisation prolongée de plus de 20 jours (Hazard ratio, HR = 2.01 [0.75-2.38]), la symptomatologie neurologique au diagnostic (HR = 2 [1.58-3.81]) et la lymphopénie au diagnostic (HR = 1.02 [1.05-1.21]). Le facteur de risque le plus important est la présence d'un cancer actif ou en rémission, avec 5.89 [2.285-12.2] fois plus de risque d'échec (Tableau 5).

Variables	Rapports de risque (HR), IC à 95%	p value
Antibiothérapie alternative	1.33 [0.75-2.38]	0.33
Hospitalisation en réanimation au cours du suivi	1.69 [0.9-3.13]	0.08
Cancer en cours de traitement ou en rémission depuis moins de 5 ans	5.89 [2.285-12.2]	1.65x10⁻⁶
Corticothérapie	2.41 [1.22-4.78]	0.01
Usage de céphalosporine de 3ème génération	2.15 [1.2-3.87]	0.01
Première hospitalisation de plus de 20 jours	2.01 [1.10-3.69]	0.02
Symptomatologie neurologique au diagnostic	2 [1.58-3.81]	0.03
Lymphopénie au diagnostic (inférieure à 1 G/L)	1.02 [1.05-1.21]	0.03

Tableau 5 : Analyse multivariée sur les facteurs de risques d'échec selon le modèle de Cox

Les valeurs en gras indiquent $p < .05$.

HR = Hazard ratio, IC = Intervalle de confiance

Sécurité thérapeutique et effets indésirables

Des effets indésirables liés au traitement antibiotique conventionnel sont retrouvés dans 50% des cas et sont plus fréquents de façon significative dans le groupe antibiothérapie alternative, 65% contre 40% dans le groupe antibiothérapie conventionnelle, ($p=0.006$), (**Tableau annexe 2**). Le **Tableau 6** résume l'ensemble des effets indésirables répertoriés en fonction de la molécule utilisée. Des effets indésirables liés au linézolide étaient retrouvés dans 59,5%, dont 9,2% d'effets indésirables graves (grade ≥ 3) et en majorité une toxicité hématologique (43,2%). Le cotrimoxazole présentait 43% d'effets indésirables, dont 21,6% graves et chez 14,2% des patients la molécule a été interrompue temporairement ou définitivement. L'insuffisance rénale liée au cotrimoxazole était retrouvée dans 16,7% des cas.

Molécule	Amikacine N = 14	Cotrimoxazole N = 12	C3G N = 43	Carbapénème N = 100	Linézolide N = 37	Cycline N = 15	Macrolide N = 10	Tedizolide N = 8	Amoxicilline N = 13	Fluoroquinolone N = 17	Thiamphénicol N = 1
Effet indésirable lié à la molécule, n (%)	1 (7)	52 (43)	3 (7)	9 (9)	22 (59.5)	4 (26.7)	3 (30)	3 (37.5)	2 (15.4)	2 (11.8)	1 (100)
Effet indésirable de grade ≤ 2 , n (%) ^a	-	29 (24.2)	2 (4.7)	1 (1)	11 (29.7)	-	3 (30)	1 (12.5)	-	1 (5.8)	1 (100)
Effet indésirable de grade ≥ 3 , n (%) ^a	-	11 (9.2)	-	4 (4)	8 (21.6)	1 (6.7)	-	-	-	-	-
Déclaration de pharmacovigilance, n (%)	-	1 (0.8)	-	1 (1)	4 (10.8)	1 (6.7)	-	1 (12.5)	-	-	-
Arrêt de la molécule temporaire ou définitive lié à l'effet indésirable, n (%)	-	17 (14.2)	-	-	2 (5.4)	-	-	1 (12.5)	-	1 (5.8)	-
Types d'effets indésirables, n (%)											
Arthralgies	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.8)	-
Allongement du QT	-	-	-	-	-	-	2 (20)	2 (25)	-	-	-
Asthénie	-	1 (0.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Candidose des muqueuses	-	2 (0.17)	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-
Colite à <i>Clostridium difficile</i>	-	2 (0.17)	2 (4.7)	2 (2)	-	-	-	-	1 (7.7)	-	-
Cytolyse hépatique	-	5 (4.2)	-	1 (1)	-	-	-	-	-	-	-
Troubles digestifs	-	1 (8.3)	1 (2.3)	1 (1)	1 (2.7)	2 (13.3)	2 (20)	-	-	1 (5.8)	-
Crises convulsives	-	-	-	2 (2)	1 (2.7)	-	-	-	-	-	-
Hyperéosinophilie sanguine	-	2 (0.17)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Insuffisance rénale aiguë	-	20 (16.7)	-	-	-	-	-	-	1 (7.7)	-	-
Toxicité hématologique	-	11 (9.2)	-	-	16 (43.2)	-	-	1 (12.5)	-	1 (5.8)	1 (100)
Neuropathie périphérique	-	-	-	-	3 (8)	-	-	1 (12.5)	-	-	-
Neuropathie optique	-	-	-	-	-	-	-	1 (12.5)	-	-	-
Ototoxicité	1 (7)	-	-	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
Photosensibilité	-	-	-	-	-	1 (6.7)	-	-	-	-	-
Syndrome sérotoninergique	-	-	-	-	1 (2.7)	-	-	-	-	-	-
Tendinopathie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (5.8)	-

Tableau 6 : Effets indésirables en fonction de la molécule utilisée

[IQR] = écart interquartile ; [SD] = écart-type

^a Grade des effets indésirables selon le CTCAE : *Common terminology criteria for Adverse Events*.

Version n°5 (34)

Discussion

A notre connaissance, cette étude est la première à comparer l'échec thérapeutique toute cause entre un groupe recevant uniquement une antibiothérapie conventionnelle anti-*Nocardia* et un groupe ayant reçu des antibiotiques alternatifs au cours du traitement. C'est également l'une des plus importantes cohortes françaises de patients présentant une nocardiose maladie. L'antibiothérapie non conventionnelle n'est pas associée à un risque accru d'échec thérapeutique, que ce soit en termes de décès dans l'année, de recours à une antibiothérapie prolongée au-delà de 12 mois, ou de rechute dans l'année suivant le diagnostic, selon l'ensemble des critères composites du critère de jugement principal. Ces données suggèrent la sécurité de l'usage de molécules alternatives en 2^{ème} intention après l'échec des molécules conventionnelles pour cause de toxicité, d'allergie ou d'interaction médicamenteuse.

Plusieurs cas rapportés dans la littérature corroborent le succès des molécules alternatives. Les fluoroquinolones, en particulier la moxifloxacine, ont permis plusieurs succès cliniques (22,24–26). Leur très bonne diffusion au niveau pulmonaire, cutané et cérébral semble prometteuse et rassurante quant à leur utilisation. De plus, 36,4% des *Nocardia* (et même plus de 50% pour *N. nova complex* et *N. cyriacygeorgica*) sont sensibles aux fluoroquinolones de dernière génération selon une étude française (35). Le tedizolide, une oxazolidinone comme le linézolide, apparaît également comme une option intéressante en raison de sa moindre toxicité hématologique, comparé au linézolide (32). Notre étude souligne cette tendance avec 12,5% de toxicité hématologique pour le tedizolide contre 43,2% pour le linézolide. Cette molécule semble avoir également une très bonne activité contre 96,1% des isolats, similaire au linézolide dans une étude Japonaise (31). Un succès clinique, dans le traitement d'une nocardiose pulmonaire a été rapporté dans un case report (33). La minocycline est recommandée en alternative au cotrimoxazole par la société américaine de transplantation (27) ou en 2^{ème} ligne dans un travail international mené par Margalit *et al.* (4). La posologie recommandée est de 200mg fois 2 par jour, car 2 auteurs ont rapporté des disséminations cérébrales sous traitement à des posologies inférieures (36). Les macrolides, tel que la clarithromycine, également utilisée dans le traitement des mycobactéries atypiques (37), semblent être une option thérapeutique alternative malgré leurs nombreuses interactions médicamenteuses et particulièrement avec les anti-rejets de par l'inhibition du cytochrome P450 3A4 (30,33). Enfin, les bêtalactamines non

conventionnelles (comme l'amoxicilline/acide-clavulanique ou l'amoxicilline seule), qui représentent 53% des molécules alternatives utilisées dans notre étude, ont conduit à un nombre important de succès thérapeutiques (4,22). Il faut toutefois noter que ces molécules ne doivent pas être utilisées en probabiliste, car leur sensibilité est beaucoup plus variable que les molécules conventionnelles selon les régions géographiques et l'espèce de *Nocardia*. Leur usage nécessite donc un antibiogramme préalable (4,38).

Néanmoins, il convient de nuancer ces résultats. D'une part, dans le groupe alternatif, les patients ont reçu un traitement conventionnel pendant presque la moitié du temps de l'antibiothérapie totale. L'absence d'échec pourrait être liée à l'efficacité de ces molécules conventionnelles et comme le suggèrent d'autres études, au fait qu'une durée d'antibiothérapie plus réduite pourrait être suffisante, notamment dans le cas de nocardioses cutanées ou pulmonaires (4,39). Notre étude suggère cependant qu'une antibiothérapie inférieure à 90 jours est associée à une augmentation de la mortalité dans l'année du diagnostic.

Par ailleurs, en analyse univariée, nous avons retrouvé une association de la rechute avec l'usage d'un macrolide et la présence de co-infections fongiques invasives. Ces échecs pourraient être liés aux interactions des macrolides et des azolés - traitement des infections fongiques invasives - avec les immunosuppresseurs par un mécanisme d'inhibition enzymatique. Ceci ayant pour conséquence un surdosage des immunosuppresseurs pouvant entraîner la rechute.

Dans le groupe traité par une antibiothérapie alternative, bien que non significative, une tendance à un taux plus élevé d'échec thérapeutique toutes causes confondues dû à une plus grande proportion de traitements antibiotiques de plus de 12 mois a été observée. En effet, les patients sous traitement alternatif recevaient ces molécules en 3ème ou 4ème ligne en raison des complications liées aux traitements conventionnels, ce qui a potentiellement prolongé la durée totale de l'antibiothérapie. Aussi, l'absence de recommandations standardisées concernant la durée optimale du traitement, ainsi que le manque de validation clinique suffisante pour les antibiotiques alternatifs, peuvent avoir contribué à cette prolongation. Il est à noter, que cette tendance n'a pas été retrouvée en termes de mortalité toute cause, et qu'il y avait moins de décès dans le groupe alternatif, malgré l'absence de significativité.

Concernant la perte de greffon dans l'année du diagnostic, une tendance non significative à une augmentation dans le groupe alternatif a été observée. Cela pourrait s'expliquer par le fait que la perte de fonctionnalité du greffon a entraîné une intensification des traitements immunosuppresseurs, favorisant ainsi l'apparition d'une infection à *Nocardia*. L'utilisation de traitements alternatifs aurait pu être privilégiée pour éviter la toxicité rénale du cotrimoxazole chez les patients présentant un rejet de greffon rénal. Cette association pourrait également être due à des interactions médicamenteuses, en particulier avec les macrolides, qui auraient pu accroître la toxicité des immunosuppresseurs ou entraîner une instabilité des dosages de ceux-ci, favorisant ainsi le rejet du greffon. Une étude appuie cette hypothèse, montrant un succès thérapeutique avec la clarithromycine chez un patient transplanté cardiaque, bien que ce dernier soit décédé des suites d'un rejet cellulaire (30). Enfin, une troisième hypothèse serait l'absence du contrôle de la nocardiose entraînant la diminution ou l'arrêt de l'immunosuppression aux dépens du greffon.

Notre étude a également identifié plusieurs facteurs de risque d'échec thérapeutique en analyse multivariée. Il s'agit de la présence d'un cancer actif ou en rémission, d'une corticothérapie, de l'usage de céphalosporine de 3^{ème} génération, d'une symptomatologie neurologique évoquant une lésion cérébrale, d'une première hospitalisation au diagnostic de plus de 20 jours, et de la lymphopénie au diagnostic. Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature d'études évaluant les facteurs de risque d'échec thérapeutiques, mais il existe plusieurs études évaluant les facteurs de risque d'infection à *Nocardia* et de mortalité comprenant ces facteurs.

L'antécédent de cancer a déjà été retrouvé dans une étude comme associé à la mortalité et donc indirectement à l'échec thérapeutique toute cause (39).

La corticothérapie et la lymphopénie sont retrouvées dans plusieurs études comparatives comme un facteur de risque majeur de contracter une infection à *Nocardia* (3,9,10). Ces 2 variables n'ont cependant pas été décrites comme des facteurs de risque d'échec thérapeutique.

L'usage de céphalosporine de 3^{ème} génération, molécule recommandée en probabiliste en bithérapie dans le traitement initial de la *Nocardia* (4) est associé à 2 fois plus de risque d'échec dans notre étude. Ce résultat semble être soutenu par l'étude comparative de Harris *et al.* (12), qui suggère de ne pas recommander les céphalosporines de 3^{ème} générations dès lors

qu'une infection à *Nocardia* est suspectée. En effet, *N. farcinica*, *N. brasiliensis*, *N. asteroides* et *N. cyriacigeorgica*, qui représentent plus de 30% des espèces de notre étude, sont résistantes aux céphalosporines de 3^{ème} génération. L'épidémiologie n'est pas la même dans toutes les régions du globe mais ces données suggèrent que l'identification de la *Nocardia*, qui peut être obtenue assez rapidement aujourd'hui grâce au MALDI-TOF (40,41) est primordiale afin de démarrer une antibiothérapie probabiliste adéquate. Elle pourra ensuite être adaptée à l'antibiogramme.

L'atteinte cérébrale neurologique symptomatique était également associée à l'échec thérapeutique. En effet, ces infections sont plus complexes à traiter à cause de la faible diffusion des antibiotiques à travers la barrière hémato-encéphalique (42,43). Aussi, la localisation neurologique est associée dans plusieurs études à la mortalité (4,16,44). Nous avons pu remarquer que presque 30% des patients avec une atteinte neurologique étaient asymptomatiques dans notre étude. Cependant, une imagerie cérébrale n'a pas été effectuée chez chaque patient. Une étude européenne (3) a même retrouvé 43% de formes asymptomatiques cérébrales. Notre étude suggère donc l'importance de dépister des localisations neurologiques dans chaque infection à *Nocardia*, afin d'adapter l'antibiothérapie avec des molécules à bonne diffusion cérébrale, de prolonger leur durée et d'éviter le risque d'échec thérapeutique.

Il est difficile d'évaluer finement l'échec thérapeutique dans les infections à *Nocardia* en raison du terrain des patients extrêmement comorbide (4,9,17) (Charlson médian à 5 dans notre étude). L'imputabilité des décès lié à la nocardiose n'était retrouvée que dans 6,4% des cas dans notre étude et dans 30% des cas dans une étude chez les allogreffés (9).

La moitié des patients de notre étude a développé des effets indésirables liés aux molécules conventionnelles, en particulier le cotrimoxazole et le linézolide. Ces nombreux effets indésirables, pouvant entraîner l'arrêt des thérapeutiques, confirment l'intérêt majeur d'évaluer des molécules thérapeutiques alternatives en relais de ces molécules en cas de complications. Une précédente étude évaluant l'efficacité du cotrimoxazole dans la nocardiose pulmonaire (45) a retrouvé 46% (11/24) de patients devant interrompre le cotrimoxazole en raison d'effet indésirables. Le taux initial de la créatinémie, l'usage concomitant de fluconazole et la dose cumulée de cotrimoxazole sont des facteurs associés au risque d'effet indésirable

(45). La réintroduction thérapeutique à dose croissante de cotrimoxazole semblerait efficace pour prévenir sa toxicité (46).

Contrairement à notre étude qui retrouvait presque 60% d'effets indésirables liés au linézolide, une étude comparative sur la sécurité de l'usage du linézolide dans la nocardiose (20) a retrouvé moins d'effets indésirables pour le linézolide que le cotrimoxazole (20% contre 40%). Cette étude suggérerait que le monitoring du dosage du linézolide pouvait être une aide thérapeutique. Il n'y avait pas eu de dosage des taux sanguins de linézolide dans notre étude. Cette piste pourrait être intéressante pour éviter les surdosages.

Notre étude présente également plusieurs limites. Par sa nature rétrospective et observationnelle, elle peut présenter de nombreux biais : de sélection avec les perdus de vue, de classement et d'évaluation avec des données manquantes et de confusion. Cette cohorte figure parmi les plus vastes décrites dans la littérature (3,10,10,39), mais un effectif plus élevé dans le groupe alternatif aurait permis d'accroître la puissance statistique. Les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. Aussi notre cohorte comportait des groupes de patients hétérogènes : immunocompétents, facteurs d'immunodépression différents et molécules immunosuppressives variées pouvant influencer sur les interactions médicamenteuses. La période d'inclusion prolongée de 14 ans de cette étude, par la faible incidence de ces infections, peut montrer des pratiques différentes ayant évolué avec l'enrichissement de la littérature sur les antibiotiques et la durée du traitement des nocardioses. Des progrès et des changements de pratiques ont également eu lieu au niveau des laboratoires de microbiologie : identification plus aisée et plus rapide grâce au MALDI-TOF (40,41), permettant d'adapter l'antibiothérapie probabiliste, modification des techniques d'antibiogrammes et évolution de l'interprétation des catégories cliniques. Il est important de signaler qu'il n'existe pas de centre national de référence des *Nocardia* (uniquement un observatoire à Lyon) et qu'il n'y a pas de recommandations concernant la réalisation et l'interprétation de l'antibiogramme dans le CASFM ou l'EUCAST. Chaque laboratoire réalise et interprète à sa façon en s'aidant des critères PK/PD et du CLSI (38), pas toujours adaptés aux molécules utilisées en France. Il semble urgent que le CASFM et l'EUCAST se positionnent sur le sujet et sortent des recommandations. Aussi, nous n'avons pas évalué les posologies des molécules utilisées ni le monitoring de leurs dosages sanguins, ce qui aurait pu avoir un impact sur l'échec thérapeutique et la rechute.

Cette étude n'a pas vocation à remettre en question l'usage des molécules dites conventionnelles en première ou deuxième intention. Le cotrimoxazole et les carbapénèmes restent la pierre angulaire du traitement des *Nocardia*. Le linézolide, ou l'amikacine sont également des alternatives possibles en première intention. Notre étude suggère de ne pas utiliser les céphalosporines de 3^{ème} génération en usage probabiliste. Enfin, en cas de toxicité, d'interactions médicamenteuses ou d'allergie liées aux molécules conventionnelles, l'usage de molécules alternatives ne semble pas présenter de surrisque d'échec thérapeutique. Les molécules alternatives à privilégier semblent être les cyclines, l'amoxicilline/acide-clavulanique, le tedizolide et les fluoroquinolones. Les macrolides sont à utiliser avec précaution à cause de leurs interactions majeures avec les traitements immunosuppresseurs. En cas d'atteinte du système nerveux central, l'usage de molécules conventionnelles semble s'imposer.

Conclusion

En conclusion, cette étude comparative met en lumière la complexité de la prise en charge des infections à *Nocardia*. L'utilisation en 2^{ème} ligne d'une molécule alternative dans le traitement d'entretien des *Nocardia* ne semble pas associée à un risque accru d'échec thérapeutique. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires, en particulier chez les transplantés d'organes solides ou greffés de cellules souches hématopoïétiques, où la toxicité rénale et médullaire des antibiotiques conventionnels reste un défi majeur.

Bibliographie

1. Fatahi-Bafghi M. Nocardiosis from 1888 to 2017. *Microbial Pathogenesis*. janv 2018;114:369-84.
2. Société française de microbiologie. Référentiel en microbiologie médicale 2022 (Remic 2022). 7ème édition; 2022. Chapitre 71, pages 691-696.
3. Coussement J, for the European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation, Lebeaux D, for the European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation, van Delden C, for the European Study Group for Nocardia in Solid Organ Transplantation, et al. Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-control Study. *Clinical Infectious Diseases*. 1 août 2016;63(3):338-45.
4. Margalit I, Lebeaux D, Tishler O, Goldberg E, Bishara J, Yahav D, et al. How do I manage nocardiosis? *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2021;27(4):550-8.
5. Collège de maladies infectieuses et tropicales. ECN Pilly: Maladies infectieuses et tropicales 2020. 27ème édition. 2020.
6. Coussement J, Lebeaux D, Rouzaud C, Lortholary O. Nocardia infections in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: Current Opinion in Infectious Diseases. *dec 2017*;30(6):545-51.
7. 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.
8. Yang J, Ren H tao, Wang J, Dong A ying, Chen Y lan, Hu D xia, et al. Clinical characteristics, susceptibility profiles, and treatment of nocardiosis: a multicenter retrospective study in 2015-2021. *International Journal of Infectious Diseases*. mai 2023;130:136-43.
9. De Greef J, Averbuch D, Tondeur L, Duréault A, Zuckerman T, Roussel X, et al. Risk factors for Nocardia infection among allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: A case-control study of the Infectious Diseases Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Infection*. avr 2024;106162.
10. Yetmar ZA, Chesdachai S, Duffy D, Smith BH, Challener DW, Seville MT, et al. Risk factors and prophylaxis for nocardiosis in solid organ transplant recipients: A nested case-control study. *Clinical Transplantation*. 11 mai 2023;e15016.
11. Wang HL, Seo YH, LaSala PR, Tarrand JJ, Han XY. Nocardiosis in 132 Patients With Cancer. *American Journal of Clinical Pathology*. 1 oct 2014;142(4):513-23.
12. Harris DM, Dumitrascu AG, Chirila RM, Omer M, Stancampiano FF, Hata DJ, et al. Invasive Nocardiosis in Transplant and Nontransplant Patients: 20-Year Experience in a Tertiary Care Center. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. avr 2021;5(2):298-307.

13. Lafont E, Marciano BE, Mahlaoui N, Neven B, Bustamante J, Rodriguez-Nava V, et al. Nocardiosis Associated with Primary Immunodeficiencies (Nocar-DIP): an International Retrospective Study and Literature Review. *J Clin Immunol*. nov 2020;40(8):1144-55.
14. Margalit I, Muhsen K, Ben Ari Y, Ben-Zvi H, Shostak Y, Krause I, et al. Nocardia colonization in contrast to nocardiosis: a comparison of patients' clinical characteristics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. avr 2020;39(4):759-63.
15. Brugnoli B, Salvati L, Di Lauria N, Botta A, Tozzetti C, Biscarini A, et al. Disseminated nocardiosis and anti-GM-CSF antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 20 févr 2024 [cité 23 avr 2024]; Disponible sur: <https://link.springer.com/10.1007/s10096-024-04785-z>
16. Zhang L, Zhou M, Wang Z, Zhu H, Lin J, Lu M, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Treatment Outcome Between Localized and Disseminated Nocardiosis in a Tertiary Hospital in China. *IDR*. juin 2024;Volume 17:2379-87.
17. Yetmar ZA, Challener DW, Seville MT, Bosch W, Beam E. Outcomes of Nocardiosis and Treatment of Disseminated Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. mars 2023;107(3):782-91.
18. Root H, Daniels L, Marx A, Bartelt LA, Lachiewicz AM, Duin D. Sulfonamides without trimethoprim in the treatment of *Nocardia* infections: A case report and literature review. *Transpl Infect Dis* [Internet]. févr 2021 [cité 27 juin 2023];23(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13452>
19. Wang H, Zhu Y, Cui Q, Wu W, Li G, Chen D, et al. Epidemiology and Antimicrobial Resistance Profiles of the *Nocardia* Species in China, 2009 to 2021. Prokesch BC, éditeur. *Microbiol Spectr*. 27 avr 2022;10(2):e01560-21.
20. Davidson N, Grigg MJ, McGuinness SL, Baird RJ, Anstey NM. Safety and Outcomes of Linezolid Use for Nocardiosis. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 avr 2020;7(4):ofaa090.
21. Rivero A, García-Lázaro M, Pérez-Camacho I, Natera C, Del Carmen Almodovar M, Camacho A, et al. Successful Long-Term Treatment with Linezolid for Disseminated Infection with Multiresistant *Nocardia farcinica*. *Infection*. août 2008;36(4):389-91.
22. Chen N, Qin Q, Sun KD, Luo D, Cheng QH. An unusual successful treatment with non-sulfonamides: primary cutaneous nocardiosis caused by *Nocardia brasiliensis*. *TCRM*. sept 2018;Volume 14:1661-4.
23. Carena AA, Stryjewski ME. Tedizolid (torezolid) for the treatment of complicated skin and skin structure infections. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2 juin 2020;13(6):577-92.
24. Sadamatsu H, Takahashi K, Tashiro H, Komiya K, Nakamura T, Sueoka-Aragane N. Successful treatment of pulmonary nocardiosis with fluoroquinolone in bronchial asthma and bronchiectasis. *Respirology Case Reports*. mai 2017;5(3):e00229.
25. Yamamoto H, Kuroda H, Hiramoto N, Hasuike T, Doi A, Nishioka H. Successful maintenance treatment of disseminated nocardiosis with cerebral abscess in a severely immunocompromised patient allergic to trimethoprim-sulfamethoxazole using

- moxifloxacin and high-dose minocycline: A case report. *Journal of Infection and Chemotherapy*. avr 2024;S1341321X24001211.
26. Fihman V, Berçot B, Mateo J, Losser MR, Raskine L, Riahi J, et al. First successful treatment of *Nocardia farcinica* brain abscess with moxifloxacin. *Journal of Infection*. avr 2006;52(4):e99-102.
 27. Restrepo A, Clark NM, on behalf of the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Nocardia* infections in solid organ transplantation: Guidelines from the Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. *Clinical Transplantation*. sept 2019;33(9):e13509.
 28. Kumar K, Jimenez V. Pulmonary nocardiosis after bone marrow transplantation successfully treated with doxycycline. *International Journal of Infectious Diseases*. 2001;5(4):222-4.
 29. Ogawa T, Kasahara K, Yonekawa S, Nakagawa C, Maeda K, Konishi M, et al. *Nocardia beijingensis* pulmonary infection successfully treated with intravenous beta-lactam antibiotics and oral minocycline. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011;17(5):706-9.
 30. Naik S, Mateo-Bibeau R, Shinnar M, Mahal M, Freudenberger R. Successful Treatment of *Nocardia nova* Bacteremia and Multilobar Pneumonia With Clarithromycin in a Heart Transplant Patient. *Transplantation Proceedings*. juin 2007;39(5):1720-2.
 31. Toyokawa M, Ohana N, Tanno D, Imai M, Takano Y, Ohashi K, et al. In vitro activity of tedizolid against 43 species of *Nocardia* species. *Sci Rep*. 4 mars 2024;14(1):5342.
 32. Pedretti Z, Chen J, Barnett S. Tedizolid Use in Immunocompromised Patients. *Fed Pract*. juill 2018;35(7):8-11.
 33. Chomei Y, Nishimura S, Iwata K. Long-term use of tedizolid for pulmonary nocardiosis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. août 2022;28(8):1172-6.
 34. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;
 35. Lebeaux D, Bergeron E, Berthet J, Djadi-Prat J, Mouni  e D, Boiron P, et al. Antibiotic susceptibility testing and species identification of *Nocardia* isolates: a retrospective analysis of data from a French expert laboratory, 2010–2015. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2019;25(4):489-95.
 36. Weber L, Yium J, Hawkins S, Weber L, Yium J, Hawkins S. Intracranial *Nocardia* dissemination during minocycline therapy. *Transplant Infectious Dis*. juin 2002;4(2):108-12.
 37. Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, Cambau E, Wallace RJ, Andrejak C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Eur Respir J*. juill 2020;56(1):2000535.
 38. Woods GL. et al. Suceptibility testing og mycobacteria, nocardia spp., and other aerobic actinomycete, M24-A3. Berwyn: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018. 2018;

39. Lebeaux D, Freund R, Van Delden C, Guillot H, Marbus SD, Matignon M, et al. Outcome and Treatment of Nocardiosis After Solid Organ Transplantation: New Insights From a European Study. *Clinical Infectious Diseases*. 15 mai 2017;64(10):1396-405.
40. Body BA, Beard MA, Slechta ES, Hanson KE, Barker AP, Babady NE, et al. Evaluation of the Vitek MS v3.0 Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry System for Identification of Mycobacterium and Nocardia Species. *Forbes BA, éditeur. J Clin Microbiol*. juin 2018;56(6):e00237-18.
41. Vetor R, Murray CK, Mende K, Melton-Kreft R, Akers KS, Wenke J, et al. The use of PCR/Electrospray Ionization-Time-of-Flight-Mass Spectrometry (PCR/ESI-TOF-MS) to detect bacterial and fungal colonization in healthy military service members. *BMC Infect Dis*. déc 2016;16(1):338.
42. Dahan K, Kabbaj DE, Venditto M, Pastural M, Delahousse M. Intracranial *Nocardia* recurrence during fluorinated quinolones therapy. *Transplant Infectious Dis*. sept 2006;8(3):161-5.
43. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H, Iro MA, Klein M, Last K, et al. Corrigendum to “European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults” [*Clin Microbiol and Infect* 30(1) (2024 Jan) 66–89 Doi: 10.1016/j.cmi.2023.08.016]. *Clinical Microbiology and Infection*. mai 2024;30(5):698.
44. Chirila RM, Harris D, Gupta V, Hata DJ, Matei C, Alvarez S, et al. Clinical and Radiological Characterization of Central Nervous System Involvement in Nocardiosis: A 20-Year Experience. *Cureus [Internet]*. 25 janv 2024 [cité 23 avr 2024]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/211290-clinical-and-radiological-characterization-of-central-nervous-system-involvement-in-nocardiosis-a-20-year-experience>
45. Tashiro H, Takahashi K, Kusaba K, Tanaka M, Komiya K, Nakamura T, et al. Relationship between the duration of trimethoprim/sulfamethoxazole treatment and the clinical outcome of pulmonary nocardiosis. *Respiratory Investigation*. mars 2018;56(2):166-72.
46. Smego RA, Moeller MB, Gallis HA. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for Nocardia infections. *Arch Intern Med*. avr 1983;143(4):711-8.

Annexes

Centre	Isolats de <i>Nocardia</i> N = 338	Exclus pour colonisation ou absence d'antibiothérapie N = 60	Exclus pour manque de suivi / pas de données N = 101	Non inclus pour antibiothérapie < 2 mois N = 37	Patients inclus N = 140	Antibiothérapie conventionnelle N = 85	Antibiothérapie alternative N = 85	Proportion des inclus par centre %
Angers	59	11	20	2	26	20	6	18,5
Rennes	67	13	23	5	26	20	6	18,5
Poitiers	71	20	17	9	25	10	15	18
Tours	70	13	19	12	26	14	12	18,5
Orléans	11	1	1	5	4	2	2	3
Nantes	60	2	21	4	33	19	14	23,5

Tableau annexe 1 : Répartitions des patients par Centre

Caractéristiques	Ensemble des patients N=140	Antibiothérapie "conventionnelle" N=85	Antibiothérapie "alternative" N=55	p value
Caractéristiques démographiques au diagnostic				
Age médian en année [IQR]	68 [64.75-75]	70 [64.75-75]	65 [56-72.5]	0.015
Sexe féminin n (%)	42 (30%)	29 (34)	13 (24)	0.257
Indice de masse corporel médian [IQR]	23 [20.3-25.5]	23 [20-25]	23 [21-26.5]	0.453
Indice de Charlson médian [IQR]	5 [4-9]	6 [4-9]	5 [4-7]	0.351
Infarctus du myocarde, n (%)	14 (10)	7 (8.2)	7 (12.7)	0.564
Insuffisance cardiaque, n (%)	28 (20)	15 (17.6)	13 (23.6)	0.516
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, n (%)	7 (5)	6 (7.1)	1 (1.8)	0.321
Accident vasculaire cérébral, n (%)	9 (6.4)	5 (5.9)	4 (7.3)	1
Troubles cognitifs, n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.8)	0.826
Ulcère gastro-duodénal, n (%)	9 (6.4)	4 (4.7)	5 (9.1)	0.496
Immunocompétent, n (%)	31 (22)	20 (24)	11 (20)	0.777
Ac antiGMCSF, n (%)	5 (3.5)	4 (25)	1 (12.5)	0.859
Hépatopathies, n (%)	9 (6.4)	4 (4.7)	5 (9.1)	0.496
Diabète, n (%)	33 (24)	13 (15)	20 (36)	0.008
Insuffisance rénale (DFG < 60mL/min), n (%)	44 (31%)	26 (31)	18 (33)	0.936
Tabagisme actif ou sevré < 6 mois, n (%)	18 (13)	12 (14)	6 (11)	0.768
Ethylisme chronique, n (%)	3 (100)	1 (100)	2 (100)	-
Dénutrition protéino-énergétique, n (%)	1 (100)	1 (100)	0 (0)	-
Immunodéprimé, n (%)	109 (78)	65 (76.5)	44 (80)	0.777
Hémopathies, n (%)	28 (20)	17 (20)	11 (20)	1
Lymphoïdes	19 (14)	9 (11)	10 (18)	0.2
Myéloïdes	9 (6.4)	8 (9.4)	1 (1.8)	0.089
Grefte de CSH ^a	8 (5.7)	5 (5.9)	3 (5.5)	1
Transplantation d'organe solide, n (%)	36 (26)	19 (22)	17 (31)	0.351
Rein	23 (16)	13 (15)	10 (18)	0.65
Cœur	6 (4.3)	2 (2.4)	4 (7.3)	0.21
Poumons	7 (5)	3 (3.5)	4 (7.3)	0.43
Foie	1 (0.07)	1 (1.2)	0 (0)	1
Corticothérapie, n (%)	97 (69)	58 (68)	39 (71)	0.883
Immunothérapie ou thérapie ciblée, n (%)	26 (19)	16 (19)	10 (18)	1
Immunosuppresseurs ^b , n (%)	73 (52)	44 (52)	29 (53)	1
Déficit immunitaire primitif, n (%)	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	0.15
VIH (SIDA), n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1 (1.8)	0.39
Cancer, n (%)	25 (18)	20 (23.5)	5 (9.1)	0.051
Cancer métastatique	12 (8.6)	10 (12)	2 (3.6)	0.13
Radiothérapie cervico-thoracique, n (%)	10 (7.1)	7 (8.2)	3 (5.5)	0.773
Pathologie pulmonaire chronique, n (%)	53 (38)	35 (41)	18 (33)	0.408
Maladies systémiques, n (%)	29 (21)	17 (20)	12 (22)	0.964
Rhumatisme articulaire	10 (7.1)	8 (9.4)	2 (3.6)	0.32
Thrombopénie immunologique	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	0.022
Sarcoidose	6 (4.3)	4 (4.7)	2 (3.6)	1
Notion d'inoculation, n (%)	10 (7.1)	6 (7.1)	4 (7.3)	1
Fièvre au diagnostic	79 (56)	50 (59)	29 (53)	0.592
Caractéristiques biologique et microbiologique au diagnostic				
Taux de lymphocyte médian en G/L [IQR]	0.7 [0.3-1.5]	0.8 [0.3-1.4]	0.77 [0.4-1.65]	0.542
Taux de PNN médian en G/L [IQR]	7.8 [4.86-11.9]	7.95 [4.98-12.6]	7.8 [4.38-9.82]	0.221
CRP médian en mg/L [IQR]	87 [31.6-201]	93 [35.6-197]	78 [31.6-214]	0.716
CMV ^c , n (%)	13 (9.3%)	5 (5.9)	8 (14.5)	0.154
Examen direct positif, n (%)	62 (46)	40 (48)	22 (42)	0.5
Culture positive, n (%)	138 (99%)	84 (99)	54 (98)	1
PCR positive, n (%)	113 (81)	70 (82)	43 (78)	0.54
Prélèvements pulmonaires, n (%)				
Examen cyto bactériologique des crachats (ECBC)	15 (11)	6 (7.1)	9 (16)	0.082
Lavage broncho-alvéolaire ou aspiration trachéale	65 (46)	40 (47)	25 (45)	0.85
Ponction pleurale	9 (6.4)	5 (5.9)	4 (7.3)	0.74s
Biopsie pulmonaire Trans-bronchique ou percutanée	10 (7.1)	6 (7.1)	4 (7.3)	1
Ponction biopsie stéréotaxique cérébrale, n (%)	24 (17)	17 (20)	7 (13)	0.26
Liquide cérébro-spinal	4 (2.9)	1 (1.2)	3 (5.5)	0.3
Prélèvement cutanée (écouvillon ou biopsie), n (%)	16 (11)	8 (9.4)	8 (15)	0.35
Hémoculture, n (%)	17 (12)	15 (18)	2 (3.6)	0.013
Prélèvements osseux, n (%)	10 (7.1)	5 (5.9)	5 (9.1)	0.51

Autre prélèvement de tissus mous, n (%)	8 (5.7)	4 (4.7)	4 (7.3)	0.71
Co-infection viral, n (%)	19 (14)	9 (11)	10 (18)	0.304
CMV	8 (5.7)	5 (5.9)	3 (5.5)	1
COVID19	5 (3.6)	4 (4.7)	1 (1.8)	0.65
Virus respiratoire	3 (2.1)	1 (1.2)	2 (3.6)	0.56
Co-infection bactérienne au diagnostic, n (%)	23 (16)	13 (15)	10 (18)	0.828
C. difficile	10 (7.1)	7 (8.2)	3 (5.5)	0.74
Entérobactérie	3 (2.1)	2 (2.4)	1 (1.8)	1
Mycobactérie	3 (2.1)	1 (1.2)	2 (3.6)	0.56
Pseudomonas aeruginosa	7 (5)	5 (5.9)	2 (3.6)	0.7
S. aureus	4 (2.9)	2 (2.4)	2 (3.6)	0.65
Co-infection fongique au diagnostic, n (%)	27 (19)	13 (15)	14 (25)	0.204
Candida	4 (2.9)	1 (1.2)	3 (5.5)	0.3
Filamenteux	12 (8.6)	5 (5.8)	7 (12)	0.23
Pneumocystis	6 (4.3)	4 (4.7)	2 (3.6)	1
Caractéristiques radiologiques au diagnostic				
Localisation disséminée, n (%)	46 (33)	28 (33)	18 (33)	1
Localisation multiples, n (%)	63 (45)	36 (42)	27 (49)	0.543
Localisation pulmonaire, n (%)	109 (78)	67 (79)	42 (76)	0.893
Localisation cutanée, n (%)	29 (21)	16 (19)	13 (24)	0.636
Localisation cérébrale, n (%)	43 (31)	27 (32)	16 (29)	0.883
Symptomatologie neurologique	31 (22)	21 (25)	10 (18)	0.484
Autre ^d , n (%)	24 (17)	12	12	
Taille médiane de la lésion maximale en cm [IQR]	3.2 [2.7-5]	3.2 [2.7-5.3]	3.2 [2.4-4.3]	0.332
Imagerie au diagnostic, n (%)				
IRM cérébral	72 (51)	43 (51)	29 (53)	0.941
TDM cérébral injecté	87 (62)	54 (64)	33 (60)	0.809
TDM TAP ou TEP ^e	116 (83)	72 (85)	44 (80)	0.623
Echographie cardiaque	35 (25)	20 (24)	15 (27)	0.62
Schémas thérapeutiques				
Durée médiane de la 1ère hospitalisation en jours [IQR]	20 [11.5-34.5]	20.5 [11.8-33.2]	19 [11.5-35]	0.865
Hospitalisation en réanimation, n (%)	29 (21)	14 (16)	15 (27)	0.185
Délai médian du diagnostic en jours [IQR] ^f	16 (7-42)	19 (5-38)	14 (10-45)	0.151
Délai médian thérapeutique en jours [IQR] ^g	2 (0-5)	1 (0-5)	0 (0-2)	0.044
Durée médiane d'antibiothérapie en jours [IQR]	188 [151-362]	184 [123-285]	260 [173-382]	0.008
Durée médiane d'antibiothérapie intraveineuse en jours [IQR]	31 [15-69]	30.5 [15-72.8]	34 [15-68]	0.957
Durée médiane antibiothérapie per os en jours [IQR]	184 [123-318]	183 [119-252]	240 [129-349]	0.116
Monothérapie durant la majeure partie du traitement, n (%)	115 (82)	74 (87)	41 (75)	0.096
Nombres de molécules différentes au cours du traitement, médiane [IQR]	3 [2-3]	2 [2-3]	4 [2.5-5]	< 0.001
Prophylaxie primaire par Bactrim, n (%)	6 (4.4)	2 (2.4)	4 (7.3)	-
Usage de molécules conventionnelles, n (%)	136 (97)	85 (100)	51 (93)	0.045
Durée médiane en jours [IQR]	180 [90.8-244]	184 [123-285]	96 [45-224]	< 0.001
Proportion de durée moyenne d'usage des molécules conventionnelles dans le schéma thérapeutique total en % [SD]	80.2 (34.5)	100 (0.047)	48.9 (38.4)	< 0.001
Usage de molécule conventionnelle durant la totalité du schéma thérapeutique, n (%)	98 (70)	85 (100)	14 (25)	< 0.01
Effet indésirable lié à une molécule conventionnelle, n (%)	70 (50)	34 (40)	36 (65)	0.008
Usage d'Amikacine, n (%)	14 (10)	9 (11)	5 (9.1)	1
Usage de Carbapénème, n (%)	100 (71)	68 (80)	32 (58)	0.009
Ertapénème	2 (1.4)	2 (2.4)	0 (0)	0.52
Imipénème	62 (44)	42 (49)	20 (36)	0.13
Meropénème	40 (29)	27 (32)	13 (24)	0.3
Usage d'une Céphalosporine de 3 ^{ème} génération, n (%)	43 (31)	24 (28)	19 (35)	0.547
Ceftriaxone	32 (23)	15 (18)	17 (31)	0.068
Cefotaxime	6 (4.3)	6 (7.1)	0 (0)	0.081
Usage de Cotrimoxazole, n (%)	120 (86)	79 (93)	41 (75)	0.005
Usage de Linéolid, n (%)	37 (26)	20 (24)	17 (31)	0.441
Usage de molécules alternatives, n (%)	55 (39)	0 (0)	55 (100)	< 0.001
Durée médiane en jours [IQR]	0 (0-96.5)	0 (0-0)	143 (79.5-257)	-
Proportion de durée moyenne d'usage de molécules alternatives dans le schéma thérapeutique total en %	26.5 (39.4)	0 (0)	68.3 (33.7)	-
(écart-type)				
Usage d'une monothérapie alternative, n (%)	29 (21)	0 (0)	29 (53)	-
Usage concomitant d'une molécule alternative et conventionnelle, n (%)	16 (11)	0 (0)	16 (29)	-
Usage d'une bithérapie de molécules alternatives, n (%)	11 (7.9)	0 (0)	11 (20)	-
Effet indésirable lié à une molécule alternative, n (%)	15 (11%)	0 (0)	15 (27)	-
Usage de Beta-lactamine alternative, n (%)	29 (21)	0 (0)	29 (53)	-
Amoxicilline	13 (9.3)	0 (0)	13 (24)	-
Amoxicilline/Acide-Clavulanique	11 (7.9)	0 (0)	11 (20)	-

Cefuroxime	3 (2.1)	0 (0)	3 (5.5)	-
Piperacilline/Tazobactam	3 (2.1)	0 (0)	3 (5.5)	-
Usage de Macrolide, n (%)	10 (7.1)	0 (0)	10 (18)	-
Azithromycine	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	-
Clarithromycine	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	-
Clindamycine	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	-
Usage de Quinolone, n (%)	17 (12)	0 (0)	17 (31)	-
Ciprofloxacine	2 (1.4)	0 (0)	2 (3.6)	-
Levofloxacine	5 (3.6)	0 (0)	5 (9.1)	-
Moxifloxacine	10 (7.1)	0 (0)	10 (18)	-
Usage de Cycline, n (%)	15 (11)	0 (0)	15 (27)	-
Doxycycline	8 (5.7)	0 (0)	8 (15)	-
Minocycline	6 (4.3)	0 (0)	6 (11)	-
Tigecycline	1 (0.71)	0 (0)	1 (1.8)	-
Usage de Tedizolide, n (%)	8 (5.7)	0 (0)	8 (15)	-
Usage de Thiampénicole	1 (0.71)	0 (0)	1 (1.8)	-
Durée antibiothérapie total, n (%)				
1-3 mois	18 (13)	14 (16)	4 (7.3)	0.11
3-6 mois	38 (27)	24 (28)	14 (25)	0.72
6-12 mois	55 (39)	35 (41)	20 (36)	0.57
12-18 mois	22 (16)	11 (13)	11 (20)	0.26
> 18 mois	6 (4.3)	1 (1.2)	5 (9.1)	0.035
Traitement chirurgical, n (%)	32 (23%)	19 (22)	13 (24)	1
Diminution de l'immunosuppression médicamenteuse, n (%)	36 (28)	21 (27)	15 (30)	0.826
Durée médiane de suivi [IQR]	860 (385-1796)	734 (329-1800)	1162 (518-1788)	0.145
Durée médiane entre le diagnostic et le décès [IQR]	351 [168-652]	324 [109.5-564]	492 [225-938.25]	0.162
Décès par rapport au diagnostic, n (%)				
< 3mois	9 (6.4)	7 (8.2)	2 (3.6)	0.48
<6mois	15 (11)	12 (14)	3 (5.5)	0.11
<12mois	26 (19)	17 (20)	9 (16)	0.59
<18mois	35 (25)	23 (27)	12 (22)	0.48
<24mois	39 (28)	25 (29)	14 (25)	0.61
Amélioration clinique, %				
Au 6 ^{ème} mois	90	96	82	0.015
Au 12 ^{ème} mois	92	90	95	0.16
Au 18 ^{ème} mois	95	91	100	0.71
Aggravation clinique, %				
Au 6 ^{ème} mois	8.3	2.8	16	0.015
Au 12 ^{ème} mois	1.1	0	2.7	0.16
Au 18 ^{ème} mois	3.4	5.7	0	0.71
Amélioration de l'imagerie, %				
Au 6 ^{ème} mois	86	90	81	< 0.01
Au 12 ^{ème} mois	89	85	94	0.091
Au 18 ^{ème} mois	92	90	96	0.75
Aggravation de l'imagerie, %				< 0.01
Au 6 ^{ème} mois	7.2	0	15	0.091
Au 12 ^{ème} mois	1.2	0	2.9	0.75
Au 18 ^{ème} mois	3.8	6.9	0	
Perte de greffon, n (%)	7 (5)	2 (2.4)	5 (9.1)	0.165
Echec dans l'année du diagnostic, n (%)	56 (40)	30 (35)	26 (47)	0.216
Echec à 18 mois	11 (13)	8 (16)	3 (8.8)	0.51
Décès dans l'année du diagnostic, n (%)^a	26 (19)	17 (20)	9 (16)	0.751
Imputabilité du décès lié à la Nocardiose	9 (6.4)	6 (7.1)	3 (5.5)	1
Antibiothérapie > 12 mois, n (%)^f	28 (20)	12 (14)	16 (29)	0.052
Rechute dans l'année, n (%)^g	5 (3.6)	1 (1.2)	4 (7.3)	0.152
Documentée (microbiologique)	4 (2.9)	0 (0)	4 (7.3)	0.022
Rechute après 12 mois	3 (3.4)	2 (3.7)	1 (3)	1

Tableau annexe 2 : Caractéristiques des patients et des schémas thérapeutiques

[IQR] = écart interquartile

^a greffe de cellules souches hématopoïétique (allogreffe ou autogreffe). ^b chimiothérapie ou antirejet. ^c PCR sanguine CMV positive dans les 6 mois avant le diagnostic. ^d 7.1% os. 5.7% ganglionnaire. 1.4% cœur. ^e Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne ou Tomographie par émission de positons
^f délai entre la date des 1^{er} symptômes et la date du diagnostic. ^g délai entre la date du diagnostic et du 1^{er} jour de l'antibiothérapie efficace. ^h à la posologie de la prévention anti-pneumocystose adapté à la fonction rénale. ⁱ critère de jugement principal. ^j critères de jugements secondaires

Antibiotiques. n (%) des isolats sensibles ^a	Tous les isolats de <i>Nocardia</i> N = 117	<i>Nocardia</i> <i>nova</i> complex N = 62	<i>Nocardia</i> <i>farcinica</i> N = 34	<i>Nocardia</i> <i>abcessus</i> complex N = 14	<i>Nocardia</i> <i>paucivorans</i> N = 6	<i>Nocardia</i> <i>cyriacigeorgica</i> N = 5	<i>Nocardia</i> <i>brasiliensis</i> N = 2	Autres <i>Nocardia</i> N = 17
Amoxicilline	26 (41)	14 (58)	4 (22)	4 (67)	2 (50)	0 (0)	0 (0)	2 (29)
Amoxicilline/acide-clavulanique	30 (43)	3 (11)	13 (81)	6 (100)	4 (80)	0 (0)	2 (100)	2 (18)
Piperacilline/tazobactam	2 (29)	0 (0)	0 (0)	-	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)
Cefotaxime	31 (56)	10 (48)	7 (47)	5 (100)	1 (100)	3 (100)	2 (100)	3 (38)
Ceftriaxone	45 (71)	20 (77)	5 (42)	8 (100)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	5 (50)
Imipénème	78 (90)	35 (100)	23 (92)	5 (62)	2 (100)	2 (100)	0 (0)	11 (85)
Meropénème	46 (87)	24 (100)	4 (40)	6 (100)	5 (100)	3 (100)	0 (0)	4 (100)
Cotrimoxazole	99 (94)	38 (90)	26 (96)	12 (100)	5 (100)	3 (100)	2 (100)	13 (93)
Amikacine	56 (100)	23 (100)	18 (100)	5 (100)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	7 (100)
Tobramycine	10 (42)	3 (38)	0 (0)	3 (100)	-	1 (100)	1 (100)	2 (67)
Clarithromycine	10 (59)	8 (100)	0 (100)	0 (0)	-	-	-	2 (100)
Clindamycine	7 (41)	6 (60)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	-	1 (10)
Linézolide	90 (99)	35 (97)	23 (100)	10 (100)	5 (100)	4 (100)	1 (100)	12 (100)
Tédizolide	15 (100)	6 (100)	5 (100)	2 (100)	1 (100)	1 (100)	-	-
Doxycycline	11 (52)	0 (0)	1 (50)	6 (100)	-	0 (0)	2 (100)	2 (50)
Minocycline	16 (67)	6 (60)	3 (50)	4 (100)	1 (100)	-	1 (100)	1 (50)
Tetracycline	6 (22)	5 (33)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	-	0 (0)
Ciprofloxacine	11 (21)	0 (0)	6 (38)	2 (33)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Levofloxacine	12 (38)	1 (6.7)	7 (88)	1 (50)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (25)
Moxifloxacine	23 (49)	7 (37)	11 (92)	2 (25)	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
Vancomycine	8 (17)	3 (14)	3 (21)	1 (33)	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rifampicine	10 (20)	4 (17)	2 (14)	1 (33)	1 (100)	0 (0)	1 (50)	1 (20)

Tableau annexes 3 : Résultats des antibiogrammes sur 117 souches en fonction de l'espèces de *Nocardia*

^a Tous les isolats n'avaient pas d'antibiogramme pour chaque molécule. Les résultats ont été calculé en retirant les données manquantes

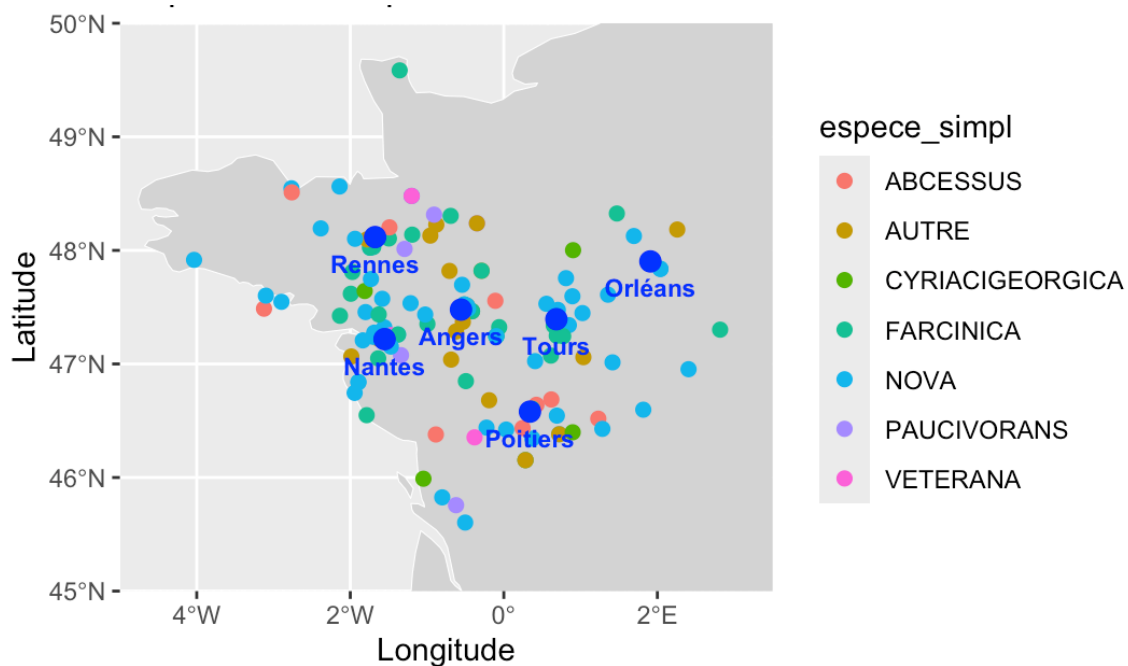


Figure annexe 1 : Répartition des isolats de *Nocardia* selon le lieu d'habitation des patients au diagnostic

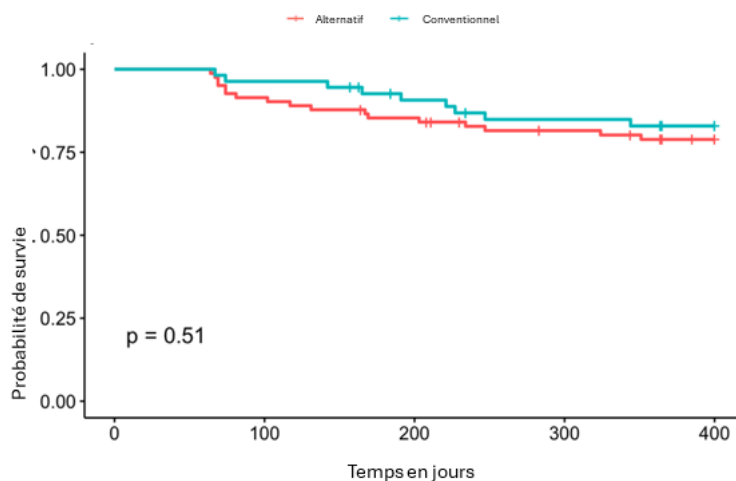


Figure annexe 2 : Courbe de Kaplan-Meier comparant l'absence de décès selon le critère de jugement secondaire décès à 1 an après le diagnostic de nocardiose dans chacun des 2 groupes.

Alternatif représente le groupe traitement alternatif et Conventionnel représente le groupe traitement conventionnel. Les marques verticales représentent les patients censurés. La valeur p est calculée par le test du log-rank.

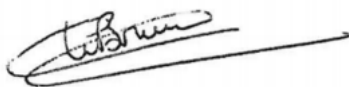
Variables	Analyse multivariée sur le décès à M12		Analyse multivariée sur la rechute à M12		Analyse multivariée sur l'antibiothérapie prolongée > M12	
	HR, IC 95%	p value	HR, IC 95%	p value	HR, IC 95%	p value
Traitement alternatif	1.56 [0.58-4.15]	0.37	1.78 [0.12-26.9]	0.678	0.94 [0.35-2.49]	0.91
Première hospitalisation supérieure à 20 jours	3.05 [1.25-7.38]	0.014	-	-	-	-
Cancer actif ou en rémission	18.92 [6.45-55.48]	8.46x10⁻⁸	4.8 [0.44-51.3]	0.198	-	-
Corticothérapie	3.95 [1.13-13.85]	0.032	-	0.198	-	-
Lymphopénie	1.04 [1.01-1.07]	0.002	-	-	-	-
Hospitalisation en réanimation	6.91 [2.34-20.35]	0.0005	-	-	-	-
Usage de céphalosporine de 3ème génération	4.25 [1.68-10.7]	0.002	-	-	-	-
Diabète	-	0.023	-	-	2.67 [1.14-6.26]	0.023
Symptôme neurologique	4.2 [1.9-9.5]	0.0004	-	-	4.2 [1.9-9.5]	0.0004

Tableau annexe 4 : Analyse multivariée sur les facteurs de risques des critères de jugements secondaires selon le modèle de Cox

Les valeurs en gras indiquent $p < .05$.

HR = Hazard ratio, IC = Intervalle de confiance

Vu, les Directrices de Thèse



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de
Tours Tours, le**

Résumé :

Contexte : Les nocardioses sont des infections rares de l'immunodéprimé avec une prise en charge thérapeutique mal codifiée. Cette dernière est un challenge car elle doit être personnalisée en fonction des interactions, des contre-indications et des effets secondaires dans une population plurimédiquée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'échec thérapeutique dans 2 groupes de patients, l'un recevant une antibiothérapie dite « alternative », l'autre une antibiothérapie consensuelle dites « conventionnelle ». Le traitement alternatif comprend l'utilisation de molécules de 3^{ème} voire de 4^{ème} ligne, prescrites en raison des effets indésirables et des contre-indications à l'usage des molécules conventionnelles. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'échec et la comparaison des effets indésirables entre les deux groupes.

Méthode : Cette étude rétrospective, couvrant la période de 2008 à 2022, compare deux groupes de patients atteints de nocardiose maladie. Le premier groupe a reçu une antibiothérapie alternative au cours de la prise en charge et le second a été traité par une antibiothérapie conventionnelle tout au long de la prise en charge. Une analyse de survie a été utilisée pour comparer les échecs des 2 groupes.

Résultats : Au total, 140 patients ont été inclus dans l'étude : 85 (61%) dans le groupe recevant une antibiothérapie conventionnelle et 55 (39%) dans le groupe antibiothérapie alternative. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le critère de jugement principal composite échec thérapeutique toute cause à 12 mois ($p = 0.216$). Après un ajustement sur les facteurs de confusion en analyse multivariée, la présence d'un cancer actif ou en rémission (HR 5.89 ; 95% CI 2.28-12.2), la corticothérapie (HR 2.41 ; 95% CI 1.22-4.78), l'usage de céphalosporine de 3^{ème} génération (HR 2.15 ; 95% CI 1.2-3.87), la première hospitalisation supérieure à 20 jours (HR 2.01 ; 95% CI 1.1-3.69), la symptomatologie neurologique au diagnostic (HR 2 ; 95% CI 1.58-3.81) et la lymphopénie (HR 1.02 ; 95% CI 1.05-1.21) sont associées à l'échec thérapeutique à 1 an. Les principales molécules alternatives utilisées comprenaient les dérivés d'amoxicilline avec ou sans inhibiteurs (44%), la moxifloxacine (18%), le tedizolide (15%) et la doxycycline (15%). Des effets indésirables ont été retrouvés chez 50% des patients de la cohorte. Le linézolide et le cotrimoxazole étaient respectivement responsables de 59,5% et 43% d'effets indésirables.

Conclusion : Cette étude comparative met en lumière la complexité de la prise en charge des infections à *Nocardia*. L'utilisation en 2^{ème} ligne d'une molécule alternative dans le traitement d'entretien des *Nocardia* ne semble pas associée à un risque accru d'échec thérapeutique.

ALBERT Robin

46 pages – 9 tableaux – 5 figures

Résumé :

Contexte : Les nocardioses sont des infections rares de l'immunodéprimé avec une prise en charge thérapeutique mal codifiée. Cette dernière est un challenge car elle doit être personnalisée en fonction des interactions, des contre-indications et des effets secondaires dans une population plurimédiquée. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'échec thérapeutique dans 2 groupes de patients, l'un recevant une antibiothérapie dite « alternative », l'autre une antibiothérapie consensuelle dites « conventionnelle ». Le traitement alternatif comprend l'utilisation de molécules de 3^{ème} voire de 4^{ème} ligne, prescrites en raison des effets indésirables et des contre-indications à l'usage des molécules conventionnelles. Les objectifs secondaires incluent l'identification des facteurs de risque d'échec et la comparaison des effets indésirables entre les deux groupes.

Méthode : Cette étude rétrospective, couvrant la période de 2008 à 2022, compare deux groupes de patients atteints de nocardiose maladie. Une analyse de survie a été utilisée pour comparer les échecs des 2 groupes.

Résultats : Au total, 140 patients ont été inclus dans l'étude : 85 (61%) dans le groupe recevant une antibiothérapie conventionnelle et 55 (39%) dans le groupe antibiothérapie alternative. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes sur le critère de jugement principal composite échec thérapeutique toute cause à 12 mois ($p = 0.216$). Après un ajustement sur les facteurs de confusion en analyse multivariée, la présence d'un cancer actif ou en rémission (HR 5.89 ; 95% CI 2.28-12.2), la corticothérapie (HR 2.41 ; 95% CI 1.22-4.78), l'usage de céphalosporine de 3^{ème} génération (HR 2.15 ; 95% CI 1.2-3.87), la première hospitalisation supérieure à 20 jours (HR 2.01 ; 95% CI 1.1-3.69), la symptomatologie neurologique au diagnostic (HR 2 ; 95% CI 1.58-3.81) et la lymphopénie (HR 1.02 ; 95% CI 1.05-1.21) sont associées à l'échec thérapeutique à 1 an.

Conclusion : Cette étude comparative met en lumière la complexité de la prise en charge des infections à *Nocardia*. L'utilisation en 2^{ème} ligne d'une molécule alternative dans le traitement d'entretien des *Nocardia* ne semble pas associée à un risque accru d'échec thérapeutique.

Mots clés : nocardiose, *Nocardia*, antibiothérapie alternative, cotrimoxazole, linezolide, moxifloxacin, tedizolide, doxycycline

Jury :

Président du Jury : Professeur Adrien LEMAIGNEN

Directeur de thèse : Docteur Marion LACASSE et Docteur Cécile LE BRUN

Membres du Jury : Professeur Philippe GALTAULT
Professeur David LEBEAUX

Date de soutenance : 16 octobre 2024