

ABCÈS CÉRÉBRAUX À *NOCARDIA FARCINICA* DANS LE CADRE D'UNE INFECTION SYSTÉMIQUE

E. DELVENNE (1), F. FARNIR (1), J. GUIOT (2), J.-B. GIOT (3), C. VON FRENCKELL (4)

RÉSUMÉ : La prévalence des infections à *Nocardia* est en augmentation depuis plusieurs années en raison, d'une part, de l'amélioration des techniques de détection de ces germes en laboratoire et, d'autre part, d'un nombre accru de patients immunodéprimés. Nous rapportons ici l'histoire d'un patient porteur d'une infection multifocale à *Nocardia farcinica* associant des abcès cérébraux, une infection pulmonaire, une endocardite et une atteinte ophthalmique. Ce cas permet de discuter les principales caractéristiques de ces infections, ainsi que les recommandations thérapeutiques actuelles.

MOTS-CLÉS : *Nocardia farcinica* – Cerveau – Diagnostic – Traitement

**BRAIN ABSCESSES ASSOCIATED WITH A SYSTEMIC INFECTION
BY *NOCARDIA FARCINICA***

SUMMARY : The prevalence of *Nocardia* infections is increasing because of both improved detection laboratory techniques and a higher number of immunosuppressed patients. We report the case of a patient with brain abscesses resulting from *Nocardia farcinica* cerebral dissemination associated with lung infection, endocarditis and ocular lesions for which we suspected a similar origin. This case gives the opportunity to discuss the main issues of these infections and the current therapeutic guidelines.

KEYWORDS : *Nocardia farcinica* – Brain – Diagnosis – Treatment

La nocardiose est une infection bactérienne responsable d'infections localisées ou disséminées (1). L'incidence des nocardioses a augmenté au cours des vingt dernières années en raison, probablement, d'une augmentation du nombre de patients immunodéprimés et d'une amélioration des techniques de détection de *Nocardia* (2).

HISTOIRE CLINIQUE

Mr A., âgé de 55 ans, est suivi depuis environ six mois pour une sclérodermie systémique diffuse, se manifestant principalement par une atteinte cutanée distale et une hypertension artérielle pulmonaire à l'effort. Il bénéficie d'un traitement immunosuppresseur par mycophénolate mofétil (1 g 2 x/jour) et méthylprednisolone (8 mg/jour). Il est hospitalisé, pour la première fois, en avril 2015 suite à une bronchopneumonie lobaire inférieure droite (Figure 1); celle-ci est traitée empiriquement dans un contexte nosocomial par pipéracilline/tazobactam (4 g 4 x/j) après réalisation d'un lavage bronchoalvéolaire n'ayant pas permis d'identifier de pathogène. Cette première hospitalisation est marquée également par l'apparition d'une infection sous-rétinienne droite. Celle-ci motive la réalisation d'un prélèvement au niveau de la

chambre antérieure dont la culture démontrera la présence d'un *Staphylococcus epidermidis* considéré comme contaminant. Une injection intra-vitréenne de vancomycine et ceftazidime est réalisée. Une échographie trans-oesophagienne à la recherche d'une endocardite s'avère négative. Le patient évoluant favorablement, tant d'un point de vue clinique que biologique après sept jours d'antibiothérapie associée à l'injection intra-rétinienne, il sera transféré dans un service de révalidation pulmonaire pour la poursuite de la convalescence.

Quelques jours après la fin de l'hospitalisation, le patient présente trois crises comitiales inaugurales associées à une héli-parésie, une héli-négligence et une héli-anopsie latérale homonyme droites. Un scanner et une IRM de l'encéphale sont réalisés, identifiant trois lésions évocatrices d'abcès cérébraux justifiant un drainage neurochirurgical (Figure 2). Celui-ci permet de prélever un liquide purulent dont la culture révélera, 3 jours plus tard, du *Nocardia farcinica*. Un traitement par ceftriaxone (2 g 2 x/jour) et triméthoprime 2.400 mg/sulfaméthoxazole 480 mg (TMP-SMX) (4 x/jour) est, dès lors, instauré. Un contrôle d'échographie trans-oesophagienne révèle la présence d'une végétation au niveau du bord libre de la cuspidé coronaire droite de la valvule aortique qui disparaîtra après quatre semaines d'antibiothérapie (Figure 3). *A contrario*, une majoration de la taille des formations abcédées intra-cérébrales motive un nouveau drainage neurochirurgical et le remplacement de la ceftriaxone par de l'imipénem (1 g 4x/jour), toujours en association avec le TMP-SMX. Après douze semaines d'antibiothérapie intraveineuse, une monothé-

(1) Médecin spécialiste en formation, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Chef de clinique, Service de Pneumologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(3) Chef de clinique, Service d'Infectiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Chef de clinique, Service de Rhumatologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, Liège, Belgique.

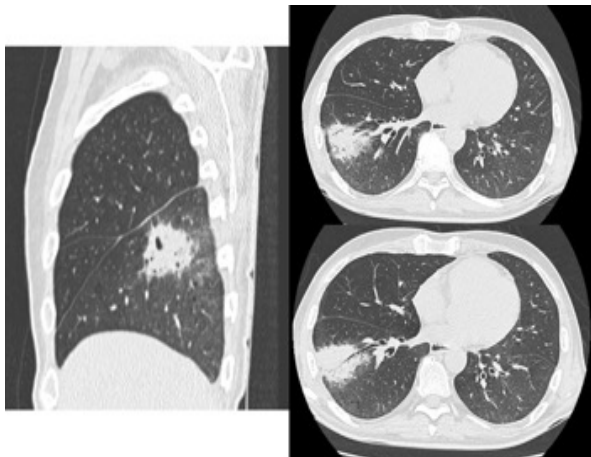


Figure 1. Scanner thoracique démontrant une condensation lobaire inférieure droite.

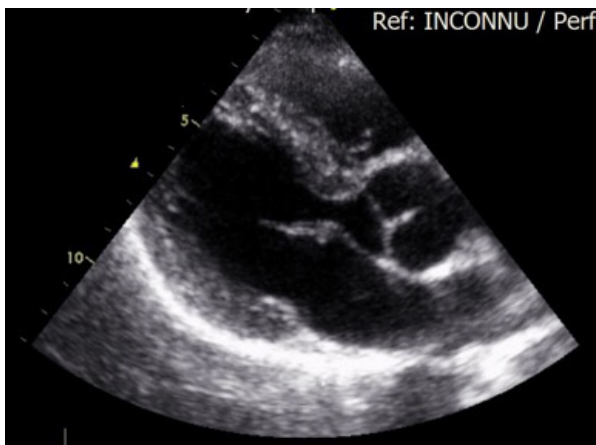


Figure 3. Echographie trans-oesophagienne démontrant une végétation au niveau du bord libre de la cuspidé coronaire droite de la valvule aortique.

pie orale par TMP-SMX est proposée pour une durée totale de 1 an, avec excellente évolution tant clinique que iconographique.

DISCUSSION

La nocardiose est une infection par une bactérie aérobie filamenteuse Gram-positif présente à l'état saprophyte dans les sols. Elle présente des caractéristiques semblables aux mycobactéries telles que l'acido-résistance, ce qui peut entraîner des difficultés pour les distinguer. Elle est responsable d'infections localisées ou disséminées chez l'homme et diverses espèces animales. Les modes de contamination les plus fréquents sont l'inhalation ou les effractions traumatiques de la peau, provoquant, respectivement, des infections pulmonaires et cutanées (1). Les populations à risque incluent les patients sous immunosuppresseurs ou atteints de cancers solides, d'affections hématologiques,

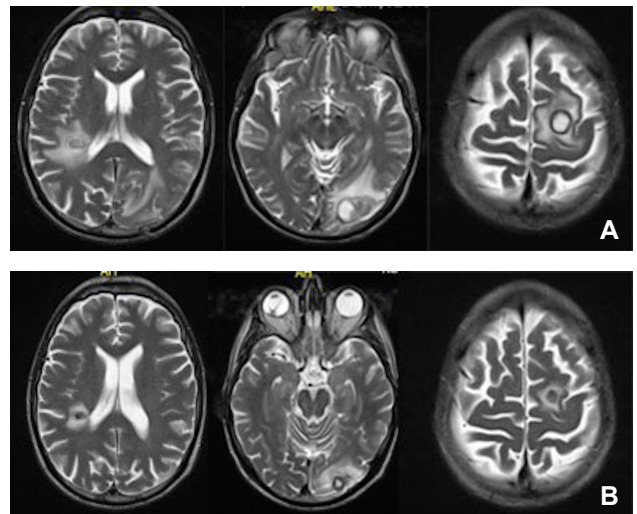


Figure 2. A-B. Evolution de l'IRM cérébrale démontrant trois abcès cérébraux et leur réponse au traitement.
A - Lors de la présentation initiale.
B - Après antibiothérapie.

de pathologies pulmonaires chroniques ou d'un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Cette infection peut, cependant, également atteindre les patients non immunodéprimés.

Le patient en question est atteint d'une sclérodémie systémique diffuse qui fait partie du groupe des connectivites. Cette maladie se manifeste, notamment, par des atteintes cutanées (ulcères digitaux et sclérodactylie), un phénomène de Raynaud, des atteintes digestives (reflux gastro-oesophagien, altération de la motilité oesophagienne), des atteintes pulmonaires (hypertension artérielle pulmonaire et pathologie interstitielle fibrosante) et une atteinte rénale (crise rénale sclérodermique). Le traitement de cette affection repose sur l'utilisation d'immunosuppresseurs en traitement de fond (par exemple : le mycophénolate mofétil, un inhibiteur de la biosynthèse des purines) associé à des cures de cortisone (méthylprednisolone 8 mg) selon les symptômes.

L'étude de Wauters et coll., réalisée en Belgique en 2005, a montré que 96 % des souches de *Nocardia* analysées, appartenaient à seulement six espèces : *N. farcinica* (44 %), *N. nova* (22 %), *N. cyriacigeorgica* (15 %), *N. brasiliensis* (6,9 %), *N. abscessus* (5,8 %) et *N. paucivorans* (2,3 %) (3). *N. asteroides, sensu stricto*, *N. cyriacigeorgica*, *N. abscessus* et *N. nova* font partie d'un même sous-groupe («complexe *N. Asteroides*») de structures, caractéristiques biochimiques et résistances semblables. L'identification routinière des souches de *Nocardia* est difficile, en raison, entre autres, d'un temps d'incubation long (entre 48 h et 3 semaines) et

de caractéristiques non pathognomoniques. Il est, de plus, rare d'identifier ce germe dans de simples hémocultures de sorte qu'il faut régulièrement recourir à des prélèvements invasifs pour poser le diagnostic (4). Malgré toutes ces difficultés, la caractérisation de l'espèce a une implication thérapeutique importante puisque les sensibilités aux traitements et la virulence varient selon les souches. Les techniques de PCR sont, dès lors, très utiles (bonnes sensibilité et spécificité, rapidité), mais ne sont malheureusement pas disponibles dans tous les centres.

L'atteinte pulmonaire est la plus fréquente (50 à 70 % des cas débutent dans cette localisation). Toutefois, les manifestations cliniques sont souvent peu spécifiques (toux, fièvre, frissons, perte de poids...) et l'imagerie thoracique polymorphe (consolidations lobaires, cavitations touchant généralement les lobes supérieurs, nodules irréguliers, abcès, épaississement de l'interstitium pulmonaire et/ou épanchement pleural associé dans 25 % des cas) n'est pas suffisamment discriminante pour affirmer le diagnostic. Dès lors, l'infection pulmonaire à *Nocardia* peut être confondue au départ avec une bronchopneumonie communautaire, une tuberculose, un abcès ou une néoplasie pulmonaire, comme ce fut le cas chez notre patient. Un retard de diagnostic est souvent retrouvé à ce stade (délais moyens de 42 jours à 12 mois selon les séries) (4).

L'atteinte cutanée primaire (souvent due à *N. brasiliensis*) s'observe dans 25 % des cas rapportés et est consécutive à une effraction cutanée (3). Les lésions sont, ici aussi, peu spécifiques, hormis pour le «mycétome» qui correspond au développement indolore, au niveau du site d'inoculation, d'un nodule formé d'une réaction inflammatoire granulomateuse locale. La nocardiose primaire peut, par voie hémato-gène, s'étendre à d'autres organes. Les localisations secondaires les plus fréquentes sont le système nerveux central, la peau, les reins, les articulations, le cœur et les yeux (2).

L'atteinte du système nerveux central est décrite dans plus de 40 % des cas de nocardiose systémique (2), mais seulement 2 % des abcès cérébraux sont liés à *Nocardia* (5). Les symptômes résultent de l'effet de masse lié aux abcès (déficits neurologiques, céphalées, épilepsie...), mais les abcès peuvent être totalement asymptomatiques. La mortalité et le risque d'atteinte cérébrale sont plus élevés (de 15 à 30 %) pour *N. farcinica* par rapport aux autres souches. Par ailleurs, les abcès cérébraux sont associés à une surmortalité estimée à 20 % chez les patients immunocompétents et 55 % chez les sujets

immunodéprimés, voire 66 % en cas d'abcès multiples. Dans l'étude de Kumar et coll. (5) incluant 38 cas d'abcès cérébraux à *Nocardia* survenus entre 1996 et 2011, 83 % des patients étaient des hommes, 81 % des malades présentaient des comorbidités (cancers 12 %, greffes 29 %, insuffisance hépatique ou cirrhose 16 %, maladies immunitaires sous immunosuppresseurs 25 %, SIDA 19 %) et 34 % des sujets avaient des abcès cérébraux multiples. Ces abcès étaient primaires dans 45 % des cas tandis que les formes secondaires (55 % des cas) étaient associées à des atteintes pulmonaires (68 %), cutanées (18 %) et rénales (9 %). Douze patients de cette série (31 %) sont décédés.

L'atteinte cardiaque peut se manifester sous la forme d'une péricardite ou, rarement, d'une endocardite (2). Chez notre patient, l'hypothèse d'une endocardite à *Nocardia* a été avancée suite à la mise en évidence d'une végétation au niveau de la cuspside coronaire droite à l'échographie trans-oesophagienne (critère majeur de la classification de Duke) et de multiples lésions cérébrales probablement liées à des embolies d'origine valvulaire.

Enfin, l'atteinte oculaire peut se présenter sous forme d'une rétinite, d'une endophtalmie ou encore d'une kérato-conjonctivite en cas de traumatisme ophtalmique. Cette atteinte est rare et peu de cas sont décrits dans la littérature. L'endophtalmie à *Nocardia* se présente souvent comme une lésion sous-rétinienne blanchâtre entourée d'une zone hémorragique, d'un épaississement rétinien et d'une infection du vitré (6).

Comme l'infection à *Nocardia* reste assez rare, l'agent thérapeutique, la voie d'administration et la durée de traitement pour avoir une réponse optimale ne sont pas clairement établis (7). Cependant, le traitement empirique repose classiquement sur le TMP-SMX, le plus souvent en association avec l'amikacine, l'imipénem ou la ceftriaxone dans les maladies sévères ou disséminées. Il faut toutefois noter une faible pénétration de l'amikacine dans le système nerveux central. La ceftriaxone montre, quant à elle, une bonne activité contre les différentes souches de *Nocardia*, à l'exception de *Nocardia farcinica* qui doit toujours être considérée comme résistante si l'antibiogramme n'est pas disponible (7). Les tétracyclines telles que la tigécycline (active même contre les souches résistantes au TMP/SMX et à l'imipénem) et la minocycline peuvent aussi être utilisées (8). C'est le cas également de la moxifloxacinine qui a prouvé son efficacité thérapeutique dans deux publications (9, 10). Le traitement antibiotique doit être admi-

nistré par voie intra-veineuse durant plusieurs semaines, un relais oral pouvant être envisagé lorsqu'une amélioration clinique est notée. Le linézolide a également démontré une bonne efficacité *in vitro* contre la plupart des souches de *Nocardia* et a été associé à une réponse clinique favorable, même en cas d'abcès cérébraux (11, 12). Cet antibiotique possède une excellente biodisponibilité, ce qui le rend attractif pour le traitement oral de consolidation.

Des durées de traitement de 1 à 3 mois sont préconisées pour la nocardiose cutanée, minimum 6 mois pour les infections pulmonaire ou disséminée sans atteinte cérébrale et minimum 1 an en cas d'atteinte cérébrale (7). Il convient de rappeler que tous ces antibiotiques présentent des effets indésirables parfois importants (toxicité médullaire pour le TMP-SMX et le linézolide; neuropathie sur linézolide en cas d'utilisation prolongée; toxicité rénale pour l'amikacine et le TMP-SMX;...). Enfin, le recours à la chirurgie doit être envisagé dans certains cas (abcès cérébraux, mycétome ou infection oculaire) (7).

CONCLUSION

Le diagnostic d'infection à *Nocardia* est difficile tant par le manque de spécificité des signes et symptômes que par la difficulté d'identifier le germe en laboratoire. Sur ce point, les nouvelles techniques de biologie moléculaire ont permis de modifier la taxonomie de ces organismes et permettront, probablement, de faciliter leur détection et leur identification.

De plus en plus de cas sont décrits dans la littérature, principalement en raison d'une amélioration des techniques de détection, mais également suite à l'augmentation de la population de patients immunodéprimés. Comme cette infection est associée à une morbidité et une mortalité importantes, un diagnostic ainsi qu'un traitement précoces et adéquats sont nécessaires. L'infection à *Nocardia* doit être suspectée chez tout patient immunodéprimé atteint d'infection pulmonaire, cérébrale ou cutanée. L'antibiothérapie de longue durée repose principalement sur le triméthoprime-sulfaméthoxazole en association, éventuellement, avec d'autres molécules comme l'imipénem, l'amikacine ou la ceftriaxone.

Nocardia farcinica a été formellement identifié au niveau cérébral chez notre patient. Toutefois, au vu de la succession des affections présentées par ce patient immunodéprimé, touchant des organes classiquement atteints,

nous pouvons rétrospectivement proposer l'hypothèse d'une Nocardiose à point de départ pulmonaire étendue secondairement, par voie hématogène, à l'œil droit, la valve aortique et le système nerveux central. A notre connaissance, cette séquence n'a jamais été décrite antérieurement dans la littérature chez un patient souffrant de sclérodémie systémique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Chedid MB, Chedid MF, Porto NS, et al.— Nocardial infections. Report of 22 cases. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2007, **49**, 239-246.
2. Corti ME, Villafane-Fioti MF.— Nocardiosis : A review. *Int J Infect Dis*, 2003, **7**, 243-250.
3. Wauters G, Avesani V, Charlier J, et al.— Distribution of *Nocardia* species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory. *J Clin Microbiol*, 2005, **43**, 2624-2628.
4. Martinez Tomàs R, Menéndez Villanueva R, Reyes Calzada S, et al.— Pulmonary nocardiosis : risk factors and outcomes. *Respirology*, 2007, **12**, 394-400.
5. Kumar VA, Augustine D, Panikar D, et al.— *Nocardia farcinica* brain abscess : epidemiology, pathophysiology, and literature review. *Surg Infect*, 2014, **15**, 640-646.
6. Lally D, Sharma D, Shields C, et al.— Pulmonary nocardiosis initially manifesting as endogenous endophthalmitis. *Can J Ophthalmol*, 2014, **49**, e59-e62.
7. Ambrosioni J, Lew D, Garbino J.— Nocardiosis : updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*, 2010, **38**, 89-97.
8. Cercenado E, Marin M, Sanchez-Martinez M.— In vitro activities of tigecycline and eight other antimicrobials against different *Nocardia* species identified by molecular methods. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, **51**, 1102-1104.
9. Fellows GA, Kalsi PS, Martin AJ.— *Nocardia farcinica* brain abscess in a patient without immunocompromise. *Br J Neurosurg*, 2007, **21**, 301-303.
10. Miksits K, Stoltenburg G, Neumayer HH, et al.— Disseminated infection of the central nervous system caused by *Nocardia farcinica*. *Nephrol Dial Transplant*, 1991, **6**, 209-214.
11. Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J.— Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp infections. *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 1694-1699.
12. Ntziora F, Falagas ME.— Linezolid for the treatment of patients with central nervous system infection. *Ann Pharmacother*, 2007, **41**, 296-308.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr E. Delvenne, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
Email : Eleonore.Delvenne@student.ulg.ac.be