



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE  
ET DE PHARMACIE  
RABAT



Année: 2019

Thèse N°: 22

## LES INFECTIONS A NOCARDIA

### THÈSE

*Présentée et soutenue publiquement le : / /2019*

PAR

**Madame Khadija BENAMER**  
*Née le 04 Mai 1990 à Beni Mellal*

*Pour l'Obtention du Diplôme de*  
**Docteur en Pharmacie**

**Mots Clés** : Antibiotique; Bactérie; Immunodéprimé; Nocardia; Pneumopathie

**Membres du Jury** :

**Monsieur Ahmed GAOUZI**

Professeur de Pédiatrie

**Monsieur Yassine SEKHSOKH**

Professeur de Microbiologie

**Madame Sakina EL HAMZAoui**

Professeur de Microbiologie

**Madame Saida TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Président**

**Rapporteur**

**Juge**

**Juge**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V**

**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**

**RABAT**



**DOYENS HONORAIRES :**

- 1962 – 1969 : Professeur\_Abdelmalek FARAJ  
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH  
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK  
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI  
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI  
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI  
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

**ADMINISTRATION :**

*Doyen*

**Professeur Mohamed ADNAOUI**

*Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes*

Professeur Brahim LEKEHAL

*Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*

Professeur Taoufiq DAKKA

*Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*

Professeur Jamal TAOUFIK

*Secrétaire Général*

Mr. Mohamed KARRA

# **1-ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS**

## **PROFESSEURS :**

### **Décembre 1984**

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale  
Anesthésie -Réanimation  
pathologie Chirurgicale

### **Novembre et Décembre 1985**

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne  
Neurologie

### **Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne –Doyen de la FMPR  
Neurologie

### **Janvier et Novembre 1990**

Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anesthésie Réanimation

### **Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOU DA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique Méd Chef Maternité des Orangers  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV Rabat  
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du  
CEDOC+Directeur du Médicament

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOU DA Adil  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale Doyen de FMPT  
Anesthésie Réanimation  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

### **Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Noureddine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*  
Gynécologie Obstétrique  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- *Directeur CHIS -Rabat*  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie – Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie *Directeur Hôpital My Ismail Meknès*  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - *Directeur du Service de Santé des FAR*  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale

Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

Pédiatrie  
Radiologie  
Néphrologie  
Cardiologie Directeur Hôp. Mil.d'Instruction Med V Rabat

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie Directeur Hôp. Arrazi Salé  
Gynécologie Obstétrique

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie Directeur Hôp. My Youssef  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie Directeur Hôp. Chekikh Zaied  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie  
Neurologie

### Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

ORL

### Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSE Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie ***Directeur. Hôp.d'Enfants Rabat***  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie

Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

#### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

#### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*

Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie **Directeur. Hôp. Al Ayachi Salé**  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Biophysique  
Microbiologie

Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie (mise en disponibilité)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

#### **Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

#### **Decembre 2006**

Pr SAIR Khalid

Chirurgie générale Dir. Hôp.Av.Marrakech

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation Directeur ERSSM

Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef \*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussein\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir

Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologie biologique  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie ***Directeur Hôp.des Spécialités***

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hadj Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna \*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MESSAOUDI Nezha \*  
 Pr. MSSROURI Rahal  
 Pr. NASSAR Ittimade  
 Pr. OUKERRAJ Latifa  
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*

Anesthésie Réanimation  
 Anatomie  
 Biochimie-chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie orthopédique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Hématologie biologique  
 Chirurgie Générale  
 Radiologie  
 Cardiologie  
 Pneumo-phtisiologie

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
 Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
 Pr. BELAGUID Abdelaziz  
 Pr. CHADLI Mariama\*  
 Pr. CHEMSI Mohamed\*  
 Pr. DAMI Abdellah\*  
 Pr. DARBI Abdellatif\*  
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
 Pr. EL HAFIDI Naima  
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
 Pr. EL MAZOUZ Samir  
 Pr. EL SAYEGH Hachem  
 Pr. ERRABIH Ikram  
 Pr. LAMALMI Najat  
 Pr. MOSADIK Ahlam  
 Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
 Pr. NAZIH Mouna\*  
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation  
 Médecine interne  
 Physiologie  
 Microbiologie  
 Médecine aéronautique  
 Biochimie chimie  
 Radiologie  
 Chirurgie pédiatrique  
 Pédiatrie  
 Radiologie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Urologie  
 Gastro entérologie  
 Anatomie pathologique  
 Anesthésie Réanimation  
 Chirurgie générale  
 Hématologie biologique  
 Anatomie pathologique

### **Decembre 2010**

Pr.ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

## Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

*\*Enseignants Militaires*

## Février 2013

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLOUFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERRGUIG Laila  
Pr. FIKRI Meryim

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie biologique  
Informatique Pharmaceutique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie  
Radiologie

Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*

#### **MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir

#### **MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah  
Pr. BENCHAKROUN Mohammed \*  
Pr. BOUCHIKH Mohammed  
Pr. EL KABBAJ Driss \*  
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira \*  
Pr. HARDIZI Houyam  
Pr. HASSANI Amale \*  
Pr. HERRAK Laila  
Pr. JANANE Abdellah \*  
Pr. JEAIDI Anass \*

Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique  
Traumatologie- Orthopédie  
Chirurgie Thoracique  
Néphrologie  
Biochimie-Chimie  
Histologie- Embryologie-Cytogénétique  
Pédiatrie  
Pneumologie  
Urologie  
Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad\*  
Pr. LEMNOUER Abdelhay\*  
Pr. MAKRAM Sanaa \*  
Pr. OULAHYANE Rachid\*  
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar  
Pr. SABRY Mohamed\*  
Pr. SEKKACH Youssef\*  
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique  
Microbiologie  
Pharmacologie  
Chirurgie Pédiatrique  
CCV  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Généologie-Obstétrique

#### **AVRIL 2014**

Pr. ZALAGH Mohammed

ORL

#### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*  
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila  
Pr. BEKKALI Hicham \*  
Pr. BENAZZOU Salma  
Pr. BOUABDELLAH Mounya  
Pr. BOUCHRIK Mourad\*  
Pr. DERRAJI Soufiane\*  
Pr. DOBLALI Taoufik\*  
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali  
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*  
Pr. EL MARJANY Mohammed\*  
Pr. FEJJAL Nawfal  
Pr. JAHIDI Mohamed\*  
Pr. LAKHAL Zouhair\*  
Pr. OUDGHIRI Nezha  
Pr. RAMI Mohamed  
Pr. SABIR Maria  
Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

Pédiatrie  
Médecine Légale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Maxillo-Faciale  
Biochimie-Chimie  
Parasitologie  
Pharmacie Clinique  
Microbiologie  
Anatomie  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Chirurgie Réparatrice et Plastique  
O.R.L  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Psychiatrie  
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

#### **AOÛT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem  
Pr. TAHRI Latifa

Dermatologie  
Rhumatologie

#### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Noureddine\*  
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
O.R.L  
O.R.L

## **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

\* *Enseignants Militaires*

## **2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS / PRs. HABILITES**

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI Katim	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 10/10/2018  
Khaled Abdellah  
Chef du Service des Ressources Humaines



***DEDICACES***

***Je dédie cette thèse...***

***A Allah***

*Tout puissant Qui m'a inspiré*

*Qui m'a guidé dans le bon chemin*

*Je vous dois ce que je suis devenue*

*Louanges et remerciements*

*Pour votre clémence et miséricorde*

**A MA TRES CHERE MERE :**

***EL ASRI Fatima***

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime.*

*Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

***A MON TRÈS CHER PÈRE :***

***BENAMER Mohamed***

*Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient  
exprimer ma gratitude et ma reconnaissance.*

*Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la  
confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le  
soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.*

*Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain  
et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté*

*et ne jamais te décevoir.*

*que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de  
l'esprit et te protège de tout mal.*

### ***A mon petit fils Rayane***

*Avant même que mes yeux ne te voient mon cher, mon amour et mon affection pour toi n'ont pas cessé de s'accroître de jour en jour.*

*Ton sourire illumine ma vie et la rend plus joyeuse et pleine de sens.*

*Tu as partagé avec moi cette aventure dès ta naissance et tu continues à la vivre avec moi chaque instant.*

*A toi mon chér je dédie ce modeste travail en implorant DIEU le tout puissant de te garder pour ta maman qui t'adore.*

*Je t'aime mon Ange.*

### ***A mon grand frère Said***

*Ton aide, ta générosité, ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance.*

*Qu'il me soit permis aujourd'hui de t'assurer mon profond amour et ma grande reconnaissance.*

*J'implore Dieu qu'il t'apporte bonheur, et t'aide à réaliser tous tes vœux.*

*A toi je dédie ce travail*

***A mon très cher frère Khalid***

*Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi mon cher frère.*

*Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.*

*Pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton élan chaleureux, Je te dédie ce travail.*

*Puisse Dieu le tout puissant exhausser tous tes vœux.*

***A mon très cher frère Yassine***

*Mon cher petit frère présent dans tous mes moments d'examens par son soutien moral et ses belles surprises sucrées.*

*Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.*

*Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

***A ma grande famille :***

*Mon cher grand père maternel*

*Ma chère grand-mère maternelle et grand-mère paternelle*

*Mes tantes, mes oncles ainsi que mes cousins et cousines.*

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection*

## ***A TOUS MES AMIS***

*Qui font partie de ces personnes rares par leur gentillesse, leur tendresse et leurs grands cœurs.*

*Qu'elles trouvent ici, le témoignage de tout mon amour et toute ma reconnaissance pour leur inlassable soutien.*

*Je vous souhaite une vie pleine de réussite, de santé et de bonheur.*

***A tous ceux ou celles qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.***

***A Tous Mes enseignants tout au long de mes études.***

***A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.***

***À tous ceux qui ont choisi cette pénible tâche de soulager les gens et diminuer leurs souffrances.***

***A tous mes enseignants de primaire collège et lycée :***

***En témoignage de mon respect et de ma reconnaissance***

***A toute personne qui a contribué de près ou de loin pour la réalisation de ce travail***

***A tous ceux à qui je pense et que j'ai omis de citer.***



***REMERCIEMENTS***

***A Notre maître et président de thèse***

***Monsieur Ahmed GAOUZI***

***Professeur de Pédiatrie***

*Qui nous a fait l'honneur de présider ce jury.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre  
profonde admiration pour nous avoir permis de réaliser ce travail.*

*Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde  
gratitude.*

***A Notre maître et rapporteur de thèse***

***Monsieur Yassine SEKHSOKH***

***Professeur de Microbiologie***

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à  
chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations  
professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent  
toute admiration.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude  
tout en vous témoignant notre respect.*

***A Notre maître et juge de thèse***

***Madame TELLAL Saida***

***Professeur de Biochimie***

*Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de  
siéger parmi notre jury de thèse.*

*Veillez accepter ce travail maître, en gage de notre grand respect et notre  
profonde reconnaissance.*

***A Notre Maître et juge de thèse***

***Madame ELHAMZAOUI Sakina***

***Professeur de Microbiologie***

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi  
notre jury de thèse. Veuillez trouvez ici l'expression de notre grand respect  
et nos vifs remerciements.*



***LISTE  
DES ABREVIATIONS***

## Abréviations

<b>(k)Da</b>	: (kilo) Dalton
<b>AMI</b>	: Amikacine
<b>AMOX</b>	: Amoxicilline
<b>AMP</b>	: Ampicilline
<b>ATCC</b>	: American Type Culture Collection
<b>AUG</b>	: Amoxicilline-acide clavulanique
<b>AXO</b>	: Ceftriaxone
<b>BAP</b>	: Blood agar plate (Gélose au sang)
<b>BCYE</b>	: Buffered charcoal yeast extract (Extrait de levure de charbon tamponné)
<b>BIBI</b>	: BioInformatic Bacterial Identification (Identification bactérienne bioinformatique)
<b>BPCO</b>	: Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
<b>CIP</b>	: Ciprofloxacine
<b>CLA</b>	: Clarithromycine
<b>CLSI</b>	: Clinical and Laboratory Standard Institute
<b>CMI</b>	: Concentration Minimale Inhibitrice
<b>DAP</b>	: Daptomycine
<b>DDH</b>	: DNA-DNA hybridation (hybridation ADN-ADN)
<b>DDST</b>	: Double-Disk Synergy Test
<b>ERY</b>	: Erythromycine
<b>E-test</b>	: Epsilometre test
<b>ETP</b>	: Ertapénème

<b>FEP</b>	: Céfépime
<b>FOT</b>	: Céfotaxime
<b>GEN</b>	: Gentamicine
<b>gyrB</b>	: Gyrase B subunit (Sous-unité B de la gyrase)
<b>hsp65</b>	: 65 kDa stress-heat shock protein (protéine de résistance aux chocs thermiques)
<b>I</b>	: Intermédiaire
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>IMI</b>	: Imipénème
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LBA</b>	: Liquide Broncho-Alvéolaire
<b>LCR</b>	: Liquide Céphalo-Rachidien
<b>LEVO</b>	: Lévofoxacine
<b>LZD</b>	: Linézolide
<b>MERO</b>	: Méropénème
<b>MIN</b>	: Minocycline
<b>MLSA</b>	: Multi locus sequencing analysis (analyse de séquences multi-locus)
<b>MXF</b>	: Moxifloxacine
<b>OFN</b>	: Observatoire Français des Nocardioses
<b>Pb</b>	: Pairs de base
<b>PK/PD</b>	: Pharmacocinétique /Pharmacodynamique
<b>R</b>	: Résistant
<b>RAPD</b>	: Randomly amplified polymorphic DNA analysis] [RAPD)
<b>rpoB</b>	: RNA-polymerase (ARN polymerase)

<b>S</b>	: Sensible
<b>SAB</b>	: Sabouraud dextrose agar (Gélose de Sabouraud)
<b>SFM</b>	: Société Française de Microbiologie
<b>SIDA</b>	: Syndrome d'Immunodéficience acquise
<b>SNC</b>	: Système Nerveux Central
<b>SOD</b>	: Superoxyde dismutase
<b>SXT</b>	: Sulfaméthoxazole-triméthoprim
<b>TDM</b>	: $\alpha,\alpha$ -Trehalose 6,6'-Dimycolate
<b>TGC</b>	: Tigécycline
<b>TMP</b>	: Triméthoprim
<b>TOB</b>	: Tobramycine
<b>VAN</b>	: Vancomycine
<b>VIH</b>	: Virus d'Immunodéficience Humaine



***LISTE  
DES ILLUSTRATIONS***

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Relations phylogénétiques des genres les plus étroitement liés à <i>Nocardia</i> .....	8
<b>Figure 2:</b> Coloration partielle rapide à l'acide et coloration de Gram d'une <i>Nocardia sp</i> , isolée à partir d'un lavage bronchique .....	12
<b>Figure 3:</b> Colonies isolées de <i>Nocardia spp</i> , de structure poudreuse sous un grossissement 4x stéréoscopique .....	14
<b>Figure 4:</b> Colonies de <i>Nocardia asteroides</i> , <i>Nocardia shimofusensis</i> et de <i>Nocardia nova</i> ....	14
<b>Figure 5:</b> Caractéristiques macroscopiques et microscopiques uniques de la souche type <i>N. asteroides</i> ATCC 19247T. ....	15
<b>Figure 6:</b> Structure chimique du peptidoglycane des <i>Nocardia</i> .....	16
<b>Figure 7:</b> Structure chimique des ménaquinones .....	17
<b>Figure 8:</b> Images de microscopie électronique à balayage montrant l'interaction entre une cellule de <i>Nocardia</i> et une cellule astrocytaire en culture .....	30
<b>Figure 9:</b> Aspect clinique initial du mycétome .....	40
<b>Figure 10:</b> Traitement probabiliste des nocardioses avant l'obtention d'une identification d'espèce ou d'un antibiogramme. ....	59
<b>Figure 11:</b> Exemple d'un suivi clinico-radiologique d'une nocardiose.....	61

## Liste des tableaux

<b>Tableau I:</b> Caractéristiques du genre <i>Mycobacterium</i> et des genres apparentés .....	19
<b>Tableau II:</b> Incidences extrapolées des nocardioses dans le monde .....	24
<b>Tableau III:</b> Profils de sensibilité aux principaux antibiotiques des principales espèces de <i>Nocardia spp.</i> .....	57
<b>Tableau IV:</b> Posologies et principales caractéristiques des antibiotiques utilisés contre <i>Nocardia</i> .....	58
<b>Tableau V:</b> Durée totale du traitement antibiotique efficace en fonction du type de nocardiose .....	64



# ***SOMMAIRE***

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>I. HISTORIQUE</b> .....	5
<b>II. TAXONOMIE</b> .....	7
1. Classification des <i>Nocardia</i> .....	7
2. Taxonomie du complexe <i>Nocardia.asteroides</i> .....	9
3. Taxonomie des autres espèces de <i>Nocardia</i> .....	9
<b>III. EPIDEMIOLOGIE</b> .....	12
1. Agent pathogène .....	12
1.1. Morphologie .....	12
1.2. Caractères écologique .....	12
1.3. Caractères cultureux .....	13
1.4. Caractères biochimiques .....	16
1.5. Caractères génétiques .....	17
1.6. Facteurs de virulence .....	17
2. Modes de Transmission.....	19
3. Facteurs favorisants.....	20
4. Répartition géographique.....	22
<b>IV. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	26
1. <i>Nocardia cyriacigeorgica</i> , une espèce à propriétés particulières. ....	27
2. Exemple de <i>Nocardia cyriacigeorgica</i> <i>GUH-2</i> .....	29
3. Virulence de <i>Nocardia cyriacigeorgica</i> <i>GUH-2</i> .....	29
4. <i>Nocardia</i> et maladie de Parkinson .....	31

<b>V. ETUDE CLINIQUE</b> .....	35
1. Nocardiose pulmonaire .....	35
2. Nocardiose cérébrale .....	37
3. Nocardiose cutanée, sous-cutanée et lymphocutanée .....	38
4. Nocardiose extrapulmonaire .....	41
<b>VI. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE</b> .....	43
1. Prélèvements .....	43
2. Examen direct .....	44
3. Caractères cultureux .....	44
4. Identification .....	45
4.1. Identification chimiotaxonomique .....	46
4.2. Identification phénotypique .....	46
4.3. Identification moléculaire .....	46
4.3.1. Séquençage d'ADN .....	47
4.3.2. Séquençage de l'ARNr 16S .....	47
4.3.3. Séquençage du gène hsp65 .....	48
4.4. Identification bactérienne bioinformatique .....	49
5. Histopathologie .....	50
6. Diagnostic immunologique .....	50
<b>VII. Traitement</b> .....	53
1 Antibiotiques .....	53
1.1. Sulfamides .....	54
1.2. Bêta-lactamines .....	54

1.2.1. Pénicillines.....	54
1.2.2. Céphalosporines de 3 <sup>e</sup> génération.....	54
1.2.3. Carbapénèmes.....	55
1.3. Aminosides.....	55
1.4. Quinolones.....	56
1.5. Oxazolidinone.....	56
1.6. Tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, kétolides et lincosamides.....	56
2 Arguments pour une mono- ou une multithérapie en traitement probabiliste.....	59
3 Traitement d'entretien.....	62
<b>VIII. PREVENTION.....</b>	<b>66</b>
1. Prophylaxie.....	66
2. Mesures associées et surveillance.....	66
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>69</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>71</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>75</b>



Les nocardioses sont des infections causées par *Nocardia spp*, Plus de 100 espèces ont été identifiées, dont la moitié environ ont été décrites comme pathogènes chez l'homme [1, 2].

Ces infections sont rares avec des incidences comprises entre 0,45 et 0,87 cas pour 100 000 habitants/an [3, 4]. En France, en extrapolant ces données épidémiologiques, le nombre de cas annuels est estimé entre 200 et 300, bien que ce chiffre soit probablement sous-estimé du fait des difficultés diagnostiques rencontrées. Les présentations cliniques des nocardioses sont très diverses. Il n'existe pas de classification internationale mais on distingue les formes invasives des formes cutanées primitives, d'évolution subaiguë ou chronique et qui représentent 10 à 20% des cas de nocardiose [3]. Il peut s'agir d'un abcès, d'une dermohypodermite, d'un nodule sans ou avec dissémination lymphatique (lésions sporotrichoïdes), d'une tuméfaction ou d'un mycétome [5, 6]. Les formes invasives (80 à 90% des cas), secondaires à l'inhalation de *Nocardia*, se rencontrent essentiellement chez des patients immunodéprimés [1]. Dans ce cas, tous les organes peuvent être atteints, y compris la peau par dissémination hématogène. L'infection pulmonaire correspond à un infiltrat alvéolaire ou interstitiel, une pneumopathie nodulaire par fois excavée [3, 7, 8]. Des signes généraux sont souvent présents et l'évolution est généralement subaiguë. Dans 1/3 des cas, le foyer pulmonaire est source de dissémination. L'atteinte du système nerveux central (SNC), à type d'abcès unique ou multiples, est la plus fréquente. L'examen neurologique peut être normal, ce qui justifie la réalisation systématique d'une imagerie cérébrale, idéalement par imagerie par résonance magnétique (IRM), en cas de suspicion de nocardiose. Une nocardiose disséminée se définit par l'atteinte d'au moins deux organes non contigus.

Le diagnostic de nocardiose est difficile car aucun signe clinique, biologique ou radiologique n'est spécifique. Néanmoins, l'existence d'un facteur favorisant est un élément fort pour suspecter ces formes invasives considérées comme des infections opportunistes. Il peut s'agir d'une maladie pulmonaire (Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), mucoviscidose, dilatation de bronches) ou d'une altération de l'immunité cellulaire (transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH [CD4 < 100/mm<sup>3</sup>], corticothérapie, traitement immunomodulateur) ou encore d'un déficit

immunitaire primitif comme la granulomatose septique chronique et le déficit en IL12R [1, 3, 9]. L'isolement de *Nocardia* dans un prélèvement clinique est nécessaire afin d'affirmer le diagnostic positif. La colonisation est exceptionnelle et n'a été décrite que pour des prélèvements pulmonaires chez des patients atteints de pathologies broncho-pulmonaires chroniques [1]. Les prélèvements (hémocultures, biopsies cutanées, prélèvements respiratoires, voire biopsie d'un abcès cérébral) sont orientés par les sites atteints. Le laboratoire doit être prévenu en cas de suspicion de nocardiose afin de mettre en œuvre les méthodes diagnostiques nécessaires incluant la mise en culture prolongée des échantillons [10]. Le laboratoire a aussi un rôle dans l'identification moléculaire de l'espèce de *Nocardia* en cause qui est désormais une aide précieuse pour le choix du traitement [1].

Même si des progrès ont été réalisés, la mortalité des formes invasives est comprise entre 20 et 30 %, voire 50 % en cas d'atteinte cérébrale [1]. Peu de données sont disponibles, notamment pas d'étude prospective ni comparative, concernant le traitement de cette infection pourtant grave. L'objectif de ce travail est de décrire la maladie, ses agents pathogènes et la place grandissante d'une pathologie dont l'épidémiologie évolue, simultanément aux progrès des techniques d'identification par exploration de la présentation clinique de diverses infections à *Nocardia* d'après le gène d'ARN ribosomique 16S de l'isolat, ainsi que les facteurs de risque et les profils de susceptibilité aux antimicrobiens et d'apporter des éléments de réponse à des problématiques cliniques concernant le traitement des nocardioses à partir de données in vitro, in vivo, des séries de cas et des avis d'experts.



## I. Historique

- **En 1888**, Edmond Nocard a isolé pour la première fois les bactéries du genre *Nocardia* à partir du farcin du bœuf comme affection qui peut atteindre l'Homme [11] et provoquer des infections généralisées chez l'immunodéprimé [12].

- Une année plus tard, Trevisan a créé le genre *Nocardia farcinica* devient l'espèce type représentative de l'ensemble du genre.

- **En 1890**, Eppinger a isolé un microorganisme similaire d'une infection disséminée mortelle chez l'homme.

- **En 1994**, Beaman and Beaman l'a nommé par *Nocardia asteroides* [13]. Ce germe a été aussi appelé Proactinomyces, Astéroïdes, Streptotrix eppingeri ou astéroïdes et Discomyces.

- **En 1935** cette actinomycose est connue aux Etats Unis (première description de Gray en 1935 de mammites sur les vaches laitières), en Nouvelle-Zélande, en Australie, au Pérou et en Algérie.

- **En 1983** Argenté et M. Le Menec décrivaient les premiers cas dans les Côtes-du-Nord, apparus au printemps 1981 sous forme de mammites chez la vache.

Ce travail a été fait aussi en collaboration avec M. Le Menec et c'est à la suite de leurs premiers cas sur le terrain que cette enquête a été menée en France. L'utilisation de thérapeutiques intra-mammaires semblait pour ces auteurs, être un facteur favorisant prépondérant.

Il semble que l'apparition de l'affection dans un troupeau soit due à des facteurs beaucoup plus complexes et non totalement élucidés.



## II. Taxonomie

### 1. Classification des *Nocardia*

Les *Nocardia* appartiennent à un phylum de bactéries filamenteuses proches morphologiquement des champignons, ce sont les actinobactéries. Les filaments se présentent généralement sous forme de mycélium vrai rudimentaire ou ramifié et septé. La phylogénie moléculaire [14], l'absence de membrane nucléaire, la présence d'un peptidoglycane, l'absence de chitine ou de cellulose et la sensibilité à certains antibiotiques antibactériens permettent de les classer dans le règne des *Bacteria*. Les actinobactéries jouent un rôle important dans la décomposition de la matière organique. La plupart des espèces sont saprophytes ou commensales.

Les *Nocardia* sont classiquement rapprochés d'autres genres d'Actinobactéries dits nocardioformes (*Rhodococcus*, *Faenia*, *PseudoNocardia*, *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora*, *Actinopolyspora*, *Amycolata*, *Amycolatopsis*, *Oerskovia*, *Promicromonospora*, *Nocardioides*, *Intrasporangium*) en raison de leurs caractéristiques morphologiques (mycélium primaire, aérien et fugace, se fragmentant en éléments bacillaires et coccoïdes). À l'exception de *Rhodococcus*, ces genres ne sont proches du genre *Nocardia*, ni d'un point de vue phylogénétique, ni d'un point de vue biochimique.

Le genre *Nocardia* appartient au sous-ordre des Corynebacterineae qui comprend diverses autres familles et genres qui se caractérisent par une paroi cellulaire similaire (Figure 1). La présence ou l'absence d'acides mycoliques et le type de paroi cellulaire (déterminé par les sucres présents dans les couches du peptidoglycane et la forme stéréoisomérique de l'acide diaminopimélique [DAP]) sont deux caractéristiques importantes sur le plan phylogénétique. Ainsi, les genres du sous-ordre des Corynebacterineae possèdent une paroi cellulaire de type IV (*meso*-DAP avec de l'arabinose et du galactose) et des acides mycoliques avec diverses longueurs de chaînes. Seul le genre *Nocardia* présente des hyphes aériens (qui donnent à la surface des colonies une apparence poudreuse) tout en étant semi acido-alcoolrésistant par la coloration de Kinyoun modifiée.

La taxonomie du genre *Nocardia* a connu une évolution rapide grâce à l'utilisation du séquençage des gènes pour l'identification des espèces. Ce qui a été précédemment nommé *Nocardia asteroides* s'est avéré être un groupe de bactéries avec un profil de sensibilité aux antibiotiques non-homogène [15], ce groupe a été nommé par la suite le complexe *N. asteroides* ; il est responsable de la majorité des nocardioses chez l'Homme. Le complexe *N. asteroides* a été plus tard scindé et réorganisé en diverses espèces en fonction du profil de sensibilité aux médicaments : *Nocardia abscessus*, le complexe *Nocardia brevicatena-paucivorans*, le complexe *Nocardia nova* (qui comprend *N. nova*, *N. veterana*, *N. africana*, *N. kruczakiae*, *N. elegans*), le complexe *Nocardia transvalensis* (qui comprend *N. blacklochiae*, *N. transvalensis*, *N. wallacei*), *Nocardia farcinica* et *Nocardia asteroides* [1]. *Nocardia cyriacigeorgica* a été différenciée de l'ancien complexe *N. asteroides* type VI, c'est un agent pathogène émergent de plus en plus identifié dans les nocardioses humaines [16, 17].

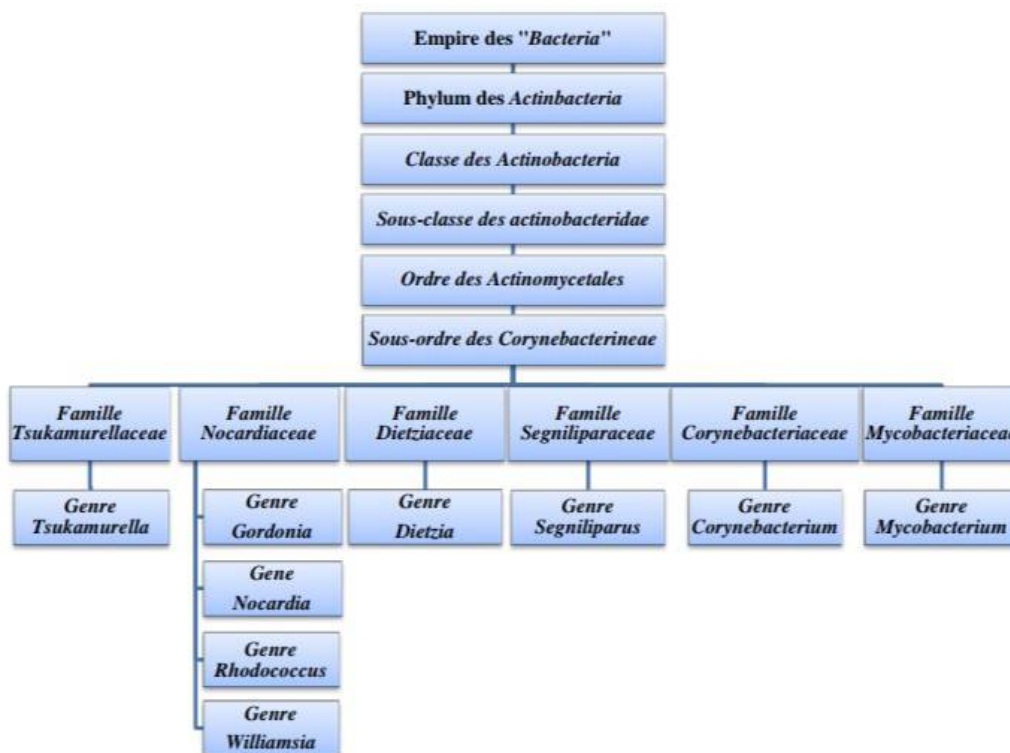


Figure 1: Relations phylogénétiques des genres les plus étroitement liés à *Nocardia* [18].

## **2. Taxonomie du complexe *Nocardia.asteroides***

Au sein du genre *Nocardia*, c'est principalement le complexe d'espèces *N. asteroides* qui a été des bactéries. Ce taxon regroupait les principales espèces pathogènes chez l'homme et l'animal : *N. asteroides* sensu stricto, *N. nova*, *N. farcinica* et d'autres espèces dont la définition a commencée en 1988 avec la publication de Wallace *et al*, et s'est poursuivie jusqu'à nos jours. Le complexe *N. asteroides* regroupe actuellement 15 espèces de *Nocardia* représentées par six profils de résistance aux antibiotiques.

Suite à une étude sur 78 isolats cliniques précédemment décrits comme appartenant au complexe *N. asteroides*, les différentes espèces de ce complexe ont été séparées en différents taxons [15]. Six espèces ou complexes d'espèces ont été décrits sur la base de leur profil de sensibilité aux antibiotiques (Tableau I). Lors de cette étude, Wallace *et al*, ont constaté que le profil de sensibilité aux antibiotiques de la souche type ATCC 19247 du complexe *N. asteroides*, ne correspondait à aucun des profils de sensibilité décrits. Les études sur d'autres isolats cliniques ont montré que la séquence nucléotidique de l'ARN 16S était spécifique à la souche type ATCC 19247 du complexe *N. asteroides*. Il semblerait donc que cette souche isolée du sol, soit un membre du complexe *N. asteroides*, mais qu'elle soit pour l'instant limitée à cet habitat [15].

## **3. Taxonomie des autres espèces de *Nocardia***

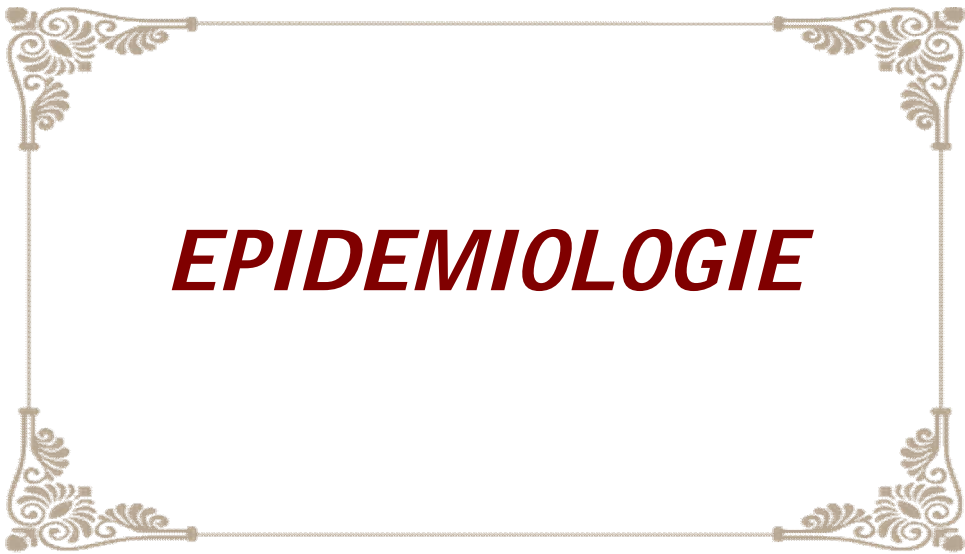
D'autres espèces pathogènes comme *N. brasiliensis* et *N. otitidiscaviarum* présentent une taxonomie plus homogène. L'analyse phylogénétique des séquences de gène de l'ARN 16S a permis de mieux affiner la taxonomie des Actinobactéries, surtout concernant les genres *Rhodococcus* et *Nocardia* qui peuvent présenter plus de 60 % de gènes en synténie . Certaines espèces, positionnées dans un premier temps à l'intérieur d'un genre ont été ensuite reclassées dans un autre genre suite à une analyse moléculaire , *N. amarae* est devenue *Gordonia amarae* [19], *N. restricta* et *Rhodococcus equi* se sont révélées être une seule et même espèce. Aujourd'hui, l'analyse des séquences génétiques de l'ARN 16S a montré ses limites dans la définition des espèces, puisque des espèces différentes ont présenté une identité de séquence de l'ARN 16S pouvant atteindre 99,8 % [20]. Pour répondre à cette observation, la taxonomie

des *Nocardia* tout comme celle d'autres procaryotes se fait également à l'aide de plusieurs séquences génétiques comme les gènes de la superoxyde dismutase (SOD) et de l'heat shock protein 65 (*hsp*).

Les SOD sont des métalloprotéines découvertes par McCord et Fridovich en 1969 [21]. Elles protègent les cellules contre les espèces super réactives de l'oxygène en catalysant la réaction de dismutation de l'ion superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène [21]. Les protéines de type HSP ont été décrites pour la première fois par Tissière *et al*, en 1974 [22] suite à l'observation de leur surexpression dans des cellules de drosophiles lors de l'exposition à un stress tel qu'un choc thermique [22]. Ce n'est que dans les années 1980 que leur rôle biologique en tant que chaperonnes intervenant dans la conformation et le trafic intracellulaire des protéines a été reconnu.

Puisque ces deux familles de protéines assurent un rôle important dans la cellule, elles sont codées par des gènes qui évoluent lentement. Les différences de séquences sont le reflet d'une divergence phylétique, d'où leur utilisation notamment pour la séparation des espèces bactériennes. Concernant les *Nocardia*, il semblerait que la comparaison de séquences des gènes *sod* soit plus discriminante que l'utilisation de celles de l'*hsp65*.

Récemment, la technique de Multi Locus Séquence Analysis (MLSA) a été utilisée pour séparer les espèces de *Nocardia*. Elle est basée sur le concaténât d'une partie des séquences des gènes *gyrB-rrs-secA1-hsp65-rpoB* [23]. La MLSA a confirmé les résultats de taxonomie obtenus avec les techniques présentées précédemment (phylogénie moléculaire et DNA-DNA hybridation (DDH)), avec une délimitation claire entre les différents taxons du complexe *N. asteroides* et les espèces bien définies telles que *N. otitidiscaviarum* et *N. brasiliensis*. La MLSA a même permis de décrire trois clusters de souches au sein de l'espèce *N. cyriacigeorgica* ce qui en ferait une technique de taxonomie plus discriminante.



***EPIDEMIOLOGIE***

### III. Epidémiologie

#### 1. Agent pathogène

##### 1.1 Morphologie

Les *Nocardia* sont des micro-organismes à Gram positif ou à Gram variable. Lorsque le Gram est positif leur paroi épaisse et riche en peptidoglycane apparaît de couleur violette à l'examen microscopique (Figure 2). Sont filamenteuse : leurs filaments rudimentaires ou très ramifiés se fragmentent soit spontanément soit après une action mécanique pour donner des éléments bacillaires ou coccoïdes, immobiles.

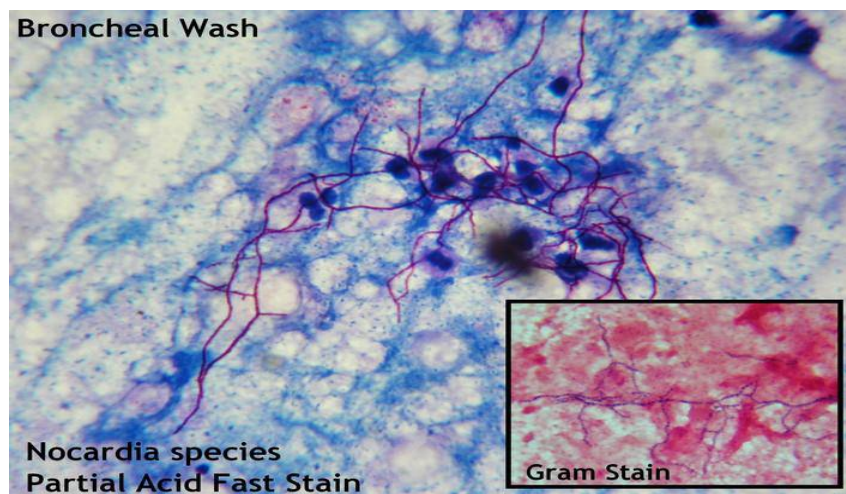


Figure 2: Coloration partielle rapide à l'acide et coloration de Gram d'une *Nocardia sp.*, isolée à partir d'un lavage bronchique [24].

##### 1.2 Caractères écologique

La grande majorité des *Nocardia* est omniprésente dans l'environnement, elles sont retrouvées dans le monde entier en tant qu'éléments saprophytes dans le sol, où elles participent aux processus de fertilisation, dans la poussière, la végétation, les matières fécales animales en décomposition, l'eau salée et l'eau douce [13, 25]. Rusin et al, avaient évalué en 1997 la pathogénicité des bactéries opportunistes, dont celles du genre *Nocardia*, retrouvées dans l'eau potable ; ils concluent que le risque que ces bactéries soient responsables de maladies est très faible pour une seule exposition [26]. Deux souches appartenant aux espèces

*N. transvalensis* et *N. otitidiscaviarum*, pathogènes pour les souris et potentiellement pathogènes pour l'homme, ont été isolées de l'eau du robinet en Egypte [27]. *Nocardia vaccinii* est une espèce pathogène spécifique des plantes. Les *Nocardia* peuvent également être isolées de la peau, de la région oropharyngée et du tractus digestif de l'homme et des animaux.

Les *Nocardia* sont également impliquées dans la dégradation des pesticides, de la gomme naturelle et du pétrole, ce dernier leur servant de substrat sélectif pour leur croissance [28], *Nocardia coubleae* a été isolée à partir de prélèvements sur un champ pétrolifère au Koweït [29] et *Nocardia hydroxycarbonoxydans* est capable de dégrader le diesel et le kérosène [30]. Certaines espèces se retrouvent plus fréquemment dans des régions géographiques où règne un climat spécifique. Par exemple, *Nocardia brasiliensis*, associée aux infections cutanées et aux mycétomes, est fréquemment isolée dans des régions tropicales ou subtropicales ainsi que dans le sud-est et sud-ouest des États-Unis d'Amérique [31]. Saubolle et al, avaient émis en 2003 l'hypothèse que la sécheresse, la poussière et des conditions venteuses facilitent la pulvérisation en aérosol et la dispersion des *Nocardia* ce qui augmente les contaminations par inhalation de cellules fragmentées, ceci expliquerait la fréquence des nocardioses dans zones où règne un climat chaud et aride [10].

### 1.3 Caractères cultureux

L'aspect des colonies sur milieux solides peut être différent selon les espèces ou même selon la souche. Cependant, les colonies sont fermes, friables, crénelées, opaques, à surface finement plissée ou cérébriforme et parfois recouverte d'un duvet blanchâtre (Figure 3) dû à la présence abondante d'hyphes aériens (sauf chez *Nocardia crassostreae* et *Nocardia seriola*), qui peuvent leur donner l'aspect de *Streptomyces* spp, voire l'aspect de certains champignons.

Certaines souches de *Nocardia* produisent un pigment de type caroténoïde, les colonies observées ont alors des couleurs qui varient du jaune au rouge en passant par l'orange et le rose (Figure 5). Certaines souches sont également capables de produire un pigment brun soluble dans l'eau généralement excrété et capable de colorer le milieu de culture.

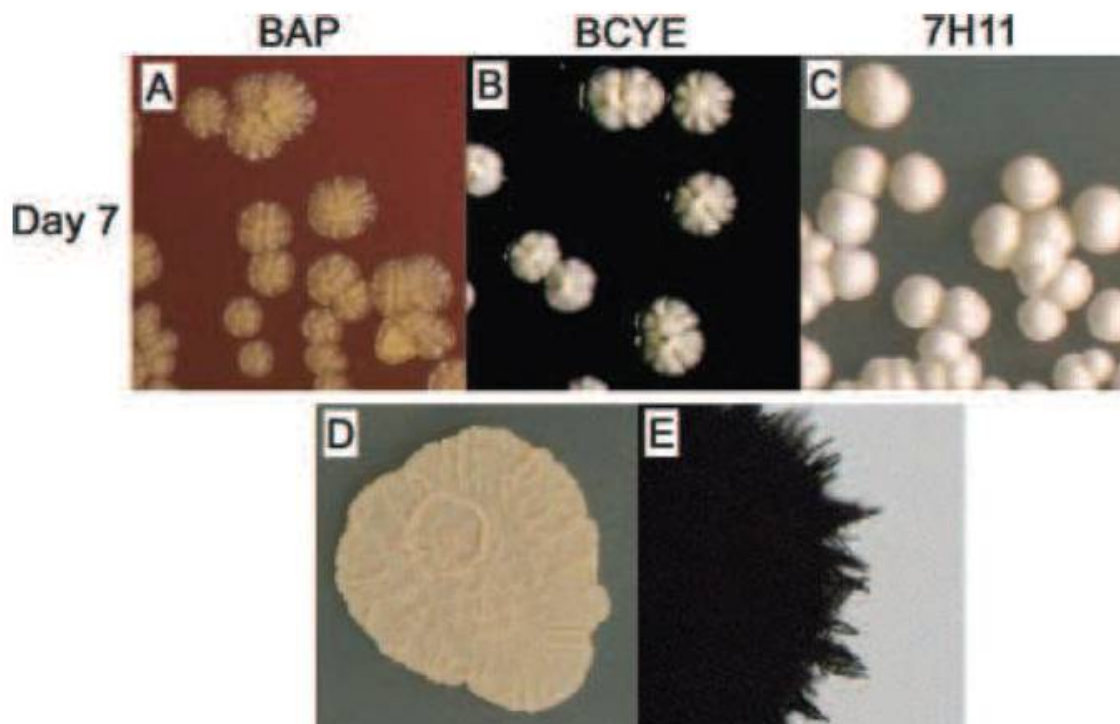
La présence et l'intensité de chacun de ces pigments dépend des conditions spécifiques de culture utilisées [1].



**Figure 3: Colonies isolées de *Nocardia spp.*, de structure poudreuse sous un grossissement 4x stéréoscopique [32].**



**Figure 4: Colonies de *Nocardia asteroides*, *Nocardia shimofusensis* et de *Nocardia nova* (de gauche à droite respectivement) [32].**



**Figure 5: Caractéristiques macroscopiques et microscopiques uniques de la souche type *N. asteroides* ATCC 19247T. La morphologie de la colonie varie en fonction du milieu de culture utilisé après 7 jours d'incubation à 37°C [16].**

- (A) Les colonies individuelles sont brillantes, de couleur miel, légèrement surélevée, et croissent avec une texture de surface érodée sur BAP.
- (B) Les colonies sont semblables, mais de couleur crème sur gélose BCYE.
- (C) Les colonies sont blanches et en forme de dôme, avec une surface veloutée sur agar 7H11.
- (D) Les méga-colonies après 4 jours d'incubation sur gélose SAB sont de couleur corail, plates, légèrement hérissées.
- (E) D'un point de vue microscopique, des hyphes aériens font saillie à partir de ces grandes colonies qui se regroupent pour former une pointe.

## 1.4 Caractères biochimiques

En effet, ce sont des microorganismes, aérobie strict, à catalase positive, à métabolisme oxydatif. Capables de croître en utilisant le citrate, le sorbitol, le rhamnose, l'acétamide et le mannitol. Sont également caractérisées par une paroi bactérienne avec un peptidoglycane composée : d'acide méso-diaminopimélique, d'arabinose, de galactose et d'acides mycoliques dont la longueur de la chaîne de carbone varie de C46 à C60 avec 0 à 4 doubles liaisons (chez *Mycobacterium*, la chaîne de carbone est plus grande : C60 à C90) (Figure 7 ) [13].

Les principaux phospholipides sont : le diphosphatidyl-glycérol, la phosphatidyléthanolamine, le phosphatidylinositol et les phosphatidylinositolmannosides. La phosphatidylcholine et les phospholipides glucosaminés sont absents.

Les *Nocardia* peuvent être distinguées des autres Actinobactéries par leurs profils en ménaquinones (vitamine K). En effet, les ménaquinones des *Nocardia* sont composés pour plus de 90 % d'entre eux par une ménaquinone hexahydrogénée avec huit unités d'isoprène dans lesquelles les deux extrémités sont cyclisées : le MK-8(H4) (Figure 8) [33].

Un autre critère permettant la différenciation de *Nocardia* des autres Actinobactéries est sa résistance au lysozyme, à l'exception de l'espèce *N. amarae* qui a été renommée *Gordonia amarae* [19].

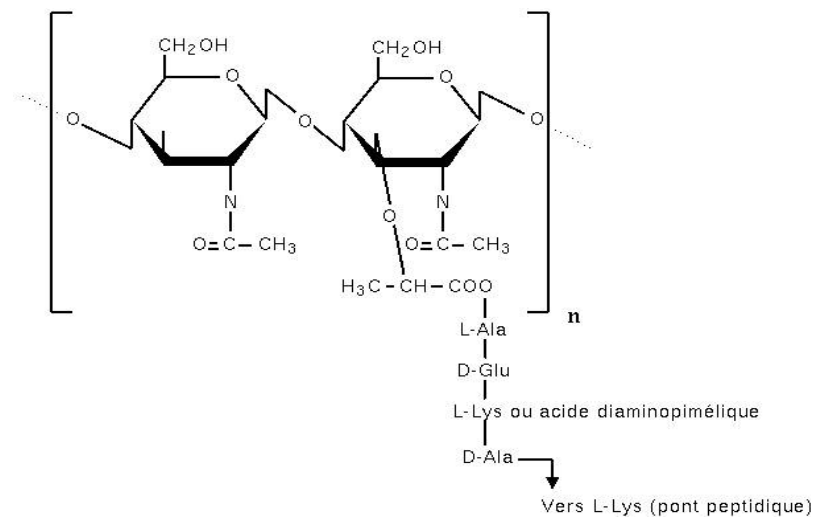
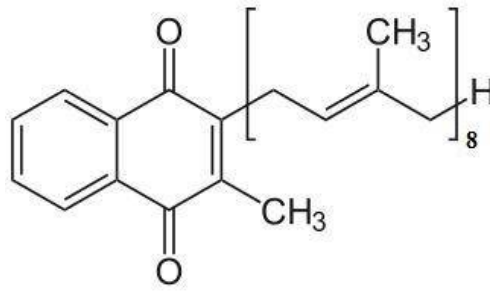


Figure 6: Structure chimique du peptidoglycane des *Nocardia* [34].



**Figure 7: Structure chimique des ménaquinones [35].**

## 1.5 Caractères génétiques

Aujourd'hui, ce sont principalement les techniques de biologie moléculaire qui font évoluer la taxonomie et permettent l'identification des *Nocardia* mais les techniques classiques restent encore utilisées en routine au laboratoire et apportent des données complémentaires souvent importantes.

## 1.6 Facteurs de virulence

De nombreux travaux ont été réalisés sur les mécanismes qui interviennent dans la pathogénie de *Nocardia* et ont décrit plusieurs modèles expérimentaux murins pour évaluer la virulence des souches de *Nocardia*. Ils ont, en particulier, démontré que les souches de *N. asteroides* différaient les unes des autres selon leur niveau de virulence et observé, au cours des différentes phases de croissance, plusieurs types de changements au niveau de la toxicité chez les cellules hôtes, de l'interaction hôte-parasite, tant in vivo qu'in vitro, et de la composition structurale et chimique de la paroi cellulaire [13]. En général, les souches d'origine clinique sont plus virulentes chez la souris que les souches d'origine environnementale. Un des aspects le plus important pour le développement de nouvelles stratégies de lutte contre les microorganismes est la connaissance des mécanismes de virulence. Les souches pathogènes de *Nocardia* sont considérées comme des germes intracellulaires facultatifs dont la pathogénie repose sur des mécanismes multiples et complexes, qui ne sont pas tous connus. Cependant, certains des facteurs contribuant à la pathogénie et la virulence de souches de *Nocardia* ont été décrits par B.L Beaman et L. Beaman (1994) [13]. Ils s'associent :

- L'inhibition de la fusion phagolysosomiale responsable de la survie intracellulaire et la croissance de *Nocardia* ;

- La neutralisation de l'acidification du phagosome ;

- La sécrétion de la superoxyde dismutase (SOD) ;

- La production d'hémolysines ;

- productrice de toxine HS-6 ;

- La phase logarithmique de croissance ;

- La complexité des glycolipides de la membrane externe (présence de  $\alpha,\alpha$ -Trehalose 6,6'-Dimycolate, le TDM) ;

- La présence d'acides mycoliques : Ces acides gras à longues chaîne carbonée alpha-ramifiés, bêta-hydroxylés, constituent le support moléculaire de l'acido-alcool-résistance. Liés au peptidoglycane par l'intermédiaire d'arabinogalactane, les acides mycoliques constituent une barrière hydrophobe tout autour de la cellule, ils fixent directement la fuschine et la retiennent au niveau du cytoplasme, assurant ainsi l'intensité et la réfringence de la coloration ; ils constituent une barrière physique prévenant l'action décolorante des acides et alcools. Les acides mycoliques représentent un critère taxonomique de choix car leur structure varie selon les genres bactériens ;

- Production de catalase aidant à la résistance aux activités oxydatives de cellules phagocytaires. D'autres mécanismes de pathogénicité importants, tels que la production de formes L, permettraient aux *Nocardia* de persister chez l'hôte sous forme cryptique.

- Acido-alcool-résistance : *Les Nocardia* ont la capacité de retenir les colorants même après avoir été exposées à des solutions de décoloration fortes, telles que les acides ou les alcools. Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour mettre en évidence ce phénomène soit en microscopie à lumière transmise (méthode à chaud de Ziehl-Neelsen, à froid de Kinyoun) ou en fluorescence.

- Contenu en guanine-cytosine (GC%) : Les valeurs en GC% des *Nocardia* sont comprises entre 64 et 72%. Les autres genres synthétisant des acides mycoliques présentent sensiblement les mêmes valeurs (Tableau I).

**Tableau I: Caractéristiques du genre *Mycobacterium* et des genres apparentés [36].**

	c <sup>1</sup>	Pyrolyse <sup>2</sup>	%GC
<i>Corynebacterium</i>	22-38	8-18	51-67
<i>Rhodococcus</i>	34-52	12-16	63-73
<i>Nocardia</i>	46-60	12-18	64-72
<i>Gordona</i>	48-66	16-18	63-73
<i>Tsukamurella</i>	64-78	20-22	63-73
<i>Mycobacterium</i>	60-90	22-26	61-71

<sup>1</sup> Nombre d'atomes de carbone des acides mycoliques.

<sup>2</sup> Nombre d'atomes de carbone des esters libérés par pyrolyse résultant de la coupure de la liaison  $\alpha$ - $\beta$  des acides mycoliques.

## 2. Modes de Transmission

La transmission par voie aérienne prédomine dans les cas de contamination par les *Nocardia*, elle s'effectue par l'inhalation d'air ou de poussière contaminés. La transmission cutanée survient à la suite d'une lésion traumatique de la peau. Une contamination par voie digestive peut survenir suite à un contact avec des aliments ou objets souillés [13, 37, 38]. Un cas particulier de nocardiose chez une patiente atteinte d'un cancer du côlon a été décrit. La patiente a présenté un abcès intestinal à *N. veterana* où l'intestin constitue le site primaire de l'infection, la porte d'entrée de la bactérie reste incertaine. Il a été supposé que suite à la dépression de l'immunité à médiation cellulaire associée au cancer du côlon, la bactérie initialement présente dans l'intestin a pu croître considérablement et provoquer l'abcès.

La transmission de l'animal à l'homme se manifeste le plus souvent par des nocardioses cutanées engendrées par des morsures ou griffures de chat ou de chiens porteurs sains [39, 40]. La contamination par une piqûre d'insecte telle que la tique *Ixodes ricinus*, est possible. Cette dernière est suspectée de transmettre une *Nocardia sp.*, qui la colonise et qui lui est pathogène. Il semblerait que les insectes favoriseraient la pulvérisation en aérosol et la dispersion de fragments de cellules de *Nocardia* dans l'environnement hospitalier contribuant ainsi à la transmission nosocomiale des nocardioses [41].

Des infections nosocomiales, y compris celles incluant une transmission de la nocardiose d'homme à homme ont été décrites [42, 43]; la majorité des cas ont été causés par l'ancien complexe *N. asteroides* type VI et seuls quatre infections nosocomiales ont été causées par *N. farcinica* [42-44]. Elles sont toutes survenues en période post-opératoire chez des patients souffrant de tumeurs malignes, des patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque et des patients ayant subi une pose de prothèse. La source de l'infection n'a été identifiée que dans un seul cas [42]. Trois infections nosocomiales chez des patients n'ayant subi aucune opération chirurgicale mais recevant des glucocorticoïdes ou autres agents immunosuppresseurs ont été rapportées après confirmation par une analyse de l'acide désoxyribonucléique (l'ADN) polymorphe aléatoirement amplifié (randomly amplified polymorphic DNA analysis [RAPD]) [45]. Dans tous les cas, différents modes de contamination sont évoqués : transmission aéroportée à partir de malades contaminés, pollution de l'atmosphère par des poussières, infection par le personnel soignant. Le typage moléculaire identifiant les souches des malades permet de confirmer l'épidémie nosocomiale, d'en définir la source et ainsi contrôler la propagation de l'épidémie.

### **3. Facteurs favorisants**

La nocardiose est une infection opportuniste qui touche particulièrement les patients soumis à une immunosuppression primaire ou secondaire [46].

Elle peut toucher toutes les tranches d'âge mais on note une fréquence plus importante pour l'adulte dans la seconde partie de sa vie puisque 75 % des patients ont plus de 50 ans.

La nocardiose apparaît presque aussi souvent chez l'homme que chez la femme. Les facteurs ethniques ne semblent pas exercer d'influence [47].

Il faut noter qu'aucun facteur de prédisposition apparent n'est déclaré chez près du tiers des patients atteints de nocardiose [46].

Parmi les facteurs favorisants :

- Déficit de l'immunité cellulaire
  - Corticothérapie : la corticothérapie au long cours apparaît comme le principal facteur de prédisposition, en France, elle est retrouvée chez près du tiers des patients.

- VIH: Les patients atteints du Syndrome d'Immunodéficience Acquis (SIDA) présentent une immunosuppression sévère. Néanmoins, la difficulté de diagnostic de la nocardiose pourrait être responsable d'une sous-estimation de la fréquence des nocardioses chez les patients atteints du SIDA, comme dans l'ensemble de la population.

- Transplantation : On retrouve les patients transplantés de (12,2 %)

- Hémopathie/cancer : Atteints d'hémopathies de (10,4 %).

Viennent ensuite les sujets atteints de néoplasies, notamment celles affectant l'arbre trachéobronchique (cancers oto-rhino-laryngologiques et pulmonaires), qui touchent un peu plus de 7% de patients

- pathologie broncho-pulmonaire : et ceux souffrant de dilatations des bronches de (5,3%).
  - BPCO : (Broncho-pneumopathie chronique obstructive)
  - FIBROSE PULMONAIRE

## 4. Répartition géographique

La prévalence géographique de chaque espèce de *Nocardia* peut énormément varier à travers le monde, et comme nous l'avons évoqué, certaines espèces sont plus fréquentes dans des régions géographiques où règne un climat spécifique. Une étude épidémiologique est nécessaire pour établir la distribution des espèces responsables de nocardioses dans chaque région du globe.

Peu d'auteurs ont mesuré l'incidence dans la population des nocardioses. En 1976, Beaman et al, [48] ont estimé que 500 à 1000 nocardioses auraient été diagnostiqués aux États-Unis chaque année mais l'incidence réelle était probablement plus élevée, du fait d'un « index de suspicion » bas (techniques de diagnostic grossières, confusion avec d'autres affections, pathologies intercurrentes masquant parfois le diagnostic). Lederman et al, [49] ont conclu en 2004, près de 30 ans plus tard, que l'incidence de nocardiose a probablement augmenté au cours des dernières décennies, de manière parallèle avec les progrès en oncologie, en rhumatologie et en médecine de transplantation.

Dans le Queensland en Australie, il a été rapporté une incidence de 0.4 pour 100 000 habitants entre 1983 et 1988 [50, 51]. Au Japon, 303 cas de nocardioses ont été diagnostiqués entre 1992 et 2001 [52]. Une étude conduite dans un hôpital général de Madrid en Espagne révèle que l'incidence des nocardioses passe de 0.39 cas (1995 et 1998) à 0.55 cas (2003-2006) pour 100 000 habitants [3]. Dans la province de Québec au Canada 575 cas de nocardioses ont été diagnostiqués entre 1988 et 2008 et pour 100 000 habitants l'incidence annuelle a augmenté de 0.33 cas (1997-1998) à 0.87 cas (2007-2008) [53].

En France, près de 1000 souches ont été adressées à l'Observatoire français des nocardioses (l'OFN) pour suspicion de *Nocardia* et demandes d'identification entre 2000 et 2007. Plus des trois quarts (n = 880) appartenaient à l'ordre des *Actinomycetales*. Parmi celles-ci, 607 cas de nocardiose provenant de toutes les régions de France ainsi que des départements et territoires français d'Outre-Mer ont été identifiés [47]. L'augmentation apparente de l'incidence de la nocardiose peut être expliquée par l'augmentation du nombre de patients en situation d'immunodépression, une meilleure connaissance de la nocardiose et l'amélioration de techniques diagnostiques. Une tentative d'extrapolation du taux d'incidence

des nocardioses dans des populations à travers le monde a été effectuée en se basant sur les statistiques d'incidences des États-Unis, du Royaume-Uni, du Canada et de l'Australie. Le tableau II résume les incidences extrapolées dans divers pays. Ce calcul d'extrapolation est automatisé et ne tient pas compte des différences génétiques, environnementales et sociales qui peuvent avoir un impact sur l'incidence réelle de la maladie. L'extrapolation n'utilise que le nombre d'individus de chaque pays (statistique de 2004), par conséquent, l'incidence calculée ne donne qu'une indication générale et peut être très imprécise, en particulier pour les pays en voie de développement où l'épidémiologie de la nocardiose paraît très différente, notamment dans certains pays d'Amérique du Sud où elle constitue, spécifiquement dans ses formes cutanées et sous-cutanées, un véritable problème de santé publique aboutissant, dans un certain nombre de cas non traités, à des amputations des membres touchés [54, 55].

En France, l'OFN à lui seul comptabilise chaque année un nombre de cas de nocardioses beaucoup plus important que l'incidence extrapolée présente dans le Tableau III. De plus, l'observatoire ne dénombre pas tous les cas incidents dans le pays et certains laboratoires ne communiquent pas le nombre de nocardioses qu'ils ont diagnostiqué. Cela montre que les incidences calculées sont largement en dessous des incidences réelles qui sont en constante augmentation.

**Tableau II: Incidences extrapolées des nocardioses dans le monde [56].**

Pays	Incidence extrapolée	Population estimée Utilisée	Pays	Incidence extrapolée	Population estimée utilisée	Pays	Incidence extrapolée	Population estimée utilisée
<b>Nocardiose en Amérique</b>			<b>Nocardiose en Europe (suite)</b>			<b>Nocardiose au Moyen-Orient</b>		
Brésil	338	184 101 109 <sup>2</sup>	Serbie-Monténégro	19	10 825 900 <sup>2</sup>	Arabie Saoudite	47	25 795 938 <sup>2</sup>
Canada	59	325 078 74 <sup>2</sup>	uède	16	8 986 400 <sup>2</sup>	Irak	46	25 374 691 <sup>2</sup>
Chili	29	15 823 957 <sup>2</sup>	Suisse	13	7 450 867 <sup>2</sup>	Iran	124	67 503 205 <sup>2</sup>
Colombie	77	42 310 775 <sup>2</sup>	Turquie	126	68 893 918 <sup>2</sup>	Israël	11	6 199 008 <sup>2</sup>
Etats-unis	539	293 655 405 <sup>1</sup>	Ukraine	87	47 732 079 <sup>2</sup>	Jordanie	10	5 611 202 <sup>2</sup>
Guatemala	26	14 280 596 <sup>2</sup>	<b>Nocardiose en Océanie</b>			Liban	6	3 777 218 <sup>2</sup>
Mexique	192	104 959 594 <sup>2</sup>	Australie	36	19 913 144 <sup>2</sup>	Syrie	33	18 016 874 <sup>2</sup>
Pérou	50	27 544 305 <sup>2</sup>	Nouvelle-Zélande	7	3 993 817 <sup>2</sup>	Yémen	36	20 024 867 <sup>2</sup>
Venezuela	45	25 017 387 <sup>2</sup>	<b>Nocardiose en Asie</b>			<b>Nocardiose en Afrique</b>		
<b>Nocardiose en Europe</b>			Afghanistan	52	28 513 677 <sup>2</sup>	Afrique du Sud	81	44 448 470 <sup>2</sup>
Allemagne	151	82 424 609 <sup>2</sup>	Azerbaïdjan	14	7 868 385 <sup>2</sup>	Angola	20	10 978 552 <sup>2</sup>
Autriche	15	8 174 762 <sup>2</sup>	Bangladesh	259	141 340 476 <sup>2</sup>	Congo-Kinshasa	107	58 317 030 <sup>2</sup>
Belgique	19	10 348 276 <sup>2</sup>	Chine	2 387	1 298 847 624 <sup>2</sup>	Egypte	e 139	76 117 421 <sup>2</sup>
Biélorussie	18	10 310 520 <sup>2</sup>	Corée du Nord	41	22 697 553 <sup>2</sup>	Ethiopie	131	71 336 571 <sup>2</sup>
Bulgarie	13	7 517 973 <sup>2</sup>	Corée du Sud	88	48 233 760 <sup>2</sup>	Ghana	38	20 757 032 <sup>2</sup>
Danemark	9	5 413 392 <sup>2</sup>	Inde	1 957	1 065 070 607 <sup>2</sup>	Kenya	60	32 982 109 <sup>2</sup>
Espagne	74	40 280 780 <sup>2</sup>	Indonésie	438	238 452 952 <sup>2</sup>	Libye	10	5 631 585 <sup>2</sup>
Finlande	9	5 214 512 <sup>2</sup>	Japon	234	127 333 002 <sup>2</sup>	Niger	20	11 360 538 <sup>2</sup>
France	111	60 424 213 <sup>2</sup>	Kazakhstan	27	15 143 704 <sup>2</sup>	Nigeria	32	125 750 356 <sup>2</sup>
Grèce	19	10 647 529 <sup>2</sup>	Malaisie	43	23 522 482 <sup>2</sup>	Ouganda	48	26 390 258 <sup>2</sup>
Hongrie	18	10 032 375 <sup>2</sup>	Ouzbékistan	48	26 410 416 <sup>2</sup>	Rwanda	15	8 238 673 <sup>2</sup>
Italie	106	58 057 477 <sup>2</sup>	Pakistan	292	159 196 336 <sup>2</sup>	Sénégal	19	10 852 147 <sup>2</sup>
Pays-Bas	29	16 318 199 <sup>2</sup>	Philippines	158	86 241 697 <sup>2</sup>	Sierra Leone	10	5 883 889 <sup>2</sup>
Pologne	71	38 626 349 <sup>2</sup>	Sri Lanka	36	19 905 165 <sup>2</sup>	Somalie	15	8 304 601 <sup>2</sup>
Portugal	19	10 524 145 <sup>2</sup>	Tadjikistan	12	7 011 556 <sup>2</sup>	Soudan	71	39 148 162 <sup>2</sup>
Romanie	41	22 355 551 <sup>2</sup>	Taiwan	41	22 749 838 <sup>2</sup>	Tanzanie	66	36 070 799 <sup>2</sup>
Royaume-Uni	110	60 270 708 <sup>2</sup>	Thaïlande	119	64 865 523 <sup>2</sup>	Tchad	17	9 538 544 <sup>2</sup>
Russie	264	143 974 059 <sup>2</sup>	Vietnam	151	82 662 800 <sup>2</sup>	Zambie	20	11 025 690 <sup>2</sup>

1 : US Census Bureau, Population Estimates, 2004 2 : US Census Bureau, International Data Base, 2004



***PHYSIOPATHOLOGIE***

## IV. Physiopathologie

La nocardiose est une infection opportuniste qui touche particulièrement les patients soumis à une immunosuppression primaire ou secondaire [46]. Elle peut toucher toutes les tranches d'âge mais on note une fréquence plus importante pour l'adulte dans la seconde partie de sa vie puisque 75 % des patients ont plus de 50 ans. La nocardiose apparaît presque aussi souvent chez l'homme que chez la femme. Les facteurs ethniques ne semblent pas exercer d'influence [47]. Il faut noter qu'aucun facteur de prédisposition apparent n'est déclaré chez près du tiers des patients atteints de nocardiose [46].

Certains facteurs de virulence des *Nocardia* sont connus à l'heure actuelle mais beaucoup de données manquent encore afin de comprendre les mécanismes conduisant à l'installation de la maladie. Blaine Beaman (Davis, USA) a beaucoup étudié les mécanismes de virulence des souches de *Nocardia* par différentes approches et a publié plus de 100 articles sur ces travaux.

Les souches virulentes de *Nocardia* sont des pathogènes intracellulaires facultatifs qui peuvent coloniser une grande variété de cellules humaines et animales. Cette pathogénie repose sur des mécanismes complexes, multiples qui ne sont pas encore complètement élucidés. La virulence de *Nocardia* semble être associée à la phase de croissance de la bactérie ; en effet, des cellules en phase exponentielle de croissance sont plus virulentes dans les macrophages que des cellules en phase stationnaire [57]. Comme d'autres pathogènes intracellulaires, ces souches sont aussi capable de bloquer la fusion phagosome-lysosome, de neutraliser l'acidification des macrophages, de résister aux mécanismes de stress oxydatifs de la phagocytose, d'altérer les enzymes lysosomales dans le macrophage et, pour certaines d'entre-elles, d'envahir et de croître dans le cerveau d'animaux de laboratoire.

Les systèmes mis en place par les *Nocardia* et qui semblent être impliqués dans ces processus sont la sécrétion de la superoxyde dismutase (SOD) et une forte production de catalase aidant à la résistance au stress oxydatif. La complexité des glycolipides de la membrane externe (présence de  $\alpha,\alpha$ -Trehalose 6,6'-Dimycolate, le TDM) lui permettrait de résister au processus de lyse dans la tissu hôte.

La production d'hémolysines favoriserait son déplacement au sein des tissus [13].

D'autres études ont montré que quelques souches de *N. otitidiscaviarum* produisent la toxine HS-6. Cette toxine d'un poids moléculaire de 776 Da, est capable de provoquer des lésions du pancréas, du foie, de l'estomac, de l'intestin, du cœur, du thymus et des reins après injection de la toxine purifiée à une souris.

Des granulomes se forment sur le pancréas, le foie et les ganglions lymphatiques suite à l'injection intra-péritonéale de cette toxine.

In vivo, le rôle de cette toxine dans la virulence de la souche de *Nocardia* serait faible car l'injection d'une souche productrice de toxine HS-6 ne reproduit pas les lésions obtenues par l'injection seule de toxine [58].

L'ensemble de ces travaux a montré qu'il existait une variabilité de la virulence des souches au sein d'une même espèce.

D'autres mécanismes de pathogénie importants, tels que la production de formes L, permettraient aux *Nocardia* de persister chez l'hôte sous forme cryptique.

La forme L est définie par une absence ou une défaillance de la paroi cellulaire. Sous cette forme, les *Nocardia* perdent leur aspect filamenteux, elles ont l'apparence de sphéroplastes et peuvent se multiplier indéfiniment. Leur défaut de paroi cellulaire en fait des cellules moins immuno-réactives qui peuvent dès lors subsister dans l'hôte sans être éliminées par le système immunitaire inné [48]. La persistance de *Nocardia* sous cette forme pourrait lui permettre de resurgir plusieurs mois/années après la primo-infection. Elle pourrait également être responsable des formes chroniques de nocardiose [13].

### **1. *Nocardia cyriacigeorgica*, une espèce à propriétés particulières.**

En 2001, Yassin et al, ont décrit la nouvelle espèce *N. cyriacigeorgica*.

La souche IMMIB D-1627T est décrite suite à son isolement à partir de sécrétion bronchique chez un patient atteint de bronchite chronique [59].

Elle est caractérisée par des hyphes végétatives bien développées et irrégulières qui pénètrent dans la gélose, et des hyphes aériennes de couleur blanche.

Des hydrolysats de cellules entières montrent la présence d'acide méso-diaminopimélique, de galactose et d'arabinose reflétant une paroi cellulaire de chemotype IV.

Cette paroi est également composée d'acides mycoliques de 46 à 53 atomes de carbones.

Les principales différences de la souche IMMIB D-1627T avec *N. asteroides* ATCC 19247 résultent dans son l'incapacité de la première à utiliser le glucose comme seule source de carbone, et sa capacité à utiliser l'acétamide plutôt que la proline comme source de carbone et d'azote.

Après que plusieurs auteurs aient émis l'hypothèse que *N. asteroides* type VI et *N. cyriacigeorgica* formaient une seule et même espèce, Conville *et al*, en 2007 , ont confirmé cette hypothèse par la réalisation d'une DDH (DNA-DNA hybridation (hybridation ADN-ADN)) entre les souche type de *N. cyriacigeorgica* et de *N. asteroides* type VI [60].

Plus récemment, deux équipes de recherche décrivent *N. cyriacigeorgica* comme un pathogène agent émergent aux USA [16, 61]. Beaucoup de souches ont été décrites comme appartenant à l'espèce *N. asteroides* type VI, ces souches représentant la plus grande partie des isolats cliniques de l'étude de Wallace *et al*. en 1988.

Par conséquent, *N. cyriacigeorgica* n'est pas un agent pathogène humain émergent mais installé [62]. Cependant, *N. cyriacigeorgica* semble provoquer un nombre d'infections croissant ces dernières années probablement en raison de l'augmentation du nombre de patients présentant un déficit immunitaire sévère et chronique.

Dans l'environnement, cette espèce n'a été isolée que dans des sols contaminés par des hydrocarbures au Koweït [28], sur la côte ouest de la Sicile [63] et dans le désert de l'Arabie Saoudite [64]. Ce type d'habitat semble faciliter la prolifération de cette espèce. Il a été notamment admis que la capacité de dégrader les hydrocarbures serait une particularité de souches appartenant à cette espèce. Cependant, au vue de la proportion importante de cette espèce dans les isolats cliniques, des environnements plus ubiquistes doivent également contribuer à la présence de cette souche dans la nature.

En clinique, *N. cyriacigeorgica* regroupe les souches de *N. asteroides* présentant un profil de type VI. En France, cette espèce représente 12 % des infections à *Nocardia* entre les années 2000 et 2007 [47].

## **2. Exemple de *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2**

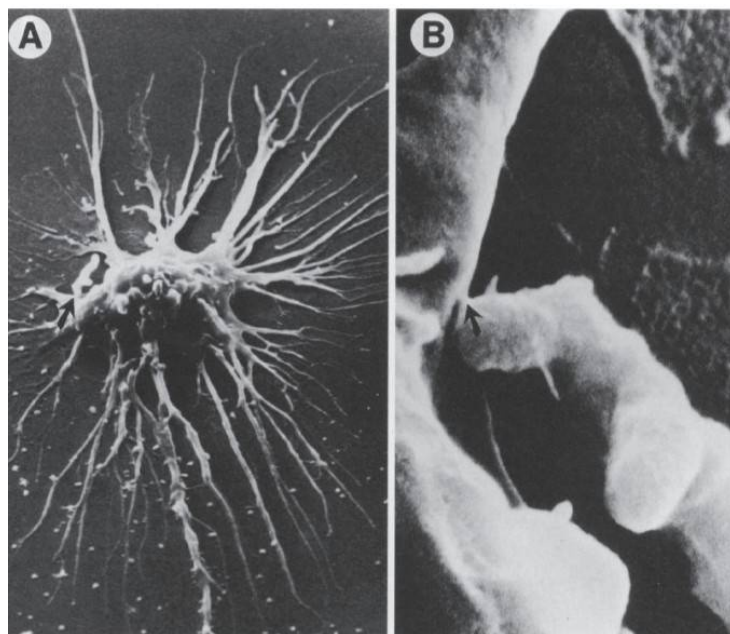
Beaman décrit en 1972 une souche isolée à partir du rein d'un patient atteint d'une infection systémique : *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2. Nombre de ses travaux décrivent cette souche comme ayant un pouvoir pathogène plus élevé que d'autres isolats cliniques de *Nocardia*. En plus des capacités particulières de cette souche à pouvoir survivre dans les macrophages, Beaman a montré que cette souche, lorsqu'elle était injectée en phase exponentielle de croissance chez la souris, était capable d'envahir le système nerveux central et de provoquer différents troubles neurologiques chez ces animaux : l'hémi-parésie, ainsi que des symptômes très similaires à ceux observés dans la maladie de Parkinson [65]

## **3. Virulence de *Nocardia cyriacigeorgica* GUH-2**

*N. cyriacigeorgica* GUH-2 a été décrite comme une souche possédant une virulence changeante selon son stade de croissance. Lors de l'infection de souris, la dose létale donnant 50 % de mortalité pouvait être 1000 fois plus faible (CFU/mL) en phase exponentielle de croissance [57]. Durant cette phase, *N. cyriacigeorgica* GUH-2 est également capable de croître dans des macrophages issus de lapins immunisés contre cette souche. Les cellules de *Nocardia* en phase exponentielle de croissance sont sous la forme d'hyphes alors que des cellules en phase stationnaire seront de forme coccoïde. Lors d'une étude publiée en 1979, Beaman montre que les cellules filamenteuses sont plus difficilement phagocytées que les cellules coccoïdes, ce qui pourrait en partie expliquer la capacité plus importante de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 en phase exponentielle de croissance à infecter son hôte [66]. A l'intérieur du macrophage la bactérie pourrait résister au stress oxydatif induit par la production de SOD et de catalase. Une des SOD produite par *N. cyriacigeorgica* GUH-2 est sécrétée et associée aux lipides de la membrane externe. Elle présente des caractéristiques communes aux SOD décrites dans d'autres microorganismes. En phase exponentielle de croissance, la sécrétion de ces deux enzymes est plus importante. Cela va dans le sens d'une

résistance accrue de cette souche aux radicaux superoxydes lors de la phagocytose [67, 68]. Des tests réalisés sur des souris Nude (Nu/Nu), Nude hétérozygotes (Nu/+) et Swiss Webster ont permis d'arriver à la conclusion que les lymphocytes T de l'immunité adaptative sont indispensables pour l'éradication d'une infection pulmonaire causées par *N.cyriacigeorgica* *GUH-2*. L'ajout de sérum provenant d'une souris immunisée permettrait d'améliorer considérablement l'efficacité des macrophages in vitro.

Les réponses immunitaires cellulaire et humorale semblent donc indispensables à l'élimination de *N. cyriacigeorgica* *GUH-2* de son hôte [69] .



**Figure 8: Images de microscopie électronique à balayage montrant l'interaction entre une cellule de *Nocardia* et une cellule astrocytaire en culture [13].**

- (A) Vue à faible grossissement de l'attachement entre *N. cyriacigeorgica* *GUH-2* et la surface d'un astrocyte (flèche).
- (B) Vue à fort grossissement de la figure A montrant l'attachement de la pointe du filament de *Nocardia* à la surface de la cellule astrogliales (flèche).

In vivo, *N. cyriacigeorgica* GUH-2 semble être plus virulente lorsqu'elle est injectée par voie intraveineuse. Dans ces conditions, elle infectera préférentiellement le système nerveux central [69](Figure 9). Une fois dans l'hôte, la cellule bactérienne est capable de s'attacher aux cellules épithéliales avant d'être phagocytée. Ce serait par ce mécanisme que les cellules de *Nocardia* passeraient la barrière hémato encéphalique [70]. Des protéines de poids moléculaire différents ont été identifiées dans les processus d'adhésion, mais seule une protéine de 43 kDa, semble être spécifique de l'adhérence de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 et permettrait l'invasion des cellules épithéliales pulmonaires ainsi que la dissémination à l'ensemble de l'organe lorsque la cellule est en phase exponentielle de croissance [71]. Il reste encore de nombreux points à élucider afin de comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le processus infectieux de *N. cyriacigeorgica* GUH-2.

#### **4. *Nocardia* et maladie de Parkinson**

La maladie de Parkinson est une affection idiopathique dégénérative du système nerveux central lentement progressive associant quatre symptômes : le tremblement de repos, l'akinésie, la rigidité et certains troubles posturaux.

Cette maladie est due à la disparition progressive de cellules nerveuses responsables de la production de dopamine, neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements du corps. Le diagnostic du syndrome parkinsonien est basé sur des caractéristiques purement cliniques et on ne connaît pas précisément leur étiologie. Parmi les maladies dégénératives, la maladie de Parkinson est la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. À l'heure actuelle, elle touche quatre millions de personnes dans le monde. Sur les 100 000 à 120 000 parkinsoniens probables en France, seuls 80 000 sont connus et suivis.

Cette maladie a fait-et fait -l'objet de multiples études et ce n'est qu'au début des années 1990 que Kohbata et Beaman (1991) [65] ont évoqué l'implication possible des *Nocardia* dans son déclenchement. Les études ont été réalisées sur des modèles expérimentaux murins et de rats, après injection intraveineuse d'inocula sublétaux ou non de la souche de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 en phase logarithmique de croissance. Les résultats ont révélé qu'à la suite de cette inoculation, des altérations histologiques des noyaux gris étaient mises en évidence. Ces mouvements désordonnés dus à la diminution en L-dopa

entraînaient l'apparition de signes neurologiques (mouvements verticaux rythmiques de la tête, accompagnés de tremblements) évoquant la symptomatologie parkinsonienne observée chez l'homme, avec une perte de substance de Nissl. De plus, la perte de l'activité tyrosine hydroxylase et l'apparition d'inclusions hyalines dans la substantia nigra ressemblant aux corps de Lewy étaient constatées. Enfin, la plupart des symptômes (mouvements désordonnés) ont temporairement répondu à un traitement à la L-dopa.

Même si l'étiologie de la maladie de Parkinson reste encore inconnue, des études tendent à montrer que l'apoptose des cellules du système nerveux serait un mécanisme possible pour expliquer la neurodégénérescence dans la substantia nigra chez les patients atteints de la maladie de Parkinson [72, 73]. En 1993, Beaman et Ogata [70] ont montré que chez la souris et le singe, la souche de *N. cyriacigeorgica* GUH-2 était capable d'envahir préférentiellement le cerveau et ciblait particulièrement des cellules de la substantia nigra. À partir de ces travaux, de nombreuses études tentent de faire le lien entre des infections par *Nocardia* et la maladie de Parkinson sans complètement aboutir.

Parmi les travaux les plus récents, il faut citer ceux de Tam et al, (2002) [74] démontrant l'apoptose des cellules de la substantia nigra in vivo et in vitro, suite à l'infection de la souris par *N. cyriacigeorgica* GUH-2. Ces résultats ont été confirmés par Barry et Beaman (2007) [75] qui ont également montré que la voie des caspases était activée lors de l'apoptose des cellules nerveuses. Ces auteurs ont aussi montré que l'inhibition du protéasome pourrait être un autre mécanisme de l'induction de l'apoptose cellulaire lors de l'infection par *N. cyriacigeorgica* GUH-2. Cet inhibiteur présenterait une structure proche de celle de l'inhibiteur du protéasome précédemment décrite chez d'autres microorganismes proches de *Nocardia* [76]. McNaught et al, (2004) [77] ont montré également qu'une administration d'inhibiteurs de protéasome connus (époximicine) entraînait l'apparition de symptômes parkinsoniens chez l'animal.

D'autres travaux importants sont ceux de Chapman et al, (2003) [78], démontrant pour la première fois la présence d'ADNr 16S de *Nocardia* par hybridation in situ chez neuf patients parkinsoniens sur 24. Mais aucune bactérie appartenant au genre *Nocardia* n'a pu être cultivée à partir de prélèvements cérébraux provenant de patients parkinsoniens. L'hypothèse

de la présence de forme L de *Nocardia* a été avancée, ce qui expliquerait la difficulté d'obtenir les germes en culture et leur détection par la coloration de Gram [79, 80].

À ce jour existent plusieurs raisons permettant d'expliquer les difficultés de la mise en évidence de l'implication des *Nocardia* dans la maladie de Parkinson :

- Dans l'environnement naturel, il n'est pas commun de trouver des *Nocardia* en phase exponentielle de croissance : les possibilités d'infection naturelle selon le mode de celles induites dans le modèle animal sont très limitées ;
- Les données sérologiques ne mettent pas en évidence de différences entre la population témoin et les patients atteints de maladie de Parkinson ;
- A ce jour, il n'existe aucun résultat concernant une augmentation de l'incidence de la maladie de Parkinson chez les patients atteints de nocardiose.

La démonstration définitive de l'implication de cette bactérie dans la maladie de Parkinson serait l'obtention d'une culture bactérienne à partir des prélèvements d'origine cérébrale chez les patients parkinsoniens.



***ETUDE CLINIQUE***

## **V. Etude clinique**

La nocardiose est une infection granulomateuse et suppurative, localisée ou disséminée, qui résulte généralement de l'inhalation des germes et, plus rarement, de la contamination d'une plaie. Elle affecte principalement les patients immunodéprimés, mais également les patients immunocompétents.

Chez l'homme, plusieurs formes cliniques de nocardiose ont été décrites :

- La nocardiose pulmonaire ;
- La nocardiose du système nerveux central ;
- La nocardiose cutanée, sous-cutanée et lymphocutanée ;
- La nocardiose extrapulmonaire (autre que système nerveux et tissu cutané) ;
- La nocardiose disséminée (impliquant deux ou plusieurs sites infectieux).

### **1. Nocardiose pulmonaire**

Le poumon est l'organe atteint dans 60 à 80 % des cas après inhalation de spores ou de fragments de filaments en suspension dans l'air, en particulier dans des particules de poussière. Toutefois, il a été suggéré que la nocardiose pulmonaire pouvait se déclarer occasionnellement à partir de la cavité orale ou du tractus gastro-intestinal après ingestion d'aliments contaminés [13].

L'atteinte pulmonaire initiale est difficile à diagnostiquer car les manifestations cliniques sont souvent polymorphes et non spécifiques. La présentation clinique la plus fréquente est une pneumonie subaiguë ou chronique, souvent nécrosante. Rarement, la maladie peut se manifester comme une infection aiguë fulminante. Les manifestations cliniques pulmonaires sont polymorphes.

Les symptômes sont divers : fièvre, sueurs nocturnes, anorexie, perte de poids, asthénie, anémie, toux productive, rarement hémoptysique. Certains signes évoquent un syndrome bronchique, avec dyspnée, douleur thoracique d'origine pleurale, voire détresse respiratoire [81]. L'infection pulmonaire est parfois asymptomatique et la nocardiose est révélée à la

radiographie pulmonaire ou par l'apparition d'un ou plusieurs foyers infectieux métastatiques. Les complications locales des infections pulmonaires peuvent inclure une atteinte pleurale, une péricardite, une médiastinite ou l'obstruction de la veine cave supérieure.

Les signes biologiques sont peu marqués et non spécifiques : hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, anémie modérée.

Les signes radiologiques sont très polymorphes et peu spécifiques. La nocardiose pulmonaire peut produire une grande diversité d'images radiologiques avec atteinte unie ou bilatérale, sans topographie préférentielle. L'imagerie médicale, par examen tomodensitométrique ou résonance magnétique nucléaire, peut également se révéler utile pour déterminer l'extension des lésions.

Le diagnostic différentiel clinique concerne toutes les pneumopathies d'origine bactérienne, mycobactérienne, virale, mycosique ou d'origine toxique, particulière ou médicamenteuse.

Il conviendra également d'exclure une localisation pulmonaire d'une maladie de système, ainsi qu'une affection néoplasique primitive ou secondaire.

L'infection à *Nocardia* a tendance à disséminer depuis sa localisation pulmonaire primaire par voie lymphatique ou sanguine à d'autres tissus [33]. Le système nerveux central représente la localisation métastatique la plus fréquente (15 à 44 % des cas). La peau et le tissu sous-cutané sont moins fréquemment atteints (15 à 31 %) Cette dissémination s'observe plus fréquemment chez des sujets immunodéprimés. Il est donc important de noter que la découverte d'une forme pulmonaire doit amener le clinicien à réaliser un bilan d'extension avec recherche de formes cérébrale, cutanée ou polyviscérale.

Parmi les principales espèces responsables de la nocardiose pulmonaire, on cite les espèces classiquement trouvées en clinique, telles que *N. asteroides*, *N. farcinica*, *N. nova*, *N. otitidiscaviarum* [13, 33, 82] et *N. transvalensis* [52], et désormais de nouvelles espèces récemment trouvées en clinique, telles que *N. cyriacigeorgica* [83], *N. abscessus* [84] et *N. veterana* [85], ainsi que l'espèce *N. ignorata* dont le premier cas clinique a été décrit au sein de l'équipe [OFN]

## 2. Nocardiose cérébrale

L'atteinte du système nerveux central apparaît généralement sous la forme d'un seul ou plusieurs abcès qui peuvent siéger en n'importe quel site cervical, avec une tendance à la formation d'extensions satellites. L'atteinte méningée, d'allure subaiguë ou chronique, résulte en général d'une rupture d'un abcès cérébral dans le système ventriculaire. Une méningite pure, sans abcès cérébral, est plus rarement observée.

Le tableau clinique témoigne de l'existence d'un processus expansif intracérébral, avec des signes et des symptômes focaux variables en fonction de la région du cerveau atteinte : céphalées, nausées et vomissements, raideur de la nuque, photophobie, déficits sensitifs et/ou moteurs, troubles sensoriels, troubles du comportement. L'atteinte cérébrale peut également être silencieuse.

Par ailleurs, une nocardiose cérébrale peut se déclarer tardivement (jusqu'à trois ans après le début de l'immunodépression).

Un liquide céphalorachidien (LCR) normal est habituel dans l'infection à *Nocardia*. Toutefois, en cas d'atteinte méningée, l'examen du LCR peut révéler une augmentation des polynucléaires neutrophiles (dans plus de 80 % des cas, supérieure à 500 éléments par millimètre cube), une hypoglycorachie (inférieure à 0,4 g/l, dans plus de 60 % des cas) et une hyperprotéïnorachie (supérieure à 1 g/l, dans 60 % des cas) [86].

Ces signes pouvant faire défaut en cas d'abcès cérébral sans méningite, c'est alors l'examen tomodensitométrique cérébral ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permettra de poser le diagnostic de processus expansif intracérébral et d'en préciser la localisation, les dimensions et le nombre. Il peut apporter des arguments quant à la nature de la lésion. Il permet, enfin, de suivre l'efficacité du traitement antibiotique.

Les images obtenues peuvent être compatibles avec d'autres lésions, principalement un gliome, une tumeur primitive ou métastatique, ainsi qu'un accident vasculaire cérébral ou une sclérose multiple. Devant l'association d'un ou plusieurs abcès cérébraux à un foyer infectieux extracérébral, en particulier pulmonaire, plusieurs autres agents étiologiques peuvent être suspectés : *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides*, *Mycobacterium*

tuberculosis, Cryptococcus, Coccidioides, Histoplasma, Blastomyces, Aspergillus. L'abcès cérébral à *Nocardia* a tendance à évoluer vers la rupture dans le système ventriculaire, conduisant à un tableau de méningo-encéphalite.

À côté des problèmes thérapeutiques que les nocardioses cérébrales posent au clinicien, elles peuvent aussi créer des problèmes diagnostiques aux microbiologistes. Si *N. asteroides* est l'espèce étiologique la plus fréquente[87], *N. farcinica* et *N. transvalensis* sont aussi isolées. Mais les nouvelles espèces (*N. paucivorans*, par exemple) peuvent être impliquées [88].

### **3. Nocardiose cutanée, sous-cutanée et lymphocutanée**

Les nocardioses cutanées et sous-cutanées surviennent généralement après une inoculation traumatique des microorganismes dans la peau par l'intermédiaire d'une épine, d'un éclat de bois, d'une blessure, d'une piqûre d'insecte ou d'une morsure de chien. Lorsque le microorganisme a franchi la barrière cutanée, sa croissance reste localisée et l'infection se limite à la formation d'un abcès. Celle-ci peut, toutefois, progresser suffisamment pour induire une réaction inflammatoire entraînant une accumulation de leucocytes polynucléaires, à l'origine d'une cellulite ou d'une pyodermite.

La nocardiose cutanée se subdivise en quatre groupes [51] :

- Abcès et cellulite ;
- Lymphangite ;
- Mycétome ;
- atteintes cutanées secondaires avec dissémination.

Les trois premières formes, correspondant à une infection primaire, affectent généralement les individus apparemment immunocompétents et surviennent le plus souvent suite à un traumatisme. Les lésions sont aiguës ou subaiguës et siègent en général au niveau des parties découvertes. Il n'y a pas de dissémination systémique de l'infection et une guérison spontanée des lésions est possible, laissant malgré tous des séquelles cicatricielles importantes. L'incidence des nocardioses cutanées, sous-cutanées et lymphocutanées pourrait

être plus élevée qu'elle n'apparaît car les lésions ressemblent à l'infection pyogène à *Staphylococcus aureus*, très commune. L'agent étiologique de ce type de lésion n'est, la plupart du temps, pas déterminé sauf en cas de non-réponse au traitement ou en cas d'évolution de la lésion.

La dissémination à partir du foyer cutané primaire peut fréquemment avoir lieu par voie lymphatique, entraînant une nocardiose lymphocutanée. Cette forme clinique est aussi appelée forme sporotrichoïde de la nocardiose cutanée, en raison de la ressemblance avec la sporotrichose, infection superficielle due au champignon filamenteux *Sporothrix schenckii*.

Le mycétome actinomycosique constitue un cas particulier d'infection sous-cutanée, caractérisé par la présence de grains, et s'observe principalement en zone tropicale ou subtropicale [89]. Cette infection progresse lentement et n'est généralement pas douloureuse, du moins au cours des premiers stades de la maladie. Localisé aux extrémités, le plus souvent aux membres inférieurs, mais aussi aux bras ou aux mains, le mycétome peut se développer sur d'autres parties du corps (dos, épaules et tête).

La nocardiose cutanée secondaire est observée principalement chez les sujets immunodéprimés ; elle provoque soit des abcès sous-cutanés uniques ou multiples qui peuvent se fistuliser à la peau, soit des cellulites. Elle résulte, dans 10 à 15 % des cas, de la dissémination des *Nocardia* par voie hématogène à partir d'un foyer, le plus souvent pulmonaire.



**Figure 9: Aspect clinique initial du mycétome [90].**

#### **4. Nocardiose extrapulmonaire**

Nocardiose extrapulmonaire (autre que système nerveux et tissu cutané). À côté des atteintes cérébrales et cutanées, presque tous les organes peuvent être atteints, de façon secondaire : la plèvre et la paroi thoracique (8 % des cas), l'œil (3 %), le foie (3 %), les ganglions lymphatiques (3 %) et d'autres localisations (10 %) : le pancréas, le cœur, l'aorte, le squelette, l'articulation, les reins, les surrénales, la rate, l'intestin, le péritoine, la thyroïde, le conduit auditif, l'amygdale, le pharynx, la cavité buccale, la trachée, etc., donnant lieu à une traduction clinique particulière. Nocardiose disséminée (impliquant deux ou plusieurs sites infectieux). La nocardiose disséminée est le plus fréquemment d'origine endogène (c'est-à-dire secondaire à une infection pulmonaire primaire par diffusion hémotogène). Cette forme disséminée polyviscérale a un pronostic sombre, avec un taux de mortalité allant de 7 à 44 %, qui peut atteindre 85 % chez les patients sévèrement immunodéprimés [48].



***DIAGNOSTIC  
BIOLOGIQUE***

## VI. Diagnostic biologique

La nocardiose souffre d'un indice de suspicion faible. En fait, le diagnostic devrait être évoqué devant un certain nombre de signes cliniques non spécifiques, comme une maladie fébrile suppurative ou une image radiologique pulmonaire pathologique, au même titre que des infections bactériennes et virales courantes, de la tuberculose et des infections fongiques opportunistes, et ce, d'autant plus que les patients présentent un système immunitaire altéré à la suite d'un traitement médicamenteux ou en raison d'une pathologie sous-jacente [10, 91].

Le seul critère formel est constitué par la mise en évidence du germe, après des prélèvements nécessitant quelquefois des méthodes invasives.

### 1. Prélèvements

L'origine des prélèvements pour la recherche de *Nocardia* peut être très diverses : sang (bien que les hémocultures soient rarement positives, même en cas de nocardiose disséminée), LCR, liquide pleural, tissu osseux, ganglion lymphatique, sphère otorhinolaryngée, épanchement péritonéal, tissu hépatique, cornée et être recueillis par ponction, biopsie, etc., voire en postmortem.

Les produits pathologiques pouvant être relativement pauvres en bactéries, les prélèvements doivent être multiples et répétés. De plus, l'isolement des germes peut être tardif après l'apparition des premiers symptômes cliniques [51].

**En cas de localisation pulmonaire de l'infection**, les *Nocardia* peuvent être isolées à partir de crachats, d'aspirations bronchiques, de liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou de brossages bronchiques, voire de biopsies pulmonaires. Cependant, comme pour de nombreuses bactéries, la présence de *Nocardia* dans les prélèvements peu profonds, facilement contaminés par la flore oropharyngée, ne permet pas de confirmer le diagnostic puisqu'elle peut ne refléter qu'une colonisation de l'arbre bronchique.

**Dans les lésions cérébrales**, les techniques de ponction stéréotaxique guidée ou les prélèvements peropératoires pourront permettre la récupération du pus d'abcès et un ensemencement pour culture. À l'exception des patients atteints du sida, chez lesquels les

abcès peuvent contenir plusieurs bactéries, il n'est pas indiqué, en cas de nocardiose pulmonaire confirmée, de ponctionner une lésion cérébrale dans un seul but diagnostique en raison d'un risque important de contamination méningée.

**Dans les formes cutanées**, les prélèvements biopsiques devront faire l'objet de recherches spécifiques et plus particulièrement chez les patients immunodéprimés.

## **2. Examen direct**

L'aspect morphologique des *Nocardia* est variable. La coloration de Gram est positif (contrairement aux mycobactéries) avec de fins bacilles ramifiés, en « zigzag » présentant un aspect moucheté ou tigré en rapport très certainement avec la composition particulière de la paroi de ces bactéries. Mais les filaments des *Nocardia* sont souvent cassés en fragments plus courts lors de la manipulation de l'échantillon ou lors de la réalisation du frottis. Le caractère d'acido-alcool-résistance des *Nocardia* est absent par la technique de Ziehl-Neelsen classique (coloration à chaud), mais partielle avec la technique modifiée de Kinyoun (ou coloration de Ziehl-Neelsen à froid). Cette acido-alcool-résistance partielle permet de différencier les *Nocardia* des bactéries des genres *Actinomyces* et *Streptomyces*. Ces derniers peuvent toutefois montrer des formes coccoïdes acido-alcool-résistantes et des hyphes non acido-alcool-résistants.

Il est important de noter qu'un examen microscopique négatif à partir des prélèvements pathologiques n'élimine pas le diagnostic de nocardiose, en raison du nombre parfois faible de bactéries présentes, et peut être suivi d'une culture positive nécessitant souvent une incubation prolongée.

## **3. Caractères cultureux**

La culture des *Nocardia* est souvent facile sur des milieux classiques ne contenant pas d'antibiotiques (gélose au sang de mouton 5 %, gélose au sang cuit enrichie, système BACTEC1 ou VITAL1), ainsi que sur les milieux de culture fongiques ou pour les mycobactéries (Sabouraud, Loewenstein- Jensen, Bennett). L'emploi du milieu BCYE normal ou sélectif permet d'éliminer les bactéries associées ou contaminantes (appartenant à la flore oropharyngée).

Bien que les avis soient controversés, une décontamination des échantillons cliniques semble possible par des solutions d'ammoniacque 1 mol/L ou d'acide sulfurique 0,05 mol/L. Les cultures devront être incubées à 32-37 °C en aérobiose ou éventuellement en présence de 5 à 10 % de CO<sub>2</sub>. La croissance des colonies s'effectue habituellement en quelques jours, mais peut exiger, pour certaines souches, jusqu'à deux, voire trois semaines. En pratique courante, il est fortement recommandé de laisser en culture les prélèvements au moins deux semaines avant de rendre un résultat définitif afin de diminuer le risque d'un faux diagnostic négatif. Sur milieux solides, la morphologie des cultures de *Nocardia* varie beaucoup avec l'espèce et même d'une souche à l'autre, en fonction de l'âge de la culture et du milieu utilisé. Habituellement, les colonies sont légèrement surélevées en dôme, leur surface est souvent plissée, « cérébriforme », et se recouvre, après plusieurs jours, d'un court mycélium aérien blanchâtre masquant la couleur de la colonie et lui donnant un aspect crayeux ou poudreux. Certaines colonies apparaissent pigmentées : leur couleur varie du beige-jaune, voire du blanc à l'orange ou au rouge rosé, en passant par tous les intermédiaires. Leur consistance est généralement ferme, mais friable et certaines sont particulièrement incrustées dans la gélose. L'aspect des colonies associé aux colorations de Gram, de Ziehl-Neelsen et de Ziehl-Neelsen modifiée constitue des éléments d'orientation essentiels pour l'identification de ces bactéries [92].

#### **4. Identification**

Depuis quelques années, la situation subit de profonds changements. Le nombre de patients atteints de nocardiose dans le monde est en constante augmentation. En raison de la nature et de la gravité des infections dont elles sont responsables, l'identification rapide et précise de ces bactéries ainsi que l'évaluation de leur niveau de sensibilité aux antibiotiques est capitale. Des méthodes substitutives aux techniques conventionnelles de diagnostic ont été proposées aux laboratoires de microbiologie pour détecter plus rapidement et identifier les différentes espèces de *Nocardia* dont le nombre vient de tripler ces dernières années et qui présentent des particularités épidémiologiques et pathogéniques différentes. Notre laboratoire, dans le cadre de l'OFN, assure cette mission de recensement, d'analyse et de surveillance des cas de nocardiose sur le territoire national depuis de nombreuses années.

## **4.1. Identification chimiotaxonomique**

L'analyse des marqueurs chimiotaxonomiques, tels que les acides gras, les acides mycoliques ou les ménaquinones, n'est plus utilisée aujourd'hui en diagnostic biomédical et reste l'apanage de certains laboratoires spécialisés dans le cadre de travaux de recherche spécifiques (taxonomie, caractérisation de nouvelles espèces).

## **4.2. Identification phénotypique**

Les méthodes conventionnelles font appel aux caractères d'identification classique telles que :

- Les propriétés de décomposition des substrats ;
- Les capacités de croissance sur des substrats carbonés ;
- Les activités enzymatiques ;
- Les caractères de sensibilité ou de résistance aux antibiotiques.

Devant l'évolution et la complexification de la taxonomie bactérienne, ces tests de faible capacité discriminante sont désormais désuets en ne permettant pas l'identification des nouvelles espèces. Toutefois, et bien qu'aucun choix de batterie de tests ne soit consensuel, ils peuvent constituer un apport complémentaire utile au diagnostic de certaines espèces voisines.

## **4.3. Identification moléculaire**

Depuis sa description par Sanger, les méthodes de séquençage ont gagné en rapidité et en efficacité. Le développement de marqueurs fluorescents a permis la lecture automatisée des gels de séquences. Des ADN polymérases plus efficaces et diminuant le taux d'erreur ont été développées. Les séquenceurs sont maintenant automatiques et robotisés.

Ils peuvent effectuer 96 séquences simultanément, et plus avec les appareils de dernière génération. Enfin, avec l'apparition de L'électrophorèse par capillaire, le temps nécessaire à la préparation d'une réaction de séquence a considérablement diminué. Ainsi, alors que les premiers séquenceurs automatiques permettaient d'effectuer au plus deux séries d'électrophorèses par jour, les derniers modèles peuvent effectuer jusqu'à 24 séries en 24 heures.

L'outil moléculaire peut également être utilisé directement sur l'échantillon biologique (observatoire français des nocardioses [OFN] à Lyon). La positivité de la PCR spécifique du genre *Nocardia* permet d'attester de la présence de la bactérie, même en cas d'antibiothérapie préalable. Néanmoins, la meilleure sensibilité de cette technique conduit à détecter des colonisations chez des patients ayant des pathologies bronchopulmonaires chroniques[93].L'interprétation d'un prélèvement respiratoire positif devra donc être prudente.

#### **4.3.1. Séquençage d'ADN**

Au cours des dernières années, le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire a permis de développer le séquençage à grande échelle.

#### **4.3.2. Séquençage de l'ARNr 16S**

L'analyse du gène entier de l'ARNr 16S a montré que l'étude des 500 premières paires de bases en 5' était suffisante pour l'identification au niveau de l'espèce de la plupart des Actinomycètes d'intérêt médical. Stackebrandt et al, (2002) [94] ont bien établi que, lorsqu'il existe moins de 97 % d'homologie entre les séquences de l'ARNr 16S de deux souches, celles-ci appartiennent à deux espèces différentes avec des pourcentages d'hybridation ADN-ADN inférieurs à 58. L'utilisation du gène codant l'ARNr 16S a été étudiée par plusieurs auteurs pour l'identification des *Nocardia*. Les travaux de Mellman et al, (2003) [95] portant sur un fragment de 500 pb en 5' du gène de l'ARNr 16S de 30 souches-type d'espèces de *Nocardia* ont montré un polymorphisme interespèces suffisant pour l'identification de l'ensemble des espèces testées, à l'exception de *N. soli* et de *N. cummidelens*. Des tests phénotypiques ont été proposés pour séparer définitivement ces espèces. Les séquences obtenues pour l'ensemble de ces souches-type ont été utilisées pour construire une banque génomique propre aux *Nocardia*. Les identifications par séquençage de 91 souches cliniques, identifiées à l'origine par des tests conventionnels, ont été comparées aux séquences de référence des souches-type de la base de données. Les résultats ont suggéré un indice de similarité de séquence supérieur ou égal à 99,12 % pour définir l'appartenance à une espèce donnée, avec une probabilité d'erreur statistique de 1 % de dissimilarité au niveau des séquences. En effet, les identifications par séquençage d'un fragment de 500 pb du gène de l'ARNr 16S des souches cliniques ont donné d'excellents résultats pour la plupart des isolats

testés. Ces résultats ont été comparés à d'autres bases génomiques afin de montrer le degré d'exactitude et de qualité de l'identification. Suivant le même objectif, Cloud et al. (2004) [20] se sont intéressés aussi à l'identification d'espèces de *Nocardia* d'intérêt médical par séquençage de ce même fragment de 500 pb du gène de l'ARNr 16S, mais le critère de similarité de séquences choisi était de 99 % avec une probabilité d'erreur statistique de 3 % pour séparer deux espèces. Néanmoins, selon nos travaux portant sur le séquençage en 5' du gène de l'ARNr 16S de l'ensemble des souches-type du genre *Nocardia* (soit les 43 espèces décrites à l'époque de nos travaux), nous avons constaté les limites du gène codant l'ARNr 16S en tant que marqueur génotypique pour l'identification de l'ensemble des espèces. Par exemple, *N. cummidelensis* et *N. soli*, d'une part, et *N. shimofusensis* et *N. higoensis*, d'autre part, présentent des séquences identiques ; de même, les séquences des espèces *N. abscessus* et *N. asiatica* ne présentent qu'un seul nucléotide de différence.

Clarridge (2004) [96] indique clairement qu'il n'est pas possible de donner une similitude définie ou une valeur de dissimilitude pour définir l'espèce par séquençage de l'ARNr 16S, en partie parce que des valeurs différentes sont produites en analysant des bases de données séparées et en utilisant des méthodes différentes. Ces éléments soulignent le besoin de bases de données de référence propres, corrigées et contrôlées.

#### **4.3.3. Séquençage du gène hsp65**

Le gène hsp65 constituerait une cible intéressante selon des études publiées pour *Mycobacterium* [97]. Rodriguez-Nava et al, [98] ont décrit en 2006 une nouvelle technique moléculaire pour la différentiation et l'identification de 43 espèces de référence du genre *Nocardia* par amplification et séquençage d'un fragment de 440 pb du gène hsp65.

L'intérêt du séquençage de ce gène chez le genre *Nocardia* a été évalué en le comparant à celui de l'ARNr 16S. Ils ont calculé une matrice des distances évolutives afin d'évaluer le polymorphisme interespèce de chaque cible génétique et observé une variabilité interespèce de l'ordre de 88 à 100 % de similarité de séquence avec 93,7 % en moyenne pour le gène hsp65 et de 90,5 à 100 % de similarité de séquence avec 94,8 % en moyenne pour le gène codant l'ARNr 16S. Ces résultats montrent l'intérêt du séquençage de hsp65 ; sa capacité discriminante plus élevée permet de différencier des espèces possédant une molécule d'ARNr 16S identique.

La technique d'identification moléculaire basée sur l'analyse de la séquence du gène *hsp65* a été utilisée par plusieurs auteurs. Par exemple, Yin et al, (2007) [99] ont identifié *N. arthritidis*, *N. neocaledoniensis*, *N. asiatica*, *N. asteroides*, *N. brasiliensis* et *N. pseudobrasiliensis* comme des agents responsables de nocardiose oculaire grâce aux séquences nucléotidiques de plus de 50 souches-type du genre *Nocardia* que l'OFN a mis à disposition de la communauté scientifique en 2006 [16], pour leur part, ont utilisé le séquençage de ce gène dans l'identification de l'espèce pathogène *N. cyriacigeorgica*, décrite pour la première fois comme pathogène émergent aux États-Unis.

Ce gène a démontré aussi son utilité dans la caractérisation de nouvelles espèces du genre *Nocardia* comme l'ont démontré Laurent et al, (2007) [100] et Rodriguez-Nava et al, (2007) [29] pour les espèces *N. ninae* et *N. coubleae*, respectivement.

L'étude d'autres marqueurs génotypiques, comme les gènes *rpoB*, *recA*, *sod* et *gyrB* (utilisés pour l'identification des mycobactéries) pourrait être envisagée pour résoudre certains problèmes de différenciation d'espèces au sein du genre *Nocardia*.

#### **4.4. Identification bactérienne bioinformatique**

La banque génomique bioinformatic bacterial identification (BIBI) [101] a été développée au sein de l'UMR CNRS 5558 de biométrie et de biologie évolutive.

BIBI est destinée à faciliter l'identification bactérienne, notamment dans le domaine clinique. Elle utilise plusieurs outils bioinformatiques pour automatiser l'analyse des séquences d'ADN. Deux types de banques sont dérivés de BIBI :

- Les banques généralistes, dont la principale est « Bacteria », qui rassemble l'ensemble des séquences provenant de GenBank : elle regroupe toutes les espèces bactériennes et tous les gènes ;
- Les banques spécialisées, ou banques dites « propres », correspondant aux gènes ARNr 16S, *hsp65*, *rpoB*, *sod* et *gyrB*.

Actuellement, BIBI se présente sous la forme d'un outil ergonomique puissant d'aide à l'analyse des résultats et à la prise de décision pour l'identification bactérienne et est à la disposition de la communauté scientifique internationale sur le Web (<http://pbil.univlyon1.fr/bibi>). Cette banque pourra être facilement mise à jour au fur et à mesure de la description de nouvelles espèces, afin d'actualiser les données et de diminuer les problèmes de fausses identifications ou d'insuffisance d'information.

Le genre *Nocardia* intègre plus de 200 séquences nucléotidiques de 60 espèces correspondant aux mêmes gènes étudiés. Cette approche moléculaire permet d'identifier avec précision les souches et de réduire de manière significative les délais de réalisation d'une identification de *Nocardia*.

## **5. Histopathologie**

Les infections à *Nocardia* s'accompagnent classiquement d'une réaction tissulaire intense pyogène, avec présence de filaments branchés à coloration de Gram positif. L'apparence des *Nocardia* est la même que celle retrouvée en culture. Les filaments observés peuvent ressembler à ceux d'*Actinomyces israelii*, mais ils sont généralement beaucoup plus longs et plus largement dispersés dans les abcès. Dans le mycétome, l'actinomycète responsable est exclusivement retrouvé dans le grain.

La coloration à l'hématoxyline-éosine est utilisée pour observer la réaction tissulaire et les grains, mais ne permet la coloration individuelle des filaments. Une coloration tissulaire au Gram, selon la technique de Brown-Brenn, est recommandée pour mieux mettre en évidence les filaments à coloration de Gram positif des *Nocardia*. Les colorations d'acido-alcool-résistance (Kinyoun, Fite-Faraco) et de Gomori ont aussi une bonne valeur diagnostique.

## **6. Diagnostic immunologique**

En tout état de cause, il n'existe pas actuellement de test immunologique fiable et performant, en dehors de quelques études ponctuelles [102], permettant un diagnostic sérologique des patients atteints de nocardiose.

## Étude de la sensibilité in vitro aux antibiotiques

La réalisation d'un antibiogramme pour des *Nocardia* est parfois difficile en raison d'une croissance variable des souches et de la difficulté d'obtention d'une suspension homogène permettant une standardisation de l'inoculum.

L'existence de formes microbiennes agrégées constitue le problème majeur pour la réalisation des tests de sensibilité. La technique d'obtention d'un inoculum homogène standardisé (107-108 UFC/mL, soit 0,5 McFarland) la plus efficace consiste à effectuer la culture du microorganisme en milieu liquide agité (150 rotations par minute) additionné d'un dixième de volume de billes de verre stériles (5 mm de diamètre) [103]. Certains auteurs préfèrent utiliser une culture en agitation de 24 heures en bouillon de Mueller-Hinton ou « Brain Heart Infusion », additionné d'une goutte de Tween 80 pour avoir un inoculum homogène. Le bouillon est ensuite ajusté à 0,5McFarland puis dilué au 1/100.

Dans ces conditions, plus de 90 % des souches poussent suffisamment en 24-48 heures sur milieu de Mueller-Hinton à 32-37°C pour permettre d'étudier leur sensibilité. L'enrichissement du milieu par 5 % de sang de mouton ou l'utilisation de Mueller-Hinton au sang cuit, ou encore la culture en présence de 5 à 10 % de CO<sub>2</sub>, permet à la plupart des autres souches de se développer suffisamment.

Plusieurs techniques peuvent être utilisées, mais les techniques de diffusion en gélose (méthode des disques ou Epsilometre test (E-test)) sont les plus couramment utilisées bien que la méthode BACTEC1 soit celle qui ait été reconnue comme la plus fiable [104]. Malgré la relative lenteur de croissance de *Nocardia*, l'ensemencement avec un inoculum fin et homogène permet la lecture de l'examen en 24-48 heures à 37°C.



## VII. Traitement

### 1. Antibiotiques

Après la réalisation des prélèvements en cas de suspicion de nocardiose ou après l'identification de bactéries évocatrices de *Nocardia* (en particulier à l'examen direct), un traitement probabiliste sera initié. Du fait de la gravité de la maladie, le choix des antibiotiques utilisés est fondamental. Il existe une corrélation entre l'espèce de *Nocardia* identifiée et le profil de sensibilité aux antibiotiques. Depuis la 1<sup>ère</sup> souche isolée, en 1888 par Edmond Nocard, vétérinaire, la taxonomie des *Nocardia* n'a cessé d'évoluer. En étudiant 78 isolats cliniques dits à l'époque *Nocardia* asteroides, Wallace décrit en 1988, 6 antibiotypes ayant chacun un profil différent de sensibilité ou de résistance aux antibiotiques testés [15]. Dans un second temps, les techniques de biologies moléculaires (amplification et séquençage du gène codant pour l'ARN ribosomal 16S puis, plus récemment, d'autres gènes comme hsp65, secA1, gyrB ou rpoB) ont permis de démontrer que chaque antibiotype correspondait en fait à une espèce différente des autres. Les principales espèces impliquées dans les nocardioses humaines sont *Nocardia farcinica*, *Nocardia cyriacigeorgica*, *Nocardia nova*, *Nocardia brasiliensis*, *Nocardia otitidiscaviarum*, *Nocardia veterana* et *Nocardia abscessus* [1, 60], *N. asteroides* stricto sensu est aujourd'hui exceptionnellement retrouvée chez l'homme. Avant d'obtenir une identification d'espèce, il est impossible de prédire la sensibilité de la souche aux antibiotiques, ce qui renforce l'importance du recours aux outils moléculaires pour caractériser chaque souche. Cela ne dispensera pas de la réalisation d'un antibiogramme puisque la sensibilité peut varier pour des souches différentes au sein d'une même espèce (Tableau III). Il faut toutefois compter 10 à 15 jours à partir de la réalisation des prélèvements avant de disposer des résultats de l'antibiogramme. À ce stade « probabiliste », les antibiotiques idéaux sont des molécules combinant un spectre large sur un grand nombre d'espèces de *Nocardia* avec une bonne diffusion dans les sites infectés et la meilleure activité intrinsèque (Tableau IV). Il n'y a pas d'étude montrant la supériorité clinique d'une classe d'antibiotique par rapport à une autre. Les 5 antibiotiques utilisables en probabiliste sont les suivants (Tableau IV).

## 1.1. Sulfamides

Historiquement, le traitement repose sur l'association sulfaméthoxazole/triméthoprime (cotrimoxazole). In vitro, la résistance au cotrimoxazole est rare, excepté pour *Nocardia pseudobrasiliensis* (31 %) et *Nocardia transvalensis* complexe (19 %) [2]. De plus, sa diffusion tissulaire (y compris cérébrale) est un atout majeur. Néanmoins, il s'agit d'un antibiotique bactériostatique contre *Nocardia*, ce qui peut limiter son usage en monothérapie (voir plus bas). Enfin, les effets indésirables, tels que l'allergie, la myélotoxicité ou la néphrotoxicité peuvent nécessiter l'arrêt du traitement, ce d'autant que les posologies nécessaires sont élevées (Tableau IV).

## 1.2. Bêta-lactamines

### 1.2.1. Pénicillines

La plupart des souches de *Nocardia* sont modérément à fortement résistantes à la plupart des bêta-lactamines. La résistance peut être en partie attribuée à la présence de bêta-lactamases dans la grande majorité des souches, leur conférant une résistance quasi constante à la pénicilline G, l'ampicilline et l'amoxicilline. Une exception est représentée par l'espèce *N. nova* dont seulement 50 % des souches produisent une Bêta-lactamase, la rendant sensible en particulier à l'amoxicilline [105]. L'acide clavulanique permet d'augmenter sensiblement la sensibilité à l'amoxicilline des souches de *N. farcinica* et, dans une moindre mesure, de *N. asteroides* et *N. brasiliensis*, mais est presque sans effet sur celles de *N. otitidiscaviarum*. On observe un effet paradoxal avec *N. nova*, vis-à-vis de laquelle l'association d'acide clavulanique à l'amoxicilline diminue la sensibilité à l'amoxicilline seule (probablement par un mécanisme d'induction de bêta-lactamases par l'acide clavulanique).

### 1.2.2. Céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération

Parmi les céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération (C3G) Le céfuroxime, le céfotaxime et la ceftriaxone sont les plus actifs vis-à-vis de *N. asteroides* et le sont très peu vis-à-vis de *N. farcinica*. Toutes les céphalosporines de troisième génération ne doivent d'ailleurs pas être considérées comme équivalentes : ainsi, la ceftriaxone est moins souvent active que le céfotaxime.

Céfotaxime et ceftriaxone ont une bonne activité intrinsèque sur la plupart des espèces [106].

### **1.2.3. Carbapénèmes**

L'imipénème a un spectre plus large que les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G), avec un effet bactéricide [107]. L'imipénème est la bêta-lactamine la plus efficace vis-à-vis de *N. asteroides*, *N. farcinica* et *N.nova* (mais entre 10 et 20 % des souches apparaissent néanmoins résistantes), mais est inactive vis-à-vis de *N. brasiliensis* et *N. otitidiscaviarum*.

Le méropénème est moins efficace contre *N. farcinica* et *N. nova*, son activité serait en revanche supérieure sur les autres espèces [1]. S'il n'est pas utilisé en 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement probaliste, il pourrait remplacer l'imipénème en cas de convulsion ou de confusion.

L'ertapénème est un antibiotique inefficace contre le genre *Nocardia*.

### **1.3. Aminocyclitolides**

Les seuls aminocyclitolides actifs contre toutes les espèces sont l'amikacine [62], qui est l'aminocyclitolide à utiliser lorsqu'une bithérapie est envisagée, et la nétilmicine.

L'amikacine a un large spectre d'activité, excepté sur le complexe transvalensis, un effet bactéricide et l'une des meilleures activités intrinsèques [106]. Cet antibiotique est souvent utilisé en association. Son utilisation impose de réaliser des dosages ; les objectifs thérapeutiques reposent sur des avis d'experts (Tableau IV). Il s'agit du seul aminocyclitolide utilisable dans le traitement d'une nocardiose.

L'amikacine et l'imipénème ont démontré leur supériorité dans un modèle murin d'abcès cérébraux à *N. asteroides* (étude réalisée en 1986) comparativement au cotrimoxazole [108] et les mêmes résultats sont retrouvés dans un modèle de nocardiose pulmonaire chez des souris immunodéprimées [109].

## **1.4. Quinolones**

Les quinolones sont peu actives sur *N. asteroides*, à l'exception de la ciprofloxacine qui présente une concentration minimale inhibitrice (CMI) voisine des taux sériques obtenus in vivo.

## **1.5. Oxazolidinone**

En cas d'allergie ou de risque d'intolérance, le linézolide paraît constituer une alternative. Son utilisation est aussi suggérée chez les patients en échec thérapeutique. Il pourrait être un excellent traitement de 1<sup>ère</sup> ligne car il n'y a, à l'heure actuelle, pas de souche résistante décrite. Les problèmes de tolérance (neuropathie, anémie, thrombopénie) en cas de prescription prolongée sont la principale limite à sa prescription. Moins de 20 cas traités par linézolide ont été publiés avec probablement un biais de publication en faveur des cas d'évolution favorable [110, 111]. Le linézolide était prescrit le plus souvent en 2<sup>ème</sup> ligne, parfois en traitement de sauvetage, parfois en association (avec cotrimoxazole, amikacine, méropénème ou minocycline).

Le traitement probabiliste repose souvent, en pratique, sur une association d'antibiotiques : selon quelles modalités et d'après quelles données ?

## **1.6. Tétracyclines, chloramphénicol, macrolides, kétolides et lincosamides**

Selon nos résultats, seules la minocycline et la doxycycline présentent une activité inhibitrice, en particulier vis-à-vis de *N. brasiliensis* et *N. otitidiscaviarum*

**Tableau III: Profils de sensibilité aux principaux antibiotiques des principales espèces de *Nocardia spp.*, pathogènes chez l'homme d'après [1-3, 15, 112, 113]. Entre parenthèse le pourcentage des souches sensibles («S») ou résistantes («R»).**

	AMX	AAC	CRO	CTX	IMP	AMK	CLR	CIP	MXF	MIN	LIN	SXT/TMP
<i>N. abscessus</i>	S (78)	S (75-91)	S (98-100)	S	R (61-100)	S (100)	R (71-79)	R (50-100)	R (92-100)	S (82-100)	S (100)	S (100)
<i>Nocardia brevicatena/ paucivorans complex</i>	S	R (90)	S (100)	S	S/R	S (100)	S (82)	S (91)		S (91)	S (100)	S (100)
<i>N. nova complex</i> <sup>a</sup>	S (80-100)	R (50-93) §	S (47-75)	S (82)	S (98-100)	S (100)	S (96-100)	R (99-100)	R (98-100)	R (65-88)	S (100)	S (100)
<i>N. transvalensis complex</i> <sup>b</sup>		R (53)	S (50-63)	S ?	R (94-100)	R (72)	R (100)	S (75-84)	S (100)	R (85)	S (100)	S (81)
<i>N. farcinica</i>	R (90)	S (73-100)	R (78-100)	R (100)	S (33-100)	S (100)	R (95-100)	R (46-81)	S (26-79)	R (34-95)	S (100)	S (58-100)
<i>N. cyriaciageorgica</i>	R (38-100)	R (23-100)	S (52-100)	S (93)	S (43-100)	S (100)	R (89-100)	R (67-100)	R (96)	R (50-94)	S (100)	S (100)
<i>N. brasiliensis</i>	R (100)	S (96)	R (51-72)	R (90)	R (90-99)	S (100)	R (97)	R (83-99)	S (99)	S (24-93)	S (100)	S (83-100)
<i>N. pseudobrasiliensis</i>	R	R (81-100)	S (0-69)	S (78)	R (100)	S (69-100)	S (91-100)	S (100)	S	R (87-100)	S (100)	R (69-94)
<i>N. otitidiscaviarum</i>	R	R (100)	R (100)	R	R (75-100)	S (100)	R (93)	R (93-100)	R (65)	R (55-100)	S (100)	S (100)
<i>Nocardia beijingensis</i>		R (97)	S (95)		S (93)	S (100)	S (63)	R (96)	R (95)	S (80)	S (100)	S (100)

R:intermédiaire ou résistant ; S : sensible ; § du fait d'une bêta lactamase détectable uniquement après induction par l'acide clavulanique ; AMX : amoxicilline ; AAC : amoxicilline/acide clavulanique ; CRO : ceftriaxone ; CTX : cefotaxime ; IMP : imipénem ; AMK : amikacine ; CLI : clindamycine ; MIN : minocycline ; CIP : ciprofloxacine ; LIN : linézolide ; MXF : moxifloxacine ; SXT/ TMP : sulfaméthoxazole/triméthoprime.

a Inclus *N. nova*, *N. veterana*, *Nocardia africana*, *Nocardia kruzakia*.

b Inclus *N. wallacei*, *Nocardia blacklockiae*, *N. transvalensis*.

**Tableau IV: Posologies et principales caractéristiques des antibiotiques utilisés contre *Nocardia* [113].**

	Antibiotique						
	Cotrimoxazole	Imipénem	Méropénème	Amikacine	Linézolide	Cefotaxime	Ceftriaxone
Posologie journalière (nocardiose invasive)	15 (10 à 20) mg TMP/kg/j	2 à 3 g/j	3 à 6 g/j <sup>a</sup>	25 mg/kg	1200 mg/j	3 à 12 g/j	2 g/j
Posologie journalière (nocardiose cutanée primitive)	10 mg TMP/kg/j	1,5 g/j	3 g/j	15 mg/kg	1200 mg/j	<i>N. brasiliensis</i> souvent R	
Voie d'administration	PO ou IV	IV	IV	IV	PO ou IV	IV	IV
Biodisponibilité orale	Bonne	NA	NA	NA	100 %	NA	NA
Pénétration intra-cérébrale	Bonne	10 %	20 %	20–30 %	80 %	10–50 %	10 %
Répartition des prises	En 3 ou 4 prises/j	En 3 ou 4 injections/j	En 3 injections/j	En une injection/j	En 2 prises/j	En 3 ou 4 injections/j	En 1 injection/j
Intolérance <sup>d</sup>	Allergie, toxicité hémato, lithiase urinaire	Allergie, convulsions	Allergie	Allergie, toxicité rénale et cochléo-vestibulaire	Allergie, toxicité hémato, neurologique périphérique, acidose lactique	Allergie, néphropathie interstitielle	
Surveillance par dosages	Oui si insuffisance rénale ou signes de toxicité	Oui si signes de toxicité		Oui. Cible des concentrations au pic (30 min après la perfusion) : 60 à 80 mg/L. Réinjection si résiduelle basse	À proposer en cas d'intolérance ou pour tenter une prescription prolongée		
Utilisation pendant la grossesse <sup>b</sup>	Ok après 10 SA	Ok	Ok	Ok mais bilan auditif chez nouveau-né	Pas de données CRAT mais 1 cas décrit à 14 SA <sup>c</sup>	Ok	Ok
Adaptation à la fonction rénale	Oui	Oui	Oui	Oui		Oui	Oui

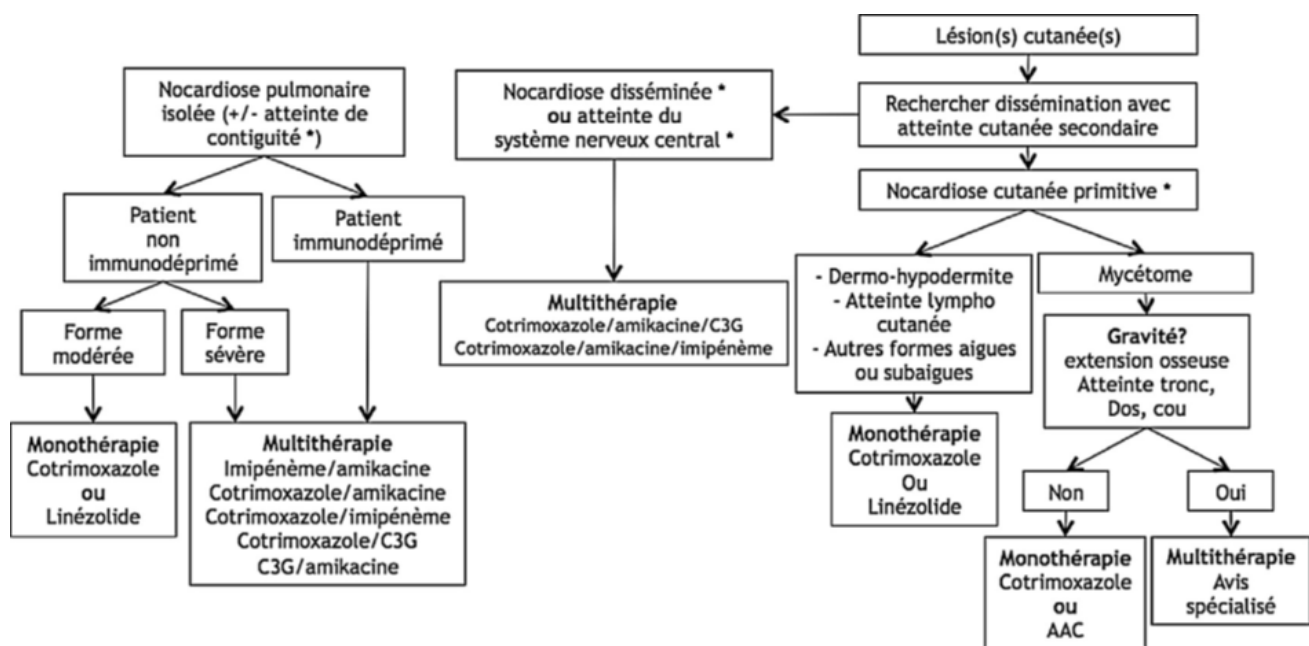
R : résistant; NA: non applicable; SA : semaine d'aménorrhées.

a Choisir 6g si atteinte du SNC ou collection profonde.

b Selon le Centre de référence sur les agent stératogènes (CRAT) <http://www.lecrat.org/>.

c Prescription à 14 SA sans complication fœtale.

d Tous les antibiotiques listés ici sont susceptibles d'induire une colite pseudomembraneuse à *Clostridium difficile*.



**Figure 10: Traitement probabiliste des nocardioses avant l'obtention d'une identification d'espèce ou d'un antibiogramme. \*En cas d'abcès, discuter un traitement chirurgical ou un drainage radiologique. AAC : amoxicilline/acide clavulanique ; C3G : céphalosporine de 3e génération [114].**

## **2. Arguments pour une mono- ou une multithérapie en traitement probabiliste**

Une multithérapie trouve ses justifications dans :

- (1) l'élargissement du spectre du fait du caractère imprévisible de l'antibiogramme,
- (2) la nécessité d'un traitement rapidement bactéricide chez des patients immunodéprimés ou en cas d'atteinte grave,
- (3) la recherche d'une diffusion optimale dans tous les sites cliniques atteints.

Pour une atteinte pulmonaire isolée non grave chez un sujet non immunodéprimé, le cotrimoxazole peut être utilisé seul (Figure 13). Dans cette situation clinique, des séries de cas anciennes ont montré une efficacité clinique de la monothérapie avec des taux de guérison de 90 % pour les patients recevant de 4 à 6 mois de traitement. En revanche, en cas d'atteintes disséminées et/ou du SNC, la mortalité des patients traités par cotrimoxazole seul est proche

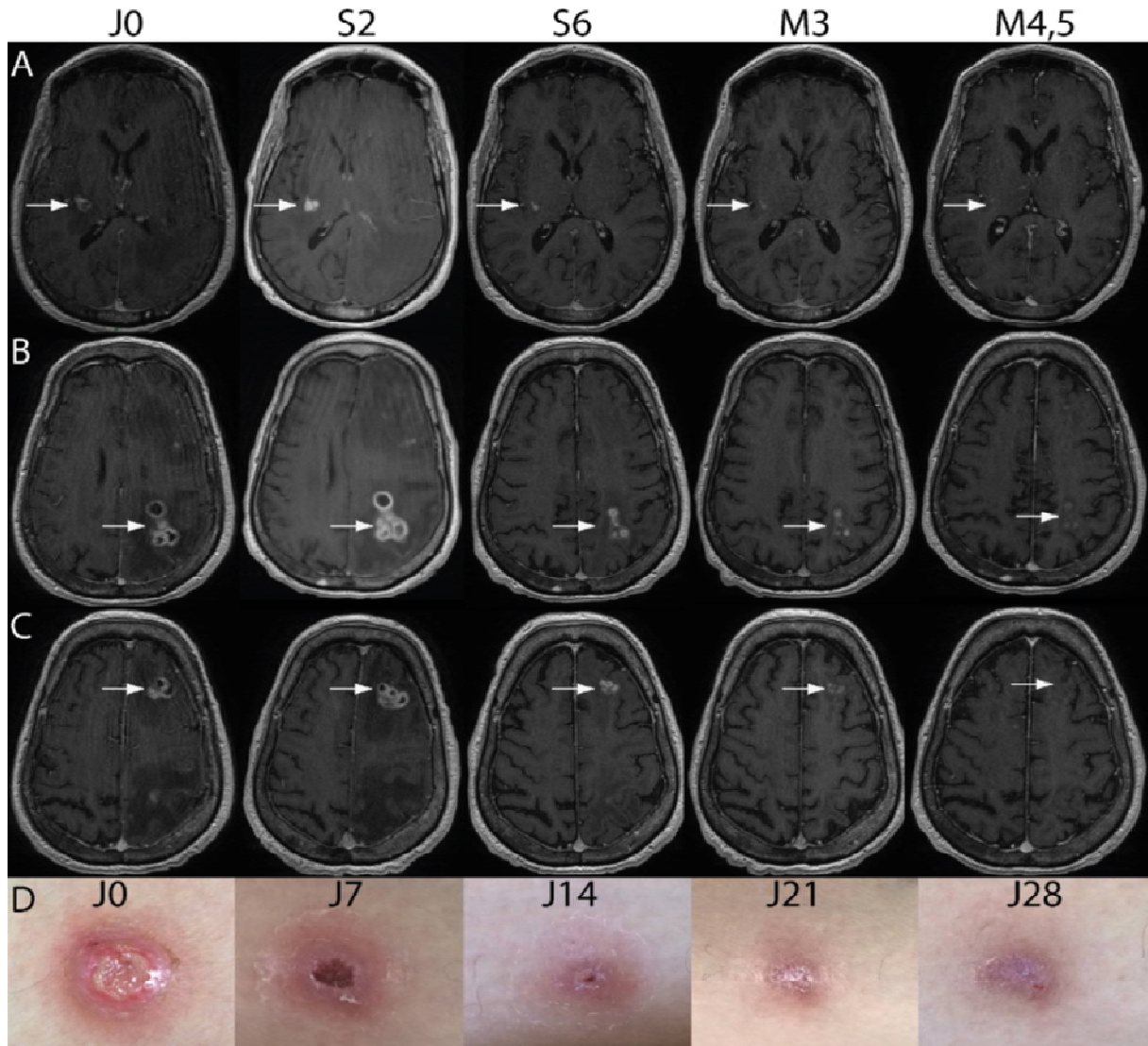
de 50 % [1], ce qui conduit à proposer une multithérapie en associant au cotrimoxazole 1 ou 2 antibiotiques bactéricides, tels que l'amikacine, l'imipénème, ou une C3G (céfotaxime ou ceftriaxone) (Figure 13). En cas d'atteinte cérébrale, l'association cotrimoxazole/ amikacine/ imipénème est la plus souvent proposée. L'adjonction d'un aminoside et d'une bêta-lactamine a pour objectif d'avoir au moins un antibiotique bactéricide efficace, en plus du cotrimoxazole. Le complexe *N. transvalensis* est souvent résistant à l'amikacine (72 % des cas) et à l'imipénème (94 à 100 % des cas). Mais, en dehors de ce complexe, il n'y a pas de souches résistantes à ces deux antibiotiques. Chez les patients infectés par le VIH, il a été constaté une mortalité accrue en cas de monothérapie par cotrimoxazole. Par extension, la plupart des équipes recommandent une association chez les patients immunodéprimés du fait du caractère bactériostatique du cotrimoxazole [5].

Dans une série de 12 patients transplantés d'organe avec une nocardiose pulmonaire [106], il a été proposé le schéma suivant : bithérapie initiale, par voie intraveineuse, pendant 3 à 4 semaines, associant le plus souvent une bêta-lactamine et l'amikacine, puis relais per os pour 1 à 3 mois par cotrimoxazole, moxifloxacine ou linézolide. Onze patients étaient guéris, sans rechute, 1 décédé d'une aspergillose pulmonaire. Il serait ainsi possible de réduire la durée de traitement et son risque de toxicité, en cas de forme pulmonaire isolée.

L'utilisation actuelle d'une bi- ou trithérapie est surtout justifiée afin d'élargir le spectre, d'associer des molécules bactéricides et d'assurer une bonne diffusion dans tous les sites touchés. Cependant, il n'a pas été mis en évidence de synergie pour ces associations d'antibiotiques. Dans le cas du linézolide, des données in vitro soulèvent même le problème d'un possible antagonisme en association avec l'amikacine ou l'imipénème [106]. Enfin, une multithérapie augmente le risque d'interaction et d'intolérance.

Concernant le traitement probabiliste des formes cutanées primitives, le cotrimoxazole peut être prescrit en monothérapie (8 à 10 mg TMP/kg/j) [6]. Historiquement, pour les formes chroniques à grains (mycétomes), le cotrimoxazole et la dapsonsone sont les traitements les plus souvent utilisés en Amérique Centrale. L'amoxicilline/acide clavulanique (1,5 g/j), le linézolide (1200 mg/j) sont des alternatives pour les formes simples. Le traitement d'une atteinte du tronc, du cou ou avec un envahissement local (osseux par exemple) sur le bilan

d'extension repose sur l'association cotrimoxazole-amikacine [6]. L'imipénème a été proposé dans les cas réfractaires à l'association cotrimoxazole-amikacine. Cette antibiothérapie probabiliste sera poursuivie jusqu'à l'identification de l'espèce en cause et aux résultats de l'antibiogramme, en cas de culture positive, pour décider d'une adaptation de traitement.



**Figure 11:** Exemple d'un suivi clinico-radiologique d'une nocardiose. Patient de 72 ans, transplanté rénal, atteint d'une nocardiose disséminée avec abcès du SNC. IRM cérébrales à J0, S2, S6, M3 et M4, 5 de traitement (A, B et C). L'amélioration cutanée est plus rapide (D). Traitement par méropénème/cotrimoxazole pendant 6 semaines puis céfuroxime/cotrimoxazole pendant 6 semaines puis cotrimoxazole seul[115].

### 3. Traitement d'entretien

L'adaptation du traitement sera envisagée après l'identification de l'espèce en cause et avec les résultats d'un antibiogramme fiable. L'expertise microbiologique prend alors toute son importance. Il faut se donner les moyens d'envoyer la souche à un laboratoire expert si le laboratoire local le juge nécessaire, éventuellement à l'Observatoire français des nocardioses (OFN) à Lyon. L'interprétation de l'antibiogramme nécessite également une expertise. Il n'y a pas de recommandations françaises ou européennes sur les techniques d'étude de la sensibilité aux antibiotiques de *Nocardia*. Dans les recommandations américaines, la méthode de référence est la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) en milieu liquide. La durée du traitement par voie intraveineuse n'est pas codifiée. Certaines équipes proposent un traitement intraveineux minimal de 2 à 3 semaines. Chez un patient immunodéprimé avec une atteinte cérébrale, le traitement d'attaque intraveineux dure en général 6 semaines. Quoiqu'il en soit, le relais per os ne sera possible qu'après constatation d'une amélioration clinique et radiologique. Souvent les contrôles radiologiques précoces, notamment en cas d'abcès cérébraux, ne montreront qu'une stabilité des lésions (Figure 14 et voir plus bas). La tolérance de l'antibiotique utilisé et l'absence de troubles digestifs sont des conditions indispensables au relais per os. La question d'une mono- ou d'une multithérapie se pose aussi à cette étape du traitement. Il n'y a là encore aucune donnée formelle. Bien qu'une monothérapie soit envisageable, une bithérapie est classiquement proposée chez les patients atteints de formes sévères (atteinte du SNC) ou chez les patients dont l'immunodépression persiste (transplantés d'organes). Chez ces patients, le risque de malabsorption ou d'interaction médicamenteuse renforce l'intérêt de la multithérapie. Le cotrimoxazole est un excellent candidat pour le traitement d'entretien oral du fait notamment de sa bonne biodisponibilité dans ce cas. Sa posologie peut alors être réduite à 5-10 mg TMP/kg/j. Certaines équipes utilisent le céfuroxime après l'avoir testé in vitro (9 à 12 g/jour, à adapter à la fonction rénale pour les atteintes du SNC, 4,5 à 6 g/j pour les atteintes pulmonaires ou cutanées). L'utilisation per os paraît également possible, mais moins documentée, pour les formes cutanées ou pulmonaires, si la souche est sensible (cefuroxime-axetil, 1 g 2 fois/j). L'association amoxicilline/acide clavulanique est par exemple un relais possible pour les

infections à *N. brasiliensis* : 3 g/j pour les localisations pulmonaires, 1,5 g/j pour les localisations cutanées (Tableau III). Par ailleurs, le diagnostic de nocardiose sur les données de biologie moléculaire seules est de plus en plus fréquent. En effet, des PCR réalisables directement sur les prélèvements ont été développées et sont une aide au diagnostic, a fortiori chez les patients ayant déjà reçu des antibiotiques lors du prélèvement [116]. Elles permettent d'authentifier la présence d'ADN de *Nocardia* dans un échantillon biologique mais il n'y a alors pas d'antibiogramme et le plus souvent pas de diagnostic d'espèce. Récemment, 2 PCR spécifiques pour le diagnostic d'espèce ont été mises au point pour *N. cyriacigeorgica* et *N. farcinica*. Ces résultats apportent une donnée importante pour l'adaptation du traitement :

\_Au sein de l'espèce *N. cyriacigeorgica* [10], il n'y a pas de souche résistante décrite à l'amikacine, au cotrimoxazole ou au linézolide. Ces deux derniers pourront être prescrits en monothérapie. Concernant les bêta-lactamines, les C3G sont à utiliser en 1ère intention, en association avec l'amikacine par exemple mais ne pourront pas être utilisées seules (environ 10 % de résistance) [2]. La sensibilité à l'imipénème ou à l'amoxicilline/acide clavulanique est variable et ne permet pas leur utilisation en l'absence d'antibiogramme [107] ;

\_ *N. farcinica* est une des espèces ayant le profil le plus multirésistant parmi les espèces de *Nocardia* [107]. Ces résistances touchent ainsi plusieurs des antibiotiques utilisés en 1ère ligne comme les C3G, et parfois le cotrimoxazole [2]. Seul le linézolide pourra être utilisé en monothérapie. Il n'y a pas non plus de souche résistante à l'amikacine. L'amoxicilline/acide clavulanique ou l'imipénème pourront être proposés mais en association ;

\_Dans le cas où les 2 PCR spécifiques sont négatives, l'antibiothérapie au plus large spectre sera poursuivie : cotrimoxazole, linézolide ou une bêta-lactamine (C3G, imipénème) associée à l'amikacine. La durée totale du traitement, détaillée dans le Tableau V, varie en fonction du type d'atteinte mais également du terrain. Elles sont le plus souvent admises sur la base d'études anciennes. Si le critère majeur du traitement probabiliste est le spectre d'efficacité, le choix du traitement d'entretien implique des critères de tolérance car il sera prolongé. Au-delà du traitement d'entretien, la gravité de cette infection et le risque de rechute posent souvent la question d'une prophylaxie secondaire.

**Tableau V: Durée totale du traitement antibiotique efficace en fonction du type de nocardiose d'après [1, 6].**

<b>Forme de nocardiose</b>	<b>Durée totale du traitement antibiotique efficace</b>
Atteinte pulmonaire	6 mois
Atteinte disséminée sans atteinte du SNC	6 mois
Atteinte du SNC	12 mois
Atteinte cutanée aiguë	1 mois si évolution rapidement favorable
Atteinte cutanée subaiguë	3 mois
Atteinte cutanée chez un patient immunodéprimé	3 à 6 mois
<b>Mycétome</b>	Au moins 12 mois



## **VIII.Prévention**

### **1. Prophylaxie**

Il n'y a pas de recommandation pour une prophylaxie primaire pour les nocardioses, cette infection restant rare. Cependant, le cotrimoxazole en prophylaxie d'autres infections opportunistes (pneumocystose, toxoplasmose) chez les patients transplantés ou sous corticothérapie au long cours par exemple semble être partiellement efficace. La survenue d'une nocardiose serait plus précoce dans les centres où la prophylaxie par cotrimoxazole des patients transplantés est plus courte. Néanmoins, l'introduction de cette prophylaxie n'a pas réduit significativement l'incidence des nocardioses chez les patients transplantés rénaux et des cas de nocardiose ont été décrits chez des patients sous prophylaxie [117, 118]. Ainsi, une prophylaxie par cotrimoxazole, même bien prise, n'exclut pas le diagnostic. La posologie de cotrimoxazole a probablement une influence : les nocardioses surviennent préférentiellement chez les patients transplantés qui reçoivent habituellement des doses plus faibles et pendant une durée plus courte [119] que les patients infectés par le VIH. Il n'y a pas de dosages sanguins de cotrimoxazole disponibles pour appuyer cette hypothèse.

Dans l'étude cas-témoins concernant des patients transplantés d'organe solide de Peleg et al, [119], l'inefficacité de la prophylaxie n'était pas liée à une sélection de souches résistantes au cotrimoxazole (1 seule résistante sur les 24 cas apparus sous prophylaxie). Enfin, il est possible que cette prophylaxie réduise la dissémination et le nombre de forme grave.

Quant à la prophylaxie secondaire, certaines équipes préconisent, par analogie au schéma des patients infectés par le VIH, une prise quotidienne de cotrimoxazole de 800 mg, à adapter selon la tolérance, si les facteurs prédisposants persistent.

### **2. Mesures associées et surveillance**

Premièrement, en association avec le traitement antibiotique, un avis chirurgical est indiqué pour tous les cas d'abcès cutanés ou sous-cutanés. Concernant les abcès du SNC, examen neurologique du patient, du nombre d'abcès, de leur taille, de leur la prise en charge

neurochirurgicale sera discutée au cas par cas en fonction de l'évolution, de l'existence d'une documentation microbiologique à partir d'un autre site. Dans une revue de la littérature de 84 cas de nocardiose du SNC [120], plus de la moitié des patients bénéficiaient d'une prise en charge chirurgicale, ce qui paraissait améliorer le pronostic. Mais un biais pourrait être une sélection en amont de la chirurgie des patients les moins sévères ou avec le moins de comorbidités.

Le contrôle des facteurs favorisants fait partie du traitement. Chez les patients transplantés d'organe, il peut être proposé une baisse du traitement immunosuppresseur associée à une surveillance rapprochée du greffon. Une évolution favorable a aussi été rapportée sans allègement du traitement immunosuppresseur [121].

La surveillance comme le traitement sera prolongée. Les rechutes comme les récurrences sont possibles. Le risque de rechute était de 60 % en cas de traitement inférieur à 3 mois dans une série de nocardioses pulmonaires publiée en 1982. Un des points non clairement établis dans la prise en charge des nocardioses est le rythme de réalisation des imageries de contrôle, surtout en cas d'atteinte cérébrale. Le premier contrôle, précoce, à 2 semaines du début du traitement, cherchera surtout à éliminer une aggravation (Figure 10). Une co-infection est un piège fréquent à évoquer rapidement en cas d'aggravation observée sur cette imagerie précoce. De nouveaux prélèvements microbiologiques devront être alors réalisés. La fréquence globale des co-infections s'élève de 10 à 30 % et elles pourraient expliquer une partie du mauvais pronostic des nocardioses. Un autre piège est l'identification d'un 1<sup>er</sup> agent infectieux qui ralentira le début d'une antibiothérapie efficace contre *Nocardia*. L'infection par le cytomégalovirus constitue, chez le patient transplanté d'organe, un facteur de risque de survenue de nocardiose dans les 6 mois [119]. Le terrain permet aussi d'orienter vers le type de co-infection à craindre. *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii* concernent plutôt les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques ou transplantés d'organe solide. *Toxoplasma* et *Scedosporium* sont des co-pathogènes rencontrés chez les patients transplantés d'organe. Chez les patients séropositifs pour le VIH, des cas de co-infections par *Mycobacterium tuberculosis*, *Cryptococcus* spp, et *Histoplasma* spp, ont été rapportés [122].

Des cas de nocardioses cérébrales et pulmonaires avec une intense fixation de 18F-FDG au TEP scanner ont été rapportés [123]. Cet examen, là encore, n'est pas spécifique. Il pourrait accroître la rentabilité des biopsies de lésions pulmonaires atypiques et dans l'avenir peut-être aider à la surveillance.

Enfin, dans le cas d'une nocardiose invasive diagnostiquée chez un patient sans terrain prédisposant, la prise en charge de ce patient associera un bilan pour rechercher un déficit immunitaire méconnu : sérologie VIH, phénotypage lymphocytaire pour recherche d'une lymphopénie CD4 idiopathique [124], analyse fonctionnelle des polynucléaires neutrophiles pour recherche d'une granulomatose septique chronique, étude de l'axe IL12-interféron gamma [9].



Les nocardioses sont des infections inhomogènes dans leur présentation clinique et de diagnostic difficile. Sont décrites comme des souches environnementales, saprophytes du sol possédant dans certains cas un caractère de « pathogène opportuniste ». Actuellement, les gènes permettant la transition d'un habitat environnemental vers l'hôte animal ou humain n'ont été pas élucidés.

Elles peuvent avoir des conséquences importantes tant sur le pronostic fonctionnel respiratoire que sur le pronostic vital. L'immunodépression est communément décrite comme étant le terrain propice au développement de *Nocardia*.

En cas d'exacerbation respiratoire non expliquée par les germes habituels du patient, il faut s'efforcer de rechercher des germes moins couramment observés. Il semble prudent d'instaurer un traitement spécifique adapté en cas de découverte fortuite chez un patient asymptomatique.

Du diagnostic au traitement, la prise en charge d'une nocardiose est complexe. Elle nécessite de renforcer la collaboration entre microbiologistes et cliniciens. De nouvelles études construites pour identifier les facteurs pronostiques ou pour valider de nouveaux schémas thérapeutiques permettraient d'améliorer la prise en charge de cette infection qui reste sévère.



## Résumé

**Titre :** Les infections à *Nocardia*.

**Auteur :** BENAMER Khadija

**Rapporteur :** Pr. SEKHSOKH Yassine

**Mots clés :** Antibiotique, Bactérie, Immunodéprimé, *Nocardia*, Pneumopathie

*Les Nocardia* sont des bactéries, qui appartiennent à l'ordre des *Actinomycétales*, elles sont filamenteuses ramifiées ou pléiomorphes, à métabolisme aérobie strict et à coloration de Gram positif. Ce sont des bactéries hydrotelluriques largement distribuées dans l'environnement, vivant à l'état de saprophytes dans le sol et dont de nombreuses espèces sont pathogènes pour l'homme et l'animal ainsi que pour les plantes. Les infections qu'elles provoquent résultent généralement de l'inhalation des bactéries ou de la contamination d'une plaie. Leur prolifération dans l'organisme est à l'origine d'une infection granulomateuse et suppurative, localisée ou disséminée : la nocardiose.

L'infection par *Nocardia* est relativement rare et survient habituellement sous forme d'une pneumopathie, affectant le plus souvent un hôte immunodéprimé ou porteur d'une pathologie pulmonaire sévère sous-jacente. *Nocardia spp*, sont aussi impliquées dans des infections neurologiques, des pathologies cutanées et des infections disséminées. Il peut également exister des porteurs sains asymptomatiques de *Nocardia*. La confirmation diagnostique est microbiologique et repose sur des techniques de culture et de biologie moléculaire. La sensibilité des souches de *Nocardia* aux antibiotiques est corrélée à l'espèce responsable de l'infection et son évaluation impose une expertise. Le cotrimoxazole est le pilier du traitement des nocardioses.

La prophylaxie primaire des nocardioses n'est pas codifiée et son efficacité reste à établir. Il en est de même concernant l'éviction des réservoirs de contamination pour prévenir la récurrence des nocardioses.

## Summary

**Title:** Nocardia infections.

**Author:** BENAMER Khadija

**Reporter of these:** Pr. SEKHSOKH Yassine

**Keywords:** Antibiotic, Bacteria, Immunosuppressed, Nocardia, Pneumonia

*Nocardia* are bacteria, which belong to the order *Actinomycetales*, they are filamentous branched or pleomorphic, with strict aerobic metabolism and Gram positive staining. They are hydrotelluric bacteria widely distributed in the environment, living as saprophytes in the soil and many species of which are pathogenic to humans, animals and plants. The infections they cause are usually the result of inhaling bacteria or contaminating a wound. Their proliferation in the body is at the origin of a granulomatous and suppurative infection, localized or disseminated: nocardiosis.

*Nocardia* infection is relatively rare and usually occurs as pneumopathy, most often affecting an immunocompromised host or a host with an underlying severe lung disease. *Nocardia spp.*, are also involved in neurological infections, skin pathologies and disseminated infections. There may also be asymptomatic healthy carriers of *Nocardia*. Diagnostic confirmation is microbiological and based on culture and molecular biology techniques. The sensitivity of *Nocardia* strains to antibiotics is correlated to the species responsible for the infection and its evaluation requires expertise. Cotrimoxazole is the mainstay of the treatment of nocardiosis.

Primary prophylaxis of nocardial disease is not codified and its effectiveness has yet to be established. The same applies to the eviction of contamination reservoirs to prevent recurrence of nocardiosis.

## ملخص

**العنوان:** تعفّنات النوكارديا

**المؤلف:** بنعمر خديجة

**المشرف:** البروفيسور سخسوخ ياسين

**الكلمات الأساسية:** بكتيريا ، كفاءة مناعية ، اعتلال رئوي ، نوكارديا ، مضاد حيوي

النوكارديات هن البكتيريات ،التي ينتمين الى ترتيب الأكتينوميستال ،فهن على شكل خييطات فرعية او متعدّدات الأشكال ،مع أيض هوائي صارم و صبغة غرام ايجابية، هن بكتيريات مائية أرضية موزعة على نطاق واسع في البيئة، يعشن بأسلوب انتقاعي غير ضار في التربة وفي مجموعة من مسببات الأمراض للإنسان والحيوان والنبات و عادة ما تُنتجُ التعفّنات التي تسببها عن طريق استنشاق للبكتيريا أو بتلوّث للجرح.

انتشار النوكارديا في الجسم هو المسبب لتعفّنات حبيبية والتهابية ،موضعية ومنتشرة : داء النوكارديات.

العدوى بالنوكارديا نادرة نسبيا وعادة ما تحدث على شكل التهاب رئوي، تُؤثر في أغلب الحالات على مضعف ضعيف المناعة أو أحد المصابين بمرض رئوي حاد ، النوكارديات تشارك أيضا في الالتهابات العصبية والأمراض الجلدية والالتهابات المنتشرة و في بعض الأحيان يكون هناك أيضا حاملين لهاته البكتيريا ولكنهم بدون أعراض.

التأكيد التشخيصي هو ميكروبيولوجي ويستند إلى تقنيات علم الأحياء والبيولوجيا الجزيئية.

ترتبط قابلية سلالات النوكارديات للمضادات الحيوية بالأنواع المسؤولة عن العدوى ويتطلب تقييمها خبرة عالية.

الكوتريموكسازول هو الدعامة الأساسية لعلاج داء النوكارديا.

طريقة الوقاية الأولية من داء النوكارديا غير مُدونة وبالتالي يتعين انشائها وينطبق الأمر ذاته على طريقة تطهير مكامن التلوّث لمنع تكرار الإصابة بداء النوكارديا.



***REFERENCES***

- [1] **Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ, Jr.** Clinical and laboratory features of the *Nocardia* spp. based on current molecular taxonomy. *Clinical microbiology reviews*. 2006;19(2):259-82.
- [2] **Schlaberg R, Fisher MA, Hanson KE.** Susceptibility profiles of *Nocardia* isolates based on current taxonomy. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2014;58(2):795-800.
- [3] **Minero MV, Marin M, Cercenado E, Rabadan PM, Bouza E, Munoz P.** Nocardiosis at the turn of the century. *Medicine*. 2009;88(4):250-61.
- [4] **Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pépin J.** Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988–2008. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011;17(5):690-6.
- [5] **Ambrosioni J, Lew D, Garbino J.** Nocardiosis: updated clinical review and experience at a tertiary center. *Infection*. 2010;38(2):89-97.
- [6] **Welsh O, Vera-Cabrera L, Welsh E, Salinas MC.** Actinomycetoma and advances in its treatment. *Clinics in Dermatology*. 2012;30(4):372-81.
- [7] **Kanne JP, Yandow DR, Mohammed TL, Meyer CA.** CT findings of pulmonary nocardiosis. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(2):W266-72.
- [8] **Blackmon KN, Ravenel JG, Gomez JM, Ciolino J, Wray DW.** Pulmonary nocardiosis: computed tomography features at diagnosis. *Journal of thoracic imaging*. 2011;26(3):224-9.
- [9] **Picard C, Fieschi C, Altare F, Al-Jumaah S, Al-Hajjar S, Feinberg J, et al.** Inherited Interleukin-12 Deficiency: IL12B Genotype and Clinical Phenotype of 13 Patients from Six Kindreds. *The American Journal of Human Genetics*. 2002;70(2):336-48.
- [10] **Saubolle MA, Sussland D.** Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(10):4497-501.

- [11] **Schiff TA, McNeil MM, Brown JM.** Cutaneous *Nocardia farcinica* infection in a nonimmunocompromised patient: case report and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1993;16(6):756-60.
- [12] **Park BS, Park YJ, Kim YJ, Kang SW, Kim YH, Shin JH, et al.** A case of disseminated *Nocardia farcinica* diagnosed through DNA sequencing in a kidney transplantation patient. *Clinical nephrology.* 2008;70(6):542-5.
- [13] **Beaman BL, Beaman L.** *Nocardia* species: host-parasite relationships. *Clinical microbiology reviews.* 1994;7(2):213-64.
- [14] **Gao B, Gupta RS.** Phylogenetic framework and molecular signatures for the main clades of the phylum Actinobacteria. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR.* 2012;76(1):66-112.
- [15] **Wallace RJ, Jr., Steele LC, Sumter G, Smith JM.** Antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia asteroides*. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 1988;32(12):1776-9.
- [16] **Schlaberg R, Huard RC, Della-Latta P.** *Nocardia cyriacigeorgica*, an emerging pathogen in the United States. *Journal of clinical microbiology.* 2008;46(1):265-73.
- [17] **Larruskain J, Idigoras P, Marimon JM, Perez-Trallero E.** Susceptibility of 186 *Nocardia* sp. isolates to 20 antimicrobial agents. *Antimicrobial agents and chemotherapy.* 2011;55(6):2995-8.
- [18] **François Denis, Edouard Bingen, Christian Martin, Marie-Cécile Ploy, Quentin. R.** *Bactériologie médicale.* 2ème édition. Paris: Elsevier Masson; 2011.

- [19] **Klatte S, Rainey FA, Kroppenstedt RM.** Transfer of *Rhodococcus aichiensis* Tsukamura 1982 and *Nocardia amarae* Lechevalier and Lechevalier 1974 to the genus *Gordona* as *Gordona aichiensis* comb. nov. and *Gordona amarae* comb. nov. *International journal of systematic bacteriology*. 1994;44(4):769-73.
- [20] **Cloud JL, Conville PS, Croft A, Harmsen D, Witebsky FG, Carroll KC.** Evaluation of partial 16S ribosomal DNA sequencing for identification of nocardia species by using the MicroSeq 500 system with an expanded database. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(2):578-84.
- [21] **McCord JM, Fridovich I.** Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemoglobin (hemocyanin). *The Journal of biological chemistry*. 1969;244(22):6049-55.
- [22] **Tissieres A, Mitchell HK, Tracy UM.** Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *Journal of molecular biology*. 1974;84(3):389-98.
- [23] **McTaggart LR, Richardson SE, Witkowska M, Zhang SX.** Phylogeny and identification of *Nocardia* species on the basis of multilocus sequence analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(12):4525-33.
- [24] *Nocardia* [Internet]. [cité 13 sept 2012]. Disponible sur: [http://www.lookfordiagnosis.com/mesh\\_info.php?term=Nocardia&lang=5](http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Nocardia&lang=5).
- [25] **Workman MR, Philpott-Howard J, Yates M, Beighton D, Casewell MW.** Identification and antibiotic susceptibility of *Nocardia farcinica* and *N. nova* in the UK. *Journal of medical microbiology*. 1998;47(1):85-90.
- [26] **Rusin PA, Rose JB, Haas CN, Gerba CP.** Risk assessment of opportunistic bacterial pathogens in drinking water. *Reviews of environmental contamination and toxicology*. 1997;152:57-83.

- [27] **Abdel-Monem MH, Dewedar A, Hussein M, Mansour S.** Study on the pathogenicity of some *Nocardia* spp isolated from tap water of Ismailia City, Egypt. *The Journal of the Egyptian Public Health Association.* 1991;66(1-2):135-44.
- [28] **Khan ZU, Neil L, Chandy R, Chugh TD, Al-Sayer H, Provost F, et al.** *Nocardia asteroides* in the soil of Kuwait. *Mycopathologia.* 1997;137(3):159-63.
- [29] **Rodriguez-Nava V, Khan ZU, Potter G, Kroppenstedt RM, Boiron P, Laurent F.** *Nocardia coubleae* sp. nov., isolated from oil-contaminated Kuwaiti soil. *International journal of systematic and evolutionary microbiology.* 2007;57(Pt 7):1482-6.
- [30] **Kalme S, Parshetti G, Gomare S, Govindwar S.** Diesel and kerosene degradation by *Pseudomonas desmolyticum* NCIM 2112 and *Nocardia hydrocarbonoxydans* NCIM 2386. *Current microbiology.* 2008;56(6):581-6.
- [31] **Wallace RJ, Jr., Brown BA, Blacklock Z, Ulrich R, Jost K, Brown JM, et al.** New *Nocardia* taxon among isolates of *Nocardia brasiliensis* associated with invasive disease. *Journal of clinical microbiology.* 1995;33(6):1528-33.
- [32] Index of /gallery/actinomycetes/n [Internet]. [cité 13 sept 2012]. Disponible sur: <http://www.pf.chiba-u.ac.jp/gallery/actinomycetes/n/>.
- [33] **McNeil MM, Brown JM.** The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. *Clinical microbiology reviews.* 1994;7(3):357-417.
- [34] *Nocardia* | infectionNet [Internet]. [cité 13 sept 2012]. Disponible sur: <http://infectionnet.org/notes/microbiology/case-1/>.
- [35] Wikipedia contributors. Ménaquinone [Internet]. Wikipédia. Wikimedia Foundation, Inc.; 2012 [cité 18 sept 2012]. Disponible sur:<http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9naquinone&oldid=75289168>.

- [36] **Levy-Frebault VV, Portaels F.** Proposed minimal standards for the genus *Mycobacterium* and for description of new slowly growing *Mycobacterium* species. *International journal of systematic bacteriology*. 1992;42(2):315-23.
- [37] **Shetty PV, Kannappan O, Sarma YS.** Salivary gland nocardiosis in an immunocompetent patient. *Asian journal of surgery*. 2011;34(2):99-101.
- [38] **Terezhalmay GT, Bottomley WK.** Pulmonary nocardiosis associated with primary nocardial infection of the oral cavity. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1978;45(2):200-6.
- [39] **Astudillo L, Dahan S, Escourrou G, Sailer L, Carreiro M, Ollier S, et al.** Cat scratch responsible for primary cutaneous *Nocardia asteroides* in an immunocompetent patient. *The British journal of dermatology*. 2001;145(4):684-5.
- [40] **Griego RD, Rosen T, Orengo IF, Wolf JE.** Dog, cat, and human bites: a review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(6):1019-29.
- [41] **Pelli A, Kappel HB, Oliveira AG, Silva PR, Dourado PL, Bataus LA.** Characterisation of a *Nocardia* sp. isolated from an insect (moth-fly) captured in a university hospital. *The Journal of hospital infection*. 2007;67(4):393-6.
- [42] **Wenger PN, Brown JM, McNeil MM, Jarvis WR.** *Nocardia farcinica* sternotomy site infections in patients following open heart surgery. *The Journal of infectious diseases*. 1998;178(5):1539-43.
- [43] **Vuotto F, Faure K, Queyre V, Dessein R, Pasquet A, Lambert M, et al.** Vascular nosocomial *Nocardia farcinica* infection after arterial stenting in an immunocompetent patient. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2011;22(1):e10-1.

- [44] **Exmelin L, Malbruny B, Vergnaud M, Prosvost F, Boiron P, Morel C.** Molecular study of nosocomial nocardiosis outbreak involving heart transplant recipients. *Journal of clinical microbiology*. 1996;34(4):1014-6.
- [45] **Kachi S, Okazaki M, Takeda H, Igarashi H, Kobayashi O, Watanabe H, et al.** Outbreak of *Nocardia farcinica* infection with the same pattern in randomly amplified polymorphic DNA analysis. *The Journal of hospital infection*. 2006;62(4):502-6.
- [46] **Godreuil S, Didelot MN, Perez C, Lefleche A, Boiron P, Reynes J, et al.** *Nocardia veterana* isolated from ascitic fluid of a patient with human immunodeficiency virus infection. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(6):2768-73.
- [47] **Rodriguez-Nava V, Zoropoguy A, Laurent F, Blaha D, Couble A, Mouni e D, et al.** La nocardiose, une maladie en expansion. *Antibiotiques*. 2008;10(3):115-27.
- [48] **Beaman BL, Burnside J, Edwards B, Causey W.** Nocardial infections in the United States, 1972-1974. *The Journal of infectious diseases*. 1976;134(3):286-9.
- [49] **Lederman ER, Crum NF.** A case series and focused review of nocardiosis: clinical and microbiologic aspects. *Medicine*. 2004;83(5):300-13.
- [50] **Filice GA.** Nocardiosis in persons with human immunodeficiency virus infection, transplant recipients, and large, geographically defined populations. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 2005;145(3):156-62.
- [51] **Georghiou PR, Blacklock ZM.** Infection with *Nocardia* species in Queensland. A review of 102 clinical isolates. *The Medical journal of Australia*. 1992;156(10):692-7.

- [52] **Kageyama A, Yazawa K, Ishikawa J, Hotta K, Nishimura K, Mikami Y.** Nocardial infections in Japan from 1992 to 2001, including the first report of infection by *Nocardia transvalensis*. *European journal of epidemiology*. 2004;19(4):383-9.
- [53] **Tremblay J, Thibert L, Alarie I, Valiquette L, Pepin J.** Nocardiosis in Quebec, Canada, 1988-2008. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2011;17(5):690-6.
- [54] **Negróni R, López Daneri G, Arechavala A, Bianchi MH, Robles AM.** [Clinical and microbiological study of mycetomas at the Muniz hospital of Buenos Aires between 1989 and 2004]. *Revista Argentina de microbiología*. 2006;38(1):13-8.
- [55] **Perez-Blanco M, Hernandez-Valles R, Fernandez-Zeppenfeldt G, Yegres F.** [Mycetoma: report of 3 cases in Falcon State, Venezuela]. *Investigacion clinica*. 1996;37(1):61-73.
- [56] Statistics by Country for Nocardiosis - RightDiagnosis.com [Internet]. [cité 2 oct 2012].  
Disponible sur: <http://www.rightdiagnosis.com/n/nocardiosis/stats-country.htm>.
- [57] **Beaman BL, Maslan S.** Virulence of *Nocardia asteroides* during its growth cycle. *Infection and immunity*. 1978;20(1):290-5.
- [58] **Terao K, Ito E, Oarada M, Ohkusu M, Yazawa K, Mikami Y, et al.** Light and electron microscopic studies on experimental nocardia-toxicosis in mice. *Mycopathologia*. 1992;119(2):115-25.
- [59] **Yassin AF, Rainey FA, Steiner U.** *Nocardia cyriacigeorgici* sp. nov. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2001;51(Pt 4):1419-23.

- [60] **Conville PS, Witebsky FG.** Organisms designated as *Nocardia asteroides* drug pattern type VI are members of the species *Nocardia cyriacigeorgica*. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(7):2257-9.
- [61] **Portola O, Guitart R, Gomez F, Olona M, Vidal F, Castro A, et al.** [Epidemiology and clinical manifestations of infection due to *Nocardia* species in Tarragona, 1997-2008: *Nocardia cyriacigeorgica* is an emerging pathogen]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica*. 2009;27(10):585-8.
- [62] **Witebsky FG, Conville PS, Wallace RJ, Jr., Brown-Elliott BA, Huard RC, Schlaberg R, et al.** *Nocardia cyriacigeorgica*--an established rather than an emerging pathogen. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(7):2469; author reply -70.
- [63] **Quatrini P, Scaglione G, De Pasquale C, Riela S, Puglia AM.** Isolation of Gram-positive n-alkane degraders from a hydrocarbon-contaminated Mediterranean shoreline. *Journal of applied microbiology*. 2008;104(1):251-9.
- [64] **Le TN, Mikolasch A, Awe S, Sheikhy H, Klenk HP, Schauer F.** Oxidation of aliphatic, branched chain, and aromatic hydrocarbons by *Nocardia cyriacigeorgica* isolated from oil-polluted sand samples collected in the Saudi Arabian Desert. *Journal of basic microbiology*. 2010;50(3):241-53.
- [65] **Kohbata S, Beaman BL.** L-dopa-responsive movement disorder caused by *Nocardia asteroides* localized in the brains of mice. *Infection and immunity*. 1991;59(1):181-91.
- [66] **Beaman BL.** Interaction of *Nocardia asteroides* at different phases of growth with in vitro-maintained macrophages obtained from the lungs of normal and immunized rabbits. *Infection and immunity*. 1979;26(1):355-61.

- [67] **Beaman BL, Scates SM, Moring SE, Deem R, Misra HP.** Purification and properties of a unique superoxide dismutase from *Nocardia asteroides*. *The Journal of biological chemistry*. 1983;258(1):91-6.
- [68] **Black CM, Beaman BL, Donovan RM, Goldstein E.** Intracellular acid phosphatase content and ability of different macrophage populations to kill *Nocardia asteroides*. *Infection and immunity*. 1985;47(2):375-83.
- [69] **Beaman BL, Maslan S, Scates S, Rosen J.** Effect of route on inoculation on host resistance to *Nocardia*. *Infection and immunity*. 1980;28(1):185-9.
- [70] **Ogata SA, Beaman BL.** Site-specific growth of *Nocardia asteroides* in the murine brain. *Infection and immunity*. 1992;60(8):3262-7.
- [71] **Beaman BL, Beaman L.** Filament tip-associated antigens involved in adherence to and invasion of murine pulmonary epithelial cells in vivo and HeLa cells in vitro by *Nocardia asteroides*. *Infection and immunity*. 1998;66(10):4676-89.
- [72] **Kingsbury AE, Mardsen CD, Foster OJ.** DNA fragmentation in human substantia nigra: apoptosis or perimortem effect? *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 1998;13(6):877-84.
- [73] **Mogi M, Togari A, Kondo T, Mizuno Y, Komure O, Kuno S, et al.** Caspase activities and tumor necrosis factor receptor R1 (p55) level are elevated in the substantia nigra from parkinsonian brain. *Journal of neural transmission*. 2000;107(3):335-41.
- [74] **Tam S, Barry DP, Beaman L, Beaman BL.** Neuroinvasive *Nocardia asteroides* GUH-2 induces apoptosis in the substantia nigra in vivo and dopaminergic cells in vitro. *Experimental neurology*. 2002;177(2):453-60.

- [75] **Barry DP, Beaman BL.** *Nocardia asteroides* strain GUH-2 induces proteasome inhibition and apoptotic death of cultured cells. *Research in microbiology.* 2007;158(1):86-96.
- [76] **Koguchi Y, Kohno J, Suzuki S, Nishio M, Takahashi K, Ohnuki T, et al.** TMC-86A, B and TMC-96, new proteasome inhibitors from *Streptomyces* sp. TC 1084 and *Saccharothrix* sp. TC 1094. I. Taxonomy, fermentation, isolation, and biological activities. *The Journal of antibiotics.* 1999;52(12):1069-76.
- [77] **McNaught KS, Perl DP, Brownell AL, Olanow CW.** Systemic exposure to proteasome inhibitors causes a progressive model of Parkinson's disease. *Annals of neurology.* 2004;56(1):149-62.
- [78] **Chapman G, Beaman BL, Loeffler DA, Camp DM, Domino EF, Dickson DW, et al.** In situ hybridization for detection of nocardial 16S rRNA: reactivity within intracellular inclusions in experimentally infected cynomolgus monkeys--and in Lewy body-containing human brain specimens. *Experimental neurology.* 2003;184(2):715-25.
- [79] **Beaman BL, Bourgeois L.** Variations in properties of *Nocardia asteroides* resulting from growth in the cell wall-deficient state. *Journal of clinical microbiology.* 1981;14(5):574-8.
- [80] **Beaman BL, Bourgeois AL, Moring SE.** Cell wall modification resulting from in vitro induction of L-phase variants of *Nocardia asteroides*. *Journal of bacteriology.* 1981;148(2):600-9.
- [81] **Peraira JR, Segovia J, Fuentes R, Jimenez-Mazuecos J, Arroyo R, Fuertes B, et al.** Pulmonary nocardiosis in heart transplant recipients: treatment and outcome. *Transplantation proceedings.* 2003;35(5):2006-8.

- [82] **Dikensoy O, Filiz A, Bayram N, Balci I, Zer Y, Celik G, et al.** First report of pulmonary *Nocardia otitidiscaviarum* infection in an immunocompetent patient from Turkey. *International journal of clinical practice*. 2004;58(2):210-3.
- [83] **Kageyama A, Hoshino Y, Yazawa K, Poonwan N, Takeshita N, Maki S, et al.** *Nocardia cyriacigeorgica* is a significant pathogen responsible for nocardiosis in Japan and Thailand. *Mycopathologia*. 2005;160(1):15-9.
- [84] **Kageyama A, Yazawa K, Kudo T, Taniguchi H, Nishimura K, Mikami Y.** First isolates of *Nocardia abscessus* from humans and soil in Japan. *Nihon Ishinkin Gakkai zasshi = Japanese journal of medical mycology*. 2004;45(1):17-21.
- [85] **Conville PS, Brown JM, Steigerwalt AG, Lee JW, Byrer DE, Anderson VL, et al.** *Nocardia veterana* as a pathogen in North American patients. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(6):2560-8.
- [86] **Bross JE, Gordon G.** Nocardial meningitis: case reports and review. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13(1):160-5.
- [87] **Pyhtinen J, Paakko E, Jartti P.** Cerebral abscess with multiple rims of MRI. *Neuroradiology*. 1997;39(12):857-9.
- [88] **Eisenblatter M, Disko U, Stoltenburg-Didinger G, Scherubl H, Schaal KP, Roth A, et al.** Isolation of *Nocardia paucivorans* from the cerebrospinal fluid of a patient with relapse of cerebral nocardiosis. *Journal of clinical microbiology*. 2002;40(9):3532-4.
- [89] **Rodriguez-Nava V, Couble A, Molinard C, Sandoval H, Boiron P, Laurent F.** *Nocardia mexicana* sp. nov., a new pathogen isolated from human mycetomas. *Journal of clinical microbiology*. 2004;42(10):4530-5.
- [90] *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2013) 140, 287—290.

- [91] **Wauters G, Avesani V, Charlier J, Janssens M, Vaneechoutte M, Delmee M.** Distribution of nocardia species in clinical samples and their routine rapid identification in the laboratory. *Journal of clinical microbiology*. 2005;43(6):2624-8.
- [92] **Laurent F, Provost F, Couble A, Casoli E, Boiron P.** Genetic relatedness analysis of nocardia strains by random amplification polymorphic Dna: validation and applications. *Research in microbiology*. 2000;151(4):263-70.
- [93] **Rouzaud C, Rodriguez-Nava V, Catherinot E, al. e.** Evaluation of a specific Nocardia genus PCR on clinical samples for the diagnosis of nocardiosis. Poster session, ASM/ICAAC Congress, Boston, June 2016.
- [94] **Aljuboori Z, Sharma M, Altstadt T.** Diffuse Nocardial Spinal Subdural Empyema: Diagnostic Dilemma and Treatment Options. *Cureus*. 2017;9(10):e1795.
- [95] **Mellmann A, Cloud JL, Andrees S, Blackwood K, Carroll KC, Kabani A, et al.** Evaluation of RIDOM, MicroSeq, and Genbank services in the molecular identification of Nocardia species. *International journal of medical microbiology : IJMM*. 2003;293(5):359-70.
- [96] **Clarridge JE, 3rd.** Impact of 16S rRNA gene sequence analysis for identification of bacteria on clinical microbiology and infectious diseases. *Clinical microbiology reviews*. 2004;17(4):840-62, table of contents.
- [97] **Devulder G, Perouse de Montclos M, Flandrois JP.** A multigene approach to phylogenetic analysis using the genus Mycobacterium as a model. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2005;55(Pt 1):293-302.
- [98] **Rodriguez-Nava V, Couble A, Devulder G, Flandrois JP, Boiron P, Laurent F.** Use of PCR-restriction enzyme pattern analysis and sequencing database for hsp65 gene-based identification of Nocardia species. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(2):536-46.

- [99] **Yin X, Liang S, Sun X, Luo S, Wang Z, Li R.** Ocular nocardiosis: HSP65 gene sequencing for species identification of *Nocardia* spp. *American journal of ophthalmology*. 2007;144(4):570-3.
- [100] **Laurent F, Rodriguez-Nava V, Noussair L, Couble A, Nicolas-Chanoine MH, Boiron P.** *Nocardia ninae* sp. nov., isolated from a bronchial aspirate. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2007;57(Pt 4):661-5.
- [101] **Devulder G, Perriere G, Baty F, Flandrois JP.** BIBI, a bioinformatics bacterial identification tool. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(4):1785-7.
- [102] **Boiron P, Provost F.** Use of partially purified 54-kilodalton antigen for diagnosis of nocardiosis by Western blot (immunoblot) assay. *Journal of clinical microbiology*. 1990;28(2):328-31.
- [103] **Carroll GF, Brown JM, Haley LD.** A method for determining in-vitro drug susceptibilities of some *Nocardiae* and *Actinomadurae*: results with 17 antimicrobial agents. *American journal of clinical pathology*. 1977;68(2):279-83.
- [104] **Ambaye A, Kohner PC, Wollan PC, Roberts KL, Roberts GD, Cockerill FR, 3rd.** Comparison of agar dilution, broth microdilution, disk diffusion, E-test, and BACTEC radiometric methods for antimicrobial susceptibility testing of clinical isolates of the *Nocardia asteroides* complex. *Journal of clinical microbiology*. 1997;35(4):847-52.
- [105] **Yazawa K, Mikami Y, Otozai K, Uno J, Arai T.** [In vitro susceptibility of pathogenic *Nocardia* to beta-lactam antibiotics, especially imipenem, a carbapenem antibiotic]. *The Japanese journal of antibiotics*. 1989;42(11):2354-62.

- [106] **Tripodi MF, Durante-Mangoni E, Fortunato R, Cuccurullo S, Mikami Y, Farina C, et al.** In vitro activity of multiple antibiotic combinations against *Nocardia*: relationship with a short-term treatment strategy in heart transplant recipients with pulmonary nocardiosis. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2011;13(4):335-43.
- [107] **Glupczynski Y, Berhin C, Janssens M, Wauters G.** Determination of antimicrobial susceptibility patterns of *Nocardia* spp. from clinical specimens by Etest. *Clinical Microbiology and Infection*. 2006;12(9):905-12.
- [108] **Gombert ME, Aulicino TM, duBouchet L, Silverman GE, Sheinbaum WM.** Therapy of experimental cerebral nocardiosis with imipenem, amikacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, and minocycline. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1986;30(2):270-3.
- [109] **Gombert ME, Berkowitz LB, Aulicino TM, duBouchet L.** Therapy of pulmonary nocardiosis in immunocompromised mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 1990;34(9):1766-8.
- [110] **Jodlowski TZ, Melnychuk I, Conry J.** Linezolid for the treatment of *Nocardia* spp. infections. *The Annals of pharmacotherapy*. 2007;41(10):1694-9.
- [111] **Tanioka K, Tabu H, Uemura K, Matsumoto R, Takahashi R, Nagao M, et al.** Disseminated *Nocardia farcinica* infection in a patient with myasthenia gravis successfully treated by linezolid: a case report and literature review. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(3):390-4.
- [112] **Munoz J, Mirelis B, Aragon LM, Gutierrez N, Sanchez F, Espanol M, et al.** Clinical and microbiological features of nocardiosis 1997-2003. *Journal of medical microbiology*. 2007;56(Pt 4):545-50.

- [113] **Mercieri M, Di Rosa R, Pantosti A, De Blasi RA, Pinto G, Arcioni R.** Critical pneumonia complicating early-stage pregnancy. *Anesthesia and analgesia.* 2010;110(3):852-4.
- [114] **CLSI.** Susceptibility testing of mycobacteria, Nocardiae and other aerobic actinomycetes ; approved standard-second edition. CLSI document M24-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.
- [115] *Journal des Anti-infectieux* (2014) 16, 175—184.
- [116] **Couble A, Rodriguez-Nava V, de Montclos MP, Boiron P, Laurent F.** Direct detection of *Nocardia* spp. in clinical samples by a rapid molecular method. *Journal of clinical microbiology.* 2005;43(4):1921-4.
- [117] **Arduino RC, Johnson PC, Miranda AG.** Nocardiosis in renal transplant recipients undergoing immunosuppression with cyclosporine. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 1993;16(4):505-12.
- [118] **Husain S, McCurry K, Dauber J, Singh N, Kusne S.** Nocardia infection in lung transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2002;21(3):354-9.
- [119] **Peleg AY, Husain S, Qureshi ZA, Silveira FP, Sarumi M, Shutt KA, et al.** Risk factors, clinical characteristics, and outcome of *Nocardia* infection in organ transplant recipients: a matched case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2007;44(10):1307-14.
- [120] **Anagnostou T, Arvanitis M, Kourkoumpetis TK, Desalermos A, Carneiro HA, Mylonakis E.** Nocardiosis of the central nervous system: experience from a general hospital and review of 84 cases from the literature. *Medicine.* 2014;93(1):19-32.

- [121] **Clark NM, Practice ASTIDCo.** Nocardia in solid organ transplant recipients. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2009;9 Suppl 4:S70-7.
- [122] **Mootsikapun P, Intarapoka B, Liawnoraset W.** Nocardiosis in Srinagarind Hospital, Thailand: review of 70 cases from 1996–2001. International Journal of Infectious Diseases. 2005;9(3):154-8.
- [123] **Zhao K, Dong M-J, Sheng Z-K, Liu K-F, Yang S-Y, Liu Z-F, et al.** Elevated uptake of 18F-FDG in PET/CT imaging of a nocardial pleural nodule. Clinical Imaging. 2012;36(4):383-5.
- [124] **Goktay F, Mansur AT, Ersahin M, Adaleti R, Gunes P.** Idiopathic CD4+ T lymphocytopenia with epidermodysplasia verruciformis-like skin eruption, Nocardia farcinica brain abscesses and pulmonary tuberculosis: a case report with fatal outcome. The Journal of dermatology. 2011;38(9):930-3.



## ***Serment de Galien***

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرياض -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- ◀ أن أراقب الله في مهنتي
- ◀ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ◀ أن أزاول مهنتي بوزع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ◀ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ◀ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ◀ لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط  
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 22

سنة : 2019

## تعففات النوكارديا

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2019

### من طرف

**السيدة خديجة بنعمر**

المزودة في 04 ماي 1990 ببني ملال

لنيل شهادة

**دكتور في الصيدلة**

الكلمات الأساسية : بكتيريا؛ كفاءة مناعية؛ اعتلال رئوي؛ نوكارديا؛ مضاد حيوي

### أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد أحمد كوزي أستاذ في طب الأطفال
مشرف	السيد ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة سكيمة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة
عضو	السيدة سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية