

Cas clinique interactif

séminaire du DES-C de Maladies Infectieuses et tropicales

Thématique n°8

Marie-Laure Le Lez: Service d'ophtalmologie Hôpital Bretonneau - CHRU Tours

Etienne Canouï: Equipe mobile d'infectiologie, APHP.CUP- Cochin

Jeudi 31 mars 2022

M. V., 85 ans

- HTA essentielle suivie et traitée par bithérapie (Irbesratan+ amlodipine).
- Adénome prostatique traité par Omix®.
- Originaire de Martinique, en métropole depuis 1958. Ancien instructeur militaire. Marié vivant avec sa femme, une fille décédée et un fils proche, 4 petits enfants).
- Marche avec une canne.
- Tabagisme actif à 2 cigarettes par jour. OH 2 verres de vin par jour.
- Pas d'animal de compagnie, pas de voyage récent.

⇒ le 16/11/2019 cécité brutale de l'œil droit associée à un œil rouge et douloureux

⇒ Transfert aux urgences ophtalmologiques

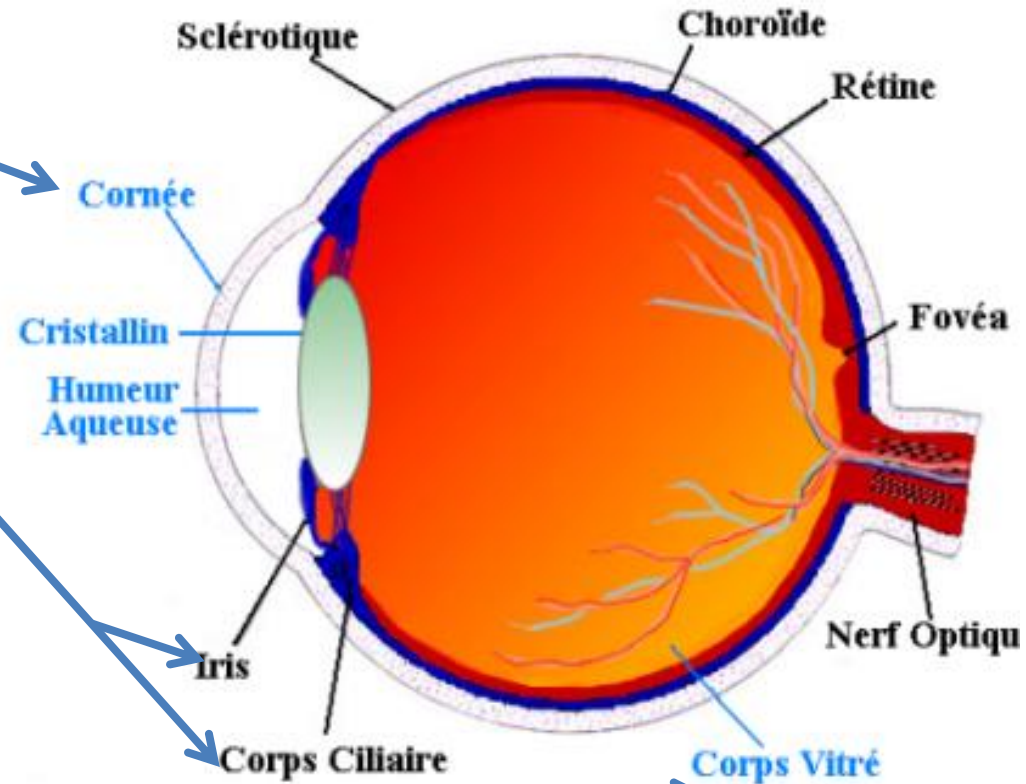
⇒ Hypothèses diagnostiques?

Œil rouge/ douloureux/ BAV

Kératite

Uvéite antérieure
Glaucome aigue

Endophtalmie(s)





⇒ **Diagnostic sémiologique**
⇒ **Hypothèses diagnostiques?**

Uvéites à hypopion:

- Inflammatoires :
 - Uvéite HLA B 27 ; spondylarthropathies : SPA, Reiter, rhumatisme psoriasique
 - Maladie de Behçet
 - Néoplasies : leucémie, rétinoblastome
- Infectieux :
 - Endophtalmie post opératoire
 - Endophtalmie post plaie oculaire
 - Endophtalmie endogène

Présentation ophtalmologique initiale

Tableau 4. Présentation ophtalmologique initiale

n (%)

Motif de consultation (n = 47 patients)

Durée des symptômes avant consultation (en jours)	
Moyenne (écart-type)	11,5 (20,2)
Baisse d'acuité visuelle	30 (63,8)
Douleur oculaire	25 (53,2)
Rougeur oculaire	23 (48,9)
Aucun symptôme oculaire	9 (19,1)

Acuité visuelle initiale (n = 49 yeux)

AV < 1/20	41 (83,7)
PL négative	8 (16,3)
PL positive	13 (26,5)
VBLM	16 (32,7)
CLD	4 (8,2)
AV ≥ 1/20	8 (16,3)
1/10	2 (4,1)
2/10	2 (4,1)
3/10	1 (2,0)
8/10	1 (2,0)
10/10	2 (4,1)

Signes aspécifiques

Caractéristiques cliniques initiales (n = x yeux)

Hypertonie oculaire > 21 mmHg (n=44)	7 (15,9)
Hyperhémie conjonctivale (n=55)	52 (94,5)
Atteinte cornéenne (œdème, plis descemétiques) (n=48)	31 (64,6)
Précipités rétro-descemétiques (n=42)	36 (85,7)
Fins	19 (45,2)
Granulomateux	6 (14,3)
Inflammation de chambre antérieure (n=45)	45 (100)
Tyndall 1-2+	11 (24,4)
Tyndall 3-4+	27 (60,0)
Fibrine	17 (37,8)
Non détaillé	7 (15,6)
Hypopion (n=50)	23 (46,0)
Synéchies irido-cristalliniennes (n=50)	32 (64,0)
Membrane cyclitique (n=47)	18 (38,3)
Hyalite postérieure (n=52)	52 (100)
Fond d'œil non accessible (n=51)	36 (70,6)
Décollement rétinien (n=43)	1 (2,3)
Décollement choroïdien (n=43)	1 (2,3)
Foyer chorio-rétinien (n=39)	16 (41,0)
Abcès chorio-rétinien (n=39)	3 (7,7)
Atteinte maculaire (DSR, OM) (n=23)	2 (8,7)

→ 1^{ère} et seule manifestation chez 68,1% des patients

21,4% erreurs diagnostiques (12 yeux)

Diagnostic ophtalmologique: Endophtalmie endogène



- Reprise de l'interrogatoire:
 - Pas de point d'appel clinique
 - Perte isolée de 6 kg en 3 mois.
 - Examen physique:
 - T°c=36,9
 - Pas d'anomalie neurologique, cardio-thoracique, neurologique, dermatologique, rhumatologique...
- ⇒ **Hypothèses diagnostiques microbiologiques?**
- ⇒ **Quels examens complémentaires demandez-vous?**

	Bactéries		Champignons	
	Gram ⁺	Gram ⁻	Levures	Champignons filamenteux
Agents infectieux	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus</i> <i>Listeria</i> <i>Bacillus</i>	<i>Klebsiella</i> <i>E. coli</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Neisseria</i> <i>Haemophilus</i>	<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>
Facteurs de risque	Diabète, chirurgie abdominale, endoscopie, cathétérisme, dialyse, immunodépression, cancer, drépanocytose, lupus		Cancer, diabète, cathétérisme, soins intensifs, alimentation parentérale, immunodépression, neutropénie, antibiothérapie prolongée	Immunodépression, transplantation, cardiaque, pulmonaire, hépatique, endocardite, leucémie, neutropénie, pneumopathie chronique sous corticoïdes
Topographie de l'atteinte	Localisation initiale choroïdienne ou ciliaire avec abcédation intravitréenne		Microabcédation choroïdienne initiale avec tropisme vitréen préférentiel	Abcédation sous-rétinienne avec tropisme sous-rétinien préférentiel

- Variabilité géographique
 - Asie gram –
 - Europe/USA: gram +
- Terrain/ Comorbidités:

Organism	1986–2001 n = 267 (%)	2001–2012 n = 75 (%)	1986–2012 n = 342 (%)
Gram positive			
<i>Staphylococcus aureus</i>	27 (10)	6 (8)	33 (10)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	13 (5)	4 (5)	17 (5)
Other <i>Streptococcus</i> spp.	29 (11) ^a	15 (20) ^b	44 (13)
<i>Listeria monocytogenes</i>	10 (4)	2 (3)	12 (3)
<i>Nocardia</i> spp.	9 (3)	3 (4)	12 (3)
<i>Bacillus cereus</i>	6 (2)	2 (3)	8 (2)
Other	11 (4) ^c	5 (7) ^d	16 (5)
Gram negative			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	80 (30)	13 (17)	93 (27)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	16 (6)	4 (4)	20 (6)
<i>Escherichia coli</i>	22 (8)	1 (1)	23 (7)
<i>Neisseria meningitidis</i>	15 (6)	3 (4)	18 (5)
<i>Serratia</i> spp.	6 (2)	1 (1)	7 (2)
<i>Salmonella</i> spp.	1 (0.5)	2 (3)	3 (1)
Other	10 (4) ^e	14 (19) ^f	24 (7)

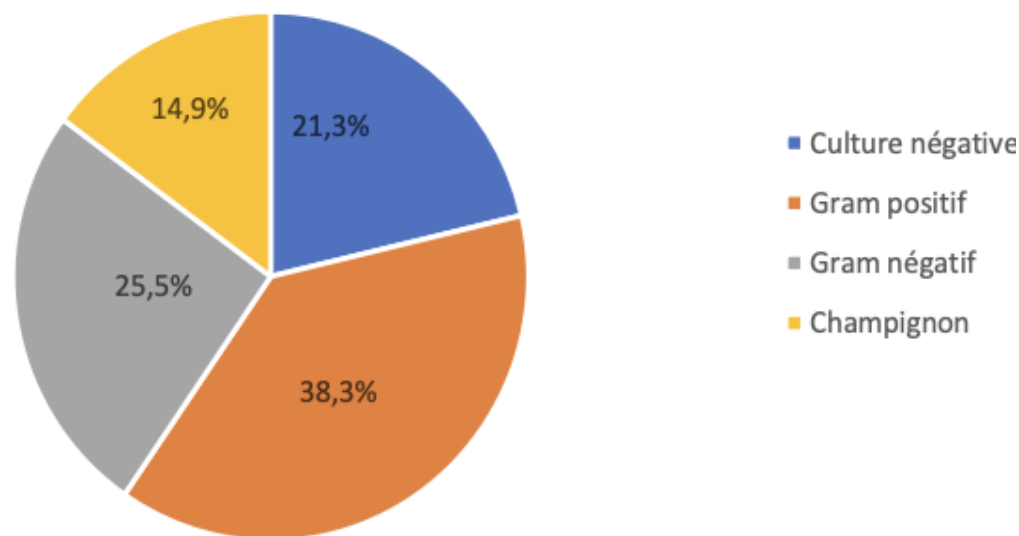


Figure 3. Résultats microbiologiques.

Suspicion EE = urgence vitale et fonctionnelle

DIAGNOSTIC MICROBIOLOGIQUE

1^{ère} intention :

- 2 paires d'hémocultures
- PV au mieux et/ou PCA
 - o Culture bactériologique sur milieu enrichi ($\geq 100\mu\text{l}$)
 - o PCR 16S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Suspicion EE fongique*:
 - o Hémocultures, béta-D-glucane sang
 - o PV et/ou PCA : culture mycologique ($\geq 100\mu\text{l}$) + béta-D-glucane ($\geq 10-20\mu\text{l}$) +/- PCR 18S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Prélèvement de toute localisation secondaire : ponction d'abcès hépatique, ponction articulaire, PL, ECBU,...
 - o Culture
 - o +/- PCR si antibiothérapie préalable

2^{ème} intention : si absence de diagnostic microbiologique, discuter 2nd prélèvement par PV au mieux et/ou PCA

- PCR 16S +/- 18S ($\geq 200\mu\text{l}$)
- NGS ($\geq 200\mu\text{l}$)
- Béta-D-glucane ($\geq 10-20\mu\text{l}$)

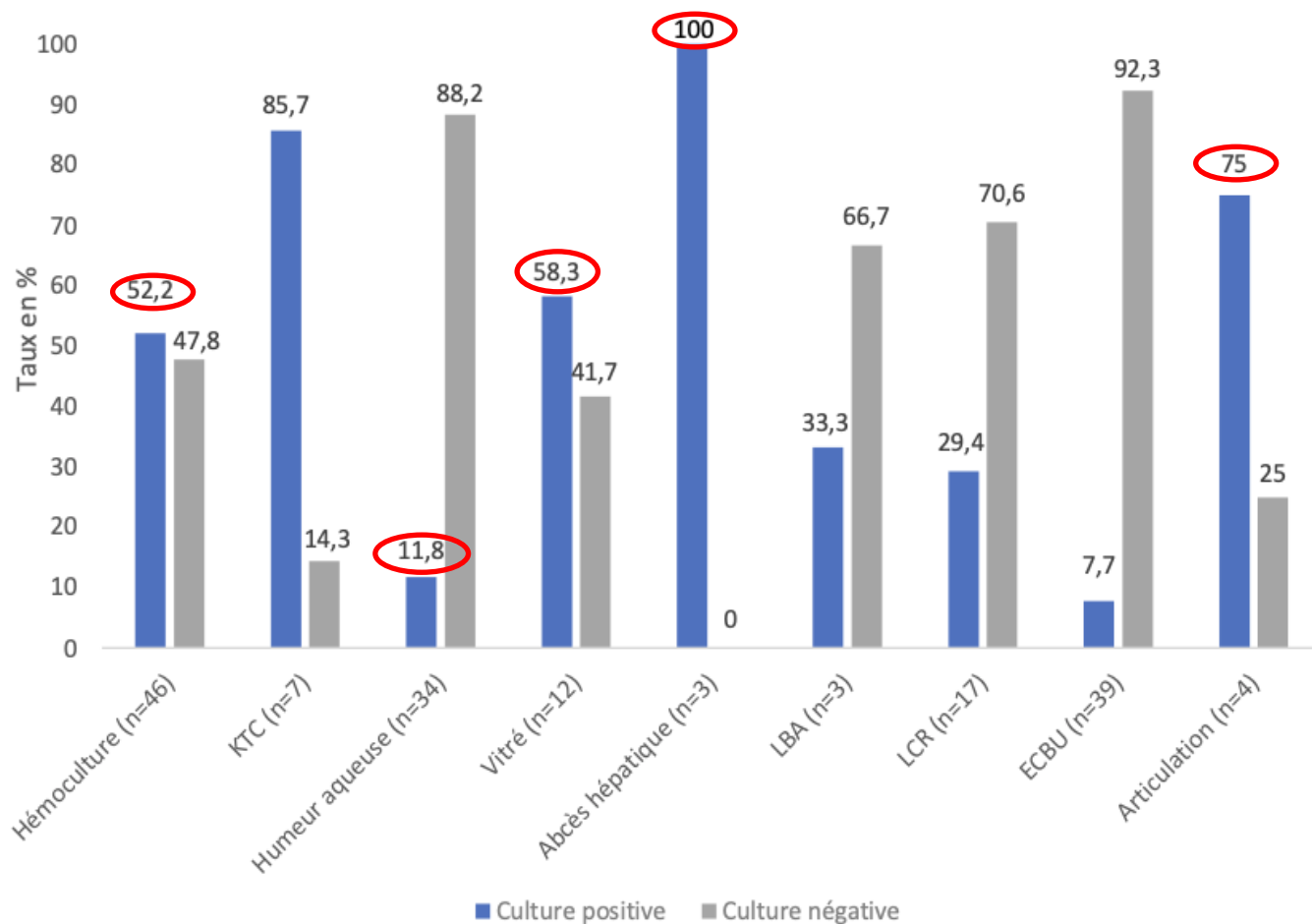
BILAN D'EXTENSION / PORTE D'ENTREE

- Examen clinique
- TDM TAP injecté systématique
- IRM cérébrale systématique si *K. pneumoniae* et/ou signes neurologiques
- ETT +/- ETO selon les germes et critères de Duke (recommandations ESC 2015)
- Autres examens selon les points d'appels cliniques (IRM du rachis, TEP TDM, PL,...)

FDR d'EE fongique :

neutropénie/ altération de la fonction des PNN (Candida et Aspergillus), Chimiothérapie, chirurgie digestive, matériel endovasculaire, toxicomanie intraveineuse, transplantation d'organe, immunodépression au sens large (Candida), SIDA (Candida, Histoplasmosis)

Rendement microbiologique



Vitré > hémocultures > humeur aqueuse

Sites extra oculaires ++

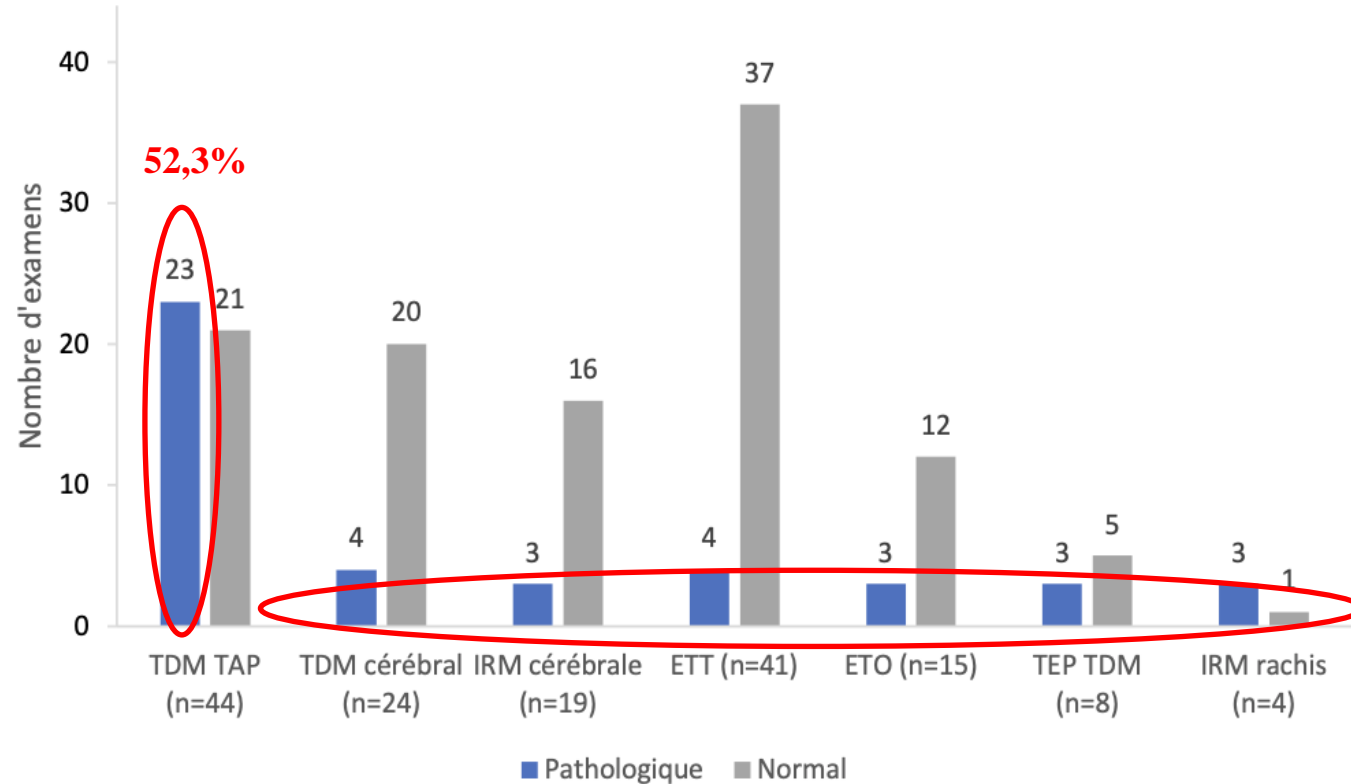


Figure 4. Rendement des prélèvements microbiologiques.

Taux de cultures positives et négatives par rapport au nombre de prélèvements microbiologiques réalisés (sur 47 patients).



Bilan d'extension



→ TDM TAP injecté ++

→ Dans des situations spécifiques :

- IRM, TDM cérébral
- ETT +/- ETO
- TEP TDM
- IRM rachis

→ Tous les abcès cérébraux détectés à l'IRM
AUCUN avec le TDM cérébral
Tous du à *K. pneumoniae* (asymptomatiques)

Figure 5. Rendement des examens radiologiques.

Nombre d'examens pathologiques et normaux par rapport au nombre d'examens réalisés (sur 44 patients).

1^{er} résultats

- Leucocytes: 12,27 G/L, PNN=9,5 G/L
- Créatinine: 96 $\mu\text{mol/L}$
- CRP=253 mg/L
- ASAT=35 UI/L (10-45), ALAT=32 UI/L (10-45), PAL=192 U/L (35-120), GGT=127 U/L (7-55), BiliT=23 $\mu\text{mol/L}$ (3-17), BiliC= 14 $\mu\text{mol/L}$ (0-2)

⇒ **Débutez vous un traitement probabiliste en urgence?**

⇒ **Si oui, lequel?**

Suspicion EE = urgence vitale et fonctionnelle

Pronostic visuel

Pronostic vital

Traitement probabiliste local en urgence:

- IVT: Vancomycine+ ceftazidime
- Vitrectomie d'emblée doit se discuter si
 - Possible
 - EE
 - Atteinte sévère



TRAITEMENT LOCAL

A discuter selon l'AV, l'intensité de la hyalite et autres lésions oculaires

1^{ère} intention :

- Traitements topiques, injections LB de corticoïdes
- IVT vancomycine (1mg/0,1ml) + ceftazidime (2,25mg/0,1ml)
- Suspicion EE fongique* : IVT amphotéricine B (0,005mg/0,1ml)
- Discuter la vitrectomie

Puis selon l'évolution clinique, l'identification du germe, le terrain :
discuter la répétition des IVT, la vitrectomie, les corticoïdes intravitréens

TRAITEMENT SYSTEMIQUE

Probabiliste :

- 1^{ère} intention : méropénème IV 2gx3/j (perfusion prolongée sur 4h)
- 2^{ème} intention : linézolide 600mgx2/j + lévofloxacine 500mgx2/j IV ou PO
- Si gravité (qSOFA** ≥ 2) : ajout amikacine 25mg/kg/j sur 30 min

Ciblé :

- Fonction du germe et de sa sensibilité
- Fonction des localisations secondaires
- Choix d'une molécule à bonne diffusion intraoculaire

EE fongique suspectée* ou documentée :

- 1^{ère} intention :
 - o Fluconazole IV ou PO (12mg/kg/j J1 puis 6-12mg/kg/j)
 - o Ou voriconazole IV ou PO (6mg/kg/12h J1 puis 4mg/kg/12h à jeun)
- 2^{ème} intention : amphotéricine B liposomale IV (3mg/kg/j) +/- flucytosine orale (25mg/kg/6h)

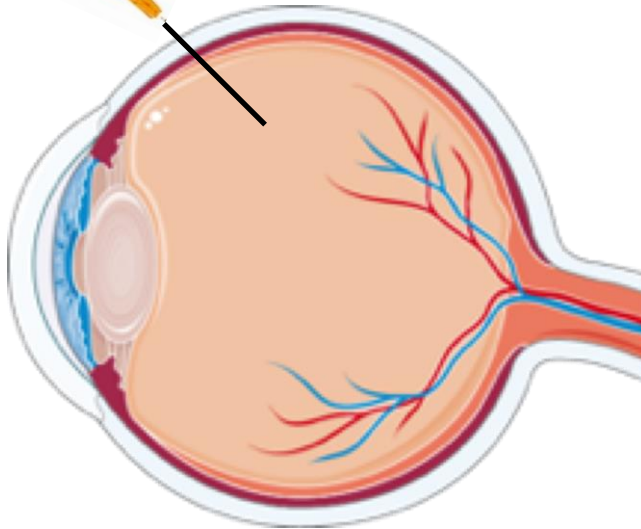
Durée :

- EE bactérienne isolée : 2 à 3 semaines
- EE fongique isolée : 4 à 6 semaines
- Adaptée selon les localisations secondaires et l'évolution des lésions oculaires

Endophtalmies et IVT

IVT Injection intra vitrénne
Vitré ≈ 4 ml

VANCOMYCINE 1 mg
CEFTAZIDIME 2 mg



	Concentration vitré après IVT	Sang après IV
VANCOMYCINE	250 mg/L	30 mg/L
CEFTAZIDIME	500 mg/L	47 mg/L

Quelles molécules, administrées par voie systémique, ont une bonne diffusion intraoculaire?

Quels sont les conditions locales?

Figure 4A, 4B

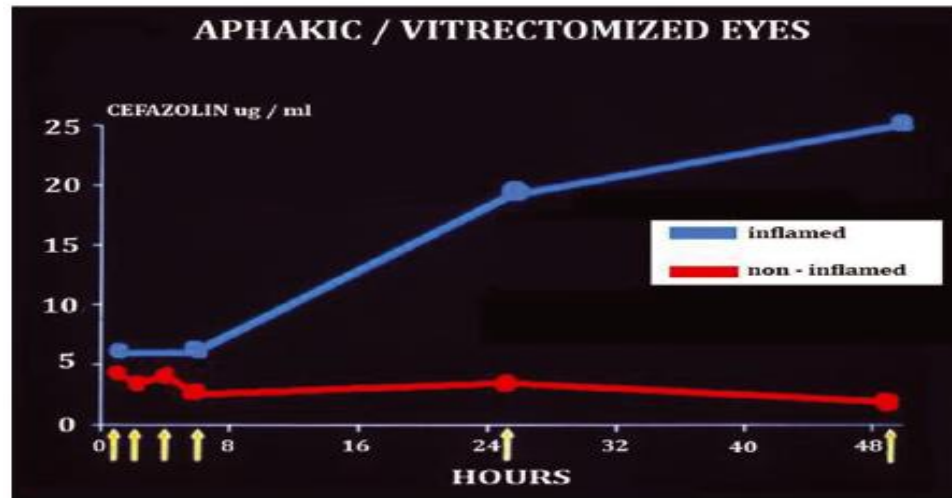
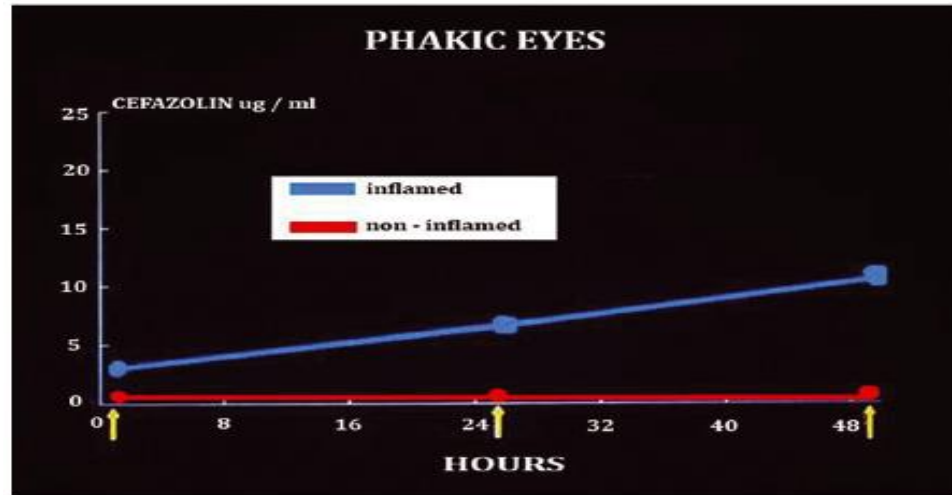
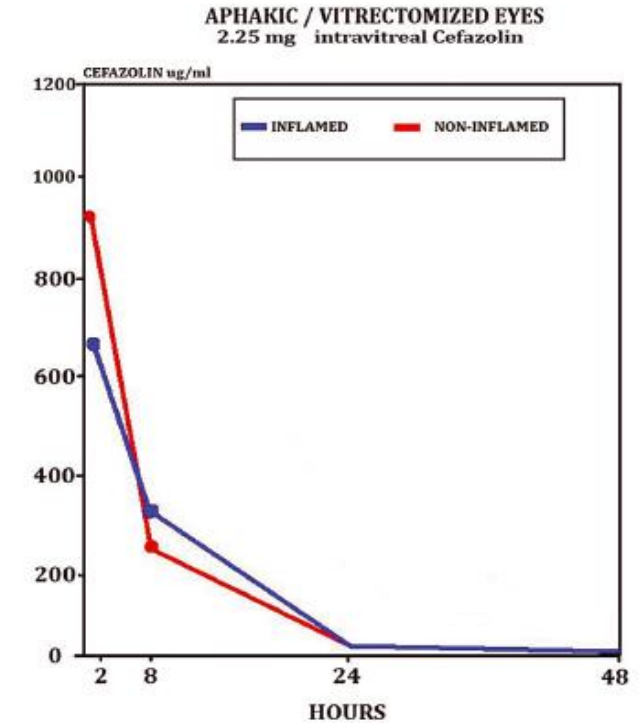
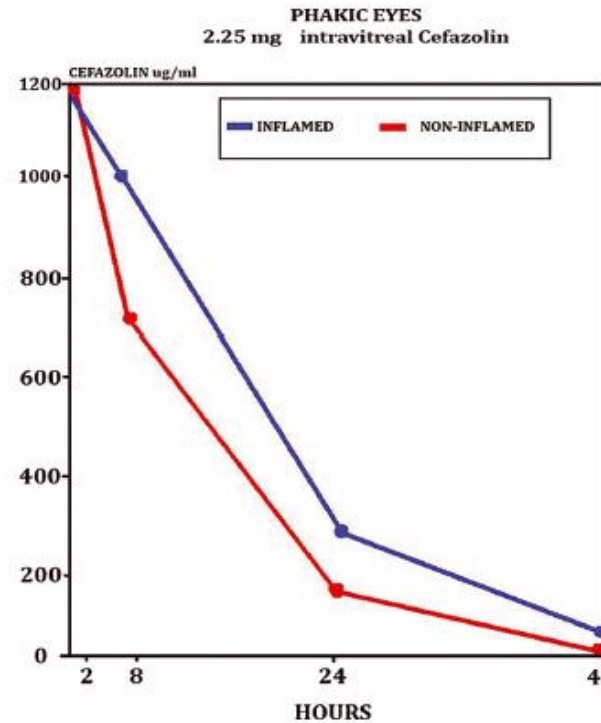


Figure A shows poor vitreous penetration in non-inflamed eyes, but a gradual increase in the presence of inflammation. However, aphakia and vitrectomy (Figure B) increase penetration even more substantially. Adapted from Martin et al. 1990.

Figure 3. Drug elimination rates in vitreous



Adapted from Ficker et al. 1990.

Inflammation?
Cristallin?
Vitrectomie?
Possibilité technique?

Quels sont les molécules utilisées?



Clinical Microbiology and Infection

Available online 14 February 2019

In Press, Corrected Proof



Narrative review

Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics

L. Brockhaus¹, D. Goldblum², L. Eggenschwiler², S. Zimmerli³, C. Marzolini¹

- **ATB « bonne pénétration » oculaire par voie systémique**
 - Meropeneme > imipeneme
 - Rifampicine , Linézolide
 - Moxifloxacine haute dose/ levofloxacine
 - +/- cefazoline/ceftriaxone/ ceftazidime/ dapto/ bactrim
 - Fosfomycine

TABLE 1. Types of endophthalmitis, common pathogens, and treatment

Type	Most common pathogens	Initial intravitreal treatment ^a	Vitrectomy necessary ^c	Need to remove artificial intra-ocular lens?	Initial systemic antibiotics ^b
Acute post-cataract	Coagulase-negative staphylococci (70% of cases), other Gram-positive cocci (25%)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Yes, if severe infection or fungal aetiology	No, unless fungal aetiology	Value unknown, rarely given
Chronic post-cataract	<i>Propionibacterium acnes</i>	Intravitreal vancomycin	Varies	Yes	No
Post-injection	Coagulase-negative staphylococci, viridans streptococci	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Yes, if severe infection	No	Moxifloxacin or similar?
Bleb-related	Streptococci, <i>Haemophilus influenzae</i>	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime	Most cases	No	Moxifloxacin or similar?
Post-traumatic	<i>Bacillus cereus</i> , coagulase-negative staphylococci (fungi in some cases)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime (plus amphotericin if fungi suspected)	Most cases	Varies (always if fungal)	Intravenous vancomycin plus either ceftazidime or ciprofloxacin
Endogenous bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i> , streptococci, Gram-negative bacilli (e.g. <i>Klebsiella</i>)	Intravitreal vancomycin plus ceftazidime (or amikacin)	Yes, nearly all cases	No	Intravenous antibiotics tailored to systemic infection
<i>Candida</i>	<i>Candida</i> species	Intravitreal amphotericin (or voriconazole)	Yes, if vitritis	Often	Yes
Mould	<i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i>	Intravitreal amphotericin	Yes	Yes	Yes

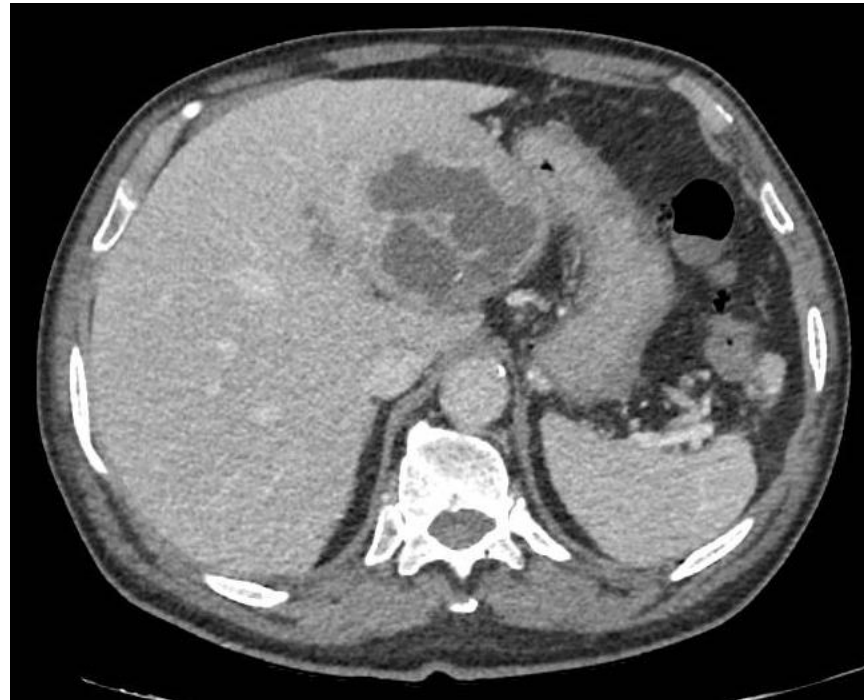
^aIntravitreal antibiotics are given at the end of a vitrectomy case in the operating room, or as an office procedure without a vitrectomy (see text). Whereas initial therapy is empirical, subsequent injections may be tailored to culture results.

^bSystemic antibiotics alone are not effective in treating endophthalmitis, except for most cases of *Candida chorioretinitis* without vitritis. They are indicated in endogenous endophthalmitis and fungal endophthalmitis. Whether they are beneficial as adjunctive therapy in exogenous bacterial endophthalmitis is unknown (see text).

^cSee text for exceptions.

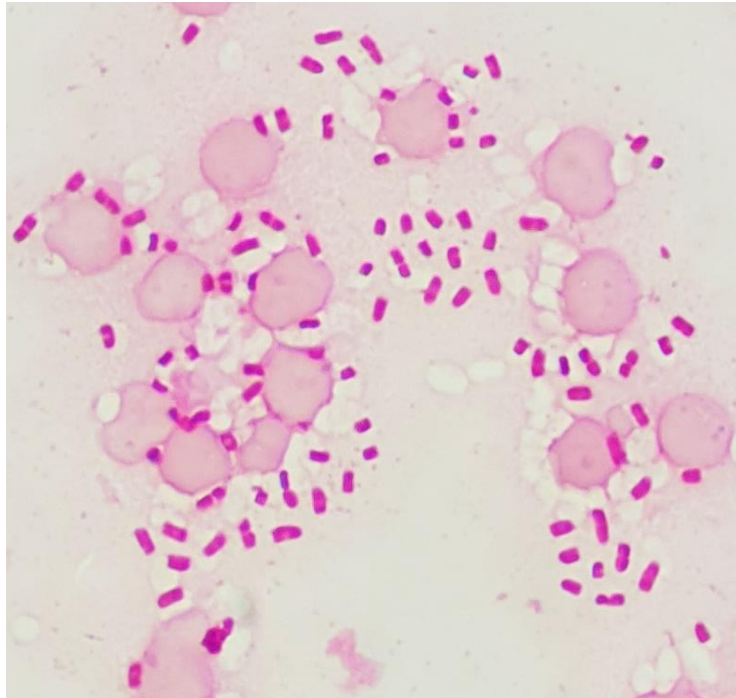
La suite:

- Début de traitement systémique par meropénème/ linézolide
- IVT: Ceftazidime/vancomycine
- IRM cérébrale normale

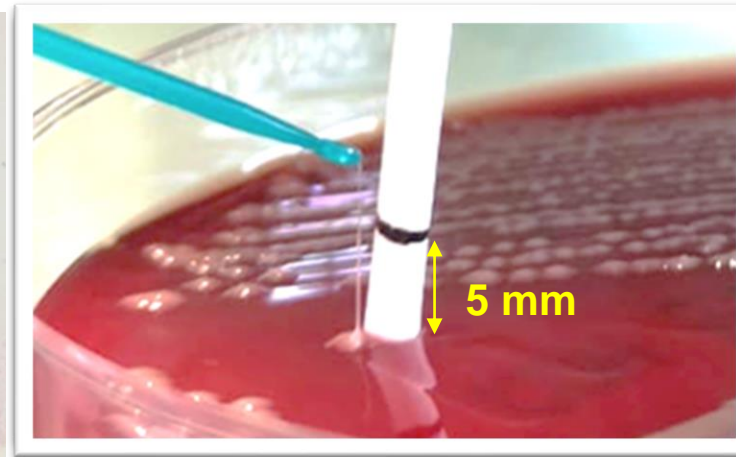


Son hémoculture se positive (Aé et Ana)

Examen direct (J0)



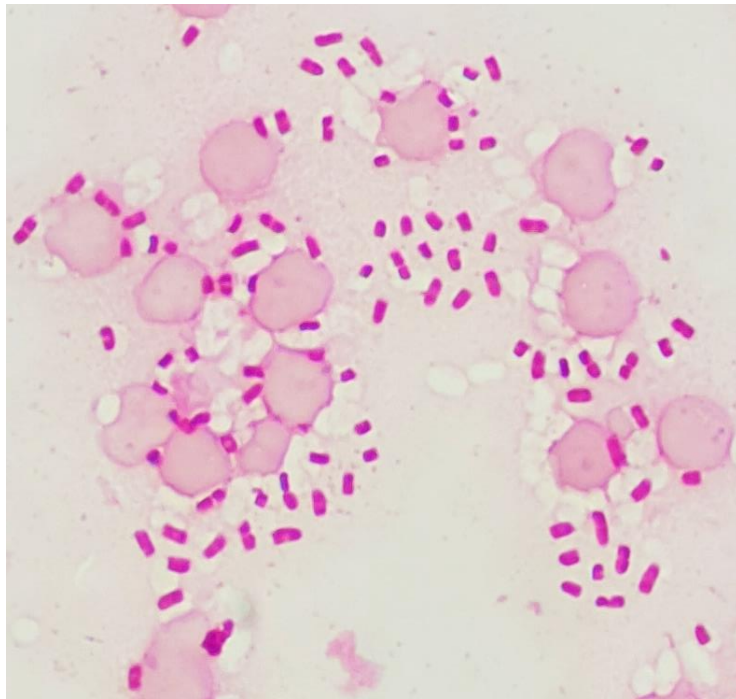
Culture (J1)



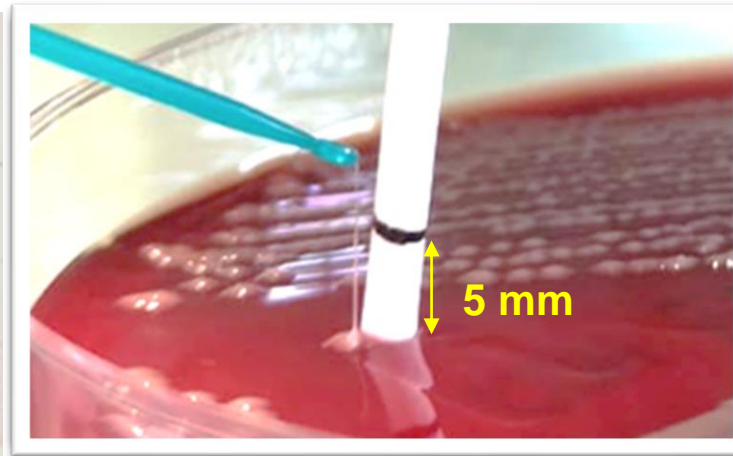
Quel est votre diagnostic microbiologique?

Son hémoculture se positive (Aé et Ana)

Examen direct (J0)



Culture (J1)



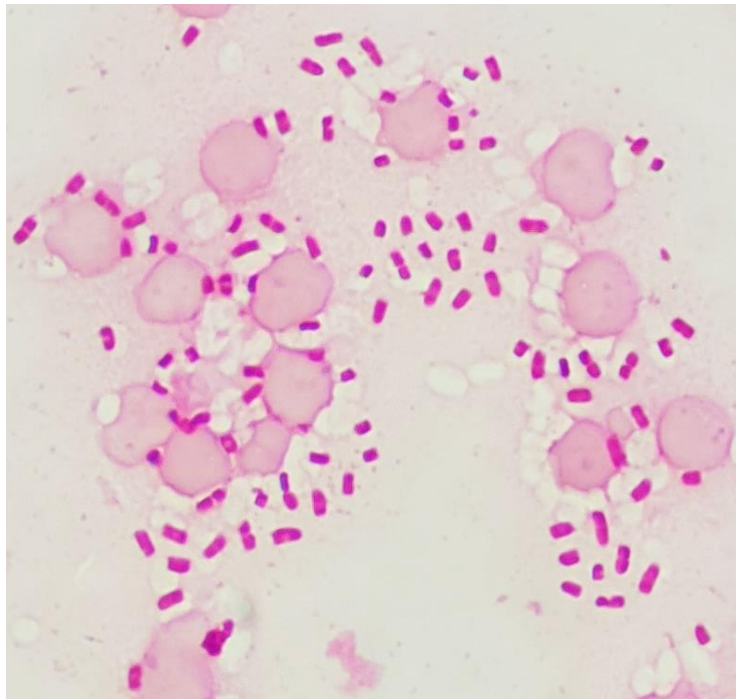
Quel est votre diagnostic microbiologique?

- a. *Klebsiella pneumoniae* hypermuqueuse
- b. *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente
- c. BGN type entérobactérie d'aspect hypermuqueux
- d. *Pseudomonas aeruginosa*
- e. *Brucella melitensis*



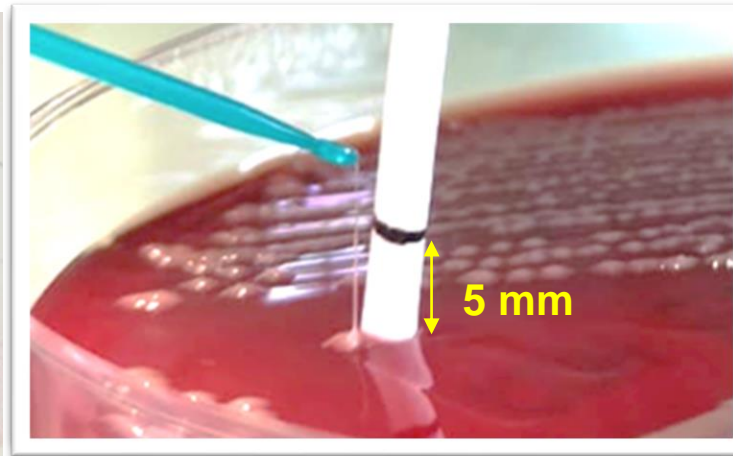
Son hémoculture se positive (Aé et Ana)

Examen direct (J0)



coloration
bipolaire

Culture (J1)



Quel est votre diagnostic microbiologique?

- a. *Klebsiella pneumoniae* hypermuqueuse
- b. *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente
- c. BGN type entérobactérie d'aspect hypermuqueux
- d. *Pseudomonas aeruginosa*
- e. *Brucella melitensis*



K. pneumoniae hypervirulentes

- Taiwan (1986)* : infections invasives : **abcès hépatique** / **endophtalmie** +/- méningite / pneumonie / abcès de la prostate
- Souvent sujets en **bonne santé, communautaires**
- **Pays asiatiques de la bordure Pacifique +++**
- Phénotype hypermuqueux (ST+) : souvent associé mais **non pathognomonique** : sensibilité 80-90%, spécificité 90-100%
- Marqueurs moléculaires : présence d'un **régulateur plasmidique** de la synthèse de la capsule (*rmpA*), production d'**aérobactine** (sidérophore)
- Sérotypes capsulaires : **K1** ou **K2 +++**

Yung-Ching Liu, JAMA Internal Medicine, 1986
Russo and Marr, Clinical microbiology reviews, 2019

PCR positives pour:

- 2 gènes associés à l'hypervirulence
- le gène associé au serogroupe K1

**Recherchez vous une endocardite infectieuse?
Modifiez vous votre traitement anti-infectieux?**

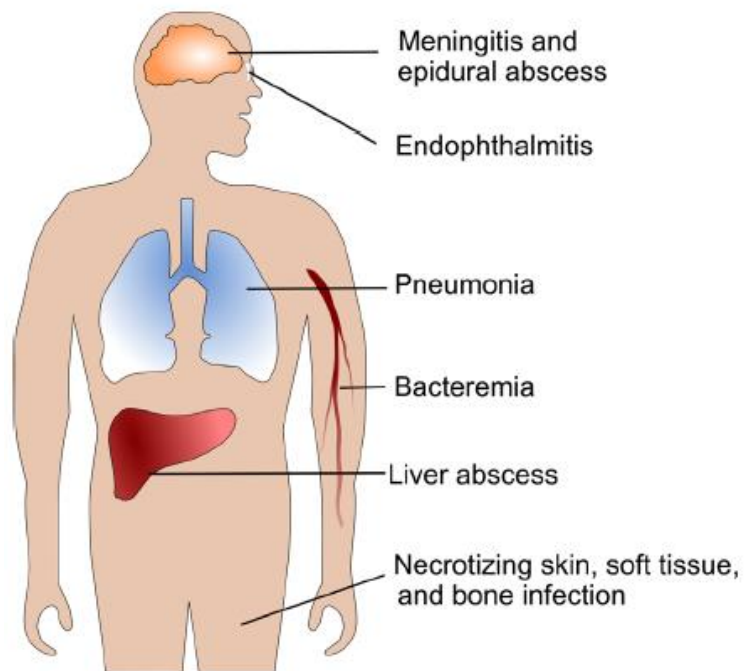
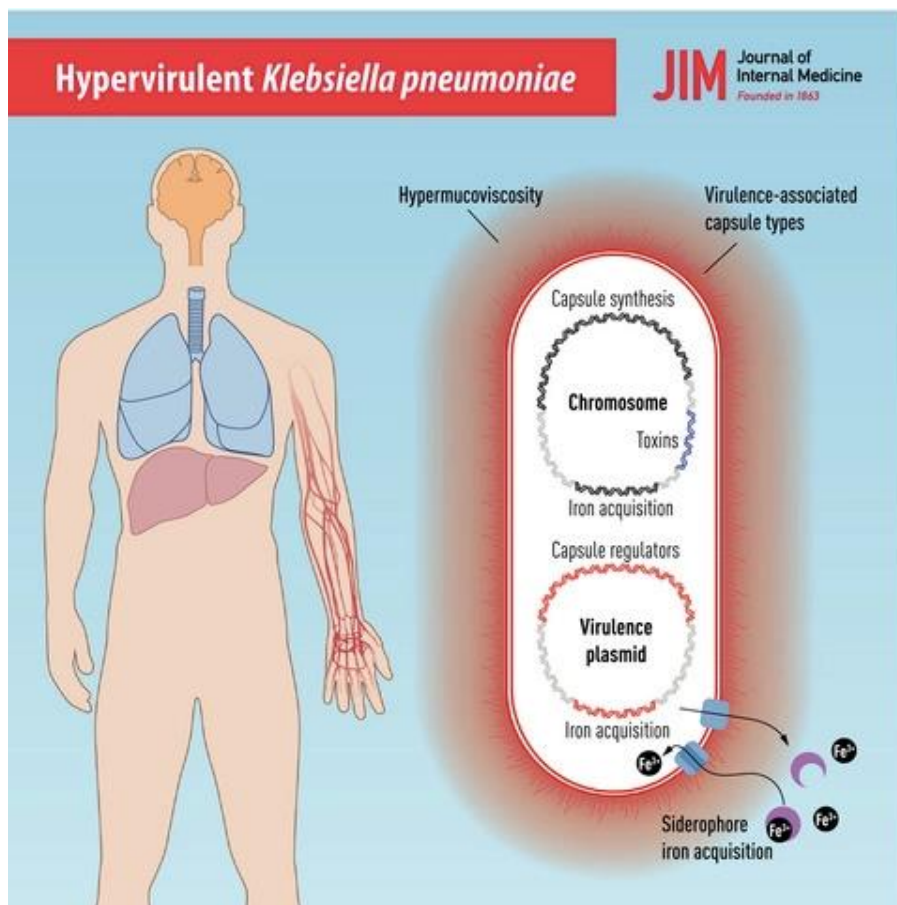


Fig. 1 Hypervirulent *K. pneumoniae* infection sites. Common sites of primary and metastatic infections caused by *hwKp*

1 cas d'endocardite infectieuse dans la littérature

Infection invasive à KPHV

- Antibiothérapie IV initiale
- Si endophtalmie choix initial d'une molécule qui pénètre en intravitréen: ceftazidime, carbapeneme...
- Si méningite ou abcès cérébraux : C3G HD
- Ces 2 atteintes exclues : relais per os selon antibiogramme?

**Devant l'abcès hépatique ajoutez vous un traitement anti-anaérobie?
Recherchez vous une porte d'entrée?**

Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* in Cryptogenic Liver Abscesses, Paris, France

Benjamin Rossi, Maria Ludovica Gasperini, Véronique Leflon-Guibout, Alice Gioanni, Victoire de Lastours, Geoffrey Rossi, Safi Dokmak, Maxime Ronot, Olivier Roux, Marie-Hélène Nicolas-Chanoine, Bruno Fantin, Agnès Lefort

Table 1. Characteristics of 31 patients with cryptogenic or noncryptogenic *Klebsiella pneumoniae* liver abscess, Hôpital Beaujon, Clichy, France, 2010–2015*

Characteristic	Cryptogenic liver abscess, n = 14	Noncryptogenic liver abscess, n = 17	p value
Median age, y	62	63	NS
Sex			
M	9 (65)	12 (71)	NS
F	5 (35)	5 (29)	NS
Ethnic group			
Caucasian	5 (36)	8(47)	NS
African	6 (43)	8(47)	NS
Asian	3 (21)	1 (6)	0.3
Healthcare related	0	14 (82)	<0.000005
Immunosuppression†	0	9 (53)	<0.002
Cancer	0	7 (41)	<0.01
Diabetes	7 (50)	7(41)	NS
Corticosteroids	0	2 (12)	NS
Concurrent condition		2 (14)	
Cirrhosis	0	2 (12)	NS
Renal insufficiency	2 (14)	1 (6)	NS
Heart failure	0	0	NS
Malnutrition	0	2 (12)	NS
Clinical features			
Fever	10 (71)	13 (76)	NS
Abdominal pain	6 (43)	8 (47)	NS
Severe sepsis	4 (29)	4 (24)	NS
Septic metastasis	3 (21)	0	0.08
Biological features, median (IQR)			
C-reactive protein, mg/L	229 (246)	96 (64)	NS
Bilirubin, mg/dL	14 (10)	22 (14)	NS
Morphologic features			
Multiple abscesses	4(29)	8 (47)	0.3
Right liver localization	12 (86)	10 (59)	0.1
Bacteriological features			
Polymicrobial	0	11 (65)	0.008
Positive blood culture	8/9	13/15	NS
Positive pus culture	11/11	11/12	NS
Antimicrobial drug-resistance phenotype			
Extended-spectrum β -lactamase	0/13	3/14	0.2
Drug susceptible	7/13	5/14	NS
Outcome			
Death	0	4(24)	0.08
Relapse	0	7(41)	<0.01
Follow-up, d, median (IQR)	177 (445)	391 (1,051)	NS

*Values are no. (%) or no. positive./no. tested unless otherwise indicated. NS, not significant ($p > 0.05$). IQR, interquartile range (IQR is the difference between the 25th and 75th percentiles and is shown as a sample value).

†Some patients had several causes of immunosuppression.

Relais Per-os?
Si oui avec quelle molécule?
Durée de traitement?

Relais per os/ durée de traitement

- Durée de traitement des endophtalmies:
 - Post-trauma: 7-10jours
 - Post chirurgie: 10 jours relais per os à J5 possible si quinolones
 - Hematogène: dépend du germe et de l'étiologie. Minimum 7 jours, souvent 14 j, jusque 6 semaines

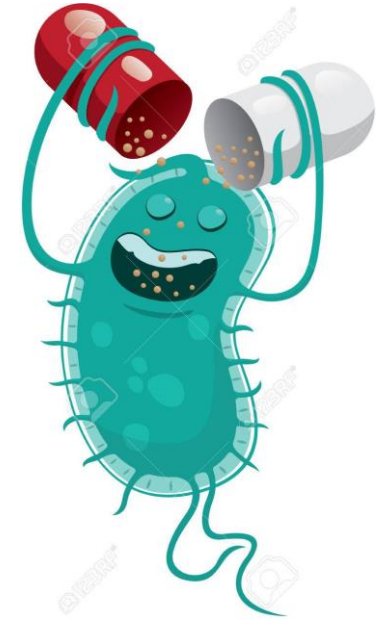
Oral vs Intravenous Antibiotics for Patients With *Klebsiella pneumoniae* Liver Abscess: A Randomized, Controlled Noninferiority Study

James S. Molton,^{1,2,9} Monica Chan,^{3,4} Shirin Kalimuddin,^{5,6} Jolene Oon,^{1,2} Barnaby E. Young,^{3,4,7} Jenny G. Low,^{5,6} Brenda M. A. Salada,¹ Tau Hong Lee,^{3,4} Limin Wijaya,^{5,6} Dale A. Fisher,^{1,2} Ezlyn Izharuddin,³ Tse Hsien Koh,^{6,8} Jeanette W. P. Teo,⁹ Prabha Unny Krishnan,^{7,10} Bien Peng Tan,¹¹ Winston W. L. Woon,¹² Ying Ding,^{3,4} Yuan Wei,¹³ Rachel Phillips,¹⁴ Rajesh Moorakonda,¹³ Kah Hung Yuen,¹⁵ Boon Piang Cher,¹⁵ Joanne Yoong,^{16,17} David C. Lye,^{2,3,4,7} and Sophia Archuleta^{1,2,4}

- 153 patients inclus
 - Drainage de l'abcès de « grande » taille
 - Ceftriaxone 2g/j ou ertapenem 1g/j vs ciprofloxacine (750 ou 1000mg/j) ou Bactrim 5mg/kg.
 - IV 7 jours puis 4 semaines
- => non infériorité
- => durée d'hospitalisation plus courte

Endophtalmie endogène à HvKP

- 5% des bactériémies à HvKp
- évolution rapide vers la cécité
- peut survenir jusqu'à 30j après le diagnostic de l'infection
- pronostic visuel : 90% voient la lumière ou moins / 40% sont énuclées/éviscérés
- 13 à 25% de risque de bilatéralisation



Merci de votre attention

