

## Déclarations d'intérêts de 2015 à 2020

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents : aucun**
- **Interventions ponctuelles : aucun**
- **Intérêts indirects : aucun**

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Canouï Etienne

**Titre :** Cas clinique

L'orateur ne souhaite pas répondre

- Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
- Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
- Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations  OUI  NON
- Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

## Cas clinique interactif

Etienne Canouï

Equipe mobile d'infectiologie, APHP.CUP- Cochin

Avec l'aide précieuse de Lauren Beaudeau, Adrien Contejean, Solen Kernéis (équipe mobile d'infectiologie), Nabil Gastli (bactériologie), Paul Legendre et Caroline Morbieu (médecine interne)

APHP.CUP- Cochin

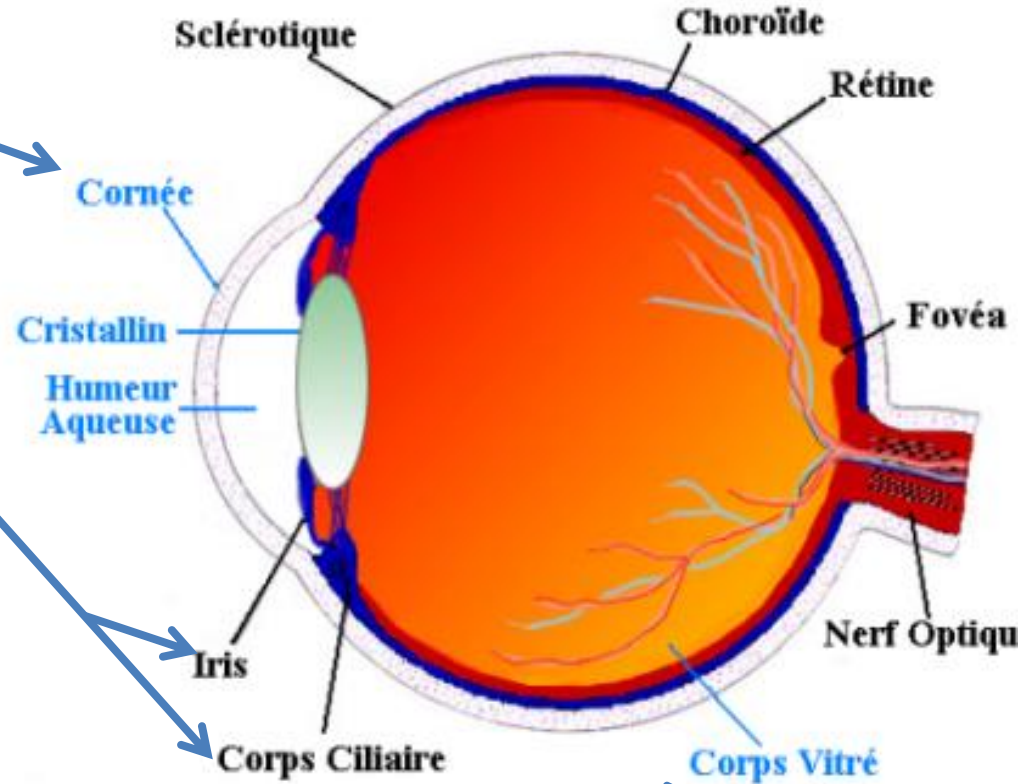


# Œil rouge/ douloureux/ BAV

Kératite

Uvéite antérieure

Endophtalmie



# 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 <sup>+</sup>	Gram <sup>-</sup>	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>Serratia</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 choroïdérienne ou ciliaire avec abcédation intravitréenne		Microabcédation choroïdérienne initiale avec tropisme vitréen préférentiel	Abcédation sous-rétinienne avec tropisme sous-rétinien préférentiel

Ta

Organism	1986–2001 n = 267 (%)	2001–2012 n = 75 (%)	1986–2012 n = 342 (%)
<b>Gram positive</b>			
<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) <sup>a</sup>	15 (20) <sup>b</sup>	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) <sup>c</sup>	5 (7) <sup>d</sup>	16 (5)
<b>Gram negative</b>			
<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) <sup>e</sup>	14 (19) <sup>f</sup>	24 (7)

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

## Endophtalmie endogène (EE)

### Documentation bactériologique:

- 2 paires d'hémocultures, culture prolongée
- PL si signe neurologique
- Vitrectomie > PV > PCA
- Ponction de toute localisation secondaire (foie, articulation, ECBU...)
- 2<sup>ème</sup> intention Beta-D-glucane (BDG), Ag aspergillaire

⇒ transfert rapide en microbiologie, information du laboratoire

**1<sup>ère</sup> ponction:** culture bactério +/- PCR 16S d'emblée

**2<sup>ème</sup> ponction:** Culture mycologique (si bactério neg) + extraction commune pour PCR 16 et PCR ITS1/ITS2 +/- BDG

### Culture mycologique d'emblée si:

- FDR d'EE fongique
- Orientation clinique

### Bilan Extension/ porte d'entrée si EE:

- Examen clinique
- TDM TAP IV+
- IRM cérébrale systématique?
- ETT+/- ETO en fonction du germe

### Selon le terrain et le germe:

- bilan d'extension
- porte d'entrée

### 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, Histoplasmosse)



# 1<sup>er</sup> 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 u n traitement probabiliste en urgence?**

⇒ **Si oui, lequel?**

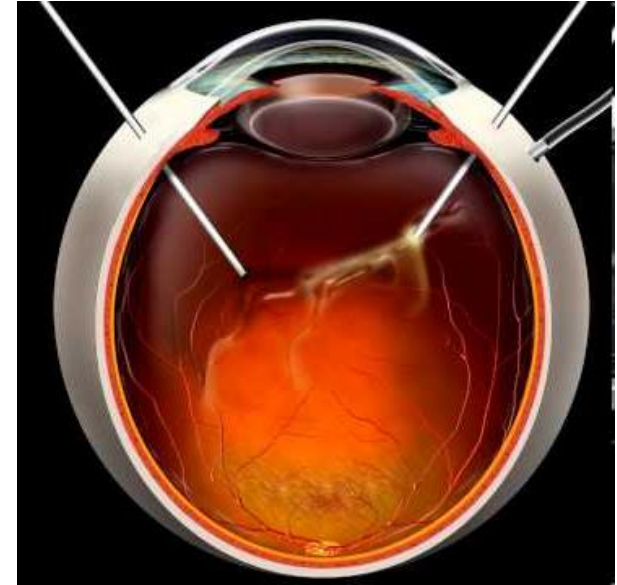
## Endophtalmie endogène (EE)

Pronostic visuel

Pronostic vital

### Traitement probabiliste local en urgence:

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



### Traitement probabiliste systémique:

Le traitement probabiliste doit prendre en compte:

- le(s) germe(s) ciblé(s) et sa sensibilité attendue
- la diffusion de la molécule au site infecté

⇒ Imipeneme 500 mgx 4/j + levofloxacine 500mg x 2/j?

⇒ Meropeneme 2gx3/J + linezolide 600mg x3/j?

⇒ Claforan + vancomycine?

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

# Quels sont les conditions locales?

Figure 4A, 4B

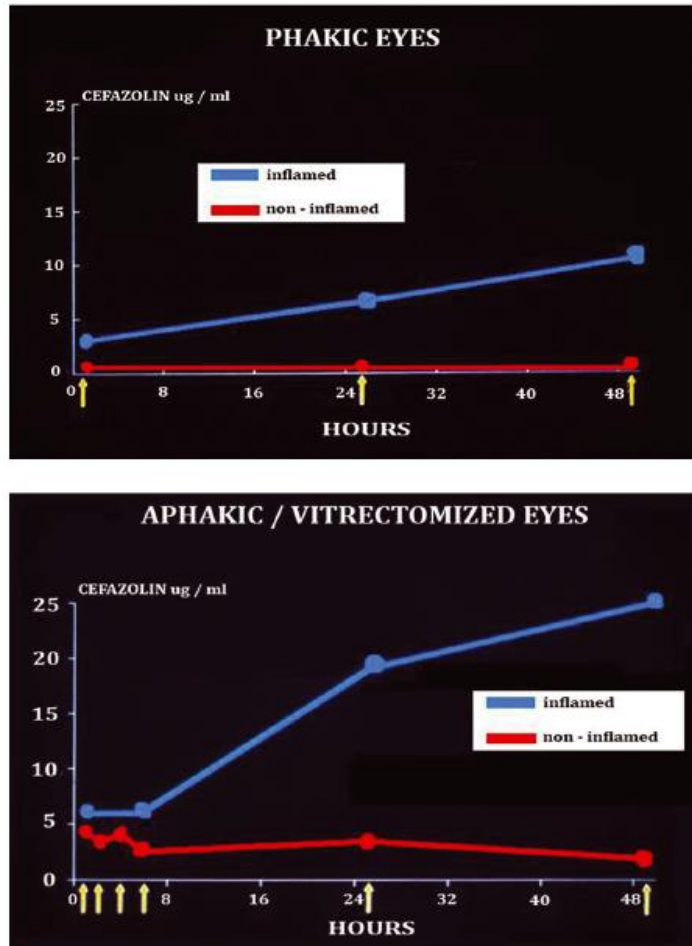
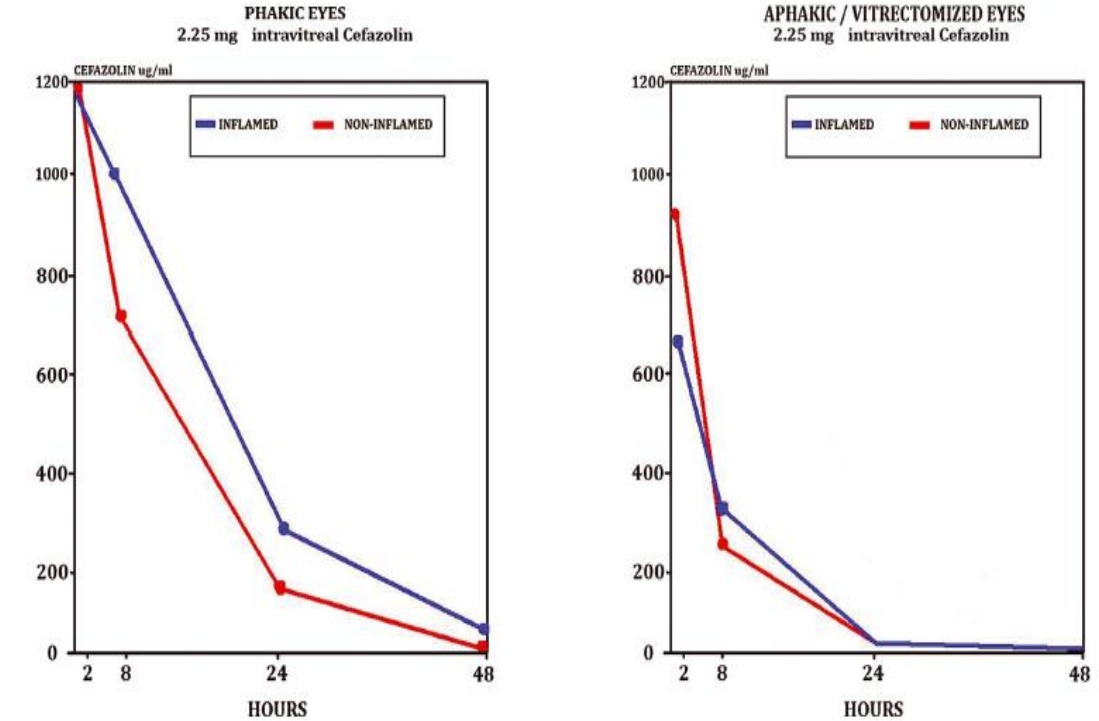


Figure 3. Drug elimination rates in vitreous



Adapted from Ficker et al. 1990.

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.

# 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. Brockhaus<sup>1</sup>, D. Goldblum<sup>2</sup>, L. Eggenschwiler<sup>2</sup>, S. Zimmerli<sup>3</sup>, C. Marzolini<sup>1</sup>

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

	Diffusion		
	Œil phaqué	Œil Aphaqué/ Vitrectomie/	Utilisation recommandée
<b>Vancomycine</b>	Pas d'accumulation	[C] > CMI (lapin)	Non sauf si IVT associée
<b>Penicilline</b>	insuffisante	insuffisante	Non sauf HD/strepto
<b>Céphalosporine</b> -Cefazoline (lapin) -Ceftriaxone (Homme) - Ceftazidime (lapin) - Céfépime	Faible [C]>CMI strepto/enterobact 0 si pas d'inflammation Faible	[C]>CMI strepto (si inflammation) [C]>CMI enterobact (si inflammation) Pas de donnée	Cefazo/ ceftriaxone/ cefta OK si germe/ CMI connu et conditions favorables
<b>Carbapénèmes</b> - Imipénème - Meropénème	[C]>2 mg/L (œil sain) [C]+++ (œil sain)		Meropénème: très bonne diffusion, spectre large
<b>Fluoroquinolones</b>	Faibles diffusions sauf moxiflo HD		Pas d'argument de PK pour leur utilisation
<b>Rifampicine</b>	Bonne diffusion		Peu de data
<b>Daptomycine</b>		1 case report, bonne diff si inflammation	A suivre
<b>Linézolide</b>	[C]>4 (œil sain)		Bonne diffusion <sup>14</sup>

Bactrim	[c] insuffisante mais à dose non méningé		Pas assez de donnée pour son utilisation
Clarithromycine	faible		Pas d'argument de PK pour leur utilisation
Aminosides		Faible, > CMI	Non recommandé car alternative

Fiscella et al • Intraocular Penetration of Oral Levofloxacin

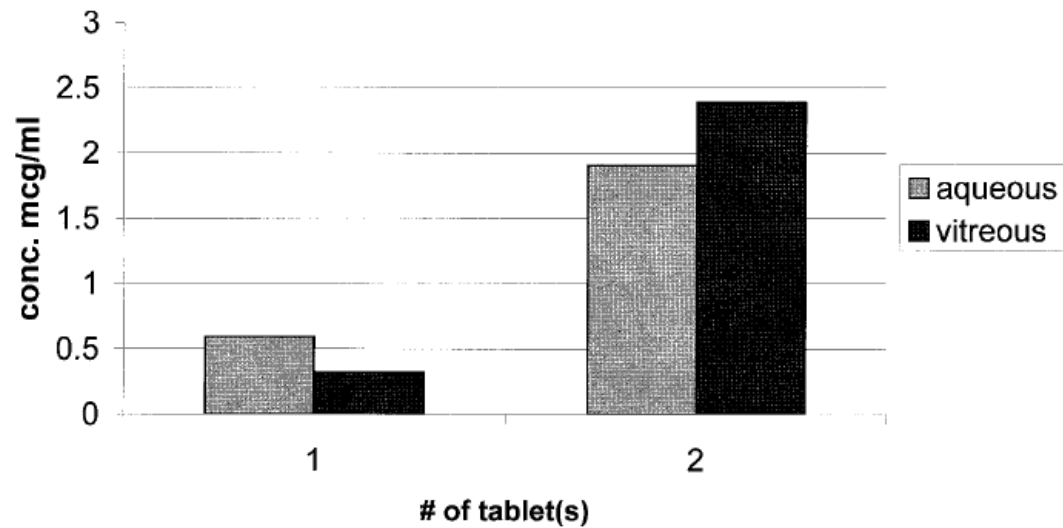


Figure 1. Levofloxacin mean aqueous/vitreous concentrations for one- and two-tablet doses.

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

Type	Most common pathogens	Initial intravitreal treatment <sup>a</sup>	Vitrectomy necessary <sup>c</sup>	Need to remove artificial intra-ocular lens?	Initial systemic antibiotics <sup>b</sup>
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

<sup>a</sup>Intravitreal 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.

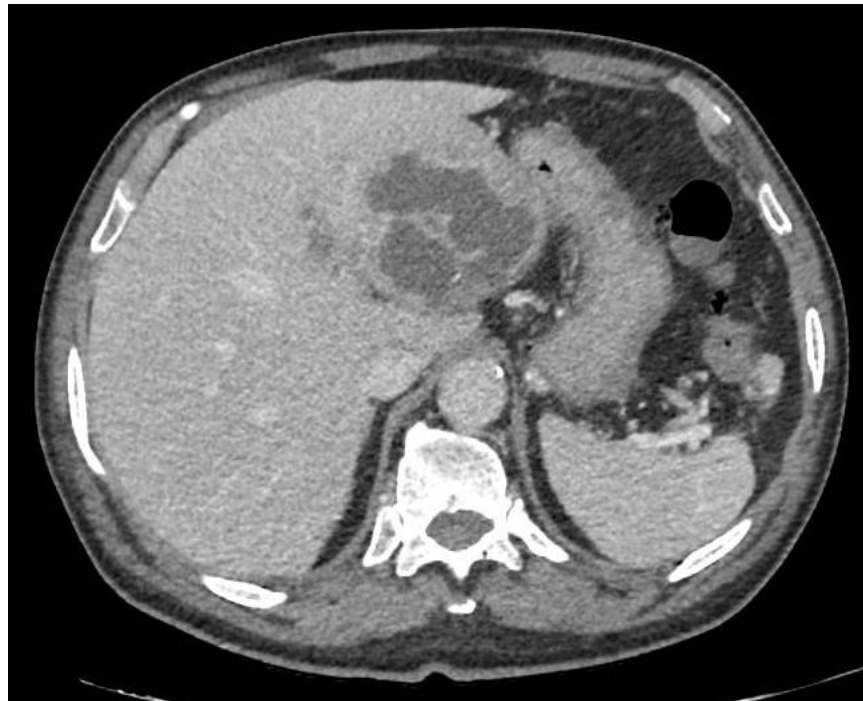
<sup>b</sup>Systemic antibiotics alone are not effective in treating endophthalmitis, except for most cases of *Candida chorioretinitis* without vitritis. They are indicated in endogenous endophthalmitis and fungal endophthalmitis. Whether they are beneficial as adjunctive therapy in exogenous bacterial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

<sup>c</sup>See text for exceptions.



# La suite:

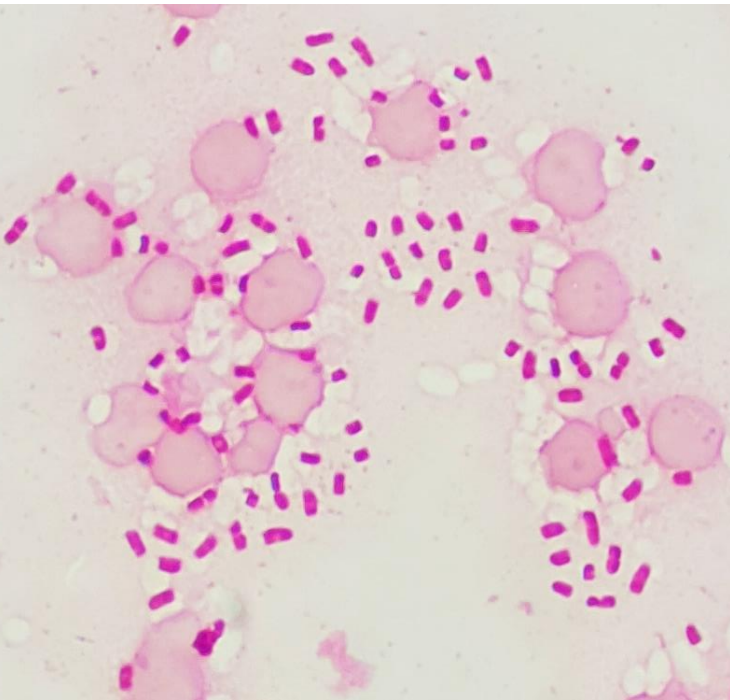
- Début de traitement systémique par meropénème/linézolide
- IVT: Ceftazidime/vancomycine
- IRM cérébrale normale



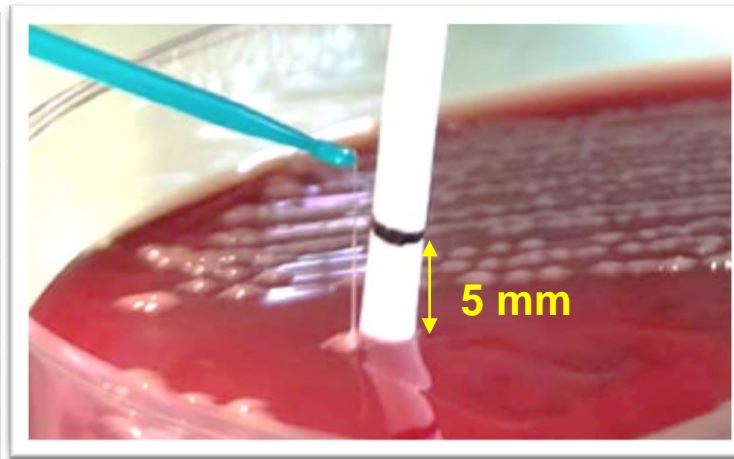


# Son hémoculture se positive (Aé et Ana)

Examen direct (J0)



Culture (J1)



Quel est votre diagnostic microbiologique?

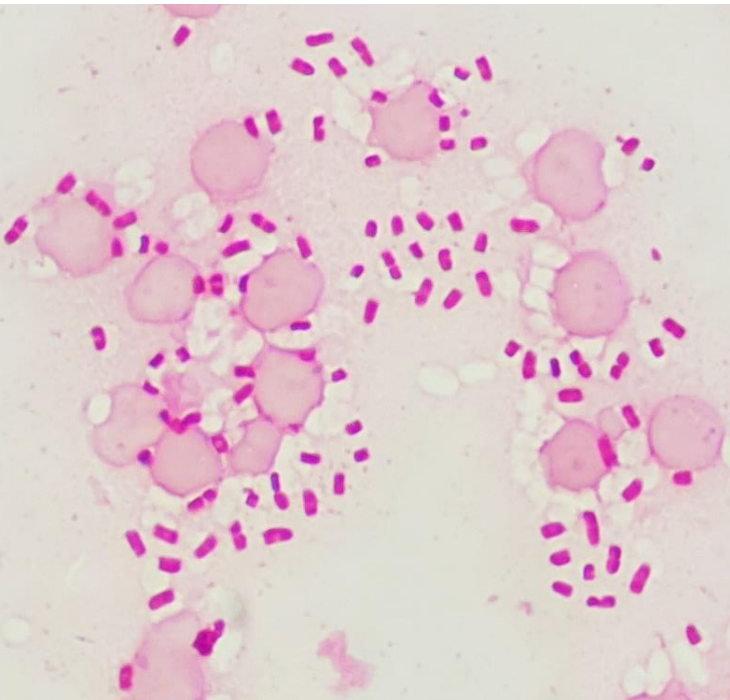
- a. *Klebsiella pneumoniae* hypermuqueuse
- b. *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente
- c. BGN type entérobactérie d'aspect hypermuqueux
- d. *Pseudomonas aeruginosa*
- e. *Brucella melitensis*



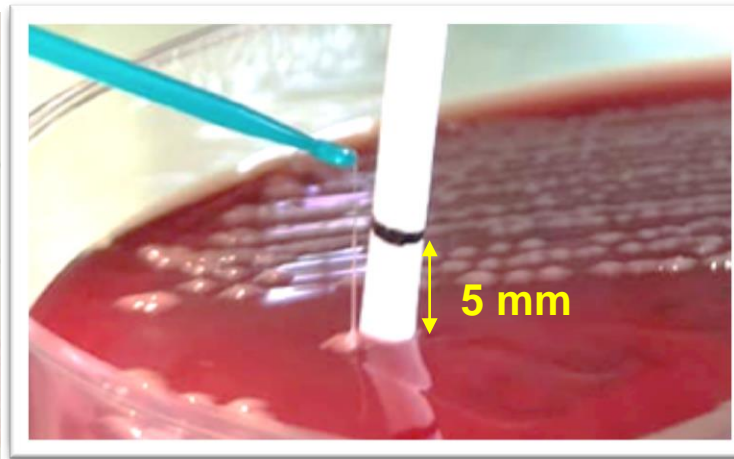
coloration  
bipolaire

# Son hémoculture se positive (Aé et Ana)

Examen direct (J0)



Culture (J1)

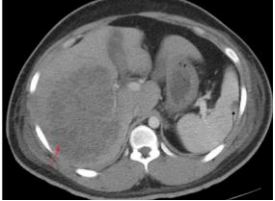


Quel est votre diagnostic microbiologique?

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



coloration  
bipolaire



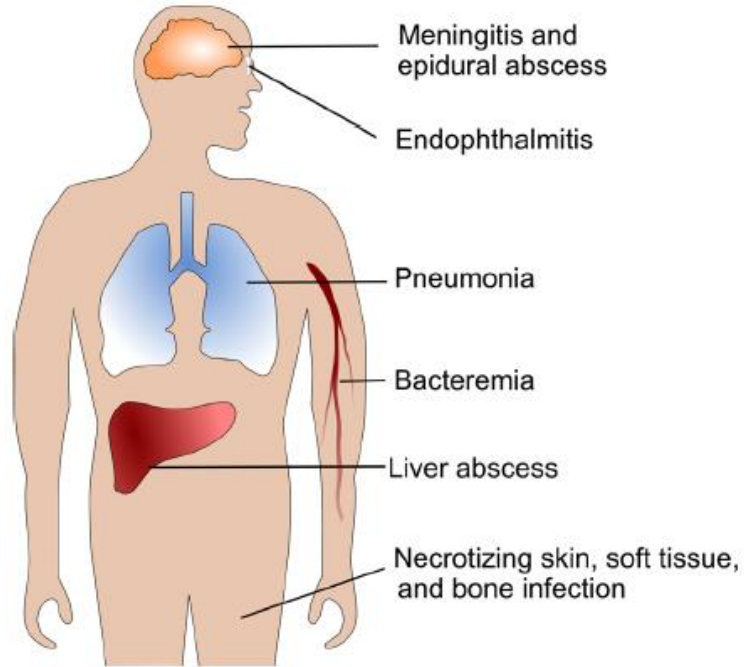
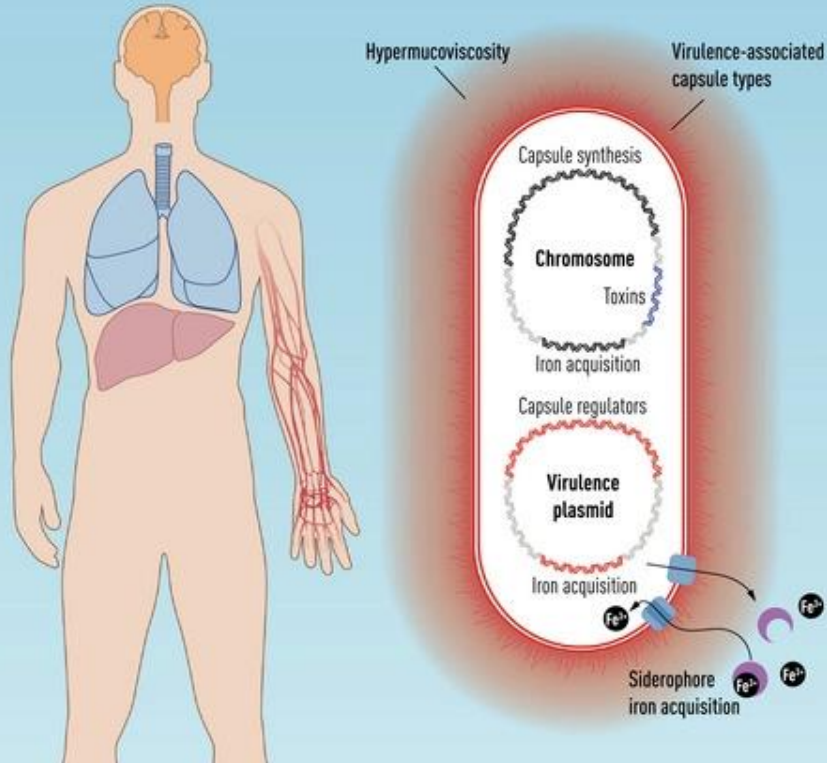
# *K. pneumoniae* hypervirulentes

- 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 +++**



## Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*

**JIM** Journal of Internal Medicine  
Founded in 1843



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

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

- 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

