

Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, an emerging cause of endogenous endophthalmitis in France: a comparative cohort study

JP Martellosio, N Gastli, R Farhat, A Tazi, P Duraffour, B Rossi, E Canouï, C Morbieu, A Billoët, L Mouthon, C Poyart, A Brézin, P Legendre

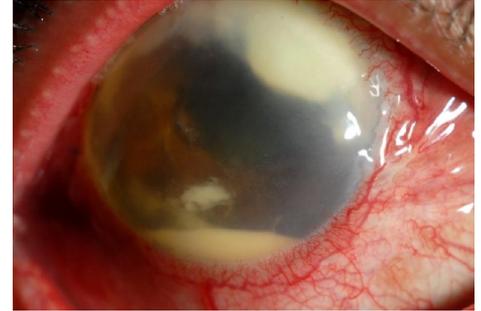
Déclaration d'intérêts de 2014 à 2020

- Intérêts financiers : Aucun
- Liens durables ou permanents : Aucun
- Interventions ponctuelles : Aucune
- Intérêts indirects : Aucun

Introduction

- **Endophtalmies :**
 - Infections du vitré et/ou humeur aqueuse
 - Graves
 - Post-opératoires ++ ≈ 1000 cas / an

Creuzot-Garcher, Ophtalmology 2016



- **Endophtalmies endogènes (EE) :**
 - Rare : 5 à 15%
 - Bactériémie ou fongémie transitoire

Durand, CMR 2017

Introduction (2)

- **Epidémiologie des EE :**
 - *Klebsiella pneumoniae* (KP) = 1^{ère} étiologie en Asie
 - CG+ et fongique en Europe et USA

Introduction (3)

- *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente (HvKP)

Article

October 1986

Klebsiella pneumoniae Liver Abscess Associated With Septic Endophthalmitis

Yung-Ching Liu, MD; Deh-Lin Cheng, MD; Chia-Lee Lin, MD

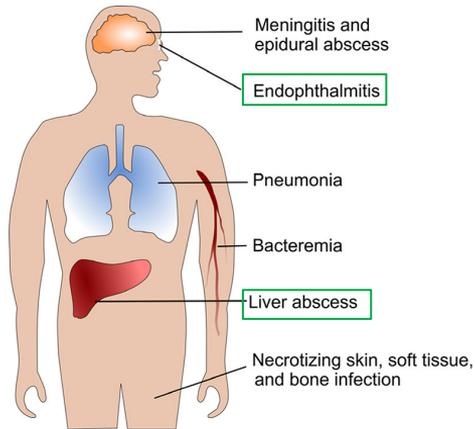
» Author Affiliations

Arch Intern Med. 1986;146(10):1913-1916. doi:10.1001/archinte.1986.00360220057011

Introduction (3)

- *Klebsiella pneumoniae* hypervirulente (HvKP)

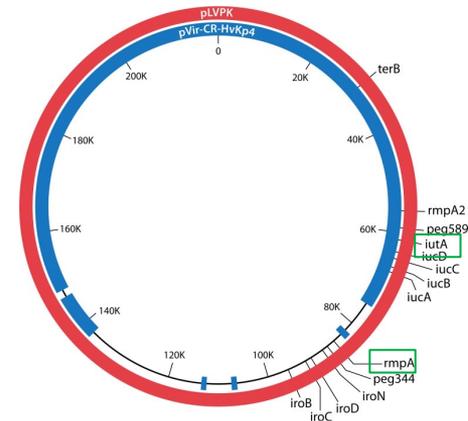
- Multiples foyers infectieux métastatiques
- Peu (pas) de comorbidités
- Asie ++



- String test



- Gènes de virulence



Introduction (4)

- **Emergence de syndrome HvKP à Paris :**
 - 1^{ère} cause d'abcès hépatiques cryptogéniques.

Rossi, Emerg Infect Dis 2018

- **Pas de cas décrit d'EE KP en France, 4 cas en Europe**

Objectifs

1- Etude des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, microbiologiques et du pronostic des EE KP.

2- Description des EE, comparaison non-KP EE et EE KP

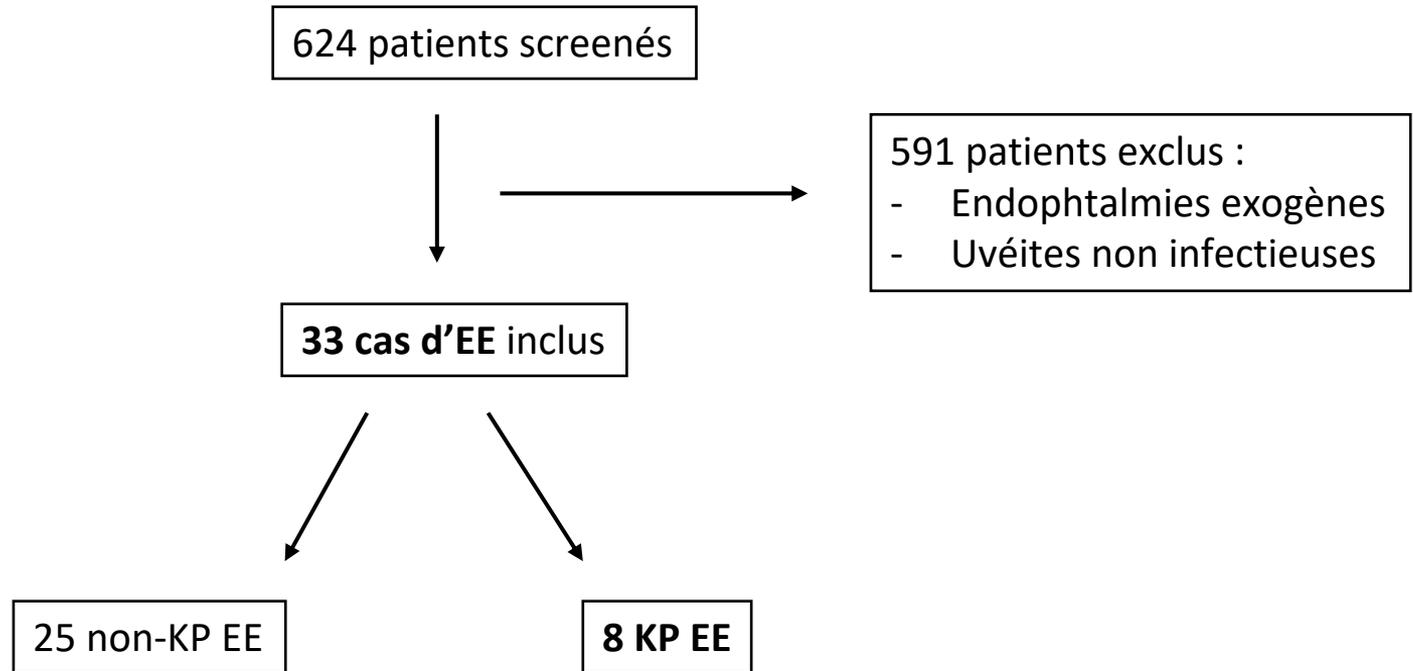
Méthodes

- **Etude rétrospective, observationnelle, monocentrique (Cochin - APHP)**
- **Janvier 2014 – Janvier 2021**
- **Méthode de screening :**
 - PMSI code « endophtalmie »
 - + Liste des prélèvements intra-oculaires
- **Evaluation pluridisciplinaire des dossiers : inclusion des EE**
- **Avis favorable du Comité local d'éthique (n° AAA-2021-080008)**

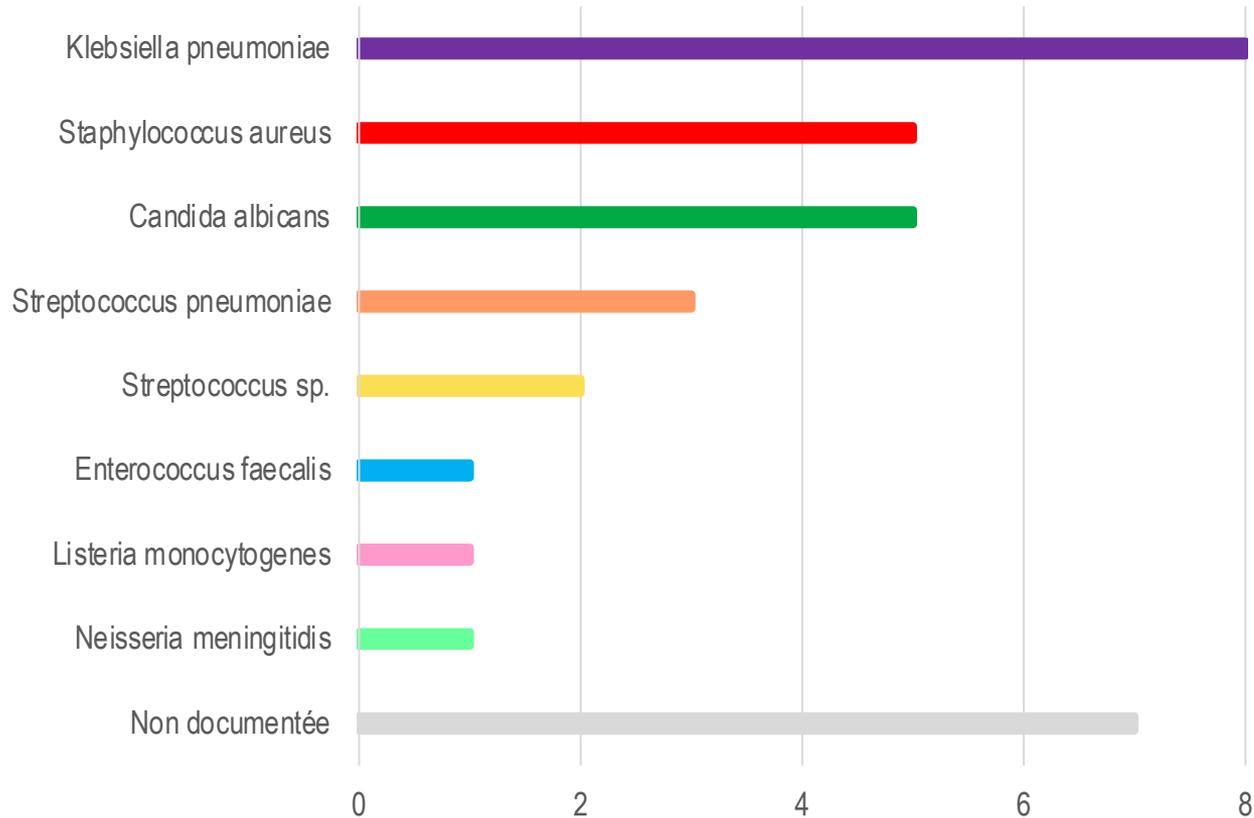
Méthodes (2)

- **Analyses complémentaires microbiologiques pour les EE KP:**
 - String test
 - Typage capsulaire K1/K2 (PCR)
 - Gènes de virulence : *rmpA*, *iutA*
 - Typage par séquençage multilocus (MLST)

Résultats : diagramme de flux



Microorganismes des 33 EE



EE KP : caractéristiques démographiques

- **Age** : 62 ± 15
- **Sexe ratio** : 7♂ : 1♀
- **Ethnie**: Caucasiens 5/8, aucun originaire d'Asie
- **Comorbidités**:
 - Surpoids (n=6), HTA (n=5), OH (n=5)
 - 0 traitement immunosuppresseur

EE KP : caractéristiques cliniques

- **Consultation de l'ophtalmologue en 1^{er} (n=8)**
- **Atteinte ophtalmologique:**
 - Panuvéite (n=8)
 - Unilatérale (n=7)
 - Hypopion (n=5)
 - Acuité visuelle (AV) faible : au mieux VBLM
- **Signes généraux :**
 - Fièvre (n=6)
 - Sepsis sévère (n=2)

- **Localisations septiques:**

- $N = 3.4 \pm 1.3$
- **Abcès hépatiques** (n=8)
- **SNC** (n=4) 
- Thrombophlébite / atteinte pulmonaire (n=3)
- Abcès prostatique ou renal (n=2)

- **Abcès cérébraux:** n=3 (IRM+ 3/4, TDM+ 0/7)
- **Méningite :** n=1
- 2 patients symptomatiques (confusion)

EE KP : caractéristiques microbiologiques

Hémocultures

(PCA : 0/5 +)

KP sauvage

Phénotype hypervirulent (*rmpA*+*iutA*+), hypermuqueux, K1 - ST23

Strain designation	Site of strain isolation	Susceptibility to antibiotics	Capsule type	String-test	<i>rmpA</i>	<i>iutA</i>	<i>cKp</i> or <i>hvKp</i> ?	MLST
#5	Blood	WT	K1	POS	POS	POS	hvKp	23
#21	Blood / Liver	WT	K1	POS	POS	POS	hvKp	23
#22	Blood	WT	K1	POS	POS	POS	hvKp	23
#23	Blood	WT	K1	POS	POS	POS	hvKp	23
#24	Liver	WT	K1	POS	POS	POS	hvKp	23
→ #25	Blood / Urine	ESBL	non-K1/K2	NEG	NEG	NEG	cKp	101
#26	Blood / Liver	WT	K2	POS	POS	POS	hvKp	66
#27	Lung*	WT	K2	POS	POS	POS	hvKp	86

cKp: classical *K. pneumoniae*; *ESBL*: extended-spectrum β -lactamase; *hvKp*: hypervirulent *K. pneumoniae*; *MLST*: multilocus sequence typing; *NEG*: negative; *POS*: positive; *WT*: wild type

* Aspiration of bronchial secretions

EE KP : traitement

- **Antibiothérapie systémique**

- C3G / Meropénème / FQ
- Durée totale : 47 ± 34 j, dont 22 ± 8 IV, et 10 ± 4 de bithérapie

- **Injections intra-vitréennes (IVT) :**

- n=5 (ceftazidime +/- vancomycine)
- Nb d'IVT moyen : 2.4 ± 1.0

- **Vitrectomie de sauvetage : 0**

- **Drainage abcès : n=3 (abcès hépatique)**

**Durée + longue si abcès cérébraux :
 86 ± 6 j dont 26 ± 2 IV**

EE KP : pronostic

- 1 décès lié à l'infection
- 0 énucléation
- 2 vitrectomies tardives pour décollement de rétine
- AV finale:
 - 1 patient $\geq 1/10$

Comparaison : KP vs non-KP

	KP n=8	Non-KP n=25	P-value
Clinical findings			
Age			
> 60	3 (37)	16 (64)	0.24
< 60	5 (63)	9 (36)	
Male gender	7 (88)	14 (56)	0.21
IV drug abuse	0 (0)	1 (4)	> 0.99
Central venous catheter	0 (0)	7 (28)	0.31
Immunosuppressive drugs	0 (0)	8 (32)	0.15
Extraocular infection sites, no.	2,4	1,1	0.006
Endocarditis	0 (0)	7 (28)	0.15
Liver abscess	8 (100)	1 (4)	< 0.001
CNS involvement*	4/8 (50)	3/20 (15)	0.13
Samples with microbiological identification			
ACP ^b	0/5 (0)	4/19 (18)	0.54
Vitrectomy or vitreous puncture [†]	0/0	5/7 (71)	/
Blood cultures [†]	6/8 (75)	14/25 (56)	0.43
Liver abscess puncture [†]	3/3 (100)	0/0	/
Visual outcome			
Blindness, no [‡]	5/8 (63)	7/22 (32)	0.21
Visual acuity $\geq 1/10^c$	1/8 (13)	7/22 (32)	0.39

Limites

- **Etude monocentrique**
- **Rétrospective**
- **Faible effectif**

Conclusion

- **Emergence des KP comme cause d'EE : 1^{ère} cause dans cette étude**
- **Phénotype « hypervirulent » (7/8)**
- **Multiples foyers infectieux**
 - **Abcès hépatiques ++**
 - **Localisations cérébrales :**
 - **IRM cérébrale systématique**
 - **Impactent le traitement**
- **Intérêt des hémocultures et imagerie abdominale systématiques**