

Journée C3 “Oeil et Maladies Systémique”

L'expertise du Microbiologiste

**FMC du Vendredi 13 octobre 2017
Institut du Cerveau et la Moelle, PARIS**



**Michel DRANCOURT, MD, Ph.D.
IHU Méditerranée Infection
michel.drancourt@univ-amu.fr**

Uveites bactériennes :

Différentes situations cliniques

- **Uvéite post-chirurgicale**
- **Uvéite post plaie pénétrante**
- **Uvéite au cours des septicémies / endocardites**
- **Uvéite endogène**

Uvéite endogènes

Diagnostic

- Intra-ocular detection of the pathogen: directly targeting posterior segment inflammation

- *Bartonella henselae*
- *Tropheryma whippelii*

Direct
diagnosis

- Remote detection of the pathogen: remotely targeting posterior segment inflammation by cross-antigenicity ?

- *Rickettsia massiliae*¹
- *Coxiella burnetii*
- *Francisella tularensis*

Serology

1. Parola P. et al., PNTD 2008

Kit Uvéite



KIT UVEITE

HOPITAL DE LA TIMONE
SERVICE DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE
PROFESSEUR D. RAOULT-PROFESSEUR M. DRANCOURT

KIT UVEITE
BIOMOL VIROLOGIE

TUBE NUNC 2.5 ml + 1 ml DNA RNA : MANIPULER
IMPERATIVEMENT AVEC DES GANTS STERILES

Numéro (Labo)

Etiquette du patient
ou au moins

Nom

Prénom

Date de Naissance

Tampon du Service Demandeur

Heure :

Date :

Consignes laboratoire :
1/ Enregistrement SGL : code QBHUV (PCR Herpès,
VZV, CMV)
2/ Extraction ADN/RNA bactériophages
3/ 1 aliquot de 70µl d'extrait à transmettre en
biomol bactériologie CNR + copie du bon+bon
de transmission : QBLTW, QBLCU, QBLUN
(Tropheryma whippelii, CU, 16S)

Version du 21 septembre 2015

FACULTE DE LA TIMONE
UNITE DES RICKETTSIES
PROFESSEUR MICHEL DRANCOURT

KIT UVEITE
SEROLOGIE RICKETTSIES

1 tube sec jaune gélosé 5 ml

Numéro (labo)

Etiquette du patient
ou au moins

Nom

Prénom

Date de Naissance

Tampon du Service Demandeur

Date :

Consignes laboratoire :
1/ Enregistrement SGL : QDEPI
2/ Facturation extérieur : QCBURD-QCOND-QTPD-QFELD-QHEND-
QQUID, QTULD, QRICD
3/ Faire 2 aliquots recherche clinique, conservation boîte uvéite sanctuaire
+ boîte uvéite intermédiaire

Heure :

Version du 21 septembre 2015

HOPITAL DE LA TIMONE
SERVICE DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE
PROFESSEUR D. RAOULT-PROFESSEUR M. DRANCOURT

KIT UVEITE
SEROLOGIE BACTERIENNE

1 tube sec jaune gélosé 5 ml

Numéro (labo)

Etiquette du patient
ou au moins

Nom

Prénom

Date de Naissance

Tampon du Service Demandeur

Date :

Consignes laboratoire :
1/ Enregistrement SGL : code QUVE (Lyme, Syphilis, Leptospire)

Heure :

Version du 21 septembre 2015

En cas d'endophtalmie urgente, cocher la case ☐

Inscrire le nom du médecin à contacter pour le rendu de résultat
Médecin : _____
Tel : _____

Signature : _____

Kit uvéite

NOM DE L'HOPITAL EXPÉDITEUR :

Coller étiquette patient
SVP

Tampon du service demandeur

Attention :

La fiche de consentement éclairé doit être transmise
IMPERATIVEMENT au patient et retournée au laboratoire.

MISE EN GARDE

Le tube nunc utilisé pour le prélèvement endo-oculaire doit être
manipulé avec des **gants stériles**.

KIT UVEITE

CONTENU DU KIT

- 2 tubes secs gélosés 5ml
- 1 tube Nunc contenant du RNA Stabilisateur
- 1 paire de gants stériles
- 2 Notices d'informations et formulaires de consentement éclairé

MODE D'EMPLOI

EXAMENS DE DIAGNOSTIC :

1. Prélèver 2 tubes secs gélosés 5ml.
 - Etiqueter les 2 tubes de sang
 - Remplir les bords de laboratoire pré-imprimés.
2. Mettre stérilement l'ensemble du prélèvement endo-oculaire : ponction ou vitrectomie dans le tube nunc DNASE-RNASE. **UTILISER IMPÉRATIVEMENT DES GANTS STÉRILES LORS DE LA MANIPULATION SUIVANTE :**
 - Indiquer au stylo le nom du patient sur le tube.
 - Remplir le bon de laboratoire pré-imprimé.

EXAMEN DE RECHERCHE :

A UTILISER QUE SI LE PATIENT A SIGNÉ LE FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

1. Informer le patient sur l'étude selon la notice d'information jointe au sachet
2. Faire signer les formulaires de consentement en double exemplaires
 - Coller les étiquettes sur les formulaires de consentements
 - Remettre un exemplaire au patient, l'autre au laboratoire
3. Remplir et adresser la fiche de renseignements cliniques ci jointe
4. Une partie du sérum est destinée au diagnostic sérologique, une autre partie à la recherche clinique.

Adresser l'ensemble à :

Pr Michel Drancourt, Hôpital de la Timone, Fédération de Microbiologie Clinique
264 rue St Pierre, 13385 Marseille cedex 05

CONTACT

Pour tout renseignement clinique :

Pr. M. Drancourt : Michel.drancourt@ap-hm.fr

Pour toute fourniture de kit :

Mme K. PUGGIONI : KARINE.PUGGIONI@ap-hm.fr

ou Mme B. Joseph BERTHE.JOSEPH@ap-hm.fr

MIO

Club de Médecine Interne et Ocul

FICHE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

A adresser à : Pr. Michel Drancourt, Unité des Rickettsies,
Faculté de Médecine, 27 Boulevard Jean Moulin 13385 Marseille cedex 5
Tél. 04 91 32 43 75 Fax. 04 91 38 77 72
E-mail : Michel.Drancourt@medecine.univ-mrs.fr

Identité du patient et numéro d'hospitalisation (coller une étiquette)

Lien de résidence, code postal :

Mode de vie : Urbain	☐ Oui	☐ Non	(cocher la case correspondante)
Contacts avec : Chat	☐ Oui	☐ Non	
Chien	☐ Oui	☐ Non	
Rongeurs	☐ Oui	☐ Non	
Bétail	☐ Oui	☐ Non	
Oiseaux	☐ Oui	☐ Non	
Poissons	☐ Oui	☐ Non	
Aquarium	☐ Oui	☐ Non	
Piscine	☐ Oui	☐ Non	
Piqûre de tique	☐ Oui	☐ Non	
Antécédents :	☐ Oui	☐ Non	
Immunodépression :	☐ Oui	☐ Non	
Si oui, HIV	☐ Oui	☐ Non	
Ophtalmologiques : Traumatisme	☐ Oui	☐ Non	
Chirurgie	☐ Oui	☐ Non	
Port de lentilles	☐ Oui	☐ Non	
Autres :	☐ Oui	☐ Non	
Si oui, lesquels ?	☐ Oui	☐ Non	
Nature du prélèvement :	☐ Oui	☐ Non	
Si oui, lequel	☐ Oui	☐ Non	
Prélèvement sous antibiothérapie	☐ Oui	☐ Non	

Cadre diagnostique

Endophtalmie aiguë post-opératoire	☐
Endophtalmie chronique post-opératoire	☐
Endophtalmie aiguë endogène	☐
Uvéite granulomateuse aiguë	☐
Uvéite granulomateuse chronique	☐
Uvéite non granulomateuse	☐
Vasculite rétinienne hémorragique	☐
Hyalite	☐
Suspicion de Maladie de Whipple	☐
Envoyer une biopsie jéjunale pour recherche de maladie de Whipple	☐
Atteinte unilatérale	☐
Atteinte bilatérale	☐

Signes ophtalmologiques

Date de début des signes ophtalmologiques :

Signes cliniques extra-oculaires

Fièvre	☐ Oui	☐ Non
Amalgissement (> 5% en deux mois)	☐ Oui	☐ Non
Diarrhée	☐ Oui	☐ Non
Arthralgies	☐ Oui	☐ Non
Endocardite	☐ Oui	☐ Non
Autre	☐ Oui	☐ Non
Si oui, lesquels ?		

Définition des cadres diagnostiques :

- Uvéite granulomateuse aiguë : inflammation associée à des précipités retrocornéens de grande taille et/ou des nodules iriens et/ou des nodules de l'angle iridocornéen et/ ou des granulomes de la rétine ou de la choroïde
- Uvéite granulomateuse chronique : même définition que supra avec évolution sur plus de 3 mois
- Uvéite non granulomateuse : inflammation associée à des précipités retrocornéens fins, un ryndall de chambre antérieure principalement protéique avec fibrine et le cas échéant hypopion, sans granulome visible
- Vasculite rétinienne hémorragique : inflammation des vaisseaux rétiniens artériels ou veineux associée à des hémorragies localisées ou plus diffuses
- Hyalite : inflammation du vitre
- Endophtalmie aiguë post-opératoire : infection post opératoire dans les jours qui suivent l'intervention chirurgicale
- Endophtalmie chronique post-opératoire : infection post opératoire plus de 3 mois après une chirurgie oculaire
- Endophtalmie aiguë endogène : infection oculaire a point de départ endogène a partir d'un foyer infectieux systémique en dehors de toute intervention chirurgicale ophtalmologique

KIT UVEITE

BIOMOL VIROLOGIE

TUBE NUNC 2,5 ml + 1 ml DNA RNA : MANIPULER IMPERATIVEMENT AVEC DES GANTS STERILES

Numéro (Labo)

Etiquette du patient
ou au moins

Nom

Prénom

Date de Naissance

Tampon du Service Demandeur

Date:

Heure :

Consignes laboratoire :

- 1/ Enregistrement SGL : code QBHUV (PCR Herpès, VZV, CMV)
- 2/ Extraction ADN/RNA bactériophages
- 3/ 1 aliquot de 70µl d' extrait à transmettre en biomol bactériologie CNR + copie du bon+bon de transmission : QBLTW, QBLCU, QBLUN (Tropheryma whipplei, CU, 16S)

Version du 21 septembre 2015

KIT UVEITE
SEROLOGIE BACTERIENNE
1 tube sec jaune gélosé 5 ml

Numéro (labo)

Etiquette du patient ou au moins
Nom
Prénom
Date de Naissance
Tampon du Service Demandeur

Date :

Heure :

Consignes laboratoire :
1/ Enregistrement SGL : code QUVE (Lyme, Syphilis, Leptospirose)

NOTICE D'INFORMATION

Titre de l'étude : Diagnostic microbiologique des uvéites infectieuses à germes pathogènes fastidieux
Promoteur : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
Investigateur coordonnateur : Pr. M. Drancourt, Tel : 04 91 38 55 19, michel.drancourt@ap-hm.fr

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le médecin qui vous prend en charge vous propose de participer à une étude de recherche biomédicale. Il est important de lire attentivement cette notice avant de prendre la décision de participer ou non à cette étude. N'hésitez pas à lui demander des explications.

Le médecin qui vous prend en charge vous procurera l'ensemble des soins conformes aux données actuelles des connaissances médicales pour assurer au mieux le diagnostic, le traitement, et la guérison de votre uvéite infectieuse.

Le but de cette étude est d'améliorer le diagnostic des uvéites infectieuses en prélevant un tube de sang. Bien que les résultats de cette recherche ne puissent pas assurément modifier dès aujourd'hui votre prise en charge, l'amélioration des connaissances sera au bénéfice des futurs patients. La durée totale de cette étude est prévue pour 3 ans. Votre participation ne durera que le temps du prélèvement sanguin.

Concrètement, pour réaliser cette étude, le médecin qui vous prend en charge prélèvera un tube de sang d'un volume de 10 mL en plus des examens réalisés habituellement en routine. Les risques ou désagréments liés à ce prélèvement sont faibles. Ils peuvent être locaux comme un saignement, un bleu, ou plus rarement une sensation d'étourdissement, une infection ou une phlébite au point de piqûre. Cette prise de sang sera réalisée par des professionnels. En dehors de cette prise de sang, cette étude n'entraînera AUCUN geste médical ou intervention supplémentaire. Les données recueillies dans le cadre de cette étude et vous concernant seront ANONYMISÉES au laboratoire.

Comme tous les projets de recherches biomédicales, conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique (articles L1121-1 et L1126-6 du code de santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) sud méditerranée II et une autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM),
- Le promoteur a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société hospitalière d'assurances mutuelles (SHAM),
- Vous devez être affilié (e) à / ou bénéficier d'un régime d'assurance maladie.
- Vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche auprès de votre médecin.

Nous vous précisons que vous êtes en droit d'accepter ou non votre participation à cette étude. Si vous refusez, cela n'affectera en rien la prise en charge médicale. Si vous acceptez de participer à cette étude après avoir lu toutes ces informations, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document. Vous pouvez retrouver l'ensemble de ces informations en consultant gratuitement le site méditerranée infection à www.mediterranee-infection.com.

Pr. Michel Drancourt.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Titre de l'étude : Diagnostic microbiologique des uvéites infectieuses à germes pathogènes fastidieux
Promoteur : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM)
Investigateur coordonnateur : Pr. M. Drancourt, Tel : 04 91 38 55 19, Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

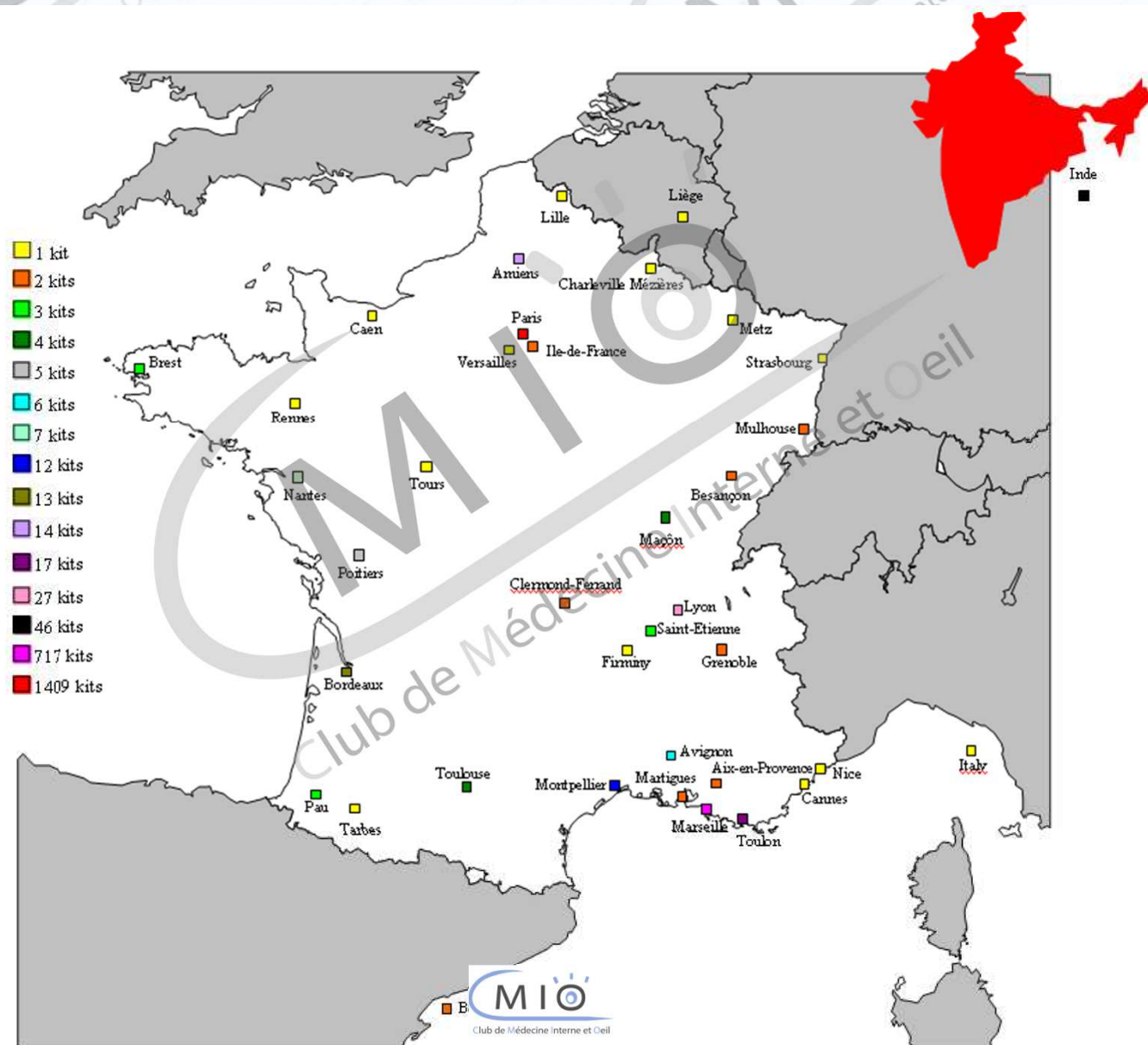
Je soussigné(e) (nom, prénom) , certifie :

- 1...Avoir lu et compris la notice d'information qui m'a été remise
- 2...Avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au médecin.
- 3...Avoir compris la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à cette recherche sans avoir à justifier ma décision. Cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.
4. Avoir eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.
5. Avoir été informé(e) que cette recherche a reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée II et l'autorisation de l'ANSM, que le promoteur de la recherche a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM.
6. Avoir été informé(e) que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, seront anonymisées.
7. Avoir été informé(e) que mon consentement ne décharge en rien l'investigateur ni le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.
8. Avoir été informé(e) que je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui a proposé de participer à cette recherche.
9. Avoir été informé(e) que les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

Avant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude:

Patient :	Médecin investigateur :
Etiquette du patient	Tampon de l'investigateur ou Tampon du service
Date et Signature	Date et Signature : Je soussigné(e), certifié avoir donné informations utiles concernant cette étude, avoir lu et compris la notice d'information et ce formulaire recueilli d'autorisation, avoir répondu à toutes les questions.

Kit Uvéite, 3.600 patients (octobre 2017)



Standardisation de la nomenclature

PERSPECTIVES

Standardization of Uveitis Nomenclature for
Reporting Clinical Data. Results of the First
International Workshop

THE STANDARDIZATION OF UVEITIS NOMENCLATURE (SUN) WORKING GROUP

SUN Working Group J. Ophthalm. 2005

Treatment – resistant uveitis

Serological tests
Bartonella spp., *B. burgdorferi*,
C. trachomatis, *C. burnetii*, *Leptospira*,
T. pallidum, *Rickettsia* spp.

Diagnosis stop

No diagnosis

Endo-ocular 16S rRNA,
18S rRNA, *Bartonella*,
Borrelia burgdorferi,
T. whipplei molecular test

No diagnosis

Diagnosis stop

Indications de prélèvement endo-oculaire au cours des uvéites bactériennes

- **Indications thérapeutiques**
- **Indications diagnostiques :
uvéites sans étiologie après
bilan sérologique, ne répondant
pas au traitement anti-inflammatoire.**

Usefulness of Aqueous Humour Analysis for the Diagnosis of Posterior Uveitis

Aniki Rothova MD, PhD, Joke H. de Boer MD, PhD, Ninette H. ten Dam-van Loon MD, Gina Postma MD, Lenneke de Visser MD, Stephanie J. Zuurveen, Margje Schuller, Annemarie J.L. Weersink MD, PhD, Anton M. van Loon PhD and Jolanda D.F. de Groot-Mijenes PhD

Ophthalmol., 2007

INVESTIGATIONS ON ENDO-OCULAR SPECIMEN

Non microbial

- IL-10 intraocular amount
- Cytology

PCR:

- 16s
- Spirochaetales
- *Bartonella*
- *T whipplei*

± specific PCR

When a PCR was positive

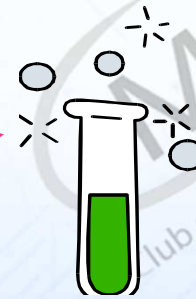
a second specific PCR was performed

If vitrectomy : culture

Détection moléculaire des bactéries



Souche isolée



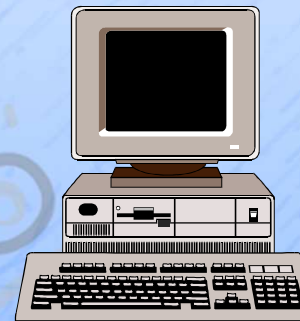
Extraction ADN



Amplification universelle



Séquençage



Analyse informatique

- Identification
- Arbres phylogénétiques

Détection moléculaire de bactéries

➤ Cibles moléculaires universelles PCR

- gène 16S ARNr
- gène *rpob*

➤ Cibles moléculaires spécifiques d'un genre / d'une espèce = real-time PCR

- | | |
|----------------------|------------------------|
| - gène <i>crgA</i> | <i>N. meningitidis</i> |
| - gène <i>OspA</i> | <i>B. burgdorferi</i> |
| - gène <i>rOmpA</i> | <i>Rickettsia</i> spp. |
| - séquences répétées | <i>T. whipplei</i> |

Diagnostic criteria : infectious and possible

- (1) single positive PCR with identifying sequence
for bacterial identification

Diagnostic criteria : non infectious and possible

- (1) ↗ IL10 intra-ocular

Diagnostic criteria : infectious and certain

- (1) positive shell-vial **culture** in ocular fluid
- (2) **two positive PCR** with identifying sequences targeting two different regions in ocular fluid for **bacterial** identification
- (3) **one positive PCR** in ocular fluid for viral or parasitic identification
- (4) **specific antibodies synthesis in endo-ocular specimen (ratio >4)**

Interpretation of EBV-DNA in ocular sample

- **Patients : 6 / 1.023**
- **Controls : 2 / 30**

Serological investigations

- **Lyme : *Borrelia burgdorferi***
- **Leptospirosis**
- **Syphilis : *Treponema pallidum***
- ***Chlamydia* spp.**
- **Q fever : *Coxiella burnetii***
- ***Bartonella* spp.**
- ***Rickettsia* spp.**
- ***Toxoplasma gondii***
- **HSV, VZV, EBV, CMV**

Kit uvéite : Sérologies bactériennes

C. trachomatis

DO > 1

C. burnetii

IgG ≥ 800

***Bartonella* sp.**

IgT ≥ 200

T. pallidum

TPHA ≥ 10.240

B. burgdorferi

IgH D.O. ≥ 1

ou IgT I.F ≥ 200

et WB IgG ≥ 4 bandes

a single or stable titer of ≥ 512 for *Chlamydia* spp.,

IgG titer ≥ 1:128 for *Rickettsia* sp.,

IgG ≥ 100 for *Bartonella* sp., for *Leptospira* spp.,

IgG immunoblot positive for *Borrelia burgdorferi*,

Kit uveite, 2.500 kits -

Bactéries

<i>Bartonella</i> sp.	38
<i>B. burgdorferi</i>	22
<i>T. pallidum</i>	17
<i>T. whipplei</i>	16
<i>Rickettsia</i> spp	13
<i>C. burnetii</i>	10
<i>Staphylococcus</i> spp.	22
Autres	17

Virus

H.S.V.	30
V.Z.V.	18
C.M.V.	16

Champignons microscopiques

Candida	12
Autres	4

Parasites

Toxoplasma	7
Toxocarose	1

Total infections 243

Lymphomes – Leucémies

18

Drancourt M. et al., Medicine, 2008

Global and specific diagnostic scores after re-viewing published series and using diagnosis criteria herein reported

Percentages of diagnoses	Announced	Modified*	Infectious diagnosis	Non infectious diagnosis	T. gondii	CMV	M. tuberculosis	Sarcoidosis
Palmares	51.5	41.30	23.0	18.3	9.1	1.3	2.2	1.6
Weiner	60.5	43.8	15.0	43.8	3.8	0.3	0.7	0.5
Priem	29.3	13.8	3.2	10.6	0.0	0.0	0.0	1.6
Smit	59.3	38.9	14.1	24.8	10.0	0.0	2.7	7.1
Haut	65.0		49.1	18.2	16.0	4.5	4.5	1.8
Tran	72.0	49.4	24.4	25.0	9.0	0.0	0.0	6.7
McCannel CHU	71.5	33.3	16.4	16.9	5.2	0.0	0.0	0.9
McCannel ville	50.9	35.7	14.1	21.6	4.2	0.0	0.0	0.9
Merrill	68.1	39.2	14.0	25.2	10.1	0.0	0.5	11.4
Rodriguez	54.2	53.4	15.7	38.6	4.8	2.2	0.6	9.6
Biziorek	70.0	.	38.0	23.3	.	.	.	.
Bodaghi	66.0	52.5	31.8	20.8	11.9		4.1	6.4
Oruc	69.3	55.2	31.9	23.3	3.9	15.1	.	2.2
Berger		35.1	25.8	11.2	1.4	0.7	6.9	3.8

Diagnosis of uveitis by endo-ocular sample

Number of diagnosis: certain:C, possible:P (total %)	Humor aquosus (n=322)	Vitrectomy (n=83)	Other samples (n=6)
Infectious	28C, 3P (9.6)	17C, 2P (22.9)	1C (16.7)
Bacteria	8C, 3P (3.4)	6C, 2P (9.6)	
Virus	11C (3.4)	5C (6.0)	
Parasites or fungi	9C (2.8)	6C (7.2)	1C (16.7)
Non infectious	1C (0.4)	9C (10.8)	1C (16.7)
Total diagnosis	29C, 3P (9.9)	26C, 2P (33.7)	2C (33.3)

- Diagnosis profitability : ACP < vitreous tap/vitrectomy ($p < 10^{-7}$)
- Independently of etiology
 - $p < 10^{-3}$ for infectious diagnoses
 - $p < 10^{-5}$ for non infectious diagnoses

Diagnostic contribution of 2 strategies: serum sample # serum and endo-ocular analyses

Number of diagnosis (%) by	Serum sample analyses	Serum sample and endo-ocular analyses
Infectious	20 (4.9)	70 (17.0)
Certain	0 (0.0)	48 (11.7)
Possible	20 (4.9)	22 (5.4)
Non infectious	16 (3.9)	28 (6.8)
Certain	0 (0.0)	12 (2.9)
Possible	16 (3.9)	16 (3.9)
Total diagnosis (%)	36 (8.8)	98 (23.8)

Incidence of diagnoses increased from 172%

- ↗ 250%, infectious
- all certain and non infectious with specific treatment

Kit uveite, 2.500 kits - Décembre 2012

Bactéries

<i>Bartonella</i> sp.	38
<i>B. burgdorferi</i>	22
<i>T. pallidum</i>	17
<i>T. whipplei</i>	16
<i>Rickettsia</i> spp	13
<i>C. burnetii</i>	10
<i>Staphylococcus</i> spp.	22
Autres	17

Virus

H.S.V.	30
V.Z.V.	18
C.M.V.	16

Champignons microscopiques

Candida	12
Autres	4

Parasites

Toxoplasma	7
Toxocarose	1

Total infections 243

Lymphomes – Leucémies

18

Drancourt M. et al., Medicine, 2008

Clin Infect Dis. 1995 Aug;21(2):352-60.

Neuroretinitis, aseptic meningitis, and lymphadenitis associated with *Bartonella (Rochalimaea) henselae* infection in immunocompetent patients and patients infected with human immunodeficiency virus type 1.

Wong MT, Dolan MJ, Lattuada CP Jr, Regnery RL, Garcia ML, Mokulis EC, LaBarre RA, Ascher DP, Delmar JA, Kelly JW, et al.

Department of Infectious Diseases/PSMI, Wilford Hall Medical Center, Lackland Air Force Base, Texas 78236-5300, USA.

Bartonella (Rochalimaea) henselae causes a variety of diseases, including bacillary angiomatosis, peliosis hepatis, lymphadenitis, aseptic meningitis with bacteremia, and cat-scratch disease (CSD). Cases of *B. henselae*-related disease were collected from September 1991 through November 1993. Patients with suspected CSD, unexplained fever and lymphadenitis, or suspected *B. henselae* infection who were seen in the Infectious Diseases Clinic at Wilford Hall Medical Center (Lackland Air Force Base, TX) underwent physical and laboratory examinations. In addition to three previously described cases, 23 patients with *B. henselae*-related infection were identified. The patients included 19 immunocompetent individuals presenting with lymphadenitis (11), stellate neuroretinitis (5), Parinaud's oculoglandular syndrome with retinitis (1), chronic fatigue syndrome-like disease (1), and microbiologically proven adenitis without the presence of immunofluorescent antibodies to *B. henselae* (1) and four patients infected with human immunodeficiency virus type 1 presenting with isolated lymphadenitis (1), diffuse upper-extremity adenitis (1), neuroretinitis (1), and aseptic meningitis (1). A couple with neuroretinitis and their pet cat, a persistently fatigued patient, and a patient with Parinaud's oculoglandular syndrome were shown to have bacteremia. Tissue cultures were positive for *B. henselae* in three recent cases of adenitis. Twenty-two patients were exposed to cats. This series further demonstrates the similarities between *B. henselae*-related diseases and CSD and identifies several new syndromes due to *B. henselae*.

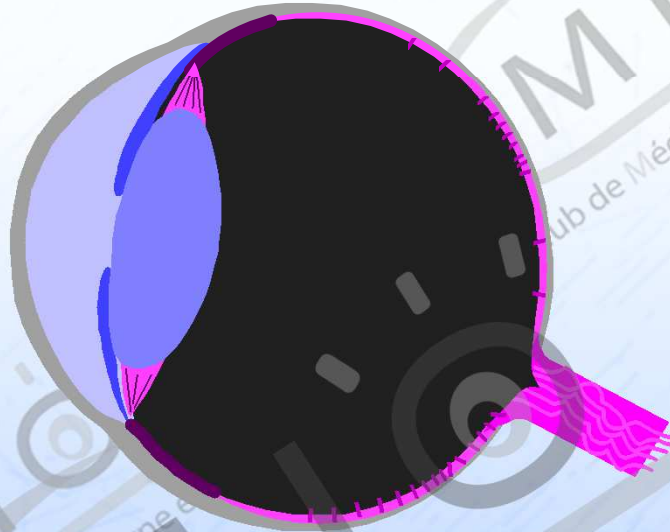
Table 1. Clinical features of 31 patients with *Bartonella* spp. uveitis

No.	Aetiology	Age (years)	Sex	Localization	Classification	Contacts with animals	Type of inflammation	Stellar retinitis	Vasculitis	Choroiditis	Papillitis
1	<i>B. henselae</i>	40	F	Bilateral	Anterior	+	Granulomatous	-	+	-	+
2	<i>B. henselae</i>	10	M	Bilateral	Anterior	-	Granulomatous	-	-	-	+
3	<i>B. quintana</i>	74	F	Unilateral	Posterior	-	Granulomatous	+	+	-	+
4	<i>B. henselae</i>	35	M	Bilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	+	+	-	-
5	<i>B. henselae</i>	61	F	Unilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	-	-	-	-
6	<i>B. grahamii</i>	64	M	Bilateral	Anterior	-	Granulomatous	-	-	-	+
7	<i>B. quintana</i>	30	F	Unilateral	Anterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
8	<i>B. quintana</i>	35	M	Bilateral	Anterior	-	Granulomatous	-	-	-	-
9	<i>Bartonella</i> sp.	48	M	Bilateral	Posterior	+	Granulomatous	-	-	-	-
10	<i>B. henselae</i>	13	F	Unilateral	Intermediate	-	Granulomatous	-	-	-	+
11	<i>B. henselae</i>	39	M	Unilateral	Anterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
12	<i>B. henselae</i>	31	F	Bilateral	Intermediate	-	Granulomatous	-	-	-	-
13	<i>B. quintana</i>	19	M	Unilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	+	-	-	-
14	<i>B. quintana</i>	7	F	Unilateral	Anterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
15	<i>B. quintana</i>	9	F	Bilateral	Anterior	+	Non-granulomatous	-	-	-	-
16	<i>B. grahamii</i>	33	M	Unilateral	Posterior	+	Granulomatous	+	-	-	+
17	<i>B. henselae</i>	41	F	Unilateral	Posterior	-	Granulomatous	-	+	-	-
18	<i>B. henselae</i>	28	F	Unilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	+	-	-	+
19	<i>B. quintana</i>	42	M	Bilateral	Posterior	-	Granulomatous	-	-	-	-
20	<i>B. grahamii</i>	14	F	Unilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
21	<i>B. grahamii</i>	23	F	Bilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	+	+	-	-
22	<i>Bartonella</i> sp.	37	M	Unilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
23	<i>B. henselae</i>	40	M	Unilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	+	-	-	-
24	<i>B. henselae</i>	11	M	Unilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	+	-	-	-
25	<i>B. henselae</i>	62	F	Unilateral	Posterior	-	Non-granulomatous	-	-	-	+
26	<i>B. henselae</i>	85	F	Bilateral	Posterior	-	Granulomatous	-	-	-	-
27	<i>B. henselae</i>	5	M	Bilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	+	-	-	-
28	<i>B. henselae</i>	16	F	Unilateral	Anterior	ND	Non-granulomatous	-	-	-	+
29	<i>B. henselae</i>	86	F	Unilateral	Panuveitis	-	Non-granulomatous	-	-	-	-
30	<i>B. henselae</i>	45	M	Bilateral	Panuveitis	+	Granulomatous	-	-	+	-
31	<i>Bartonella</i> sp.	34	M	Unilateral	Posterior	+	Non-granulomatous	+	-	-	-

ND, not determined.

Terrada C. et al *Clin Microbiol Infect* 2009;15 (Suppl.2), 132-133

Uvéite à *Bartonella* spp.



**Anterior
uveitis**

9 patients

**Intermediate
uveitis**

2 patients

**Posterior
uveitis**

18 patients

Panuveitis

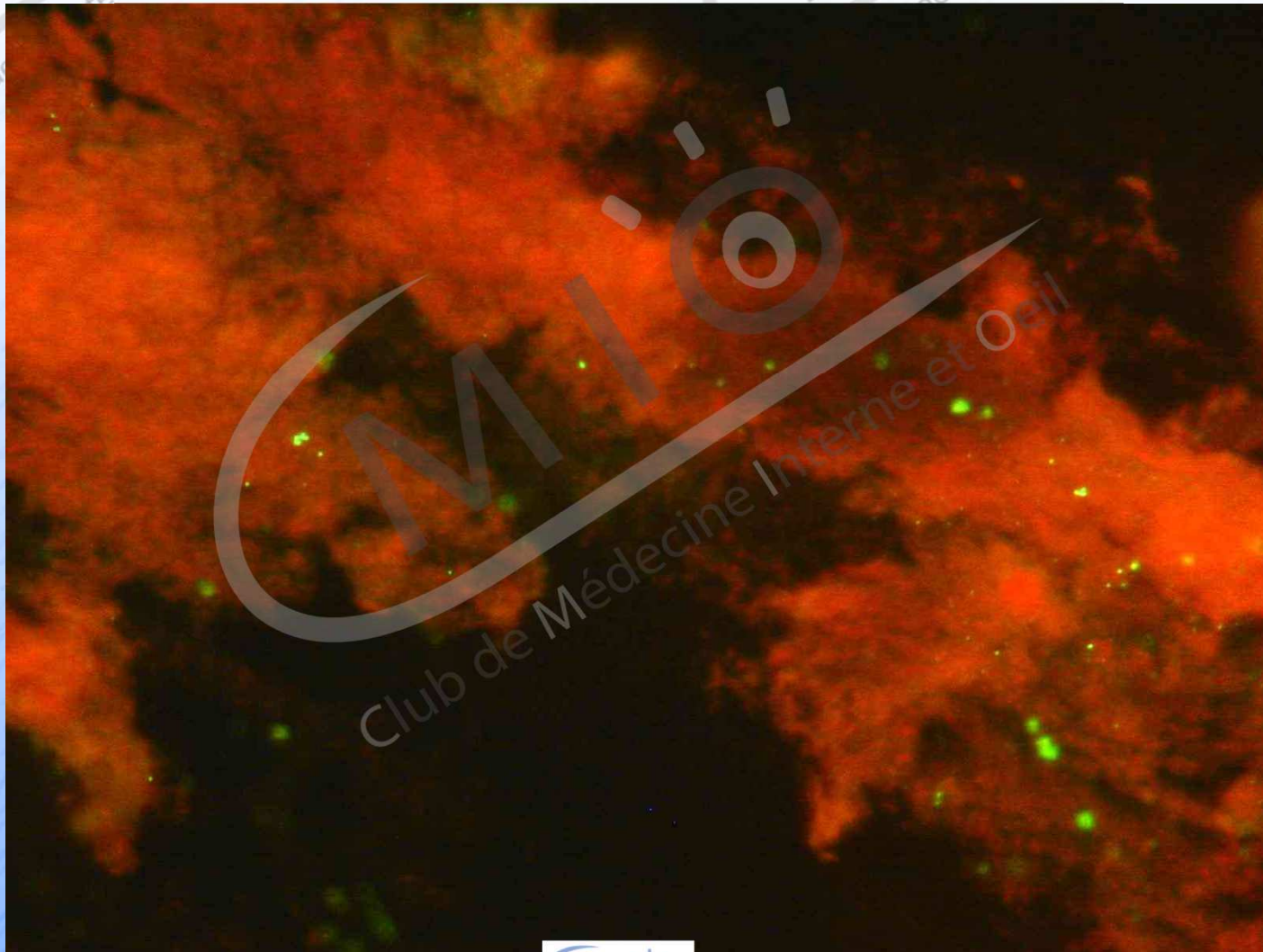
2 patients

Terrada c. et al., 2009

Uveite à *B. henselae* : Précipités cornéens et uvéite granulomateuse



Uvéite à *B. henselae* : immunofluorescence directe



Uveite à *B. henselae* : immunohistochimie



Br J Ophthalmol. 2000 Oct;84(10):1125-9.

Bartonella henselae associated uveitis and HLA-B27.

Kerckhoff FT, Rothova A.

Department of Ophthalmology, FC Donders Institute, University Hospital, 3508 GA Utrecht, Netherlands. fkerkho@oogh.azu.nl

AIM: To investigate the frequency of HLA-B27 in patients with presumed Bartonella henselae associated uveitis and to describe the clinical characteristics of HLA-B27 positive patients with uveitis and presumed ocular bartonellosis (POB). **METHODS:** The diagnosis of POB was considered in 19 patients with unexplained uveitis (except for the HLA-B27 association) and high positive IgG (titre $\geq 1:900$) and/or IgM (titre $\geq 1:250$) antibodies against B henselae. In addition to B henselae serology and HLA-B27 typing, all patients underwent an extensive standard diagnostic screening procedure for uveitis and in all cases the results were within the normal limits. The control group consisted of 25 consecutive patients with panuveitis and negative B henselae serology. **RESULTS:** HLA-B27 was positive in six of the 19 patients (32%) with POB in contrast to the 4% frequency of HLA-B27 in the control group ($p=0.03$) and 8% prevalence of HLA-B27 in the Dutch population ($p=0.003$). At the time of positive Bartonella serological testing five of six HLA-B27 positive patients with POB had severe posterior segment involvement with papillitis, macular oedema, and vitreitis. The duration of intraocular inflammatory activity was more than 6 months in five HLA-B27 positive patients. Although four of the six HLA-B27 positive patients had previous recurrent attacks of acute anterior uveitis, the clinical presentation at the time of positive Bartonella serology differed, as illustrated by the involvement of the posterior segment and chronic course of the ocular disease. **CONCLUSIONS:** The frequency of HLA-B27 in patients with uveitis and serological characteristics of acute infection with B henselae is higher than in the general Dutch population. The findings of this study also suggest a relation between infection with Bartonella species and HLA-B27.

Intraocular Detection of *Bartonella henselae* in a Patient with HLA-B27 Uveitis

Michel Drancourt,¹ Bahram Bodaghi,² Hubert Lepidi,¹ Phuc Le Hoang,²
and Didier Raoult^{1*}

Unité des Rickettsies, CNR UMR 6020, IFR 48, Faculté de Médecine, Marseille,¹ and Service
d'Ophthalmologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris,² France

Received 15 September 2003/Returned for modification 28 October 2003/Accepted 14 December 2003

Bartonella henselae uveitis was diagnosed in a 40-year-old woman with underlying HLA-B27 uveitis on the basis of immunodetection and molecular detection of the organism, a Marselles genogroup and a CAL-1 genotype strain, in the vitreous fluid. This case illustrates that *B. henselae* should be included in the differential diagnosis of uveitis and the usefulness of immunodetection for rapid and specific diagnosis.

Kit uveite, 2.500 kits - Décembre 2012

Bactéries

<i>Bartonella</i> sp.	38
<i>B. burgdorferi</i>	22
<i>T. pallidum</i>	17
<i>T. whipplei</i>	16
<i>Rickettsia</i> spp	13
<i>C. burnetii</i>	10
<i>Staphylococcus</i> spp.	22
Autres	17

Virus

H.S.V.	30
V.Z.V.	18
C.M.V.	16

Champignons microscopiques

Candida	12
Autres	4

Parasites

Toxoplasma	7
Toxocarose	1

Total infections 243

Lymphomes – Leucémies

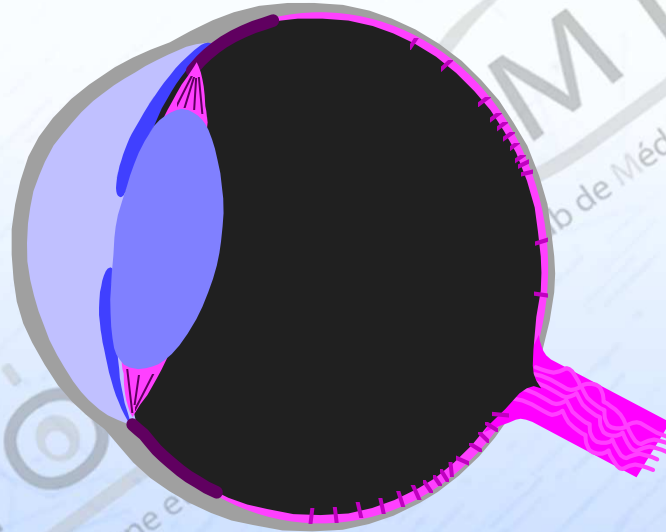
18

Drancourt M. et al., Medicine, 2008

Uvéite de la Syphilis

- *Treponema pallidum*
- Bactérie strictement humaine, non cultivable

Uvéite de la syphilis



**Anterior
uveitis**

**Intermediate
uveitis**

**Posterior
uveitis**

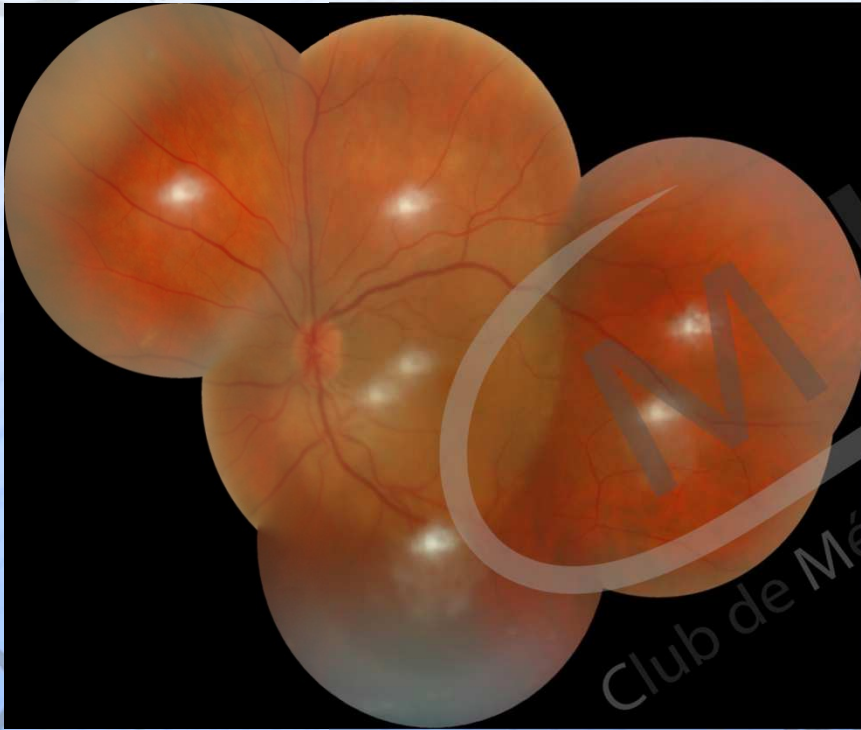
1 patient

11 patients

Panuveitis

Tran T. et al., Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol 2005

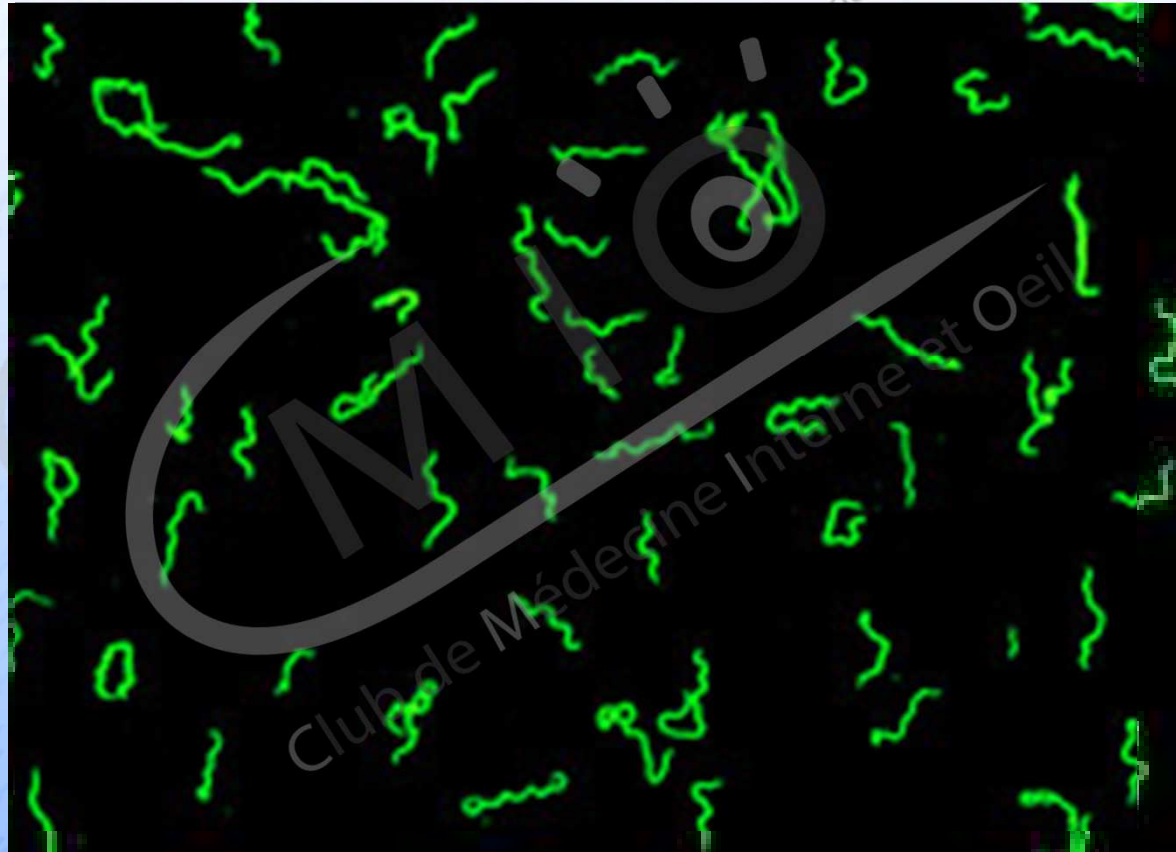
Uveite de la syphilis (*Treponema pallidum*)



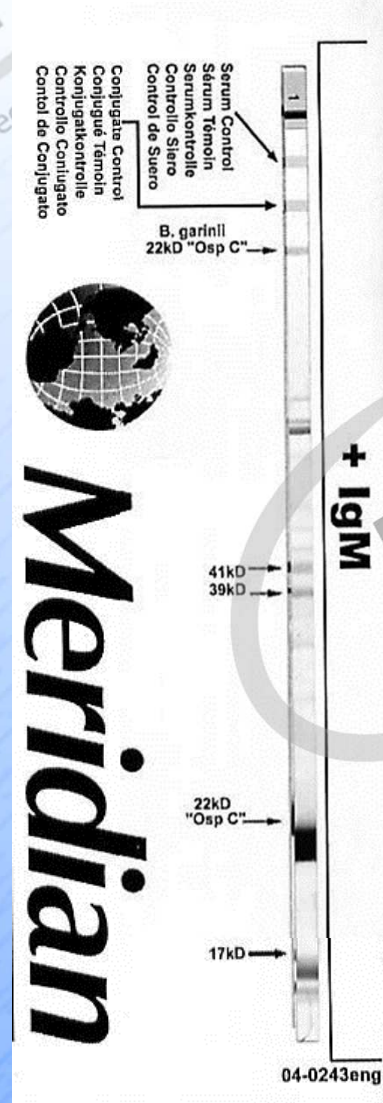
Uvéite de la syphilis

- Entre dans le cadre des IST
- Quasi exclusivement MSM
- Mode d'entrée dans infection VIH
- Diagnostic sérologique
- Doit faire contrôler les autres IST: VIH, VBH, *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*

Prélèvement de sérum : diagnostic indirect des uvéites de la syphilis bactériennes



Prélèvement de sérum : diagnostic indirect des uvéites bactériennes



Kit uveite, 2.500 kits - Décembre 2012

Bactéries

<i>Bartonella</i> sp.	38
<i>B. burgdorferi</i>	22
<i>T. pallidum</i>	17
<i>T. whipplei</i>	16
<i>Rickettsia</i> spp	13
<i>C. burnetii</i>	10
<i>Staphylococcus</i> spp.	22
Autres	17

Virus

H.S.V.	30
V.Z.V.	18
C.M.V.	16

Champignons microscopiques

Candida	12
Autres	4

Parasites

Toxoplasma	7
Toxocarose	1

Total infections 243

Lymphomes – Leucémies

18

Drancourt M. et al., Medicine, 2008

Uveites à *Tropheryma whipplei*

Culture of *Tropheryma whipplei* from the vitreous fluid of a patient presenting with unilateral uveitis.

Michel Drancourt,¹ MD, PhD; Bahram Bodaghi,² MD, PhD;
Phuc Le Hoang,² MD, PhD; Hubert Lépidi,¹ MD, PhD;
Florence Fénollar,¹ MD, Marie-Laure Birg¹, Jean-Daniel
Lelièvre,³ MD; and Didier Raoult,¹ MD, PhD.

Ann. Int. Med. 2003, **139** : 1046-7

Postoperative Panophthalmitis Caused by Whipple Disease

Michel Drancourt, Florence Fenollar, Danièle Denis, and Didier Raoult

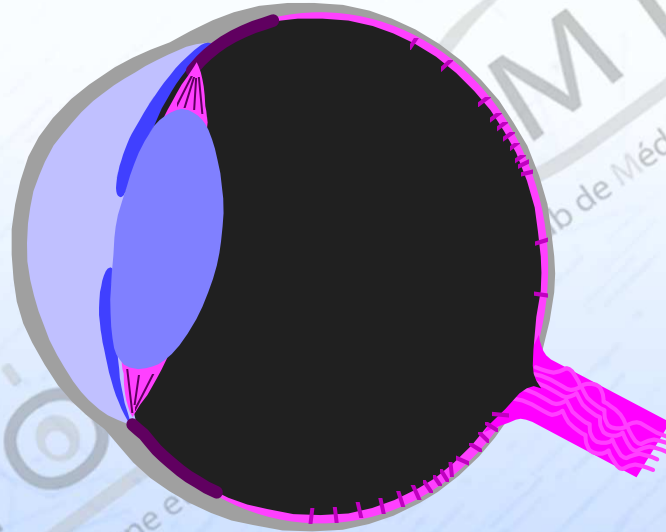
Université de la Méditerranée, Marseille, France

Assistance Publique–Hôpitaux de Marseille, Marseille

To the Editor: The clinical spectrum of Whipple disease has widely expanded since its etiologic agent, *Tropheryma whipplei*, was isolated in 2000 (1). Systematic 16S rDNA sequencing unexpectedly identified *T. whipplei* in patients for whom blood cultures were negative for endocarditis, spondylitis, and uveitis (2). Features common to these conditions and to Whipple disease include long-standing, unexplained arthralgia and deterioration of the patient's condition after treatment with immunosuppressive drugs (3). We report an unexpected case of postoperative panendophthalmitis identified by systematic 16S rDNA sequencing of a vitreous sample in a patient who had unexplained arthralgia and had been given topical corticosteroids after cataract surgery.

Drancourt M. et al *Emerg Infect Dis.* 2009 May; **15**(5): 825–827.

Uvéite à *Tropheryma whipplei*



**Anterior
uveitis**

**Intermediate
uveitis**

**Posterior
uveitis**

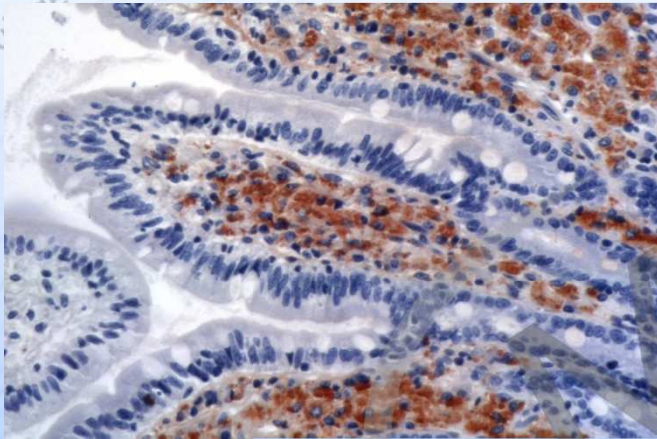
1 patient

11 patients

Panuveitis

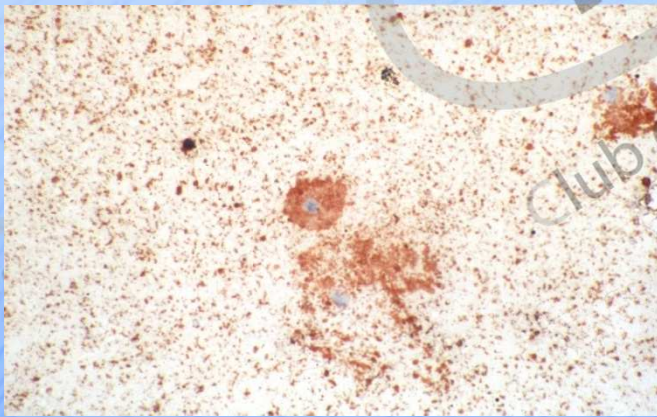
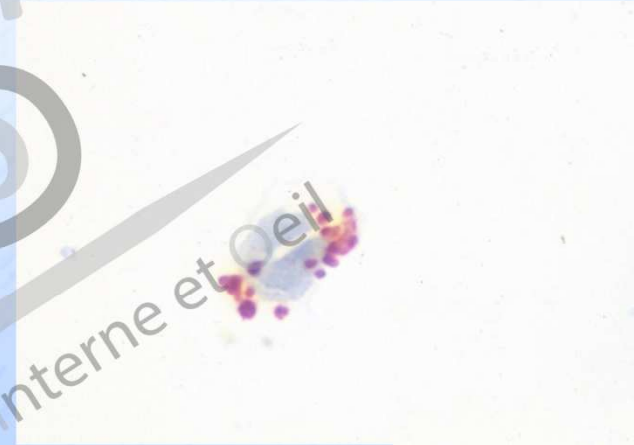
Tran T. et al., Graefe Arch Clin Exp Ophthalmol 2005

T. whipplei uveitis



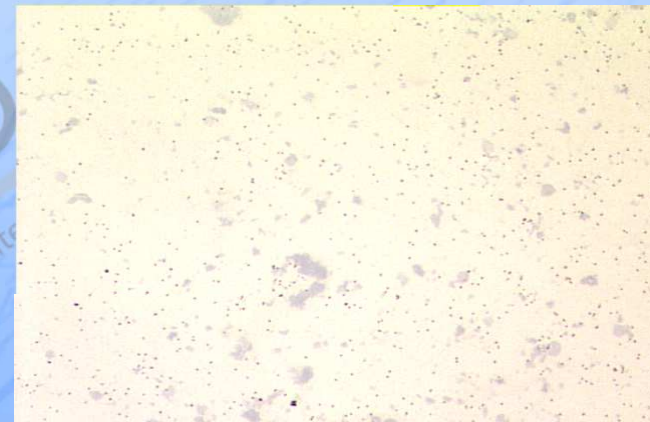
A

B



C

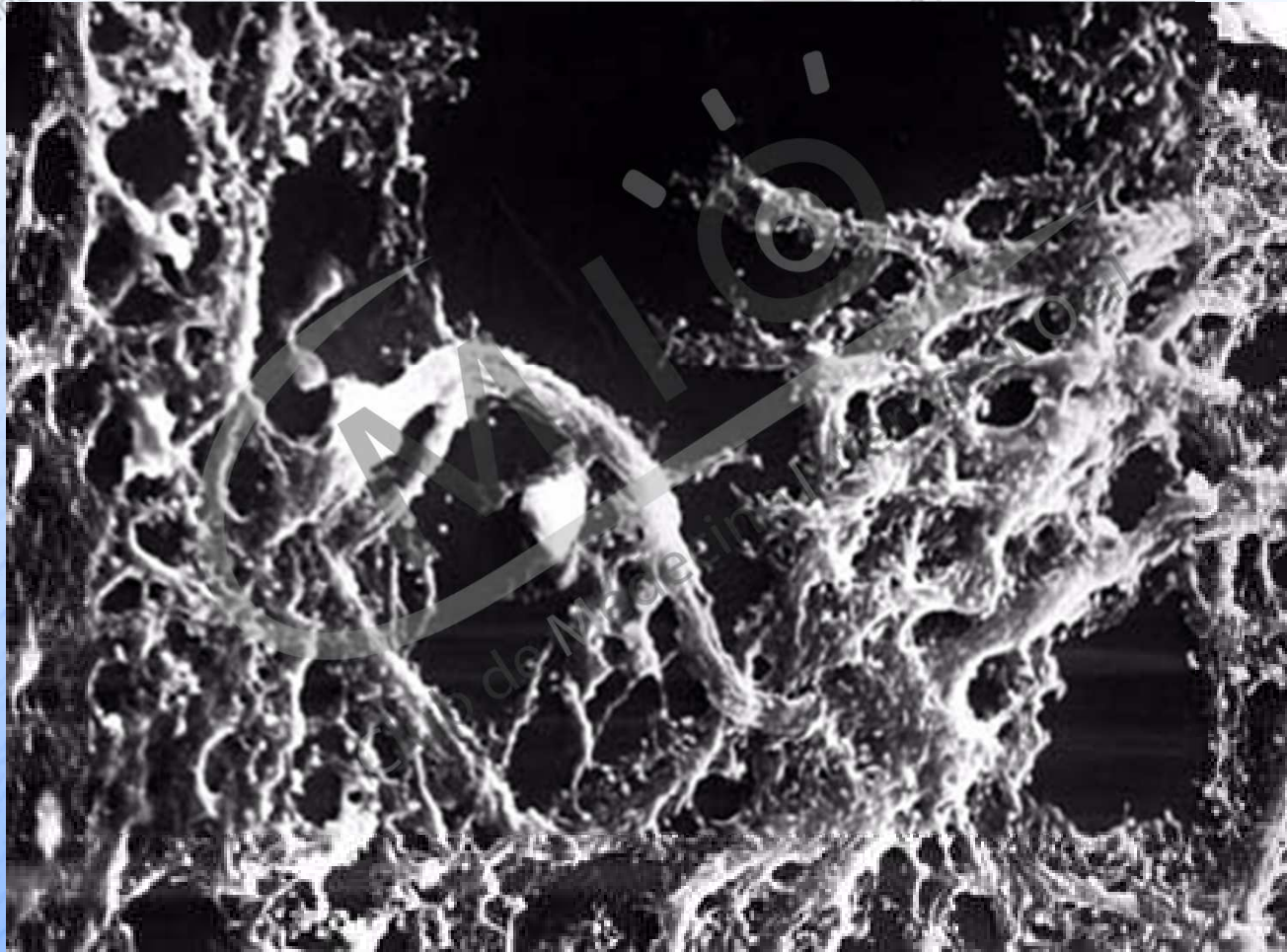
D



Extracellular bacteria Whipple's diseases bacterium



Whipple's diseases bacterium



Kit uveite, 2.500 kits - Décembre 2012

Bactéries

<i>Bartonella</i> sp.	38
<i>B. burgdorferi</i>	22
<i>T. pallidum</i>	17
<i>T. whipplei</i>	16
<i>Rickettsia</i> spp	13
<i>C. burnetii</i>	10
<i>Staphylococcus</i> spp.	22
Autres	17

Virus

H.S.V.	30
V.Z.V.	18
C.M.V.	16

Champignons microscopiques

Candida	12
Autres	4

Parasites

Toxoplasma	7
Toxocarose	1

Total infections 243

Lymphomes – Leucémies

18

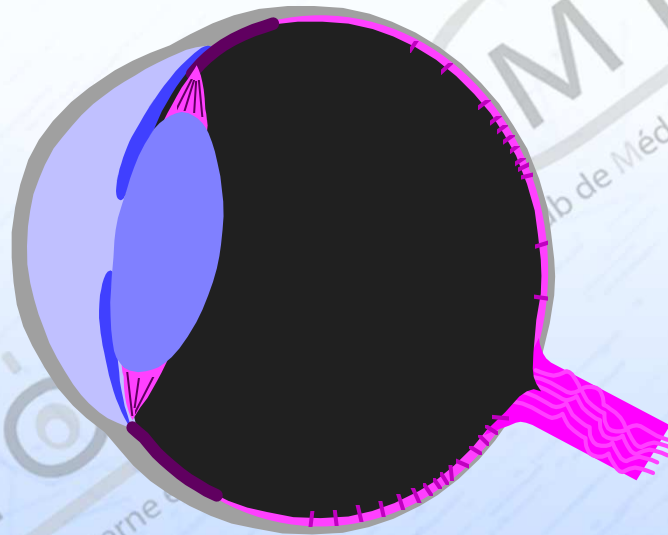
Drancourt M. et al., Medicine, 2008

Table 1. Clinical features of nine patients with *C. burnetii* uveitis

No.	Age (years)	Sex	Localization	Classification	Contacts with animals	Type of inflammation	Vasculitis	Choroiditis	Papillitis
1	43	M	Unilateral	Posterior	No	Non-granulomatous	-	-	-
2	39	F	Unilateral	Anterior	No	Non-granulomatous	-	-	-
3	69	F	Unilateral	Anterior	Yes	Non-granulomatous	-	-	-
4	57	F	Bilateral	Anterior	No	Granulomatous	-	-	-
5	76	M	Bilateral	Anterior	No	Non-granulomatous	+	-	-
6	86	F	Unilateral	Anterior	No	Non-granulomatous	+	-	-
7	88	M	Unilateral	Posterior	No	Non-granulomatous	-	+	-
8	76	F	Unilateral	Posterior	No	Granulomatous	-	-	-
9	59	M	Unilateral	Anterior	Yes	Non-granulomatous	+	+	-

Matonti F. et al *Clin Microbiol Infect* 2009;**15** (Suppl.2) 176-177

Uvéite à *Coxiella burnetii*



**Anterior
uveitis**

6 patients

**Intermediate
uveitis**

Panuveitis

**Posterior
uveitis**

3 patients

Matonti F. et al *Clin Microbiol Infect* 2009;15 (Supl.2) 176-177

Etiologies exceptionnelles :

*Francisella tularensis*¹

- Bactérie responsable de la tularémie

1. Terrada C. et al., BMC Ophthalmol 2016

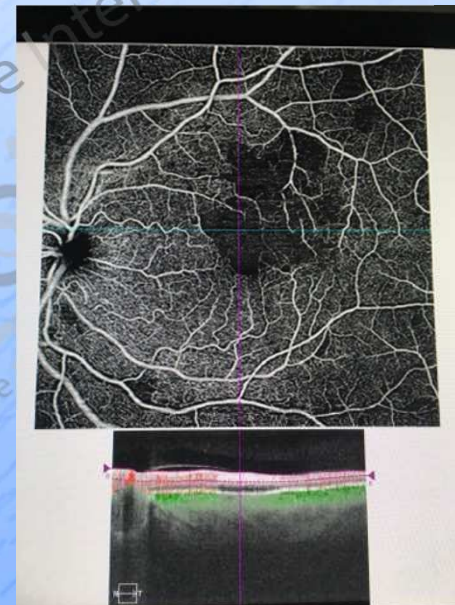
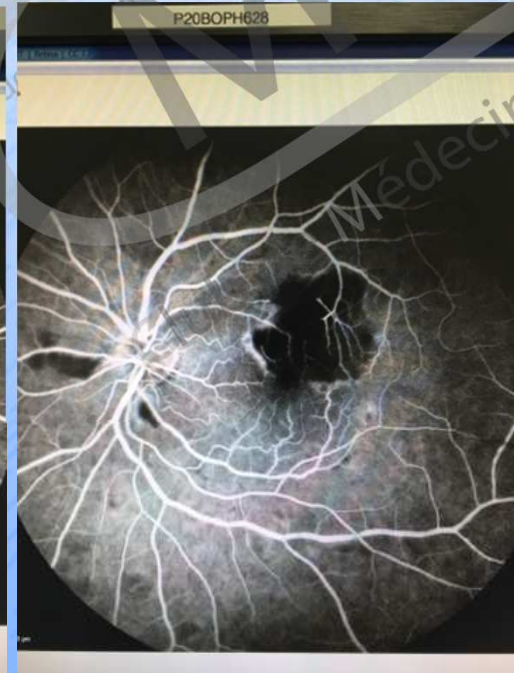
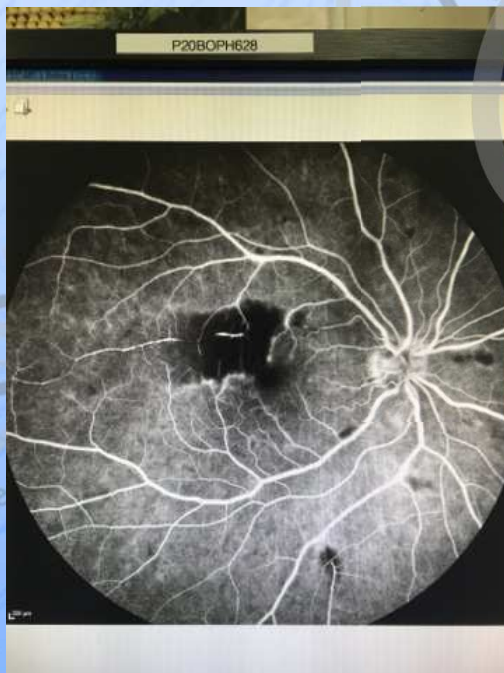
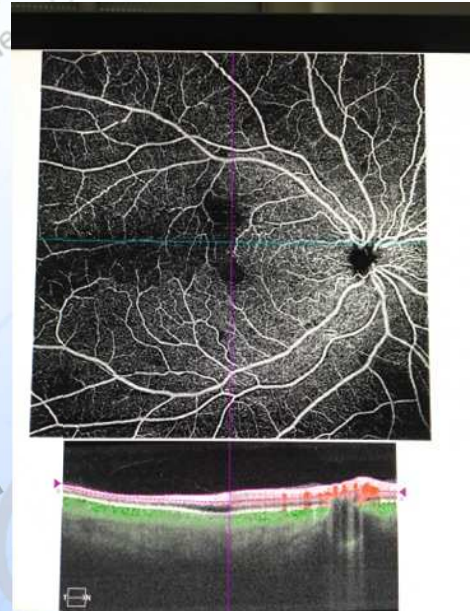
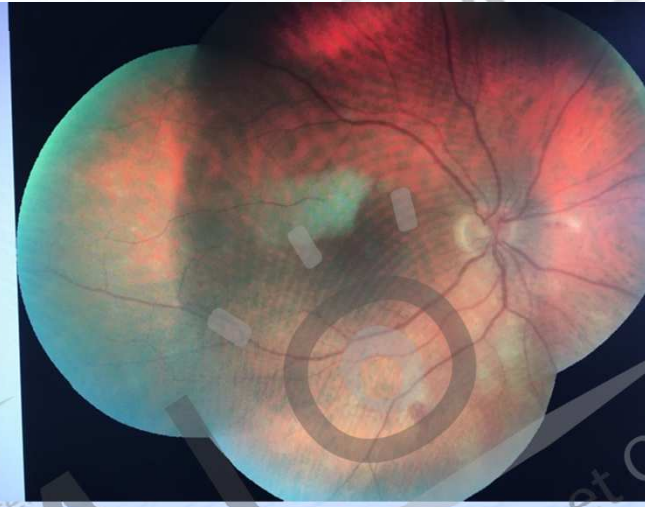
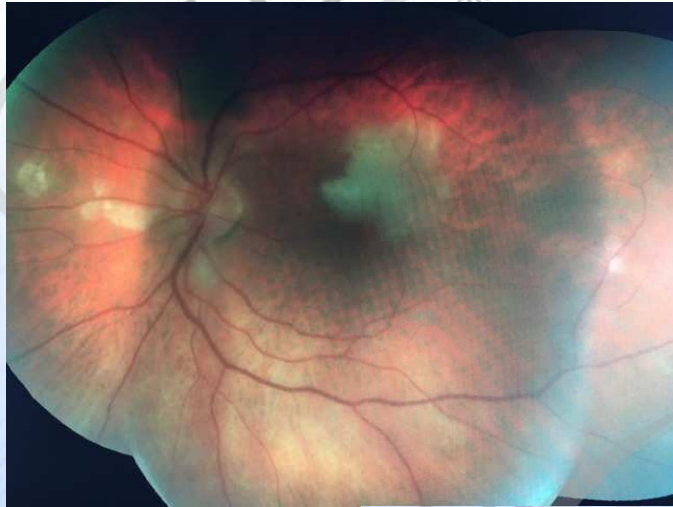
Spotted-fever group *Rickettsia uveitis*

- Male patient, 68-year-old
- Montpellier's region, South France
- Mid-august
- Escar and rash
- «Malignant» spotted fever¹



1. Raoult D. et al. Presse Med, 1983

Spotted-fever group *Rickettsia* uveitis



Warmer Weather Linked to Tick Attack and Emergence of Severe Rickettsioses

Philippe Parola¹, Cristina Socolovschi¹, Luc Jeanjean², Idir Bitam¹, Pierre-Edouard Fournier¹, Albert Sotto³, Pierre Labauge², Didier Raoult^{1*}

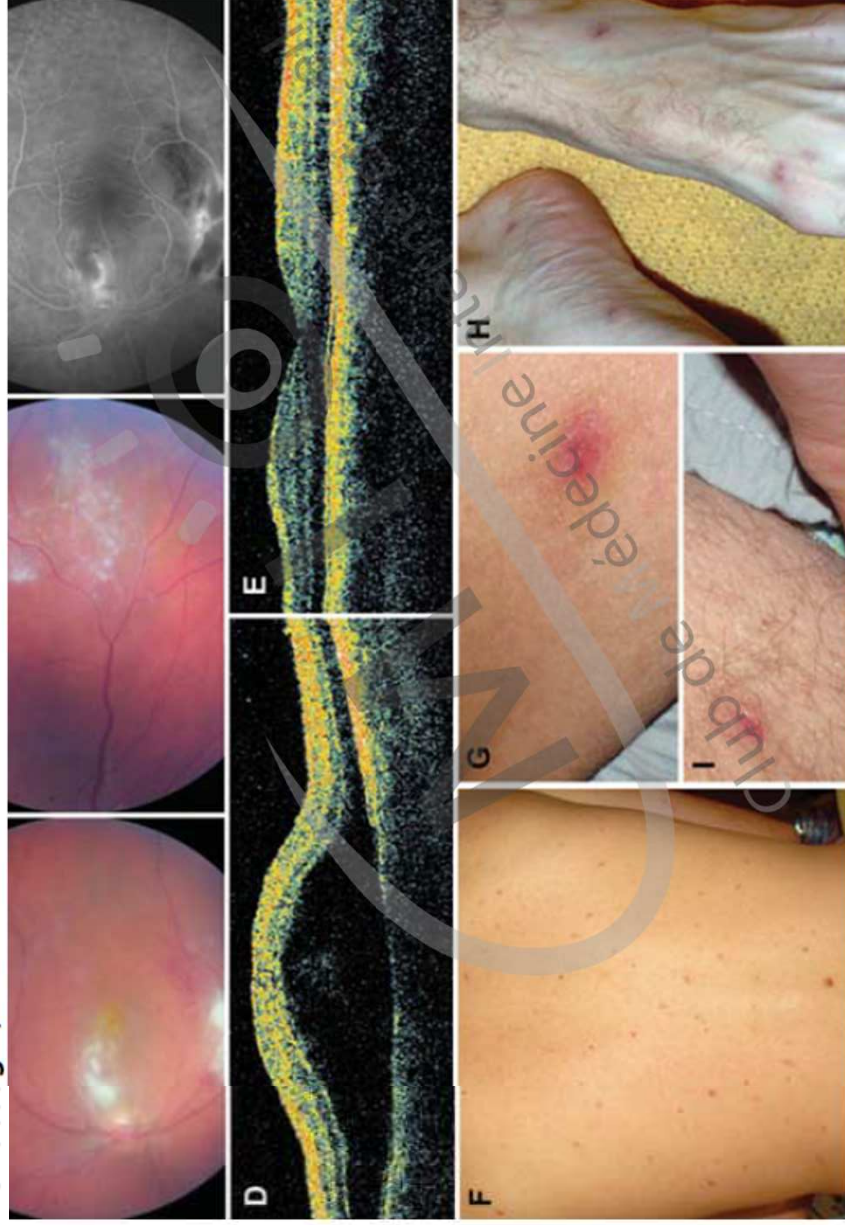


Figure 1. Chorioretinitis with macular involvement in patient 1 with *Rickettsia massillae* infection. Fundus examination shows numerous intraretinal haemorrhages around three white medium-sized lesions including one located near the macula. An important macular oedema was observed in the left eye (Panel A), and a mild inflammation with a white medium-sized retinal lesion was present in the right eye (Panel B). Panel C shows a fluorescein angiography with retinal vascular leakage around hypofluorescent lesions in the right eye. Optical Coherence Tomography showed an important macular oedema on the left eye (panel D) compared to the right eye (panel E). Panel F shows a maculopapular rash still present three weeks after the onset of ophthalmic symptoms. Incontinence eschars were still visible on the trunk (Panel G and H) and on the feet (Panel I).

doi:10.1371/journal.pntd.0000338.g001

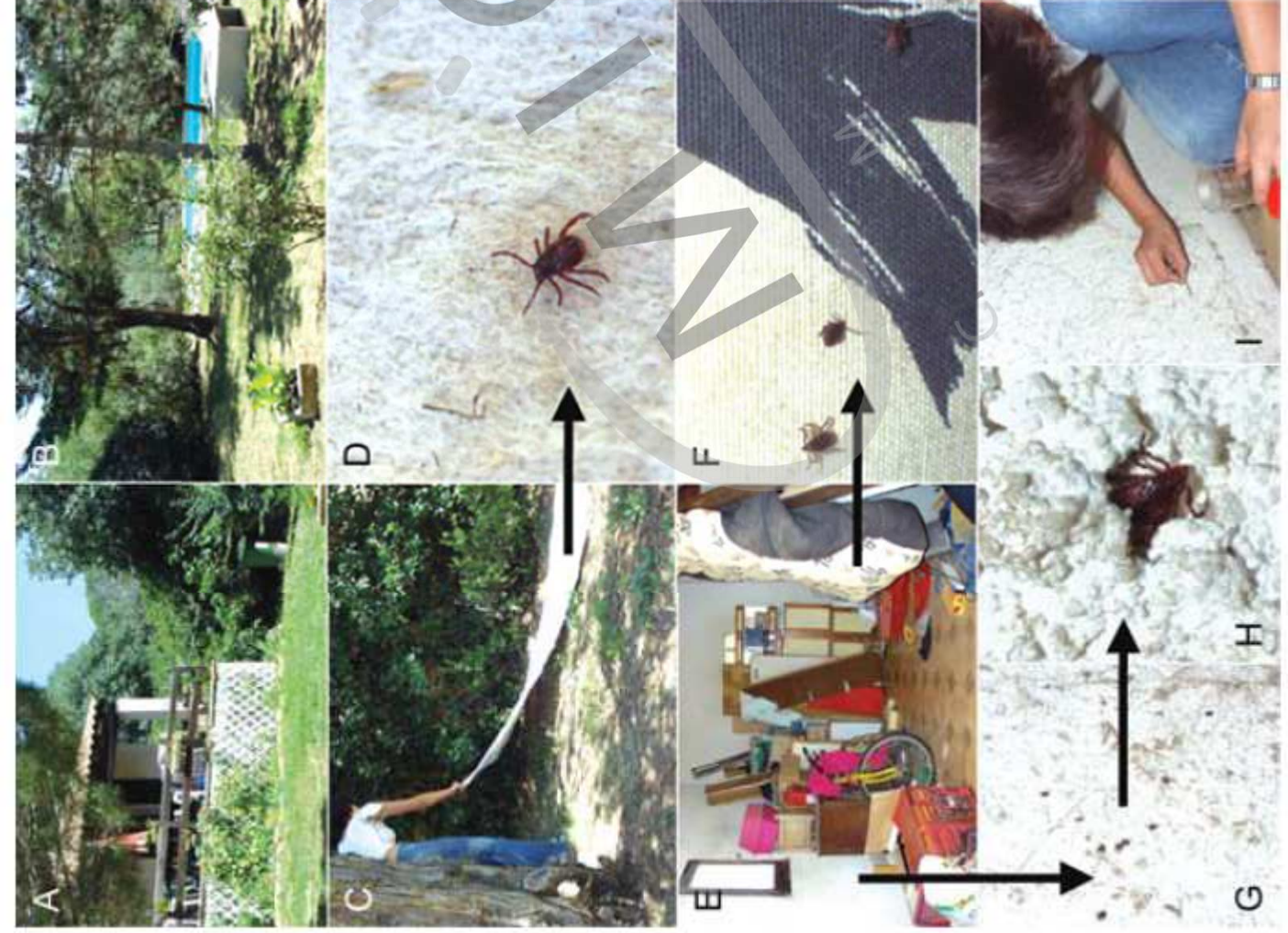


Figure 2. Entomological survey in the homesites where two patients were infected by *Rickettsia conorii* and *R. massiliae*. Panels A and B show the house and the garden where the patients were bitten by ticks. Panel C shows the collection of ticks by "flagging" or "dragging" a blanket over vegetation (Panel C). Ticks become attached to the blanket and can be removed periodically (Panel D). Panel E shows the garage where a dog used to sleep. Many *Rhipicephalus sanguineus* were found in crevices and cracks in the wall (Panel G and H) and on a blanket (F) and were collected (panel I) for molecular detection of rickettsias.

doi:10.1371/journal.pntd.0000338.g002

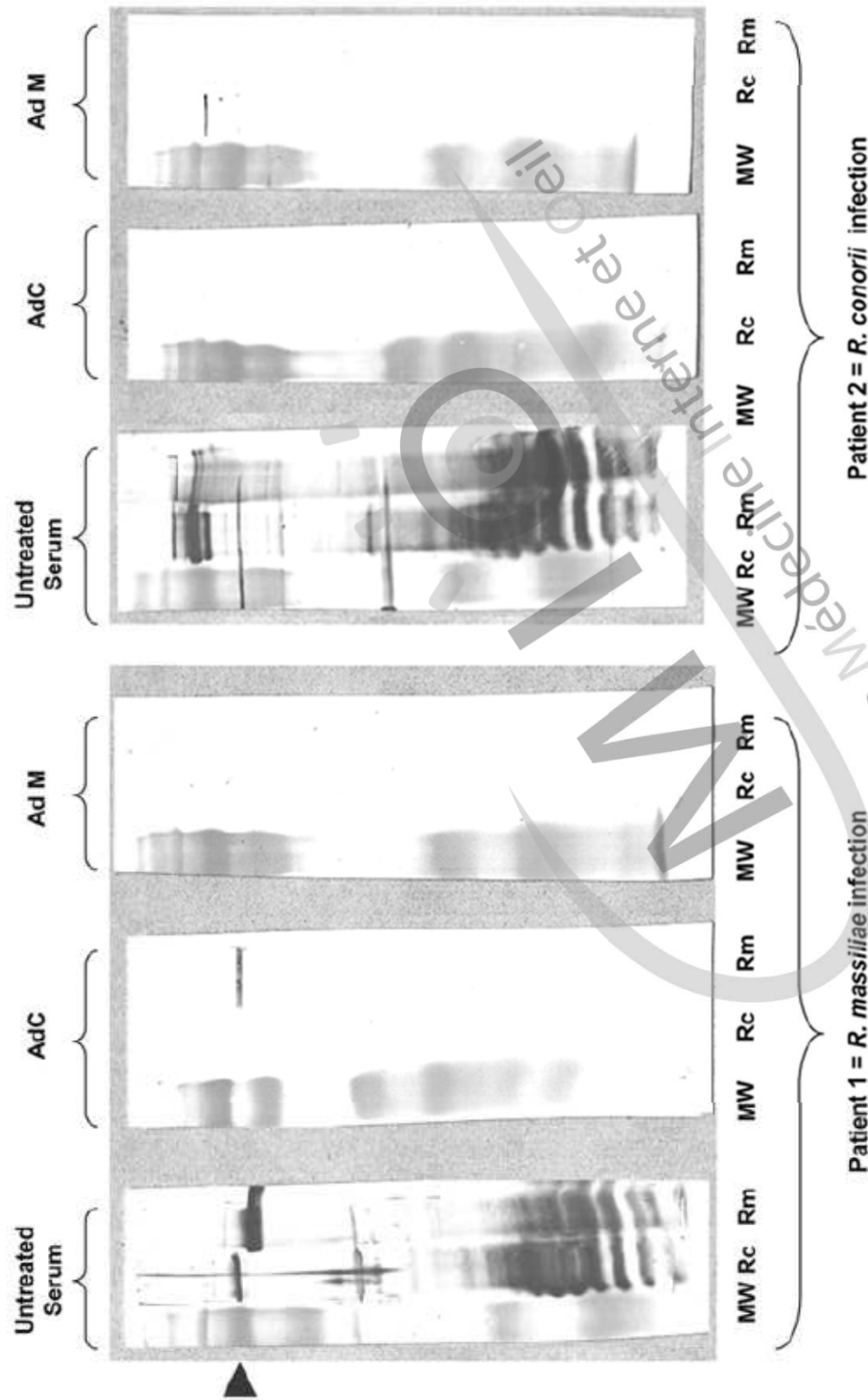


Figure 3. Western blot assay (WB) and cross adsorption studies of 2 patients with severe tick-borne rickettsioses in Nîmes, southern France, 2007. WB procedures were performed as described elsewhere [47] using 20 µl of a 1 mg/ml suspension of rickettsial antigen per lane. The cross-adsorption assay using *R. massiliae* and *R. conorii* antigens followed by WB on the resulting supernatant was performed as previously described [47]. Columns Rc and Rm depict western blots using *R. conorii* and *R. massiliae* antigens, respectively. Molecular weights (MW) are indicated on the left (arrow = 135 kDa). Untreated sera is acute sera tested by WB. For patient 1, when adsorption is performed with *R. massiliae* antigens (columns AdM), it results in the disappearance of homologous and heterologous antibodies. In contrast, when adsorption is performed with *R. conorii* antigens (columns AdC), only homologous antibodies disappear indicating that antibodies are specific for *R. massiliae*. For patient 2, when adsorption is performed with *R. conorii* antigens (columns AdC), it results in the disappearance of homologous and heterologous antibodies. However, when it is performed with *R. massiliae* antigens (columns AdM), only homologous antibodies disappear indicating that antibodies are specific for *R. conorii*. doi:10.1371/journal.pntd.0000338.g003

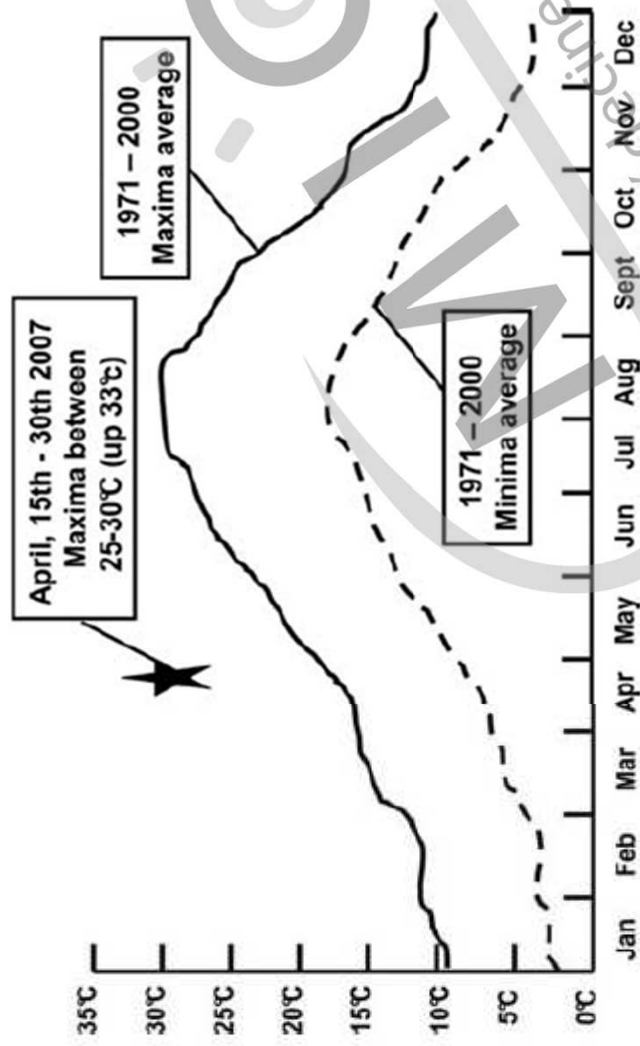


Figure 4. Monthly mean temperature (minimal and maximal) averaged from 1971 to 2000 in Nîmes southern France. The star symbolizes April 2007 which was the warmest April since 1950 when the focus of infection from an attack of *Rh. sanguineus* ticks was investigated (modified from [26]).

doi:10.1371/journal.pntd.0000338.g004

Etiologies jamais retrouvées

- *Chlamydia* spp
- *Mycoplasma pneumoniae*
- *Mycobacterium tuberculosis*

De Groot-Mijnes J. et al, Am J Ophtamol 2010

Perspectives

Les nouveaux outils microscopiques:

- . Microscopie à fluorescence confocale*
- . FISH (y compris *M. tuberculosis*)*