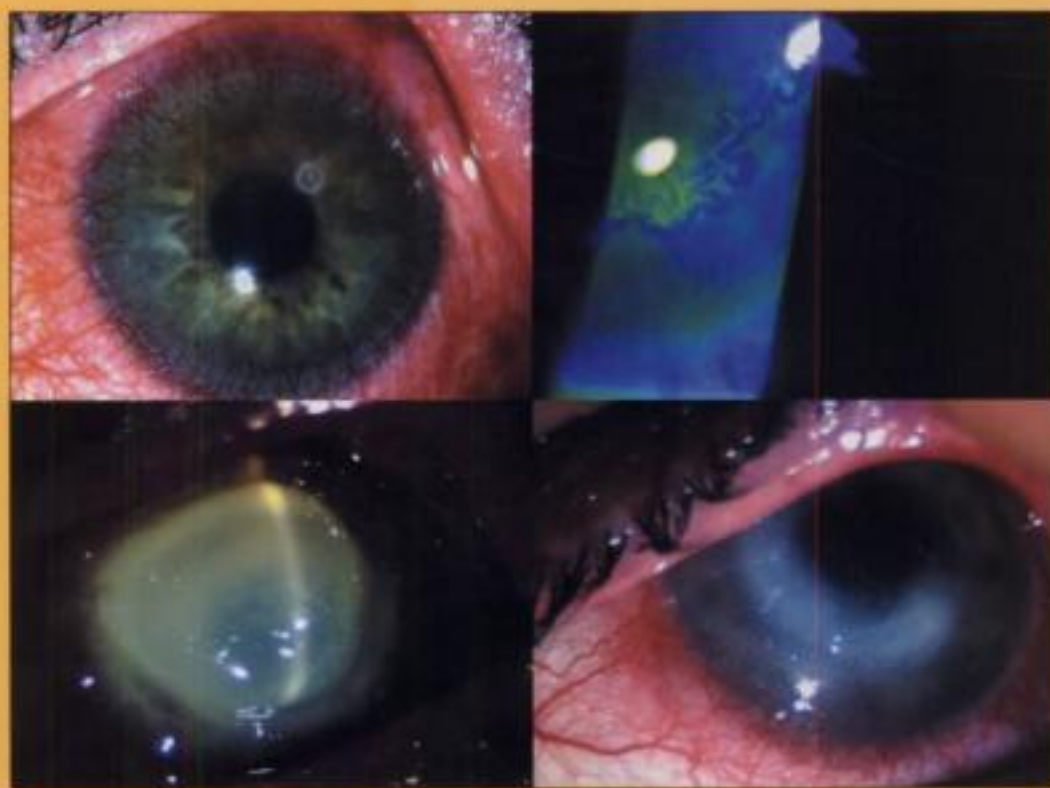




Infections cornéennes

Diagnostic et traitement



Tristan Bourcier

Christine Chaumeil, Vincent Borderie, Laurent Laroche

Infections cornéennes

Diagnostic et traitement

This One



NBYD-8JL-LK5K

Copyrighted material

L'éditeur ne pourra être tenu pour responsable de tout incident ou accident, tant aux personnes qu'aux biens, qui pourrait résulter soit de sa négligence, soit de l'utilisation de tous produits, méthodes, instructions ou idées décrits dans la publication. En raison de l'évolution rapide de la science médicale, l'éditeur recommande qu'une vérification extérieure intervienne pour les diagnostics et la posologie.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.
23, rue Linois, 75724 Paris cedex 15, France
<http://france.elsevier.com>

Réalisation éditoriale : Nathalie Piquet

Conception graphique : Véronique Lentaigne

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays. En application de la loi du 1^{er} juillet 1992, il est interdit de reproduire, même partiellement, la présente publication sans l'autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).

All rights reserved. No part of this publication may be translated, reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any other electronic means, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without prior permission of the publisher.

Photocomposition : Bialec S.A., 54000 Nancy
Imprimé en France par Bialec S.A., 54000 Nancy
Dépôt légal : mai 2004 - N° 60410 - ISBN : 2-84299-395-0

Infections cornéennes

Diagnostic et traitement

Tristan Bourcier

Christine Chaumeil, Vincent Borderie, Laurent Laroche



ELSEVIER

Auteurs

Tristan BOURCIER

Praticien hospitalier universitaire, service du Pr Laroche, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Christine CHAUMEIL

Praticien hospitalier, chef de service, laboratoire de biologie, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Vincent BORDERIE

Professeur des universités, praticien hospitalier, service du Pr Laroche, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Laurent LAROCHE

Professeur des universités, praticien hospitalier, chef de service, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Coauteurs

Bahram BODAGHI

Professeur des universités, praticien hospitalier, service du Pr LeHoang, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mihnea MOLDOVAN

Ophtalmologiste, ancien chef de clinique assistant, centre Hélios, Saint-Jean-de-Luz

Hélène NAACKE

Chef de clinique assistant, service du Pr Laroche, hôpital Robert-Debré, Paris

Julia PROENCA-PINA

Interne des Hôpitaux de Paris, service du Pr Laroche, centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts, Paris

Jean-Louis UZEL

Chef de clinique assistant, service du Pr Flament, hôpitaux universitaires de Strasbourg, Strasbourg

Avant-propos

Du fait de leur fréquence et leur gravité, les infections cornéennes sont au centre des préoccupations quotidiennes des ophtalmologistes. Elles constituent également un enjeu important de santé publique pour les autorités sanitaires nationales et internationales. Cet ouvrage apporte de façon synthétique l'essentiel des informations indispensables à la compréhension et à la prise en charge diagnostique et thérapeutique des kératites infectieuses. Il est le fruit de notre expérience quotidienne et d'une collaboration effective de plusieurs années entre ophtalmologistes, spécialistes de la cornée, et le laboratoire de microbiologie du centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts. Les données présentées sont également issues de congrès, d'ouvrages d'infectiologie oculaire et des publications scientifiques les plus récentes sur le sujet. Je souhaite adresser mes sincères remerciements à tous les auteurs pour leur collaboration efficace et harmonieuse, ainsi qu'à tous ceux qui ont apporté leur contribution iconographique.

Tristan Bourcier

Sommaire

| | |
|---|----|
| Auteurs et coauteurs | 7 |
| Préface | 9 |
| Avant-propos | 11 |
| 1 – Diagnostic microbiologique | 19 |
| <i>Christine Chaumeil, Tristan Bourcier</i> | |
| ● Indications | 19 |
| ● Grattage cornéen | 19 |
| ● Examen direct | 22 |
| ● Micro-organismes | 22 |
| ● Cellules | 24 |
| ● Mise en culture, biologie moléculaire | 24 |
| ● Mycologie | 24 |
| ● Bactériologie | 24 |
| ● Recherche d'amibes libres | 25 |
| ● Virologie | 25 |
| ● Infections de diagnostics difficiles | 25 |
| ● Identification | 25 |
| ● Tests de sensibilité aux agents anti-infectieux | 25 |
| ● Autres techniques | 26 |
| ● Cas des boîtiers et lentilles de contact | 26 |
| ● Pour en savoir plus | 26 |
| 2 – Biopsie de cornée | 29 |
| <i>Jean-Louis Uzel, Tristan Bourcier</i> | |
| ● Indications | 29 |
| ● Techniques | 30 |
| ● Résultats | 32 |
| ● Pour en savoir plus | 33 |
| 3 – Microscopie confocale | 35 |
| <i>Hélène Naacke, Tristan Bourcier</i> | |
| ● Principes techniques | 35 |
| ● Conditions d'examen | 35 |

| | |
|---|-----------|
| ● Microscopie confocale et kératites | 37 |
| ● Perspectives | 38 |
| ● Pour en savoir plus | 38 |
| 4 – Kératites bactériennes | 39 |
| <i>Tristan Bourcier, Christine Chaumeil</i> | |
| ● Organismes | 39 |
| ● Pathogénie, facteurs de risque | 39 |
| ● Diagnostic clinique | 44 |
| ● Diagnostic positif | 44 |
| ● Diagnostic différentiel | 51 |
| ● Diagnostic microbiologique | 52 |
| ● Traitement | 54 |
| ● Traitement médical | 54 |
| ● Traitement chirurgical | 60 |
| ● Évolution, pronostic | 61 |
| ● Pour en savoir plus | 63 |
| 5 – Kératites fongiques | 65 |
| <i>Tristan Bourcier, Christine Chaumeil</i> | |
| ● Organismes | 65 |
| ● Pathogénie, facteurs de risque | 66 |
| ● Diagnostic clinique | 67 |
| ● Diagnostic positif | 67 |
| ● Diagnostic différentiel | 70 |
| ● Microscopie confocale | 70 |
| ● Diagnostic microbiologique | 70 |
| ● Traitement | 72 |
| ● Traitement médical | 72 |
| ● Traitement chirurgical | 73 |
| ● Évolution, pronostic | 75 |
| ● Pour en savoir plus | 75 |
| 6 – Kératites amibiennes | 77 |
| <i>Tristan Bourcier, Christine Chaumeil</i> | |
| ● Organismes, pathogénie | 77 |
| ● Épidémiologie, facteurs de risque | 79 |
| ● Diagnostic clinique | 80 |
| ● Diagnostic positif | 80 |
| ● Diagnostic différentiel | 84 |

| | |
|---|------------|
| ● Diagnostic microbiologique | 84 |
| ● Microscopie confocale | 85 |
| ● Traitement | 86 |
| ● Traitement médical | 86 |
| ● Traitement chirurgical | 88 |
| ● Traitement préventif | 89 |
| ● Évolution, pronostic | 89 |
| ● Pour en savoir plus | 90 |
| 7 – Infections oculaires chlamydiennes | 91 |
| <i>Julia Proenca-Pina, Tristan Bourcier</i> | |
| ● Organismes, pathogénie | 91 |
| ● Épidémiologie | 92 |
| ● Trachome | 92 |
| ● Conjonctivite à inclusions de l'adulte | 93 |
| ● Conjonctivite à inclusions du nouveau-né | 93 |
| ● Diagnostic clinique | 94 |
| ● Trachome | 94 |
| ● Conjonctivite à inclusions de l'adulte | 97 |
| ● Conjonctivite à inclusions du nouveau-né | 98 |
| ● Autres infections oculaires chlamydiennes | 98 |
| ● Diagnostic microbiologique | 100 |
| ● Traitement | 101 |
| ● Trachome | 101 |
| ▸ Traitement chirurgical | 101 |
| ▸ Traitement médical | 101 |
| ▸ Traitement préventif | 103 |
| ● Conjonctivite à inclusions de l'adulte | 103 |
| ● Conjonctivite à inclusions du nouveau-né | 103 |
| ● Pour en savoir plus | 103 |
| 8 – Herpès cornéen | 105 |
| <i>Tristan Bourcier</i> | |
| ● Épidémiologie, pathogénie | 105 |
| ● Diagnostic clinique | 106 |
| ● Antécédents | 107 |
| ● Facteurs de déclenchement | 107 |
| ● Manifestations faciales et buccales | 107 |
| ● Manifestations ophtalmologiques | 107 |
| ▸ Kératites | 107 |
| ▸ Autres atteintes ophtalmologiques | 114 |
| ● Diagnostic biologique | 114 |

| | |
|---|------------|
| ● Traitement | 116 |
| ● Traitement antiviral | 116 |
| ▸ Local | 116 |
| ▸ Général | 116 |
| ● Corticoïdes | 117 |
| ▸ Locaux | 117 |
| ▸ Généraux | 117 |
| ● Protocoles thérapeutiques | 117 |
| ● Traitement chirurgical | 120 |
| ● Traitement préventif | 120 |
| ● Pour en savoir plus | 120 |
| 9 – Zona ophtalmique | 121 |
| <i>Tristan Bourcier</i> | |
| ● Épidémiologie, pathogénie | 121 |
| ● Diagnostic clinique | 122 |
| ● Antécédents | 122 |
| ● Facteurs de risque | 122 |
| ● Manifestations dermatologiques et systémiques | 122 |
| ● Manifestations ophtalmologiques | 124 |
| ▸ Kératites | 124 |
| ▸ Autres atteintes ophtalmologiques | 127 |
| ● Douleurs | 127 |
| ● Diagnostic différentiel | 128 |
| ● Diagnostic biologique | 128 |
| ● Traitement | 129 |
| ● Traitement dermatologique | 129 |
| ● Traitement antiviral général | 129 |
| ● Traitement ophtalmologique local | 130 |
| ● Traitement antalgique | 131 |
| ● Traitement préventif | 131 |
| ● Pour en savoir plus | 131 |
| 10 – Autres kératites virales | 133 |
| <i>Tristan Bourcier</i> | |
| ● Infections herpétiques | 133 |
| ● Infections à EBV | 133 |
| ● Infections à cytomégalovirus | 135 |
| ● Infections virales non herpétiques | 135 |
| ● Kératoconjonctivite épidémique | 138 |
| ● Fièvre adéno-pharyngoconjonctivale | 141 |
| ● Kératoconjonctivite chronique | 142 |

| | |
|---|------------|
| ● Pour en savoir plus | 142 |
| 11 – Kératites interstitielles | 143 |
| <i>Tristan Bourcier</i> | |
| ● Pour en savoir plus | 147 |
| 12 – Kératites parasitaires non amibiennes | 149 |
| <i>Tristan Bourcier</i> | |
| ● Pour en savoir plus | 149 |
| 13 – Infections cornéennes et greffe de cornée | 153 |
| <i>Vincent Borderie, Tristan Bourcier</i> | |
| ● Kératites infectieuses après greffe de cornée | 153 |
| ● Épidémiologie, pathogénie | 153 |
| ● Diagnostic clinique | 154 |
| ▸ Kératites bactériennes et fongiques | 154 |
| ▸ Kératites herpétiques | 154 |
| ▸ Kératites amibiennes | 156 |
| ■ Diagnostic microbiologique | 156 |
| ● Traitement | 156 |
| ▸ Traitement des kératites bactériennes et fongiques | 156 |
| ▸ Traitement des kératites herpétiques | 158 |
| ● Évolution, pronostic | 158 |
| ▸ Complications | 158 |
| ▸ Pronostic | 158 |
| ● Place de la greffe de cornée dans le traitement chirurgical des kératites infectieuses | 159 |
| ● Indications opératoires | 159 |
| ▸ Kératoplasties architectoniques | 159 |
| ▸ Kératoplasties thérapeutiques | 159 |
| ● Techniques chirurgicales | 160 |
| ▸ Greffons | 160 |
| ▸ Techniques | 160 |
| ■ Résultats | 160 |
| ● Pour en savoir plus | 161 |
| 14 – Infections cornéennes et chirurgie réfractive | 163 |
| <i>Mihnea Moldovan, Laurent Laroche</i> | |
| ● Infections cornéennes après PKR | 163 |
| ● Infections cornéennes après LASIK | 164 |
| ● Infections cornéennes après kératotomie arciforme | 168 |

| | |
|---|------------|
| ● Infections cornéennes après implantation d'anneaux intracornéens | 169 |
| ● Pour en savoir plus | 169 |
| 15 – Rôle des corticoïdes dans les infections cornéennes | 171 |
| <i>Bahram Bodaghi</i> | |
| ● Mode d'action | 171 |
| ● Effets des corticostéroïdes | 171 |
| ● Caractéristiques pharmacologiques | 172 |
| ● Pharmacocinétique de la corticothérapie locale | 173 |
| ● Indications | 174 |
| ● Kératites virales herpétiques | 174 |
| ● Kératites à adénovirus | 175 |
| ● Kératites bactériennes | 175 |
| ● Kératites amibiennes et fongiques | 176 |
| ● Pour en savoir plus | 176 |
| 16 – Prions et cornée | 177 |
| <i>Bahram Bodaghi</i> | |
| ● Données générales | 177 |
| ● Maladies en rapport avec les agents transmissibles non conventionnels | 178 |
| ● Les contaminations interhumaines | 178 |
| ● Forme classique de la maladie de Creutzfeldt-Jakob | 178 |
| ● Atteintes ophtalmologiques de la maladie de Creutzfeldt-Jakob | 178 |
| ● Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob | 179 |
| ● Traitement | 179 |
| ● Risque biologique en pratique ophtalmologique | 179 |
| ● Circulaire n°138 du 14 mars 2001 | 179 |
| ● Niveau de risque des patients | 180 |
| ● Niveau de risque de l'acte | 180 |
| ● Procédés d'inactivation des prions | 180 |
| ● Quelle attitude adopter ? | 181 |
| ● Cas particulier des actes chirurgicaux | 181 |
| ● Cas particulier de la contactologie | 182 |
| ● Pour en savoir plus | 183 |

Les informations utiles ou importantes sont présentées dans chaque chapitre sous forme de tableaux. Un code couleur permettra au lecteur un repérage et une lecture plus faciles : les données microbiologiques sont présentées sur fond vert, les données cliniques sur fond jaune et les protocoles thérapeutiques sur fond bleu.

I – Diagnostic microbiologique

Christine Chaumeil
Tristan Bourcier

Le diagnostic microbiologique est indispensable en cas d'ulcère, de kératite ou d'abcès cornéen sévère car il permet d'identifier les agents pathogènes en cause afin d'adapter le traitement anti-infectieux, et dans certains cas d'éliminer les autres diagnostics. Le grattage cornéen constitue le prélèvement de référence. Une technique de prélèvement rigoureuse ainsi qu'une étroite collaboration entre microbiologiste et ophtalmologiste sont nécessaires.

Indications

- Les indications du diagnostic microbiologique sont présentées dans la Fig. 1.
- La symptomatologie, l'interrogatoire du patient et l'histoire clinique permettent le plus souvent d'orienter le prélèvement en vue du diagnostic étiologique.
- Parfois cependant, la symptomatologie ou les échecs thérapeutiques n'orientent pas de façon évidente le diagnostic et obligent à des prélèvements multiples ou répétés.

Grattage cornéen

- Les prélèvements microbiologiques devront être réalisés en urgence avant tout traitement local.
- Le grattage cornéen constitue le prélèvement de référence.
- Il est effectué par l'ophtalmologiste :
 - à la lampe à fente (Fig. 2) ou sous microscope opératoire au bloc septique ;
 - après anesthésie topique ;
 - à l'aide d'écouvillons, de vaccino-styles, d'éponges ou de lames de bistouri de 15 stériles et des milieux de cultures préparés par le laboratoire en fonction de l'orientation étiologique (Fig. 3) ;
 - le port de gants est nécessaire en cas de prélèvement utilisant un vaccinostyle pour les techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction* [PCR]) ;
 - le grattage doit être profond effectué sur la base et les berges de l'ulcère après élimination des débris nécrotiques et fibrineux (Fig. 4) ;
 - ce débridement mécanique de l'abcès constitue en outre le premier temps thérapeutique puisqu'il permet de diminuer la charge infectieuse et d'augmenter la pénétration des collyres anti-infectieux ;

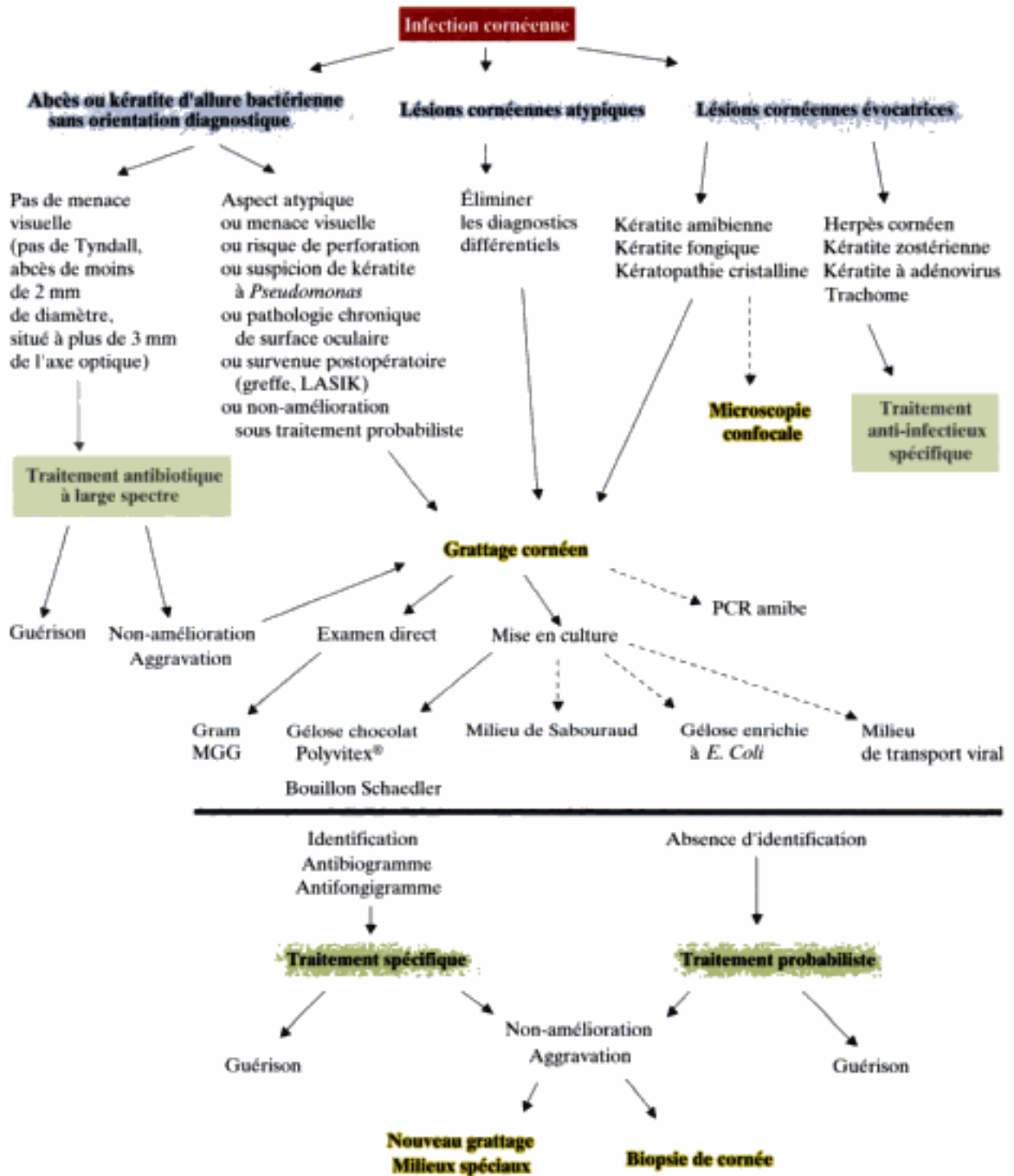


Fig 1. Arbre décisionnel indiquant la conduite à tenir devant une infection cornéenne.

- en cas de prélèvements multiples, l'ordre des prélèvements est indiqué dans le Tableau I ;
- le prélèvement mycologique est effectué en premier, avant l'administration d'une goutte d'oxybuprocaine car l'anesthésique aurait un effet inhibiteur sur la culture fongique.
- Tous les prélèvements doivent être identifiés et apportés immédiatement au laboratoire.



Fig. 2. Grattage cornéen à la lampe à fente. La présence d'un aide est nécessaire afin d'accélérer la procédure et d'éviter les fautes d'asepsie.

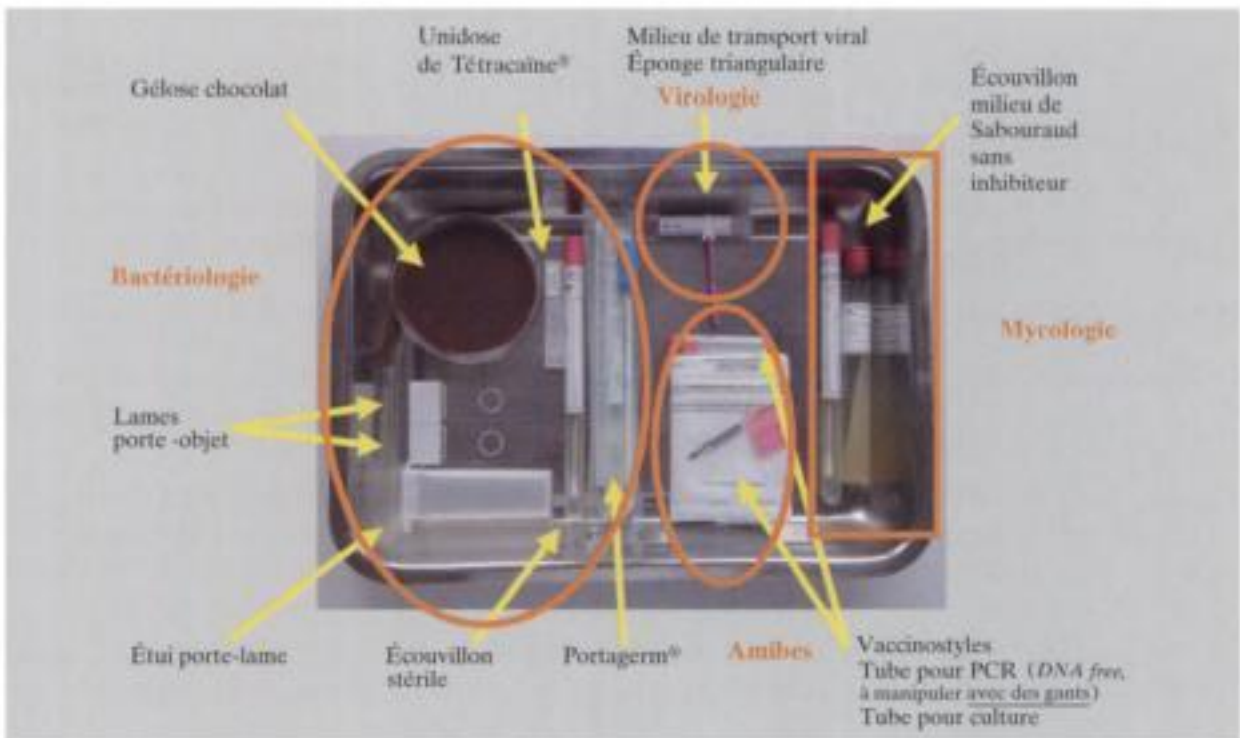


Fig. 3. « Kit » de prélèvement pour grattage cornéen. Il comprend l'ensemble du matériel nécessaire pour analyse bactériologique, mycologique, virologique, et recherche d'amibes.

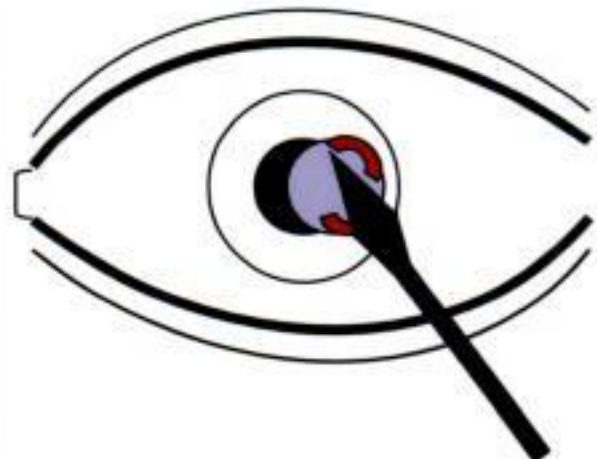
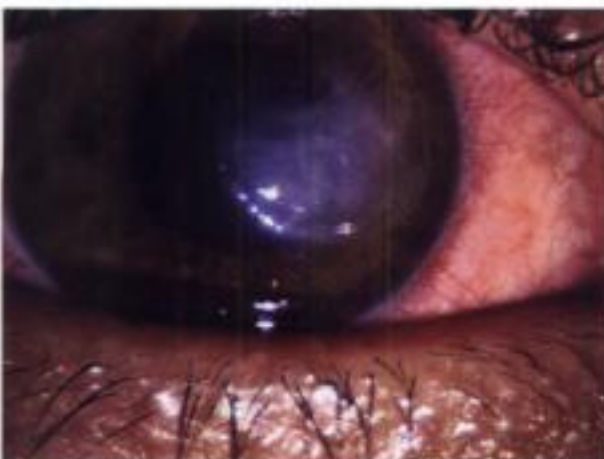


Fig. 4. Grattage de la base et des berges de l'ulcère.

Tableau I
Ordre des prélèvements lors du grattage cornéen

| | | |
|--------------------------------------|--------------|---|
| Mycologie (avant anesthésie topique) | Écouvillon | Ensemencement du milieu de Sabouraud |
| Bactériologie | Vaccinostyle | Lame porte-objet pour l'examen direct |
| | Écouvillon | Gélose chocolat Polyvitex® Milieu Portagerm® |
| Amibes | Vaccinostyle | Lame porte-objet pour examen direct |
| | | Tube pour PCR sans ADN ni ARN |
| Virologie | Éponge | Milieu MTV |
| | | Tube pour PCR |

Examen direct

- L'examen direct des prélèvements cornéens après étalement fin sur la lame porte-objet peut être effectué très rapidement, dans l'heure qui suit le prélèvement (Fig. 5).

Micro-organismes

- Des bactéries peuvent être observées à l'examen direct : cocci, bacilles. La coloration de Gram permet d'orienter l'identification bactérienne en distinguant les bactéries à Gram positif de celles à Gram négatif (Fig. 6).
- Les champignons filamenteux sont mal colorés par le May-Grünwald-Giemsa (MGG), ils apparaissent parfois « en négatif » (Fig. 7). Devant un aspect laissant suspecter la présence d'un champignon (filament semblant septé, levures), une coloration au PAS (*periodic acid schiff*) est effectuée.
- Des kystes d'amibes peuvent être observés après coloration de MGG (Fig. 8). Cependant, les colorants du MGG pénètrent plus ou moins bien à l'intérieur des kystes suivant leur stade.
- Les microsporidies peuvent être recherchées après coloration avec une technique lente de MGG.
- La coloration de Ziehl est utilisée pour la recherche des mycobactéries (Fig. 9).



Fig. 5. Étalement du produit de grattage sur une lame pour examen direct.

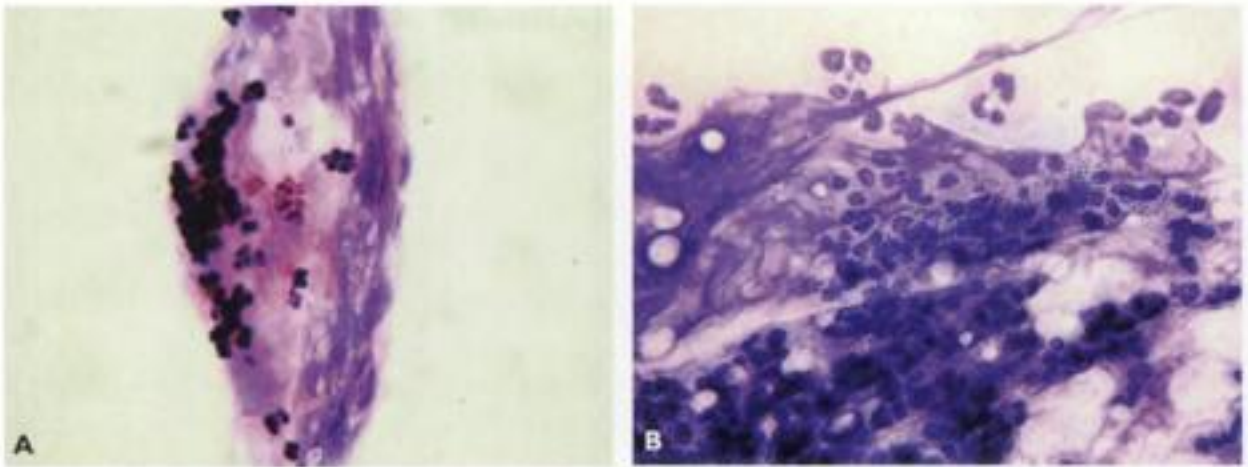


Fig. 6. Examen direct du produit de grattage cornéen : cocci à Gram positif (A, B).
Coloration de Gram, grossissement $\times 1\ 000$.

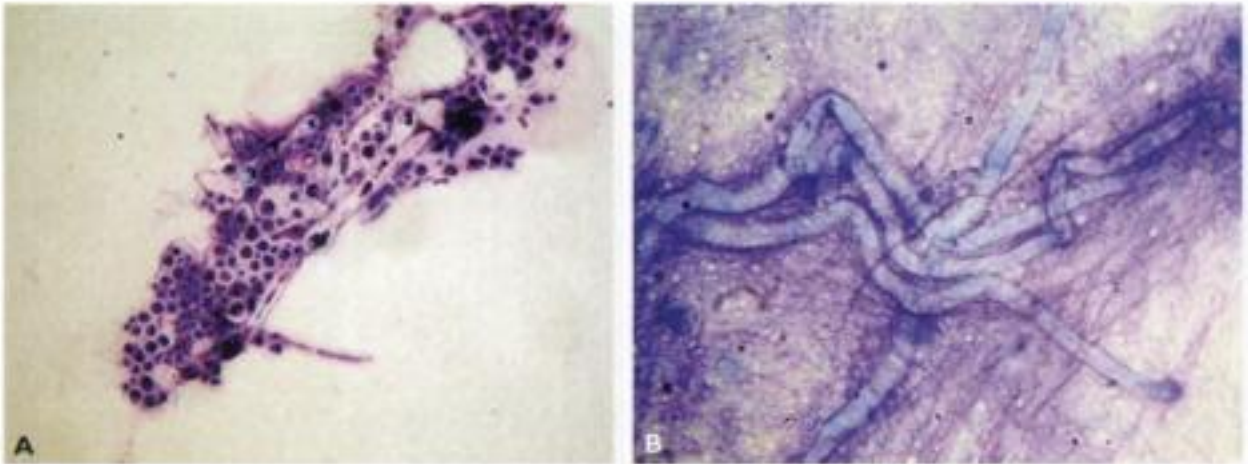


Fig. 7. Examen direct : levures (A), champignons filamenteux (B).
Coloration MGG, grossissement $\times 1\ 000$.

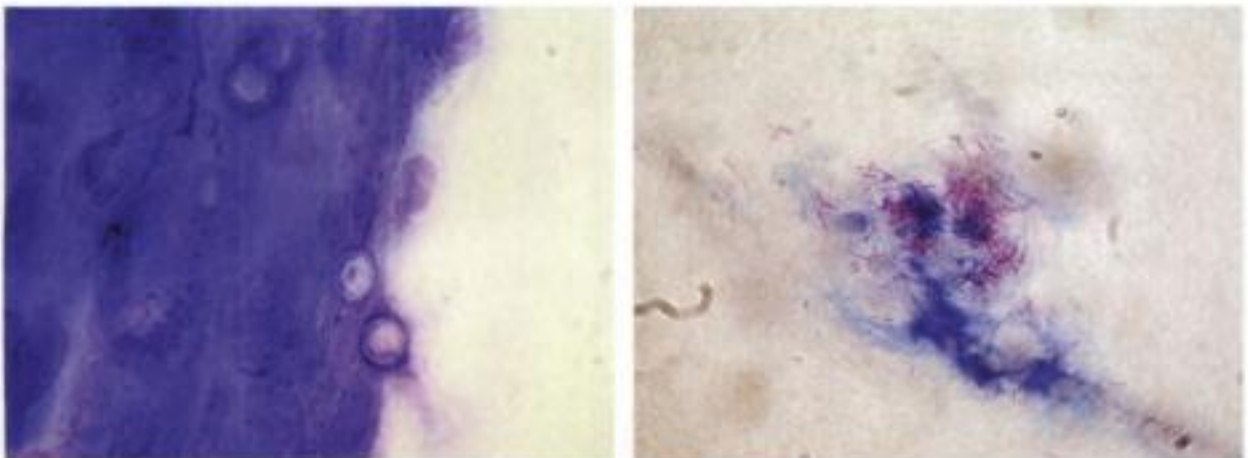


Fig. 8. Kystes d'amibes libres. Coloration MGG, grossissement $\times 1\ 000$.

Fig. 9. Mycobactéries atypiques.
Coloration de Ziehl, grossissement $\times 1\ 000$.

Cellules

- L'examen direct d'un grattage de cornée étalé sur lame et coloré au MGG peut apporter de nombreuses informations.
- La réaction cellulaire associée peut être :
 - à polynucléaires neutrophiles dans le cadre d'une infection bactérienne ou herpétique débutante ;
 - une réaction lymphocytaire avec des lymphocytes activés et présence de particules virales oriente vers une infection virale ;
 - une réaction mixte avec des lymphocytes et quelques polynucléaires peut être observée dans les infections chroniques à streptocoques ;
 - au cours des infections à *Chlamydiae*, l'examen direct montre la présence de lymphocytes, de quelques polynucléaires, et de rares éosinophiles.

Mise en culture, biologie moléculaire

- Les diagnostics des infections à *Chlamydiae*, adénovirus et parasites autres que les amibes sont détaillés dans les chapitres correspondants.

Mycologie

- Sur milieu de Sabouraud avec antibiotiques mais sans inhibiteur, car les champignons filamenteux responsables de kératites sont essentiellement des champignons de l'environnement inhibés par la cycloheximide.

Bactériologie

- Les milieux de culture utilisés en pratique courante pour la recherche de bactéries sont :
 - la gélose chocolat Polyvitex® (Fig. 10 et 11) ;
 - un milieu de transport de type Portagerm® permet d'ensemencer un bouillon de Schaedler enrichi avec de l'extrait globulaire ;
 - un milieu spécifique de type MGIT® est utilisé pour la recherche de mycobactéries.



Fig. 10. Ensemencement de la gélose chocolat à l'aide d'un écouvillon stérile.



Fig. 11. Culture sur gélose chocolat : *Micrococcus*.

Recherche d'amibes libres

- Biologie moléculaire.
 - Après grattage cornéen profond, le vaccinostyle est placé dans un tube pour PCR, ouvert et rebouché rapidement et de préférence manipulé avec des gants stériles. Il est techniqué ou congelé dans le quart d'heure qui suit.
- Mise en culture.
 - La mise en culture se fait dans un petit flacon pour culture cellulaire ou sur agar pauvre à 0,2 %, en présence d'*Escherichia coli*.

Virologie

- Mise en culture.
 - Culture rapide sur cellules MRC5 et mise en évidence des virions par immunomarquage après 24 h pour *Herpes Simplex Virus* (HSV) 1 et 2, 48 h pour le virus de la varicelle et du zona (VZV), l'adénovirus (ADV) et le cytomégalovirus (CMV).
 - Technique lente par culture sur cellules MRC5 et recherche d'un effet cytopathogène.
- Biologie moléculaire.
 - On utilise une éponge stérile et un tube de prélèvement pour PCR qui sera ouvert et rebouché rapidement et de préférence manipulé avec des gants.

Infections de diagnostics difficiles

- Un milieu liquide riche permettant la culture de germes de croissance difficile, de champignons, d'amibes libres pourra être utilisé dans un flacon pour culture cellulaire, ce qui a l'avantage de permettre un examen direct à l'état frais, puis un examen quotidien au microscope inversé.

Identification

- L'identification de l'agent infectieux repose sur des critères morphologiques, biochimiques et cultureux.
- La PCR permet un diagnostic génomique.

Tests de sensibilité aux agents anti-infectieux

- Antifongigramme.
 - La technique des disques par diffusion sur gélose est peu fiable.
 - La mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI) par E-test l'est beaucoup plus.
 - La technique par dilution en milieu liquide constitue la référence mais son interprétation clinique est difficile.
- Antibiogramme (Fig. 12).
 - Les antibiotiques adaptés au germe isolé sont testés et, parmi ceux-ci, les antibiotiques utilisables sous forme de collyre, les antibiotiques utilisés par voie générale et diffusant dans l'œil, ainsi que les antibiotiques « marqueurs » des résistances bactériennes et nécessaires à l'étude de l'épidémiologie.



Fig. 12. Antibiogramme.
Technique par diffusion sur gélose en présence des disques correspondants aux différents antibiotiques testés.

- Pour certains germes, selon les recommandations du Comité de l'antibiogramme ou en fonction des problèmes cliniques, une mesure de la CMI est effectuée.
- Antivirogramme.
 - Uniquement utilisé pour mettre en évidence les résistances de HSV.

Autres techniques

- Les PCR pour recherche de virus, de champignons (*Candida*, *Aspergillus*), de certaines bactéries (dont les mycobactéries), de microsporidies, sont en cours de validation.
- La recherche d'une production locale d'anticorps spécifiques dans les larmes est possible pour les infections à *Candida*, HSV, VZV.

Cas des boîtiers et lentilles de contact

- Chez les porteurs de lentilles de contact, l'examen bactériologique et parasitologique du boîtier de lentilles et des lentilles peut aider au diagnostic, surtout si un traitement antibiotique a déjà été entrepris.
- Le liquide de conservation est recueilli dans un tube stérile après écouvillonnage des parois du boîtier.
- Le culot de centrifugation est ensemencé :
 - sur gélose chocolat Polyvitex[®], bouillon Schaedler avec extrait globulaire, milieu de Sabouraud avec antibiotique et sans inhibiteur ;
 - la recherche d'amibes libres est effectuée par PCR ou mise en culture dans un petit flacon pour culture cellulaire en présence d'*E. coli*.

Pour en savoir plus

Chichili GR, Athmanathan S, Farhatullah S, Gandopadhyay N, Jalali S, Pasricha G, et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus in ocular specimens. *Curr Eye Res* 2003 ; 27 : 85-90.

- Liotet S, Krzywkowsky JC, Warnet VN, Jacq C. Flore fongique conjonctivale des sujets sains. *J Fr Ophtalmol* 1980 ; 3 : 557-60.
- Ramirez E, Campoy E, Matuz D. Free-living amoeba in organically contaminated aquifer in Mexico. IXth International Meeting on the Biology and Pathogenicity of Free Living Amoeba. John Libbey Eurotext ; 2001. p. 109-16.
- Sharma S, Kunimoto DY, Gopinathan U, Athmanathan S, Garg P, Rao GN. Evaluation of corneal scraping smear examination methods in the diagnosis of bacterial and fungal keratitis : a survey of eight years of laboratory experience. *Cornea* 2002 ; 21 : 643-7.
- Wu T, Mitchell B, Carothers T, Coats D, Brady-McCreery K, Paysse E, et al. Molecular analysis of the pediatric ocular surface for fungi. *Curr Eye Res* 2003 ; 26 : 33-6.

2 – Biopsie de cornée

Jean-Louis Uzel
Tristan Bourcier

L'étiologie d'un grand nombre de kératites infectieuses, principalement bactériennes, reste inconnue puisque leur évolution sous antibiothérapie locale à large spectre est rapidement favorable dans la majorité des cas. Le prélèvement cornéen à visée étiologique, quand il est effectivement réalisé, repose sur le grattage cornéen. Néanmoins, le « rendement » diagnostique de ce type de prélèvement est très variable et dépend de nombreux paramètres : qualité du prélèvement, profondeur de l'agent pathogène au sein de la cornée, existence d'un traitement antibiotique ou anti-infectieux préalable, nature et difficulté de culture de l'agent pathogène en cause, niveau d'expertise du laboratoire de microbiologie. Dans certains cas, le défaut d'identification du micro-organisme responsable peut conduire à l'échec du traitement. La biopsie cornéenne par kératectomie lamellaire permet alors d'obtenir suffisamment de tissu pour la réalisation de cultures, de techniques d'anatomopathologie, d'immuno-histochimie, voire de microscopie électronique, et aboutir à l'identification du germe en cause.

Indications

- Le traitement initial d'une kératite infectieuse doit être instauré autant que possible après la réalisation de prélèvements à visée diagnostique.
- Le prélèvement de référence est le grattage cornéen, le frottis conjonctival étant peu spécifique, la ponction de chambre antérieure inutile et dangereuse en l'absence d'endophtalmie associée.
- Une bonne technique de prélèvement ainsi qu'un ensemencement immédiat sont indispensables afin d'optimiser le « rendement » diagnostique du grattage.
 - Cependant, ce rendement est très variable : 65 à 70 % d'identification pour les kératites bactériennes, 70 à 75 % pour les kératites fongiques, 50 à 55 % pour les kératites amibiennes en l'absence de *polymerase chain reaction* (PCR) (CHNO des Quinze-Vingts).
- La biopsie de cornée doit être envisagée dans deux circonstances :
 - kératite infectieuse marquée par une évolution défavorable ou une absence d'amélioration sous traitement anti-infectieux et dont le(s) germe(s) n'a(ont) pas été identifié(s) malgré plusieurs grattages cornéens ;
 - d'emblée, en cas d'infiltration stromale profonde inaccessible au grattage cornéen.

- En pratique, les principales indications des biopsies de cornée concernent :
 - les kératites amibiennes (avant l'utilisation de la microscopie confocale et de la PCR) ;
 - les kératites microcristallines ;
 - les kératites fongiques.

Techniques

- Une « fenêtre » thérapeutique, avec suppression des agents anti-infectieux pendant 24 à 48 h, est réalisée avant l'intervention.
- La biopsie est pratiquée au bloc septique, sous microscope opératoire, après anesthésie topique (Tétracaine®) et décontamination cutanée à la Bétadine® 10 % (povidone iodée) ou à l'Amukine® (hypochlorite de sodium, chlorure de sodium). L'utilisation d'un blépharostat à vis permet une exposition optimale.
- Il existe deux techniques (Fig. 1).
- Trépan de type Franceschetti ou Barron.
 - La profondeur de coupe est fixée entre 0,2 et 0,3 mm.
 - Le diamètre du trépan est déterminé en fonction de la taille de la lésion de façon à l'inclure en totalité dans les limites de la trépanation.
 - La dissection centripète à partir des bords de la biopsie ainsi précisés par le trépan est poursuivie par un microcouteau de type Crescent® de 3,2 mm de large, angulé à 45°.
 - Cette technique est adaptée à des lésions circulaires peu étendues, bien circonscrites.
 - En revanche, devant une lésion étendue aux limites mal définies, l'utilisation du trépan ne permet pas d'adapter les limites de la zone de biopsie à celles de la lésion, ce qui peut conduire à passer en pleine lésion à un endroit où l'épaisseur cornéenne est très diminuée, et aboutir à une perforation.
- Dissection à « main levée » (Fig. 2 à 4).
 - Les contours de la biopsie sont réalisés au microcouteau 15°.

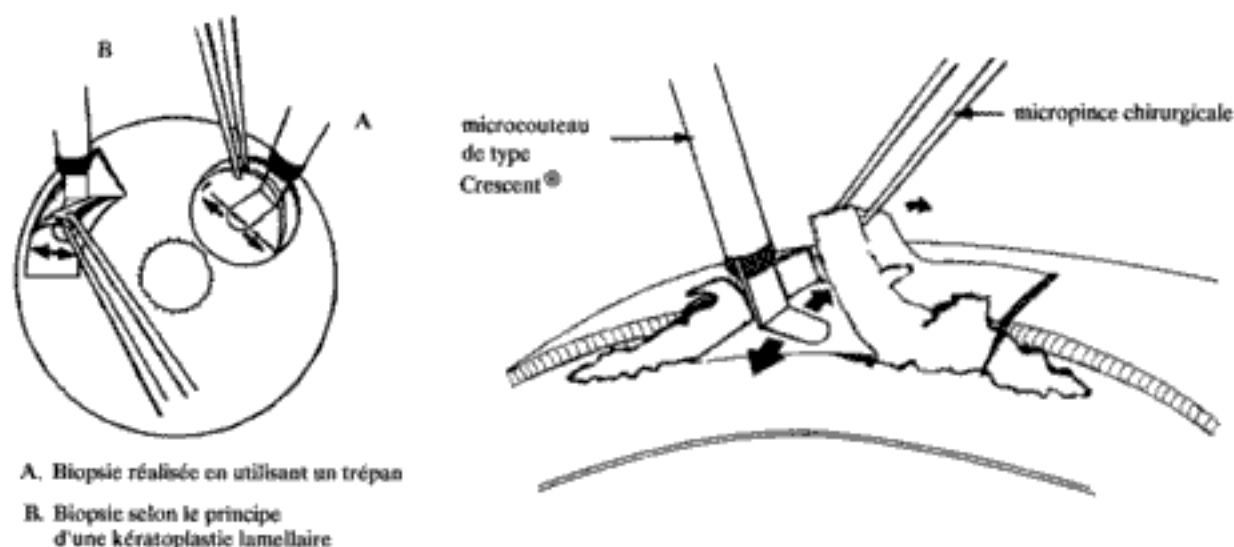


Fig. 1. Technique chirurgicale de biopsie cornéenne. Il existe deux variantes utilisant soit le couteau 15° (B), soit le trépan (A) pour réaliser l'incision initiale. La dissection lamellaire est ensuite poursuivie au couteau de Crescent® (d'après Newton et al.; Arch Ophthalmol 1987 ; 105 : 577-8).

- La dissection lamellaire est poursuivie au microcouteau de type Crescent®.
- La profondeur de la biopsie ne doit pas excéder 0,3 mm pour se mettre à l'abri de tout risque de perforation, le plan de dissection devant rester parallèle au plan des-cémétique.
- Dans tous les cas où cela est possible, la biopsie doit être suffisamment large pour inclure l'ensemble de la lésion et passer en zone saine.
- Si la lésion épargne l'axe optique, il faut impérativement éviter que les limites de la biopsie ne passent par celui-ci.
- Le prélèvement est divisé stérilement à l'aide d'un couteau 15° en plusieurs morceaux.
 - L'examen direct se fait en écrasant le fragment entre deux lames porte-objet. La coloration May-Grünwald-Giemsa (MGG) permet la lecture de la première lame. Les colorations de Gram, PAS (*periodic acid schiff*), Ziehl sont ensuite effectuées selon l'orientation diagnostique.



Fig. 2. Kératite avec infiltration stromale profonde évoluant depuis 3 mois. Pas d'amélioration malgré un traitement antibiotique local, un traitement antiviral local et général. Grattages cornéens négatifs. Forte suspicion de kératite amibienne. Il existe une indication de biopsie de cornée.



Fig. 3. Aspect postopératoire immédiat. La biopsie a été réalisée à distance de l'axe optique, en cornée supérieure.

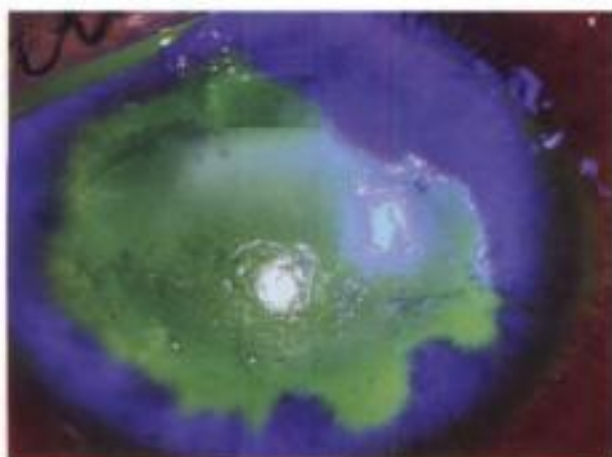


Fig. 4. Aspect postopératoire (premier jour), après instillation de fluorescéine.

- D'autres fragments sont mis en culture sur milieux spéciaux ou utilisés pour PCR, en fonction de l'orientation diagnostique :
 - bactériologie : gélose chocolat Polyvitex®, bouillon de Schaedler avec extrait globulaire ;
 - mycologie : milieu de Sabouraud avec antibiotique, sans inhibiteur ;
 - amibes : culture en milieu liquide, PCR ;
 - virologie : milieu de transport viral, PCR.
- Du tissu cornéen est fixé, inclus en paraffine pour une observation en microscopie optique. Différentes colorations peuvent être effectuées sur les coupes (hématoxyline éosine safran [HES], PAS, Gomori, Grocott) (Fig. 5). Les résultats sont disponibles en moins d'une semaine. Une analyse en microscopie électronique ainsi que des immunomarquages sont possibles.

Résultats

- Dans une série de 33 biopsies cornéennes (Newton et al.) réalisées sur des malades présentant des kératites infectieuses d'évolution défavorable malgré une antibiothérapie intensive à large spectre ou une infiltration stromale inaccessible à un grattage cornéen, la biopsie a permis d'isoler l'agent pathogène dans 82 % des cas (27/32).
 - Les amibes libres du genre *Acanthamoeba* étaient les agents infectieux les plus fréquemment isolés (5 cas), suivies par *Propionibacterium* (4 cas) et *Fusarium* (4 cas).
 - Seuls 5 des 27 malades ayant une biopsie cornéenne positive ont nécessité par la suite une kératoplastie transfixiante tandis que 5 des 6 malades ayant une biopsie cornéenne négative ont dû être greffés ($p = 0,005$). Parmi ces 5 malades, l'analyse microbiologique du bouton cornéen a permis de mettre en évidence le germe pathogène dans tous les cas.
- L'analyse microbiologique des pièces de biopsie cornéenne contribue donc à améliorer de manière significative le rendement du diagnostic microbiologique et le pronostic des kératites infectieuses d'évolution chronique et/ou défavorable.

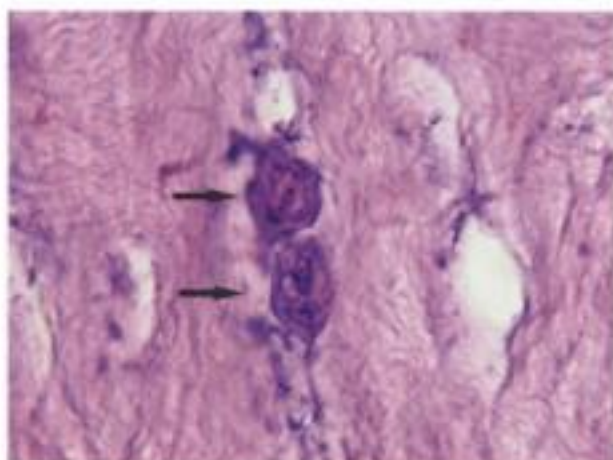


Fig. 5. Résultats de l'examen des fragments de biopsie : présence de kystes d'amibes (flèches). Coloration HES, grossissement $\times 1\,000$.

Pour en savoir plus

- Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. *Am J Ophthalmol* 2000 ; 129 : 571-6.
- Diamond J, Leeming J, Coombs G, Pearman J, Sharman A, Illingworth C, et al. Corneal biopsy with micro-homogenisation for isolation of organisms in bacterial keratitis. *Eye* 1999 ; 13 : 545-9.
- Kompa S, Langefeld S, Kirchof B, Schrage N. Corneal biopsy in keratitis performed with the microtrephine. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999 ; 237 : 915-9.
- Newton C, Moore MB, Kaufman HE. Corneal biopsy in chronic keratitis. *Arch Ophthalmol* 1987 ; 105 : 577-8.

3 – Microscopie confocale

Hélène Naacke
Tristan Bourcier

La microscopie confocale (MC) est un examen morphologique non invasif permettant l'étude in vivo de la cornée dans toute son épaisseur. De réalisation rapide et facile, la MC permet d'obtenir un diagnostic précoce dans certaines pathologies infectieuses.

Principes techniques

- Les premières descriptions de MC par Minsky datent des années cinquante. Le principe est basé sur l'obtention d'une image dans un même plan alors que l'étude se fait dans les trois plans de l'espace (x, y, z) (Fig. 1).
 - L'image est obtenue par focalisation de la lumière incidente sur le même plan que la lentille de l'objectif. Le condensateur et l'objectif étant focalisés sur la même focale, le terme de « microscopie confocale » a été employé. Cette technique initialement utilisée dans les laboratoires de biologie pour la localisation des protéines en immunofluorescence a par la suite été appliquée à l'ophtalmologie.
 - La source lumineuse est soit une lumière cohérente (un laser), soit une lumière incohérente blanche qui diminue le risque de phototoxicité. La source lumineuse émet un rayon à travers les trous d'un disque de Nipkow qui tourne sur lui-même. Ces trous peuvent transmettre ou recevoir la lumière. Après analyse du tissu cornéen, le faisceau est « récupéré » par d'autres trous et envoyé vers un système vidéo et informatique.
 - Cette technique apporte une amélioration importante de la résolution axiale et latérale de l'image. La MC permet en effet d'étudier la cornée au niveau cellulaire, de l'épithélium à l'endothélium, avec une résolution de $300 \times 200 \mu\text{m}$ et des coupes coronales de $5 \mu\text{m}$ d'épaisseur. À titre de comparaison, le grossissement maximal de la lampe à fente (40 fois) ne permet d'étudier qu'une zone de 20 à 30 μm .

Conditions d'examen

- L'installation du patient devant l'appareil se fait comme pour un examen à la lampe à fente.
- Une goutte d'oxybuprocaine est instillée, puis une petite quantité de gel de carbomère est déposée à la surface de la cornée afin d'avoir un indice de réfraction le plus faible possible entre la cornée, la surface antérieure de l'œil et l'objectif.

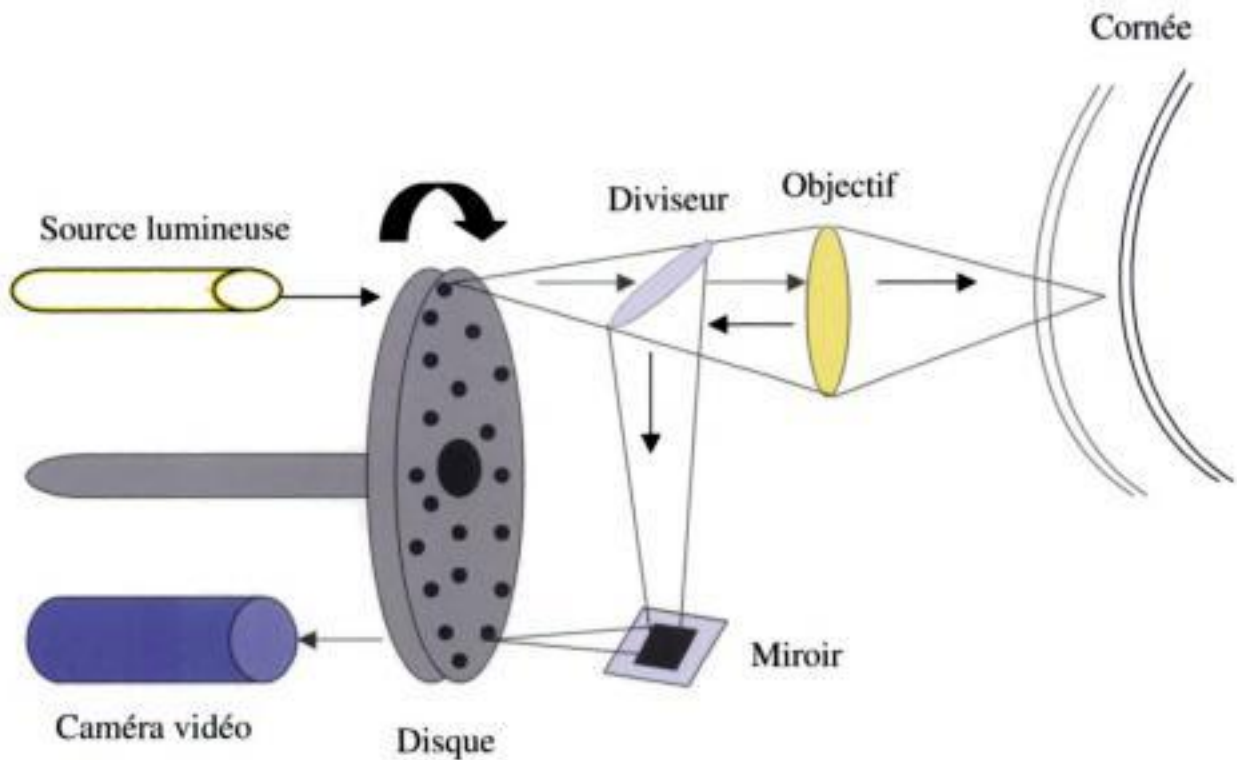


Fig. 1. Représentation schématique d'un appareil de MC. La source lumineuse émet un rayon à travers les trous du disque de Nipkow. Le faisceau est ensuite « récupéré » par d'autres trous et envoyé vers un système vidéo et informatique.

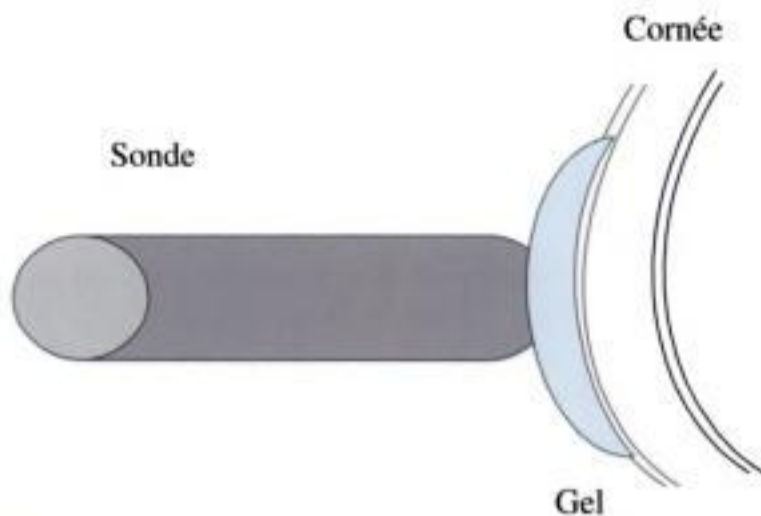


Fig. 2. Principe d'immersion à distance. La sonde ne touche pas directement la cornée.

- La sonde emploie le principe d'immersion principale à distance, ce qui permet de réaliser un examen non contact, évitant ainsi toute déformation des tissus ou l'apparition de lésions liées à la sonde (Fig. 2).
- Toutefois, l'absence de contact direct ne dispense pas d'une décontamination de la sonde entre chaque patient.
- L'examen dure environ 15 s.

- L'appareil acquiert environ 350 images par examen, qui sont automatiquement stockées dans la mémoire de l'unité informatique.
- L'examen terminé, il est possible d'orienter l'étude sur le stroma ou l'endothélium grâce à la courbe « Z-scan » qui permet de localiser le niveau de cornée étudié. Une fois le niveau choisi, les images peuvent être visualisées une par une.

Microscopie confocale et kératites infectieuses

- Les premières études ont porté sur la kératite amibienne. La mise en évidence par MC des kystes amibiens dans le stroma permet de poser un diagnostic précoce. Les kystes et les trophozoites sont situés dans l'épithélium et le stroma. Ils apparaissent comme des éléments ovales, hautement réflectifs, de 15   30 μm de diamètre (Fig. 3). L'atteinte directe des nerfs est plus difficile à mettre en évidence. Elle se présente sous la forme de petits dépôts le long des filets nerveux. La visualisation de kystes d'amibes permet cependant la mise en route immédiate d'un traitement adapté avant même le résultat des examens microbiologiques. La MC tend désormais à supprimer les indications de biopsie de cornée. Il s'agit en outre d'un examen reproductible permettant d'effectuer un suivi évolutif de la maladie, notamment en cas de persistance ou de récurrence de l'inflammation cornéenne.
- L'utilisation de la MC permet de détecter précocement les kératomycoses, de différencier les champignons des autres micro-organismes. Les champignons filamenteux (*Aspergillus*) sont identifiables sous la forme de filaments intrastromaux de 6 μm de diamètre et de 60   400 μm de longueur, tandis que les levures (*Candida*) apparaissent comme des structures rondes hyperr flectives.
- Les autres agents infectieux, bactériens ou viraux, intra- ou extracellulaires, sont difficilement identifiables en MC. Des anomalies plus spécifiques ( l ments dendritiques) ont été décrites dans les kératites   *Herpes Simplex Virus* (HSV) au niveau de la lame basale épithéliale et des nerfs cornéens. Seules les conséquences indirectes de l'infection sont généralement visibles sous la forme d'une activation des kératocytes, à la phase aiguë, et d'une fibrose stromale, à la phase cicatricielle.

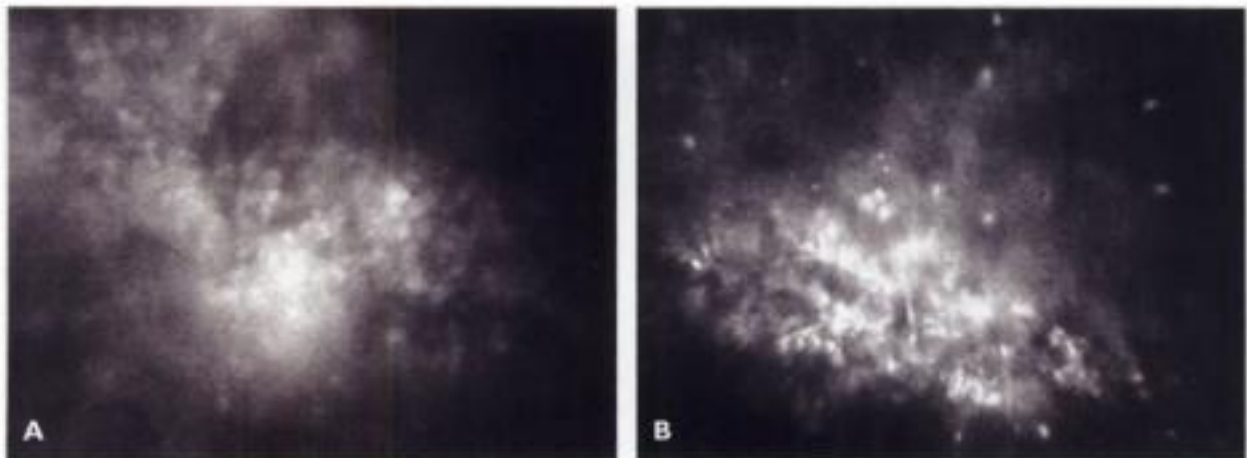


Fig. 3. K ratocytes activés (A), kystes et inflammation stromale (B) dans le cadre d'une kératite amibienne microbiologiquement prouvée.

Perspectives

- De nouvelles techniques d'imagerie de la cornée sans contact et douées de meilleures résolutions, tel l'HRT2 module cornéen, devraient dans les mois à venir remplacer les indications de la MC et élargir les possibilités d'un diagnostic morphologique et immédiat d'infection cornéenne.

Pour en savoir plus

- Cavanagh HD, McCulley JP. In vivo confocal microscopy and acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol* 1996 ; 121 : 207-8.
- Cavanagh HD, Petroll WM, Alizadeh H, He YG, McCulley P, Jester JV. Clinical and diagnostic use of in vivo confocal microscopy in patients with corneal disease. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1444-54.
- Rosenberg ME, Tervo TM, Muller LJ, Moilanen JA, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy after herpes keratitis. *Cornea* 2002 ; 21 : 265-9.
- Winchester K, Mathers WD, Sutphin JE, Daley TE. Diagnosis of acanthamoeba keratitis in vivo with confocal microscopy. *Cornea* 1995 ; 14 : 10-7.
- Winchester K, Mathers WD, Sutphin JE. Diagnosis of aspergillus keratitis in vivo with confocal microscopy. *Cornea* 1997 ; 16 : 27-31.

4 – Kératites bactériennes

Tristan Bourcier

Christine Chaumeil

Les kératites bactériennes constituent une véritable urgence thérapeutique. Une prise en charge précoce est essentielle afin d'éviter la survenue de complications graves et de séquelles définitives, synonymes de baisse d'acuité visuelle. L'utilisation très largement répandue des lentilles de contact explique la fréquence croissante des kératites bactériennes : l'augmentation est de plus de 400 % sur les 40 dernières années et l'on dénombre 500 000 cas annuels dans le monde, environ 5 000 en France.

Organismes

- Un très grand nombre de bactéries aérobies et anaérobies peuvent provoquer une kératite (Tableau 1).
- Staphylocoques, streptocoques, *Pseudomonas* et entérobactéries sont à l'origine de 90 % des kératites bactériennes.
 - Néanmoins, il existe d'importantes variations de fréquence des germes selon le pays considéré et le facteur de risque en cause (Tableau 2).
 - Dans la plupart des pays industrialisés, les bactéries à Gram positif (cocci et bacilles) sont en cause dans 80 % des cas.
 - Les infections polybactériennes sont rares (moins de 5 % des cas).

Pathogénie, facteurs de risque

- La plupart des bactéries impliquées sont des germes de la flore bactérienne conjonctivale, palpébrale, cutanée, oropharyngée et nasale.
 - Ces germes commensaux sont majoritairement des bactéries à Gram positif (staphylocoques coagulase négative, streptocoques, *Propionibacterium acnes*, corynebactéries).
 - Occasionnellement des bactéries à Gram négatif (entérobactéries, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Haemophilus*) et des champignons peuvent être présents au niveau de la conjonctive.
 - Cette flore empêche l'implantation d'autres bactéries pathogènes.
 - Les bactéries à Gram négatif sont souvent plus virulentes que celles à Gram positif.

- Les infections post-traumatiques ou postopératoires peuvent être dues à des bactéries d'origine exogène, provenant d'un corps étranger.
- La survenue d'une kératite bactérienne implique l'altération d'un ou de plusieurs système(s) de défense de la cornée (barrière épithéliale, film lacrymal, clignement palpébral) ou de la conjonctive.

Tableau 1
Principales bactéries isolées dans les kératites

| Bactéries | Aérobies | Anaérobies |
|---------------------------------------|--|--|
| Cocci à Gram positif | <i>Staphylococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>aureus</i> • <i>epidermidis</i> et autres coagulase négative <i>Micrococcus</i> <i>Streptococcus</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>pneumoniae</i> • autres streptocoques oraux <i>Enterococcus</i> | <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> |
| Cocci à Gram négatif | <i>Branhamella</i> <i>Neisseria</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>gonorrhoeae</i> • <i>meningitidis</i> • autres | <i>Veillonella</i> |
| Bacilles à Gram positif | <i>Bacillus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i> | <i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces</i> <i>Clostridium</i> |
| Bacilles à Gram négatif | <i>Pseudomonas</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>aeruginosa</i> • non-<i>aeruginosa</i> <i>Stenotrophomonas</i> <i>Burkholderia</i> <i>Enterobacteriaceae</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Klebsiella</i> • <i>Enterobacter</i> • <i>Serratia</i> • <i>Proteus</i> • <i>Escherichia</i> • <i>Citrobacter</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Alcaligenes</i> <i>Azotobacter</i> <i>Haemophilus</i> | <i>Fusobacterium</i> <i>Bacteroides</i> <i>Capnocytophaga</i> |
| Bacille à Gram positif ramifié | <i>Nocardia</i> | – |
| Coccobacille à Gram négatif | <i>Moraxella</i> | – |
| BAAR | <i>Mycobacterium</i> | – |

BAAR : bacille acido-alcoolrésistant.

Tableau 2
Fréquence des bactéries responsables en fonction du facteur de risque à l'origine de la kératite
(d'après Bourcier et al., 2003)

| Bactéries (%) | Port de lentilles | Pathologie de surface oculaire | Traumatisme cornéen | Chirurgie cornéenne | Aucun facteur de risque | Total |
|----------------------------|-------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|-------------------------|-------|
| Cocci à Gram positif | 53 | 74 | 84 | 89 | 64 | 65 |
| Cocci à Gram négatif | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0,5 |
| Bacille à Gram positif | 17 | 17 | 16 | 11 | 28 | 18 |
| Bacille à Gram négatif | 30 | 7 | 0 | 0 | 8 | 16,5 |
| Ratio Gram positif/négatif | 70/30 | 91/9 | 100/0 | 100/0 | 92/8 | 83/17 |

- Le clignement des paupières contribue au renouvellement permanent de la flore bactérienne conjonctivale qui est régulièrement «ensemencée» par des bactéries cutanées, nasales et oropharyngées.
- Le film lacrymal contient de nombreuses protéines antibactériennes non spécifiques (lysozyme, lactoperoxydase, lactoferrine, β -lysine, β -défensines) et spécifiques (immunoglobulines A sécrétoires, complément) qui inhibent l'adhésion et la prolifération bactérienne.
- La présence d'une solution de continuité au niveau de l'épithélium cornéen est une condition *sine qua non* au développement du processus infectieux.
- Les bactéries adhèrent à la surface épithéliale lésée par l'intermédiaire d'adhésines non filamenteuses ou de pilis (*fimbriae*). L'attachement peut se faire également de façon non spécifique par le glycocalix bactérien. Les agrégats bactériens peuvent être considérés comme des micro-écosystèmes ayant des fonctions autonomes et interactives.
- Les bactéries se multiplient, colonisent l'épithélium avant de pénétrer le stroma cornéen grâce aux toxines et enzymes protéolytiques qu'elles sécrètent.
- Ce processus induit une réponse inflammatoire de l'hôte à la fois cellulaire (cellules de Langerhans, lymphocytes, polynucléaires) et humorale.
- Certains germes exceptionnels peuvent néanmoins infecter la cornée malgré un épithélium intact : certaines *Neisseria*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Haemophilus influenzae* biogroupe *aegyptius*, *Shigella*, *Listeria*.
- Un déficit immunitaire général peut également être en cause.
- Les facteurs de risque de kératite bactérienne sont présentés dans le Tableau 3.
- Leur distribution varie avec l'âge du patient :
 - chez le sujet jeune : lentilles de contact, traumatismes cornéens sont le plus souvent en cause ;
 - chez le sujet âgé : pathologie cornéenne chronique, anomalies palpébrales, déficit immunitaire, greffe de cornée sont souvent incriminés.
- Cependant, le port de lentilles de contact constitue dans la plupart des séries le premier facteur de risque (Tableau 4, Fig. 1).

Tableau 3

Les facteurs de risque de kératite bactérienne peuvent être locaux ou généraux ; ils sont parfois multiples

| | | |
|-------|--|---|
| Local | Lentilles de contact | <p>Physiopathologie :</p> <ul style="list-style-type: none"> • effet mécanique direct (micro-ulcérations épithéliales lors de la pose, du port ou du retrait de la lentille) ; • hypoxie, hypercapnie, augmentation de la température cornéenne, diminution de la circulation du film lacrymal ; • phénomènes d'allergie et toxicité liés aux produits d'entretien ; • adhésivité de la bactérie à la lentille, au boîtier (biofilm) ; • modification de la flore conjonctivale (augmentation de la représentation des bacilles à Gram négatif). <p>Conduites à risque :</p> <ul style="list-style-type: none"> • port prolongé (> 12 h/j) ou permanent ; • absence de solutions d'entretien ; • absence de lavage des mains lors des manipulations ; • non-respect du rythme de renouvellement des lentilles, des boîtiers ; • tabagisme associé. <p>Épidémiologie : le risque de kératite bactérienne est de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 pour 10 000 par an dans la population générale ; • 2 pour 10 000 en cas de port de lentilles en PMMA ; • 4 pour 10 000 pour les lentilles rigides perméables au gaz ; • 4,1 pour 10 000 pour les lentilles souples hydrophiles port quotidien ; • 20,9 pour 10 000 pour les lentilles à port permanent ; • il serait de 2,2 pour 10 000 pour les lentilles jetables à port quotidien. |
| | Pathologies de cornée ou de surface oculaire | <p>Dysfonction lacrymale : sécheresse sévère (syndrome de Sjögren, GVH), obstruction lacrymale</p> <p>Anomalie palpébrale : blépharite, entropion, ectropion, trichiasis, lagophthalmie, paralysie faciale, exophtalmie</p> <p>Kératopathie : ulcère épithélial persistant, érosions récurrentes, dystrophie bulleuse, brûlure, herpès, zona, kératite d'exposition, kératite neurotrophique, kératoconjunctivite allergique (vernale ou atopique), syndrome de Stevens-Johnson, pemphigoïde oculaire cicatricielle, rosacée, trachome, kératomalacie, phtyze du globe</p> <p>Conjonctivite à <i>Neisseria</i>, <i>C. diphtheriae</i>, <i>H. influenzae</i> biogroupe <i>aegyptius</i>, <i>Shigella</i>, <i>Listeria</i></p> <p>Automédication ou prescription illicite/prolongée de collyres anesthésiques, corticoïdes, conservateurs, antiviraux, antiseptiques, antibiotiques (sélection de bactéries résistantes), flacons de collyre contaminés</p> |
| | Traumatisme cornéen | Avec ou sans corps étranger |
| | Chirurgie | <p>Cornéenne : greffe de cornée (transfixiante, lamellaire), kératotomie (radiaire, arciforme), photokératectomie au laser Excimer (réfractive, thérapeutique), LASIK, LASEK, anneaux intracornéens</p> <p>Cataracte et segment antérieur : suture cornéenne</p> |

Tableau 3 (suite)

Les facteurs de risque de kératite bactérienne peuvent être locaux ou généraux ; ils sont parfois multiples

| | | |
|----------------|------------------------------|---|
| Général | Immunodépression acquise | Âge avancé Coma Brûlures Alcoolisme Dénutrition Diabète Polyarthrite rhumatoïde Collagénoses (lupus...) Toxicomanie Infection par le VIH Cancer, hémopathie Splénectomie Démence, maladies psychiatriques Grossesse Prématurité |
| | Immunodépression iatrogène | Corticoïdes Autres immunosuppresseurs |
| | Immunodépression congénitale | Drépanocytose notamment |

Tableau 4

Fréquence des facteurs de risque locaux de kératites bactériennes (d'après Bourcier et al., 2003)

| Facteurs de risque | Pourcentage |
|--------------------------------|--------------------|
| Port de lentilles de contact | 50 |
| Pathologie de surface oculaire | 21 |
| Traumatisme cornéen | 15 |
| Chirurgie cornéenne | 4 |
| Aucun | 10 |

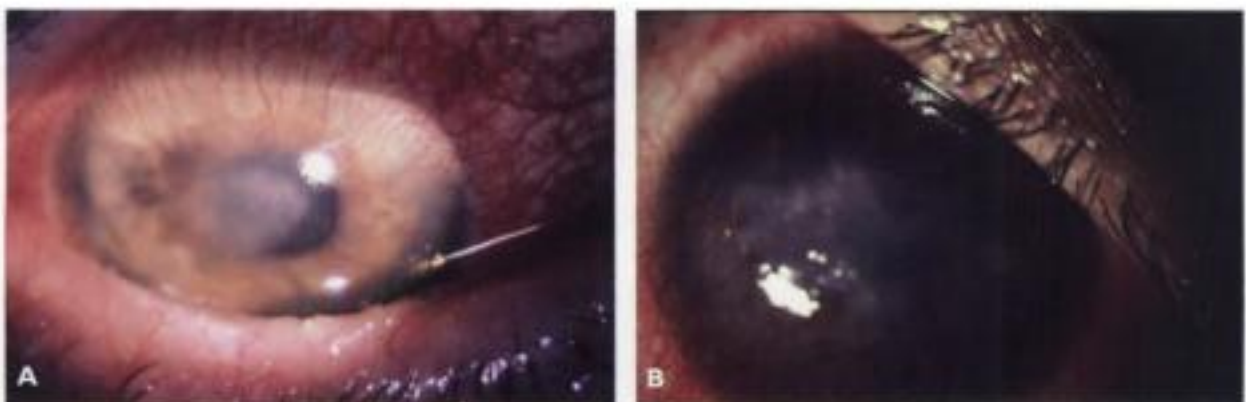


Fig. 1. Effet du port permanent pendant 5 ans (A), 20 ans (B) de lentilles de contact. Pas d'infections évolutives mais des surfaces cornéennes très « pathologiques ».

Diagnostic clinique

Diagnostic positif

- L'interrogatoire recueille et évalue :
 - les symptômes :
 - œil rouge douloureux, larmoiement, photophobie ;
 - leur apparition est souvent brutale, parfois progressive sur un œil déjà pathologique ;
 - la baisse d'acuité visuelle est variable en fonction de l'importance du larmoiement et de la localisation de l'abcès.
 - les antécédents :
 - présence d'un ou plusieurs facteurs de risque.
 - l'histoire de la maladie :
 - chronologie d'apparition des signes, nature d'un traitement local déjà effectué.
- L'examen clinique initial a plusieurs objectifs :
 - confirmer le diagnostic présumé : œdème palpébral, blépharospasme, hyperhémie conjonctivale, cercle périkeratique, ulcération épithéliale et infiltrat stromal diffus (kératite) ou localisé (abcès) :
 - le diagnostic de kératite bactérienne est le plus souvent aisé ;
 - il est parfois plus difficile en cas d'infection survenant sur cornée pathologique ou en cas de traitement antibiotique préalable.
 - identifier le (ou les) facteur(s) de risque en cause :
 - l'éversion de la paupière supérieure et le test de perméabilité des voies lacrymales sont à effectuer au moindre doute.
 - apprécier la gravité des lésions cornéennes et l'existence de complications :
 - la localisation, les dimensions, la forme, la profondeur de l'infiltrat, le nombre d'abcès, l'épaisseur cornéenne, l'existence d'œdème, d'opacités anciennes, de néovaisseaux actifs ou non, de sécrétions, de signes d'inflammation du segment antérieur (effet Tyndall, hypopion, fibrine, précipités rétrodescemétiques, plis descemétiques, synéchies, hypertonie), d'une sclérite associés sont consignés sur un schéma détaillé afin d'établir la gravité initiale de l'infection et de suivre son évolution sous traitement (Fig. 2).
 - identifier les critères de gravité généraux (Tableau 5).

Tableau 5

Critères de gravité d'une kératite bactérienne. La plupart de ces critères correspondent également aux critères d'hospitalisation et de traitement antibiotique renforcé

| Critères locaux | Critères généraux |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">● Règle des « 1-2-3 » : abcès ou kératite :<ul style="list-style-type: none">▸ accompagné d'un Tyndall > 1+ ;▸ de diamètre > 2 mm ;▸ situé à moins de 3 mm de l'axe optique.● Sclérite● Endophtalmie associée● Perforation imminente ou avérée● Suspicion de <i>Pseudomonas</i>, <i>Neisseria</i>● Aggravation malgré un traitement antibiotique de 24 h | <ul style="list-style-type: none">● Monophtalme● Enfant● Patient opéré (greffe de cornée, chirurgie réfractive)● Immunodéprimé● Mauvaise observance du traitement |

**Observation kératite infectieuse
(examen initial)**

Patient

Date de consultation / / 200
Date de début des troubles / / 200

Douleurs 0 + ++ +++ ++++

Lentilles oui souples rigides marque :
 non durée de port (h/j, années) :
produit d'entretien :

Traitement préalable oui antibiotique (nom/posologie/durée) :
 non corticoïde :
autre(s) :

Antécédents ophtalmologiques médicaux :
 chirurgicaux :
 traumatiques (préciser le contexte) :

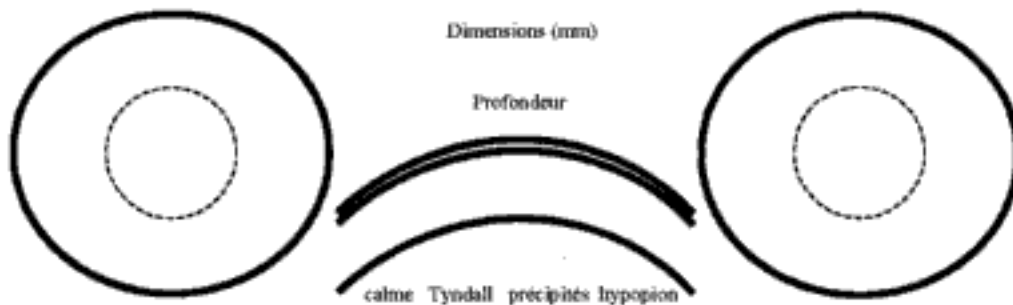
Antécédents généraux et traitements :

Allergie :

Acuité visuelle corrigée (/10)
correction

Dimensions (mm)

Profondeur



Grattage cornéen bactériologie mycologie amibes virologie
 boîtier lentilles

Conclusion Antibiotiques (nom/posologie) :

Autres :

Traitement général anti-infectieux :

Hospitalisation :

Consultation dans :

A Médecin :

Service :

Date/heure :

Fig. 2. Observation standardisée de kératite infectieuse. Examen initial (A), suivi évolutif (B). Des photographies réalisées à la lampe à fente permettent de compléter les schémas.

Observation kératite infectieuse (examen de contrôle)

Date de consultation / / 200

Doalets 0 + ++ +++ ++++

Acuté visuelle corrigée (/10)
correction

Dimensions (mm)

Profondeur

calme Tyndall précipités hypopion

| | |
|---|-----------|
| Grattage cornéen | Direct : |
| | Culture : |
| Boîtier/lentilles : | |
| Antibiogramme (principales sensibilités): | |

Conclusion amélioration

état stable

aggravation

 Traitement identique (fréquence) :

 Nouveau traitement :

 Hospitalisation :

 Consultation dans :

B Médecin : Service : Date/heure :

Fig. 2 (suite). Observation standardisée de kératite infectieuse. Examen initial (A), suivi évolutif (B). Des photographies réalisées à la lampe à fente permettent de compléter les schémas.

- Dès ce stade, certaines caractéristiques cliniques et/ou certains facteurs de risque associés permettent d'évoquer la bactérie en cause.
 - Un abcès rond ou ovale, blanc gris, à bords nets, s'accompagnant d'une importante réaction de chambre antérieure est évocateur d'infection à cocci à Gram positif.
 - Staphylocoque (Fig. 3 à 6).
 - Manifestations cliniques : abcès suppuratif, kératopathie cristalline, kératite ponctuée superficielle (KPS), infiltrats périphériques stériles, blépharite, conjonctivite papillaire, phlyctènes.
 - Facteurs de risque : cornées pathologiques (herpès, dystrophies bulleuses, rosacée, sécheresse, atopie), anomalies palpébrales, lentilles de contact, diabète, traumatisme, âge inférieur à 50 ans.
 - Pneumocoque (Fig. 7).
 - Caractéristiques cliniques : abcès à hypopion, ulcère à bords serpiginoux, plis descemétiques radiaires.
 - Facteurs de risque : traumatismes cornéens, dacryocystites chroniques.



Fig. 3. Abscès à *S. aureus* chez un porteur de lentilles de contact (port permanent). Néovascularisation cornéenne périphérique sur 360°.

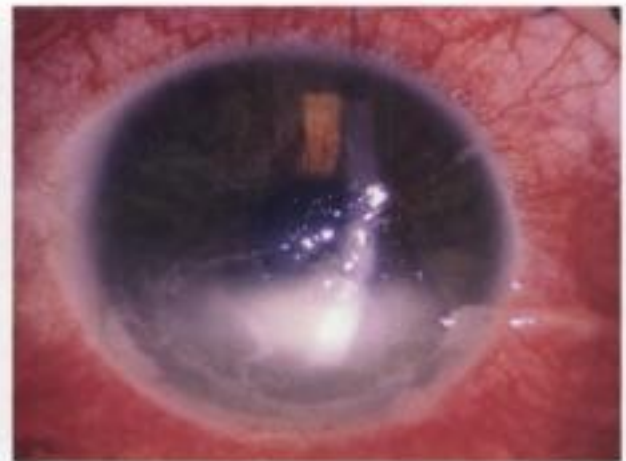


Fig. 4. Abscès à *S. aureus* chez un patient atteint d'orbitopathie dysthyroïdienne (maladie de Basedow).

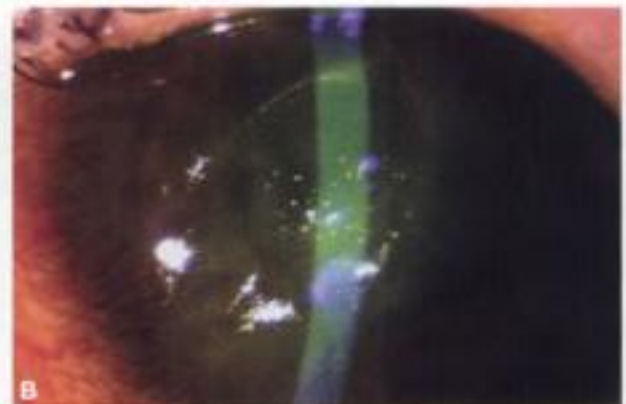
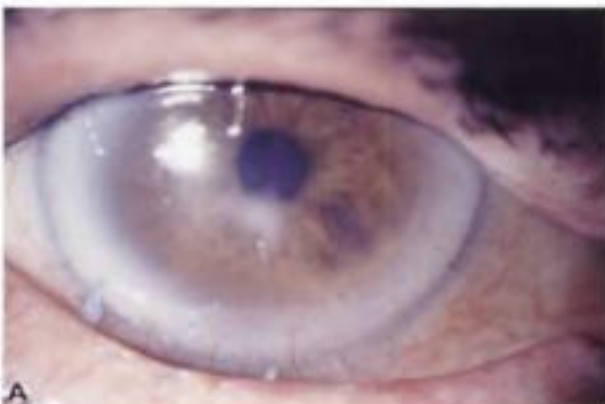


Fig. 5. Abscès compliquant une kératoconjonctivite sèche sévère (syndrome de Sjögren). Kératite filamenteuse et petit infiltrat central à *S. epidermidis* (A). Vaste ulcère infecté par *Staphylococcus* méticilline résistant (B).

- Kératopathie microcristalline (Fig. 8).
 - Caractéristiques cliniques : infiltration stromale blanche à bords cristallins, spiculés d'évolution chronique et comportant relativement peu d'inflammation.
 - Facteurs de risque : greffe de cornée, herpès cornéen, lentilles de contact, traitement antibiocoorticoïde au long cours.
 - Germes en cause : streptocoques le plus souvent (*viridans*, *mitis*, *sanguis*, *salivarius*, *pneumoniae*), mais aussi *S. epidermidis*, *Peptostreptococcus*, *Haemophilus aphrophilus*, *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *P. acnes*, *Mycobacterium fortuitum*, *Candida*.
- Infiltrat plus diffus entouré d'œdème stromal, épithélial qui s'étend rapidement à toute l'épaisseur de la cornée et se complique de segmentite antérieure, hypopion : bacille à Gram négatif. *Pseudomonas (aeruginosa : bacille « pyocyannique »)* est le plus fréquent d'entre eux (Fig. 9 et 10).
 - Caractéristiques cliniques : sécrétions mucopurulentes jaunes vertes adhérentes à la surface d'un ulcère central grisâtre rapidement nécrotique, descémétocèle, perforation, hypopion, anneau immunitaire possible.
 - Facteurs de risque : lentilles de contact, hôpital (unités de soins intensifs, grands brûlés, coma avec exposition cornéenne, assistance respiratoire, humidificateurs, matériel d'anesthésie), solutions de fluorescéine contaminées, eau, lavabos, produits cosmétiques contaminés, infection par le VIH, enfants de moins de 3 ans.
- D'autres associations entre bactéries, présentations cliniques et facteurs de risque ont été rapportées.
 - *Moraxella*.
 - Caractéristiques cliniques : abcès de cornée inférieur, indolent et torpide, blépharoconjonctivite angulaire.
 - Facteurs de risque : dénutrition, alcoolisme, diabète, immunodépression.
 - *Acinetobacter*.
 - Caractéristiques cliniques : nécrose cornéenne, conjonctivite purulente.
 - Facteurs de risque : traumatismes cornéens, brûlures, lagophtalmies, hospitalisés, cathéters, alcoolisme, diabète.
 - *Actinomyces* et *Nocardia*.
 - Caractéristiques cliniques : infiltrats multifocaux superficiels indolents.
 - Facteurs de risque : traumatismes cornéens, LASIK, canaliculites, lentilles de contact, immunodépression.
 - Anaérobies.
 - Facteurs de risque : plaies de cornée, morsures humaines ou animales.
 - Caractéristiques cliniques : nécroses tissulaires extensives, gaz.
 - *H. influenzae* biogroupe *egyptius* (bacille de Koch-Weeks).
 - Caractéristiques cliniques : incubation 24 h, conjonctivite sévère, ulcère limbique inférieur.
 - Facteurs de risque : enfants, climat tropical, transmission œil-main et œil-mouches.
 - *N. gonorrhoeae* (Fig. 11).
 - Caractéristiques cliniques : atteinte cornéenne compliquant une conjonctivite hyperaiguë avec inflammation sévère, chémosis, pseudomembranes, adéno-pathie prétragienne.
 - Facteurs de risque : maladie sexuellement transmissible.

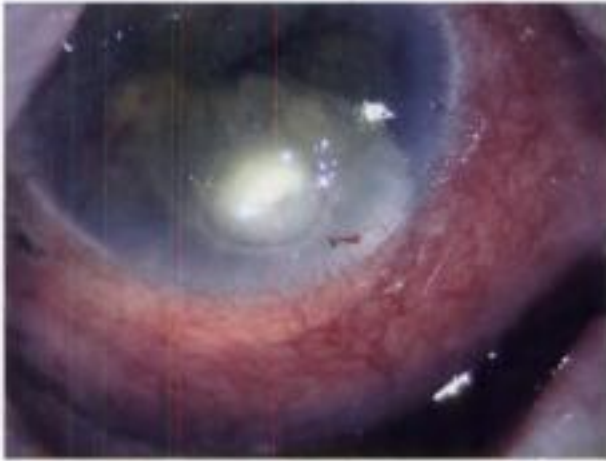


Fig. 6. Abscès à *S. epidermidis* compliquant une dystrophie bulleuse de l'aphaque (œil en ptyse).



Fig. 7. Abscès à *S. pneumoniae* compliquant des traumatismes cornéens : hypopion réactionnel (A), plis descemétiques radiaires (B).



Fig. 8. Kératopathie microcristalline à *Streptococcus viridans* (greffe de cornée, 7 mois postopératoire).

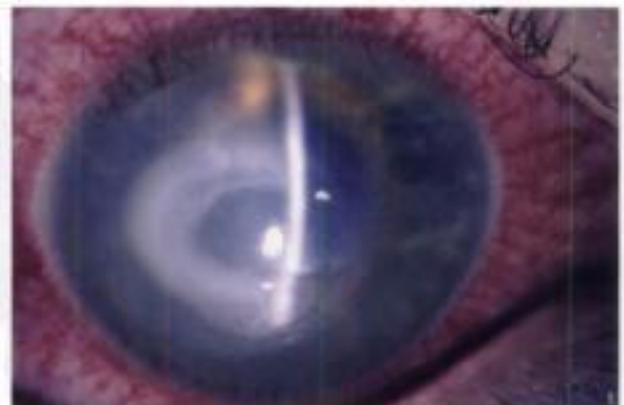


Fig. 9. Abscès à *P. aeruginosa* chez une porteuse de lentilles de contact (port de 18 h par jour).

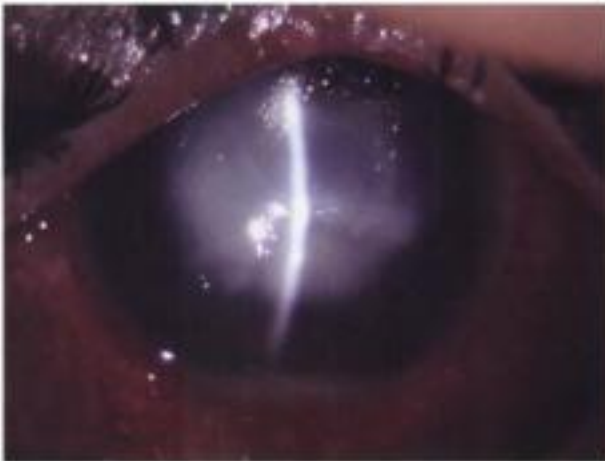


Fig. 10. Abscès à *P. aeruginosa* chez un porteur de lentilles de contact. Hypopyon réactionnel.

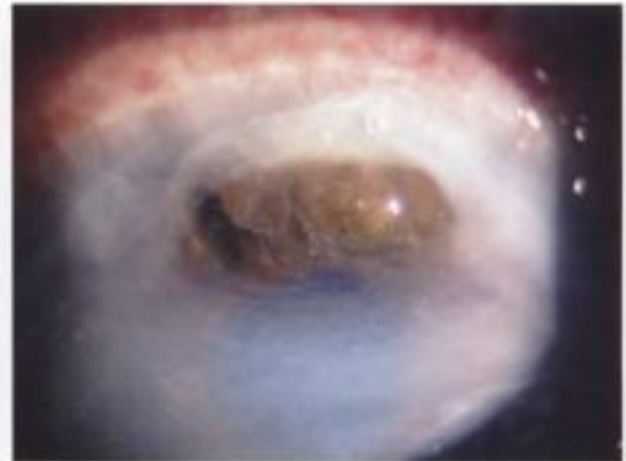


Fig. 11. Perforation cornéenne consécutive à une kératoconjunctivite hyperaiguë à gonocoque (Dr O. Laplace).

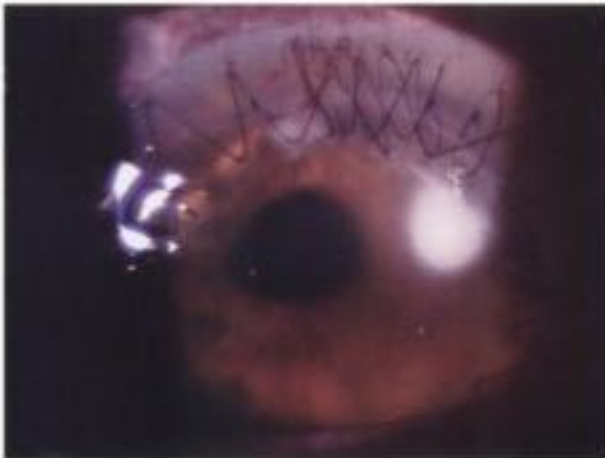


Fig. 12. Abscès à *Klebsiella pneumoniae* (greffon cornéen resuturé après plaie du globe post-traumatique).

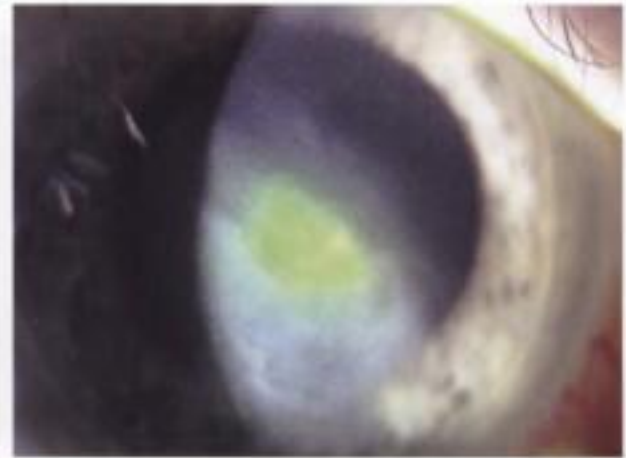


Fig. 13. Kératite à *S. aureus*, *P. acnes* chez un porteur de lentilles de contact. *Streptococcus vestibularis*, *Streptococcus* groupe D, *Neisseria weaverii*, *Moraxella phenylpyruvica*, *Haemophilus paragallinarum* ont été identifiés au niveau des lentilles de contact.

- ▶ *Bacillus cereus*.
 - ▶ Traumatismes, corps étrangers cornéens.
- ▶ *Serratia*.
 - ▶ Lentilles de contact et collyres contaminés.
- ▶ *Proteus*, *Klebsiella*.
 - ▶ Lentilles de contact, traumatismes cornéens, cornées pathologiques, immunodépression (Fig. 12).
- ▶ *E. coli*.
 - ▶ Sujets âgés, immunodépression, infection urinaire ou digestive concomitante.
- ▶ Mycobactéries atypiques (*fortuitum*, *chelonae*, *avium*, *abscessus*, *gordanae*).
 - ▶ Traumatismes cornéens, corps étrangers, LASIK, greffes de cornée, lentilles de contact, herpès, corticoïdes.

- ▶ *H. influenzae*.
 - ▶ Enfants de moins de 5 ans (hiver, contexte d'infection ORL, bronchopneumonie, méningite), adultes (dacryocystites chroniques, alcoolisme, tabagisme, BPCO et VIH).
- ▶ *Vibrio*.
 - ▶ Contact avec de l'eau de mer ou des coquillages suite à un traumatisme cornéen.
- Cependant, la plupart des signes cliniques sont peu spécifiques, certaines kératites sont multibactériennes (Fig. 13) et l'observation clinique ne peut remplacer le diagnostic microbiologique.

Diagnostic différentiel

- Infiltrats périphériques stériles (Fig. 14).
 - Leurs étiologies sont multiples :
 - ▶ réaction d'hypersensibilité à staphylocoque ;
 - ▶ port de lentilles de contact ;
 - ▶ kératoconjonctivite vernale ;
 - ▶ polyarthrite rhumatoïde et autres maladies de système (RCH, Crohn, lupus, Wegener, PAN...).

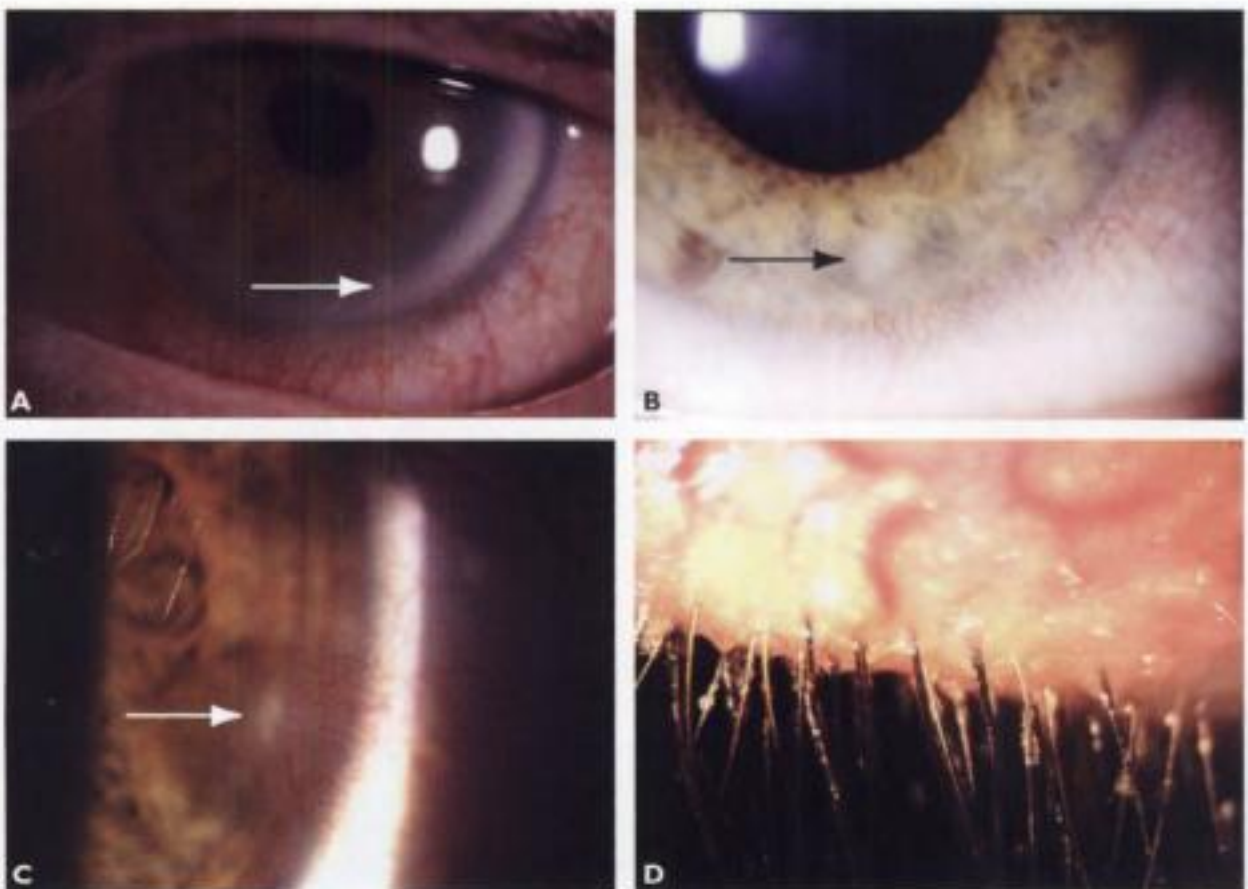


Fig.14. Infiltrats périphériques stériles (flèches) chez un porteur de lentilles de contact (A), dans le cadre d'une rectocolite hémorragique (B), associés à une blépharite chronique (C, D).

Tableau 6

Éléments du diagnostic différentiel infiltrat périphérique stérile – kératite bactérienne

| Critères | Kératite bactérienne | Infiltrat périphérique stérile |
|------------------------------------|---|--|
| Début | Aigu | Subaigu |
| Localisation | Central ou périphérique | Périphérique ou limbique (2, 4, 8 et 10 h) |
| Nombre | Unique | Multiples |
| Diamètre | > 1 mm | < 1 mm |
| Symptomatologie | Douleur croissante | Inconfort, sensation de corps étranger |
| Épithélium | Ulcéré | Intact ou irrégulier |
| Stroma | Infiltrat progressif | Infiltrat stable |
| Inflammation de chambre antérieure | + + + | + |
| Signes associés | Œdème palpébral Cercle périkératique | Blépharite Conjonctivite |
| Évolution sous corticoïdes | Aggravation | Amélioration |

- Le Tableau 6 récapitule leurs caractéristiques cliniques.
- Leur traitement comprend la prescription d'un collyre antibiotico-corticoïde et de larmes artificielles.
- Kératite infectieuse non bactérienne (fongiques, amibiennes, virales).
- Kératites immunitaires (ulcères cornéens périphériques, marginaux, fontes stromales).
- Kératoconjonctivite vernale (ulcère en bouclier).
- Kératite neurotrophique.
- Kératite d'exposition.
- Kératite sèche sévère.
- Kératite toxique (aminosides, AINS, anesthésiques, antiviraux).
- Dépôt médicamenteux.
- Corps étranger cornéen (rouille).
- Lésions traumatiques auto-induites.
- *Dans tous les cas, un prélèvement microbiologique sera effectué au moindre doute.*

Diagnostic microbiologique

- Le diagnostic microbiologique est indispensable en cas d'ulcère, de kératite ou d'abcès cornéen sévère. Il permet :
 - d'identifier et de tester la sensibilité aux antibiotiques de la ou des bactérie(s) responsable(s) de l'infection ;
 - d'éliminer les diagnostics différentiels.
- En pratique, les prélèvements microbiologiques devront être réalisés en urgence, si possible avant tout traitement local.
- Le grattage cornéen constitue le prélèvement de référence.

- Il est effectué par l'ophtalmologiste :
 - à la lampe à fente ou sous microscope opératoire au bloc septique ;
 - après anesthésie topique ;
 - le grattage doit être profond et effectué sur la base et les berges de l'ulcère après élimination des débris nécrotiques et fibrineux ;
 - ce débridement mécanique de l'abcès constitue en outre le premier temps thérapeutique puisqu'il permet de diminuer la charge bactérienne et d'augmenter la pénétration des antibiotiques ;
 - un prélèvement est fait sur une lame porte-objet pour examen direct après coloration de Gram ;
 - les milieux de culture utilisés pour la recherche de bactéries sont la gélose chocolat Polyvitex® et le milieu Portagerm®.
- Les prélèvements cornéens, ainsi que les éventuels boîtiers, lentilles de contact et flacons de collyre usagés récupérés doivent être apportés immédiatement au laboratoire de microbiologie qui aura été prévenu de l'arrivée de prélèvements.
- L'examen direct après coloration de Gram permet une réponse dans l'heure qui suit le prélèvement : présence ou absence de bactéries, cocci ou bacilles, à Gram positif ou négatif.
- La présence de bactéries en culture est décelée dans les 24 à 72 h suivant le prélèvement sauf en cas d'organismes à croissance particulièrement lente (*P. acnes*, certaines corynebactéries, mycobactéries, bactéries déficientes) ou lorsqu'un traitement antibiotique a déjà été administré.
- Un antibiogramme adapté au(x) germe(s) identifié(s) est délivré dans les 48 à 72 h. Il permet de tester in vitro la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques.
- Le grattage cornéen permet d'identifier la ou les bactéries en cause dans 65 à 70 % des cas (55 à 60 % en cas de traitement antibiotique préalable).
- Les cultures effectuées à partir des lentilles ou des boîtiers sont positives dans 80 à 85 % des cas, mais le germe retrouvé n'est pas toujours celui responsable de l'infection cornéenne.
- Le frottis conjonctival n'a pas d'intérêt diagnostique sauf en cas de sécrétions importantes et de conjonctivite associée.
- La ponction de chambre antérieure est strictement contre-indiquée car l'hypopion est le plus souvent stérile, « réactionnel », lorsque la membrane de Descemet est intacte. Un tel geste risque en outre d'inoculer le germe cornéen en chambre antérieure.
- La biopsie de cornée doit être envisagée :
 - en première intention, en cas d'infiltration stromale profonde inaccessible au grattage cornéen (kératopathie cristalline) ;
 - en cas de kératite sans germe identifié malgré un ou plusieurs grattages cornéens et dont l'évolution est défavorable ou chronique sous traitement anti-infectieux.
- Le diagnostic microbiologique peut également être réalisé sur bouton cornéen, en cas de greffe à chaud.
- Les techniques de biologie moléculaire (*polymerase chain reaction* [PCR], *ligase chain reaction* [LCR]) devraient contribuer dans les années à venir à améliorer la sensibilité du diagnostic.

Traitement

Traitement médical

- Le traitement antibiotique topique est débuté dès les prélèvements effectués.
- De nombreux collyres antibiotiques sont disponibles en officine ou auprès des pharmacies hospitalières (collyres renforcés) (Tableau 7).
 - Les collyres renforcés permettent d'obtenir de fortes concentrations cornéennes d'antibiotiques et sont indispensables dans le traitement des kératites bactériennes sévères. Cependant, leur toxicité locale non négligeable induit très souvent un réflexe de larmolement lors de l'instillation, qui a pour effet de diminuer la concentration de principe actif. Ces collyres sont fabriqués par les pharmacies hospitalières à partir des antibiotiques destinés à l'usage systémique. Ils ne peuvent être délivrés que sur prescription d'un médecin hospitalier. Leur coût est relativement élevé (10 euros en moyenne par flacon) et leur conservation de courte durée (quelques jours au réfrigérateur).
 - À l'inverse, les collyres présents en officine commerciale (fluoroquinolones, aminosides, cyclines) sont disponibles immédiatement, moins toxiques, moins chers que les renforcés et tout aussi efficaces pour les abcès de cornée peu sévères. Néanmoins, leur utilisation massive et parfois inadaptée (indications discutables, posologies faibles, durées de traitement prolongées, arrêts progressifs...) crée les conditions favorables à l'apparition de résistances bactériennes qui rendent désormais certaines de ces molécules inefficaces.
 - Quel que soit l'antibiotique prescrit, renforcé ou non, une « dose de charge » (instillations répétées toutes les 5 à 10 min la première heure de traitement) permet d'obtenir rapidement des concentrations cornéennes satisfaisantes. En cas de bi- ou trithérapie, le respect d'un intervalle de quelques minutes entre chaque instillation de collyre est nécessaire.
- Une injection sous-conjonctivale d'antibiotique peut être discutée dans les infections évolutives malgré un traitement topique ou en cas de mauvaise observance des collyres (Tableau 8).
- L'irrigation oculaire continue d'antibiotique est désormais abandonnée.
- L'utilisation de pommades antibiotiques est à éviter à la phase aiguë de l'infection pour ne pas diminuer la pénétration des collyres. Néanmoins, les pommades ont pour avantage d'augmenter le temps de contact cornéen et sont particulièrement indiquées chez l'enfant ou en application nocturne.
- De nouveaux dispositifs de délivrance des antibiotiques sont à l'étude : implants en collagène, inserts en polymères, liposomes, iontophorèse transcornéenne.
- Les antibiotiques généraux (voie intraveineuse ou orale) sont prescrits uniquement en cas de :
 - perforation imminente ou avérée, sclérite, endophtalmie :
 - Tienam® (750 mg × 4/j, intraveineuse) + Ciflox® (500 mg × 2/j, per os) en première intention ;
 - Rifadine® injectable (10 mg/kg/12 h, intraveineuse) en cas d'allergie aux pénicillines ;
 - kératite à gonocoque :
 - Rocéphine® (1 ou 2 g/j intramusculaire ou intraveineuse) ou Ciflox® (500 mg × 2/j, per os).

Tableau 7
Principaux antibiotiques locaux non associés disponibles en France et utilisés pour le traitement des kératites bactériennes

| Antibiotique | Famille | Collyre renforcé (concentration/solvant/durée de conservation) | | | Collyre/pommade d'officine | Principaux inconvénients/effets indésirables |
|-----------------|---|--|-----------|---------------------|--|---|
| Céfazoline | Céphalosporine 1 ^{re} génération | 50 mg/ml | NaCl 0,9% | 3 j | – | <ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Instabilité en solution • Mauvaise pénétration cornéenne |
| Ceftazidime | Céphalosporine 3 ^e génération | 12,5 ou 20 mg/ml | NaCl 0,9% | 7 j | – | |
| Céfotaxime | | 50 mg/ml | BSS | 7 j | – | |
| Ticarcilline | Carboxypénicilline | 7 mg/ml | NaCl 0,9% | 15 j | – | <ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Instabilité en solution • Mauvaise pénétration cornéenne • Toxicité locale |
| Pipéracilline | Urédopénicilline | 20 mg/ml | NaCl 0,9% | 7 j | – | |
| Imipénème | Carbapénème | 2 mg/ml | NaCl 0,9% | 3 j | – | |
| Vancomycine | Glycopeptide | 25 ou 50 mg/ml | Eau PPI | 15 j | – | • Toxicité locale |
| Gentamicine | Aminoside | 15 mg/ml | NaCl 0,9% | 7 j | Gentalline [®] collyre et pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> • Toxicité locale (pseudomembranes, KPS, retard de cicatrisation, hyperhémie conjonctivale) • Allergie • Mauvaise pénétration cornéenne |
| Néomycine | | – | – | – | Néomycine Diamant [®] collyre | |
| Tobramycine | | 20 mg/ml | NaCl 0,9% | 3 j | Tobrex [®] collyre et pommade ophtalmique | |
| Amikacine | | 25 mg/ml | NaCl 0,9% | 7 j | – | |
| Chloramphénicol | Phénicolé | – | – | – | Cébénicol [®] collyre | <ul style="list-style-type: none"> • Aplasie médullaire (1 cas/20 millions) • Toxicité locale |
| Bacitracine | Polypeptide | 5 000 UI/ml | NaCl 0,9% | 7 j | – | <ul style="list-style-type: none"> • Allergie • Mauvaise pénétration cornéenne |
| Colimycine | | 125 000 UI/ml | NaCl 0,9% | 3 j (flacon opaque) | – | |

Des collyres fluoroquinolones 3^e génération (lévofloxacine) et 4^e génération (gatifloxacine et moxifloxacine) ayant pour caractéristiques une meilleure pénétration cornéenne et une activité anti-Gram négatif, anaérobies et mycobactéries accrue sont d'ores et déjà commercialisés aux États-Unis. Les collyres renforcés sont à conserver au réfrigérateur à + 4 °C (d'après le dictionnaire Vidal[®] 2004, Pr J.-M. Warnet, Dr H. Nourry, pharmacie CHNO des Quinze-Vingts).

Tableau 7 (suite)

Principaux antibiotiques locaux non associés disponibles en France et utilisés pour le traitement des kératites bactériennes

| Antibiotique | Famille | Collyre renforcé (concentration/ solvant/durée de conservation) | | | Collyre/ pommade d'officine | Principaux inconvenients/ effets indésirables |
|-----------------|--|--|---|---|--|--|
| | | | | | | |
| Oxytétracycline | Tétracycline | - | - | - | Posicycline® collyre et pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> • Bactériostatique • Peu soluble |
| Rifamycine | Rifamycine | - | - | - | Rifamycine Chibret® collyre et pommade ophtalmique | <ul style="list-style-type: none"> • Sélection rapide de mutants résistants en monothérapie |
| Norfloxacine | Fluoroquinolone 2 ^e génération | - | - | - | Chibroxine® collyre | <ul style="list-style-type: none"> • Pénétration cornéenne variable • Dépôts cornéens • Résistances |
| Ofloxacine | | - | - | - | Exocine® collyre | |
| Ciprofloxacine | | - | - | - | Ciloxan® collyre et pommade ophtalmique | |

Des collyres fluoroquinolones 3^e génération (lévofloxacine) et 4^e génération (gatifloxacine et moxifloxacine) ayant pour caractéristiques une meilleure pénétration cornéenne et une activité anti-Gram négatif, anaérobies et mycobactéries accrue sont d'ores et déjà commercialisés aux États-Unis. Les collyres renforcés sont à conserver au réfrigérateur à + 4 °C (d'après le dictionnaire Vidal® 2004, Pr J.-M. Warnet, Dr H. Nourry, pharmacie CHNO des Quinze-Vingts).

Tableau 8

Antibiotiques pour injections sous-conjonctivales. Les antibiotiques sont dilués dans du NaCl 0,9 %

| DCI | Préparation | Injection | Dose |
|---|-------------|-------------|-------------|
| Céfazoline Céftriaxone | 200 mg/ml | 0,5 ml | 100 mg |
| Gentamicine Tobramycine Amikacine | 40 mg/ml | 0,5 ou 1 ml | 20 ou 40 mg |
| Vancomycine | 50 mg/ml | 0,5 ml | 25 mg |
| Carbénicilline | 200 mg/ml | 0,5 ml | 100 mg |
| Erythromycine | 100 mg/ml | 0,5 ml | 50 mg |
| Bacitracine | 10 000 U/ml | 0,5 ml | 5 000 U |
| Ticarcilline | 200 mg/ml | 0,5 ml | 100 mg |

DCI : dénomination commune internationale.

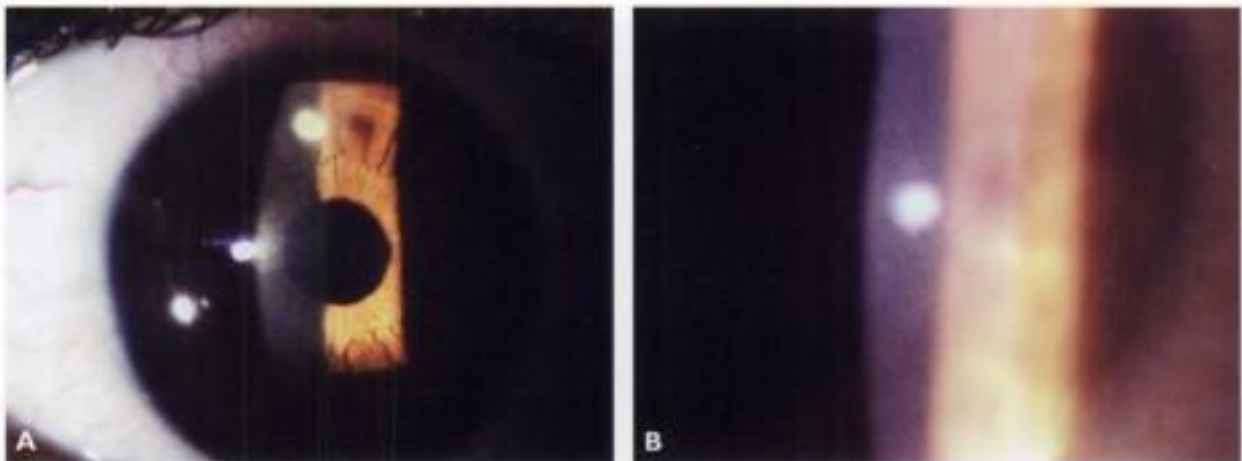


Fig. 15. Kératites bactériennes ne menaçant pas la vision (A, B). Ces deux abcès mesurent moins de 2 mm de diamètre, sont situés à plus de 3 mm de l'axe optique, et ne s'accompagnent pas d'inflammation de chambre antérieure.

Tableau 9
Protocole thérapeutique en cas d'abcès de cornée ne menaçant pas la vision et sans critères de gravité locaux ou généraux

| | |
|---------------------------------|---|
| Porteur de lentilles de contact | <ul style="list-style-type: none"> • Ciloxan[®] : 1 goutte/h • Tobrex[®] : 1 goutte/h • Arrêt du port de lentilles • Penser à l'éventualité d'une kératite amibienne débutante <ul style="list-style-type: none"> ▶ PCR amibe ± microscopie confocale au moindre doute ▶ Désoméline[®] 0,1% : 1 goutte/h |
| Non-porteur de lentilles | <ul style="list-style-type: none"> • Exocine[®] : 1 goutte/h • Bacitracine (pharmacie hospitalière) ou Rifamycine Chibret[®] : 1 goutte/h |
| Enfant de moins de 6 ans | <ul style="list-style-type: none"> • Rifamycine Chibret[®] : 1 goutte/h • Gentalline[®] : 1 goutte/h |
| Post-traumatique | <ul style="list-style-type: none"> • Ciloxan[®] : 1 goutte/h • Bacitracine (pharmacie hospitalière) ou Rifamycine Chibret[®] : 1 goutte/h • Penser à l'éventualité d'une kératite amibienne • Ou d'une kératomycose débutante <ul style="list-style-type: none"> ▶ Amphotéricine B (2,5 mg/ml ; pharmacie hospitalière) |
| Dans tous les cas | <ul style="list-style-type: none"> • Dose de charge des collyres antibiotiques la première heure (instillations répétées toutes les 5 à 10 min), puis traitement horaire pendant 48 h • Grattage cornéen effectué si possible et sans retarder la mise en route du traitement • Pas d'hospitalisation, mais consultation de contrôle à 48 h ou plus précocement en cas d'augmentation des douleurs, baisse de vision ou apparition de sécrétions |

- Il n'existe pas de consensus international concernant le traitement antibiotique des kératites bactériennes.
 - Le traitement initial dépend de l'orientation clinique (caractéristiques de l'infection, facteurs de risque associés) et de la gravité des lésions.
 - En pratique, deux cas de figure peuvent se présenter (Fig. 15 et 16 ; Tableaux 9 et 10).

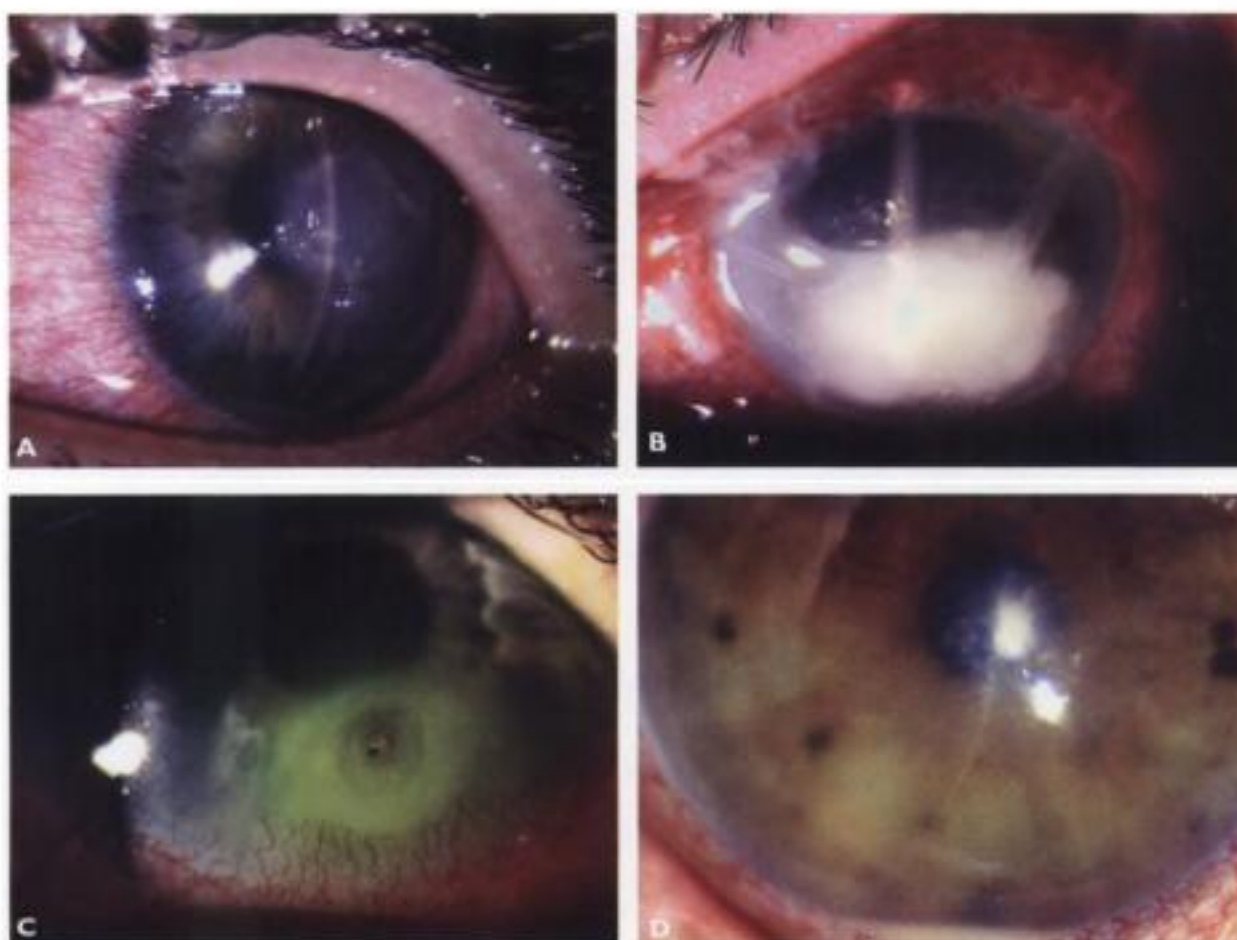


Fig. 16. Kératites bactériennes menaçant la vision. Abscès central de 4 mm de diamètre (A). Abscès intéressant toute l'hémicornée inférieure (B). Amincissement stromal et menace de perforation (C). Petit abcès situé dans l'axe optique, lame d'hypopion réactionnel (D).

Tableau 10

Protocole thérapeutique en cas d'abcès de cornée menaçant la vision et/ou existence d'un ou plusieurs critères de gravité

Association de collyres renforcés disponibles auprès des pharmacies hospitalières

- Ticarcilline (7 mg/ml) : 1 goutte/h
- Gentamicine (15 mg/ml) : 1 goutte/h
- Vancomycine (50 mg/ml) : 1 goutte/h
- ou
- Céfazoline (50 mg/ml) : 1 goutte/h
- Tobramycine (20 mg/ml) : 1 goutte/h

- Dose de charge des collyres antibiotiques la première heure (instillations répétées toutes les 5 à 10 min), puis traitement antibiotique horaire y compris la nuit pendant 48 h
 - Grattage cornéen impératif avant traitement
 - Hospitalisation en chambre seule

● Mesures adjuvantes :

- lavages oculaires pluriquotidiens au sérum physiologique, utilisation de compresses stériles ;
- collyre cycloplégique (en l'absence de contre-indication) ;
- collyre(s) hypotonisant(s) si nécessaire ;
- antalgiques oraux ;
- doxycycline orale pour certains auteurs (inhibition des métalloprotéinases cornéennes) ;
- lavage des mains avec une solution antiseptique à base de chlorhexidine ;
- lavage du visage ;
- contacts et déplacements limités ;
- pansement oculaire à éviter à la phase aiguë de l'infection ;
- arrêt du port de lentilles, traitement d'une pathologie cornéenne ou palpébrale sous-jacente.

Tableau 11
Possibilité d'adaptation des antibiotiques en fonction des résultats de l'examen direct (le traitement initial est maintenu à l'identique si l'examen direct est négatif)

| Famille | Collyres commerciaux | Collyres hospitaliers |
|------------------------|--|---------------------------------------|
| Cocci à Gram positif | Rifamycine [®] , Gentalline [®] , Posicycline [®] | Bacitracine, gentamicine, vancomycine |
| Cocci à Gram négatif | Ciloxan [®] , Exocine [®] , Posicycline [®] | Bacitracine, vancomycine |
| Bacille à Gram positif | Rifamycine [®] , Posicycline [®] , Gentalline [®] | Ticarcilline, vancomycine |
| Bacille à Gram négatif | Ciloxan [®] , Tobrex [®] | Ticarcilline |

Tableau 12
Possibilités d'adaptation des antibiotiques en fonction de la bactérie identifiée. Le traitement est à déterminer en fonction de l'évolution clinique, des résultats de l'antibiogramme

| Bactérie identifiée | Collyres commerciaux | Collyres hospitaliers |
|---|---|--|
| Staphylocoque | Gentalline [®] , Exocine [®] , Rifamycine [®] , Fucithalmic [®] | Bacitracine, gentamicine, vancomycine |
| Streptocoque Pneumocoque | Rifamycine [®] , Posicycline [®] | Bacitracine, ticarcilline, vancomycine |
| Enterococcus | Rifamycine [®] | Bacitracine, vancomycine |
| Neisseria | Ciloxan [®] , Posicycline [®] , Rifamycine [®] | Bacitracine |
| Carynebacterium | Posicycline [®] , Rifamycine [®] , Gentalline [®] | Ticarcilline, vancomycine |
| Propionibacterium | Rifamycine [®] , Posicycline [®] | Ticarcilline, vancomycine |
| Clostridium | Exocine [®] , Rifamycine [®] | Ticarcilline |
| Mycobactéries | Exocine [®] , Rifamycine [®] | Amikacine, azithromycine |
| Nocardia | Ciloxan [®] , Tobrex [®] , Gentalline [®] | Amikacine |
| Pseudomonas | Ciloxan [®] , Tobrex [®] | Ticarcilline, colymicine |
| Entérobactéries (Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Proteus) | Ciloxan [®] , Tobrex [®] , Gentalline [®] | Ticarcilline, amikacine |
| Moraxella | Tobrex [®] , Exocine [®] , Posicycline [®] | Ticarcilline |
| Haemophilus | Ciloxan [®] , Rifamycine [®] , Posicycline [®] | — |

Tableau 13

Pourcentages de bactéries sensibles aux principaux antibiotiques.

Résultats portant sur 1 015 antibiogrammes réalisés sur des isolats provenant de kératites bactériennes prises en charge entre 2001 et 2003 (CHNO des Quinze-Vingts)

| % de bactéries sensibles | GEN | AMI | TOB | TET | BAC | PEF | OFL | RIF | FUS | VAN | CHL |
|-----------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|-----|
| <i>S. aureus</i> | 99 | 81 | 84 | 93 | 98 | 80 | 100 | 99 | 87 | 99 | 59 |
| Staphylocoques coagulase négative | 90 | 65 | 69 | 68 | 96 | 84 | 100 | 90 | 66 | 99,5 | 83 |

| % de bactéries sensibles | CIG | TET | BAC | PEF | MOX | RIF | FUS | VAN | CHL |
|--|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Pneumocoque | 100 | 75 | 100 | 0 | 100 | 100 | 0 | 100 | 68 |
| Streptocoques oraux (dont pneumocoque) | 94 | 51 | 98 | 0 | 100 | 96 | 2 | 98 | 92 |

| % de bactéries sensibles | TIC | C3G | GEN | AMI | TOB | COL | OFL | CIP | CHL |
|-----------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| <i>P. aeruginosa</i> | 91 | 100 | 74 | 97 | 98 | 98 | 32 | 96 | 0 |
| <i>Serratia</i> | 92 | 100 | 100 | 88 | 88 | 0 | 92 | 100 | 23 |
| <i>Klebsiella</i> | 0 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 91 |
| Entérobactéries du groupe 3 | 94 | 100 | 100 | 91 | 91 | 18 | 94 | 100 | 24 |

CIG : céphalosporine 1^{re} génération (céfalocone) ; C3G : céphalosporine 3^e génération (ceftazidime) ; GEN : gentamicine ; AMI : amikacine ; TOB : tobramycine ; TET : tétracycline ; BAC : bacitracine ; PEF : péflicine ; OFL : ofloxacin ; CIP : ciprofloxacine ; MOX : moxifloxacine ; RIF : rifamycine ; FUS : acide fusidique ; VAN : vancomycine ; CHL : chloramphénicol ; COL : colistine. Entérobactéries du groupe 3 : *Enterobacter*, *Morganella*, *Proteus indologenes*, *Citrobacter*.

- L'antibiothérapie initiale (nature des produits, fréquence d'installation) est ensuite modifiée en fonction de l'évolution clinique, des résultats de l'examen direct (Tableau 11), de la culture (Tableau 12) et de l'antibiogramme (Tableau 13). Il est souhaitable de conserver au moins deux antibiotiques actifs sur la bactérie identifiée.
- La fréquence d'instillation des antibiotiques est généralement diminuée après 48 h en raison de leur mauvaise tolérance locale et de l'apparition de phénomènes de toxicité.
- La durée du traitement antibiotique est de 2 semaines pour les kératites bactériennes peu sévères, 4 semaines ou plus en présence de critères de gravité.

Traitement chirurgical

- En urgence :
 - une greffe de cornée « à chaud » est parfois nécessaire lorsque l'intégrité du globe est menacée (perforation ou infection évolutive malgré le traitement médical) (Fig. 17) ;
 - cependant le pronostic d'un tel geste est mauvais sur un œil infecté et inflammatoire et l'on tentera dans la mesure du possible de le différer et d'attendre au moins 9 à 12 mois après résolution de l'épisode infectieux ;
 - colle cyanoacrylate en cas de perforation.
- À distance :
 - greffe de membrane amniotique à la phase postinfectieuse (en cours d'évaluation) ;



Fig. 17. Descémétocèle compliquant une kératite à *Pseudomonas*.

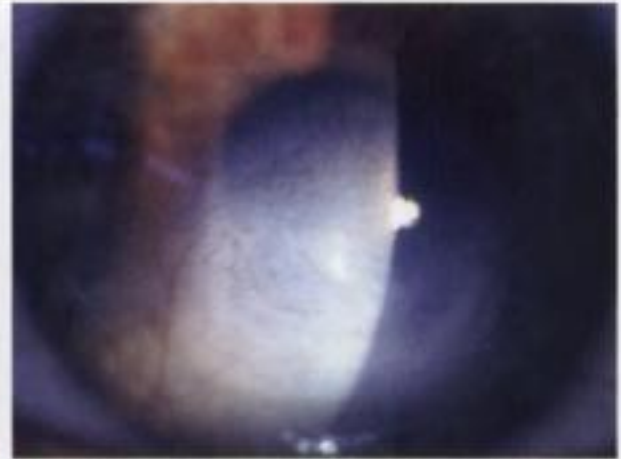


Fig. 18. Opacité cornéenne profonde et diffuse compliquant une kératite à *P. aeruginosa*.

- greffe de cornée (lamellaire, transfixiante), PKT au laser Excimer sont à discuter en cas de perte de transparence cornéenne (Fig. 18), kératotomies arciformes, LASIK en cas d'astigmatisme important ;
- chirurgie palpébrale, lacrymale si nécessaire.

Évolution, pronostic

- Les paramètres cliniques à surveiller de façon quotidienne ou biquotidienne sont :
 - l'acuité visuelle ;
 - l'intensité des signes fonctionnels (douleurs) ;
 - l'infiltrat (taille, profondeur) ;
 - l'état de l'épithélium ;
 - le degré d'inflammation (de surface, intraoculaire).
- L'évolution est variable. Elle dépend de la virulence de la bactérie, de la précocité du traitement mais aussi des moyens de défense du patient.
 - Pour des bactéries à Gram positif peu virulentes comme *S. epidermidis*, une amélioration clinique survient dans les 24–48 h qui suivent le début du traitement. La guérison est généralement obtenue en 5 à 7 j.
 - Une kératite causée par une bactérie à Gram positif virulente de type *S. aureus* ou *Streptococcus* peut ne pas s'améliorer pendant 1 ou 2 j puis guérir rapidement en 7 à 10 j.
 - L'évolution est plus lente et le pronostic visuel plus mauvais pour les bactéries à Gram négatif.
 - Une tendance à l'aggravation est même possible, malgré un traitement antibiotique efficace, dans les infections à *Pseudomonas*, à *Stenotrophomonas* qui guérissent très lentement (parfois plusieurs semaines, plusieurs mois).
- Les corticoïdes sont prescrits secondairement et sous stricte surveillance en raison du risque de réactivation infectieuse. Leur utilisation est néanmoins indispensable afin de limiter la réponse inflammatoire qui engendre la destruction du tissu cornéen. Ils peuvent être utilisés par voie topique, leur fréquence d'instillation étant initialement identique à celle des collyres antibiotiques, ou latérobulbaire. Le traitement est débuté :
 - après 48 h en cas de bactérie à Gram positif identifiée ;

- après 5 à 7 j en cas de bactérie à Gram négatif ;
- pas avant 15 j pour le *Pseudomonas* (risque de réactivation).
- En l'absence d'amélioration, trois possibilités sont à envisager :
 - persistance de l'agent infectieux ou co-infection (autre bactérie, virus, champignon, amibe) non décelée par l'examen microbiologique initial (Fig. 19) : une fenêtre thérapeutique de 24 h est programmée et les prélèvements seront à nouveau effectués avec si besoin ensemencement de milieux spéciaux pour la recherche d'agents pathogènes non bactériens ou de bactéries atypiques (milieu de Sabouraud, bouillon Schaeffer avec extrait globulaire, gélose chocolat Polyvitex® en anaérobiose, milieu pour mycobactéries MGIT®, milieu de transport viral). Une biopsie de cornée peut être envisagée en cas d'atteinte chronique du stroma profond. Le traitement anti-infectieux est ensuite adapté en fonction des résultats des nouveaux prélèvements ;
 - toxicité locale due aux collyres renforcés qui entraînent un retard de cicatrisation cornéenne (Fig. 20). Plusieurs solutions sont envisageables : réduire la posologie des collyres renforcés, les remplacer par des collyres d'officine (après vérification de l'antibiogramme), utiliser des collyres mouillants ;
 - inflammation importante nécessitant l'introduction des collyres corticoïdes ou l'augmentation de leur fréquence d'instillation.
- Les facteurs de mauvais pronostic sont :
 - la gravité initiale de l'infection (taille et profondeur de l'infiltrat), la présence d'une inflammation de chambre antérieure et de néovaisseaux cornéens ;
 - la présence d'antécédents d'immunodépression systémique ou d'une pathologie chronique de la surface oculaire ;
 - le port de lentilles de contact n'est pas considéré dans toutes les séries comme un facteur de mauvais pronostic ;
 - en revanche, le pronostic visuel est généralement plus mauvais pour les infections à bactéries à Gram négatif.

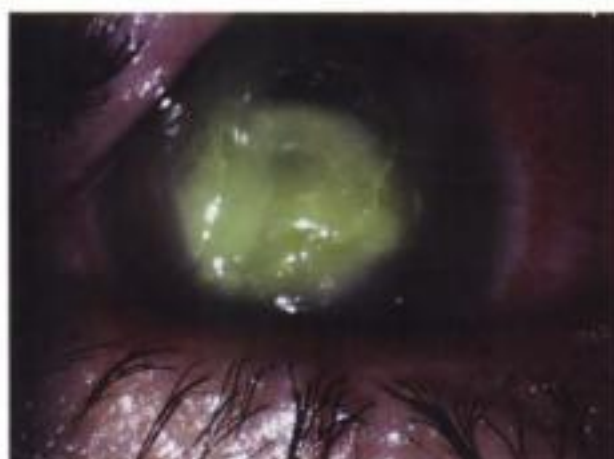


Fig. 19. Kératite bactérienne résistante au traitement antibiotique. De nouveaux prélèvements ont été effectués, révélant la présence de deux bactéries « supplémentaires », non décelées sur le prélèvement initial.

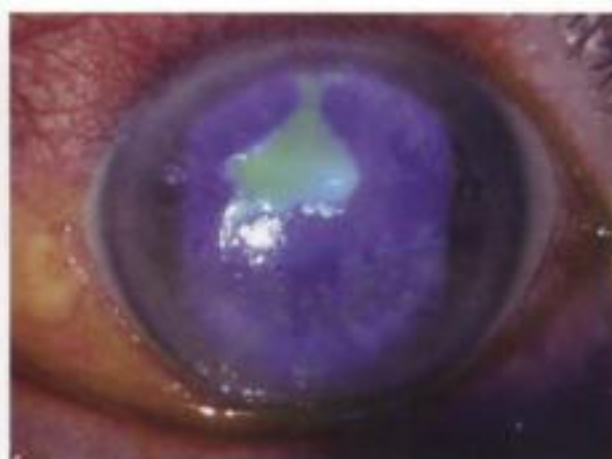


Fig. 20. Retard de cicatrisation épithéliale induit par la toxicité locale des collyres renforcés.

- En pratique, 98 % des kératites bactériennes prises en charge en milieu hospitalier (considérées comme les cas les plus graves) évoluent vers la guérison sous traitement médical.
 - 60 % des patients recouvrent une acuité visuelle supérieure à l'acuité visuelle initiale, 35 % perdent entre 1 et 3 lignes de meilleure acuité visuelle corrigée, et 5 % perdent plus de 4 lignes.
- Dans les cas défavorables :
 - il existe parfois des évolutions suraiguës avec perforation d'emblée : infections à *S. aureus* (notamment en cas de polyarthrite rhumatoïde ou de sécheresse sévère), infections à *P. aeruginosa* chez le porteur de lentilles, certaines infections à *Neisseria* ;
 - un traitement chirurgical urgent s'impose afin de conserver l'intégrité du globe.

Pour en savoir plus

- Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis : predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol* 2003 ; 87 : 834-8.
- Liesegang TJ. Contact lens-related microbial keratitis. Part I : Epidemiology. *Cornea* 1997 ; 16 : 125-31.
- O'Brien TP, Maguire MG, Fink NE, Alfonso E, McDonnell P. Efficacy of ofloxacin vs cefazolin and tobramycin in the therapy for bacterial keratitis. Report from the Bacterial Keratitis Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1995 ; 113 : 1257-65.
- McLeod SD, Kolahdouz-Isfahani A, Rostamian K, Flowers CW, Lee PP, Mc Donnell PJ. The role of smears, cultures, and antibiotic sensitivity testing in the management of suspected infectious keratitis. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 23-8.
- Wilhelmus KR, Hyndiuk RA, Caldwell DR, Abshire RL, Folkens AT, Godio LB. 0,3 % ciprofloxacin ophthalmic ointment in the treatment of bacterial keratitis. The Ciprofloxacin Ointment/Bacterial Keratitis Study Group. *Arch Ophthalmol* 1993 ; 111 : 1210-8.

5 – Kératites fongiques

Tristan Bourcier
Christine Chaumeil

Les kératites fongiques (kératomycozes) représentent en Europe une cause rare d'infection cornéenne (moins de 1 % des cas). Cependant, leur incidence ne cesse de croître, en rapport avec l'usage intensif des corticoïdes et des immunosuppresseurs. Les champignons responsables sont souvent opportunistes et envahissent des cornées pathologiques mais des kératomycozes peuvent également survenir sur cornées normales après traumatisme, le plus souvent par un végétal. Le très mauvais pronostic de ces infections est dû à la virulence des champignons qui infectent souvent des cornées déjà pathologiques. Néanmoins, les nouveaux traitements antifongiques apparus ces dernières années ont contribué à améliorer sensiblement la prise en charge et le pronostic des kératomycozes.

Organismes

- Les champignons peuvent être classés en champignons filamenteux et en levures (Tableau I). Les filamenteux sont des organismes multicellulaires tandis que les levures sont unicellulaires. Un groupe dimorphique comportant à la fois une phase filamenteuse et une phase de levure est responsable de mycoses profondes mais rarement de kératites.
- Plus de 70 espèces de champignons filamenteux et de levures ont été identifiées dans le cadre de kératites fongiques.
- Les filamenteux impliqués sont ubiquitaires, présents sur les plantes, dans la terre. Des spores sont présentes dans l'air.
- Les levures sont elles aussi largement répandues dans l'environnement, notamment au niveau des végétaux. *Candida albicans* est un saprophyte du tube digestif.
- Certains champignons peuvent être isolés dans la flore normale des paupières et de la conjonctive, tout particulièrement chez des personnes travaillant en extérieur dans des conditions de chaleur et d'humidité importantes.
- Les infections dues à des champignons filamenteux surviennent essentiellement sous des climats tropicaux : sud des États-Unis, Amérique centrale, Afrique, Moyen-Orient, Inde (où les kératomycozes représentent 40 % des kératites infectieuses), Asie du Sud-Est. Les filamenteux pigmentés (*Dematiaceae*) sont plus rares que les non pigmentés (*Monilia-ceae*).

Tableau 1

Trois groupes de champignons peuvent être à l'origine de kératomycoses. Les champignons les plus fréquemment isolés et rapportés dans la littérature sont indiqués en gras

| Filamenteux | | Levures | Dimorphiques |
|---|---|---------------------------------------|--|
| Non pigmentés | Pigmentés | | |
| <i>Fusarium</i> <i>Aspergillus</i> <i>Acremonium</i> <i>Paecilomyces</i> <i>Penicillium</i> <i>Pseudallescheria</i> <i>Scedosporium</i> <i>Beauveria</i> | <i>Curvularia</i> <i>Alternaria</i> <i>Phialophora</i> <i>Bipolaris</i> <i>Exserohilum</i> <i>Cladosporium</i> <i>Lasiodiplodia</i> | <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> | <i>Blastomyces</i> <i>Coccidioides</i> <i>Histoplasma</i> <i>Sporothrix</i> |

- Les kératomycoses à levures sont, dans la très grande majorité des cas, dues à des *Candida*. L'immunodépression locale ou générale constitue le principal facteur de risque. Il n'existe que peu d'influence des facteurs environnementaux. *C. albicans* est le plus fréquemment en cause mais d'autres espèces (*parapsilosis*, *guilliermondi*, *tropicalis*, *krusei*) ont été identifiées au niveau de la cornée. Les levures représentent environ 60 % des kératomycoses observées dans les pays à climat tempéré (Europe, nord des États-Unis).

Pathogénie, facteurs de risque

- Bien que l'œil soit continuellement exposé à ces micro-organismes, la surface oculaire constitue normalement une protection efficace.
- La survenue d'une infection mycotique implique l'altération d'un ou de plusieurs systèmes de défense anti-infectieux de la cornée (barrière épithéliale, film lacrymal, clignement palpébral).
 - La réaction inflammatoire créée par l'infection dépend de la réplication des champignons, des mycotoxines, enzymes protéolytiques sécrétées, et des antigènes fongiques. La réponse de l'hôte s'accompagne généralement du relargage de substances lysosomiales par les polynucléaires neutrophiles, ce qui contribue à la destruction plus ou moins rapide du stroma cornéen. Les champignons peuvent pénétrer les lamelles stromales, attaquer la Descemet, diffuser en chambre antérieure et provoquer une endophtalmie.
- Les corticoïdes et autres agents immunosuppresseurs facilitent le développement de l'infection.
- Les kératomycoses à champignon filamenteux surviennent fréquemment après un traumatisme cornéen végétal (ou tellurique) concernant une cornée saine.
 - Il peut s'agir d'une plante d'intérieur ou d'extérieur ou d'autres types de végétaux (branches d'arbre, légumes, fruits).
 - Certaines professions comportant des activités extérieures (fermier, agriculteur, pépiniériste) sont plus donc plus particulièrement concernées, ce qui explique la prépondérance masculine des infections à champignons filamenteux.

- Il existe également des variations saisonnières, les cas étant plus fréquents au printemps et à l'automne, au moment des récoltes.
- Les *Candida* et autres levures sont des champignons opportunistes qui infectent des surfaces oculaires déjà compromises :
 - kératoconjonctivite atopique, herpès stromal (souvent traités par corticoïdes), sécheresse oculaire sévère, pemphigoïde, kératite neurotrophique, kératite d'exposition.
- Des kératites fongiques peuvent occasionnellement se déclarer :
 - chez des porteurs de lentilles de contact, notamment avec des lentilles cosmétiques ou d'aphakes, pour les filamenteux, lentilles pansement pour les levures. Aucun moyen de nettoyage des lentilles ne protège totalement de la contamination fongique des lentilles et du boîtier. Environ 14 % des boîtiers et des lentilles seraient contaminés par des champignons ;
 - après chirurgie cornéenne : LASIK, kératotomie radiaire ou autre procédure de chirurgie réfractive, greffe de cornée (sous corticoïdes au long cours) ou chirurgie de la cataracte.
- Certaines causes d'immunodépression systémique peuvent être associées aux kératomycoses.
 - Infections par le VIH, hémopathies, cancers, endocrinopathies, lupus, déficits en IgA.
- Dans tous les cas, l'utilisation de corticoïdes est un facteur d'aggravation de l'infection.

Diagnostic clinique

Diagnostic positif

- L'interrogatoire précise :
 - Le mode d'apparition de la kératite.
 - Le début est généralement insidieux lorsqu'il s'agit de cornées pathologiques.
 - Les premiers signes se manifestent 24 à 36 h après le traumatisme mais peuvent parfois apparaître quelques semaines plus tard.
 - Tout dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum, et des résistances de l'hôte.
 - L'existence de facteurs de risque.
 - Traumatisme végétal.
 - Pathologie ou chirurgie cornéenne.
 - Lentilles de contact.
 - Certains antibiotiques ont une efficacité sur l'infection débutante, les antiviraux aucune, tandis que les corticoïdes l'aggravent constamment.
 - Les signes fonctionnels désignent une atteinte cornéenne (douleur, larmoiement, photophobie, blépharospasme) mais sont aspécifiques.
 - La baisse d'acuité visuelle est variable.

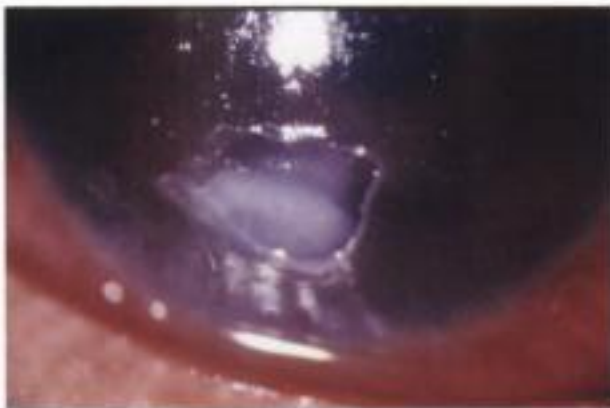


Fig. 1. Kératite à *Aspergillus* chez un patient atteint de leucémie aiguë.

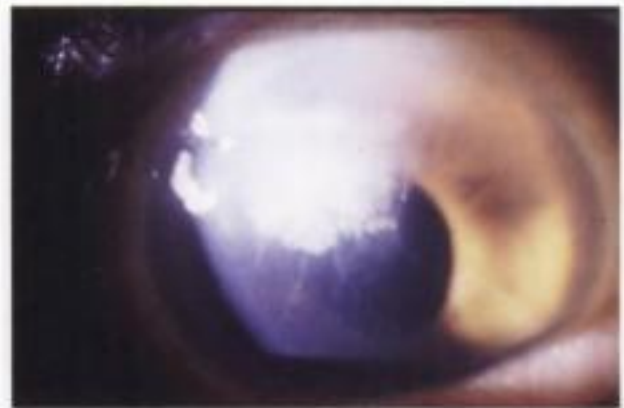


Fig. 2. Kératopathie microcristalline à *Candida parapsilosis* après chirurgie de la cataracte.

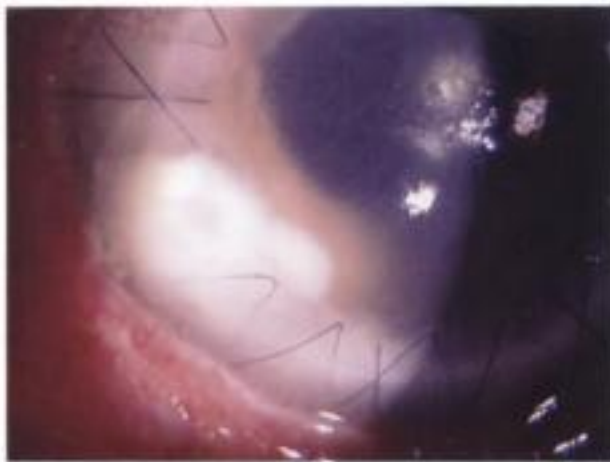


Fig. 3. Abscès à *C. albicans* sur greffon cornéen.

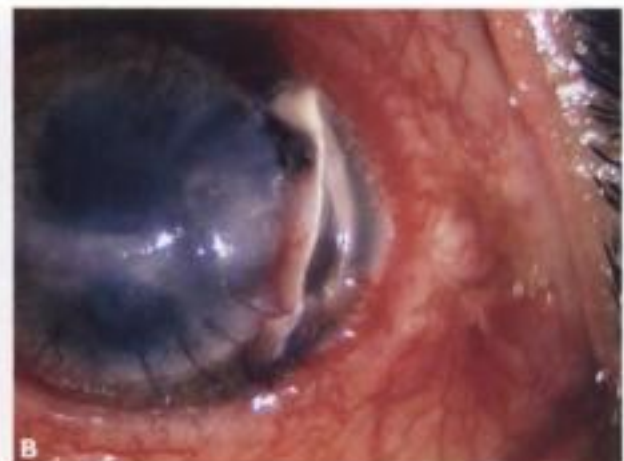
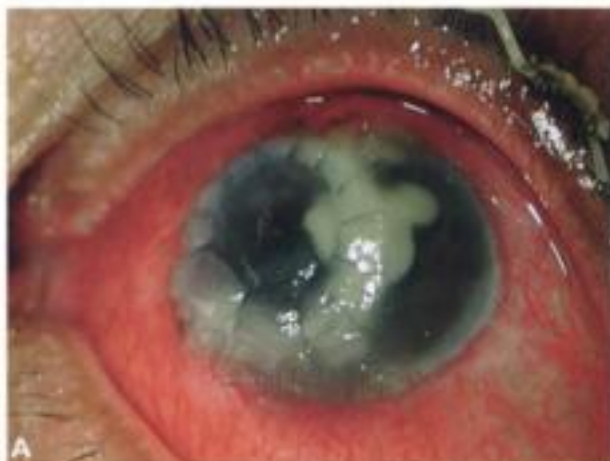


Fig. 4. Abscès à *Phoma* survenu après traumatisme digital : récurrence immédiate sur une première greffe « à chaud » de 7 mm de diamètre (A), récurrence à 1 mois postopératoire sur une deuxième greffe de 9 mm de diamètre (B).

- Les signes biomicroscopiques comportent (Fig. 1 à 8) :
 - Des signes d'inflammation non spécifiques :
 - hyperhémie conjonctivale avec injection ciliaire. Des sécrétions sont généralement absentes ou peu abondantes.



Fig. 5. Abscès à *Penicillium* compliquant une kératite neurotrophique.

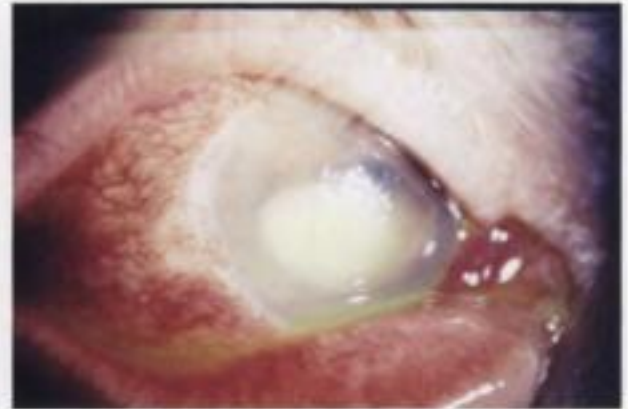


Fig. 6. Volumineux abcès central à *C. parapsilosis* après projection oculaire accidentelle de corticoïdes lors d'inhalations nasales.

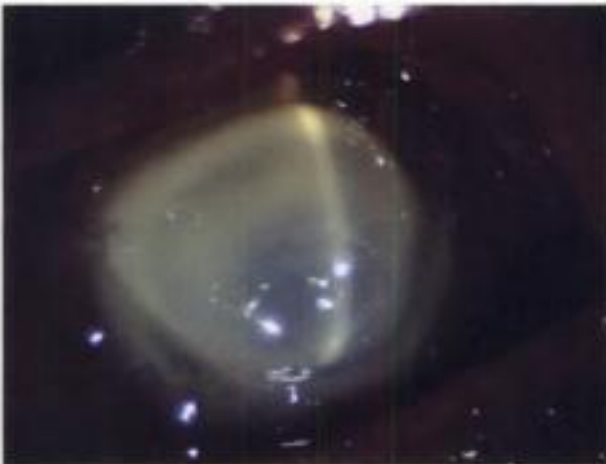


Fig. 7. Abscès à *Fusarium* compliqué d'endophtalmie chez un patient VIH positif.



Fig. 8. Ectasie cornéenne secondaire à une infection mycotique chez un patient diabétique.

- Au niveau de l'épithélium cornéen :
 - la surface épithéliale est typiquement « grise », « sale », d'aspect « sec » et comporte quelques infiltrats ;
 - elle peut également être intacte, surélevée ou occasionnellement ulcérée avec des bords soulevés en regard de l'infiltrat inflammatoire stromal. Ces ulcérations, initialement récurrentes, deviennent permanentes au stade tardif de l'infection.
- Au niveau du stroma :
 - il existe un infiltrat à bords irréguliers comportant peu ou pas d'inflammation stromale, ce qui permet parfois de visualiser au fort grossissement les bords des champignons filamenteux et explique l'aspect « duveteux » des bords de l'infiltrat ;
 - des microabcès ou lésions satellites peuvent être disséminés dans toute la cornée ;
 - dépôts de pigment sur le fond d'un ulcère (filaments pigmentés) ;

- infiltrats granulaires fins et dispersés dans le stroma antérieur ;
- épaissement cornéen diffus ;
- kératopathie microcristalline (rare, *Candida*) ;
- un anneau immunitaire de Wessely peut être observé autour de l'infiltrat central.
- au niveau de l'endothélium cornéen et en chambre antérieure :
 - effet Tyndall, hypopion, fibrine, plaque endothéliale, plis de Descemet sont généralement en rapport avec la taille et la densité de la lésion.
- L'évolution des kératomycoses est en théorie plus lente que celle des kératites bactériennes.
 - Toutefois, les infections à filamenteux (*Aspergillus*, *Fusarium*) peuvent évoluer de façon très rapide vers la perforation cornéenne et l'endophtalmie notamment lorsque des corticoïdes ont été prescrits.
 - À l'inverse, les levures causent souvent de petites ulcérations ovales blanc jaune plutôt superficielles, entourées d'œdème stromal, et qui ressemblent à un abcès à bactérie à Gram positif. Cependant, des infections suppuratives très graves peuvent également se développer lors d'infections à levures.
- Les complications évolutives sont nombreuses et sont parfois présentes d'emblée :
 - fonte stromale ;
 - descémétocèle ;
 - ectasie cornéenne ;
 - perforation ;
 - sclérite ;
 - endophtalmie ;
 - fonte purulente du globe ;
 - cellulite orbitaire.

Diagnostic différentiel

- Kératite infectieuse non fongique (bactérienne, amibienne, virale).
- Cornée pathologique non infectée.
- Pigmentations cornéennes (post-traumatiques, médicamenteuses, métaboliques).

Microscopie confocale

- L'utilisation de la microscopie confocale permet de détecter précocement les kératomycoses, de différencier les champignons des autres micro-organismes, et de distinguer les filaments (structures linéaires avec embranchements) des levures (points ronds hyper-réfectifs).

Diagnostic microbiologique

- Il repose sur un grattage cornéen profond.
 - Indispensable avant tout traitement.
 - Réalisé avant installation d'anesthésique local.
 - Le matériel prélevé est fixé sur lame puis coloré au PAS (*periodic acid schiff*) ou au Gomori pour examen direct (Fig. 9).

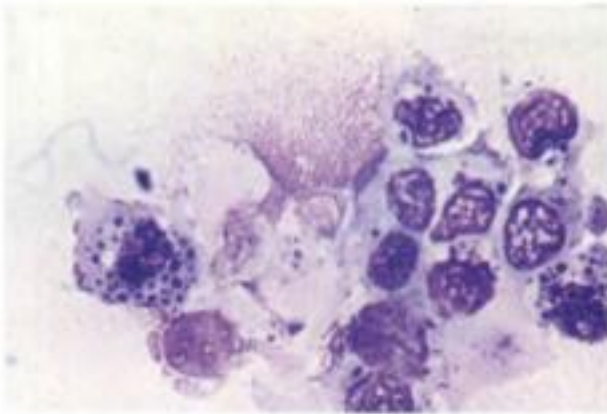


Fig. 9. Grattage cornéen, examen direct, coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG) : nombreux éléments mycotiques parmi les cellules épithéliales. La culture de ce prélèvement a permis l'identification de *C. parapsilosis*.



Fig. 10. Culture fongique sur milieu de Sabouraud.



Fig. 11. Examen anatomopathologique d'un bouton cornéen après coloration de Grocott : présence de très nombreux éléments mycotiques au sein du stroma. Grossissement $\times 100$ (Dr M. Baudrimont).

- Un milieu de Sabouraud avec antibiotique et sans inhibiteur est ensemencé pour la culture.
- Celle-ci est généralement « positive » après 3 à 4 j, mais certains champignons peuvent nécessiter plusieurs semaines de culture (Fig. 10).
- L'analyse morphologique, les tests biochimiques, et parfois la *polymerase chain reaction* (PCR) permettent l'identification du champignon.
- Les antifongogrammes sont difficiles à standardiser. L'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues est difficile car il existe des différences entre ces tests *in vitro* et l'efficacité *in vivo* des molécules antifongiques.
- Un examen bactériologique doit être systématiquement pratiqué car il existe 30 % de co-infections bactériennes. Recherche d'amibes et herpès sont demandées en fonction du contexte.
- Le diagnostic microbiologique peut également être réalisé :
 - sur biopsie de cornée, lorsque le grattage cornéen n'est pas contributif et l'évolution clinique défavorable ;
 - sur bouton cornéen, en cas de greffe à chaud (Fig. 11).
- La ponction de chambre antérieure (PCA) est contre-indiquée, sauf en cas d'endophtalmie compliquant l'atteinte cornéenne.

Traitement

Traitement médical

- Le Tableau 2 récapitule les principaux agents antifongiques actuellement disponibles.
- L'expérience la plus importante en ophtalmologie concerne les polyènes plus que les azolés, dont l'efficacité a été démontrée *in vitro* et sur de petites séries cliniques.
 - L'association de polyènes et d'azolés semble synergique *in vitro*.
 - Les polyènes et azolés attaquent la paroi des champignons tandis que les pyrimidines interfèrent avec la synthèse protéique.
- L'amphotéricine B (Fungizone®) a *in vitro* une activité antifongique large contre les levures (*Candida*, *Cryptococcus*), variable sur les filaments : *Aspergillus* régulièrement sensible, *Fusarium* de sensibilité inconstante.
 - L'usage de l'amphotéricine B par voie intraveineuse est à éviter en raison d'une importante toxicité systémique (rénale) et d'une faible pénétration intraoculaire.
 - L'Ambisome® (amphotéricine B liposomale) ou l'Abelcet® (amphotéricine B en complexe lipidique) sont mieux tolérées mais très onéreuses.
 - Sous forme de collyre, l'amphotéricine B est peu soluble, instable, ce qui lui confère une faible capacité de pénétration cornéenne et provoque de nombreux effets indésirables (kératite ponctuée superficielle [KPS], retards de cicatrisation, coloration jaune vert de la cornée et de la conjonctive).
 - L'amphotéricine B à 0,15 ou 0,25 % (1,5 à 2,5 mg/ml) représente le meilleur compromis efficacité–toxicité.
 - Ce collyre renforcé est exclusivement fabriqué par les pharmacies hospitalières.
 - Il se conserve 15 j au réfrigérateur dans un flacon opaque.
- La natamycine est active *in vitro* vis-à-vis des champignons filamenteux et notamment du *Fusarium*, ainsi que sur certaines levures.
 - La natamycine est disponible aux États-Unis sous forme de suspension à 5 % (Pimaricin®).
 - Ce collyre est stable et relativement peu toxique pour la cornée et la surface oculaire.
 - Hyperhémie conjonctivale, follicules, ulcérations épithéliales, accumulation dans le cul-de-sac inférieur sont ses principaux effets indésirables.

Tableau 2
Classification des antifongiques

| Famille | Nom (DCI) | |
|----------------|-------------------------------|---|
| Polyènes | Amphotéricine B Natamycine | |
| Azolés | Imidazolés | Miconazole Kétoconazole |
| | Triazolés | Fluconazole Itraconazole Voriconazole |
| Pyrimidines | Flucytosine | |
| Echinocandines | Caspofongine | |

DCI : dénomination commune internationale.

- Le groupe des azolés comporte les imidazolés qui sont peu solubles, peu efficaces et relativement toxiques. Ils sont actuellement « remplacés » par les triazolés.
 - Ces derniers ont une bonne biodisponibilité, peu d'effets indésirables, et diffusent bien dans la cornée après administration orale.
 - Ils sont efficaces sur les champignons filamenteux (itraconazole : Sporanox[®], voriconazole : Vfend[®]) et les levures (fluconazole : Triflucan[®]).
 - Le fluconazole est également disponible en collyre préparé par les pharmacies hospitalières (2 mg/ml, conservation pendant 1 mois).
 - Le voriconazole (Vfend[®]) a un spectre étendu à *Aspergillus*, à tous les *Candida* (y compris *krusei* résistant au fluconazole), à *Scedosporium* et *Fusarium*. Il peut être administré par voie orale (biodisponibilité excellente), intraveineuse ou sous forme de collyre.
- La caspofungine (Caspofungin[®]) est active sur *Aspergillus* et sur les *Candida*.
 - Elle peut être utilisée par voie veineuse ou sous forme de collyre fabriqué par une pharmacie hospitalière.
- La flucytosine (Ancotil[®]) est active sur *Candida*, *Cryptococcus*, *Torulopsis* et certaines souches d'*Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium*.
 - L'incidence des résistances est toutefois élevée de sorte qu'une association avec l'amphotéricine B est nécessaire lors d'un traitement prolongé.
 - Un collyre à 1 % est disponible.
- En pratique, le traitement médical est déterminé en fonction de l'identification du champignon pathogène et de l'aspect clinique initial (Tableau 3).
- Les corticoïdes sont contre-indiqués à la phase précoce de l'infection.
- Traitements adjuvants :
 - lavages oculaires pluriquotidiens au sérum physiologique, utilisation de compresses stériles, collyre cycloplégique (en l'absence de contre-indication), collyre(s) hypotonisant(s) si nécessaire, antalgiques oraux ;
 - antibiotiques en cas de co-infection bactérienne ;
 - lavage des mains, du visage, contacts et déplacements limités ;
 - pansement oculaire à éviter à la phase aiguë de l'infection ;
 - traitement d'une pathologie cornéenne ou palpébrale sous-jacente.
- L'hospitalisation est nécessaire dans la plupart des cas.
- La posologie et le choix des antifongiques sont ensuite adaptés en fonction de l'évolution des paramètres infectieux, inflammatoire et de la toxicité liée aux collyres renforcés.
 - Une posologie de 8 à 10 gouttes par jour est conseillée pendant au moins 6 semaines.
 - La durée minimale de traitement recommandée est comprise entre 6 semaines et 3 mois.

Traitement chirurgical

- Le débridement régulier de l'ulcère, quotidien au début puis deux fois par semaine, permet de diminuer la charge infectieuse, d'éliminer le matériel nécrotique et d'augmenter l'efficacité des antifongiques.

Tableau 3
Protocole antifongique utilisé pour le traitement des kératomycoses

| | |
|--|---|
| Kératomycose débutante | <ul style="list-style-type: none"> • Levure identifiée <ul style="list-style-type: none"> ◦ Amphotéricine B (2,5 mg/ml, pharmacie hospitalière) ◦ ou flucytosine (1 %, pharmacie hospitalière) • Filamenteux identifié <ul style="list-style-type: none"> ◦ Natamycine® 5 % (ATU) ◦ Amphotéricine B (2,5 mg/ml, pharmacie hospitalière) • Forte suspicion de mycose sans résultat/en attente des résultats microbiologiques <ul style="list-style-type: none"> ◦ Amphotéricine B (2,5 mg/ml, pharmacie hospitalière) • Dans tous les cas <ul style="list-style-type: none"> ▶ Le traitement est administré à raison d'une goutte toutes les 5 min la première heure, puis 1 goutte/h y compris la nuit pendant 48 h |
| En cas d'atteinte cornéenne profonde | <ul style="list-style-type: none"> • Filamenteux identifié <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vfend® (voriconazole) per os : 400 mg × 2 le premier jour, puis 200 mg × 2/j ; demi-dose si poids < 40 kg ◦ ou Sporanox® (itraconazole) per os : 600 mg/j • Levure identifiée <ul style="list-style-type: none"> ◦ Triflucan® (fluconazole) per os : 800 mg le premier jour (dose de charge), puis 400 mg/j ◦ sauf <i>C. krusei</i> : Vfend® • Mycose non identifiée <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vfend® (voriconazole) per os : 400 mg × 2 le premier jour, puis 200 mg × 2/j ; demi-dose si poids < 40 kg ◦ ou Sporanox® per os : 600 mg/j • Dans tous les cas <ul style="list-style-type: none"> ▶ Sporanox®, Triflucan®, Vfend® : bilan hépatique avant et pendant le traitement ▶ Importance du contrôle des taux sériques de Sporanox® à mesurer 2 h après la prise si estomac vide, 5 h après la prise en cas d'estomac plein ▶ La prise de Sporanox® pendant les repas ou juste après, et avec une boisson de type soda au cola, améliorerait l'absorption digestive du médicament |
| En cas d'endophtalmie ou d'évolution défavorable | <ul style="list-style-type: none"> • Discuter au cas par cas : <ul style="list-style-type: none"> ◦ Caspofungin MSD® (caspofungine) IV : 70 mg/j le premier jour, puis 50 mg/j ◦ Injection intravitréenne ou intracaméculaire d'amphotéricine B (5 µg/0,1 ml) ◦ Injection sous-conjonctivale de miconazole (5 mg) ou fluconazole (1 mg) ◦ Collyres au voriconazole, à la caspofungine |

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

- Un traitement véritablement chirurgical peut être envisagé :
 - en urgence :
 - ▶ greffe de cornée « à chaud » en cas de progression de l'infection (greffe thérapeutique), de perforation imminente ou avérée (greffe architectonique) ;
 - ▶ colle cyanoacrylate en cas de perforation de petite taille ;
 - ▶ kératectomie lamellaire afin de diminuer la charge infectieuse ;
 - ▶ recouvrement conjonctival en cas d'atteinte extensive ;
 - ▶ énucléation en cas d'endophtalmie résistante au traitement médical.
 - à distance de l'infection :
 - ▶ greffe de cornée à titre optique.

Évolution, pronostic

- Les paramètres cliniques à surveiller de façon quotidienne ou biquotidienne sont :
 - l'acuité visuelle ;
 - les signes fonctionnels ;
 - l'infiltrat principal (taille, profondeur) ;
 - les lésions satellites ;
 - l'état de cicatrisation épithéliale ;
 - l'état de la conjonctive fortement irritée par les collyres n'est pas un bon marqueur d'évolution ;
 - de même, l'inflammation intraoculaire peut être fluctuante même en cas d'amélioration (libération d'antigènes fongiques sous l'influence du traitement).
- L'évolution est toujours très lente sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Des photographies répétées de la cornée sont utiles pour déterminer l'existence ou non d'une amélioration.
- Les levures sont difficiles à traiter en raison de l'atteinte cornéenne sous-jacente et les filamenteux du fait de leur virulence naturelle.
- Le pronostic des kératomycoses est habituellement mauvais.
 - L'évolution est favorable grâce au traitement médical dans 50–70 % des cas.
 - Certaines infections peuvent entraîner la perte du globe (10–25 %).
 - Lorsque ce n'est pas le cas, une greffe de cornée est nécessaire dans environ un tiers des cas.

Pour en savoir plus

- Gopinathan U, Garg P, Fernandes M, Scharma S, Athmanathan S, Rao GN. The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis ; a 10-year review at a referral eye care center in south India. *Cornea* 2002 ; 21 : 555-9.
- Kaufman HE, Barron BA, McDonald BA, Kaufman SC. Fungal keratitis. Companion handbook to the cornea (2^e éd.). Boston : Butterworth Heinemann ; 2000. p. 147-75.
- O'Day DM, Head WS. Advances in the management of keratomycosis and Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 2000 ; 19 : 681-7.
- Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V, Touzeau O, Scat Y, et al. Les kératomycoses au centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts : étude rétrospective, à propos de 19 cas. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 890-6.
- Rosa RH Jr, Miller D, Alfonso EC. The changing spectrum of fungal keratitis in south Florida. *Ophthalmology* 1994 ; 101 : 1005-13.

6 – Kératites amibiennes

Tristan Bourcier
Christine Chaumeil

Les kératites amibiennes (KA) constituent une cause rare de kératite infectieuse même si leur incidence est croissante depuis les années 1980–1990, allant de pair avec l'utilisation massive des lentilles de contact. La KA a généralement une évolution longue et douloureuse et peut entraîner malgré un traitement approprié de très lourdes séquelles visuelles. De nouvelles avancées ont été réalisées ces dernières années. Ces progrès concernent l'utilisation de nouveaux agents anti-amibiens, et l'arrivée de techniques de diagnostic plus rapides, moins invasives : la microscopie confocale (MC) et la polymérase chain reaction (PCR) qui permettent désormais d'établir un diagnostic beaucoup plus précoce.

Organismes, pathogénie

- Les amibes libres sont des protozoaires pouvant accomplir la totalité de leur cycle dans la nature et qui ne requièrent pas d'hôte.
- Il existe plusieurs genres : les *Acanthamoeba* sont essentiellement responsables de kératites, tandis que *Naegleria*, *Hartmannella*, *Vahlkampffia* et *Balamuthia* sont à l'origine de dermatites chez les immunodéprimés, d'encéphalites ou de pneumonies consécutives à des baignades en eau contaminée, et n'ont été que très rarement isolées au niveau de la cornée.
- Les amibes libres sont ubiquitaires, omniprésentes dans l'environnement, au niveau de :
 - l'air ;
 - la terre ;
 - l'eau quelle que soit son origine :
 - ▶ robinet ;
 - ▶ piscine, sauna ;
 - ▶ réservoir, citerne ;
 - ▶ systèmes de climatisation et d'humidification ;
 - ▶ surfaces naturelles (mer, étangs, mares, lacs, rivières, nappes phréatiques, canaux d'irrigation) ;
 - ▶ eau minérale.
- De par leur très large distribution dans l'environnement, l'exposition humaine aux amibes est fréquente et inévitable.
 - Plus de 80 % de la population générale possède des anticorps anti-acanthamibes.

- Chaque individu inhale en moyenne deux kystes d'amibes par jour.
- Les amibes peuvent également être isolées au niveau des muqueuses nasales, orales et pharyngées d'individus asymptomatiques (portage sain pour 0,5 à 6 % de la population générale).
- Les amibes libres vivent en relation avec les bactéries commensales de la surface oculaire dont elles se nourrissent. On peut les retrouver dans la flore conjonctivale des porteurs de lentilles de contact et, en quantité moindre, chez des sujets non porteurs de lentilles.
- Les KA sont généralement d'origine exogène, contractées par contact direct de l'organisme avec une cornée lésée.
 - La pathogénie des infections amibiennes fait intervenir de multiples protéases qui favorisent la cytolyse des cellules épithéliales cornéennes, l'invasion et la dissolution de la matrice extracellulaire du stroma cornéen. Il existe des variations de virulence selon les souches d'acanthamibes, certaines d'entre elles adhèrent plus facilement à la surface des cellules épithéliales, tandis que d'autres ont une activité protéasique et peroxydasique plus importante.
 - D'autres facteurs entrent en jeu : susceptibilité individuelle de l'hôte, déficit de l'immunité humorale (IgA lacrymales spécifiques, IgG sériques), altérations de l'immunité cellulaire.
- Les *Acanthamoeba* existent sous deux formes : kyste et trophozoïte (Fig. 1).
 - Le trophozoïte constitue la forme « répliquative », mobile, responsable de l'invasion des tissus.
 - Le kyste est la forme de résistance. Il permet à l'amibe de survivre dans des conditions environnementales défavorables, grâce à son extrême résistance aux températures (de -56° jusqu'à $+196^{\circ}\text{C}$), à la dessiccation, aux agressions chimiques et médicamenteuses, ainsi qu'aux changements de pH.
 - Le passage d'une forme à l'autre est fonction des conditions environnementales (température, humidité, nourriture). Ainsi, lorsque le trophozoïte rencontre des conditions défavorables, il se transforme en kyste et peut survivre jusqu'à 1 an dans l'environnement. Le kyste peut par la suite se transformer de nouveau en trophozoïte lorsque les conditions redeviennent favorables.

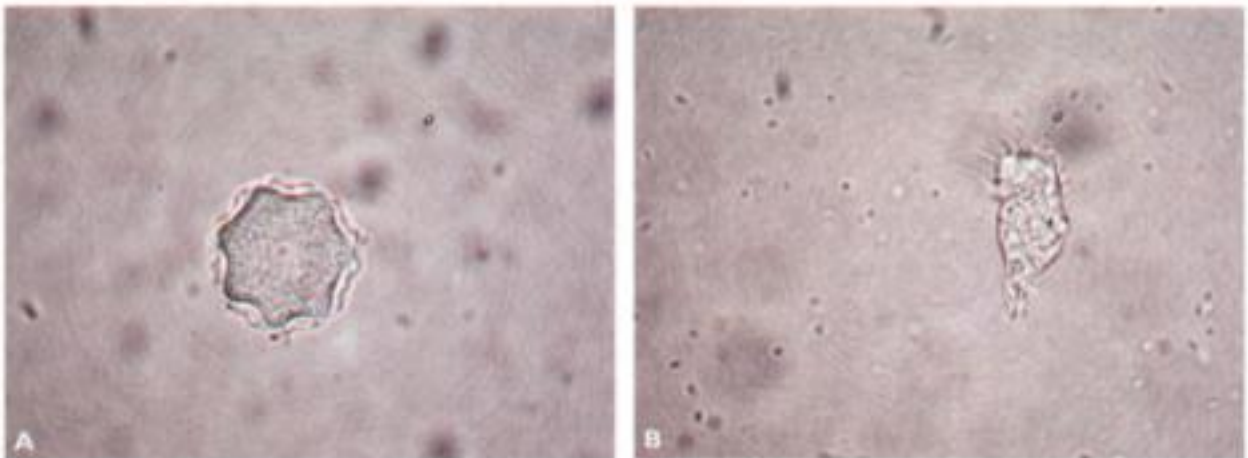


Fig. 1. Kyste (A), trophozoïte (B) d'*Acanthamoeba* observés au microscope (milieu liquide, grossissement $\times 1\ 000$).

Tableau I

Taxonomie des amibes. Les *Acanthamoeba* responsables de kératites sont indiquées en gras

| Groupe I | Groupe II | Groupe III |
|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| <i>Astronyxis</i> | <i>Castellanii</i> | <i>Palastinensis</i> |
| <i>Comandoni</i> | <i>Hatchetti</i> | <i>Culbertsonii</i> |
| <i>Echinulata</i> | <i>Mauritaniensis</i> | <i>Lenticulata</i> |
| | <i>Polyphaga</i> | <i>Pustulosa</i> |
| | <i>Lugdunensis</i> | <i>Royreba</i> |
| | <i>Rhysodes</i> | |
| | <i>Quina</i> | |
| | <i>Divionensis</i> | |
| | <i>Paradivionensis</i> | |
| | <i>Griffini</i> | |
| | <i>Triangularis</i> | |

- La taxonomie des *Acanthamoeba* est classiquement basée sur la morphologie des kystes.
 - Cette classification identifie plusieurs espèces (Tableau I). La plupart des pathogènes humains appartiennent aux groupes II et III.
- Les techniques modernes de biologie moléculaire permettent désormais d'identifier les différentes espèces d'*Acanthamoeba* en fonction de leur ADN ribosomal 18S et une nouvelle classification devrait prochainement voir le jour. Les souches les plus souvent retrouvées en pathologie sont les génotypes T3, T4, T11.

Épidémiologie, facteurs de risque

- Le premier cas de KA a été décrit en 1973 aux États-Unis. Quelques rares cas ont été décrits par la suite jusqu'au milieu des années quatre-vingt aux États-Unis, jusqu'au début des années quatre-vingt-dix en Angleterre. La plupart de ces cas n'étaient pas liés au port des lentilles de contact mais à des traumatismes cornéens.
- Depuis 1985, l'incidence de la KA est croissante et s'explique par :
 - l'utilisation massive des lentilles de contact souvent délivrées sans contrôle ophtalmologique chez des patients mal informés des règles d'hygiène et des techniques d'entretien ;
 - l'amélioration des techniques de diagnostic microbiologique ainsi qu'une sensibilisation accrue des ophtalmologistes à cette pathologie.
- Il existe toutefois des disparités géographiques puisque l'incidence de la KA est estimée à :
 - 1,36 cas par million d'habitants par an aux États-Unis ;
 - 3,06 cas par million d'habitants par an aux Pays-Bas ;
 - 17 à 21 cas par million d'habitants par an au Royaume-Uni ;
 - en France, il s'agit d'une pathologie rare : quelques dizaines de cas par an ;
 - ces différences s'expliquent en partie par la présence beaucoup plus fréquente d'amibes dans les installations d'eau (notamment dans l'eau froide et calcaire) en Angleterre par rapport aux autres pays précédemment cités ;

- des phénomènes régionaux tels que des pluies abondantes, des inondations ont également été à l'origine d'une recrudescence locale des cas aux États-Unis.
- Il existe deux facteurs de risque de KA : le principal est actuellement le port de lentilles de contact, retrouvé dans 90 % des cas.
 - Les sujets atteints sont donc le plus souvent des adultes jeunes immunocompétents.
 - La distribution homme/femme est identique.
 - Il peut s'agir de lentilles souples (à renouvellement annuel, mensuel, hebdomadaire ou à usage quotidien), rigides, utilisées à titre optique, esthétique ou thérapeutique.
 - Une mauvaise hygiène d'entretien est fréquente :
 - rinçage des lentilles à l'eau du robinet ;
 - utilisation de solutions salines « maison » ;
 - humidification de la lentille à l'aide de salive ;
 - absence de séchage des mains ;
 - port des lentilles lors de baignade en piscine, au sauna.
 - Des amibes peuvent être isolées au niveau des lentilles de contact, des boîtiers, des solutions d'entretien.
 - Cinq à 14 % des boîtiers de patients asymptomatiques sont contaminés.
 - Les trophozoïtes et les kystes adhèrent aux lentilles neuves ou usagées qui servent de vecteur.
 - Les microtraumatismes de l'épithélium cornéen induits par le port des lentilles favorisent le développement de l'infection.
 - Il semble par ailleurs que le *biofilm* produit par certaines bactéries (*Pseudomonas*) augmente l'adsorption des amibes à la surface des lentilles et le risque d'infection ambiennne.
- Dans 10 % des cas, il existe une notion de traumatisme cornéen avec ou sans corps étranger suivi d'une exposition à une eau souillée, voire à de la terre, des végétaux ou des insectes.
- Enfin, de rares cas de KA ont été décrits après kératoplastie transfixiante ou chirurgie réfractive (KR, PKR, LASIK).

Diagnostic clinique

Diagnostic positif

- Interrogatoire.
 - Symptomatologie.
 - Généralement unilatérale, seuls quelques très rares cas bilatéraux ont été rapportés.
 - Elle se caractérise après quelques jours d'évolution par une photophobie, une irritation oculaire, un larmoiement, laissant rapidement place à des douleurs oculaires extrêmement importantes qui peuvent paraître disproportionnées par rapport à l'atteinte, d'abord limitée à l'épithélium cornéen. Toutefois, ces douleurs ne sont présentes que dans 50 % des cas précoces.
 - Notion de port de lentilles de contact ou de traumatisme cornéen récent.
 - Le diagnostic de KA doit être suspecté chez un porteur de lentilles de contact dont la kératite ne réagit pas complètement au traitement antibiotique empirique.

- Un traitement local antibiotique, corticoïde, antiviral local ou général a souvent été effectué sans succès.
 - Certains antibiotiques couramment prescrits (fluoroquinolones, rifamycine) ont une faible activité amoebicide. La polymyxine B contenue dans la Cébémoxine® ou l'Atébémoxine® est amoebicide.
- Examen clinique (Tableau 2).
 - L'infection amibienne atteint d'abord l'épithélium cornéen (Fig. 2 à 4).
 - Il existe un grand polymorphisme et une absence de spécificité des signes d'atteinte épithéliale, à l'exception de la très inconstante kératonévrite radiaire.
 - Il existe une persistance de l'infection avec résistance aux traitements pendant quelques semaines au cours desquelles la KA se développe progressivement pour atteindre le stroma cornéen (Fig. 5 à 10).
 - L'atteinte stromale se présente sous la forme d'infiltrat(s) localisés ou diffus, d'un anneau immunitaire accompagnés d'une réaction inflammatoire importante et d'un vaste ulcère épithélial, ne posant alors plus guère de problème diagnostique.

Tableau 2
Manifestations cliniques des kératites amibiennes (KA)

| | |
|--|---|
| Interrogatoire | <ul style="list-style-type: none"> • Porteur de lentilles de contact • Traumatisme cornéen • Douleur oculaire sévère |
| KA précoce (atteinte épithéliale et sous-épithéliale prédominante) | <ul style="list-style-type: none"> • Kératite ponctuée superficielle • Irrégularité de la surface épithéliale (lignes ou defects, aspect gélatineux) • Microkystes • Pseudodendrites • Infiltrats épithéliaux ou sous-épithéliaux diffus ou focaux • Kératonévrite radiaire |
| KA tardive (atteinte stromale et épithéliale) | <ul style="list-style-type: none"> • Ulcération épithéliale persistante ou récurrente • Infiltrat stromal disciforme • Anneau immunitaire (infiltrat annulaire) • Lésions satellites • Fonte stromale • Amincissement • Descémétocèle • Perforation • Néovascularisation |
| Complications non cornéennes | <ul style="list-style-type: none"> • Sclérite • Uvéite, hypopion • Cataracte • Hypertonie • Hypotonie • Choroidite • Endophtalmie • Décollement de rétine • Névrite optique • Phtyze |

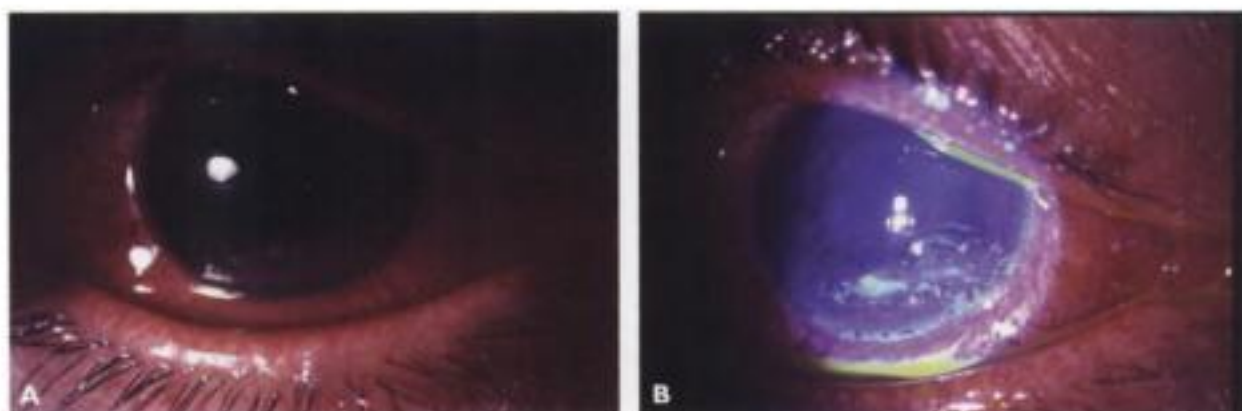


Fig. 2. Kératite amibienne à la phase précoce. Irrégularité de surface épithéliale chez un porteur de lentilles de contact (A). Même cornée après instillation de fluorescéine (B).

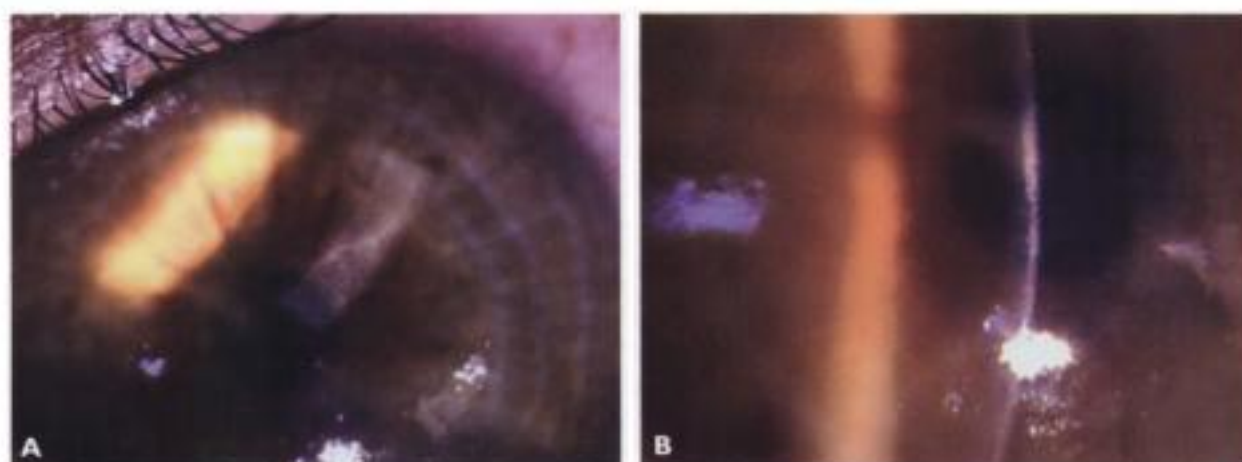


Fig. 3. Kératite amibienne à la phase précoce. Aspect irrégulier et surélevé de l'épithélium cornéen (A). Même cornée à plus fort grossissement (B).



Fig. 4. Infiltrat sous-épithélial en arc de cercle : kératite amibienne débutante.

Fig. 5. Kératite amibienne avec atteinte stromale chez un porteur de lentilles de contact. Diagnostic après 3 mois de traitement antibiotique et antiviral.

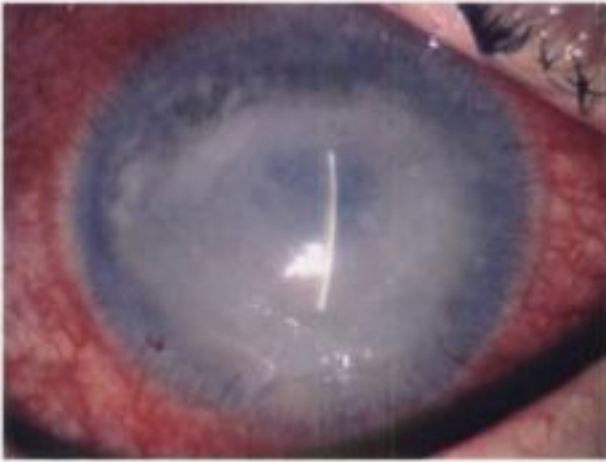


Fig. 6. Kératite amibienne post-traumatique avec atteinte stromale.



Fig. 7. Kératite amibienne post-traumatique.

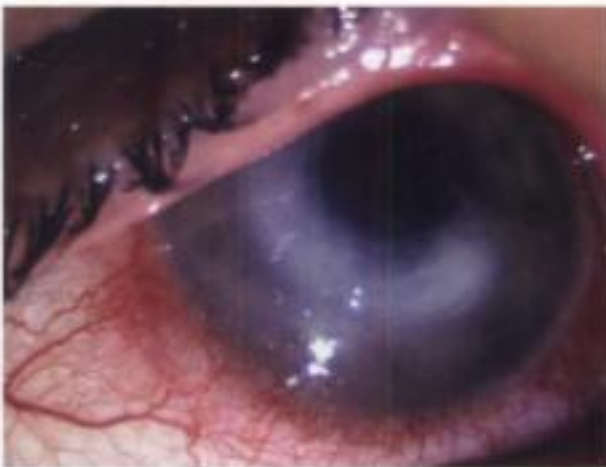


Fig. 8. Kératite amibienne compliquée d'une sclérite (Dr S. Bonnel).

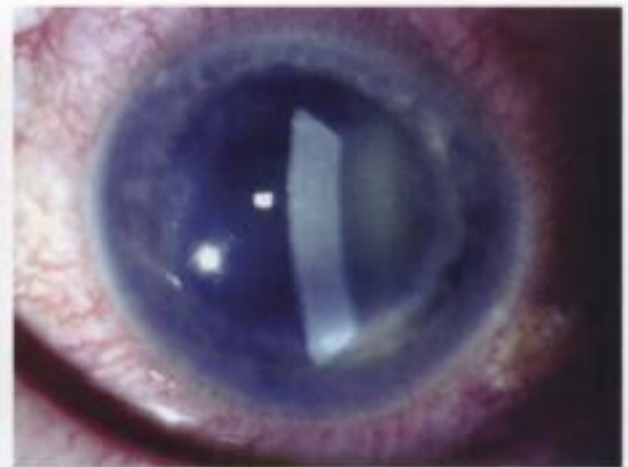


Fig. 9. Kératite amibienne compliquée d'une cataracte.

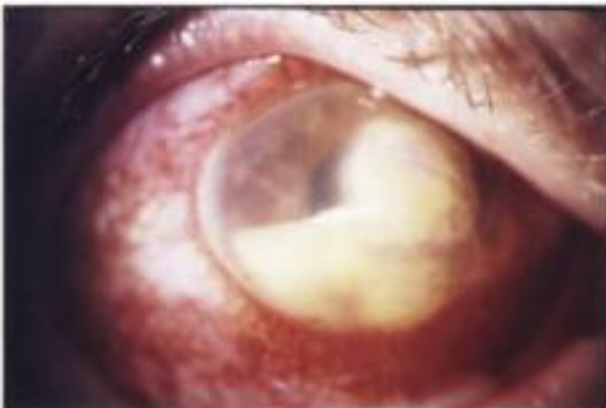


Fig. 10. Endophtalmie hyperaiguë consécutive à une kératite amibienne (Dr M. Moldovan).

Diagnostic différentiel

- Kératite herpétique.
 - Principal diagnostic différentiel.
 - Bien souvent, les patients atteints de KA ont été traités pendant plusieurs semaines par des antiviraux locaux ou généraux sans amélioration.
 - Le diagnostic d'herpès cornéen est possible chez un porteur de lentilles de contact mais il doit être considéré comme un diagnostic d'élimination.
- Kératite bactérienne.
- Kératite fongique.
- Toutes les causes de souffrance épithéliale chez un porteur de lentilles de contact : insuffisance lacrymale, allergie, hypoxie cornéenne, syndrome de serrage, kératite toxique.

Diagnostic microbiologique

- Il est impératif.
- Le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'amibe au sein de la cornée.
 - Par grattage cornéen profond et périphérique.
 - Les prélèvements doivent être effectués avant tout traitement ou si possible après une fenêtre thérapeutique de 24–48 h, sauf pour la recherche par PCR.
 - L'examen direct est réalisé sur lame après coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG) afin de visualiser les kystes (Fig. 11).
 - L'ensemencement est fait sur gélose non nutritive ou milieu liquide enrichis avec une suspension d'*Escherichia coli*.
 - La culture est généralement positive après 3 j d'incubation mais le « rendement » du grattage cornéen est faible, de l'ordre de 50–60 %, du fait de la fréquence des traitements préalables.
 - La PCR est en revanche extrêmement sensible (environ 85 %). Elle est positive même en présence d'un seul kyste amibien. Des marqueurs spécifiques de l'ADN 18S ribosomal de l'amibe sont utilisés, ce qui permet d'établir un diagnostic de quasi-certitude (Fig. 12). La réponse du laboratoire peut être relativement rapide (1 à 3 j) lorsque la recherche est effectuée en routine.
 - Les co-infections ou surinfections notamment bactériennes sont fréquentes (75 %) de sorte que des cultures bactériennes, fongiques et virales doivent être systématiquement effectuées.
 - Ce geste est également thérapeutique car il permet de débrider l'épithélium atteint par les amibes tout en augmentant la pénétration des anti-amibiens.
 - Par biopsie cornéenne ou par analyse du bouton cornéen prélevé lors d'une greffe de cornée.
 - Le tissu cornéen est coupé et traité par différents colorants (Gomori, Grocott, HES).
 - Un immunomarquage peut être réalisé à l'aide d'anticorps anti-amibiens avant l'examen anatomopathologique à la recherche de kystes intracornéens (Fig. 13).
 - Une PCR est également possible.

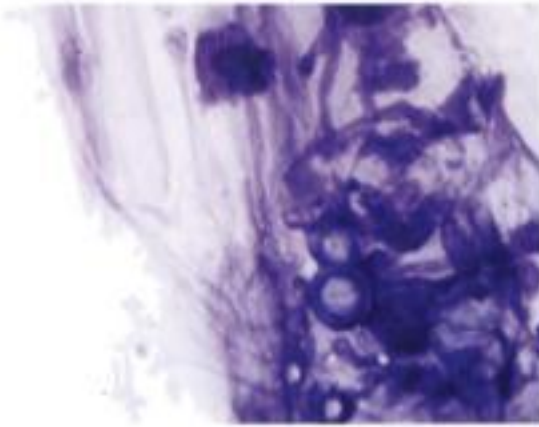


Fig. 11. Kystes d'*Acanthamoeba* à l'examen direct (coloration de MGG, grossissement $\times 100$).

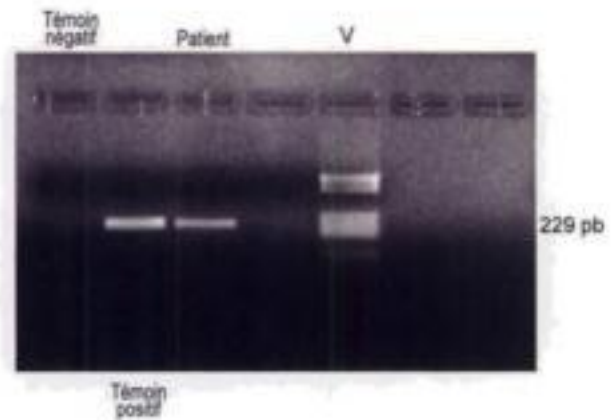


Fig. 12. PCR amibes. Analyse sur gel d'agarose des produits d'amplification du grattage cornéen d'un patient par rapport à un marqueur de poids moléculaire spécifique, en présence des témoins positif et négatif (Dr O. Zamfir, Dr H.Yera).

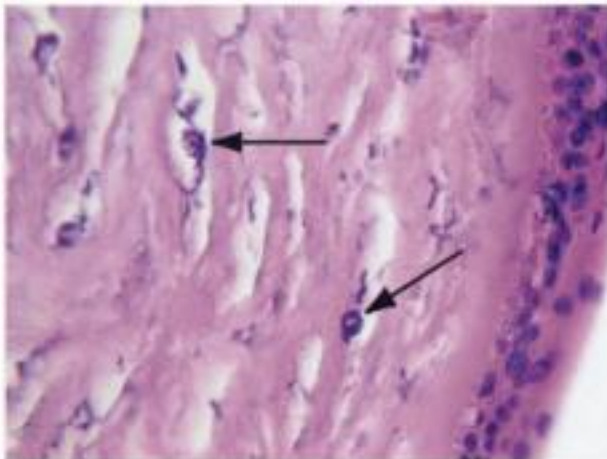


Fig. 13. Kystes d'amibes (flèches) isolés sur biopsie de cornée (Coloration HES, grossissement $\times 500$).

- Cependant, les indications de biopsie pour KA sont plus rares grâce à l'apport de la MC et à l'utilisation de la PCR amibes sur grattage cornéen.
- Les amibes doivent être également recherchées de façon systématique au niveau des lentilles, du boîtier, ou de la solution d'entretien par examen direct, culture et PCR. Cependant, les résultats sont à interpréter avec prudence dans la mesure où 5 à 14 % des boîtiers des porteurs de lentilles asymptomatiques sont contaminés par des kystes d'amibes.

Microscopie confocale

- La MC permet d'effectuer un véritable diagnostic in situ en identifiant sur des coupes coronales au niveau de l'épithélium et du stroma cornéen. Des images rondes ou ovales hyperréfléctives de 20 à 30 μm de diamètre. Ces images correspondent aux différentes formes d'amibes (kystes ou trophozoïtes) présentes au milieu des kératocytes activés du stroma cornéen (Fig. 14).

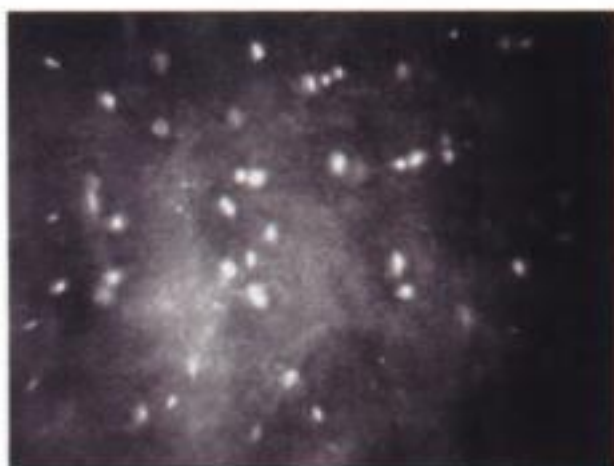


Fig. 14. Microscopie confocale de la cornée d'une patiente atteinte de KA. On note plusieurs kystes ovoïdes brillants situés au niveau du stroma. Leur diamètre est de 20 à 30 μm .

- Il s'agit d'une technique non invasive permettant un diagnostic rapide (quelques minutes), précoce et fiable dans 90 % des cas.
- La MC est également utile afin de suivre l'évolution de l'infection sous traitement anti-amibien, notamment en cas de persistance ou de récurrence de l'inflammation cornéenne.

Traitement

Traitement médical

- Le traitement anti-amibien doit être actif sur les kystes et les trophozoïtes.
- Le Tableau 3 résume l'ensemble des molécules disponibles et détaille leur niveau d'activité sur les trophozoïtes et les kystes.
 - Les diamidines aromatiques modifient la perméabilité de la membrane cellulaire, tandis que les biguanides (antiseptiques cationiques) altèrent la structure membranaire. Les aminosides inhibent la synthèse protéique et les azolés déstabilisent la paroi cellulaire.
- Compte tenu du nombre limité de KA, il n'existe pas d'essai clinique pour déterminer l'efficacité des différents traitements.
- De fait, il n'existe pas actuellement de véritable consensus sur les molécules à utiliser.
- Cependant, les diamidines et les biguanides sont considérés comme étant les médicaments les plus efficaces.
- La plupart des protocoles anti-amibiens actuels comportent une bithérapie diamidine-biguanide (Tableau 4).
- Le traitement de l'inflammation repose sur les corticoïdes.
 - Cette option thérapeutique est cependant controversée en raison de l'immunosuppression qu'elle induit.
 - Il est donc conseillé de ne pas les utiliser avant 2 semaines de traitement anti-amibien et de réserver leur prescription à certaines indications spécifiques : néovascularisation cornéenne, sclérite, uvéite.
 - Il est également nécessaire de continuer les anti-amibiens au moins 1 mois après l'arrêt des corticoïdes en raison du risque de résurgence de l'infection amibienne.

Tableau 3

Efficacité in vitro des différents traitements anti-amibiens. Les biguanides ont l'activité antitrophozoïte et kysticide la plus importante de toutes les molécules étudiées. Les aminosides sont actifs sur les trophozoïtes mais inactifs sur les kystes et provoquent lors de leur utilisation prolongée des réactions toxiques et d'hypersensibilité. Les azolés ont été employés en clinique avec succès. Cependant, leur effet est plus amoebostatique qu'amoebicide

| Agent/activité in vitro | Activité antitrophozoïte | Activité kysticide |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Biguanides | | |
| PHMB (polyhexaméthylène biguanide) | +++ | +++ |
| Chlorhexidine | +++ | +++ |
| Picloxydine (Vitabact®) | +++ | ++ |
| Diamidines aromatiques | | |
| Propamidine (Brolene®) | +++ | + |
| Hexamidine (Désoméline®) | +++ | + |
| Aminoglycosides | | |
| Néomycine | ++ | - |
| Paromomycine | +++ | - |
| Imidazoles | | |
| Miconazole | + | - |
| Kétoconazole | + | - |
| Fluconazole | + | - |
| Clotrimazole | + | - |
| Itraconazole | + | - |

Tableau 4

Protocole anti-amibien. Le PHMB 0,02 % se conserve 1 mois à température ambiante

| | |
|--|---|
| Traitement local | <p>PHMB 0,02% (pharmacie hospitalière) : 1 goutte/h, y compris la nuit le 1^{er} et le 2^e j Puis 1 goutte/h le jour du 3^e au 5^e j Puis 1 goutte toutes les 2 h du 6^e au 13^e j Puis 1 goutte × 4/j du 14^e au 20^e j, à poursuivre 2-4 mois</p> <p>Désoméline® 0,1% : 1 goutte/h, y compris la nuit le 1^{er} et le 2^e j Puis 1 goutte × 4/j pendant 2-4 mois</p> <p>En cas de port de lentilles de contact : Colimycine renforcée (1 250 000 UI/ml, pharmacie hospitalière) ou Cébémixine® : 1 goutte/h y compris la nuit à poursuivre selon le résultat de la bactériologie (co-infections à <i>Pseudomonas</i> fréquentes)</p> |
| Traitement général (atteinte stromale ou sclérite associée) | <p>Sporanox® : 600 mg le premier jour (dose de charge), puis 400 mg/j pendant 2-4 mois. Bilan hépatique avant et pendant le traitement Ou Triflucan®</p> |

- Les douleurs sont traitées au mieux par :
 - collyres cycloplégiques ;
 - antalgiques de niveau II ou III ;
 - certains AINS et notamment le flurbiprofène ou l'ibuprofène peuvent être prescrits à la dose de 50 à 100 mg/j avec une bonne efficacité antalgique. Les collyres AINS sont également efficaces ;
 - dans les cas sévères de sclérokératite, la prescription de prednisone (1 mg/kg/j) ou d'autres immunosuppresseurs tels que la ciclosporine ou l'azathioprine est à envisager avant de recourir à l'injection rétrobulbaire d'alcool.
- En cas d'hypertonie oculaire :
 - traitement médical optimal ;
 - cyclodestruction au laser diode.
- Une hypotonie oculaire sévère peut être observée en cas de sclérite importante dont le traitement repose sur les corticoïdes.
- Traitement antidépresseur et soutien psychologique des patients sont souvent nécessaires dans les cas sévères marqués par une évolution douloureuse et prolongée.

Traitement chirurgical

- Débridement épithélial.
- La greffe de membrane amniotique peut se révéler extrêmement efficace sur les douleurs, l'inflammation de surface oculaire et la cicatrisation cornéenne. Elle doit être envisagée à la phase post-infectieuse (pas avant 3 mois d'évolution) (Fig. 15).
- La greffe de cornée doit être envisagée en cas d'échec du traitement médical ou de séquelles visuelles importantes.
 - Elle peut être réalisée à « chaud » en cas de perforation cornéenne imminente ou avérée, ou de façon à diminuer la charge infectieuse.
 - Il paraît cependant souhaitable d'éviter un geste sur un œil inflammatoire.
 - À distance de l'infection, une kératoplastie transfixiante ou lamellaire pourra être réalisée selon le niveau de l'opacité cornéenne séquellaire.



Fig. 15. Greffe de membrane amniotique. (A) Photographie préopératoire d'une kératite amibienne sévère à la phase postinfectieuse. (B) Aspect postopératoire (J7) : très nette diminution des douleurs et de l'inflammation conjonctivale.

- Dans tous les cas, la greffe de cornée doit être effectuée sous traitement anti-amibien et anti-inflammatoire, compte tenu du risque de récurrence de l'amibe (dans les 3 semaines suivant la greffe) et d'une possible exacerbation de l'inflammation cornéenne.
- Le pronostic des kératoplasties transfixiantes réalisées « à froid » pour séquelle de KA est globalement bon, mais inférieur aux greffes réalisées pour kératites bactériennes ou herpétiques.
- Kératectomie, recouvrement conjonctival, cryoapplication cornéenne ont été proposés dans les KA sévères.
- Énucléation en cas d'endophtalmie d'évolution incontrôlée.

Traitement préventif

- Il repose sur l'éducation des porteurs de lentilles de contact, l'utilisation régulière et adéquate de solutions d'entretien contenant des concentrations suffisantes d'une molécule amoebicide (peroxyde d'hydrogène, polyaminopropylbiguanide, chlorure de benzalkonium, chlorhexidine, ou thimérosal-EDTA), et la correction des conduites à risque.
- Désinfection des piscines, utilisation de lunettes de piscine.
- Des travaux expérimentaux d'immunisation anti-amibienne par injection intramusculaire, sous-conjonctivale ou par voie orale sont en cours chez l'animal.

Évolution, pronostic

- À l'exception des atteintes strictement épithéliales, le traitement doit être prolongé et adapté à l'évolution des paramètres de surveillance habituels : infection / inflammation / cicatrisation.
- La réponse au traitement est généralement lente (10–14 j) et les kystes du stroma profond peuvent être réactivés vers le 90^e j. Les résistances au traitement sont exceptionnelles.
- L'inflammation peut être entretenue, voire exacerbée, par libération ou persistance d'antigènes amibiens dans le stroma.
- Les problèmes de cicatrisation épithéliale sont fréquents à la phase postinfectieuse (Fig. 16). La toxicité des diamidines est importante, ce qui oblige parfois à diminuer la posologie des collyres.

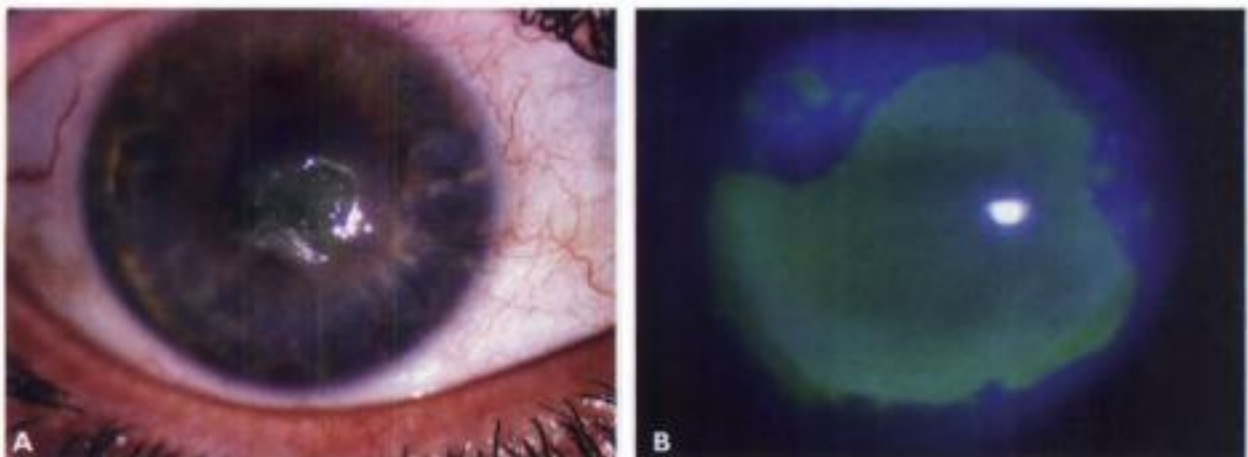


Fig. 16. Ulcères cornéens chroniques après 8 mois (A) et 4 mois (B) d'évolution (phase postinfectieuse).



Fig. 17. Opacité cornéenne diffuse, néovascularisation cornéenne active après 10 mois d'évolution.

- Le pronostic de la KA dépend avant tout de la précocité du diagnostic et de la mise en œuvre du traitement adapté.
- La récupération visuelle est beaucoup plus importante pour les formes superficielles épithéliales que pour les formes profondes. L'acuité visuelle finale est variable selon les séries.
 - Elle est globalement supérieure à 5/10 dans 50 % des cas.
 - Un délai de diagnostic supérieur à 1 mois par rapport au début de l'infection est synonyme de mauvais pronostic.
 - Environ un quart à un tiers des patients atteints de KA doivent bénéficier d'une greffe de cornée (Fig. 17).

Pour en savoir plus

- Cardine S, Bourcier T, Chaumeil C, Zamfir O, Borderie V, Laroche L. Prise en charge clinique et pronostic des kératites amibiennes : étude rétrospective à propos de 25 cas. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 1007-13.
- Elder MJ, Kilvington S, Dart JK. A clinicopathologic study of in vitro sensitivity testing and *Acanthamoeba* keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994 ; 35 : 1059-64.
- Illingworth CD, Cook SD. *Acanthamoeba* keratitis. *Surv Ophthalmol* 1998 ; 42 : 493-508.
- Mathers WD, Nelson SE, Lane JL, Wilson ME, Allen RC, Folberg R. Confirmation of confocal microscopy diagnosis of *Acanthamoeba* keratitis using polymerase chain reaction analysis. *Arch Ophthalmol* 2000 ; 118 : 178-83.
- Radford CF, Minassian DC, Dart JK. *Acanthamoeba* keratitis in England and Wales : incidence, outcome, and risk factors. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 536-42.

7 – Infections oculaires chlamydiennes

Julia Proenca-Pina
Tristan Bourcier

Les *Chlamydiae* sont des bactéries responsables de nombreuses infections oculaires et extraoculaires. Parmi celles-ci, les infections de la surface oculaire occupent une place importante puisqu'elles comprennent le trachome, la conjonctivite à inclusions, de l'adulte, du nouveau-né. *Chlamydia* peut être également impliquée dans certains cas de conjonctivites folliculaires isolées ou de syndromes oculoglandulaires.

Organismes, pathogénie

- Les *Chlamydiae* sont des bactéries à Gram négatif à parasitisme intracellulaire obligatoire.
 - Elles colonisent plus particulièrement les cellules épithéliales des muqueuses (conjonctives, muqueuses génito-urinaires, respiratoires) et se transmettent soit par contact direct (MST, mains sales), soit de façon indirecte (transmission par les mouches dans les cas d'atteintes conjonctivales, aéroportée en cas d'atteinte respiratoire).
 - Les *Chlamydiae* ont un cycle de développement unique parmi les bactéries. Elles possèdent à la fois un ADN et un ARN et se multiplient dans le cytoplasme de la cellule hôte sous forme de corps élémentaires, réticulaires ou aberrants. Leur développement s'établit selon un cycle complexe et original d'environ 48 à 72 h qui aboutit à la formation d'inclusions caractéristiques (Fig. 1).
- Le genre *Chlamydia* comporte quatre espèces dont trois seulement sont pathogènes pour l'homme (Tableau 1).

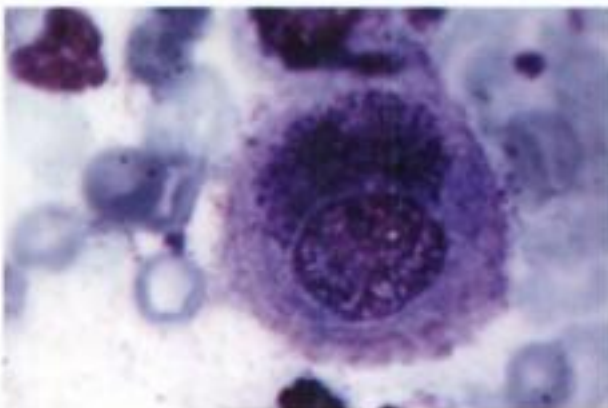


Fig. 1. *Chlamydiae*. Amas de corps élémentaires intracytoplasmiques (corps de Provaszky). Coloration de May-Grünwald-Giemsa (MGG). Grossissement $\times 1\ 000$ (Dr C. Chaumeil).

Tableau 1

Récapitulatif des modes de transmission et manifestations cliniques des trois espèces de *Chlamydiae* pathogènes pour l'homme

| <i>Chlamydia</i> | <i>Trachomatis</i> sérotypes A-C | <i>Trachomatis</i> sérotypes D-K | <i>Trachomatis</i> sérotypes L1-L2-L3 | <i>Psittaci</i> | <i>Pneumoniae</i> |
|--------------------|---|--|--|---|--|
| Réservoir | Humain strict | | | Oiseaux et animaux | Humain strict |
| Transmission | Manuportée ou par l'intermédiaire des mouches, MST (rarement) | MST | MST | Aérienne (inhalation de poussières contaminées par fiente d'oiseau) | Aérienne (interhumaine) |
| Maladie humaine | Trachome endémique | CIA CINN FLR Pneumonie, otite (enfant) Infections génito- urinaires (urétrite, cervicite, salpingite...) de l'adulte | LGV Conjonctivite à inclusion Syndrome oculoglandulaire de Parinaud | Ornithopsittacose (pneumopathie atypique) Péricardite Conjonctivite | Pneumonie Pharyngite Conjonctivite Athérome* Asthme* |

CIA : conjonctivite à inclusions de l'adulte ; CINN : conjonctivite à inclusions du nouveau-né ; FLR : syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter ; LGV : lymphogranulomatose vénérienne ; MST : maladie sexuellement transmissible.

* Association discutée.

Épidémiologie

Trachome

- Le trachome endémique constitue la première cause de cécité curable d'origine infectieuse dans le monde :
 - 83 millions de personnes atteintes (août 2003) ;
 - 1,2 million de personnes aveugles ou souffrant de déficience visuelle profonde ;
 - 10 millions de cas de trichiasis en attente de chirurgie.
- La maladie sévit à l'état endémique dans 48 pays du tiers-monde (Fig. 2).
- Chlamydia* est transmise :
 - à partir des sécrétions oculaires de personnes infectées ;
 - par le biais de vecteurs telles les mouches (*Musca sorbens*, *Musca domestica*) ou à partir des foyers chlamydiens extraoculaires (pharyngés, pulmonaires) fréquents chez les sujets atteints de trachome ;
 - la transmission se fait dans le cadre de la cellule familiale à partir d'un sujet infecté et est liée aux faibles conditions socioéconomiques ainsi qu'à la difficulté d'accès à l'eau.
- Le principal « réservoir » est constitué par les enfants d'âge préscolaire.
 - Le pic d'incidence de la maladie inflammatoire se situe entre 1 et 5 ans en fonction de la prévalence et de la sévérité de la maladie dans la communauté.
 - Dans les zones d'endémie, les nombreuses réinfections favorisent l'installation d'une fibrose cicatricielle palpébrale et l'évolution vers le trachome cécitant.



Fig. 2. Zones d'endémie trachomateuse. Les pays concernés (en jaune) appartiennent pour la plupart à l'Afrique, l'Asie et l'Amérique du Sud. Ce sont avant tout les zones rurales qui sont touchées. En dehors des cas importés, la maladie a disparu d'Europe et d'Amérique du Nord depuis la Seconde Guerre mondiale.

- Les premières cicatrices conjonctivales apparaissent vers 7–8 ans et les complications cécitantes vers 40 ans.
- Les cas de cécité sont trois fois plus fréquents chez les femmes que chez les hommes car celles-ci ont des contacts pluriquotidiens avec les enfants.

Conjonctivite à inclusions de l'adulte

- La CIA concerne plusieurs millions de personnes dans le monde.
- Elle sévit autant dans les pays riches que pauvres.
- Pendant longtemps, la CIA fut appelée « la conjonctivite des piscines » car elle était transmise aux nageurs à partir d'eau contaminée par des sécrétions génitales infectées. La chloration des eaux de piscine a permis d'éliminer le germe des bains publics.
- La contamination se fait désormais directement à partir des sécrétions génitales du patient ou de ses partenaires sexuels ou, plus rarement, de façon indirecte, par contact avec des surfaces inertes contaminées. Il s'agit donc d'une maladie oculogénitale qui peut s'associer à d'autres MST (VIH, hépatite B, syphilis, *Herpes Simplex Virus* (HSV) 2, gonococcie).
 - *Chlamydia* est la première cause de MST dans le monde (50 % des urétrites non gonococciques chez les hommes et 30 à 50 % des salpingites chez les femmes).
 - On estime que 4 millions d'individus sont atteints d'infections génitales chlamydiennes chaque année aux États-Unis.
 - La prévalence de l'atteinte génitale parmi les sujets jeunes sexuellement actifs âgés de 15 à 30 ans est élevée : environ 3 %.
 - L'atteinte oculaire est relativement peu fréquente puisque 0,3 % à 2 % des patients développent une CIA.
 - La durée de contagion est de 1 semaine en moyenne.
- *Chlamydia* serait responsable de 6 à 19 % des conjonctivites bactériennes chroniques.

Conjonctivite à inclusions du nouveau-né

- Chez la femme, *Chlamydia* provoque des inflammations pelviennes parfois asymptomatiques ayant des conséquences graves sur la reproduction :
 - stérilité, avortement, infection amniotique, rupture prématurée des membranes, grossesses ectopiques et transmission maternofoetale du germe au moment de l'accouchement.
- Un à deux tiers des enfants de mères porteuses de *C. trachomatis* sont contaminés.
- Environ 50 % d'entre eux développent une conjonctivite et 20 % une pneumonie.
- L'incidence de la CINN est estimée entre 0,4 et 5 % des naissances.
- La CINN est la cause de 40 % des conjonctivites néonatales.

Diagnostic clinique

Trachome

- Interrogatoire.
 - Début dans les premières années de vie.
 - Zone d'endémie.
- Examen clinique.
 - Atteinte bilatérale comprenant plusieurs stades évolutifs (Tableau 2).

Tableau 2

Les différents stades évolutifs du trachome

- **Phase de début : trachome incipiens ou trachome initial ou Tr I**
 - Il s'agit d'une kératoconjonctivite folliculaire et papillaire, non purulente, survenant 5 à 7 j après le contage.
 - Son début est insidieux et ses symptômes peu prononcés.
 - Papilles et follicules prédominent au bord supérieur du tarse supérieur.
 - Il existe à ce stade une adénopathie prétragienne, une kératite ponctuée superficielle (KPS) et un fin pannus cornéen.
- **Trachome à la période d'état ou trachome floride ou Tr II**
 - Le trachome floride est beaucoup plus symptomatique, avec sensation de corps étranger, photophobie, larmoiement.
 - À ce stade, il existe un faux ptosis caractérisé par un rétrécissement de la fente palpébrale : les paupières sont tombantes et le patient à l'air endormi.
 - S'y associent des papilles et des follicules prédominant au niveau de la paupière supérieure (conjonctive tarsale), et au niveau du limbe.
 - Une kératite superficielle avec des infiltrats sous-épithéliaux se développe ainsi qu'un pannus vasculaire qui prédomine au limbe supérieur et s'étend vers le centre de la cornée.
- **Trachome précicatriciel ou Tr III**
 - À partir du 2^e mois d'évolution, des cicatrices s'installent : cicatrices stellaires irrégulières, ligne d'Arlt (cicatrice linéaire située 2 à 3 mm au-dessus du bord libre).
 - Des calcifications remplacent parfois les follicules.
 - Le pannus est maximal à ce stade (Fig. 3).
 - Ces éléments cicatriciels coexistent avec des îlots papillofolliculaires « frais » (Fig. 4).
- **Trachome cicatriciel ou Tr IV**
 - C'est la forme inactive de la maladie.
 - La conjonctive est parcourue de concrétions conjonctivales calcaires et de cicatrices qui convergent vers la ligne d'Arlt.
 - L'épithélium est kératinisé, il existe un syndrome sec sévère (disparition des cellules à mucus, fibrose des canaux, des glandes lacrymales ainsi que des glandes de Meibomius), une atrésie des culs-de-sac voire un symblépharon.
 - Le tarse est déformé : c'est le trichiasis-entropion.
 - Les cils sont parfois hypertrophiés, longs et épais, ou rares et atrophiés (madarose).
 - Au niveau de la cornée, les cils frottent en permanence, ce qui conduit à une opacification progressive en croissant de lune blanchâtre, limbique (la « lunule » trachomateuse) (Fig. 5).
 - Les fossettes marginales de Herbert succèdent aux follicules limbiques.
 - Il existe souvent une kératite d'exposition par malocclusion palpébrale.
 - Les surinfections fréquentes entraînent des ulcères cornéens qui laissent des taies multiples avec un astigmatisme cicatriciel et un aspect de cornée à facettes.
 - Une dégénérescence nodulaire de Salzmann peut apparaître.
 - Dans les cas graves, une épidermisation cornéenne mène au xérosis et à un aspect typique d'« œil de statue ».
- **D'autres complications non oculaires sont possibles**
 - Occlusion des points lacrymaux, occlusion canaliculaire ou du canal lacrymonasal.
 - Dacryo-adénite, dacryocystocèle, canaliculite ou dacryocystite (à *C. trachomatis* ou par un autre agent infectieux).

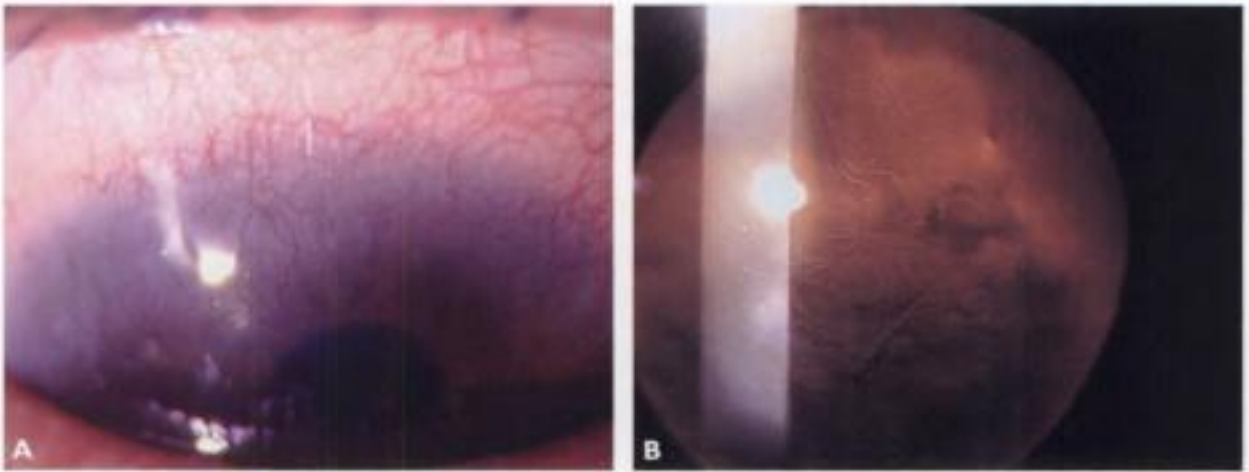


Fig. 3. Trachome. Pannus supérieur (A). Autre cas observé en rétro-illumination (B).

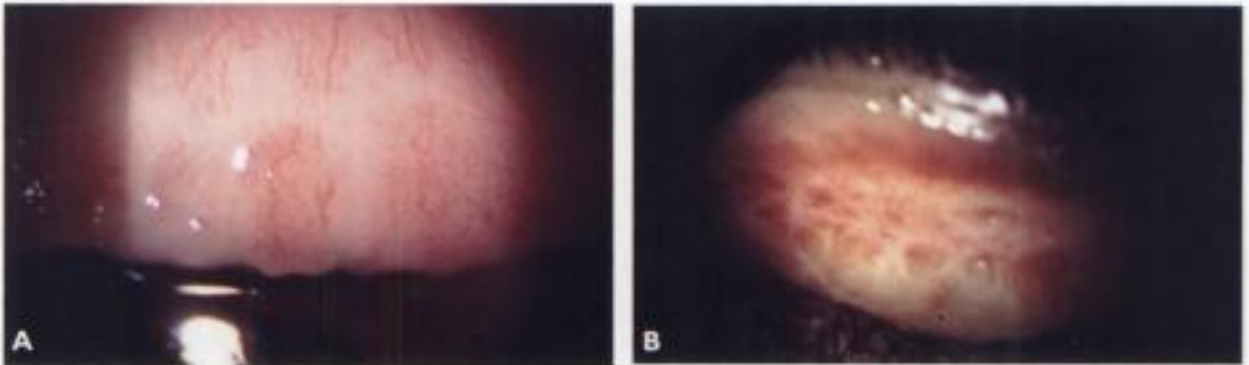


Fig. 4. Trachome. Atteinte conjonctivale : papilles, follicules, fibrose débutante (A). Fibrose évoluée : ligne d'Arlt (B) (Pr V. Borderie).

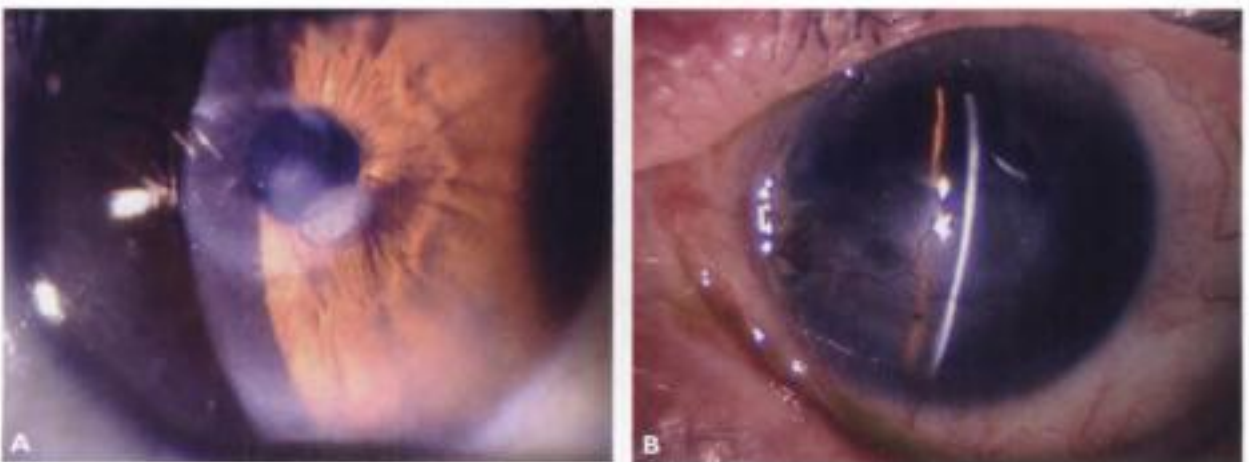


Fig. 5. Opacités cornéennes localisées (A) et diffuses (B) liées au trachome.

Tableau 3

Classification de McCallan. Les signes sont à rechercher sous la paupière supérieure

| | |
|-----------|---|
| Stade I | Kératoconjonctivite folliculaire : petits follicules et infiltration conjonctivale diffuse sans fibrose |
| Stade II | Conjonctive infiltrée sans fibrose A : grands follicules B : papilles diffuses |
| Stade III | Fibrose conjonctivale avec follicules |
| Stade IV | Fibrose conjonctivale sans follicules |

Tableau 4

Classification de l'OMS (1987)

| | | |
|---|----|---|
| Inflammation trachomateuse folliculaire | TF | Se caractérise par la présence d'au moins 5 follicules dans les deux tiers inférieurs de la conjonctive tarsale supérieure |
| Inflammation trachomateuse intense | TI | Comporte un épaissement inflammatoire prononcé de la conjonctive tarsale (papilles), rendant invisible plus de la moitié des vaisseaux conjonctivaux profonds |
| Cicatrice trachomateuse | TS | Cicatrices conjonctivales trachomateuses linéaires ou stellaires sur la conjonctive tarsale supérieure |
| Trichiasis trachomateux | TT | Au moins un cil frotte sur le globe oculaire |
| Opacité cornéenne | CO | Une ou plusieurs opacités cornéennes rendant au moins une partie du bord pupillaire trouble |

- La classification de McCallan résume bien les différents stades évolutifs (Tableau 3).
- La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est désormais la plus utilisée (Tableau 4).
 - Rapide, simple et reproductible, elle permet d'établir une cotation individuelle ainsi qu'un suivi épidémiologique de la maladie au sein d'une population donnée.
 - Cette cotation clinique est réalisée sur la base d'un examen à la loupe grossissante ($\times 2,5$) dans des conditions de lumière satisfaisante.
 - Le taux de TF au sein d'une population renseigne sur la part de trachome actif et donc sur le potentiel de transmission de celui-ci.
 - Le rapport TT/CO reflète l'impact du trachome sur la vision.
 - Par ailleurs, le comité expert de l'OMS a coté l'intensité de la réponse inflammatoire papillaire (de P0 à P3) et folliculaire (de F0 à F3) ainsi que les cicatrices cornéennes (de CS0 à CS3), le trichiasis-entropion (T/E0 à T/E2) et les cicatrices conjonctivales (de S0 à S3) (Tableau 5).

Tableau 5
Graduation des réponses inflammatoires et des complications cécitantes par l'OMS

| Réponse papillaire (P) | |
|-----------------------------|--|
| P0 | Conjonctive normale |
| P1 (bénigne) | Papilles proéminentes qui n'occulent pas les vaisseaux profonds |
| P2 (modérée) | Infiltration conjonctivale papillaire rendant les vaisseaux profonds flous |
| P3 (sévère) | Réponse papillaire marquée avec une conjonctive épaissie ; les vaisseaux profonds sont masqués sur au moins la moitié de la surface de la conjonctive palpébrale |
| Réponse folliculaire (F) | |
| F0 | Pas de follicule visible |
| F1 | Pas plus de 5 follicules dans les zones 2 et 3 |
| F2 | Plus de 5 follicules dans les zones 2 et 3 |
| F3 | 5 follicules ou plus dans chacune des 3 zones |
| Cicatrice cornéenne (CS) | |
| CS0 | Pas de cicatrice cornéenne |
| CS1 | Cicatrice ou opacité qui ne concerne pas l'axe visuel ; la cornée centrale est claire |
| CS2 | Cicatrice ou opacité qui concerne l'axe visuel ; le bord pupillaire reste visible |
| CS3 | Cicatrice ou opacité qui occulte le bord pupillaire |
| Trichiasis/entropion (T/E) | |
| T/E0 | Pas de trichiasis ni d'entropion |
| T/E1 | Les cils sont déviés vers l'œil mais ne touchent pas le globe |
| T/E2 | Les cils frottent constamment sur la conjonctive ou la cornée |
| Cicatrice conjonctivale (S) | |
| S0 | Pas de cicatrice conjonctivale |
| S1 | Fines cicatrices dispersées |
| S2 | Cicatrices plus sévères mais sans raccourcissement ni distorsion du tarse supérieur |
| S2 | Cicatrices avec distorsion du tarse supérieur |

La zone 1 correspond à la partie de la conjonctive palpébrale la plus proche du bord supérieur du tarse, la zone 3 à celle qui jouxte le bord libre de la paupière et la zone 2 à la partie entre les zones 1 et 3.

Conjonctivite à inclusions de l'adulte

- Adulte jeune.
- Comportement à risque de MST.
- Incubation moyenne : 5 j (2 à 19).
- Atteinte généralement unilatérale comprenant :
 - une conjonctivite aiguë folliculopapillaire avec sécrétions purulentes, adénopathie prétragienne ipsilatérale ;
 - une kératite épithéliale superficielle est fréquente ;
 - il existe parfois un micropannus, des infiltrats cornéens sous épithéliaux marginaux et centraux ;
 - une uvéite antérieure est possible mais rare.
- Tous ces signes régressent généralement sans séquelles sous traitement.
- Il n'y a pas de cicatrice cornéenne ou palpébrale, contrairement au trachome.

Diagnostic microbiologique

- Le diagnostic biologique est indispensable à la prise en charge des CIA, CINN.
- Peu utilisé pour le diagnostic de trachome, il est uniquement indiqué :
 - dans les cas débutants en dehors des zones d'endémie ;
 - dans certaines formes chroniques, lorsqu'il existe un doute sur la persistance de l'infection.
- Dans les pays d'endémie, le diagnostic demeure avant tout clinique, ce d'autant que l'accès aux examens complémentaires y est restreint ou absent.
- Le diagnostic est fait à partir d'un frottis conjonctival, réalisé à l'aide d'un vaccinostyle stérile sur la conjonctive palpébrale.
- Les techniques d'analyse actuellement utilisées sont les suivantes (Tableau 7).
 - La culture cellulaire nécessite une technique rigoureuse incluant soit le recueil du prélèvement sur un milieu de transport et son inoculation rapide sur culture cellulaire ou sa congélation à -80°C . L'ensemencement est effectué sur des cultures de cellules (McCoy ou HeLa 229).
 - L'analyse cytologique permet après coloration au MGG la visualisation de cellules à inclusions. La sensibilité de cet examen est faible, de l'ordre de 30 %.
 - L'immunofluorescence directe a une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 %.
 - La technique immunoenzymatique ELISA a également un faible coût et permet de traiter un grand nombre d'échantillons simultanément.
 - La PCR (*polymerase chain reaction*) possède une très haute spécificité et sensibilité, mais n'est pas utilisée en routine.
 - Les techniques de détection des anticorps chlamydiens dans les larmes du patient (immunofluorescence indirecte, anticorps anti-LPC et anti-MOMP) ne sont pas utilisées car trop peu spécifiques.
 - Le diagnostic sérologique (sur sérum du patient) est utile pour le dépistage des infections génitales profondes. Il n'est ni spécifique, ni sensible pour les infections oculaires.

Tableau 7
Récapitulatif des méthodes de diagnostic biologique des infections chlamydiennes

| Technique | Principe |
|--|--|
| Coloration MGG sur lame | Cellules à inclusion |
| Culture cellulaire (HeLa ou McCoy) et immunomarquage | Identification de <i>Chlamydia</i> |
| Immunofluorescence directe | Identification des antigènes chlamydiens |
| ELISA | |
| PCR | Biologie moléculaire, identification du matériel génétique |
| LCR | |

LCR : *ligase chain reaction*.

Traitement

Trachome

- Le traitement du trachome est à la fois médical et chirurgical, curatif et préventif.

Traitement chirurgical

- Le traitement chirurgical du trichiasis est réalisé par différentes techniques de tarsotomie ou de tarsoplastie (Trabut, Wies-Ballen, Cuenod-Nataf).
 - La chirurgie des trichiasis majeurs permet d'améliorer l'acuité visuelle de façon significative.
 - Cependant, il existe des récurrences d'entropion-trichiasis dans environ un tiers des cas.
- L'électroépilation, l'épilation traditionnelle (à la pince) et la cryothérapie permettent d'éliminer les cils frottant sur la cornée dans les atteintes palpébrales plus modérées.
- L'opération de Trabut modifiée (section de l'insertion du muscle élévateur sur la paupière) ou la greffe de muqueuse buccale permettent de traiter les inclusions palpébrales.
- Les opacités cornéennes importantes nécessitent une kératoplastie voire une kératoprothèse qui peuvent rarement être effectuées en zone d'endémie et dont les chances de succès sont souvent compromises.
- Des techniques palliatives telles que l'iridectomie à visée optique, la PKT au laser Excimer ont été utilisées avec succès.
- Les concrétions conjonctivales qui frottent sur la cornée sont retirées à la lampe à fente sous anesthésie topique à l'aide d'une aiguille 22 G.

Traitement médical

- Son objectif est de guérir l'infection et d'interrompre la transmission.
- Le traitement fait appel à des antibiotiques ayant une bonne pénétration intracellulaire.
 - Les cyclines, macrolides, la rifampicine et les nouvelles quinolones répondent à ce critère de choix et ont des concentrations minimales inhibitrices (CMI) basses in vitro sur les souches de *C. trachomatis*.
- La tétracycline pommade (oxytétracycline pommade à 1 % : Posicycline® pommade) reste le traitement antibiotique local de référence.
 - Ce traitement doit être prolongé pour être efficace car il est plus suspenseur que curatif, et doit concerner simultanément la totalité des personnes infectées dans une population donnée afin de limiter le risque de réinfection.
- Une antibiothérapie par voie générale peut également être administrée.
 - Il s'agit classiquement de tétracyclines chez l'adulte (doxycycline), de macrolides (érythromycine) chez l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.
 - Cependant, des études récentes ont prouvé l'efficacité de l'azithromycine (famille des azalides, dérivée des macrolides) chez l'homme.
 - L'azithromycine (Zithromax®) s'administre per os.
 - Une dose unique d'azithromycine est aussi efficace que 6 à 7 semaines de tétracyclines en application locale dans les inflammations trachomateuses de l'enfant.
 - Les résultats à 1 an du traitement par azithromycine administré deux fois à 6 mois d'intervalle sont supérieurs à ceux obtenus avec une administration unique ou avec une cure de tétracycline pommade.

Traitement préventif

- La mise au point d'un vaccin reste du domaine de la recherche.
- L'OMS et l'IAPB (*International Agency for the Prevention of Blindness*) ont lancé un vaste programme d'éradication du trachome : le GET 2020 (*Global Elimination of Trachoma by the year 2020*).
- Ce programme est basé sur la stratégie « CHANCE », qui comprend quatre axes thérapeutiques :
 - chirurgie du trichiasis (CH) ;
 - antibiothérapie pour les trachomes inflammatoires (A) ;
 - nettoyage du visage, promotion de l'hygiène individuelle pour réduire la transmission bactérienne (N) ;
 - changements de l'environnement pour une meilleure hygiène collective (gestion des déchets, construction de latrines, approvisionnement en eau, éducation sanitaire des populations) (CE).

Conjonctivite à inclusions de l'adulte

- Tétracycline pommade à 1 % ou collyre fluoroquinolone :
 - 1 goutte \times 5/j pendant 6–8 semaines.
- En cas de foyer extraoculaire associé (génital ou autre) :
 - doxycycline : 100 mg \times 2/j ;
 - ou érythromycine : 500 mg \times 4/j (chez la femme enceinte) ;
 - ou azithromycine : 1 g en prise unique.
- Dépistage et traitement des partenaires sexuels.
- Rapports sexuels protégés jusqu'à la fin du traitement.
- Un contrôle doit être effectué en fin de traitement.

Conjonctivite à inclusions du nouveau-né

- La prophylaxie par collyre au nitrate d'argent, à l'érythromycine ou à la tétracycline réduit la prévalence de la CINN mais ne l'éradique pas complètement.
- Érythromycine (éthylsuccinate ou stéarate) : 10 à 15 mg/kg \times 4/j pendant 2 semaines.
- Le traitement est efficace dans 80 à 90 % des cas. Cependant, quelques enfants doivent faire l'objet d'un deuxième traitement.
- Les parents doivent être également traités.

Pour en savoir plus

Donahue SP, Khoury JM, Kowalski RP. Common ocular infections. A prescriber's guide. *Drugs* 1996 ; 52 : 526-40.

Lietman T, Dawson C, Osaki S. Ocular chlamydial infections. *Int Ophthalmol Clin* 1998 ; 38 : 125-35.

Mabey DC, Solomon AW, Foster A. Trachoma. *Lancet* 2003 ; 362 : 223-9.

Mecaskey JW, Knirsch CA, Kumaresan JA, Cook JA. The possibility of eliminating blinding trachoma. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 728-34.

Tabbara KF, Abu-El-Asrar A, Al-Omar O, Choudhury AH, Al-Faisal Z. Single-dose azythromycin in the treatment of trachoma. A randomised, controlled study. *Ophthalmology* 1996 ; 103 : 842-6.

8 – Herpès cornéen

Tristan Bourcier

Les manifestations ophtalmologiques de l'infection à Herpes Simplex Virus (HSV) sont multiples et variées, mais l'atteinte cornéenne est la plus grave. L'herpès cornéen est la première cause de cécité d'origine cornéenne unilatérale dans les pays industrialisés (deuxième cause dans les pays en voie de développement après le trachome). HSV est un membre de la famille des Herpesviridae. Il est possible de distinguer deux types de virus HSV qui ont des propriétés antigéniques différentes : HSV1, généralement responsable d'infections situées au-dessus de la ceinture (œil, cavité buccale, visage) et HSV2, qui provoque des infections plus souvent génitales et néonatales. Néanmoins, les deux virus peuvent être localisés partout dans le corps et des cas de kératites herpétiques à HSV2 ont été décrits.

Épidémiologie, pathogénie

- L'herpès est une maladie endémique très fréquente.
 - Aux États-Unis, environ 450 000 personnes ont une kératite à HSV. Il existe 59 000 poussées d'herpès par an qui concernent 29 000 patients.
 - 90 % de ces épisodes sont des récurrences.
- L'homme est le seul hôte des HSV.
- La contamination néonatale au moment de l'accouchement est rare.
 - Elle se manifeste par une éruption vésiculeuse cutanée pouvant inclure les paupières.
 - Les signes cutanés sont parfois absents.
 - Une infection systémique avec atteintes viscérales survient dans 50 % des cas.
- La transmission se fait généralement plus tard dans la vie par contact direct (peau, muqueuses, salive, larmes, sécrétions génitales, nasales) avec un individu ayant une primo-infection ou une récurrence, ou avec un porteur sain asymptomatique.
- Le premier contact avec le virus (infection primaire) se produit plus ou moins tôt suivant les conditions d'hygiène et de promiscuité, généralement entre l'âge de 6 mois et 5 ans.
 - Les anticorps maternels passent la barrière placentaire et protègent en principe l'enfant jusqu'à l'âge de 6 mois. Ce n'est pas le cas pour les prématurés et les bébés nés de mères séronégatives.
- La primo-infection est dans 90 % des cas asymptomatique.
 - Elle peut éventuellement se manifester par de la fièvre, une pharyngite non spécifique, une gengivostomatite, exceptionnellement par une gastroentérite, une encéphalite,

- une éruption varicelliforme de Kaposi-Juliusberg chez les immunodéprimés et les patients atteints de dermatite atopique.
- L'atteinte ophtalmologique la plus fréquente lors de la primo-infection est une blépharoconjonctivite banale et/ou une kératite dendritique (50 % des cas). Les kératites stromales sont rares à ce stade.
 - Le virus pénètre alors les cellules pour les infecter et s'y réplique avant de se fixer aux cellules neuronales des terminaisons sensibles.
 - HSV chemine ensuite de façon centripète du site d'inoculation, le long des nerfs périphériques jusqu'aux neurones des ganglions sensitifs et végétatifs où il devient latent.
 - Le site d'infection primaire détermine le site de latence.
 - Pour le ganglion trijumeau, qui reçoit les informations sensibles provenant des zones cutanées et muqueuses du visage, des yeux et de la bouche, ce sont les divisions maxillaire et mandibulaire qui sont les plus souvent atteintes.
 - Lors de cette phase, le génome viral persiste, sans se répliquer, au sein des neurones sensitifs.
 - La cornée constitue également un site de latence.
 - La phase de latence peut durer toute la vie ou être interrompue par des réactivations virales.
 - Lors de celles-ci, HSV rejoint la cornée par voie axonale centrifuge où il se dissémine et provoque des manifestations cliniques.
 - De fait, la plupart des manifestations cliniques liées à HSV surviennent au moment des récurrences qui affectent préférentiellement les zones d'infection primaire.
 - 90 % des adultes de la population générale ont été infectés par les virus HSV, comme en atteste la présence d'anticorps spécifiques.
 - Malgré ce taux élevé d'infections primaires, seuls 20 à 30 % des patients ont des récurrences herpétiques cutanées (boutons de fièvre), buccales (gengivostomatite) et moins de 1 % des récurrences oculaires (herpès oculaire récidivant).
 - Le risque de récurrence après une poussée d'herpès est de :
 - 10 % à 1 an ;
 - 23 % à 2 ans ;
 - 36 % à 5 ans ;
 - 50 % à 10 ans ;
 - 63 % à 20 ans ;
 - plus les récurrences sont nombreuses, plus elles sont rapprochées dans le temps et plus leur fréquence augmente (étude Minnesota).
 - La sévérité de la maladie dépend de facteurs liés à l'hôte (statut immunitaire) et au virus lui-même (virulence de la souche, température optimale de réplication).
 - 3 à 12 % des infections oculaires à HSV sont bilatérales.
 - Celles-ci surviennent plus volontiers chez des patients jeunes, immunodéprimés ou atopiques.

Diagnostic clinique

- La primo-infection herpétique et la contamination néonatale ont été évoquées dans le paragraphe précédent.

- En pratique quotidienne, le diagnostic clinique concerne le plus souvent l'herpès oculaire récidivant.

Antécédents

- Antécédent de primo-infection herpétique.
- Antécédent de récurrence(s) herpétique(s) orales, labiales, oculaires, génitales.

Facteurs de déclenchement

- Les divers facteurs de déclenchement sont énumérés dans le Tableau 1.

Manifestations faciales et buccales

- Herpès labial (boutons de fièvre, de chaleur).
 - L'atteinte cutanée est généralement mal systématisée et peu douloureuse en comparaison de celle du zona.
 - L'éruption herpétique peut être plus diffuse, varicelliforme, chez les sujets atopiques ou immunodéprimés.
- Stomatite, gingivite.

Manifestations ophtalmologiques

Kératites

- Les kératites herpétiques sont le plus souvent unilatérales.
- Elles s'accompagnent de symptômes d'irritation cornéenne (douleur, photophobie, larmoiement, blépharospasme) et comportent une baisse de vision de profondeur variable.
- Toutes les couches de la cornée peuvent être atteintes.

Tableau 1
Facteurs de déclenchement d'une poussée d'herpès

- Fièvre aiguë
- Exposition solaire
- Stress
- Infection intercurrente (syndrome grippal)
- Menstruation
- Traumatisme mécanique ou chimique de la surface oculaire ou de la peau avoisinante
- Chirurgie oculaire :
 - chirurgie de la cataracte, du glaucome ;
 - greffe de cornée, chirurgie réfractive ;
 - segment postérieur.
- Neurochirurgie :
 - anévrismes, tumeurs de la base du crâne, traitements des névralgies du trijumeau
- Immunodépression systémique :
 - acquise : infection par le VIH, transplantation d'organe, tuberculose, dénutrition, rougeole, cancer, lymphome, leucémie, grossesse, enfant atopique, brûlure grave ;
 - congénitale : maladie de Sézary, de Darier, syndrome de Wiskott-Aldrich ;
 - iatrogène : corticoïdes, radiothérapie, chimiothérapie.

- Plusieurs mécanismes physiopathogéniques peuvent être impliqués : réplication virale, réaction immunitaire, destruction nerveuse, séquelle inflammatoire, phénomènes toxiques liés aux collyres.
- De fait, de nombreuses classifications existent (Tableau 2).

Tableau 2**Classifications des kératites****Kératites épithéliales**• *Par réplication virale*

◦ Kératite dendritique (72% des atteintes épithéliales) (Fig. 1 et 2)

- ▶ La dendrite est une ulcération linéaire arborisée, ramifiée qui comporte une dilatation en bulbe de l'extrémité de la branche
- ▶ Les dendrites ont des tailles et des formes variables mais elles suivent généralement l'orientation des terminaisons nerveuses cornéennes
- ▶ La dendrite « creuse » l'épithélium et retient la fluorescéine, tandis que les bords de la dendrite qui contiennent le virus actif en cours de réplication dans les cellules épithéliales retiennent mieux le rose Bengale. La fluorescéine a tendance à passer sous les berges, ce qui rend les contours flous après quelques minutes d'examen
- ▶ Les dendrites translimbiques sont rares. Elles sont également plus sévères et résistantes au traitement

◦ Ulcère géographique (Fig. 3)

- ▶ Il correspond à une vaste zone d'ulcération herpétique active (réplication virale). Ses bords sont soulevés ou dendritiques. Il peut se compliquer d'atteinte stromale, d'uvéïte ou se transformer en ulcère métaherpétique

◦ Aspects plus trompeurs :

- ▶ ulcère marginal ;
- ▶ vésicules cornéennes ;
- ▶ KPS diffuse et lâche ;
- ▶ lésions épithéliales étoilées ;
- ▶ petites bulles intraépithéliales ;
- ▶ ulcère épithélial chronique chez un opéré de greffe de cornée, de chirurgie réfractive ou de segment antérieur (Fig. 4)

• *Par atteinte de l'innervation cornéenne*

◦ Kératite neurotrophique (métaherpétique, postinfectieuse) (Fig. 5)

- ▶ Une anesthésie ou une hypoesthésie cornéenne sont constantes lors de l'herpès et se développent au fur et à mesure des récurrences
- ▶ La sensibilité cornéenne doit être testée avant toute instillation d'anesthésique topique
- ▶ D'abord localisée, l'hypoesthésie peut devenir diffuse et profonde comme pour le zona. Sa constatation est parfois tardive
- ▶ Les premiers signes de kératite neurotrophique comportent une diminution du reflet cornéen, une irrégularité de la surface épithéliale, une KPS située dans l'aire interpalpébrale. Les cas évolués comportent des ulcères épithéliaux chroniques dont la forme ronde ou ovale et les bords gris, initialement lisses (secondairement soulevés) sont assez évocateurs. Ces ulcères peuvent être surinfectés par une bactérie ou un champignon
- ▶ Il s'agit d'une atteinte à la fois épithéliale et stromale

Kératites stromales

- Elles existent dans environ 20 à 48 % des herpès cornéens et succèdent ou coexistent dans des délais variables avec une atteinte épithéliale

• *Atteintes immunitaires avec réplication virale*

◦ Kératite nécrosante (ou kératite infiltrante) (Fig. 6)

- ▶ Elle se présente sous la forme d'un infiltrat dense, blanc jaune, de taille et de profondeur variables. Il existe un ulcère épithélial associé
- ▶ Les cas sévères ressemblent à un abcès de cornée bactérien
- ▶ Un anneau immunitaire de Wessely, une vascularite limbique peuvent être associés
- ▶ Des cicatrices stromales et des néovaisseaux cornéens peuvent se développer à distance

KPS : kératite ponctuée superficielle.

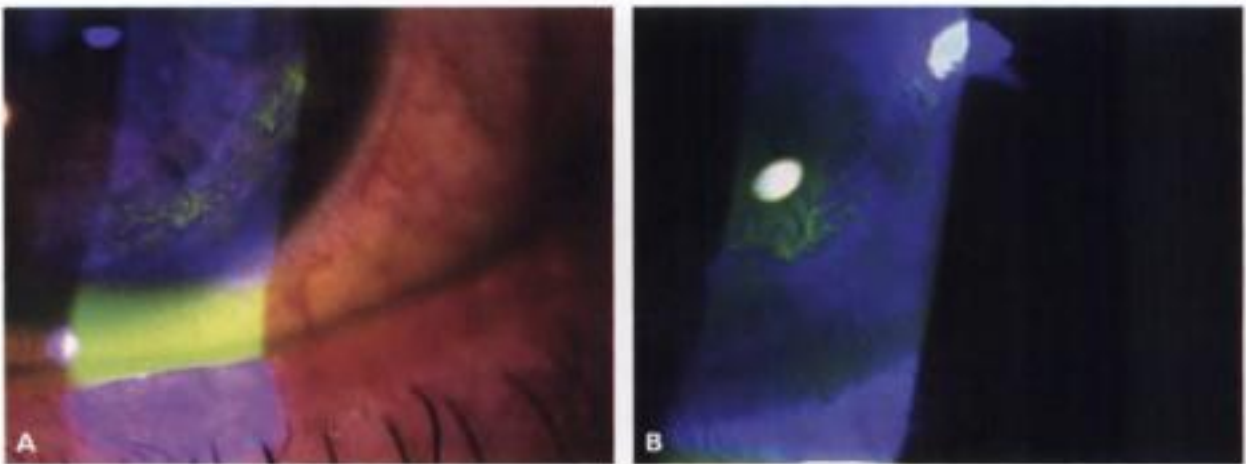


Fig. 1. Kératite dendritique typique observée en lumière bleue après instillation de fluorescéine (A). À plus fort grossissement (B).



Fig. 2. Kératite dendritique sur greffon cornéen. La localisation de l'infection au niveau de l'anneau limitant est habituelle.

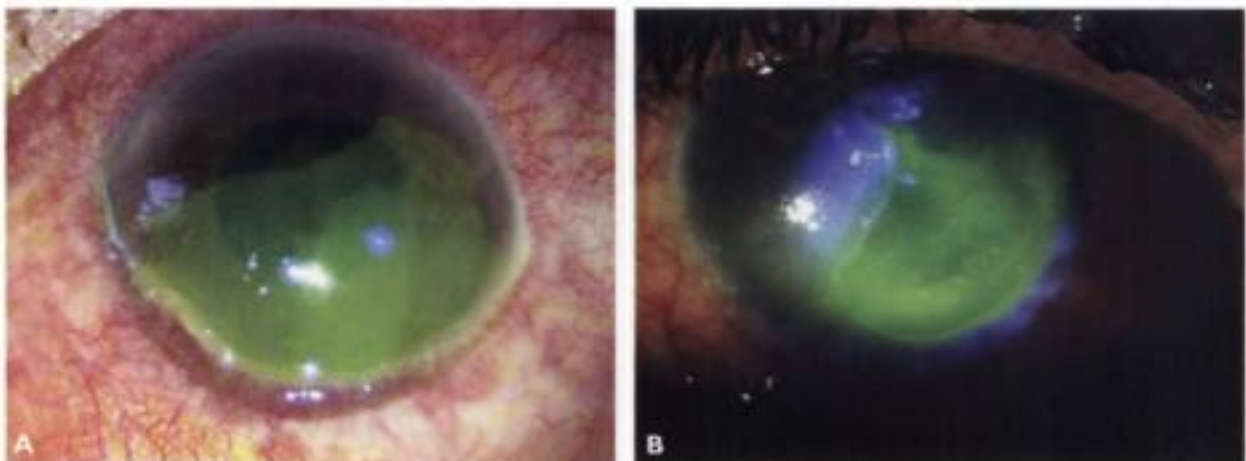


Fig. 3. Kératites géographiques (A, B).



Fig. 7. Kératite interstitielle herpétique diffuse (A), localisée (B).



Fig. 8. Kératite disciforme accompagnée de précipités rétrodescémétiques et d'une atteinte épithéliale (A). Ce type de kératite correspond à une endothélite localisée (B) parfois très inflammatoire (C).

- Kératite à virus Epstein-Barr (EBV).
- Dystrophies bulleuses.
- Kératocône aigu.
- Rejet de greffe, décompensation endothéliale (après kératoplastie transfixiante).
- Kératite nécrosante.
 - Kératite amibienne, zostérienne, infection fongique ou bactérienne.

- « traitement des kératites et kérato-uvéites à HSV chez le sujet immunocompétent à l'exclusion des atteintes sévères » (Dictionnaire Vidal® 2004) ;
- le Zovirax® 200 mg et le Zovirax® IV sont indiqués pour les infections oculaires à HSV ;
- la posologie est de 4 comprimés par jour (800 mg) en deux prises en préventif, 10 comprimés par jour (2 000 mg) en cinq prises dans le cadre du traitement curatif ;
- le Zovirax® suspension buvable est à utiliser chez l'enfant de moins de 12 ans ;
- les posologies doivent être adaptées notamment chez l'insuffisant rénal.
- Le VCV (Zélitrex® 500 mg), tend actuellement à remplacer l'ACV.
 - Ses indications thérapeutiques sont les mêmes.
 - La posologie préconisée est de 1 comprimé par jour en préventif, 2 comprimés par jour en une ou deux prises dans le cadre du traitement curatif (Dictionnaire Vidal® 2004).
- D'autres antiviraux (foscarnet : Foscavir® ; cidofovir : Vistide®) sont utilisés en cas de résistance du virus.

Corticoïdes

Locaux

- Indiqués dans le traitement des kératites stromales actives en association avec un traitement antiviral local, au stade séquellaire (opacités, néovaisseaux cornéens).
- Contre-indiqués dans les atteintes épithéliales (augmentent la réplication virale).
- Selon l'importance des phénomènes inflammatoires, ils peuvent être utilisés en collyres ou pour certains en injections sous-conjonctivales, latérobulbaires.
- La durée du traitement est prolongée.
- L'arrêt prématuré ou brutal des corticoïdes peut provoquer une reprise de l'inflammation oculaire et une nécrose stromale.
- La ciclosporine 2 % collyre peut être utilisée en cas d'intolérance aux corticoïdes ou de corticodépendance.

Généraux

- Une corticothérapie générale peut être envisagée en cas de defect épithélial important ou de complications liées aux corticoïdes locaux.

Protocoles thérapeutiques

- Le traitement des herpès cornéens est désormais relativement bien codifié, grâce aux résultats de l'étude américaine HEDS (*Herpetic Eye Disease Study Group*) qui a permis d'évaluer l'utilisation des stéroïdes, de la TFT locale et de l'ACV oral (Zovirax®) dans le traitement des kératites et kérato-uvéites herpétiques (Tableau 4).
- Le Tableau 5 récapitule les protocoles thérapeutiques communément utilisés pour les différents types de kératites herpétiques.

Tableau 4

Résultats des études HEDS concernant la prise en charge des kératites et kérato-uvéites herpétiques

| Questions | Réponses | Référence |
|---|--|---|
| Le Zovirax® (400 mg × 5/j) est-il efficace pour traiter les kératites stromales (nécrosantes, disciformes) déjà sous TFT et corticoïdes ? | Non, pas de bénéfice significatif du Zovirax® par rapport au placebo. En revanche, le Zovirax® est efficace pour prévenir les récurrences. | Barron BA <i>Ophthalmology</i> 1994 |
| Dans une kératite stromale, un collyre corticoïde (prednisolone 0,1% pendant 10 semaines) est-il utile en complément de la TFT ? | Oui, il permet une guérison plus rapide que le placebo, et réduit le risque de maladie progressive ou persistante de deux tiers. Toutefois, l'acuité visuelle finale est identique dans les deux groupes. Pas d'effets indésirables notables durant les 6 mois qui ont suivi le traitement. Pas d'effet des corticoïdes sur les récurrences HSV. | Wilhelmus KR <i>Ophthalmology</i> 1994 |
| Dans une uvéite herpétique traitée par TFT et corticoïdes locaux : le Zovirax® oral (400 mg × 5/j pendant 10 semaines) est-il efficace ? | A priori, oui, il existe un bénéfice lié à l'utilisation du Zovirax® mais l'effectif de l'étude était insuffisant pour conclure de façon définitive. | HEDS <i>Arch Ophthalmol</i> 1996 |
| Dans une kératite épithéliale traitée par TFT, un traitement précoce par Zovirax® oral (400 mg × 5/j pendant 3 semaines) permet-il de prévenir les complications stromales et endothéliales ? | Non, aucun bénéfice de ce traitement préventif par rapport au placebo pendant 1 an de suivi. | HEDS <i>Arch Ophthalmol</i> 1997 |
| Est-ce qu'un traitement par Zovirax® oral (400 mg × 2/j) prévient les récurrences chez les patients atteints d'herpès oculaire ? | Oui, surtout pour les kératites stromales (~40%), en cas de récurrences nombreuses, de blépharite, de lésions faciales. Le traitement préventif est un peu moins efficace sur les kératites épithéliales. Il n'a pas été noté d'effet prolongé ni d'effet rebond à l'arrêt du traitement. | HEDS <i>New England J Medicine</i> 1998 HEDS <i>Arch Ophthalmol</i> 2000 |
| Quels sont les facteurs prédictifs de récurrence des infections HSV ? | La survenue d'une poussée d'herpès stromal de moins d'un an multiplie par 10 le risque de récurrence et justifie une prophylaxie antivirale au long cours. | HEDS <i>Cornea</i> 2001 |

TFT : trifluorothymidine (Viroptic® aux États-Unis, Virophtha® en France).



Fig. 12. Aspect évolutif d'une kératite disciforme après 15 j de traitement.

Traitement chirurgical

- Greffe de cornée.
 - Une kératoplastie lamellaire ou transfixiante peut être indiquée à chaud (descemétocèle, perforation) ou à distance de la dernière poussée infectieuse à titre optique.
 - Le risque de récurrence représente la première cause d'échec.
 - Ces gestes seront réalisés sous traitements antiviral et anti-inflammatoire locaux et généraux.
- Greffe de membrane amniotique.
 - Kératite neurotrophique (efficace).
 - Kératite nécrosante (en cours d'évaluation).
- Recouvrement conjonctival, tarsorrhaphie, bouchon de colle cyanoacrylate.
 - En cas de kératite neurotrophique évoluée ou compliquée.

Traitement préventif

- Aucun médicament ne permet d'éradiquer HSV du ganglion trijumeau.
- Le Zovirax® et le Zélitrex® sont indiqués en cas d'herpès cornéen récidivant. La durée du traitement reste toutefois à préciser et celui-ci est à réévaluer tous les 6 à 12 mois.
- L'administration de TFT locale lors d'une période à risque de récurrence (stress, fièvre par exemple) peut être envisagée.
- L'infection HSV ne doit pas être considérée comme une maladie très contagieuse et les patients ne sont pas à isoler. Cependant, la prudence est conseillée en ce qui concerne les contacts avec les jeunes enfants et les sujets immunodéprimés.
- Lunettes de soleil, chapeau, écran total en cas d'exposition aux rayons UV.
- Anticorps polyclonaux et vaccin anti-HSV sont à l'étude.

Pour en savoir plus

Colin J. Atteintes herpétiques. Œil et virus. Offret H. Paris : Masson et Société Française d'Ophthalmologie ; 2000. p. 221-44.

Kaufman HE. Can we prevent recurrences of herpes infections without antiviral drugs ? The Weisenfeld lecture. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002 ; 43 : 1325-9.

Laibson PR, Rapuano CJ, Cohen EJ. Managing HSV keratitis : how have the HEDS findings helped ? Course 388. American Academy of Ophthalmology annual meeting. New Orleans (États-Unis) ; 2001.

Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea 1999 ; 18 : 127-43.

Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea 2001 ; 20 : 1-13.

9 – Zona ophtalmique

Tristan Bourcier

Le virus de la varicelle et du zona (VZV) est à l'origine d'un large spectre d'atteintes cornéennes et oculaires. Alors que la varicelle est une maladie éruptive bénigne de l'enfance, la réactivation le plus souvent tardive et relativement peu fréquente du virus VZV constitue le zona. Le zona ophtalmique (ZO) correspond à l'atteinte de la division ophtalmique du trijumeau (V1) lors de la réactivation du VZV resté latent dans le ganglion de Gasser. Le ZO représente 10 à 25 % de tous les cas de zona. En l'absence de traitement antiviral, il s'accompagne de complications oculaires dans 50 à 70 % des cas.

Épidémiologie, pathogénie

- Le VZV appartient à la famille des herpès virus α qui se caractérise par :
 - une réplication virale rapide ;
 - une forte capacité de destruction des cellules infectées ;
 - un neurotropisme marqué pour les ganglions nerveux sensitifs.
- La varicelle est la forme primaire d'infection au virus VZV.
 - Il s'agit d'une maladie éruptive qui se manifeste par des lésions vésiculaires cutanées et muqueuses, diffuses et très prurigineuses.
 - Sa transmission se fait par les sécrétions respiratoires ou les lésions cutanées.
 - La varicelle est une des infections humaines les plus contagieuses.
 - Son incidence annuelle est de 15 cas pour 1 000.
 - Elle survient dans 90 % des cas chez des enfants de moins de 14 ans, mais des personnes séronégatives peuvent être infectées à tout âge.
 - L'âge du contagion recule dans les pays occidentaux où les varicelles tardives sont de plus en plus fréquentes.
 - Néanmoins, on estime que 95 à 99 % de la population générale adulte a déjà contracté la maladie.
 - Hormis les nouveau-nés, les femmes enceintes, les personnes âgées et les adultes immunodéprimés, la varicelle ne provoque que peu de complications (3 à 5 %) et sa mortalité est faible (quelques dizaines de morts par an aux États-Unis).
- Après la varicelle, le VZV devient latent dans les racines dorsales des ganglions sensitifs rachidiens ou crâniens de tout le névraxe et reste le plus souvent définitivement asymptomatique.

- La réactivation du virus correspond au zona qui se manifeste sous la forme d'éruptions cutanées vésiculeuses généralement limitées au territoire sensitif (dermatome) d'un seul nerf crânien ou rachidien.
 - 10 à 20 % des individus ayant eu la varicelle développent un zona au moins une fois dans leur vie.
 - L'incidence annuelle du zona dans la population générale est comprise entre 1 et 3 cas pour 1 000 personnes, ce qui correspond à environ 100 000 cas de zona chaque année en France.
 - Les dermatomes les plus souvent infectés se situent au niveau thoracique bas ou lombaire haut (50 % des cas).
 - L'atteinte des nerfs crâniens est observée dans 10 à 25 % des cas.
 - Le nerf trijumeau (V^e paire crânienne), sa division ophtalmique (V1) et notamment sa branche frontale sont le plus fréquemment atteints.
 - Le V1 est 20 fois plus fréquemment atteint que le V2 ou le V3.
 - Les récurrences multiples de zona sont possibles mais rares (4 %), de même que les atteintes bilatérales (1 %).

Diagnostic clinique

Antécédents

- Antécédent de varicelle.
- Antécédent de zona.

Facteurs de risque

- Les facteurs de risque sont présentés dans le Tableau 1.

Manifestations dermatologiques et systémiques

- Le zona débute par un prodrome associant fièvre, céphalées, malaise général, photophobie, douleurs cutanées d'intensité variable dans le dermatome atteint. Ces dernières sont absentes dans 10 % des cas.

Tableau 1
Facteurs de risque

- Âge avancé
 - Le pic de fréquence du zona se situe entre 60 et 80 ans
- État d'immunodépression cellulaire
 - Infection VIH
 - Cancer, leucémie, lymphome
 - Transplantation d'organe
 - Lupus
 - Corticothérapie au long cours
 - Chimiothérapie, radiothérapie
 - Grossesse
- Stress, traumatismes physiques ou chirurgicaux
 - Pourraient également être des facteurs de réactivation

- Ces symptômes durent environ 3 j avant que n'apparaisse l'éruption cutanée typique :
 - vésiculeuse ;
 - douloureuse ;
 - unilatérale ne dépassant qu'exceptionnellement la ligne médiane (Fig. 1) ;
 - localisée au niveau du territoire de la branche frontale du VI, le plus souvent :
 - l'atteinte du nerf nasociliaire qui se caractérise par des lésions cutanées du bout et de l'aile du nez (signe de Hutchinson) s'accompagne de 76 % de complications oculaires, tandis que ce taux est de 34 % si ce nerf n'est pas affecté ;
 - les atteintes simultanées des principales branches du VI (frontale, nasociliaire, lacrymale) ou des trois divisions du V sont rares.
 - les vésicules se transforment après 5 à 7 j en pustules et croûtes qui disparaissent en 2 à 4 semaines, laissant une cicatrice dépigmentée souvent indélébile (Fig. 2) ;
 - les surinfections bactériennes sont rares ;
 - le zona se manifeste rarement par des prodromes sans manifestations cutanées (*zona sine herpète*) ;
 - la dissémination systémique du zona à toute la peau, au système nerveux (encéphalite, méningite, myélite, radiculite, Guillain-Barré, hémiplégie controlatérale par vascularite cérébrale tardive ou angéite carotidienne), aux poumons (pneumonie) ou au foie (hépatite) est possible chez l'immunodéprimé et est associée à une forte mortalité (5 à 15 %) ;
 - ces cas sont toutefois exceptionnels chez le sujet immunocompétent.



Fig. 2. Éruption de zona, stade tardif : croûtes et cicatrices.

Fig. 1. Éruption cutanée du VI avec atteinte du nerf nasociliaire signalée par la présence de lésions cutanées au bout du nez (signe de Hutchinson).

Manifestations ophtalmologiques

- En l'absence de traitement antiviral, environ 50 à 72 % des patients atteints de ZO développent des complications oculaires aiguës ou chroniques.

Kératites

- Toutes les couches de la cornée peuvent être atteintes.
- Les aspects cliniques varient selon le mécanisme physiopathogénique en cause : infection virale directe, réaction inflammatoire d'origine immunitaire, vascularite, atteinte nerveuse, phase cicatricielle (Tableau 2).
- Il existe des kératites « précoces » qui surviennent à la phase aiguë de l'infection (de 2 à 30 j après le début de l'éruption cutanée). Celles-ci peuvent prendre plusieurs aspects :
 - pseudodendrites :
 - à la différence des dendrites liées au virus HSV, les pseudodendrites sont en relief, surélevées au-dessus de la surface cornéenne et ont pour caractéristique de bien retenir le rose Bengale et peu la fluorescéine. Elles sont également plus linéaires, plus petites et n'ont pas d'arborisations terminales.

Tableau 2

Fréquence des différentes formes cliniques de kératites zostériennes (d'après Liesegang). Des complications multiples sont possibles chez un même patient. Ces atteintes sont plus rares depuis l'introduction des antiviraux

| Présentation clinique | Fréquence (%) |
|---------------------------------|---------------|
| Kératite pseudodendritique | 51 |
| Kératite ponctuée superficielle | 51 |
| Infiltrats stromaux antérieurs | 41 |
| Kérato-uvéite, endothélite | 34 |
| Kératite neurotrophique | 25 |
| Plaques muqueuses tardives | 13 |
| Kératite d'exposition | 11 |
| Kératite disciforme | 10 |
| Ulcérations serpigneuses | 7 |

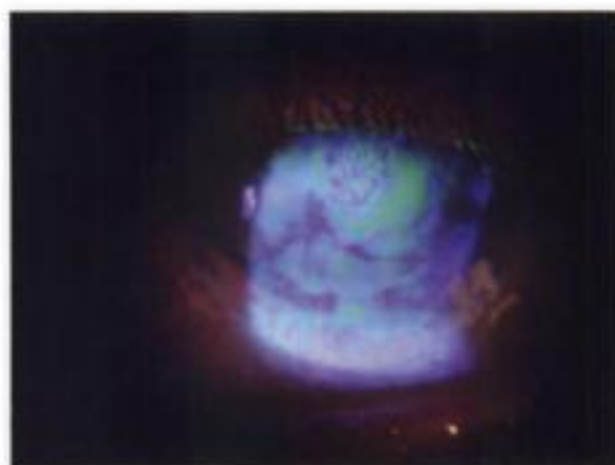


Fig. 3. Irrégularité de l'épithélium cornéen dans le cadre d'un zona ophtalmique.

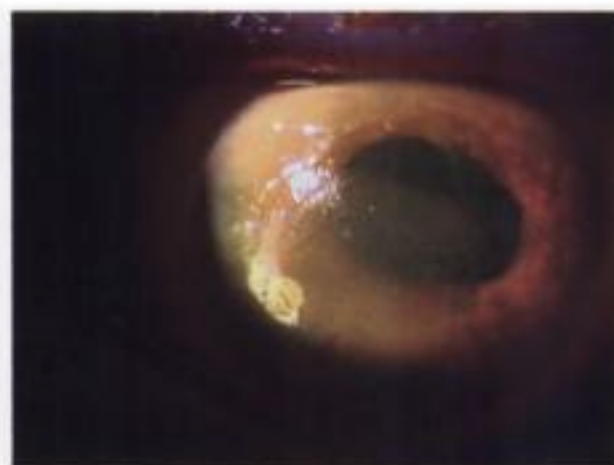


Fig. 4. Kératite disciforme à VZV.

- autres anomalies épithéliales (Fig. 3) :
 - irrégularité de surface ;
 - kératite ponctuée superficielle (KPS) diffuse peu dense ;
 - lésions étoilées ;
 - œdème microkystique.
- infiltrats sous-épithéliaux :
 - de petite taille (kératite nummulaire) ;
 - de grande taille (kératite stromale antérieure) ;
 - fréquemment entourés d'un haze.
- endothélites et kérato-uvéïtes :
 - plis descemétiques, œdème stromal et endothélial, associés à une réaction de chambre antérieure.
- Kératites tardives (entre 3–4 mois et plusieurs années d'évolution) :
 - plaques muqueuses superficielles :
 - accumulation de mucus gris-blanc adhérent à la surface de l'épithélium cornéen œdémateux. Fugaces et mobiles à différents endroits de la cornée, ces lésions ont une évolution spontanément favorable ;
 - ulcérations serpigneuses :
 - rares, elles correspondent une réaction immunitaire à l'antigène viral.
 - kératite disciforme (Fig. 4) :
 - conséquence d'une endothélite, elle se manifeste par un œdème cornéen diffus et peut être associée à une uvéïte antérieure. Un anneau immunitaire de Wessely peut également être observé ;
 - kératite neurotrophique (KNT) (Fig. 5) :
 - une diminution de la sensibilité cornéenne est notée au stade aigu du ZO. Il existe toutefois une récupération partielle avec le temps ;
 - environ 25 % des patients conservent une anesthésie cornéenne et développent une KNT de gravité variable ;
 - celle-ci apparaît généralement 3 à 6 mois après l'épisode de réactivation ;
 - ses premiers signes comportent une diminution du reflet cornéen, une irrégularité de la surface épithéliale, une KPS située dans l'aire interpalébrale. La KNT peut aboutir à des ulcères épithéliaux chroniques et se compliquer de surinfection bactérienne ou fongique.
 - kératite d'exposition conséquence d'une malposition palpébrale ;
 - kératite interstitielle.
- Autres complications :
 - surinfections :
 - bactérienne (à Gram positif notamment) ;
 - mycotique.
 - modifications de transparence cornéenne :
 - néovascularisation, kératopathie lipidique (Fig. 6), cicatrices, décompensation œdémateuse.
 - modifications d'épaisseur cornéenne :
 - amincissement, astigmatisme irrégulier, fonte stromale, descemétocèle, perforation.



Fig. 5. Kératite neurotrophique : ulcère épithélial chronique (A), vaste ulcère surinfecté par *Streptococcus salivarius* (B).

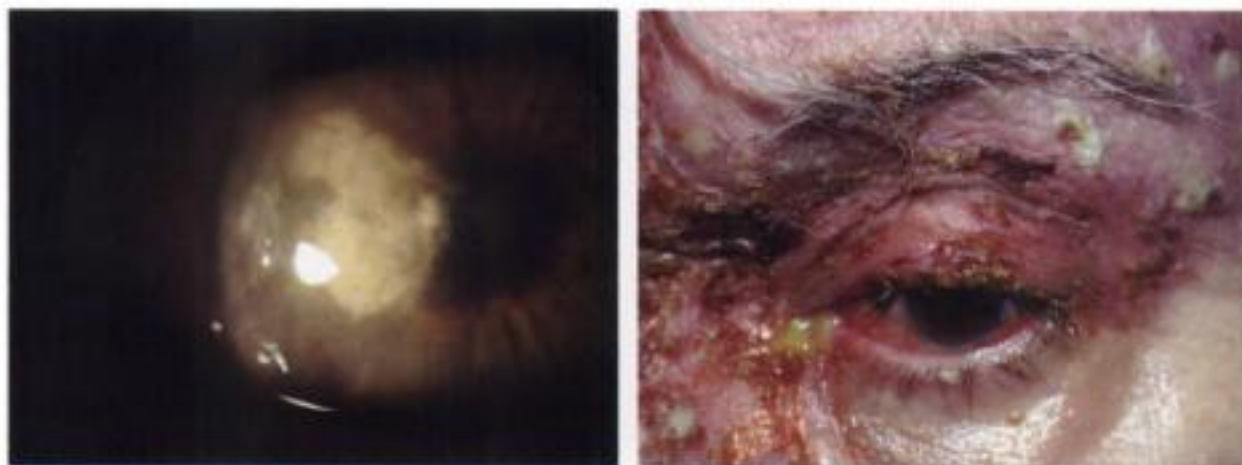


Fig. 6. Kératopathie lipidique post-zostérienne.

Fig. 7. Blépharite et conjonctivite aiguë à VZV.



Fig. 8. Kérato-uvéite zostérienne.

Fig. 9. Atrophie irienne séquellaire d'une kérato-uvéite zostérienne.

Autres atteintes ophtalmologiques

- Blépharite vésiculeuse (Fig. 7) :
 - présente à la phase aiguë de l'infection ;
 - l'évolution des lésions est identique à celles de la peau du visage ;
 - dans les atteintes sévères extensives ou en cas de surinfection, des cicatrices cutanées peuvent induire tardivement des malpositions palpébrales (entropion, ectropion), un trichiasis ou une madarose.
- Conjonctivite aiguë folliculaire (ou catarrhale) :
 - quasi constante ;
 - associée à des vésicules des bords palpébraux, une adénopathie sous-maxillaire ou prétragienne, des pétéchies hémorragiques et une anesthésie conjonctivale profonde ;
 - autres manifestations conjonctivales plus rares : pseudomembranes, vésicules, nécrose puis fibrose, symblépharons, sténose des points lacrymaux.
- Instabilité du film lacrymal, sécheresse oculaire au stade tardif.
- Épisclérite, sclérite, sclérokératite, scléromalacie.
- Vascularite limbique.
- Uvéite antérieure ou kérato-uvéite (Fig. 8 et 9) :
 - le plus souvent non granulomateuse avec synéchies postérieures ou antérieures, hypertension oculaire, atrophie sectorielle de l'iris.
- Cataracte sous-capsulaire postérieure secondaire :
 - par uvéite chronique et corticothérapie prolongée.
- Glaucome secondaire :
 - obstruction du trabéculum par les cellules inflammatoires, trabéculite aiguë, blocage pupillaire ou prétrabéculaire lié aux synéchies, glaucome cortico-induit.
- Ischémie du segment antérieur.
- Hypotonie et phtyse du globe :
 - par atteinte du corps ciliaire.
- Atteintes neuro-ophtalmologiques :
 - myosis, anisocorie, syndrome de Claude-Bernard-Horner (atteinte du ganglion sympathique) ;
 - pupille tonique, ophtalmoplégie interne (atteinte du ganglion ciliaire) ;
 - paralysies oculomotrices (l'atteinte du III étant la plus fréquente suivie, de celle du VI et du IV) ;
 - syndrome d'Argyll-Robertson, paralysie faciale, syndrome de l'apex orbitaire, ophtalmoplégie complète, myosite avec exophtalmie, papillite, neuropathie optique rétrobulbaire, chiasmatite.
- Atteintes rétiniennes :
 - occlusion de l'artère centrale de la rétine, rétinite ischémique, chorioretinite multifocale ou serpigneuse, ARN (*acute retinal necrosis*), PORN (*progressive outer retinal necrosis*).

Douleurs

- 90 % des patients atteints de zona souffrent de douleurs « aiguës ».
 - Elles débutent à la phase prééruptive et persistent pendant la durée de l'éruption.

- recherche d'une production locale d'anticorps anti-VZV dans les larmes, l'humeur aqueuse ;
- sérologies VZV.
- Une sérologie VIH est recommandée pour les patients de moins de 45 ans présentant un zona.
 - Le jeune âge, l'existence d'éruptions atypiques touchant de multiples dermatomes, une atteinte oculaire *sine herpette*, la survenue d'un PORN, de dendrites chroniques, ou de complications neurologiques sont très évocatrices d'une infection VIH sous-jacente.

Traitement

Traitement dermatologique

- Nettoyage deux fois par jour des lésions cutanées avec un savon dermatologique et un antiseptique en solution aqueuse (chlorhexidine).
- Crèmes hydratantes au stade de croûtes.
- La pommade dermique à l'aciclovir (ACV) (Zovirax® crème 5 %) réduirait la formation de nouvelles lésions dermatologiques ainsi que les névralgies aiguës liées au virus, mais son utilisation est controversée.

Traitement antiviral général

- Ce traitement a pour but d'agir sur les virus en phase de réplication et ne s'applique donc qu'à la phase aiguë de la maladie. Il permet de :
 - prévenir l'apparition de nouvelles lésions ;
 - diminuer la dissémination virale ;
 - réduire la durée et l'intensité des douleurs aiguës ;
 - favoriser la cicatrisation des lésions cutanées ;
 - en revanche, l'effet des antiviraux sur l'apparition des DPZ est très controversé.
- En pratique, un traitement antiviral doit être prescrit dans tous les cas de ZO car :
 - l'atteinte oculaire ne peut être prévue dans le ZO étant donné qu'il n'existe aucun signe clinique prédictif fiable ;
 - l'efficacité des antiviraux a été démontrée dans le traitement du ZO ;
 - une diminution très significative (de 30 à 50 %) de l'incidence des complications oculaires (dendrites, épisclérites, kératites stromales, uvéites) a en effet été observée dans plusieurs études ;
 - l'efficacité d'un traitement antiviral au long cours et à faibles doses sur les formes chroniques ou récurrentes de ZO reste cependant à préciser ;
 - en revanche, les antiviraux n'ont aucun effet sur l'hypoesthésie cornéenne, la kératite neurotrophique et les DPZ.
- Plusieurs molécules sont disponibles en France.
 - Le Zovirax® 800 mg (ACV) a l'AMM pour « la prévention des complications oculaires du zona ophtalmique ».
 - Le Zélitrex® 500 mg (valaciclovir [VCV]) et l'Oravir® (famciclovir) pour « la prévention des complications du zona ophtalmique chez le sujet adulte immunocompétent » et « la prévention des douleurs associées au zona chez le sujet immunocompétent de plus de 50 ans » (Dictionnaire Vidal® 2004).

Traitement antalgique

- Douleurs aiguës.
 - Traitement antiviral systémique précoce.
 - Antalgiques de classe I (paracétamol, aspirine ou AINS pris à doses antalgiques), de classe II (dextropropoxyphène ou codéine en association au paracétamol) ou éventuellement un morphinique majeur en fonction de l'intensité de la douleur.
 - L'utilisation des corticoïdes par voie générale est controversée. Cependant, l'association ACV oral-prednisone orale (40 mg/j pendant 10 j) à la phase précoce du zona diminue efficacement les douleurs. Ce traitement est à réserver aux cas hyperalgiques vus précocement en association au traitement antiviral.
 - Bloc du ganglion stellaire dans les cas hyperalgiques.
- DPZ.
 - Traitement antiviral systémique précoce.
 - Antalgiques de niveau I-II (cas modérés).
 - Antidépresseurs tricycliques (amitryptiline : Laroxyl®), cimétidine (Tagamet®), anti-épileptiques (clonazépam : Rivotril®; carbamazépine : Tégréto®; gabapentine : Neurontin®) sont habituellement utilisés en association et de façon précoce dans les formes graves.
 - Morphiniques par voie orale ou transdermique (cas hyperalgiques).
 - D'autres méthodes telles que l'application locale de pommade anesthésiante (Emla®), de crème à la capsaïcine, l'anesthésie du ganglion stellaire, l'injection intrathécale de Solumédrol®, la neurostimulation ultrasonique ou électrique transcutanée, l'hypnose, l'acupuncture peuvent s'avérer également efficaces.
 - Dans tous les cas, la prise en charge des DPZ sévères nécessite une approche multidisciplinaire incluant un médecin spécialiste de la douleur et un soutien psychologique.

Traitement préventif

- Éviter le contact des personnes immunodéprimées ou séronégatives à risque avec des malades atteints de varicelle ou de zona.
- Traitement antiviral préventif chez les greffés de moelle osseuse, les nouveau-nés de mères ayant la varicelle ou le zona 5 j avant ou 2 j après l'accouchement.
- Un vaccin vivant atténué contre la varicelle (Varivax®) destiné à prévenir les infections à VZV est disponible aux États-Unis depuis 1995. Un essai clinique de grande ampleur est en cours. S'il s'avère efficace, ce vaccin, déjà utilisé chez les enfants immunodéprimés sans antécédents de varicelle, pourrait être administré chez l'adulte afin de stimuler la réponse immunitaire et réduire les récurrences de zona.

Pour en savoir plus

Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and aciclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000 ; 107 : 1507-11.

Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 340-6.

Kaufman HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res* 2000 ; 19 : 69-85.

Liesegang TJ. Varicella-zoster virus eye disease. *Cornea* 1999 ; 18 : 511-31.

Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trottier S, Van Slycken S, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster : a randomised aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol* 2001 ; 85 : 576-81.

I 0 – Autres kératites virales

Tristan Bourcier

Infections herpétiques

- Certaines infections herpétiques non liées à *Herpes Simplex Virus* (HSV) ou au virus de la varicelle et du zona (VZV) peuvent également comporter une atteinte ophtalmologique (Tableau I). Nous ne détaillerons que celles comportant une atteinte cornéenne.

Infections à EBV

- L'EBV est ubiquitaire.
 - 90 % des adultes ont une sérologie EBV positive.
 - La transmission du virus se fait par gouttelettes de salive.
 - La séroconversion survient entre 10 et 30 ans dans les pays développés, plus tôt dans les pays en voie de développement.

Tableau I
Manifestations ophtalmologiques et générales des infections herpétiques à l'exception de HSV et VZV

| Virus | Manifestations générales | Manifestations ophtalmologiques |
|-------------|---|---|
| EBV | MNI Lymphome de Burkitt Hodgkin* Lymphome T Carcinome nasopharyngé Carcinome thymique Leucoplasie chevelue de la langue Polyarthrite rhumatoïde* Syndrome de Sjögren* | Syndrome oculoglandulaire Conjonctivite Œil sec Kératite Épisclérite Sclérite Dacryoadénite Dacryocystite Uvéite antérieure Périphlébites réiniennes Atteintes neuro-ophtalmologiques Syndrome ICE* Choroïdite multifocale* Lymphome oculaire primitif* |
| CMV | MNI Infection congénitale Hépatite Pneumonie | Rétinite Conjonctivite Kératite Syndrome de Posner-Schlossman* Vogt-Koyanagi-Harada* |
| HHV6 | Exanthème subit Fièvre | Lymphome oculaire primitif |
| HHV7 | Exanthème subit Fièvre | Aucune |
| HHV8 | Sarcome de Kaposi chez l'immunodéprimé | Lymphome oculaire primitif Kaposi des annexes et de la conjonctive |

EBV : virus Epstein-Barr ; MNI : mononucléose infectieuse ; ICE : *iridocorneal endothelial* ;
CMV : cytomégalovirus ; HHV : *human herpes virus*. * Associations discutées.

- Il n'y a pas de consensus concernant le traitement des kératites à EBV du fait de leur rareté.
 - L'aciclovir (ACV) oral ou pommade et le ganciclovir (GCV) ont été proposés pour le traitement des kératites épithéliales.
 - Les infiltrats sous-épithéliaux ne requièrent pas de traitement spécifique, tandis que la kératite stromale périphérique et l'uvéite généralement très inflammatoires répondent bien aux corticoïdes topiques, sans antiviraux.
 - Un traitement antiviral général n'est pas nécessaire sauf si un herpès cornéen n'a pu être exclu.

Infections à cytomégalovirus

- 40 à 100 % des adultes de la population générale ont des anticorps anti-CMV.
 - La transmission peut être orale, vénérienne, respiratoire, transplacentaire, se faire par l'intermédiaire des larmes ou survenir lors d'une transfusion sanguine, de l'accouchement ou de l'allaitement.
 - Chez les patients immunocompétents, le CMV peut causer une infection asymptomatique ou un syndrome mononucléosique.
 - La plupart des cas symptomatiques graves sont observés chez des sujets immunodéprimés (infection à VIH, transplantation d'organe, chimiothérapie, cancer) ou in utero (infection congénitale).
- Les infections à CMV du segment antérieur sont très rares par rapport aux atteintes postérieures (uvéites, chorioretinites). Elles peuvent prendre plusieurs aspects :
 - conjonctivite folliculaire ;
 - kératite dendritique ;
 - hypoesthésie cornéenne ;
 - kératite nécrosante.

Infections virales non herpétiques

- Plusieurs virus n'appartenant pas à la famille des *Herpesviridae* peuvent infecter la surface oculaire (Tableau 2).
- Les atteintes cornéennes sont variables, de la KPS modérée à l'atteinte stromale grave entraînant une perte de vision importante.
- La présence de follicules conjonctivaux et d'une adénopathie prétragienne est assez évocatrice d'atteinte virale, mais ce sont souvent les manifestations générales de l'infection qui permettent le diagnostic.

Tableau 2

Manifestations ophtalmologiques et cornéennes

| | Famille | Virus | Manifestations ophtalmologiques et cornéennes |
|-------------|---------------|-----------------------|---|
| Virus à ADN | Adenoviridae | Adénovirus | Kératoconjonctivite épidémique Fièvre adéno-pharyngocornéenne Kératoconjonctivite chronique Conjonctivite non spécifique |
| | Poxvirus | Molluscum contagiosum | Lésions cutanées et des paupières Blépharite Conjonctivite chronique Kératites : Kératite pannus supérieure filamenteuse. |
| | Papovavirus | Papillomavirus | Verrues Conjonctivite chronique Papillome de conjonctive KPS , dysplasie palpébrale, corne |
| Virus à ARN | Picornavirus | Entérovirus type 70 | Conjonctivite hémorragique (conjonctivite épidémique) KPS Uvéite Surinfection bactérienne |
| | | Coxsackie virus A24 | |
| | Paramyxovirus | Rougeole | Conjonctivite signe de Kóphalyk Kératites : Kératite interstitielle, kératite ulcéraire, kératite ulcéraire, kératite ulcéraire Choriorétinite optique |

KPS : kératite ponctuée superficielle, ISE : infiltrats sous-épithéliaux.

Infections virales non herpétiques

| Diagnostic | Traitement |
|---|--|
| Clinique Culture virale, PCR | Ganciclovir Corticoides Symptomatique Hygiène |
| Clinique, (adultes jeunes 15–35 ans, immunodépression) Examen anatomopathologique (microscopie électronique, coloration de Giemsa) | Excision ou incision, curetage des lésions cutanées Azote liquide Cryothérapie Laser Cidofovir crème |
| Clinique Examen anatomopathologique | Excision Cryothérapie |
| Clinique Culture virale (conjonctive, pharynx) | Symptomatique Antibiotique local Hygiène |
| Clinique Sérologie Culture virale | Symptomatique Vaccin |

Tableau 2 (suite)
Manifestations ophtalmologiques et cornéennes des infections virales non herpétiques

| Virus | Famille | Virus | Manifestions ophtalmologiques | Diagnostic | Traitement |
|-------------|-----------------|---|---|---|--|
| Virus à ARN | Paramyxovirus | Oreillons | Dacryadénite Conjonctivite catarrhale, hémorragies sous-conjonctivales Kératites : KPS, kératite interstitielle Uvéite, épisclérite, sclérite, glaucome, hypotonie, névrite optique, paralysies oculomotrices, rétinite | Clinique Sérologie Culture virale | Symptomatique Vaccin |
| | | Maladie de Newcastle (maladie des éleveurs de poulets) | Conjonctivite catarrhale ou mucopurulente Kératites : KPS, ISE | | Symptomatique |
| | Togavirus | Rubéole | <u>Acquis</u> : conjonctivite catarrhale, KPS <u>Congénitale</u> : cataracte, microphthalmie, microcornée, œdème cornéen diffus , kératocône, glaucome, iridocyclite, chorioretinite, anomalies de l'angle, hypoplasie irienne, nystagmus, strabisme, néovaisseaux sous-rétiniens | Clinique Sérologie | Symptomatique Kératoplastie à discuter au cas par cas Vaccin |
| | Orthomyxo-virus | Virus Influenzae A, B, C (Grippe) | Conjonctivite folliculaire, hémorragies sous-conjonctivales Kératites : KPS, kératite marginale, ulcérations dendritiques, kératite stromale, interstitielle, récurrence d'HSV ou VZV Uvéite Paralysie de l'accommodation, rétinite, névrite optique, paralysies oculomotrices, myalgies, dacryoadénite | Clinique | Symptomatique Amantadine Vaccin |
| | Rétrovirus | VIH I | Conjonctivite Œil sec Kératites : KPS, récurrences d'HSV/VZV, microsporidiose, Molluscum contagiosum, sévérité accrue des infections cornéennes bactériennes et fongiques Infections opportunistes (segment postérieur) | Sérologie | Traitement antirétroviral Traitement spécifique |

KPS : kératite ponctuée superficielle, ISE : infiltrats sous épithéliaux.

- Les infections à ADV comportent en règle une atteinte cornéenne.
- Les ADV sont des virus à ADN, stables dans l'environnement.
 - Les ADV peuvent survivre sur différents types de surface et demeurer potentiellement infestants jusqu'à 35 j.
 - Leur transmission se fait par contact direct par l'intermédiaire des surfaces contaminées, des mains sales, des larmes, des sécrétions respiratoires (postillons).
 - Six espèces (A à F) et plus de 50 sérotypes d'ADV ont été identifiés à ce jour.
 - L'ADV n'est pathogène que pour l'homme chez qui il cause de nombreuses manifestations oculaires.

Kératoconjonctivite épidémique

- Épidémiologie.
 - La kératoconjonctivite épidémique (KCE) est le plus souvent due aux ADV type 7, 8, 11, 19, 22, 37 (3, 4 au Japon).
 - La maladie est hautement contagieuse et survient par petites épidémies partout dans le monde, certaines régions (Asie, Moyen-Orient) étant plus atteintes que d'autres.
 - On dénombre ainsi au Japon plusieurs dizaines de milliers de cas chaque année.
 - Ces épidémies, survenant habituellement en été et en hiver, se répandent au sein des familles, écoles, crèches, prisons et autres collectivités, services ou cabinets d'ophtalmologie.
 - Les épidémies hospitalières sont dues à des contaminations manuportées (main à œil) et se propagent par l'intermédiaire des instruments (tonomètres à aplanation, verres à trois miroirs, montures d'essai), des flacons de collyres (le virus peut y persister jusqu'à 9 semaines), des objets et des locaux (poignées de porte, téléphones, tables, journaux...).
 - Des cas sporadiques peuvent néanmoins être observés.
 - L'ADV 19 a également été isolé au niveau du tractus génital, ce qui suggère une possible transmission sexuelle.
 - Les enfants et les adultes jeunes (20–60 ans) sont le plus souvent touchés.
 - L'incubation dure en moyenne 8 j (5 à 12 j).
 - Les patients atteints de KCE sont contagieux 3 j avant et 14 j après le début des symptômes.
- Diagnostic clinique.
 - Les symptômes systémiques comportent :
 - fièvre, mal de gorge, désordres gastro-intestinaux ;
 - ils sont plus fréquents chez l'enfant que chez l'adulte.
 - Les symptômes oculaires comportent :
 - sensation de corps étranger, larmoiement, photophobie d'intensité variable, mais d'apparition brutale.
 - Il existe souvent une notion de contagé.
 - L'atteinte oculaire est généralement bilatérale plus ou moins simultanée (en 1 semaine maximum), mais peut être unilatérale dans 25 % des cas.
 - Le déroulement typique de la KCE est le suivant :
 - début brutal par une conjonctivite folliculaire associée à une volumineuse adénopathie prétragienne, œdème des paupières avec ptosis, chémosis, pétéchies, hémorragies sous-conjonctivales ainsi que des sécrétions muqueuses ou fibrineuses ;

- des pseudomembranes peuvent se former, laissant place à de la fibrose conjonctivale et des symblépharons, voire un épiphora en cas d'atteinte des voies lacrymales ;
 - on observe une KPS diffuse précoce qui entraîne une photophobie et ce, dès le 2^e j jusqu'au 30^e j ;
 - une kératite épithéliale focale apparaît entre le 7^e et le 10–14^e j ;
 - la kératite évolue sur 10 j environ en combinant des lésions épithéliales et sous-épithéliales responsables de baisse d'acuité visuelle ;
 - des infiltrats sous-épithéliaux (ISE) apparaissent à la 2^e ou 3^e semaine. Ils peuvent être centraux, responsables de baisse de vision, ou périphériques. Ils mesurent 1 à 2 mm de diamètre et leur nombre est variable (de 1 à 50). Situés sous l'épithélium cornéen, qui est généralement soulevé en regard, les ISE « accrochent » la fluorescéine (Fig. 2). La densité des ISE est maximale après 3–4 semaines d'évolution ;
 - occasionnellement, une uvéite antérieure, une sclérite antérieure diffuse, une névrite optique peuvent être associées à la kératite ;
 - les surinfections bactériennes sont rares.
- **Diagnostiques différentiels.**
 - Kératite de Thygeson (Fig. 3).
 - Peu de symptômes en comparaison, conjonctivite modérée, bilatéralité d'emblée, infiltrats en relief plus petits, gris, et dispersés, évolution chronique, récurrente, corticosensibilité rapide.

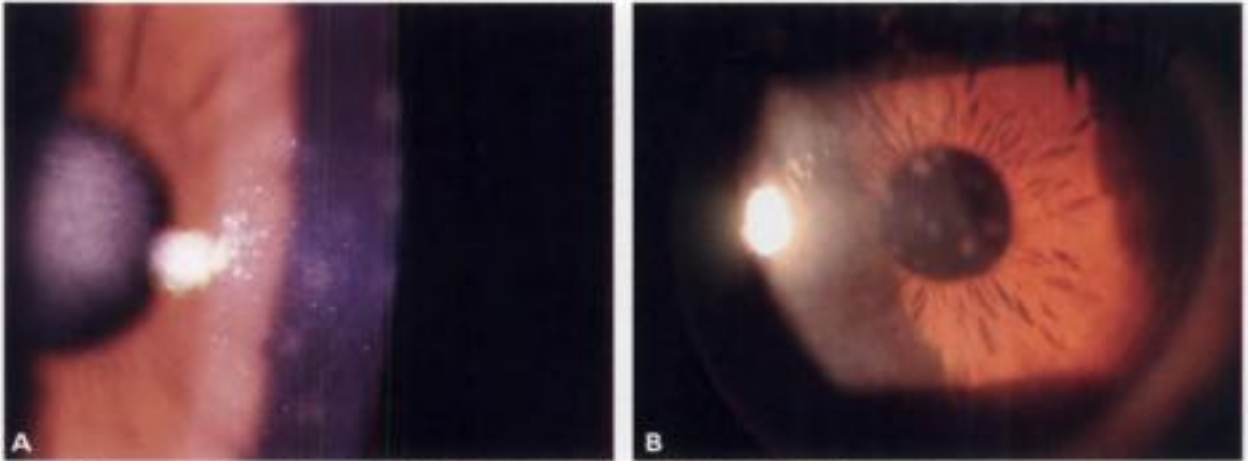


Fig. 2. Kératoconjonctivite à ADV : infiltrats sous-épithéliaux (A, B).

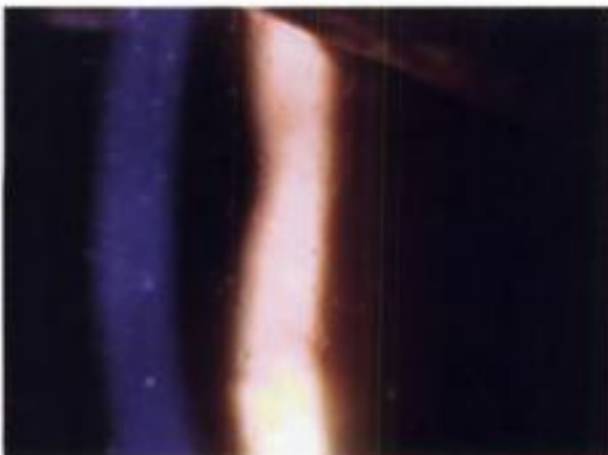


Fig. 3. Kératite de Thygeson.

- changement régulier et non-partage des serviettes, oreillers, gants de toilette, vêtements ;
 - séchage des mains à l'air, distributeur de savon à commande ;
 - décontamination chimique des appareils médicaux, instruments, surfaces souillées après contact d'un patient suspect d'ADV (hypochlorite de sodium, alcool isopropyl, solution iodée) ;
 - salle d'attente spécifique, circuit séparé pour les patients suspects ;
 - utilisation de masques et de gants jetables ;
 - collyres unidoses ;
 - tonomètres à usage unique, à air, systèmes de protection des verres à trois miroirs ;
 - aiguille à corps étranger, lentilles de contact à usage unique.
- La KCE guérit spontanément. Son pronostic est excellent.
 - Néanmoins, il est souhaitable d'informer le patient de l'évolution prolongée et fluctuante de l'affection.
 - Les ISE peuvent persister des semaines, mois, années (jusqu'à 10 ans).
 - L'acuité visuelle est souvent réduite pendant la phase aiguë de l'infection puis parfois pendant plusieurs semaines ou mois.
 - Des érosions récurrentes épithéliales peuvent se produire en regard des infiltrats.
 - Il existe souvent une sécheresse oculaire résiduelle.
 - Les corticoïdes permettent d'estomper les ISE. Cependant, les récurrences sont possibles à l'arrêt du traitement qui doit être très progressif.
 - La ciclosporine A collyre peut être envisagée en cas de corticodépendance ou d'effets indésirables des corticoïdes. Elle est efficace sur les symptômes et les ISE dans 70 % des cas.
 - Une kératoplastie lamellaire ou une PKT peuvent traiter des ISE persistants et invalidants.
 - L'immunité acquise vis-à-vis de l'ADV n'est pas totale et définitive car des réinfections sont possibles.

Fièvre adéno-pharyngoconjonctivale

- Épidémiologie.
 - La fièvre adéno-pharyngoconjonctivale (FAPC) est due aux ADV 3, 4, 7 et plus rarement aux 1, 5, 14.
 - Elle est moins fréquente que la KCE et survient par petites épidémies chez les enfants et les adultes jeunes bien que des cas sporadiques puissent aussi exister.
 - La FAPC est transmise par les gouttelettes d'aérosols et occasionnellement dans les piscines (excrétion fécale du virus).
 - La période d'incubation est de 2 à 14 j (5–12 j).
 - Le patient demeure contagieux 7 à 10 j après le début des symptômes.
- Diagnostic.
 - La FAPC débute par une conjonctivite aiguë folliculaire souvent hémorragique, associée à des sécrétions muqueuses, un œdème des paupières, une adénopathie prétragienne.

- Des signes généraux (pharyngite, céphalées, malaise, myalgies, douleurs abdominales, diarrhée, fièvre) sont présents.
- Il existe souvent une notion de contagio.
- La conjonctivite dure 7 à 10 j et reste généralement unilatérale.
- Les patients ne développent pas de kératite sévère comme dans la KCE.
- Cependant, une kératite épithéliale diffuse peut survenir 3 à 5 j après le début de la conjonctivite et aboutir à des ISE.
- Le diagnostic biologique est possible mais non nécessaire. Il peut être établi par culture virale ou immunofluorescence à partir d'un frottis conjonctival ou d'un prélèvement de gorge.
- Le traitement est symptomatique :
 - compresses froides, antipyrétiques, hygiène ;
 - les corticoïdes ne sont pas nécessaires.
- Évolution :
 - favorable ;
 - l'affection guérit en 1 à 3 semaines.

Kératoconjonctivite chronique

- Les kératoconjonctivites chroniques (KCC) à ADV sont rares.
- Les ADV type 2 (3, 4, 5, 6, 19) peuvent néanmoins provoquer une conjonctivite folliculaire aiguë puis une conjonctivite papillaire chronique associée à des ISE.
- Le diagnostic clinique est difficile du fait de l'absence de signes typiques.
- Le diagnostic de certitude est obtenu par l'isolement du virus en culture à partir de la conjonctive et de la cornée, et par exclusion des autres causes de conjonctivite papillaire chronique.
- Traitement symptomatique.
- Guérison sans séquelles.

Pour en savoir plus

- Kaufman HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res* 2000 ; 19: 69-85.
- Ogawa GSH, Vastine DW. Non herpetic viral keratitis. In : Tabbara KF, Hyndiuk RA. *Infections of the eye* (2^e éd.). Boston : Little, Brown and company ; 1996. p. 401-22.
- Renard G. Autres atteintes virales conjonctivo-cornéennes. *Œil et virus*. Offret H. Paris : Masson et Société Française d'Ophthalmologie ; 2000. p. 256-69.
- World Keynote Symposium on ocular adenoviral infections : stepping into the new millenium. 3rd International Conference On Ocular Infections. Salzburg, June 9-13, 2002.



Fig. 3. Kératite interstitielle non active : cicatrices cornéennes, néovaisseaux fantômes.

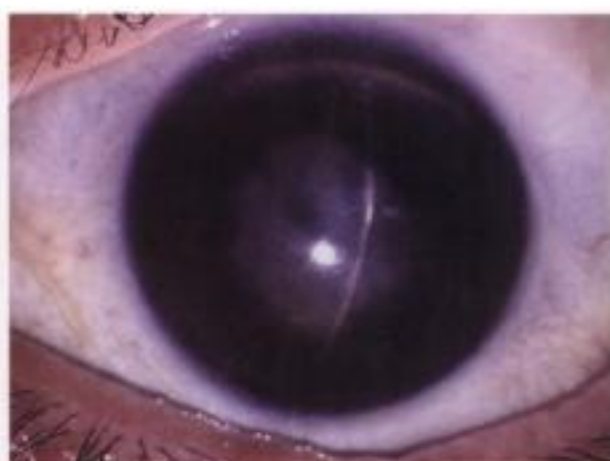


Fig. 4. Kératite syphilitique congénitale (Pr V. Borderie).

- à la phase tardive (Fig. 3 et 4) :
 - une cornée opacifiée d'épaisseur normale ou diminuée ;
 - des néovaisseaux cornéens déshabités.
- Les KI peuvent être causées par des infections virales, bactériennes ou parasitaires, des maladies de systèmes (sarcoïdose, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, maladie de Wegener...) et sont pour certaines idiopathiques (syndrome de Cogan) (Tableau 1).
- Les KI d'origine infectieuse peuvent être dues à l'invasion directe du stroma par l'organisme pathogène ou résulter d'une réaction immunitaire à un conflit antigène-anticorps-complément ou une hypersensibilité retardée.
- Les caractéristiques des KI d'origine bactérienne sont détaillées dans le Tableau 2.

Tableau 1
Étiologies infectieuses des kératites interstitielles

| | |
|-----------|--|
| Bactéries | Syphilis Maladie de Lyme Tuberculose Lèpre Fièvre récurrente Lymphogranulomatose vénérienne Brucellose |
| Virus | HSV1 HSV2 VZV EBV Rougeole Oreillons Rubéole Influenzae virus |
| Parasites | Leishmaniose Trypanosomiase Onchocercose |

VZV : virus de la varicelle et du zona ; EBV : virus Epstein-Barr ; HSV : *Herpes Simplex Virus*.

Tableau 2
Étiologies bactériennes des kératites interstitielles

| Pathologie | Bactérie | Transmission | Kératite | Autres signes ophtalmologiques | Signes généraux | Diagnostic | Traitement |
|----------------------|---------------------------|---|--|---|--|--|--|
| Syphilis acquise | <i>Treponema pallidum</i> | MST Transfusion sanguine Toxicomanie | Kératite interstitielle unilatérale sectorielle à la phase secondaire ou tertiaire (5 % des cas) | Chancres conjonctivaux Uvéite antérieure granulomateuse Rétinochoroïdite Nécrose rétinienne Neurorétinite Œdème maculaire Pérophlébite Pupille d'Argyll-Robertson Dacryoadénite Dacryocystite Perte des cils et sourcils Conjonctivite Épisclérite Sclérite Luxation du cristallin Névrite optique Atrophie optique | Syphilis primaire : • chancres Syphilis secondaire et tertiaire : • neurosyphilis • atteintes cardiovasculaires, cutanées et muqueuses • alopecie • gommes (os, poumons, cerveau, foie, estomac) | Sérologies ± PL Co-infection VIH fréquente | Extencilline® (doxycycline si allergie) Corticoïdes topiques (Kératite) |
| Syphilis congénitale | | Transmission fœto-maternelle pendant l'accouchement | Kératite interstitielle bilatérale (10 % des cas) | Anomalies iriennes Choroïdite Atrophie optique Myopie Uvéite antérieure Pseudo-RP Glaucome | Rhinite Pneumonie Hépatosplénomégalie Ostéochondrite Périostite Néphrite Rash cutané Surdité Retard mental Anomalies cardiovasculaires | Sérologies PL | |

MST : maladie sexuellement transmissible, PL : ponction lombaire, IDR : intradermoréaction, RP : rétinite pigmentaire, LCR : liquide céphalorachidien.

Tableau 2 (suite)
Étiologies bactériennes des kératites interstitielles

| Pathologie | Bactérie | Transmission | Kératite | Autres signes ophtalmologiques | Signes généraux | Diagnostic | Traitement |
|-----------------|--|--|---|--|---|--|---|
| Tuberculose | <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (BK) | Muqueuses respiratoires | Kératoconjonctivite phlycténulaire Kératite interstitielle précoce unilatérale, sectorielle Kératite nécrosante | Épisclérite Sclérite Uvéite granulomateuse Tubercules de Bouchut Vascularite rétinienne Neuropathie optique | Poumon Os Rein | IDR à la tuberculine Radiographie pulmonaire Recherche de BK | Antituberculeux Corticoïdes topiques (Kératite) |
| Lèpre | <i>Mycobacterium lepre</i> | Muqueuses respiratoires Peau lésée (Afrique, Moyen-Orient, Asie du sud-est) | KPS Kératite interstitielle avec vaisseaux fantômes Gros nerfs cornéens Kératite d'exposition par atteinte du VI Kératite neurotrophique par atteinte du V (hypoesthésie cornéenne) Pannus | Conjonctivite Sclérite Épisclérite Uvéite Atrophie irienne Perles iriennes Anisocorie Cataracte Chute des cils et sourcils | Nerfs crâniens et viscéres (forme lépromateuse) Peau (forme tuberculoïde) | Biopsie cutanée (examen direct des lésions sur lames, coloration de Ziehl-Nielsen) | Dapsone, rifampicine, clofazimine (voie générale) Corticoïdes topiques Pommade rifamycine en cas d'atteinte cornéenne |
| Maladie de Lyme | <i>Borrelia burgdorferi</i> (BB) | Morsure de tique (Ixodes) Réservoir : petits rongeurs | Kératite interstitielle Kératite nummulaire (stades 2 et 3) | Conjonctivite Atteintes neuro-ophtalmologiques Épisclérite Uvéite Vascularite rétinienne | Syndrome grippal Érythème migrans Encéphalomyélite Myocardite Arthralgies | Isolement de BB (sang, liquide synovial, LCR) Sérologie | Amoxicilline ou ceftriaxone Corticoïdes controversés |

MST : maladie sexuellement transmissible, PL : ponction lombaire, IDR : intradermoréaction, RP : rétinite pigmentaire, LCR : liquide céphalorachidien.

Pour en savoir plus

- Fogel ES, Yee RW. Interstitial keratitis. In : Tabbara KF, Hyndiuk RA. *Infections of the eye* (2^e éd.). Boston : Little, Brown and company ; 1996. p. 603-14.
- Fry CL, Yee RW. Interstitial keratitis. In : Van Heuven WAJ, Zwann J. *Decision making in ophthalmology* (2^e éd.). Saint Louis : Mosby ; 2000. p. 214-5.
- Know CM, Holsclaw DS. Interstitial keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1998 ; 38 : 183-95.
- O'Brien TP. Keratitis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (5^e éd.). New York : Churchill Livingstone ; 2000. p. 1257-67.
- Shalaby IA, Dunn JP. Acquired and congenital syphilis. In : Fraunfelder FT, Roy FH. *Current ocular therapy* (5^e éd.). Philadelphia : WB Saunders company ; 2000. p. 2-5.

12 – Kératites parasitaires non amibiennes

Tristan Bourcier

- Les agents pathogènes, modes de transmission, signes ophtalmologiques, généraux, critères diagnostics et traitements sont présentés dans le Tableau 1.
- La cause la plus fréquente de kératite parasitaire non amibienne est l'onchocercose, qui atteint 30 millions de personnes dans le monde.

Pour en savoir plus

- E. Pilly. Infections parasitaires. *Maladies infectieuses et tropicales* (18^e éd.). Montmorency : APPIT E. Pilly ; 2002. p. 440-72.
- Kaufman HE, Barron BA, McDonald BA, Kaufman SC. Parasitic infections. *Companion handbook to the cornea* (2^e éd.). Boston : Butterworth Heinemann ; 2000. p. 275-318.
- O'Brien TP. Keratitis. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases* (5^e éd.). New York : Churchill Livingstone ; 2000. p. 1257-67.
- Silverstein BE. Parasitic corneal infections. *Int Ophthalmol Clin* 1998 ; 38 : 179-82.
- Tabbara KF. Other parasitic infections. In : Tabbara KF, Hyndiuk RA. *Infections of the eye* (2^e éd.). Boston : Little, Brown and company ; 1996. p. 697-715.

Tableau 1 (suite)
Infections parasitaires non amibiennes comportant une atteinte cornéenne

| Ordre | Parasitose | Parasite | Mode de transmission/ porte d'entrée | Localisation géographique | Signes généraux | Signes ophtalmologiques et cornéens | Diagnostic | Traitement |
|------------------|---|---|---|---|--|--|---|--|
| | Microsporidiose | Nosema Encéphalitozoon Pleistophora Enterocytozoon | Patients immunocompétents : transmission directe par eau contaminée (post-traumatique) Immunodéprimés (VIH+ < 100 CD4) Réservoir : homme, bétail, animaux domestiques | Partout dans le monde | Asymptomatique Immunodéprimés : • diarrhée • hépatite • sinusite • bronchite • pneumonie • méningite • encéphalite | Kératites : KPS, disciforme, nécrosante, ulcération, perforation | Examen parasitologique des selles ou des urines Frottis ou biopsie conjonctivale, grattage ou biopsie cornéenne, biopsie duodénale : coloration de MGG | Collyre fumagilline ou propamidine Albendazole per os |
| Nématodes | Onchocercose (cécité des rivières) | Onchocerca volvulus | Mouche noire (simulie) Réservoir humain | Afrique tropicale Yémen Amérique centrale et du Sud (Équateur, Venezuela, Colombie) | Nodules cutanés prurigineux Lésions de grattage Dépigmentation | Conjonctivite Filaire dans la chambre antérieure ou la cornée Kératites : interstitielle, nummulaire ou sclérosante Cataracte Glaucome Uvéite antérieure Chorioretinite Atrophie optique | Visualisation des microfilaires à la LAF Biopsie cutanée exsangue ou biopsie d'un nodule cutané onchocerquien Sérologie | Ivermectine per os Corticoides |

LCR : liquide céphalorachidien ; PCR : polymérase chain reaction ; KPS : kératite ponctuée superficielle ; MGG : May-Grünwald-Giemsa ; LAF : lampe à fente.

- ▶ La durée du traitement est variable et dépend de l'évolution clinique.
- ▶ Le traitement des kératopathies cristallines est particulièrement long et la stérilisation du foyer infectieux est difficile à obtenir. Les corticoïdes qui favorisent cette infection peuvent être remplacés par la ciclosporine topique.
- Le traitement antifongique initial associe habituellement l'amphotéricine B (collyre à 2,5 mg/ml) et la natamycine (5 %).
 - ▶ Les corticoïdes sont arrêtés ou diminués car ils favorisent la croissance fongique.
 - ▶ Ils peuvent être remplacés par un collyre à la ciclosporine.
- Des injections intracaméculaires ou intravitréennes d'amphotéricine B (5 µg dans 0,1 ml), de ceftazidime (2 mg dans 0,1 ml) ou de vancomycine (1 mg dans 0,1 ml) sont parfois nécessaires.
- Des antibiotiques ou antifongiques par voie systémique sont associés en cas d'atteinte profonde du greffon (Tableau 1).

Tableau 1
Principaux antibiotiques et antifongiques utilisés par voie systémique dans le traitement des kératites infectieuses survenant après greffe de cornée

| DCI | Nom commercial | Posologie | Spectre antimicrobien |
|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------------|--|
| Pipéracilline | Pipéracilline® | 4 g × 3/j, intraveineuse | Streptocoques, corynebactéries, pyocyanique |
| Imipénème + cilastatine | Tienam® | 750 mg × 4/j, intraveineuse | Cocci à Gram positif (sauf staphylocoques méti-résistants) et négatif, bacilles à Gram négatif |
| Lévofloxacine | Tavanic® | 500 mg × 2/j per os | Bacilles à Gram négatif, staphylocoques, le pyocyanique est inconstamment sensible |
| Vancomycine | Vancocine® Vancomycine® | 500 mg × 4/j, intraveineuse | Cocci à Gram positif (dont staphylocoques méti-résistants), entérocoques, bacilles Gram + |
| Fosfomycine | Fosfocine® | 4 g × 3/j, intraveineuse | Cocci à Gram positif (sauf streptocoque A), bacilles à Gram négatif (sauf <i>Proteus</i>), le pyocyanique est inconstamment sensible |
| Ceftazidime | Fortum® | 1 g × 3/j, intraveineuse | Bacilles à Gram négatif, streptocoques |
| Fluconazole | Triflucan® | 400 mg per os (1 prise) | Levures (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>), <i>Histoplasma</i> |
| Itraconazole | Sporanox® | 600 mg per os (1 prise) | Levures (<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>), <i>Histoplasma</i> Filamenteux |
| Voriconazole | Vfend® | 200 mg × 2/j per os | Levures Filamenteux |
| Flucytosine (5-fluorocytosine) | Ancotil® | 2 g × 3/j | Levures (<i>Candida</i> , <i>Torulopsis</i> , <i>Cryptococcus</i>), <i>Aspergillus</i> est inconstamment sensible |

DCI : dénomination commune internationale.

- Les antibiotiques systémiques utilisés (pipéracilline, lévofloxacine, imipénème, céphalosporines de 3^e génération, vancomycine, fosfomycine) sont des drogues à haute diffusion tissulaire qui ne sont utilisables que par voie veineuse, sauf pour les fluoroquinolones et certaines céphalosporines qui peuvent être utilisées per os.
- Les antifongiques oraux utilisables sont le fluconazole, le voriconazole, la 5-fluorocytosine et l'itraconazole. L'amphotéricine B peut être utilisée par voie veineuse mais elle a une toxicité rénale.
- Dans les formes sévères, une greffe thérapeutique peut être nécessaire afin de diminuer la charge bactérienne ou fongique et permettre ainsi aux antibiotiques ou antifongiques de stériliser la cornée.

Traitement des kératites herpétiques

- Elles ont pour particularité de déclencher souvent un rejet.
- Le traitement doit donc comporter des drogues antivirales par voie générale associées à des corticoïdes.
- La corticothérapie locale repose sur un collyre corticoïde (Maxidex[®], Flucon[®]) à forte dose (jusqu'à 1 goutte toutes les heures en cas d'inflammation majeure), souvent associé à des injections sous-conjonctivales de Soludécadron[®].
- Le valaciclovir (VCV) (Zélitrex[®]) est utilisé à la dose de 2 comprimés toutes les 8 h.

Évolution, pronostic

Complications

- Rejet de greffe (Fig. 9).
- Cicatrice opaque allant de la taie superficielle à l'opacification complète du greffon.
- Perte de substance stromale induisant un astigmatisme irrégulier.
- Endophtalmie.
- Hypertonie oculaire.
- Perte anatomique ou fonctionnelle de l'œil.

Pronostic

- L'infection peut être guérie dans trois quarts des cas, mais avec des séquelles anatomiques entraînant très souvent une limitation sévère de l'acuité visuelle.

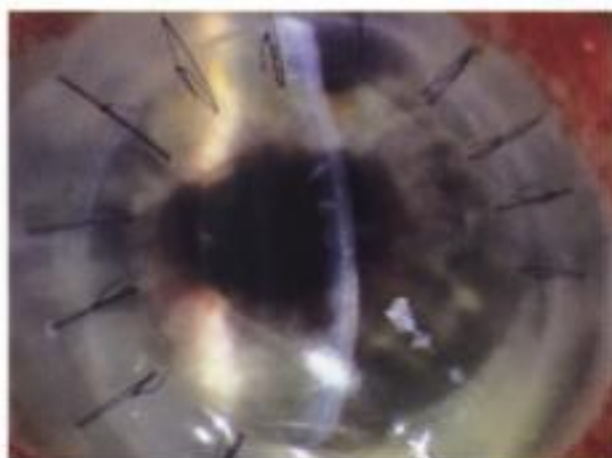


Fig. 9. Abscès à staphylocoque sur fil rompu nasal inférieur (6 mois postopératoire). Il existe un rejet de greffe et de la fibrine en chambre antérieure.

- Le pronostic de la greffe est en général engagé.
 - La probabilité de garder un greffon clair après guérison de l'infection est de l'ordre de 25 à 40 %.
 - Le changement de greffon est donc souvent nécessaire.
- Les complications sont plus fréquentes et le pronostic est plus sévère lorsqu'il s'agit d'une infection mycotique. L'évolution de l'infection peut être sévère, avec atteinte de la chambre antérieure puis du segment postérieur. Dans ce cas, l'évolution se fait en règle vers la perte de la vision et une éviscération est alors nécessaire.
- La kératopathie cristalline entraîne habituellement l'échec de la greffe par opacification définitive du greffon ou fonte purulente.

Place de la greffe de cornée dans le traitement chirurgical des kératites infectieuses

- Nous ne détaillerons que les greffes réalisées à « chaud ».

Indications opératoires

Kératoplasties architectoniques

- L'objectif est de traiter les pertes de substance cornéenne entraînant ou risquant d'entraîner une perforation afin de conserver anatomiquement le globe oculaire (Fig. 10).
- Il s'agit des ulcères infectieux nécrosants herpétiques le plus souvent, mais aussi zostériens, bactériens ou fongiques.

Kératoplasties thérapeutiques

- L'objectif est de diminuer la charge infectieuse cornéenne lorsque l'infection ne peut être contrôlée par le seul traitement médical (Fig. 11).
- Il s'agit d'abcès cornéens bactériens, amibiens ou fongiques.

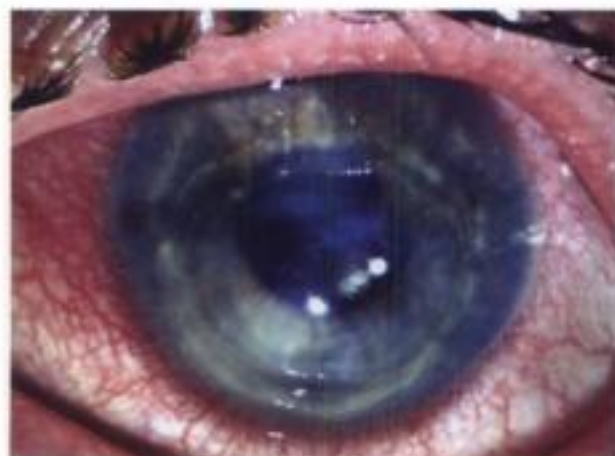


Fig. 10. Vaste ulcération cornéenne, amincissement stromal avec menace de perforation imminente chez une porteuse occasionnelle de lentilles souples de couleur.

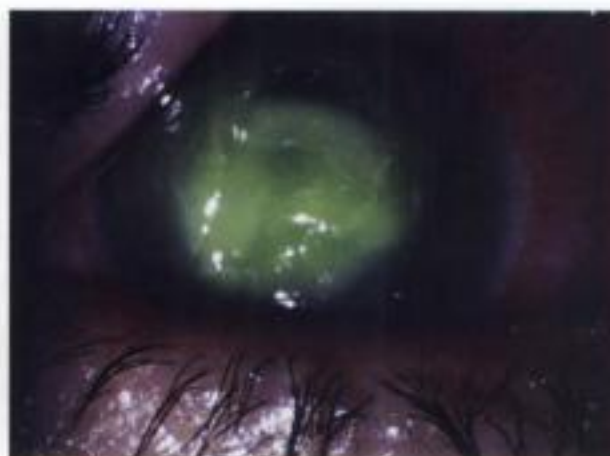


Fig. 11. Abcès multibactérien résistant au traitement médical.



Fig. 12. Kératoplastie lamellaire profonde thérapeutique. Indication : kératite amibienne résistante au traitement médical.

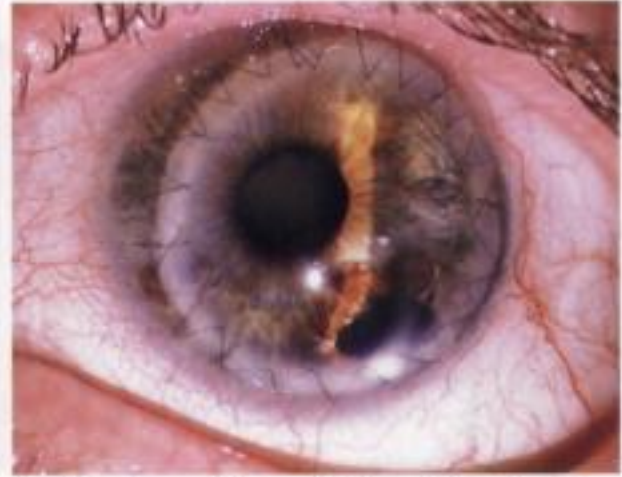


Fig. 13. Aspect à 12 mois d'une kératoplastie transfixiante excentrée de 9 mm de diamètre. Indication : perforation cornéenne périphérique temporaire inférieure dans le cadre d'une kératite bactérienne (lentilles souples, kératocône).



Fig. 14. Aspect à 12 mois d'une scléro-kératoplastie transfixiante de 14 mm de diamètre. Greffon endothélium non conforme. Un tube de Molteno permet de traiter l'hypertonie oculaire. Indication : kératomycose résistante au traitement médical et récidivante malgré deux greffes préalables (7 et 9 mm de diamètre).

Pour en savoir plus

- Akova YA, Onat M, Koc F, Nurozler A, Duman S. Microbial keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surg Lasers* 1999 ; 30 : 449-55.
- Cristol SM, Alfonso EC, Guildford JH, Roussel TJ, Culbertson WW. Results of large penetrating keratoplasty in microbial keratitis. *Cornea* 1996 ; 15 : 571-6.
- Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. *Acta Ophthalmol Scand* 1995 ; 73 : 29-32.
- Tixier J, Bourcier T, Borderie V, Laroche L. Kératites infectieuses après kératoplastie transfixiante. *J Fr Ophtalmol* 2001 ; 24 : 597-602.
- Vajpayee RB, Boral SK, Dada T, Murthy GV, Pandey RM, Satpathy G. Risk factors for graft infection in India : a case-control study. *Br J Ophthalmol* 2002 ; 86 : 261-5.

14 – Infections cornéennes et chirurgie réfractive

Mihnea Moldovan
Laurent Laroche

Dans la dernière décennie, la chirurgie réfractive au laser Excimer (PKR ou LASIK) est devenue une chirurgie très répandue, avec actuellement, plus d'un million de procédures par an dans le monde. L'infection est une complication exceptionnelle, mais l'augmentation du nombre d'interventions s'accompagne inéluctablement d'une augmentation du nombre d'infections. Son incidence réelle est méconnue, variant selon les séries rapportées. Elle pose le problème de la chirurgie bilatérale en un temps.

Infections cornéennes après PKR

- L'incidence exacte des infections après PKR (ou PKT) est inconnue, mais on évalue leur fréquence entre 0,1 et 0,2 %.
- Une quinzaine de cas ont été publiés dans le monde.
- Le rôle de la réactivation virale par le laser, le stress et la corticothérapie postopératoire a été évoqué pour expliquer les récives herpétiques.
- Toutefois, le principal facteur de risque est le port de lentilles de contact. Tous les cas publiés rapportaient le port d'une lentille pansement en postopératoire.
- Le profil microbiologique de ces infections est variable.
 - Réactivations herpétiques.
 - Champignons dans un tiers des cas.
 - Bactéries à Gram positif – staphylocoques et streptocoques – dans un autre tiers.
- Présentation clinique : début précoce, souvent avant le 3^e j, alors que la lentille est toujours en place. Signes et symptômes identiques aux abcès de cornée « classiques », non liés à la chirurgie réfractive.
- La prise en charge est identique à celle de toute infection cornéenne.
- Le pronostic est variable. Il est fonction du germe, de la topographie de l'infection, et de la précocité de la mise en route du traitement.
- Les infections cornéennes post-PKR constituent donc une pathologie exceptionnelle, très probablement induite par le port de lentilles de contact puisque aucun cas n'a été publié en absence de ce facteur de risque.
- Le LASEK ne met pas à l'abri de ce genre de complications (Fig. 1).

- La diminution de la sensibilité du capot inhérente à l'intervention explique que certains traumatismes mineurs puissent passer inaperçus.
- Le profil microbiologique est le suivant :
 - mycobactéries atypiques : 50 % des cas (*chelonae*, *tenae*, *mucogenium*, *abscessus*, *szulgai*, *fortuitum*) ;
 - bactéries à Gram positif : 30 % des cas comprenant staphylocoques, streptocoques (dont pneumocoques) ;
 - champignons : 11 % des cas : *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Fusarium solani*, *Scedosporium apiospermum*, *Colletotrichum*, *Curvularia lunata* ;
 - réactivations virales : 6 % des cas (*Herpes Simplex Virus* [HSV], *Varicella Zoster Virus* [VZV], *Adenovirus* [ADV]) ;
 - autres : *Nocardia*, *Acanthamoeba* ;
 - un certain nombre de cultures demeurent stériles ;
 - un seul cas d'infection polymicrobienne a été publié à ce jour ;
 - un seul cas d'infection à bactérie à Gram négatif (*Pseudomonas aeruginosa*) a été rapporté.
- Tableau clinique.
 - Le début de l'infection est retardé :
 - dans le courant de la 1^{re} semaine pour 25 % des cas : les germes impliqués sont surtout des cocci à Gram positif (Fig. 2) ;
 - pendant la 2^e semaine pour 10 % des cas : surtout champignons et mycobactéries ;
 - entre la 3^e semaine et le 3^e mois postopératoire dans 65 % des cas : surtout mycobactéries ;
 - ces débuts tardifs peuvent s'expliquer par le port de lentilles de contact, une contamination postopératoire, une brèche épithéliale chronique ou par le caractère souvent indolore de ces infections.
 - Les symptômes sont ceux de toute kératite infectieuse :
 - douleur, photophobie, larmoiement, baisse d'acuité visuelle variable.
 - À l'examen, on observe :
 - une hyperhémie conjonctivale avec cercle périkératique ;

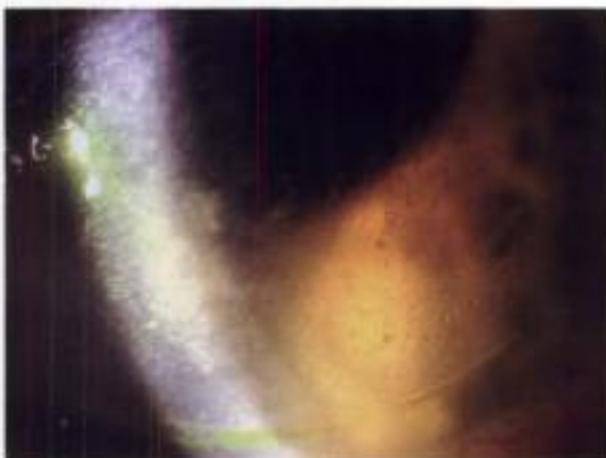


Fig. 2. Infection précoce post-LASIK à *Staphylococcus aureus*.

- Avant les résultats de l'examen direct et des cultures, le choix des collyres est probabiliste en fonction du délai d'apparition de l'infection (cocci à Gram positif dans la première semaine ; champignons et mycobactéries atypiques en cas de symptomatologie tardive) et de sa présentation.
- Les sensibilités habituelles des germes sont les suivantes :
 - staphylocoques : vancomycine, fluoroquinolones (sauf méticilline-résistants), aminosides ;
 - streptocoques : β -lactamines, vancomycine. Leur sensibilité est intermédiaire à la ciprofloxacine et ils sont naturellement résistants aux aminosides ;
 - les mycobactéries isolées sont le plus souvent sensibles à la ciprofloxacine, à l'amikacine, aux macrolides (clarithromycine 10 mg/ml, azithromycine 2 mg/ml) ;
 - champignons : amphotéricine B, natamycine (non commercialisée en France), itraconazole, fluconazole ou voriconazole per os.
- Un traitement chirurgical complémentaire est parfois nécessaire notamment en ce qui concerne les infections à mycobactéries qui requièrent :
 - un débridement chirurgical soigneux, la guérison étant impossible en présence de séquestres ;
 - l'amputation du capot est parfois inévitable.
- La durée du traitement est de 2 à 8 semaines, selon la sévérité de l'infection et son évolution sous traitement.
- Une corticothérapie locale est utilisée uniquement :
 - si l'agent pathogène est connu, car les corticoïdes sont contre-indiqués en cas de mycobactéries ou de champignons ;
 - lorsque l'infection est maîtrisée. Les corticoïdes réduisent les lésions tissulaires et diminuent la symptomatologie fonctionnelle ;
 - le moment de leur introduction est donc variable.
- L'hospitalisation ne s'impose qu'en cas de mauvaise observance ou de nécessité de traitement intraveineux.
- L'évolution des infections post-LASIK est variable, de la récupération intégrale à la kératoplastie transfixiante « à chaud ».
- Le pronostic est généralement meilleur en cas d'infection à cocci à Gram positif, tandis que la présence de mycobactéries ou de champignons est péjorative.
 - La majorité des patients récupèrent néanmoins une acuité visuelle supérieure à 3/10.
 - Outre la baisse de vision, d'autres séquelles peuvent être constatées : photophobie, diplopie monoculaire, liées aux opacités résiduelles.
- L'incidence des infections post-LASIK peut être réduite par un certain nombre de mesures de précaution.
 - Préopératoires :
 - pas de port de lentilles de contact ;
 - pas de maquillage ;
 - administration d'un antiseptique pendant les 3 j qui précèdent la chirurgie ;
 - traitement des pathologies préexistantes : blépharite, chalazion, syndrome sec ;
 - l'administration de VCV (Zélitrex[®]) pendant 7 j (à débiter 24 h avant la chirurgie) a permis, dans un modèle animal, de diminuer significativement le taux de récurrences herpétiques post-LASIK. Cependant, la question de la durée du traitement préventif reste entière, étant donné la réinnervation très lente du capot.

- Peropératoires :
 - l'intervention de LASIK doit se faire dans les mêmes conditions d'asepsie que pour la chirurgie intraoculaire, comprenant notamment l'utilisation de gants sans talc ;
 - l'utilisation de povidone iodée (Bétadine® 10 %) pour la désinfection cutanée est requise, contrairement à son utilisation au niveau des culs-de-sac conjonctivaux, où son efficacité n'est pas prouvée, alors qu'elle augmente le risque d'abrasion épithéliale. Toutefois, certains auteurs recommandent la Bétadine® 0,5 % pour les culs-de-sac conjonctivaux ;
 - pratiquer une chirurgie rapide et une manipulation minimale du capot ;
 - laver l'interface (avec ou sans antibiotiques dilués dans le liquide d'irrigation) ;
 - instiller un collyre antibiotique à large spectre et à forte pénétration cornéenne (fluoroquinolone) à la fin de la procédure.
- Postopératoires :
 - utiliser une association dexaméthasone/antibiotique pendant au moins 1 semaine ;
 - expliquer les consignes d'hygiène postopératoire qui seront remises aux patients sur un document écrit ;
 - le lavage des mains avant l'instillation des collyres est essentiel ;
 - éviter pendant 3 semaines les frottements oculaires, le maquillage, la baignade ou toute autre instillation d'eau dans les yeux ;
 - port d'une coque la nuit et de lunettes de protection le jour pendant les 3 premiers jours ;
 - prévenir les patients des signes qui doivent les alerter (photophobie, hyperhémie, douleur, baisse de l'acuité visuelle) et les faire consulter en urgence ;
 - enfin, la loi impose de fournir une information écrite sur les risques d'infection nosocomiale et de recueillir le consentement éclairé du patient.

Infections cornéennes après kératotomie arciforme

- Cette intervention reste une méthode efficace de correction des astigmatismes forts.
- La littérature est pauvre concernant ses complications infectieuses : trois cas ont été publiés, dont deux se sont compliqués d'endophtalmie (Fig. 4).

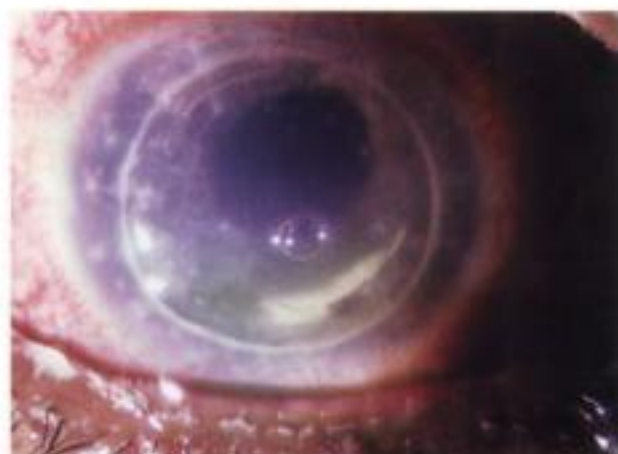


Fig. 4. Infection à *S. haemolyticus* (mécilline-résistant) après kératotomie arciforme sur greffon.

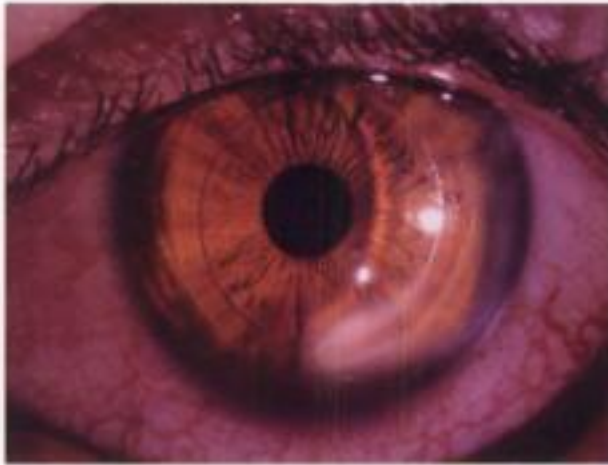


Fig. 5. Infection 3 mois après implantation d'anneaux pour myopie (*Staphylococcus epidermidis*, *Clostridium perfringens*) (Dr T. Bourcier).

- L'étiopathogénie est superposable à celle des infections post-kératotomie radiaire.
 - Modification de l'architecture stromale.
 - Fragilité épithéliale.
 - Ouverture de l'incision à la faveur des conditions mécaniques adverses.
- En cas de *bioptic* associant LASIK et kératotomie arciforme, la pratique des incisions dans le lit du LASIK protège celles-ci de tout contact externe. Il s'agit toutefois d'une technique difficile. En cas de microperforation, il faut suturer, car l'issue d'humeur aqueuse compromet l'adhérence du capot.

Infections cornéennes après implantation d'anneaux intracornéens

- Exceptionnelle.
- Plusieurs cas ont été publiés à ce jour (Fig. 5).
- Le délai de survenue de l'infection varie de quelques jours à 5 ans.
- Ces infections imposent le retrait des anneaux et l'irrigation du tunnel par des antibiotiques.

Pour en savoir plus

- Garg P, Bansal AK, Sharma S, Vemuganti GK. Bilateral infectious keratitis after laser in situ keratomileusis : a case report and review of the literature. *Ophthalmology* 2001 ; 108 : 121-5.
- Gimbel HV, Anderson-Penno EE. Early postoperative complications : 24 to 48 hours. In : Gimbel HV, Anderson-Penno EE, éd. *LASIK complications, prevention and management*. Thorofare, NJ : Slack Inc ; 1999. p. 81-91.
- Karp CL, Tuli SS, Yoo SH, Vroman DT, Alfonso EC, Huang AH, et al. Infectious keratitis after LASIK. *Ophthalmology* 2003 ; 110 : 503-10.
- Sridhar MS, Garg P, Bansal AK, Sharma S. Fungal keratitis after laser in situ keratomileusis. *J Cataract Refract Surg* 2000 ; 26 : 613-5.
- Winthrop KL, Steinberg EB, Holmes G, Kainer MA, Werner SB, Winquist A, et al. Epidemic and sporadic cases of nontuberculous mycobacterial keratitis associated with laser in situ keratomileusis. *Am J Ophthalmol* 2003 ; 135 : 223-4.

- Diminution de la perméabilité capillaire.
- Augmentation de l'effet vasoconstricteur.
- Inhibition de la cascade d'activation du complément.
- Suppression de la migration des macrophages et des leucocytes.
- Réduction du chimiotactisme des lymphocytes, des monocytes et des éosinophiles.
- Stabilisation des lysozymes.
- Suppression de l'action des cytokines.

Caractéristiques pharmacologiques

- Quatre formes galéniques sont disponibles pour le traitement corticoïde local.
 - Les collyres en solution ou en suspension (Tableau 1).
 - Les pommades, dont la viscosité permet de prolonger le contact avec la surface oculaire et la pénétration (Tableau 2).
 - Les corticoïdes injectables (Tableau 3), et parmi eux les corticoïdes retards (Tableau 4), dont les microcristaux libèrent progressivement le principe actif.

Tableau 1

Collyres corticoïdes et antibiocollyres disponibles en France en 2004

| DCI | Nom commercial | Antibiotique(s) associé(s) |
|-----------------------|---|--|
| Dexaméthasone 0,1 % | Chibro-Cadron® Dexagrane® Frakidex® Maxidex® Maxidrol® Cébédexacol® Tobradex® | Néomycine Néomycine Framycétine – Néomycine + polymyxine B Chloramphénicol Tobramycine |
| Rimexolone 1 % | Vexol® | – |
| Fluorométholone 0,1 % | Flucon® | – |
| Bétaméthasone 1 % | Gentason® | Gentamicine |

DCI : dénomination commune internationale.

Tableau 2

Pommades corticoïdes et antibiocollyres disponibles en France en 2004

| DCI | Nom commercial | Antibiotique(s) associé(s) |
|----------------------|------------------------|---|
| Dexaméthasone 0,26 % | Ster-dex® | Oxytétracycline |
| Dexaméthasone 0,1 % | Frakidex® Maxidrol® | Framycétine Néomycine + polymyxine B |
| Triamcinolone 0,1 % | Cidermex® | Néomycine |
| Bétaméthasone 1 % | Gentason® | Gentamicine |

16 – Prions et cornée

Bahram Bodaghi

Les agents transmissibles non conventionnels (ATNC), souvent appelés prions, sont responsables, chez l'homme et certaines espèces animales, de maladies dégénératives du système nerveux central (SNC) dont la période d'incubation atteint plusieurs années ou dizaines d'années. Elles ont suscité un intérêt majeur en santé publique. La transmission possible de ces maladies de l'animal à l'homme a éclairé sous un angle nouveau le pouvoir pathogène potentiel des ATNC et leurs différents modes de contamination. L'œil a été classé parmi les tissus hautement infectieux, au même titre que le SNC. Nous sommes directement confrontés à ces maladies. Les mesures prophylactiques recommandées actuellement peuvent paraître drastiques, mais elles ont été allégées depuis 2001. Inspirée par le principe de précaution, leur sévérité reste directement proportionnelle à l'absence d'informations précises concernant la transmission des ATNC.

Données générales

- La taille des ATNC est de l'ordre de 15 à 40 nm.
- Les caractéristiques biologiques des prions sont inhabituelles au sein du règne microbologique.
 - Le terme prion signifie : particule protéique infectieuse.
 - C'est la première fois que l'hypothèse d'un agent infectieux dépourvu de tout acide nucléique est envisagée.
 - L'hypothèse des virus non conventionnels a été évoquée sous l'appellation « virino », particule infectieuse douée de réplication propre selon un mode actif ou passif, constituée d'une information génétique non identifiée à ce jour et entourée de protéines appartenant à l'hôte. Elle pourrait être renforcée par des résultats rapportés récemment.
- Les affections dues aux ATNC sont transmissibles mais non contagieuses au sens habituel du terme. Cette transmissibilité peut être génétique ou infectieuse.
- Les examens biologiques ne sont généralement pas perturbés. Nous ne disposons toujours pas d'un test diagnostique spécifique fiable et non invasif, même si des progrès ont été réalisés au niveau du liquide céphalorachidien (LCR).
- L'examen neuropathologique reste donc à l'heure actuelle un élément essentiel du diagnostic.

- D'autres, parmi lesquels les distorsions visuelles, la dyschromatopsie, l'agnosie visuelle et la micropsie, font évoquer une atteinte du cortex visuel et des aires associatives. L'hémianopsie latérale homonyme est la plus fréquente des anomalies du champ visuel. Des troubles de la motilité oculaire, bien plus rares, sont également décrits. Il peut s'agir de paralysies aussi bien supranucléaires que nucléaires.

Nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

- L'épidémie d'encéphalopathie spongiforme bovine (« maladie de la vache folle ») survenue en Grande-Bretagne et l'apparition de 21 cas (en août 1997) d'un nouveau variant de MCJ (vMCJ) outre-Manche, puis en France, ont fait réviser les modes de transmission classiques des ESST.
- Des arguments épidémiologiques et neuropathologiques ont fait émettre l'hypothèse selon laquelle l'agent infectieux de la tremblante du mouton pourrait avoir contaminé les bovins et l'homme.
- Les signes initiaux étaient plus fréquemment psychiatriques et les signes neurologiques plus tardifs.

Traitement

- Ces maladies sont incurables, progressant inexorablement vers la mort.
- La période d'incubation de certaines affections expérimentales a pu être prolongée par l'administration d'hétéropolyanions.
 - Il s'agit principalement de l'amphotéricine B. L'efficacité de ces molécules dépend principalement de la date du traitement, qui doit être proche de la contamination. Ceci rend sans doute compte de l'inefficacité de ces molécules au cours des maladies humaines dont la période de latence peut être particulièrement longue.
- D'autres molécules ont été récemment proposées mais les résultats demeurent préliminaires.

Risque biologique en pratique ophtalmologique

- Le niveau infectieux des organes et des fluides corporels d'animaux infectés en phase symptomatique a été classé en quatre catégories par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et la Communauté européenne en fonction des données obtenues, essentiellement sur la tremblante du mouton.
 - Le cerveau et la moelle épinière appartiennent à la catégorie I et constituent de ce fait un risque de transmission majeur, non seulement pendant la phase clinique de la maladie, mais aussi durant la période de latence qui la précède.
 - Le ministère de la Santé recommande d'inclure dans cette catégorie l'hypophyse, le LCR et l'œil.
 - Ce risque potentiel impose l'application de nouvelles procédures de décontamination et de stérilisation efficaces sur les ATNC.

Circulaire n°138 du 14 mars 2001

- La circulaire n°138 a été élaborée après consultation du Comité interministériel sur les ESST (CIESST), du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et du Comité technique national des infections nosocomiales (CTIN).

- Elle complète et remplace la circulaire DGS/DH n°100 de décembre 1995.
- L'avantage incontestable de la nouvelle version est la prise en compte des difficultés d'application de la circulaire n° 100.

Niveau de risque des patients

- Nous devons être attentifs vis-à-vis de tous les patients, étant donné le risque de transmission actuellement très mal défini de l'encéphalopathie spongiforme bovine.
 - Cependant, l'antécédent de greffe de cornée ne figure plus parmi les facteurs de risque.
 - Seuls les antécédents de traitement par hormone de croissance extractive (avant 1988), d'atteinte génétique liée à une mutation au niveau du gène de la PrP-c responsable d'une ESST et d'intervention neurochirurgicale avec ouverture de la dure-mère (avant 1995) sont des facteurs de risque réels.
 - Enfin les patients atteints d'ESST présentent évidemment le plus fort niveau de risque. Ceci peut être rapidement déterminé par un interrogatoire succinct lors de la première consultation médicale ou chirurgicale, au centre hospitalier ou au cabinet de consultation. Les patients ayant répondu « non » aux questions précédentes seront considérés comme patients standard non à risque.

Niveau de risque de l'acte

- L'œil et le nerf optique restent des tissus considérés comme hautement infectieux selon les conclusions de l'OMS.
- C'est incontestablement sur la définition des actes à risque que la modification est considérable.
 - « Un acte doit être considéré à risque lorsque le ou les dispositifs médicaux utilisés pour cet acte entrent en contact avec des tissus considérés comme infectieux, soit par effraction (ou contact avec ulcération), soit par contact prolongé. »
 - Il est indiqué que le port de lentilles d'essai entraînait un contact prolongé et restait de ce fait un acte à risque. La limite définissant un contact prolongé était initialement une durée supérieure à 1 h. Il n'est pas clairement précisé si la durée était un facteur important en cas d'ulcération préexistante ou provoquée. Pour certains, cette durée est trop prolongée et devrait être réduite, mais aucune donnée scientifique ne permet de définir actuellement une durée limite.

Procédés d'inactivation des prions

- Les différents traitements appliqués aux ATNC ont été classés en cinq groupes d'efficacité croissante. Ce classement ne saurait être considéré comme définitif et doit être actualisé au fur et à mesure que de nouvelles données sont disponibles.
 - Certains produits chimiques sont inefficaces pour l'inactivation des ATNC (groupe I) :
 - éthanol, formaldéhyde gazeux, glutaraldéhyde, formol, ammoniac, acide chlorhydrique, soluté d'eau oxygénée...
 - D'autres produits et procédés sont d'efficacité partielle (groupe II) :
 - acide peracétique ;
 - autoclavage à 121 °C pendant 30 min ;
 - hypochlorite de sodium, soude, urée à la concentration d'au moins 6 M pendant au moins 4 h.

Infections cornéennes

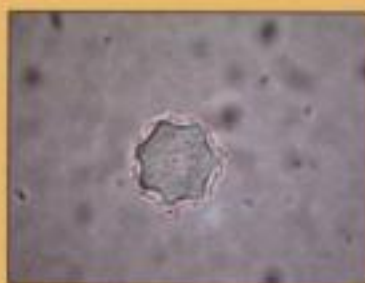
Diagnostic et traitement

Tristan Bourcier

Christine Chaumeil, Vincent Borderie, Laurent Laroche

Premier ouvrage entièrement consacré au sujet, ce livre apporte de façon synthétique et pratique les données indispensables à la compréhension et à la prise en charge des kératites infectieuses. Il comprend deux parties. La première est consacrée aux « outils » diagnostiques (diagnostic microbiologique, anatomopathologique, microscopie confocale), la seconde aborde les aspects diagnostiques et thérapeutiques des infections cornéennes bactériennes, fongiques, virales et parasitaires. Certains cas particuliers (infections postopératoires, rôle des corticoïdes, prions) font l'objet de développements spécifiques. Le texte est organisé de façon didactique et de nombreuses photographies en couleur y sont incluses. Les informations importantes concernant les données microbiologiques, les critères diagnostiques et les protocoles thérapeutiques sont présentées sous forme de tableaux.

- ▶ 184 pages
- ▶ 16 chapitres
- ▶ 149 photographies couleur
- ▶ 53 tableaux couleur



Les auteurs

Tristan Bourcier est ophtalmologiste, praticien hospitalier universitaire au centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts (faculté de médecine Saint-Antoine, université Paris-VI).

Christine Chaumeil est microbiologiste, praticien hospitalier, chef de service du laboratoire de biologie du centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts.

Vincent Borderie est ophtalmologiste, professeur des Universités – praticien hospitalier au centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts.

Laurent Laroche est ophtalmologiste, professeur des Universités – praticien hospitalier, chef de service au centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts.



ISBN 2-84299-395-0
62 €
INC

Copyrighted material