

Kératites interstitielles

G. Creisson
N. Salame
B. Delbosc

Résumé. – La kératite interstitielle est une inflammation non ulcérate et non suppurative plus ou moins vascularisée du stroma cornéen. Les étiologies sont dominées par les maladies infectieuses et systémiques. Les lésions cornéennes résultent d'une réponse de l'hôte à des antigènes bactériens, viraux, parasitaires ou auto-immuns sans infection active cornéenne. Les virus représentent à elles seules 40 % des kératites interstitielles, menées en tête par l'Herpes simplex, la mononucléose infectieuse et l'Herpes zoster. Environ 33 % des kératites interstitielles sont idiopathiques. Les bactéries retrouvées sont classiquement *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* et *Mycobacterium leprae* ainsi que *Borrelia burgdorferi*. Les étiologies parasitaires sont essentiellement dans les pays développés les amibes du genre *Acanthamoeba*, chez les porteurs de lentilles de contact. Des parasitoses tropicales, onchocercose et trypanosomiase, leishmaniose sont également retrouvées. Le syndrome de Cogan représente quant à lui moins de 1 % des cas, mais son étude, d'un grand intérêt historique, a ouvert la voie à une meilleure compréhension physiopathologique. Les infections post-LASIK, encore marginales, sont en constante augmentation du fait de l'extension de la chirurgie réfractive.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Kératite interstitielle ; Maladies infectieuses ; Herpes simplex ; Syphilis ; Cogan ; LASIK

Introduction

La notion de kératite interstitielle (kératite stromale) se définit comme une inflammation non ulcérate et non suppurative plus ou moins vascularisée du stroma cornéen. [29, 46, 57] Ces kératites sont beaucoup moins fréquentes que les kératites bactériennes ulcérate. Elles constituent cependant une cause non négligeable de baisse de l'acuité visuelle. Elles apparaissent le plus souvent dans un contexte de maladie infectieuse ou systémique nécessitant un diagnostic précoce non seulement pour débiter un traitement adéquat afin d'optimiser le pronostic visuel, mais également pour prévenir des complications systémiques possibles (Tableau 1). [29]

Les kératites interstitielles se manifestent par des douleurs, un larmolement, une photophobie, accompagnés d'une baisse de l'acuité visuelle variable et d'une injection vasculaire paralimnique.

L'examen à la lampe à fente retrouve : un épithélium cornéen intact (parfois légèrement œdémateux), une infiltration stromale, le plus souvent périphérique peu marquée, sectorielle, accompagnée parfois de précipités endothéliaux.

Au fur et à mesure que l'inflammation progresse, l'épithélium et le stroma deviennent plus œdémateux et prennent un aspect caractéristique en « verre dépoli ».

Après quelques semaines d'évolution, l'infiltration stromale devenant alors plus dense, une pénétration de néovaisseaux cornéens apparaît en périphérie.

En fonction de la sévérité de l'atteinte, le processus peut rester sectoriel, localisé en périphérie, ou s'étendre et recouvrir toute la cornée.

Tableau 1. – Étiologies des kératites interstitielles

Virales	Herpes simplex type I ou II EBV Autres : VZV Rubéole Grippe Rougeole Variole HTLV1 Adénovirus
Bactériennes	Syphilis Maladie de Lyme Tuberculose Lèpre
Parasitaires	Leishmaniose Trypanosomiase Onchocercose Cysticercose Paludisme Amibes
Maladies systémiques	Syndrome de Cogan Sarcoïdose Maladie de Hodgkin Hypoparathyroïdie Sarcome de Kaposi Mycosis fongoïde
Divers	Post-LASIK

EBV : Virus d'Epstein-Barr ; VZV : virus varicelle-zona ; HTLV1 : human T-cell lymphoma virus 1

Après quelques mois ou années d'évolution, apparaît une phase de régression avec un début d'éclaircissement stromal, débutant en périphérie. Le flux sanguin diminue puis disparaît dans les néovaisseaux ne laissant subsister que des vaisseaux dits « fantômes » (*ghost vessels*).

Il persiste une taie cornéenne d'intensité variable parfois accompagnée d'un amincissement stromal et d'un astigmatisme.

G. Creisson (Interne des Hôpitaux)
Adresse e-mail : gilles.creisson@wanadoo.fr
N. Salame (Chef de clinique à la Faculté, assistant des Hôpitaux)
B. Delbosc (Professeur des Universités, ophtalmologiste des Hôpitaux)
CHU Jean Minjot, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France.

La pathogénie de l'atteinte stromale est mieux connue. Le plus souvent, la kératite interstitielle résulte d'une réponse de l'hôte à des antigènes bactériens, viraux, parasitaires ou auto-immuns, sans infection active de la cornée. [13, 53]

L'examen microscopique retrouve une infiltration lymphocytaire localisée ou diffuse avec un œdème stromal.

Le degré de l'infiltration est le facteur essentiel de la pénétration néovasculaire et des changements métaboliques à l'origine de l'altération de l'endothélium et de la membrane de Descemet.

Dans quelques cas, l'inflammation peut être une réponse directe de l'hôte contre un organisme (bactérien, viral, ou parasitaire), infectant la cornée. [66]

Infections bactériennes

SYPHILIS

La kératite interstitielle syphilitique est devenue rare du fait de la régression de la pandémie à *Treponema pallidum*, mais la recrudescence actuelle de la syphilis surtout dans les pays de l'Europe de l'Est peut laisser entrevoir une augmentation de fréquence de cette atteinte oculaire. Cependant, la syphilis étant souvent associée à une atteinte par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), dont le pronostic est encore redoutable à plus ou moins long terme malgré la polychimiothérapie, les cas de syphilis tertiaire, stade d'apparition des atteintes cornéennes, ne sont pratiquement plus rencontrés.

Environ 87 % des kératites interstitielles syphilitiques se rencontrent dans la syphilis congénitale, c'est-à-dire contractée in utero, ce que confirment les cas publiés récemment.

La kératite interstitielle syphilitique est une réponse de type immunitaire mais ne répond pas à une prolifération bactérienne active dans le stroma cornéen, en effet :

- elle ne réagit pas au traitement par la pénicilline qui peut éventuellement l'aggraver ;
- elle est améliorée par la corticothérapie locale.

La kératite interstitielle de la syphilis congénitale atteint de façon préférentielle les femmes (2 femmes pour 1 homme). Les formes survenant après 30 ans sont rares. Elle est bilatérale dans 80 % des cas. Elle survient souvent dans un contexte dysmorphique plus ou moins évocateur.

La kératite interstitielle de la syphilis acquise tertiaire survient plusieurs années après le chancre d'inoculation, elle est le plus souvent unilatérale ou même limitée à un secteur de la cornée. Elle est plus sensible au traitement que la forme congénitale.

Les signes ophtalmologiques de la kératite interstitielle syphilitique peuvent précéder les symptômes de plusieurs semaines et consistent en un infiltrat cellulaire et un œdème du stroma, suivis de précipités très fins sur l'endothélium.

■ Classification

On décrit trois stades évolutifs successifs : progressif, floride et régressif (Fig. 1 et 2).

Stade progressif

Il dure habituellement 1 à 2 semaines et commence par des douleurs, un larmoiement, une photophobie et un blépharospasme. La cornée devient rapidement trouble en quelques jours et les vaisseaux commencent à envahir la périphérie cornéenne. Une iridocyclite est habituellement présente à ce stade.

Stade floride

Les troubles précédents s'aggravent. L'inflammation aiguë et la vascularisation profonde de la cornée persistent 2 à 3 mois. Le trouble cornéen est le résultat de l'altération de toutes les couches



Figure 1 Kératite interstitielle : opacité stromale centrale séquelle de neurosyphilis.



Figure 2 Kératite interstitielle avec vaisseaux déshabités.

de la cornée. L'infiltration cornéenne apparaît grise, sous forme d'opacités mal délimitées qui augmentent en nombre et deviennent coalescentes. Quelquefois, le processus est généralisé d'emblée, et les opacités apparaissent au centre de la cornée. Un œdème épithélial est présent et peut progresser vers la formation de vésicules et de bulles. La membrane de Descemet a un aspect plissé. L'acuité visuelle est réduite à des perceptions lumineuses. La néovascularisation, superficielle, pénètre de quelques millimètres dans la cornée et produit une élévation du limbe. Cependant, elle est surtout profonde au niveau du stroma postérieur. L'extension des néovaisseaux est variable en fonction de la localisation de l'infiltration. Une invasion intensive de la cornée profonde par les vaisseaux lui donne un aspect rouge cerise. L'invasion néovasculaire dure environ 4 à 5 semaines.

Stade régressif

Au cours de celui-ci, l'inflammation et les symptômes diminuent et un éclaircissement de la cornée se produit. Ce stade dure 1 à 2 ans. L'éclaircissement commence à la périphérie et progresse vers le centre. La cornée retrouve progressivement une épaisseur normale. Le degré de transparence retrouvé par la cornée est remarquable particulièrement chez le sujet jeune. Il persiste des opacités au niveau du stroma postérieur et des néovaisseaux sous forme de fines lignes opaques (vaisseaux fantômes). La cornée peut être le siège d'amylose secondaire localisée.

■ Anatomopathologie

L'anatomopathologie de la kératite interstitielle syphilitique [30] montre une infiltration diffuse et périvasculaire de lymphocytes et de cellules plasmiques. Les vaisseaux fantômes sont situés dans le

stroma profond, juste en avant de la Descemet. Il s'agit de structures vasculaires sclérosées. Les lésions de la membrane de Descemet sont bien documentées. [5, 26, 52] Elles apparaissent sous forme d'un réseau de stries hyalines. Waring a identifié cette anomalie et décrit les altérations de la membrane de Descemet comme un épaississement multilamellaire, une cornea guttata secondaire et des stries rétrocornéennes, avec une extension dans la chambre antérieure. [64] La pathogénie de ces lésions est la production par l'endothélium d'un matériel membranaire anormal.

■ Diagnostic positif

Le diagnostic d'une forme aiguë de kératite interstitielle est très rare. La plupart des cas rencontrés portent actuellement sur des sujets âgés présentant des séquelles de la maladie. Les signes principaux sont donc des cicatrices profondes et une vascularisation profonde. Les séquelles d'autres atteintes syphilitiques de l'œil sont possibles : séquelles d'iridocyclite, de sclérokératite, atrophie du stroma irien, synéchies postérieures, anomalie de la pigmentation rétinienne au fond d'œil, image évoquant une rétinopathie pigmentaire avec un aspect grêle des vaisseaux.

L'histoire clinique aide souvent au diagnostic. Le patient peut rapporter des notions d'inflammation oculaire au cours de l'enfance ayant duré plusieurs mois, un test sérologique précédemment positif ou un traitement pour maladie vénérienne, des notions de maladies vénériennes familiales, d'enfants mort-nés ou d'avortements. L'examen clinique général recherche d'autres signes de syphilis congénitale ou tertiaire : triade de Hutchinson (anomalie dentaire, surdité, kératite interstitielle), retard mental, tabès, paralysie générale.

Le diagnostic biologique de syphilis tertiaire repose sur la positivité des réactions VDRL et *Treponema pallidum haemagglutination assay* (TPHA) et en cas de dissociation sur la *fluorescent Treponema antibody* (FTA) ou encore sur le test de Nelson toujours fortement positif et de grande spécificité. Dans la syphilis congénitale, toutes les réactions de la syphilis sont positives notamment le FTA-absorption test (abs).

■ Traitement

Les kératites interstitielles cicatricielles avec acuité visuelle basse nécessitent une greffe de cornée ; [30] les résultats sont en général satisfaisants. Après la phase aiguë, le traitement de la kératite interstitielle aiguë repose sur une corticothérapie locale qui supprime l'inflammation. Près de 90 % des yeux traités retrouvent une acuité visuelle d'au moins six dixièmes. Après le contrôle du processus aigu, la corticothérapie locale doit être maintenue à doses régressives pendant 18 à 24 mois. Une cycloplégie est nécessaire en raison de la fréquence de l'uvéite antérieure associée. Les rechutes possibles et de gravité moindre que l'épisode initial surviennent dans environ 90 % des cas, souvent après un traumatisme ou une altération de l'état général.

Le traitement antibiotique est motivé par la présence d'une infection syphilitique active et non par la kératite interstitielle. De même, le traitement antibiotique doit être prescrit si le patient n'a pas reçu de traitement adéquat dans le passé, si le traitement antérieur n'est pas connu, ou s'il existe des signes de neurosyphilis.

D'une manière générale, le traitement de la syphilis n'a aucun effet sur la kératite interstitielle bien que des cas d'exacerbation de celle-ci aient été rapportés et expliqués par un mécanisme semblable à celui de la réaction de Jarisch-Herxheimer. De même, le traitement de la syphilis congénitale ne prévient pas la survenue d'une kératite interstitielle, et le traitement au cours de l'atteinte d'un œil ne prévient pas l'atteinte de l'autre œil.

TUBERCULOSE

La kératite interstitielle d'origine tuberculeuse est une entité très rare. En 1920, alors que la tuberculose pulmonaire et extrapulmonaire étaient très florissantes, on comptait moins de 2 %

de cas de kératites interstitielles. Comme dans les kératites interstitielles d'autres origines, l'atteinte stromale relève de processus dysimmunitaires déclenchés par les constituants membranaires de *Mycobacterium tuberculosis* et peut être associée à une sclérite ou à une uvéite.

Cette kératite est le plus souvent unilatérale et sectorielle. [58] La cornée est classiquement atteinte au niveau de sa périphérie inférieure seulement où se forme une opacité nodulaire dense ressemblant à un abcès. L'infiltration est plus importante dans les couches moyennes de la cornée. Le centre de la cornée est souvent épargné. La néovascularisation apparaît tardivement et se situe dans la cornée antérieure. Les vaisseaux peuvent être longs et tortueux avec des arcades anastomotiques, comme au cours de l'acné rosacée.

L'évolution est traînante et torpide. La cornée ne retrouve pas son degré de transparence. Il persiste des opacités blanchâtres. Une iridocyclite est souvent associée. [32]

Le diagnostic repose sur l'aspect clinique, la positivité de l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine et surtout la notion d'une atteinte tuberculeuse viscérale active. Le traitement antituberculeux est entrepris par ailleurs, mais il n'a pas d'effet sur la kératite interstitielle qui peut bénéficier d'une corticothérapie locale prolongée. [10]

LÈPRE

La lèpre due à *Mycobacterium leprae* (bacille de Hansen) est endémique dans les régions intertropicales. La prévalence mondiale est estimée à 10 à 12 millions de lépreux. En France, quelques cas d'importation sont rencontrés, antillais, africains, asiatiques et aussi portugais (foyer autochtone).

La maladie évolue, depuis une simple tache dermique achromique, sous deux formes essentielles la forme lépromateuse et la forme tuberculoïde. La forme lépromateuse est très bacillifère, avec IDR à la lépromine négative, s'accompagnant d'une atteinte marquée de l'état général et de manifestations cutanéomuqueuses et viscérales. La forme tuberculoïde, plus fréquente, est peu ou non bacillifère, à expression essentiellement neurologique, avec IDR à la lépromine positive. Il existe une forme intermédiaire dite « *borderline* ».

■ Atteinte oculaire

Elle est fréquente et l'on estime que 3,2 % de l'ensemble des lépreux deviendront aveugles. Les lésions oculaires surviennent le plus souvent dans la forme lépromateuse et également dans la forme *borderline*. [11, 58] Cependant, la kératite interstitielle est rare dans cette affection et elle s'accompagne, lorsqu'elle existe, de lésions oculaires diverses soit directement due au bacille de Hansen, soit à des surinfections, notamment fongiques, favorisées par les mutilations des paupières ou de la face, par le manque d'hygiène et le recours à des thérapeutiques locales indigènes. On rencontre, le plus fréquemment, une atteinte des paupières : lagophtalmie, ectropion, trichiasis, madarosis. L'hypoesthésie cornéenne bilatérale est très fréquente, [27] ainsi qu'une atteinte du nerf optique, une atrophie irienne, une cataracte, un ptérygion, une occlusion des canaux lacrymaux. [45, 49]

La kératite interstitielle résulte de précipités disséminés dans le stroma, atteignant parfois l'axe visuel, elle est classiquement bilatérale et affecte préférentiellement le quadrant supérotemporal. La vascularisation est absente ou alors très tardive. Elle est accompagnée d'une iridocyclite aiguë ou chronique, avec une pupille synéchiée ou en myosis. [23]

La kératite interstitielle résulte de l'infestation de la cornée par *Mycobacterium leprae* à partir des nerfs cornéens, des vaisseaux limbiques ou par extension directe à partir d'une lésion lépreuse de voisinage. L'inflammation granulomateuse apparaît sous forme de cellules géantes contenant le germe phagocyté, de macrophages et de lymphocytes.

Le diagnostic est fondé sur le contexte clinique. Le traitement repose soit sur une monothérapie par dapsoné, soit sur une

polychimiothérapie spécifique et sur une corticothérapie locale associée ou non à de la rifampicine locale. [16]

MALADIE DE LYME

La maladie de Lyme est une affection relativement fréquente en Amérique du Nord, en Europe sauf au niveau du pourtour méditerranéen, dans les régions tempérées et chaudes de l'Asie et en Australie. Elle est due à *Borrelia burgdorferi* transmis par une tique du genre *Ixodes*. Sous nos climats l'inoculation survient soit de mai à juillet par les nymphes (inoculation alors inapparente), soit en automne pour la tique adulte dont la morsure provoque une lésion cutanée érythémateuse d'évolution excentrique (*érythème migrans*).

La maladie de Lyme évolue en trois stades successifs sur plusieurs semaines ou mois. Le dernier stade pouvant apparaître plusieurs années après l'inoculation. On décrit un stade I d'infection précoce avec l'érythème migrans accompagné de fièvre, de céphalées et d'une adénopathie satellite ; un stade II d'infection disséminée précoce, avec asthénie, céphalées, myalgies et diverses atteintes viscérales ; un stade III d'infection tardive persistante avec des manifestations d'allure chronique telles qu'une acrodermie, une polynévrite, une encéphalite chronique, des arthrites et/ou plus rarement des manifestations oculaires dont la kératite interstitielle. [1]

■ Manifestations ophtalmologiques

Parmi les différentes atteintes oculaires observées au cours de l'évolution de la maladie, les kératites superficielles sont relativement plus rares et ne surviennent pratiquement qu'au stade III. Dans les stades I et II, des manifestations oculaires peuvent survenir, il s'agit alors de conjonctivites et d'épisclérites directement provoquées par le germe au stade initial ou d'uvéites antérieures et postérieures, de neuropathies optiques, de paralysies oculomotrices à tous les stades.

Les symptômes de la kératite interstitielle de la maladie de Lyme peuvent être peu bruyants avec un retentissement modéré sur l'acuité visuelle, surtout chez l'enfant, ce qui nécessite une surveillance ophtalmologique régulière et systématique à ce stade de la maladie parfois plusieurs années après l'inoculation. Néanmoins, les signes le plus souvent rencontrés sont une douleur, une photophobie, un larmolement avec épiphora et une baisse modérée de la vision. L'atteinte cornéenne est habituellement bilatérale [7] caractérisée par des nodules de 0,25 mm de diamètre à contours flous intéressant toute l'épaisseur du stroma. En surface, les opacités peuvent s'étendre du limbe au limbe en passant par l'axe optique. Elles peuvent s'accompagner d'œdème et plus rarement de néovascularisation qui reste toujours limitée à l'extrême périphérie de la cornée. Il peut exister une kératite ponctuée ou une injection sous-conjonctivale associée. La chambre antérieure est indemne. [28]

L'atteinte cornéenne survenant dans la maladie de Lyme peut être considérée comme relevant d'un processus immun.

L'évolution sous traitement est en général favorable dans un délai variable, de 1 semaine à 3 mois.

Le diagnostic étiologique repose sur le séjour en zone d'endémie, les manifestations anamnestiques des stades I et II, les atteintes cutanées, neurologiques ou articulaires du stade III et sur la sérologie des borreliales, test Elisa indirect et western blot. Néanmoins, il existe de nombreux sujets à sérologie positive asymptomatiques et des sujets manifestement atteints dont la sérologie est négative. [18, 44]

■ Traitement

L'antibiothérapie pour le traitement de la borreliose systémique ou viscérale n'a pas d'indication ophtalmologique dans les kératites interstitielles survenant dans l'évolution de la maladie. Elle ne se justifie que dans les atteintes du segment postérieur lorsqu'elles existent. Les corticoïdes topiques constituent le traitement essentiel de la kératite interstitielle et devront parfois être utilisés pendant plusieurs mois. La corticothérapie par voie générale n'a pas d'indication.

Tableau 2. – Étiologies des kératites interstitielles aux États-Unis dans les dix dernières années (d'après Schwartz GS [53])

Étiologies	Cas totaux
HSV	34 (35,1%)
Idiopathiques	31 (32%)
Syphilis	18 (18,6%)
Complication des lentilles de contact	4 (4,1%)
HZV	3 (3,1%)
Tuberculose	3 (3,1%)
Collagénoses	1 (1%)
Maladie de Lyme	1 (1%)
EBV	1 (1%)
Rougeole	1 (1%)

HSV : Herpes simplex virus ; HZV : Herpes zoster virus ; EBV : virus d'Epstein-Barr

CHLAMYDIASE

Chlamydia trachomatis est l'agent pathogène du trachome. Il est également responsable de la lymphogranulomatose vénérienne (LGV) ou maladie de Nicolas-Favre. [15] Il donne chez l'adulte la conjonctivite à inclusion. C'est un tableau de conjonctivite aiguë folliculaire, souvent accompagné de kératite ponctuée superficielle qui peut progresser en kératite interstitielle, limitée au tiers supérieur de la cornée ou étendue à sa totalité. Elle évolue, à l'inverse du trachome, vers la guérison sans séquelle. Elle est due aux sérotypes D à K, et s'observe essentiellement dans les pays en voie de développement. Il existe souvent une atteinte génitale concomitante, parfois asymptomatique, à *Chlamydia*.

Infections virales

Plus de 40 % des cas de kératites interstitielles documentées et répertoriées par Schwartz, aux États-Unis, pendant 10 ans, sont d'origine virale ; 33 % des cas de kératites interstitielles sont qualifiées d'idiopathiques, il est probable qu'un certain nombre d'entre elles relèvent d'une étiologie virale non diagnostiquée (Tableau 2).

Les virus le plus souvent mis en cause dans l'étiologie des kératites interstitielles virales sont dans l'ordre de fréquence, avant tout, l'*Herpes simplex virus* (HSV) dans 71,4 % des cas de kératites interstitielles, l'*Herpes-zona virus* (HZV) dans 8,6 % des cas, puis viennent par ordre décroissant les virus suivants : le virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), le *Paramyxovirus influenzae* (rougeole), le *Paramyxovirus* des oreillons. L'*human T-cell lymphoma virus* (HTLV) de type 1 vient d'être incriminé comme facteur étiologique de kératite superficielle. [53]

HERPES SIMPLEX VIRUS

Le lecteur se reportera au chapitre correspondant de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale pour de plus amples détails, et pour étude exhaustive des complications oculaires de cette affection. Néanmoins, cette étiologie reste la première cause de kératites interstitielles dans les pays occidentaux.

La kératite interstitielle du HZV se présente comme une atteinte unilatérale, diffuse à toute la cornée ou sectorisée, vasculaire et la plupart du temps associée à une iritis. Les signes associés sont une hypoesthésie cornéenne, une atrophie irienne et le caractère récidivant. Le traitement implique l'utilisation d'antiviraux (aciclovir) par voie générale et locale et une grande prudence dans l'emploi de topique corticoïde.

HERPES ZOSTER VIRUS

Une kératite interstitielle peut se développer 2 à 3 semaines après le début d'un zona ophtalmique. Un cas a été décrit au cours d'une varicelle. [51] Il s'agit d'une kératite stromale antérieure avec des vaisseaux profonds et des dépôts lipidiques. Elle se manifeste par

une hypoesthésie cornéenne, une atrophie de l'iris en secteur. Le contexte est par ailleurs très évocateur et s'accompagne de manifestations ophtalmologiques importantes et bien classiques de cette affection. Le traitement fait appel aux antiviraux par voie générale et locale. L'utilisation de corticoïdes en instillation est licite.

VIRUS D'EPSTEIN-BARR (MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE)

De rares cas de kératites interstitielles ont été décrits. Les manifestations ophtalmologiques de la mononucléose infectieuse se composent de paralysies oculomotrices, d'œdèmes papillaires, de névrites optiques, de conjonctivites folliculaires, d'uvéites et de kératites dendritiques.^[35, 36] Une kératite interstitielle a été décrite pour la première fois par Payrau et Hoël.^[47] Unilatérale ou bilatérale, elle apparaît 1 à 4 semaines après le début de la maladie. L'acuité visuelle est peu réduite, une photophobie et un larmoiement peuvent exister, mais des patients peuvent être asymptomatiques. Les opacités cornéennes de 1 à 2 millimètres de diamètre sont multifocales, situées dans le stroma superficiel et profond. Elles ont un aspect granuleux circulaire ou annulaire et parfois nummulaire.^[48] Il existe un degré variable de néovascularisation superficielle ou profonde.^[65]

Le diagnostic étiologique repose sur la clinique, la présence d'une forte hyperleucocytose à dominance mononucléée et surtout sur la sérologie du virus d'Epstein-Barr (EBV), réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn, le MNI test d'exécution rapide mais avec possibilité de faux positifs et en cas de doute la recherche d'anticorps anti-viral capsid antigen (VCA) ou d'anticorps anti-*Epstein-Barr nuclear antigen* (EBNA).

L'évolution est favorable et sous corticothérapie locale, la régression totale des lésions est obtenue en 4 à 5 jours.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé, mais il semble que le virus pénètre dans le stroma cornéen.

PARAMYXOVIRUS DES OREILLONS

Une kératite interstitielle survenant au cours des oreillons est rare, elle apparaît 5 jours après le début de la parotidite et est spontanément résolutive en 3 à 4 semaines. Elle est unilatérale avec une atteinte stromale focale peu intense sans hypervascularisation.^[17, 41]

HUMAN T-LYMPHOTROPIC VIRUS TYPE I (HTLV-1) (DANS L'EXPRESSION DE LA MYÉLOPATHIE TROPICALE)

Une étude de Merle et al, effectuée en 2001 sur 119 patients atteints de myélopathie tropicale ou asymptomatiques, infectés par le virus, a mis en évidence 20 cas de kératite interstitielle. Il s'agit d'une atteinte bilatérale, touchant le stroma antérieur et périphérique. L'évolution est chronique et ne répond en aucune manière à la corticothérapie.^[37]

DIVERS VIRUS

Quelques cas de rares kératites ont été décrits lors de pathologies virales diverses, comme la rougeole, la rubéole, la grippe ou des adénoviroses.

Infections parasitaires

LEISHMANIOSES

C'est une maladie due à des parasites flagellés de type *Leishmania*. Plusieurs espèces existent dont *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica* et *Leishmania brasiliensis* (forme américaine). *L. tropica* provoque plutôt des lésions dermiques (bouton d'Orient), *L. brasiliensis* des lésions cutanéomuqueuses qui affectent le nez, la

bouche et les yeux et *L. donovani* provoque surtout des lésions viscérales appelées kala-azar. Les atteintes oculaires surviennent plus souvent au cours de la forme américaine et apparaissent dans 10 à 30 % des cas.^[50] L'œil peut être atteint directement à partir d'une lésion cutanée voisine ou par voie hématisée. Les lésions oculaires comprennent des œdèmes palpébraux et orbitaires, des cicatrices du tarse, des ulcérations de la conjonctive et de la cornée et des kératites interstitielles. Douleur, photophobie, larmoiement sont les signes d'appel d'une atteinte cornéenne et conjonctivale. La conjonctive très hyperhémée peut être atteinte par une extension directe d'une lésion cutanée des paupières sous forme de large granulome ulcéré. Les follicules ressemblent à ceux du trachome et des nodules avasculaires bien délimités peuvent siéger sur la conjonctive palpébrale. La cornée est rarement le siège d'une kératite interstitielle. L'infiltration peut être diffuse, sectorielle ou nodulaire et des vaisseaux peuvent envahir le stroma superficiel et moyen. Les lésions cornéennes peuvent régresser si un traitement systémique est institué le plus précocement possible, sinon la cornée devient scléreuse et opaque.^[3]

ONCHOCERCOSE (RIVER BLINDNESS)

Cette affection causée par un nématode *Onchocerca volvulus*, transmise par une simulie (*blackfly vector*) est décrite dans un autre chapitre de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale auquel le lecteur pourra se reporter. Néanmoins, vu l'importance du nombre de sujets infestés estimés à 17 millions et des multiples travaux scientifiques et médicaux diligentés par les instances internationales, la compréhension de la maladie est très avancée et peut servir de modèle pour d'autres types de kératites interstitielles. L'onchocercose sévit en Afrique tropicale, en Amérique centrale et du Sud, dans le Mexique méridional. Dans ces contrées, c'est la cause essentielle de cécité.

La kératite interstitielle de l'onchocercose est une réponse du stroma cornéen à la présence de microfilaries mortes dans la cornée et dans la chambre antérieure. Le stroma est touché dans son ensemble de façon bilatérale avec importante néovascularisation. Les lésions évoluent vers une sclérose définitive avec perte de la vision.

TRYPANOSOMIASE

La maladie du sommeil est causée par un protozoaire fusiforme et flagellé, *Trypanosoma rhodesiense*, transmis par une glossine (mouche tsé-tsé) et sévissant dans l'Est africain se présentant avec des manifestations générales avec adénopathies et des troubles neurologiques.^[12] L'évolution spontanée est toujours mortelle, elle était grevée d'une mortalité de 1 à 5 % sous Arsobal®, (arsenical trivalent), elle est plutôt favorable sous traitement par l'ornidyle (DFMO). La kératite interstitielle est une complication rare de cette affection. Elle réalise une atteinte stromale avec opacité sévère de toutes les couches de la cornée et importante vascularisation. L'évolution peut se faire vers la perforation.

La maladie de Chagas, affection voisine, causée par *Trypanosoma cruzi*, sévit en Amérique centrale et du Sud, elle est transmise par une punaise (réduve), elle est caractérisée par des manifestations neurologiques moins importantes que dans la forme africaine et par la survenue plus fréquente de kératites interstitielles.

KÉRATITES AMIBIENNES

Acanthamoeba est une espèce commune d'amibe, abondante dans l'environnement (sol, poussière, eau et air), ne nécessitant pas d'hôte pour survivre. Elle est à l'origine d'un nombre de kératites encore peu important, mais son incidence est en constante augmentation surtout dans les pays développés. Il existe plusieurs espèces pathogènes pour l'homme, la plus fréquemment en cause étant *Acanthamoeba polyphaga*.^[54] Cette infection survient classiquement chez les porteurs de lentilles de contact à l'hygiène d'entretien défaillante ou lors de traumatismes cornéens minimes souvent par débris végétaux.^[21]

La symptomatologie est polymorphe et sa vitesse d'apparition variable. Les patients se plaignent le plus souvent de douleurs importantes,^[33] d'une photophobie et d'un larmoiement, avec blépharospasme et baisse de l'acuité visuelle. L'atteinte est habituellement unilatérale mais peut être bilatérale dans de rares cas.

Les lésions cornéennes initiales prennent la forme de stries opaques curvilignes épithéliales ou sous-épithéliales, accompagnées d'œdèmes microkystiques. Des cas d'ulcérations épithéliales dendroïdes ont été décrits.^[31] Ces lésions peuvent s'accompagner d'hyperhémie conjonctivale, de chémosis, de follicules limbiques et tarsaux et d'adénopathies.

Ensuite apparaît un infiltrat disciforme central ou paracentral, séparé du limbe par une zone de cornée claire, en regard duquel existe une ulcération épithéliale.^[22] Dans la plupart des cas, après quelques semaines d'évolution, on retrouve en périphérie de l'infiltrat une zone plus dense formant un anneau caractéristique, segmentaire ou circonferentiel.^[6, 39] Une néovascularisation tardive se rencontre parfois lorsqu'il y a surinfection ou infection concomitante par des bactéries, notamment *Escherichia coli*.

Souvent, à un stade évolué de la maladie, on retrouve un infiltrat périneural, quasi pathognomonique, de distribution radiaire à l'origine d'une diminution de la sensibilité cornéenne.^[40] Cet infiltrat progressant le long des nerfs à partir du limbe correspond au trajet de migration des amibes.

Fréquemment, l'atteinte stromale est accompagnée d'une réaction en chambre antérieure, d'un simple Tyndall ou même d'un hypopion dans les cas les plus sévères.

Le diagnostic est souvent tardif, il est basé sur la clinique et sur la biologie. Le plus important est d'inclure la kératite amibienne comme diagnostic différentiel de toute kératite stromale annulaire ou non, retrouvée stérile sur les prélèvements biologiques habituels, ou résistante à la thérapeutique. La mise en évidence du parasite sur le produit de grattage cornéen,^[14] les lentilles de contact et sur le boîtier de rangement permet d'affirmer le diagnostic. L'amibe se recherche à l'examen direct par coloration au May-Grünwald-Giemsa, PAS, trichrome, immunofluorescence indirecte^[24] ou après culture sur gel d'agar enrichi en sang et ensemencé en *Escherichia coli*. Une technique par *polymerase chain reaction* (PCR) est actuellement en développement.

■ Histopathologie

Un infiltrat inflammatoire est présent dans le stroma avec un degré variable de réponse fibroblastique et de nécrose. Des kystes et des trophozoïtes amibiens sont retrouvés au niveau des sites d'inflammation et de nécrose.^[34] La microscopie électronique peut révéler des kystes phagocytés par les cellules inflammatoires. La kératite peut prendre un aspect granulomateux avec des cellules géantes et épithélioïdes. La dispersion d'enzymes par l'amibe explique la nécrose stromale. Les infiltrats annulaires seraient dus à des dépôts de complexes immuns induisant un chimiotactisme des polynucléaires et à une activation de la voie alterne du complément.

La physiopathogénie des lésions provoquées par *Acanthamoeba* est particulièrement complexe, elle met en jeu le parasite, l'hôte et son statut immunitaire et des facteurs environnementaux. La compréhension du mécanisme pathologique moléculaire devrait avoir une incidence thérapeutique.^[25]

■ Traitement

De nombreux traitements ont été utilisés avec plus ou moins de succès et il n'y a pas de consensus. Il apparaît certain que plus le traitement est instauré précocement, meilleur est le pronostic.^[39] Actuellement, l'emploi de propamide ou de dibrompropamide plus ou moins associée à des imidazolés ou au polyhexaméthylène biguanide (PHMB) semble être le plus efficace. Un traitement associé par miconazole ou itraconazole par voie générale peut être indiqué. L'utilisation des corticoïdes est très controversée, et ils ne doivent pas, de toute façon, être utilisés tant que l'infection n'est pas

contrôlée. L'association d'agents antibactériens n'aurait pour seul intérêt que de diminuer le nombre de bactéries commensales pouvant représenter un substrat nutritif pour l'amibe. Dans les cas les plus avancés, après échec du traitement médical une kératoplastie transfixiante peut être envisagée. Une récurrence sur greffon reste cependant toujours possible.

Maladies systémiques

SYNDROME DE COGAN

Le syndrome de Cogan^[9, 38, 62, 63] est défini par l'association d'une kératite interstitielle non syphilitique et d'une atteinte cochléovestibulaire avec de façon variable des manifestations viscérales pouvant ainsi réaliser le tableau d'une maladie systémique. On décrit un syndrome de Cogan « typique » et un syndrome de Cogan « atypique ».

Le syndrome de Cogan « typique » se définit par des lésions oculaires de kératite interstitielle associées à des troubles audiovestibulaires représentés par un syndrome méniérisiforme avec baisse de l'acuité auditive rapidement évolutive vers la surdité. Les symptômes oculaires et audiovestibulaires peuvent apparaître de façon concomitante ou bien être séparés par un intervalle de temps de 1 à 6 mois le plus souvent^[9] mais pouvant atteindre 2 ans.^[20]

Le syndrome de Cogan « atypique » correspond soit à une kératite avec une atteinte cochléovestibulaire sans syndrome méniérisiforme, soit à des troubles audiovestibulaires caractéristiques associés à d'autres lésions oculaires que la kératite telles qu'une uvéite ou des hémorragies sous-conjonctivales.^[19]

L'incidence du syndrome de Cogan n'est pas parfaitement appréhendée. Une enquête auprès de l'ensemble des services hospitaliers de médecine interne français a permis de rassembler en 15 ans 30 observations.^[61]

Le nombre de cas publiés est d'environ 200.

Les sujets atteints sont des adultes jeunes pour la plupart, le début de la symptomatologie se situant une fois sur deux entre 20 et 30 ans et huit fois sur dix entre 10 et 40 ans avec des âges extrêmes, l'âge moyen étant 30 ans. Il n'existe pas de prépondérance sexuelle.

Le premier symptôme intéresse l'œil (41 % des cas) ou l'oreille (43 %) de façon isolée ou de façon simultanée (16 %), parfois la maladie débute par des manifestations d'allure systémique avec amaigrissement et fièvre.

■ Atteinte oculaire

La sémiologie oculaire est bilatérale ou parfois unilatérale mais se bilatéralisant rapidement, elle associe de façon variable : une rougeur oculaire (74 %), une photophobie (50 %) avec larmoiement, des douleurs oculaires (50 %), une diminution de l'acuité visuelle (42 %), et ce le plus souvent transitoire. Parfois, cependant, la kératite interstitielle est asymptomatique et n'est mise en évidence que lors de l'examen ophtalmologique prescrit dans le bilan d'un syndrome audiovestibulaire.

L'atteinte cornéenne réalise une kératite interstitielle avec aspect d'infiltrats granuleux et irréguliers prédominant dans la partie postérieure s'accompagnant rapidement d'une néovascularisation. La baisse de l'acuité oculaire est modérée et le plus souvent régressive mais une amaurose ou même une cécité peut survenir dans l'évolution. À ce tableau typique, des lésions oculaires variées peuvent s'associer : conjonctivite (26 %), uvéite (26 %), épisclérite ou sclérite (25 %) ou encore plus rarement une scléromalacie avec perforation, ou un ulcère de cornée (11 %), les autres types d'atteintes oculaires étant exceptionnels.^[42, 59]

■ Atteinte audiovestibulaire

La sémiologie audiovestibulaire est dominée par un syndrome méniérisiforme avec grand vertige rotatoire accompagné de nausées

et de vomissements, avec acouphènes, rapidement suivi d'un déficit auditif s'accroissant rapidement et entraînant une surdité en général définitive.

■ **Diagnostic**

L'association de troubles oculaires et de troubles audiovestibulaires est indispensable au diagnostic puisqu'elle fait partie de la définition du syndrome de Cogan, mais on constate dans deux tiers des cas l'atteinte d'un ou d'autres organes ainsi qu'une altération de l'état général dans un tiers des cas. Les signes généraux sont dominés par la fièvre pouvant atteindre 39° dans 38 % des cas. Les manifestations viscérales sont l'expression de lésions aortiques (15 %) avec insuffisance valvulaire ou anévrysmes et à l'examen anatomopathologique des foyers de nécrose fibrinoïde, une infiltration de cellules géantes et épithélioïdes (aspect assez comparable aux lésions histologiques présentes dans diverses vascularites, notamment la maladie de Horton ou la maladie de Takayasu). Le caractère systémique est évoqué devant les atteintes viscérales multiples, artérielles, musculosquelettiques, neurologiques, digestives, cutanéomuqueuses, pulmonaires et une altération de l'état général.

L'évolution se fait par poussées successives avec des rémissions plus ou moins complètes. Les manifestations audiovestibulaires ne régressent qu'imparfaitement, au contraire de la kératite.

■ **Biologie**

Les examens complémentaires n'ont rien de très spécifique et un diagnostic biologique est impossible. On constate surtout lors des phases évolutives une hyperleucocytose dans deux tiers des cas avec anémie et thrombocytose. La vitesse de sédimentation globulaire est augmentée, pouvant dépasser 100 mm à la première heure. Les protéines de l'inflammation, fibrinogène, gammaglobuline, alpha2globuline, ferritine, protéine C réactive (CRP) sont augmentées. Une hématurie microscopique et une protéinurie sont souvent présentes. Le bilan hépatique est en général normal. On peut trouver la présence d'un facteur rhumatoïde, de cryoglobuline, et divers anticorps antinucléaires, antimicrosome, antimitocondrie, antimuscle lisse, antipérinucléaire, antiphospholipide et un facteur anticoagulant antiVIII ou lupique, ainsi qu'une baisse des fractions C3 et C4 du complément. La recherche d'anomalies immunologiques spécifiques des tissus oculaires a pu être effectuée dans un nombre restreint de cas. Elle décèle une inhibition de la migration lymphocytaire en présence d'antigènes de cornée et la présence d'anticorps anticornée en immunofluorescence. Mais ces techniques immunologiques ne peuvent être d'aucune utilité pour le diagnostic qui est essentiellement clinique. Le TPHA est négatif alors que les réactions sérologiques non spécifiques de la syphilis comme la réaction de Bordet-Wassermann ou le VDRL peuvent être positifs. Les sérologies de *Chlamydia trachomatis* sont négatives éliminant ainsi cette étiologie parfois évoquée.

Le typage HLA des sujets atteints du syndrome de Cogan montre une fréquence accrue des groupes A0, BW35 et CW4.^[24]

L'anatomopathologie de l'œil, peu étudiée, repose essentiellement sur des données d'autopsie faites à distance des épisodes évolutifs et après traitement. On décrit cependant au niveau du stroma cornéen un infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire et une néovascularisation prédominant à la périphérie et dans les couches profondes. Un cas de nécrose focale a été rapporté.

■ **Physiopathologie**

La physiopathologie évoquée fait intervenir un mécanisme dysimmunitaire. Les travaux expérimentaux ont pu mettre en évidence une réaction d'immunité cellulaire dirigée contre des constituants de la cornée, mais l'intervention de l'immunité humorale est évidente lorsque les atteintes viscérales sont multiples et que l'on trouve des stigmates biologiques de dysimmunité.^[8]

Le cadre nosologique de cette affection n'est pas encore parfaitement défini et des similitudes existent entre le syndrome de Cogan

typique ou atypique stricto sensu et les vascularites, le purpura vasculaire, la polychondrite atrophante, la périartérite noueuse, la surdité immunologique. Dans certains cas, on a pu constater des associations évidentes à une sarcoïdose, une polyarthrite rhumatoïde, une polyarthrite juvénile, un syndrome de Sjögren, une maladie de Basedow, une maladie de Crohn ou une rectocolite ulcérohémorragique.

■ **Traitement**

Il n'existe pas de traitement spécifique du syndrome de Cogan. La corticothérapie est le plus souvent proposée, elle agit très favorablement sur les manifestations oculaires alors qu'elle est peu efficace sur les troubles audiovestibulaires. En fait, la posologie dépend du contexte clinique et dépend en grande partie de la présence de signes viscéraux et/ou d'une atteinte sévère de l'état général. La dose habituelle est de 1 mg/kg/j de prednisonne pendant 1 mois puis à doses dégressives en obtenant une dose d'entretien dans le but d'éviter les récurrences. Le recours à des bolus de dexaméthasone n'a pas d'indication ophtalmologique, elle est réservée aux formes sévères et pour traiter les surdités précoces. La symptomatologie oculaire peut bénéficier d'un traitement local par atropine et corticoïdes. Les immunosuppresseurs, azathioprine, cyclophosphamide, ciclosporine A et méthotrexate utilisés dans les formes multiviscérales graves ou en présence d'une contre-indication de la corticothérapie n'ont pas d'indication ophtalmologique.

AUTRES MALADIES SYSTÉMIQUES

On a décrit des kératites interstitielles au cours de diverses affections dites systémiques, souvent associées d'ailleurs à d'autres lésions tissulaires oculaires ou secondaires à des kératoconjunctivites ou à d'autres variétés de kératites, ulcéreuses, ponctuées ou même bulleuses. L'atteinte stromale peut s'étendre à toute la cornée ou être localisée notamment dans sa partie inférieure. La vascularisation est toujours très importante.

Les principales affections systémiques pouvant être génératrices de kératites interstitielles isolées ou associées à d'autres pathologies oculaires sont : la sarcoïdose, la maladie de Hodgkin, le sarcome de Kaposi, le mycosis fongicide.

■ **Sarcoïdose**

La maladie de Besnier-Boeck-Schaumann, dans laquelle on peut voir des nodules jaunâtres ou rougeâtres sur la conjonctive, une parotidite (syndrome de Heerfordt lorsqu'il s'y associe une paralysie faciale) ou une uvéite bilatérale.^[43]

■ **Mycosis fongoïdes (lymphome à cellules T)**

Le mycosis fongicide, dermatose chronique, avec altération de l'état général est d'évolution mortelle à plus ou moins long terme. Il s'agit d'une érythrodermie due à un lymphosarcome généralisé à lymphocytes T. La survenue d'une kératite interstitielle est très rare.^[56]

■ **Sarcomatose multiple hémorragique (sarcome de Kaposi)**

Le sarcome de Kaposi est associé à un déficit de l'immunité générale. Il en existe deux variétés, l'une sporadique, qualifiée de méditerranéenne, l'autre survenant avec une grande fréquence dans le sida.

L'atteinte oculaire se situe essentiellement au niveau des paupières et de la conjonctive. Les lésions cornéennes sont hypervascularisées. Le traitement relève d'une chimiothérapie anticancéreuse associée ou non à une cobaltothérapie localisée.

■ **Maladie de Hodgkin et lymphome non hodgkinien**

Une atteinte de kératite interstitielle est exceptionnelle dans ces pathologies.

CAUSES DIVERSES

■ **Maladies dites « orphelines »**

Une kératite interstitielle peut survenir ou même peut faire partie de la définition d'un certain nombre de maladies, la plupart du temps d'origine héréditaire, qualifiée d'« orphelines » en raison de leur rareté. L'anomalie génique est de plus en plus inventoriée.

On peut citer : l'hydrosadénite suppurée, le syndrome de kératite-ichthyose-surdité avec hypercaroténémie (*KID syndrome*),^[4] l'hypomélanose de Ito, le pityriasis rubra pilaris,^[2] l'incontinentia pigmenti,^[55] la neuropathie sensorielle congénitale, l'aniridie (absence d'iris)...^[60] Cette liste n'est pas limitative.

■ **Kératites post-LASIK**

Les kératites après LASIK compromettent redoutablement la fonction visuelle. L'incidence des infections après LASIK reste heureusement très faible entre 1 pour 1000 et 1 pour 5000 procédures. La technique chirurgicale du LASIK porte atteinte à l'intégrité de la cornée et expose le stroma aux agents infectieux

potentiels. De plus, les protocoles sont aseptiques mais non stériles. Si de nombreux instruments utilisés sont stérilisés, certains composants du microkératome ne peuvent l'être par autoclave.

Les organismes responsables des kératites stromales infectieuses après LASIK sont le plus souvent des bactéries, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, staphylocoques coagulase négatifs, *Streptococcus pneumoniae* et des mycobactéries atypiques. Des infections mycotiques, parasitaires (amibes) et par *Nocardia* ont également été décrites. Les manifestations cliniques sont variables en fonction de l'agent infectieux en cause. Une baisse de l'acuité visuelle est cependant constamment retrouvée.

La pathogénie de la kératite interstitielle post-LASIK relève d'un envahissement de l'interface entre le volet et le lit stromal cornéen par des organismes infectieux sans atteinte de l'épithélium.

Les traitements sont souvent longs et doivent être adaptés à l'organisme responsable.

Quelques cas de kératites interstitielles post-LASIK non infectieuses ont été décrits, lors d'une hypertonie postopératoire mal contrôlée, provoquée par un traitement corticoïde prolongé.

Références

- [1] Aaberg TM. The expanding ophthalmologic spectrum of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 77-80
- [2] Allison DS, El-Azhary RA, Calobrisi SD, Dicken CH. Pityriasis rubra pilaris in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 386-389
- [3] Andrade C. Interstitial and ulcerous keratitis in leishmaniasis. *Arch Ophthalmol* 1942; 27: 1193-1198
- [4] Ahmadi S, McKenna K. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome and carotenemia. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 394-396
- [5] Arffa RC. Diseases of the cornea. St Louis: Mosby Year Book, 1991
- [6] Auran JD, Starr MB, Jakobiec FA. Acanthamoeba keratitis. *Cornea* 1987; 6: 2-26
- [7] Baum J, Barza M, Weinstein P, Groden J, Aswad M. Bilateral keratitis as a manifestation of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 75-77
- [8] Cheson BD, Bluming AZ, Alroy J. Cogan's syndrome: a systemic vasculitis. *Am J Med* 1976; 60: 549-555
- [9] Cogan DG. Syndrome of non syphilitic interstitial keratitis with vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1945; 33: 144-149
- [10] Dalens H, Kantelip B, Rigal D. La tuberculose cornéenne : à propos d'une observation anatomo-clinique. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1982; 82: 1203-1205
- [11] Daniel E, Koshy S, Joseph GA, Rao PS. Ocular complications in incident relapsed borderline lepromatous and lepromatous leprosy patients in south India. *Indian J Ophthalmol* 2003; 51: 155-159
- [12] Daniels CW. Trypanosoma keratitis. *Br J Ophthalmol* 1918; 2: 83-90
- [13] Edmonds C, Iwamoto T. Electron microscopy of late interstitial keratitis. *Ann Ophthalmol* 1972; 4: 693-696
- [14] Epstein J, Wilson LA, Visvesvara GS, Plourde EG. Rapid diagnosis of *Acanthamoeba keratitis* from corneal scrapings using indirect fluorescent antibody staining. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1318-1321
- [15] Espildora C, Coutts WE. Lymphogranuloma-venereum lesions of eyes. *Am J Ophthalmol* 1942; 25: 916-925
- [16] Fyftche TJ. Ocular leprosy. *Trop Doct* 1985; 15: 118-125
- [17] Fields J. Ocular manifestations of mumps: case of mumps keratitis. *Am J Ophthalmol* 1947; 30: 591-595
- [18] Fox GM, Heilskov T, Smith JL. Cogan's syndrome and seroreactivity to Lyme borreliosis. *J Clin Neuro-Ophthalmol* 1990; 10: 83-87
- [19] Majoor MH, Albers FW, van der Gaag R, Gmelig-Meyling F, Huijzing EH. Corneal autoimmunity in Cogan's syndrome? Report of two cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 679-684
- [20] Haynes BF, Kaiser-Kupfer MI, Mason P, Fauci AS. Cogan syndrome: studies on thirteen patients, long-term follow-up, and a review of the literature. *Medicine* 1980; 59: 426-441
- [21] Heidemann DG, Verdier DD, Dunn SP, Stamler JF. Acanthamoeba keratitis associated with disposable contact lenses. *Am J Ophthalmol* 1990; 110: 630-634
- [22] Holland EJ, Alul IH, Meisler DM, Epstein RJ, Rotkis WM, Nathanson AL et al. Subepithelial infiltrates in *Acanthamoeba keratitis*. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 414-418
- [23] John D, Daniel E. Infectious keratitis in leprosy. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 173-176
- [24] Kaiser-Kupfer ML, Mittal KK, Del Valle LA, Haynes BF. The HLA antigens in Cogan's syndrome. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 314-316
- [25] Khan NA. Pathogenesis of *Acanthamoeba* infections. *Microb Pathog* 2003; 34: 277-285
- [26] Kanai A, Kaufman HE. The retrocorneal ridge in syphilitic and herpetic interstitial keratitis: an electron microscopic study. *Ann Ophthalmol* 1982; 14: 120-124
- [27] Karacorlu MA, Kaker T, Saylan T. Corneal sensitivity and correlations between decreased sensitivity and anterior segment pathology in ocular leprosy. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 117-119
- [28] Kauffmann DJ, Wormser GP. Ocular Lyme disease: case report and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 325-327
- [29] Knox CM, Hosclaw DS. Interstitial keratitis. *Int Ophthalmol Clin* 1998; 38: 183-195
- [30] Leger F, Vital C, Negrier ML, Bloch B. Histologic findings in a series of 1540 corneal allografts. *Ann Pathol* 2001; 21: 6-14
- [31] Lindquist TD, Sher NA, Doughman DJ. Clinical signs and medical therapy of early *Acanthamoeba keratitis*. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 73-77
- [32] Lloyd RL. Tuberculosis of the eye. *Am J Ophthalmol* 1930; 13: 753-780
- [33] Mannis MJ, Tamaru R, Roth AM, Burns M, Thirkill C. Acanthamoeba sclerokeratitis. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 1313-1317
- [34] Mathers W, Stevens GJR, Rodrigues M, Chan CC, Gold J, Visvesvara GS et al. Immunopathology and electron microscopy of *Acanthamoeba keratitis*. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 626-635
- [35] Matoba AY. Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection. *Surv Ophthalmol* 1990; 35: 145-150
- [36] Matoba AY, Wilhelmus KR, Jones DB. Epstein-Barr viral stromal keratitis. *Ophthalmology* 1986; 93: 746-750
- [37] Merle H, Cabre P, Merle S, Gerard M, Smadja D. A description of human T-lymphotropic virus type I-related interstitial keratitis in 20 patients. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 305-308
- [38] Mogan RF, Baumgartner CJ. Meniere's disease complicated by recurrent interstitial keratitis: excellent results following cervical ganglionectomy. *West J Surg* 1934; 42: 628-631
- [39] Moore MB, McCulley JP, Kaufman HE, Robin JB. Radial keratoneuritis as a presenting sign in *Acanthamoeba keratitis*. *Ophthalmology* 1986; 93: 1310-1315
- [40] Moore MB, McCulley JP. Acanthamoeba keratitis associated with contact lenses: six consecutive cases of successful management. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 271-275
- [41] North DP. Ocular complications of mumps. *Br J Ophthalmol* 1953; 37: 99-101
- [42] Norton EW, Cogan DG. Syndrome of non syphilitic interstitial keratitis and vestibuloauditory symptoms. *Arch Ophthalmol* 1958; 61: 695-697
- [43] Obenauf CD, Shaw HE, Synnorr CF, Klintonworth GK. Sarcoidosis and its ophthalmic manifestations. *Am J Ophthalmol* 1978; 86: 648-655
- [44] Orlin SE, Lauffer JL. Lyme disease keratitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107: 678-679
- [45] Ostler HB. Hansen's disease. *Int Ophthalmol Clin* 1990; 30: 42-45
- [46] Patterson A. Interstitial keratitis. *Br J Ophthalmol* 1966; 50: 612-613
- [47] Payrau P, Hoël J. Mononucléose infectieuse et kératite. *Bull Soc Ophthalmol Fr* 1958; 58: 381-384
- [48] Pinnolis M, McCulley JP, Urman JD. Nummular keratitis associated with infectious mononucleosis. *Am J Ophthalmol* 1980; 89: 791-794
- [49] Rawal RC, Kar PK, Desai RN, Shah BH. A clinical study of eye complications in leprosy. *Indian J Lepr* 1984; 56: 232-240
- [50] Roizenblatt J. Interstitial keratitis caused by american (mucocutaneous) leishmaniasis. *Am J Ophthalmol* 1979; 87: 175-179
- [51] Ross JV. Ocular varicella with an unusual complication. *Am J Ophthalmol* 1961; 51: 1307-1308
- [52] Scattergood KD, Green WR, Hirst LW. Scrolls of Descemet's membrane in healed syphilitic interstitial keratitis. *Ophthalmology* 1983; 90: 1518-1523
- [53] Schwartz GS, Harrison AR, Holland EJ. Etiology of immune stromal (interstitial) keratitis. *Cornea* 1998; 17: 278-281
- [54] Simitzis-Le Flohic AM, Hasle DP, Paniagua-Crespo E, Colin J, Lagoutte F, Donval A et al. Kératite amibienne à *Acanthamoeba*. Étude épidémiologique et parasitologique. *J Fr Ophthalmol* 1989; 12: 361-366
- [55] Spallone A. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): seven cases reports from one family. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 629-634
- [56] Stenson S, Ramsay DL. Ocular findings in mycosis fungoides. *Arch Ophthalmol* 1981; 99: 272-277
- [57] Tabbara KR, Hyndiuk RA. Infection of the eye. Boston: Little Brown and Co, 1986
- [58] Her Hsin Tsai, Suryawanshi N. Ocular complications in patients with leprosy in Karigiri, South India. *Lepr Rev* 1985; 56: 135-141
- [59] Uy HS, Nguyen QD, Arbour J, Gravel M, D'amico DJ, Jakobiec FA, Foster CS. Sclerosing inflammatory pseudotumor of the eye. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 603-607
- [60] Verin P, Comte P. Kératites dans l'aniridie. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1985; 85: 755-760
- [61] Vinceneux P, Pouchot J. Le syndrome de Cogan. Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC, editors. *Les maladies systémiques* Paris: Flammarion, 1991; p. 753-762
- [62] Vollersten RS, McDonald JJ, Younge BR, Banks PM, Stanson AW, Ilstrup DM. Cogan's syndrome: 18 cases and a review of the literature. *Mayo Clin Proc* 1986; 61: 344-361
- [63] Vollersten RS. Vasculitis and Cogan's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 433-439
- [64] Waring GO, Font RL, Rodrigues MM, Mulberger RD. Alterations of Descemet's membrane in interstitial keratitis. *Am J Ophthalmol* 1976; 81: 773-785
- [65] Wilhelmus KR. Ocular involvement in infectious mononucleosis. *Am J Ophthalmol* 1981; 91: 117-118
- [66] Yanoff M, Fine BS. Ocular pathology. Philadelphia: Harper and Row, 2000