



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 133/19

**LES KÉRATITES FONGIQUES :**  
Problèmes diagnostiques thérapeutiques et profils évolutifs  
(à propos de 21 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 17/06/2019

PAR

**Mme. LAATFA Imane**

Née le 21 Août 1993 à Immouzer Kandar

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

MOTS-CLES :

Cornée – Kératite – Fongique – Micro abcès satellites – Grattage – Levures – Antifongique

JURY

- M. IFERKHASS SAID**..... PRESIDENT  
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
- M. AMAZOUZI ABDELLAH**..... RAPPORTEUR  
Professeur agrégé d'Ophtalmologie
- M. ER-RAMI MOHAMMED**..... JUGE  
Professeur agrégé de Parasitologie–Mycologie
- M. BOUZIDI ADIL** ..... MEMBRE ASSOCIÉ  
Professeur assistant d'Ophtalmologie

# PLAN

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>7</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
<b>GENERALITES</b> .....	<b>15</b>
<b>I. ANATOMIE DE LA SURFACE OCULAIRE</b> .....	<b>16</b>
<b>A. Anatomie de la cornée</b> .....	<b>16</b>
1. Anatomie macroscopique .....	17
2. Anatomie microscopique .....	18
3. Innervation de la cornée .....	27
4. Vascularisation de la cornée .....	28
<b>B. Anatomie de limbe</b> .....	<b>29</b>
1. Anatomie macroscopique .....	29
2. Anatomie microscopique .....	30
<b>II. PHYSIOLOGIE DE LA CORNEE</b> .....	<b>32</b>
<b>A. Composition chimique de la cornée</b> .....	<b>32</b>
<b>B. Propriétés physiques et physico chimiques</b> .....	<b>32</b>
<b>C. Métabolisme de la cornée</b> .....	<b>37</b>
<b>D. Cicatrisation de la cornée</b> .....	<b>38</b>
1. Dégradation du tissu lésé .....	39
2. Cicatrisation épithéliale .....	39
3. Evénements initiaux de la cicatrisation stromale .....	41
4. Cicatrisation endothéliale et descemétique .....	42
5. Remodelage stromal .....	43
<b>III. IMMUNOLOGIE CORNEENNE</b> .....	<b>46</b>
<b>A. Immunologie conjonctivale</b> .....	<b>46</b>
1. Les lymphocytes conjonctivaux .....	48

2. Les mastocytes conjonctivaux .....	49
3. Les éosinophiles conjonctivaux .....	49
4. Les macrophages .....	49
B. Immunité innée et immunité acquise .....	50
1. L'Immunité innée .....	50
2. L'immunité acquise .....	51
C. Les cytokines .....	52
D. Le privilège immunitaire de l'oeil .....	52
IV. AGENTS PATHOGENES ET PATHOGENIE .....	53
A. pathogénie .....	53
B. Agents pathogènes .....	54
1. Les champignons filamenteux .....	55
2. Les levures.....	58
3. Les champignons dimorphiques .....	59
<b>ETUDE THEORIQUE.....</b>	<b>60</b>
I. DEFINITION .....	61
II. FACTEURS DE RISQUES .....	61
A. Les champignons filamenteux .....	61
B. Les levures .....	62
III. DIAGNOSTIC POSITIF .....	62
A. Symptomatologie clinique .....	62
B. Diagnostic clinique .....	63
C. Les critères de gravité .....	65
D. Diagnostic paraclinique .....	66
1. L'examen biomicroscopique .....	66
2. Examens biologique .....	67

3. L'imagerie .....	71
IV. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	73
V. TRAITEMENT .....	76
A. Traitement médical .....	77
B. Traitement Chirurgical .....	83
C. Cross-Linking.....	83
VI. L'EVOLUTION ET LES COMPLICATIONS .....	84
A. L'évolution .....	84
B. Les complications .....	84
VII. SURVEILLANCE .....	85
A. Les signes cliniques .....	85
B. L'imagerie .....	86
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES.....</b>	<b>87</b>
I. MATERIELS .....	88
A. Registre des entrées .....	88
B. Dossiers médicaux .....	88
II. METHODES .....	88
A. Type d'étude .....	88
B. Recueil des données .....	89
1. Données épidémiologiques .....	89
2. Les antécédents .....	89
3. Le délai moyen de consultation .....	89
4. Motif d'admission .....	89
5. Examen ophtalmologique .....	90
6. Données paracliniques .....	90
7. Données thérapeutiques .....	90

8. Données évolutives .....	90
<b>RESULTATS .....</b>	<b>91</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	92
A. Age et sexe .....	92
B. les facteurs favorisants et facteurs de risques .....	93
C. Délai de consultation .....	94
II. DONNEES CLINIQUES .....	95
A. Interrogatoire .....	95
B. Les singes fonctionnels .....	95
C. mesure de l'acuité visuelle .....	95
D. L'examen biomicroscopique .....	95
1. L'examen de la conjonctive et des paupières .....	95
2. Examen de la cornée .....	96
3. Examen du segment antérieur (en dehors de la cornée) .....	100
E. Echographie oculaire .....	100
III. LES DONNEES BIOLOGIQUES .....	101
IV. LES DONNEES THERAPEUTIQUES .....	101
A. Traitement antifongique .....	103
B. Collyres fortifiés .....	105
C. Traitement adjuvant .....	105
D. Autres traitements .....	105
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>108</b>
I. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	109
II. DONNEES CLINIQUES .....	110
III. DONNEES BIOLOGIQUES .....	112
IV. DONNEES THERAPEUTIQUES .....	114

V. L'EVOLUTION ET PRONOSTIC .....	123
CONCLUSION .....	125
RESUMES .....	127
BIBLIOGRAPHIE.....	134

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AC</b>	Anticorps
<b>Ag</b>	Antigène
<b>ATU</b>	Autorisation Temporaire d'Utilisation
<b>AV</b>	Acuité Visuelle
<b>CAMP</b>	Commensal Associated Molecular Patterns
<b>CF</b>	Collyre Fortifies
<b>CMH</b>	Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
<b>CMI</b>	Concentrations Minimales Inhibitrices
<b>Fluo</b>	Fluorescéine
<b>Hospit</b>	Hospitalisation
<b>IL</b>	Interleukine
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LOC</b>	Locale
<b>MCIV</b>	La Microscopie Confocale In Vivo
<b>MCP</b>	Monocyte Chemoattractant Protein
<b>MCTC</b>	Mastocyte du Tissu Conjonctif
<b>MGG</b>	May-Grünwald-Giemsa
<b>MIP</b>	Macrophage Inflammatory Protein
<b>Mm</b>	Millimètre
<b>Myco</b>	Mycologique



<b>OCT</b>	Optical Coherence Tomography
<b>PAMP</b>	Pathogen Associated Molecular Patterns
<b>SOUS C</b>	Sous Conjonctivale
<b>Symt</b>	Symptôme
<b>TGF</b>	Transforming Growth Factor
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>TRAUM</b>	Traumatisme
<b>VO</b>	Voie Orale

## Liste des figures

FIGURE 1: MENSURATIONS CORNEENNES .....	18
FIGURE 2: MENSURATIONS CORNEENNES .....	18
TABLEAU 1:ORIGINE, COMPOSITION ET ROLE DU FILM LACRYMAL .....	19
FIGURE 3:STRUCTURE DU FILM LACRYMAL .....	20
FIGURE 4:MORPHOLOGIE DES CELLULES EPITHELIALES SELON LEUR NIVEAU DE DIFFERENCIATION .....	23
FIGURE 5:LA CORNEE HUMAINE .....	26
FIGURE 6:COUPE SAGITTALE DU GLOBE OCULAIRE .....	31
FIGURE 7: CICATRISATION CORNEENNE EPITHELIALE ET STROMALE .....	45
FIGURE 8: ASPIRGILLUS FUMIGATUS .....	57
FIGURE 9:FUSIFARIUM.....	57
FIGURE 10:LEVURES.....	58
FIGURE 11: CHEMOSIS    CHU RABAT.....	64
FIGURE 13:HYPOPION CONVEXE EN HAUT CHU RABAT .....	66
FIGURE : 14:ANNEAU IMMUNOLOGIQUE ET FLUORESCENCE POSITIF .....	66
FIGURE 15 :ORIENTATION DIAGNOSTIQUE LORS D'UNE SUSPICION DE KERATITE FONGIQUE .....	67
FIGURE 16:FUSARIUM: .....	69
FIGURE 17 :REPARTITION DES PATIENTS PAR TRANCHE D'AGE (ANS).....	92
FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS SELON LA NOTION DE TRAUMATISME OCULAIRE .....	93
FIGURE 19 DELAI ENTRE LE 1 ER SIGNE ET LA CONSULTATION (EN JOUR) .....	94
FIGURE 20: ULCERE EPITHELIAL FLUO POSITIF(PHOTO°1).....	96
FIGURE 21 :( PHOTO N°2 )DES INFILTRATS SATELLITES ET UN HYPOPION .....	97

---

FIGURE 22:PHOTO 3: INFILTRAT STROMAL AVEC AMINCISSEMENT CORNEEN .....	97
FIGURE 23:(PHOTO 4): DES MICRO ABCES SATELLITES .....	98
FIGURE 24: IMAGE MONTRANT UN ANNEAU IMMUNITAIRE.....	99
FIGURE 25: PHOTO 6: PRESENCE D'UN HYPOPION ASSOCIE A UN INFILTRAT STROMAL .....	100
FIGURE 26: LES RESULTATS DE L'ETUDE MYCOLOGIQUE .....	102
FIGURE 27: REPARTITION DES PATIENTS TRAITES PAR VORICONAZOLE PAR VOIE LOCALE.....	103
FIGURE 28: RESUME SUR LES DIFFERENTES ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES UTILISEES .....	104
FIGURE 29 :SCHEMA COMPARANT LE PETIT AXE INITIAL ET LE MEILLEUR PETIT ET GRAND AXE DES ABCES APRES TRAITEMENT.....	106
FIGURE30 :MOYENNE VARIATION PETIT AXE ABCES .....	107

## Liste des Tableaux

TABLEAU 1:ORIGINE, COMPOSITION ET ROLE DU FILM LACRYMAL [1] .....	19
TABLEAU 2: LES PRINCIPALES ESPECES INCRIMINEES DANS LES KERATITES FONGIQUES .....	55
TABLEAU 3 : CRITERES DE GRAVITE.....	65
TABLEAU 4 : LES FACTEURS FAVORISANTS SELON LA NATURE DE L'INFECTION .....	73
TABLEAU 5: PRINCIPALES MOLECULES ANTIFONGIQUES UTILISEES POUR LE	
TABLEAU 6 . EXEMPLE DE PROTOCOLE ANTIFONGIQUE UTILISE POUR LE TRAITEMENT DES KERATOMYCOSES .....	82
TABLEAU 7: TRAITEMENT DES KERATITES FONGIQUES .....	117

# INTRODUCTION

Les kératites fongiques ou kératomycozes représentent une cause rare, mais souvent grave, d'infection cornéenne. Leur incidence semble constante, en rapport avec l'usage intensif des corticoïdes, et des lentilles de contact. Leur fréquence est en nette augmentation et leur prise en charge est un véritable challenge. Leur pronostic est le plus souvent réservé vu le retard diagnostique et l'utilisation préalable de corticothérapie en automédication, en prescription ou en conseil en pharmacie.

Les kératites fongiques ou kératomycozes sont des infections cornéennes dues à des champignons filamenteux ou à des levures.

Elles se traduisent par :

- La présence d'un infiltrat stromal à surface bombée et/ou à bords flous irréguliers;
- L'extension de l'infection en profondeur dans le stroma;
- La présence de foyers infectieux satellites.

L'absence d'amélioration des lésions sous traitement antibiotique et leur aggravation sous corticoïdes doivent faire évoquer la possibilité d'une kératite fongique.

Il faut y penser aussi en cas de traumatisme cornéen ou en cas de pathologie de surface.

Dès que le diagnostic est suspecté, un grattage cornéen pour examen microbiologique est souhaitable avant de débiter au plus vite un traitement médical antifongique.

Le recours à différentes techniques de chirurgie cornéenne est nécessaire dans un nombre non négligeable de cas.

Le pronostic des kératites fongiques est plus réservé que celui des kératites bactériennes.

Nous rapportons une étude rétrospective d'une série de 21 cas de kératites fongiques hospitalisée au Service d'Ophtalmologie A à l'Hôpital des Spécialités de Rabat entre janvier 2017 et décembre 2018. L'objectif de notre étude est d'analyser les aspects cliniques et thérapeutiques des kératites fongiques

# GÉNÉRALITÉS



## I. Anatomie de la surface oculaire :

L'œil est l'organe récepteur de la vision, sphérique d'environ 24 mm de diamètre, formée de trois enveloppes et d'un contenu:

- **Tunique fibreuse externe :** la sclérotique et la cornée
- **Tunique uvéale :** l'iris, le corps ciliaire et la choroïde
- **Tunique nerveuse :** La rétine.

La lumière qui pénètre dans l'œil doit traverser la rétine pour atteindre la couche de cônes et de bâtonnets qui vont capter l'influx nerveux et le transmettre, grâce aux nerfs optiques, au cerveau (cortex visuel) pour décoder et former une image.

- **Contenu de l'œil :** Les milieux transparents de l'œil constituent son contenu à savoir l'humeur aqueuse, le cristallin et le corps vitré.

Ainsi, Les membranes sont à la périphérie de l'œil, hétérogènes et opaques (sauf pour la cornée). En revanche, les milieux transparents sont au centre de l'œil, homogènes et transparents [2].

### A. Anatomie de la cornée

La cornée représente les deux tiers du pouvoir réfractif de l'œil [1]. Ses propriétés optiques dépendent de son anatomie à savoir sa forme, sa courbure (puissance), son épaisseur (transparence), de la régularité de la surface oculaire, et de la composition de chaque couche.

## 1. Anatomie macroscopique

La cornée est une structure transparente, avasculaire, enchâssée comme un verre de montre, dont elle rappelle la forme, dans la *partie antérieure* de la sclérotique. Elle constitue la partie antérieure du globe oculaire:

- **Forme** : convexe et irrégulièrement asphérique, mesurant 11 mm à 12 mm horizontalement et 9 mm à 10 mm verticalement.
- **Courbure** : définie par son rayon de courbure, varie : 7,8 mm horizontalement, 7,7 mm verticalement à la face antérieure de la cornée, alors qu'au niveau interne, elle est de 6,6 mm en vertical et de 6,2 mm en horizontal.
- **Epaisseur**: augmente du centre (550µm) vers la périphérie (700µm), mesurée par la pachymétrie (optique ou ultrasonique). C'est un bon indicateur indirect de la transparence cornéenne et donc de la fonction de la pompe endothéliale.
- **apport** : Sa face antérieure est lisse et convexe, elle est exposée à l'environnement externe par l'intermédiaire du film lacrymal. Elle est protégée par les paupières qui la recouvrent partiellement ou totalement. Sa face postérieure concave est baignée par l'humeur aqueuse et forme la paroi antérieure de la chambre antérieure de l'œil. En périphérie se trouve le limbe, tissu très vascularisé, réservoir en cellules à haute capacité proliférative [1].

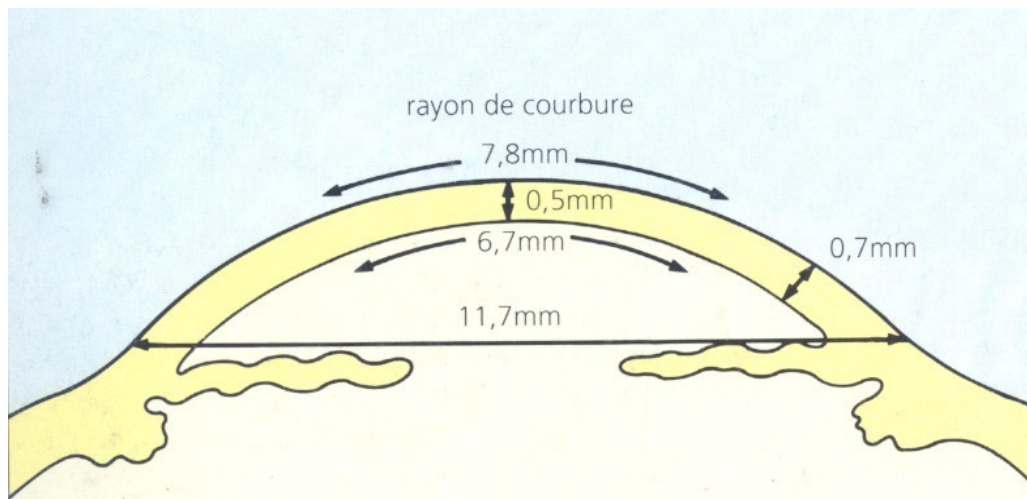


Figure 1: Mensurations cornéennes [3]

## 2. Anatomie microscopique :

La cornée se compose d'avant en arrière de cinq couches successives :

- l'épithélium associé au film lacrymal
- la couche de Bowman
- le stroma
- la membrane de Descemet
- l'endothélium

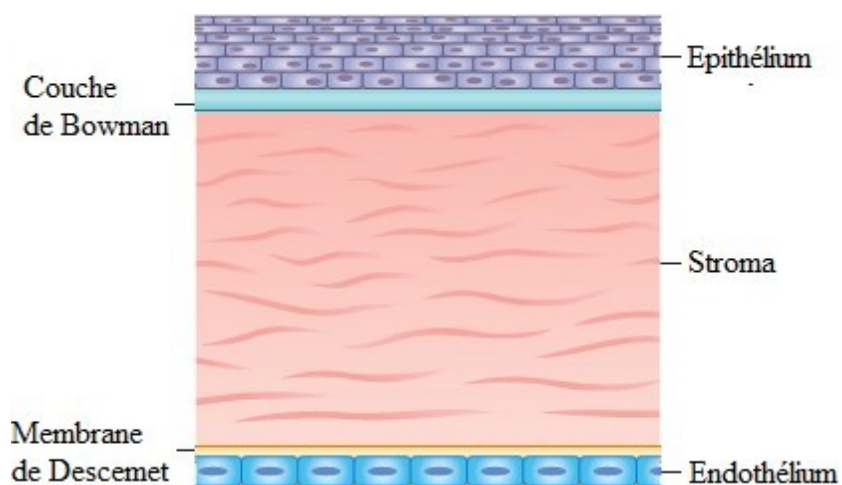


Figure 2: Mensurations cornéennes [3]

### a. Film lacrymal

La surface cornéenne est recouverte par un film lacrymal, d'une épaisseur de 7  $\mu\text{m}$  et d'un volume de  $6,5 \pm 0,3 \mu\text{l}$ , Il est composé de trois couches (Tableau 1) :

- **une couche lipidique**, superficielle qui est en contact avec l'air (0,1  $\mu\text{m}$ ). Elle est sécrétée par les glandes de Zeiss et de Meibomius présentes au niveau de la marge palpébrale. Elle a pour fonction de limiter l'évaporation des larmes, de favoriser l'étalement du film lacrymal en assurant sa stabilité, de lisser le dioptre cornéen pour une bonne qualité visuelle et pour protéger et lubrifier la cornée.
- **une couche intermédiaire aqueuse**, sécrétée par les glandes lacrymales. C'est la couche la plus épaisse du film lacrymal, constituée d'eau (98 %), de mucines, d'électrolytes, de facteurs de croissance, de protéine anti-inflammatoire et d'immunoglobulines. Elle assure des fonctions de protection et de nutrition de la cornée.
- **une couche profonde mucineuse**, riche en mucus sécrétée par les cellules caliciformes conjonctivales. Elle rend hydrophile la surface oculaire, permet l'adhésion du film lacrymal et participe à sa stabilité[1].

**Tableau 1:Origine, composition et rôle du film lacrymal [1]**

Film lacrymal	Origine	Composition	Fonction
Couche lipidique	Glandes de Meibomius Glandes de Zeiss	Cholestérol	Lubrification Prévention de l'évaporation Stabilisation
Couche aqueuse	Glande de Meibomius Glandes de Zeiss	Eau, électrolytes Protéines Cytokines Facteurs de croissance Glucose et vitamine	Lubrification Antimicrobien Bactériostatique Supplémentation en oxygène, en nutriments Nettoyage mécanique Régulation des fonctions cellulaires
Couche mucineuse	Cellules caliciformes conjonctivales Cellules épithéliales cornéennes	Sulfomucine Cyalomucine	Diminution de la tension de surface Stabilisation de la couche aqueuse

Lorsque le film lacrymal est défaillant, une kératite peut apparaître, elle est alors mise en évidence grâce au test de la fluorescéine ou à des colorants vitaux (rose Bengale, vert de lissamine). En microscopie confocale, le film lacrymal apparaît sous forme de franges arciformes hyper réfléchives ou de moindre réflectivité. Ces images correspondent aux interférences entre les lipides et les protéines constituant du film lacrymal[1].

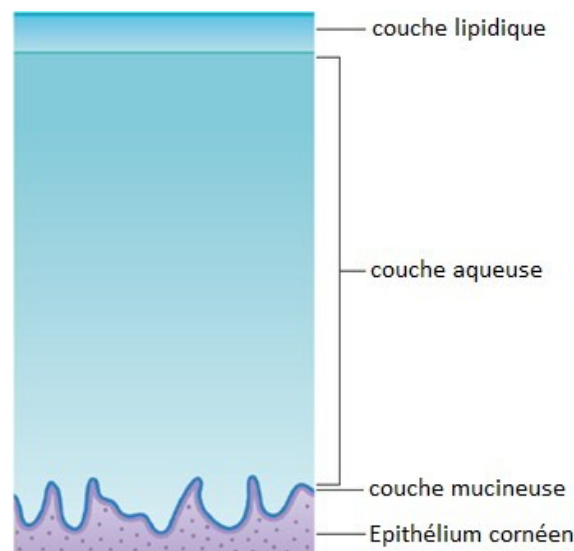


Figure 3: Structure du film lacrymal [4]

### b. Épithélium cornéen

L'épithélium cornéen est une structure tissulaire en continuité avec l'épithélium conjonctival. Il est indissociable du film lacrymal, il partage avec celui-ci son rôle optique et métabolique. Son épaisseur est de 30  $\mu\text{m}$  à 50  $\mu\text{m}$ , soit 10 % de l'épaisseur cornéenne totale. C'est un épithélium pavimenteux stratifié, non kératinisé. Il comprend cinq à sept assises de cellules dans sa partie centrale et huit à dix dans sa partie périphérique. Il existe trois types de cellules épithéliales (Figure n° 4) [1]:

- **cellules superficielles** : les plus différenciées, polygonales aplaties, de tailles inégales formant une mosaïque irrégulière, réparties en deux ou

trois couches. Leur noyau très allongé, devient, dans les couches superficielles, un amas de mottes chromatiniennes, les mitochondries sont rares. Ces cellules sont destinées à desquamer.

Le cytoplasme de ces cellules comprend : des protéines contractiles, des granules de glycogène et un appareil de Golgi très développé. La membrane cytoplasmique est hérissée de nombreuses microvillosités dont la hauteur est très variable. Ce sont elles qui assurent l'ancrage du film lacrymal et les échanges avec celui-ci.

- **cellules intermédiaires** : cellules de transition entre les cellules superficielles et basales, disposées en deux ou trois assises cellulaires au centre de la cornée et cinq à six en périphérie, polygonales avec une face antérieure convexe et une face postérieure concave, leur noyau est allongé dans le sens de la cellule. Elles contiennent de nombreuses vésicules, un appareil de Golgi très développé, leur cytoplasme est riche en microtubules et en filaments de kératine : les tonofilaments.
- **cellules basales** : cylindriques, à noyau ovale, forment une unique couche reposant directement sur la membrane basale. C'est la couche germinative de l'épithélium. Les cellules « filles » se différencient et migrent vers la surface épithéliale.

Leur cytoplasme est riche en glycogène, en organites cellulaires et en filament d'actine impliqué dans la migration cellulaire, Il contient aussi des microtubules et des filaments de kératine connectés entre eux par l'intermédiaire des desmosomes et des héli-desmosomes. Les kératines 3 et 12 sont caractéristiques de l'épithélium cornéen et sont de bons marqueurs de la différenciation épithéliale de la cornée[1].

Les cellules épithéliales sont unies entre elles par des jonctions situées au niveau de leurs membranes cytoplasmiques : Desmosomes, tight junctions et gap junctions, leur rôle est d'assurer la cohésion cellulaire, les échanges intercellulaires, l'étanchéité et l'imperméabilité au passage des différentes molécules[1].

Au sein de l'épithélium cornéen se trouvent aussi des lymphocytes, des cellules de Langherans présentatrices d'antigènes et des mélanocytes. Ces cellules non épithéliales sont essentiellement présentes à la périphérie de l'épithélium, dans la région limbique[1].

- **membrane basale de l'épithélium** : Synthétisée par les cellules épithéliales et sépare la couche de Bowman de l'épithélium. Elle est composée de la lamina lucida au contact des cellules épithéliales et de la lamina densa dirigée vers le stroma, de collagène IV et de protéoglycanes. C'est une membrane semi-perméable qui participe au transfert des informations et au maintien de l'architecture cornéenne. Elle mesure environ 80 Å et peut être plus épaisse en cas de vieillissement ou de pathologies diverses (diabète, dystrophies, etc)[1].

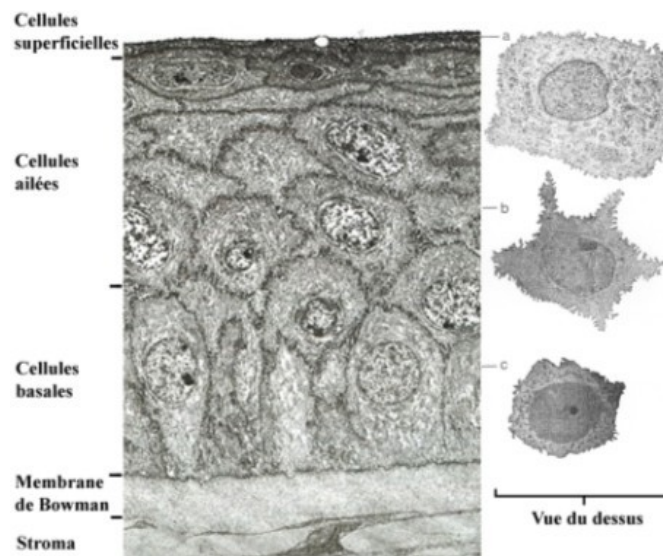


Figure 4: Morphologie des cellules épithéliales selon leur niveau de différenciation [5]

### c. Couche de Bowman

Couche acellulaire de 8  $\mu\text{m}$  à 10  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma, composée de fibres de collagènes (type I, V, VI, III, VII) réparties dans la substance fondamentale qui est constituée de mucoprotéines.

Elle est synthétisée par les cellules basales de l'épithélium au cours de la vie embryonnaire et n'est pas régénérée au cours de la vie. Toute blessure de celle-ci est définitive et entraîne des opacités[1].

### d. Stroma

Avasculaire, d'environ 500  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, il constitue à lui seul environ 90 % de l'épaisseur cornéenne. Il est composé de lamelles de collagène entre lesquelles s'intercalent les kératocytes, et de la substance fondamentale. On retrouve également des cellules de Schwann, des lymphocytes B et T, des cellules mononuclées et des cellules de Langerhans.

La majorité des caractéristiques de la cornée comme sa solidité, la stabilité de sa forme et sa transparence sont largement attribuables aux propriétés



anatomiques, biochimiques et biomécaniques du stroma cornéen [1]:

- **lamelles de collagène** : environ 200 à 250 lamelles, mesurant chacune 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur et 9  $\mu\text{m}$  à 260  $\mu\text{m}$  de largeur, parallèles entre elles et à la surface cornéenne, cette organisation lamellaire du stroma produit une force de tension uniforme résistant à la pression intraoculaire et maintenant une courbure cornéenne appropriée aux fonctions optiques et biomécanique de l'œil. Elles sont principalement constituées de collagène de type I. Les collagènes de type III, V et VI sont également présents dans le stroma en plus petite quantité.

Elle est synthétisée par les cellules basales de l'épithélium au cours de la vie embryonnaire et n'est pas régénérée au cours de la vie. Toute blessure de celle-ci est définitive et entraîne des opacités[1].

#### e. Membrane de Descemet

Membrane très résistante sécrétée par l'endothélium, amorphe, élastique, perméable à l'eau, située entre le stroma postérieur et la monocouche endothéliale, d'environ 10  $\mu\text{m}$ , son épaisseur augmente avec l'âge et dans certaines pathologies.

Il s'agit d'une membrane collagénique acellulaire formée de collagènes IV et VIII et contient de la fibronectine, de la laminine type 1 et des protéoglycanes héparane, dermatane et kératanesulfates.

On peut la diviser en deux feuillets :

- **le feuillet antérieur** : au contact du stroma, de 3  $\mu\text{m}$  d'épaisseur, ayant une structure en bande verticales, sécrété par les cellules embryonnaires à partir du 4<sup>ème</sup> mois de la gestation, constitué majoritairement de collagène de type

- *le feuillet postérieur* : secrété par les cellules endothéliales après la naissance, ayant un aspect granuleux et sans périodicité, constitué majoritairement de collagène de type IV [1].

#### f. Endothélium

Il s'agit de la couche la plus postérieure de la cornée; elle est en contact avec l'humeur aqueuse en arrière et la membrane de Descemet en avant. L'endothélium est formé d'une monocouche de cellules uniformes hexagonales plates, régulières. Cette régularité en « nid-d'abeilles » est caractéristique. Les cellules mesurent environ 5  $\mu\text{m}$  à 6  $\mu\text{m}$  de hauteur et 15  $\mu\text{m}$  à 20  $\mu\text{m}$  de largeur. Il existe de nombreuses inter digitations vers la membrane de Descemet assurant la cohésion intercellulaire. La densité cellulaire normale chez un jeune est de 3 500 cellules/ $\text{mm}^2$ . Elle est facile à déterminer grâce à la microscopie spéculaire. Une diminution du nombre de cellules est irréversible.

Ces cellules se composent d'un volumineux noyau, ovale, centrocellulaire de 5  $\mu\text{m}$  environ, occupant la plus grande partie de la cellule. En périphérie et au niveau des corpuscules de Hassale-Henlé, les cellules deviennent plus irrégulières et plus plates et le noyau est déjeté en arrière et fait alors saillie dans la chambre antérieure.

Le cytoplasme clair comprend de nombreuses vacuoles et de fins granules. Il occupe la partie apicale de la cellule. Il est parcouru d'une fine structure filamenteuse en rapport avec les moyens d'union intercellulaire. Ces cellules sont responsables d'une forte activité métabolique comme en témoigne un cytoplasme riche en organites cellulaires, un grand nombre de mitochondries, un appareil de Golgi volumineux, la présence d'un réticulum endoplasmique lisse et granuleux ainsi que de nombreux ribosomes, les GAG cornéens (chondroïtine-6-

sulfate et chondroïtine-4-sulfate, dermatane sulfate, et héparane sulfate) ainsi que quelques pigments et de l'acidehyaluronique.

La membrane plasmique comprend une face basale en rapport avec la membrane de Descemet, une face apicale en rapport avec l'humeur aqueuse et une face latérale où siègent les mécanismes jonctionnels intercellulaires[1].

L'endothélium assure un double rôle :

- Barrière entre le stroma et l'humeur aqueuse grâce aux jonctions intercellulaires.
- régulation de l'hydratation stromale grâce à la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, ce qui crée un gradient osmotique assurant la déturgescence [1].

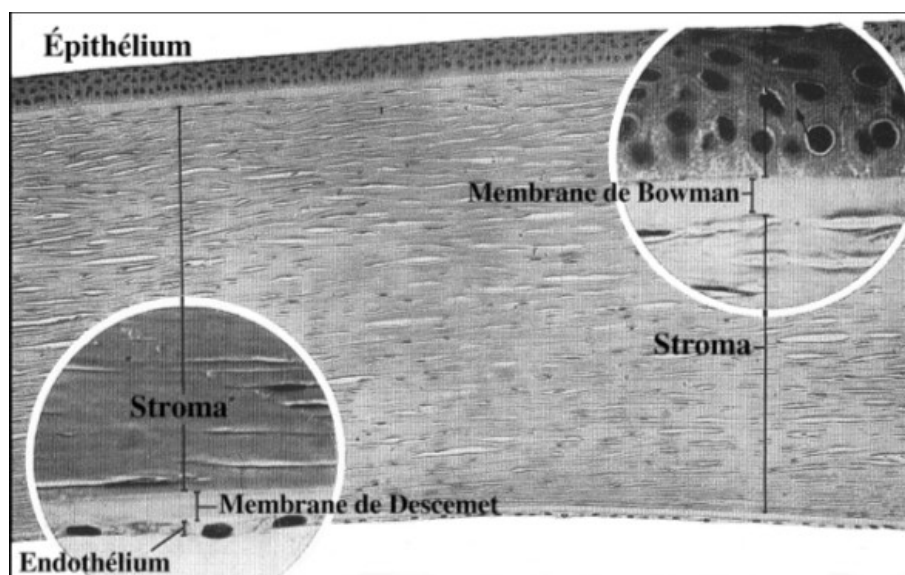


Figure 5:La cornée humaine [5]

### 3. Innervation de la cornée

La cornée est très richement innervée, elle représente un des tissus les plus sensibles de l'organisme. Le stroma antérieur, la membrane de Descemet et l'endothélium sont dénués de toute innervation sensitive [1].

#### a. Innervation sensitive

Elle dépend de la branche ophtalmique afférente du ganglion trigéminé par l'intermédiaire des nerfs ciliaires longs et courts qui pénètrent la sclérotique au niveau du pôle postérieur, Ils gagnent le plexus ciliaire dans la supra choroïde. De ce plexus partent des rameaux qui pénètrent dans la sclérotique un peu en arrière du limbe et se dirigent, d'arrière en avant, à l'union de son tiers postérieur et de ces deux tiers antérieurs. Ces nerfs sont renforcés par quelques rameaux venus de l'épisclère et de la conjonctive, ce sont les nerfs ciliaires antérieurs de Boucheron [1].

Au niveau du limbe, il existe environ 80 nerfs cornéens anastomosés entre eux par des rameaux horizontaux, qui réalisent un plexus péricornéen. Ainsi, chaque nerf cornéen est en rapport avec plusieurs nerfs ciliaires[1].

Au niveau des lames, chaque filet nerveux se subdivise en une multitude de filaments très fins (moins de 1  $\mu\text{m}$ ) qui s'insinuent entre les lamelles et perdent leur gaine de Schwann. Un réseau de fibres nerveuses est condensé sous la couche de Bowman, où se constitue un véritable plexus. Il est à l'origine des rameaux à direction verticale qui perforent la couche de Bowman. Les rameaux qui en sont issus perdent leur gaine de Schwann et s'insinuent entre les cellules épithéliales[1].

À côté de ce réseau principal existe un réseau accessoire né des nerfs conjonctivaux et épiscléaux. Ces rameaux pénètrent au niveau du limbe et accompagnent les vaisseaux. Ils forment, à la périphérie de la cornée, un

plexus annulaire large siégeant sous la couche de Bowman : le plexus de Ranvier. Ce plexus échange des rameaux avec les nerfs cornéens profonds et envoie des branches à l'épithélium[1].

#### **b. Innervation sympathique**

L'innervation sympathique dépend du ganglion cervical supérieur. Il existerait aussi des fibres parasympathiques au niveau des nerfs ciliaires courts prenant le relais, au niveau du ganglion ciliaire, des fibres préganglionnaires du nerf III[1].

#### **4. Vascularisation de la cornée**

La cornée elle-même est avasculaire, la vascularisation limbique assure la nutrition de la périphérie de la cornée. Elle dépend des artères ciliaires antérieures qui émergent de la sclère au niveau des insertions des muscles droits horizontaux. De ces artères naissent des artéριοles cornéennes périphériques terminales, des artéριοles récurrentes conjonctivales et un plexus artériel anastomotique épiscléral circulaire d'où partent des artéριοles perforantes pour le muscle ciliaire et l'uvéa[1].

Le système veineux limbique comprend des veinules conjonctivales, ténoniennes, cornéennes et épisclérales périphériques et des plexus intrascléraux. Ce sang se déverse dans le système veineux orbitaire. Les canaux collecteurs, drainant le canal de Schlemm, s'abouchent individuellement à la surface de l'épisclère ou fusionnent avec les veines épisclérales [1].

Les vaisseaux lymphatiques s'organisent aussi en plexus limbiques qui se déversent dans les lymphatiques palpébraux avant de gagner les aires ganglionnaires régionales et les organes réticuloendothéliaux centraux[1].

L'apport nutritif de la cornée provient de :

- Limbe : grâce aux vaisseaux sanguins
- Larmes : à travers les cellules épithéliales
- L'humeur aqueuse : par voie trans endothéliale[1].

## **B. Anatomie de limbe :**

### **1. Anatomie macroscopique :**

Le limbe est un anneau qui fait la jonction entre la périphérie cornéenne transparente et la sclère opaque. Il a la forme d'un anneau elliptique à grand axe horizontal avec une tranche de section sagittale qui est quadrangulaire et des côtés répondant aux faces interne, externe et aux bords antérieur et postérieur du limbe.

La face antérieure est recouverte par l'épithélium conjonctival qui se continue en avant par l'épithélium cornéen. L'expansion antérieure de la capsule de Tenon fusionne avec la conjonctive sur une largeur de 1 mm à 2 mm, approximativement à 2 mm en arrière de l'insertion de la conjonctive sur la cornée.

La face interne est limitée par l'éperon scléral en arrière et la ligne de Schwalbe en avant. Elle possède les éléments du système excrétoire de l'humeur aqueuse, le trabéculum et le canal de Schlemm.

Le bord postérieur répond à la ligne perpendiculaire à la surface du globe qui passe par l'éperon scléral.

Le bord antérieur du limbe marque la séparation entre la cornée et la sclérotique[25].

## 2. Anatomie microscopique

Au niveau du limbe, une lente transition entre l'épithélium cornéen pavimenteux pluristratifié et l'épithélium conjonctival de type cylindrique à deux assises est observée.

Cette transition se fait en assurant la continuité des membranes basales et présente donc une irrégularité de l'épaisseur, ce qui explique l'aspect vallonné visible sur les coupes histologiques[1].

Les cellules basales de la périphérie cornéenne, du limbe et de la conjonctive présentent de nombreuses analogies fonctionnelles. Cependant, au niveau du limbe, leur taille diminue, le nombre de mitochondries augmente et leur surface basale voit leur nombre de digitations augmenter pour accroître leur pouvoir adhésif et leur pouvoir d'échange[1].

Le plan sous-épithélial n'existe que dans les deux tiers externes du limbe. Il est formé par la fusion d'éléments conjonctifs provenant du chorion conjonctival, de la capsule de Tenon et de l'épiscière [1].

Plus en profondeur, la transition entre le stroma cornéen bien organisé et un tissu scléral plus déstructuré est observée. À ce niveau, les fibres de collagène changent d'orientation et perdent leurs caractéristiques particulières au stroma : orientation, uniformité de calibre et d'espacement. Le nombre de cellules augmente : fibroblastes, macrophages lymphocytes, plasmocytes, mélanocytes, cellules de Langerhans[1].

La membrane de Descemet disparaît, l'endothélium à cellules aplaties du trabéculum scléral fait suite aux cellules de l'endothélium cornéen[1].

Dans la couche basale de l'épithélium limbique se situent les cellules souches limbiques qui constituent la seule source de régénération de l'épithélium cornéen. Les cellules filles provenant de ces cellules prolifératrices se déplacent de façon centripète à partir du limbe, adoptant les caractéristiques de cellules amplificatrices transitoires. Quand , après plusieurs cycles de division cellulaire, leur contact diminue avec la membrane basale, elles se dirigent en surface, perdent leur capacité de prolifération et se différencient, amorçant l'expression des kératines K3 et K12 avant de desquamer[1].

Le schéma suivant résume l'anatomie de la surface oculaire :

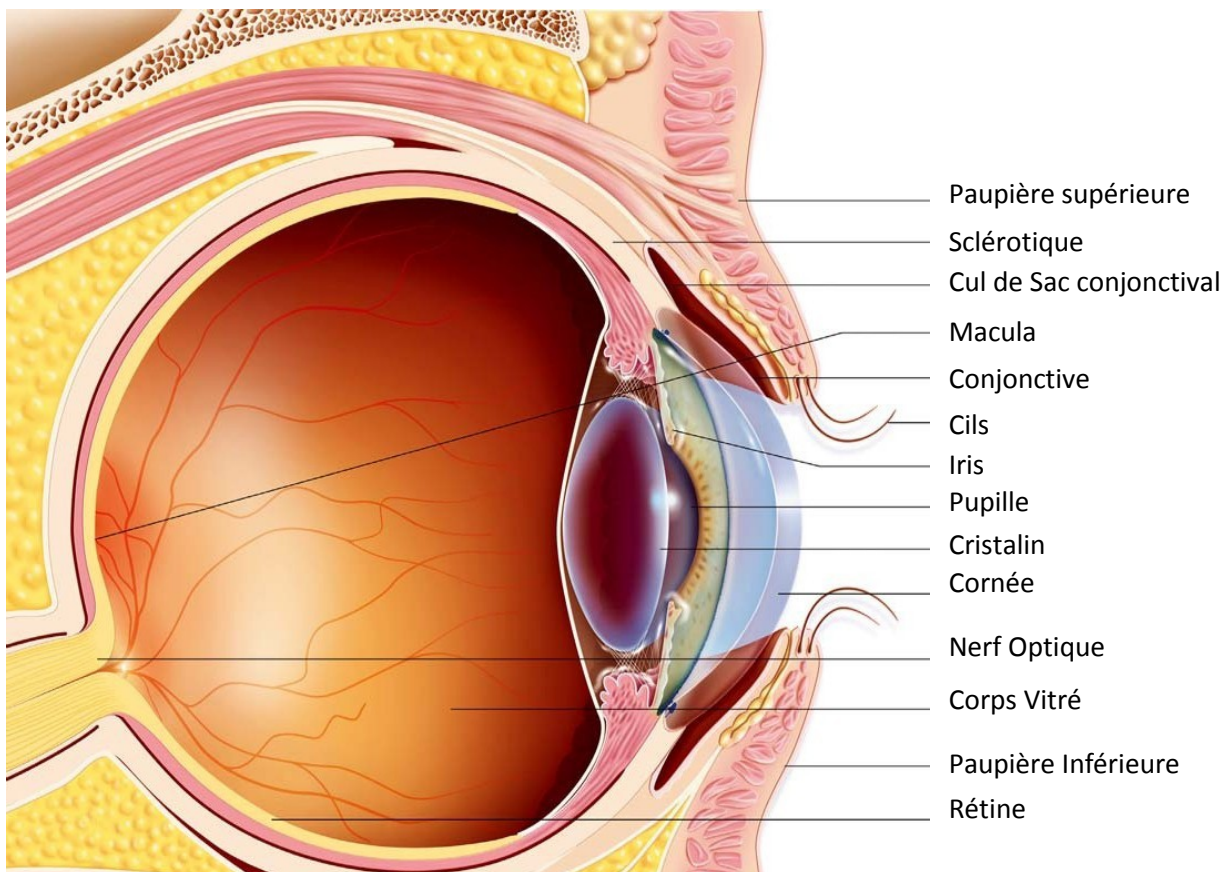


Figure 6: Coupe sagittale du globe oculaire [2]



## **II. Physiologie de la cornée :**

### **A. Composition chimique de la cornée :**

La cornée est composée d'eau qui représente 75 à 80 % du poids total du stroma, les protéines existent sous forme soluble : représentant environ 20% du poids sec du stroma. Il s'agit de l'albumine, la sidérophiline, les globulines, et de Glycoprotéines essentiellement le collagène qui représente entre 70 et 75%.

Les Protéoglycanes ou muco polysaccharides, dont le rôle est de remplir l'espace entre les cellules et le collagène, interviennent dans les mécanismes d'hydratation de la cornée et représentent environ 1% du poids sec du stroma.

Concernant les enzymes, outre les systèmes enzymatiques nécessaires à la vie de la cellule, l'épithélium est riche en acétylcholine et en enzymes catalysant sa production, l'acétylcholine interviendrait dans la sensibilité cornéenne, comme médiateur au niveau de l'innervation cornéenne.

Le stroma est en particulier riche en sodium alors que l'épithélium est riche en potassium, il est plus riche en glucose et en glycogène qui provient des larmes et surtout de l'humeur aqueuse. Les bicarbonates représentent entre 25 et 35 mEq/ kg H<sub>2</sub>O. [6]

### **B. Propriétés physiques et physico chimiques :**

Grâce à sa composition chimique, la cornée est dotée de propriétés mécaniques essentielles dans le maintien de l'armature du globe oculaire. Elle intervient ainsi dans la résistance de l'œil, à la pression intraoculaire et contre les agressions externes. [7]

Cette composition lui permet également le fonctionnement optique, essentiellement la transmission et la réfraction de la lumière.

Le taux de transmission de la lumière par la cornée augmente avec la longueur d'onde du spectre de la lumière visible. Il est de 86 % à 400 nm et 94 % à 600nm ) [8] Il dépend de la distance inter fibrillaire :celle-ci, plus elle est grande (œdème cornéen) plus la transmission diminue, et Le diamètre des fibrilles de collagène.

La réfraction de la lumière, consiste en le pouvoir de converger les rayons lumineux. Le pouvoir réfractif total de l'œil est de 43D.

Une autre propriété aussi essentielle à la vision est la réflexion de la lumière ou La cornée se comporte comme un miroir convexe, dans ce cas, la taille de l'image réfléchie (reflet cornéen) est fonction du rayon de courbure cornéenne.

La qualité de la réflexion et surtout liée à la régularité de la surface épithéliale et à la présence d'un film lacrymal normal.

La transparence cornéenne est indispensable au fonctionnement optique de l'œil, ses facteurs sont multiples:

**a. Structure du collagène**

L'architecture particulière du collagène (fibrilles, fibres et lamelles) comme a été bien expliqué dans le chapitre (anatomie microscopique de la cornée) est l'un des facteurs les plus importants de transparence ,de même que la taille des fibrilles qui est inférieure à la longueur d'onde de la lumière.

**b. Rôle des protéoglycanes**

Les protéoglycanes contribuent à maintenir un espace fixe entre les fibrilles de collagène, de part leur propriétés chimiques et électrostatiques.

**c. Pauvreté en cellules du stroma**

Le nombre et l'aspect des kératocytes réduit l'interférence avec la lumière qui traverse la cornée.

**d. Régulation de l'hydratation[9]**

Le maintien de la transparence cornéenne implique que le stroma cornéen soit maintenu dans un état de déshydratation relative. Cette dernière est linéairement liée à l'épaisseur cornéenne qui est de l'ordre de 0,52 mm.

En l'occurrence, quand l'épaisseur de cornée double, comme dans le cas de l'âge, elle contient 87 % d'eau au lieu de 78 % à l'état physiologique.

A son rôle L'épaisseur cornéenne dépend de la pression intraoculaire ,et de la pression de gonflement du stroma, des fonctions de barrière et de pompe de l'endothélium et de l'épithélium cornéens.

- **Epaisseur cornéenne et pressions (PIO, PG):**

La valeur normale de la pression de gonflement du stroma cornéen est de 50 à 60mmHg.

En situation physiologique, la pression de gonflement est supérieure à la pression intraoculaire ce qui crée un flux d'eau vers le stroma qui est contre balancé par la pompe endothéliale. Lorsque la pression intraoculaire atteint ou dépasse la pression de gonflement du stroma ,les capacités de déturgescence de la pompe endothéliale et celles d'imbibition du stroma cornéen sont dépassées. l'eau s'accumule en arrière de l'épithélium et un œdème sous- épithélial apparaît. La pression de gonflement du stroma est elle même influencée par l'épaisseur cornéenne.[9]

- **Mouvements ioniques et fonctions de l'endothélium:** \_\_\_\_\_

La barrière endothéliale est caractérisée par sa perméabilité importante (trois fois plus que l'épithélium), mais elle peut être altérée par l'absence de calcium ou de glutathion, et les variations de pH.

Le transport direct de molécules d'eau au niveau de l'endothélium se fait essentiellement en fonction du gradient osmotique. Il nécessite la présence de glucose, d'oxygène et d'ions bicarbonates. Cependant il est inhibé par l'iodoacétate (inhibiteur de la glycolyse), la cyanite, l'ouabaïne et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, et de manière réversible par le froid.

- **Fonctions de l'épithélium:**

La barrière épithéliale repose sur les jonctions étanches en bandes ,entre les cellules (tight junctions de type zonula occludens) et sur le glycocalix présent à la surface des cellules superficielles.

Il existe un transport ionique au niveau de l'épithélium, dont le rôle dans le maintien de l'hydratation du stroma est mineur. Le flux net de sodium et de chlore à travers l'épithélium vers les larmes génère un potentiel électrique d'environ 30 à 40Mv et contribue à la fonction de déturgescence du stroma.

Le port de lentilles de contact entraîne une hypoxie épithéliale source d'amincissement épithélial, d'altérations de la barrière épithéliale et d'acidose lactique (œdème microkystique) responsables d'une diminution des microplis, et des microvillosités des cellules épithéliales, ce qui diminue l'ancrage du film lacrymal (source de sécheresse et d'adhésion bactérienne).

- Évaporation à la surface cornéenne ,film lacrymal:

Celle-ci joue un rôle relatif dans la fonction de déturgescence du stroma.

- e. L'absence de vascularisation

Essentielle pour la transparence cornéenne, elle est due à la compacité du stroma qui empêche la progression de vaisseaux dans la cornée normale.

Ces vaisseaux anormaux se développent à partir des cellules endothéliales, des capillaires des plexus péri cornéens et envahissent le stroma et/ou l'épithélium en se dirigeant vers les lésions, dans de multiples circonstances pathologiques telles que le port de lentilles de contact, les infections, les inflammations, les traumatismes et les brûlures chimiques.

De nombreux facteurs participent à la formation de néovaisseaux mais un rôle important est accordé aux chimiokines notamment les stromal derived factor- 1(SDF-1) qui sont sécrétées sous l'effet des ignaux pro-inflammatoires (IL1, TNF, bactéries et virus) et interviennent, en coopération avec d'autres facteurs, par chimiotactisme et prolifération des cellules endothéliales vasculaires.

Les autres systèmes sont : L'IL4 et le TGF-  $\beta$ , et les métallo protéinases avec certains effets inhibiteurs et d'autres potentialisateurs. [6] [10] [11]

- f. L'inhibition de la réaction inflammatoire:

Les mécanismes d'inhibition de la réaction inflammatoire : sont le phénomène anterior chamber associate dimmune deviation (ACAID). Ils'agit d'une réaction de tolérance induite par la présence d'alloantigènes dans la chambre antérieure de l'œil, avec inhibition de la réaction d'hypersensibilité retardée et de la réponse humorale dépendante du complément. Ce processus actif est un phénomène T- dépendant et dominant.

La présence de l'antigène dans la chambre antérieure est nécessaire au maintien de l'ACAID. Aussi les cytokines telles que l'interleukine (IL) 4 et l'IL10,

l'hydrocortisone et la melanin stimulating hormone.

L'expression constitutionnelle de la molécule Fas ligand par les cellules épithéliales et endothéliales cornéennes limite également les réactions immunitaires au sein de la cornée. La liaison entre la molécule Fas (exprimée par le lymphocyte) et Fas ligand (exprimé par la cellule cible) protège ces cellules de l'action des lymphocytes cytotoxiques allo réactifs en induisant une apoptose lymphocytaire lors du contact lymphocyte-cellule cible. L'apoptose liée à Fas jouerait également un rôle dans l'ACAIID.

### **C. Métabolisme de la cornée :**

Les apports nutritifs et énergétiques nécessaires au métabolisme du tissu cornéen se font très peu par voie sanguine.

La cornée reçoit son apport nutritif du limbe, des larmes et de l'humeur aqueuse,

Les échanges se font avec les larmes à travers les cellules épithéliales qui réalisent une barrière imperméable à la substance hydrosoluble, perméable aux substances liposolubles.

La voie trans- endothéliale assure le passage des éléments à partir de l'humeur aqueuse selon un mode passif n'utilisant pas d'énergie ,ou selon un mode actif qui lutte contre le gradient osmotique et utilisant de l'énergie.

Le glucose est fourni à la cornée, y compris aux cellules épithéliales, par la diffusion de l'humeur aqueuse.

L'essentiel de l'oxygène cornéen est fourni par le film lacrymal grâce au contact de celui-ci avec l'air. Cependant, une faible proportion de l'oxygène de l'humeur aqueuse et de la circulation limbique, une hypoxie sévère et prolongée peut entraîner la formation d'une néovascularisation superficielle à partir du limbe, pour assurer un

complément d'oxygénation.[12]

#### **D. Cicatrisation de la cornée :**

Les lésions qui déclenchent le processus de cicatrisation peuvent être de nature mécanique (plaie, abrasion, contusion, chirurgie cornéenne), thermique, chimique, infectieuse ou toxique. Il peut s'agir de rayonnements ultraviolets (soleil, laser excimer) ou de rayonnements lasers divers.

Ces processus lésionnels induisent une mort cellulaire qui déclenche une réaction inflammatoire et initie le processus de cicatrisation. Ils comportent successivement une phase de détersion du tissu lésé, puis une phase de prolifération et de migration cellulaires, suivies d'une phase de réparation et enfin une dernière phase d'arrêt progressif du processus cicatriciel.

Les vitesses de cicatrisation de la cornée sont très variables selon la couche concernée : elle est très rapide au niveau épithélial, (quelques heures à quelques jours) tandis que la membrane basale épithéliale et la membrane de Descemet cicatrisent en plus de 6 mois. Le stroma cicatrise en plusieurs années, et la membrane de Bowman ne se reconstitue jamais.

Si une lésion purement épithéliale cicatrise, une lésion stromale ou endothélio descemétique entraîne la formation d'une cicatrice définitive, avec altération des fonctions physiologiques du stroma ou de l'endothélium (séquelles fonctionnelles).

Par souci des implications, nous présentons les événements du processus de cicatrisation par ordre chronologique.[6][17]

## 1. Dégradation du tissu lésé :

Dès la phase initiale de la cicatrisation, le système activateur du plasminogène/ plasmine et les métallo protéinases sont activés et permettent une détersion du stroma lésé. La plasmine a plusieurs effets:

- Cliver des protéines de la matrice extracellulaire
- Activer des enzymes telles que les procollagénases
- Activer la voie du TGF- $\beta$ .

Les métallo protéinases dégradent les protéines de la matrice extracellulaire. Une hyperactivité de ces systèmes plasmine et métallo protéinases peut conduire à une fonte stromale. [18]

## 2. Cicatrisation épithéliale

Après une lésion épithéliale, les cellules basales des bords de la zone lésée cessent de se diviser, perdent leurs hémidesmosomes, augmentent de taille et émettent des pseudopodes riches en microfilaments d'actine à la surface de la matrice extracellulaire mise à nu.

Les microfilaments intracellulaires d'actine forment un réseau orienté dans la direction de migration des cellules. Ils sont reliés aux intégrines transmembranaires par le biais de la vinculine. Les intégrines se lient à des protéines de la matrice extracellulaire : fibronectine, laminine, collagènes. La fibronectine est synthétisée par les cellules adjacentes et apportée par les vaisseaux sanguins limbiques, le film lacrymal ou l'humeur aqueuse.

Une monocouche de cellules épithéliales commence à migrer après environ 6 heures. La migration est initiée par des signaux solubles (chémotaxis)  $\alpha$ - FGF, EGF -  $\alpha$  ou de surface(haptotaxis)  $\alpha$ - fibronectine et laminine. La vitesse de migration est d'environ 0,04à0,07mm par heure. Les mitoses se font en arrière du front de prolifération.



La régulation est assurée par les facteurs de croissance. [23]

La plaie entraîne une excitation des fibres nerveuses cornéennes, puis du noyau de la glande lacrymale. Celles-ci sécrètent un précurseur de l'EGF. L'EGF agit sur des récepteurs cellulaires saturables, il accélère la régénération épithéliale en favorisant la prolifération des cellules épithéliales, leur adhésion à la fibronectine et leur migration. [24]

Le récepteur de l'EGF des cellules épithéliales est activé (phosphorylation) au cours de la cicatrisation. Le FGF basique et le FGF acide sont séquestrés dans la membrane basale et libérés en cas de plaie. Ils favorisent l'angiogenèse, la synthèse de membrane basale et la neuro mitogenèse.

Les kératocytes synthétisent de l'hépatocyte growth factor (HGF) et du keratinocyte growth factor (KGF) qui favorisent la division épithéliale. Le KGF et l'HGF sont également libérés par la glande lacrymale.

L'IL6 favorise la migration épithéliale.

Le TGF- $\alpha$  sécrété par la glande lacrymale et le platelet-derived growth factor (PDGF) favorisent la cicatrisation épithéliale. Le nerve growth factor (NGF) favorise la cicatrisation épithéliale. [18]

Le TGF- $\beta$  inhibe la prolifération et la migration des cellules épithéliales et favorise la formation de la matrice extracellulaire. Néanmoins son action est controversée, certaines études montrant un effet favorisant sur la cicatrisation épithéliale. [18]

L'EGF, le FGF acide, le FGF basique, le TGF- $\alpha$ , le NGF et le TGF- $\beta$ . Les cellules épithéliales peuvent synthétiser de l'EGF, du FGF basique, de l'IL6, du TGF- $\alpha$ , du NGF et du TGF- $\beta$ , et possèdent des récepteurs pour ces derniers. Au cours du processus de cicatrisation, l'expression de la protéine d'adhésion CD44 et des récepteurs à plusieurs facteurs de croissance (KGF, HGF, FGF basique) augmente à la surface des

cellules épithéliales ,Lorsque l'ulcération est recouverte par les cellules épithéliales, l'épithélium se redifférencie et les hémidesmosomes se reforment. L'épithélium tend à lisser les irrégularités de la surface cornéenne en s'hyperplasiant dans les zones de perte de substance stromale et en s'amincissant dans les zones épaissies (fibrose sous-épithéliale par exemple). Cere surfaçage de la cornée par l'épithélium est un processus lent.

La cicatrisation épithéliale est retardée en cas de destruction ou d'anomalie (dystrophie, dégénérescence, diabète) de la membrane basale épithéliale. La reconstitution des complexes d'adhésion (hémidesmosomes, fibrilles d'ancrage et plaques d'ancrage) peut demander alors plus de 12 mois.

### **3. Evénements initiaux de la cicatrisation stromale**

Immédiatement après la lésion épithéliale, les kératocytes autour de la zone lésée meurent par apoptose déclenchée par l'IL1, la molécule Fas- ligand, la bone morphogenicprotein-2(BMP-2),laBMP-4etleTNF- $\alpha$ libérés par l'épithélium lésé.[24]

L'IL1 stimule la synthèse de Fas-ligand par les kératocytes; Fas-ligandayant une action autocrine par le biais de son récepteur Fas présent à la surface des kératocytes.

Un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles puis de monocytes se forme autour de la lésion dans les premières heures ; les cellules inflammatoires arrivant par les vaisseaux limbiques, l'humeur aqueuse ou le film lacrymal. Il est induit par le facteur 4 plaquettaire et la fraction C du complément. La migration épithéliale permet la formation d'un bouchon antérieur. La formation de fibrine permet la formation d'un caillot postérieur.

Autour de la zone d'apoptose kératocytaire, les autres kératocytesse divisent et migrent vers la zone lésée. Cette migration est induite par le PDGF libéré par l'épithélium, la fibronectine et des peptides collagéniques. Certains fibroblastes

proviennent des monocytes sanguins. Certains kératocytes se différencient en myofibroblastes sous l'action du PDGF d'origine épithéliale. Les kératocytes et myofibroblastes forment un réseau périphérique qui permet la coaptation des berges de la plaie (contraction kératocytaire).

Plusieurs facteurs de croissance augmentent la migration et la prolifération kératocytaire: EGF, FGF basique, HGF, FGF acide, insulin-like growth factor-1 (IGF-1). Le TGF- $\beta$  diminue la prolifération kératocytaire.[18]

#### **4. Cicatrisation endothéliale et descemétique :**

En présence d'un stress, les cellules endothéliales peuvent subir une métaplasie fibroblastique qui a pour conséquences la perte de la fonction de pompe, et la production de collagène essentiellement de type IV. Elles peuvent alors proliférer.

En cas de solution de continuité de la membrane de Descemet, les cellules endothéliales sécrètent une nouvelle membrane basale sans résorption de la partie endommagée. Les cellules endothéliales en métaplasie fibroblastique recouvrent la zone lésée puis synthétisent un tissu fibreux. La morphologie endothéliale est restituée secondairement. La membrane de Descemet peut être reconstituée en totalité en 2 ans.

Après destruction de cellules endothéliales, les cellules lésées desquament dans la chambre antérieure, et le recouvrement de la membrane de Descemet se fera essentiellement par extension des cellules voisines.

La récupération de la fonction de pompe est plus longue et demande plusieurs jours à plusieurs mois suivant l'importance du traumatisme initial. Les cellules recouvrent leur morphologie hexagonale en 2 à 3 mois.

Des divisions cellulaires amitotiques et des fusions cellulaires peuvent aboutir à la formation de cellules multi nucléées au cours de la cicatrisation endothéliale. La

morphologie endothéliale est corrélée à la stabilité de mosaïque endothéliale. Ainsi la présence d'un polymégathisme et d'un pléomorphisme témoigne d'un stress endothélial. Ces signes se rencontrent après chirurgie intraoculaire et lors du port de lentilles de contact.

La membrane de Descemet est résistante à l'action des enzymes protéolytiques ce qui explique la formation de descémétocèles lors des ulcérations cornéennes creusantes (destruction du stroma cornéen sur toute son épaisseur sans destruction de la membrane de Descemet).

Expérimentalement, certains facteurs de croissance augmentent la prolifération et la migration des cellules endothéliales : EGF, FGF, VEGF ; elle est diminuée par PDGF. L'IL4.

### **5. Remodelage stromal**

La détersion est le résultat d'une fibrinolyse qui entraîne une résorption du caillot postérieur et de l'action des collagénases sécrétées par les cellules épithéliales qui détruisent le tissu cicatriciel. La contraction kératocytaire entraîne une extrusion du bouchon épithélial. Les kératocytes synthétisent la matrice extracellulaire (fibrilles de collagène, protéoglycanes). Une cicatrice fraîche est riche en collagène fœtal et en collagène III avec des fibrilles épaisses, des espaces interfibrilles larges et un stroma hydrophile. Ceci explique son caractère opaque. Elle contient également du fibrinogène, de la fibronectine, de la laminine et du kératane sulfate faiblement sulfaté. Le rapport kératane sulfate/chondroïtine sulfate est diminué dans le stroma cicatriciel. Les myofibroblastes disparaissent en quelques semaines à quelques mois. Progressivement la cicatrice se modifie et devient moins opaque. La résistance du tissu stromal cicatriciel est de 20 % de la normale à 3 semaines et 60% à 1 an. Elle augmente progressivement pendant 3 à 4 ans jusqu'à 70 % de la normale. La réinnervation cornéenne est un processus lent. L'IL1 produite par l'épithélium stimule

la synthèse de métallo protéinases et de collagénases par les kératocytes et les myofibroblastes. Le TGF- $\beta$  diminue la production de collagénases. Il est impliqué dans la formation de la hase après photo kératectomie réfractive. Il peut être bloqué par des composants du stroma de la membrane amniotique. L'IL1 augmente la production de collagénases. L'IL6 diminue la synthèse de métallo protéinases et augmente la synthèse de collagène. Expérimentalement, le FGF acide, le FGF basique et l'HGF augmentent la synthèse de collagène I par les kératocytes, l'HGF augmentant la prolifération kératocytaire. [26]

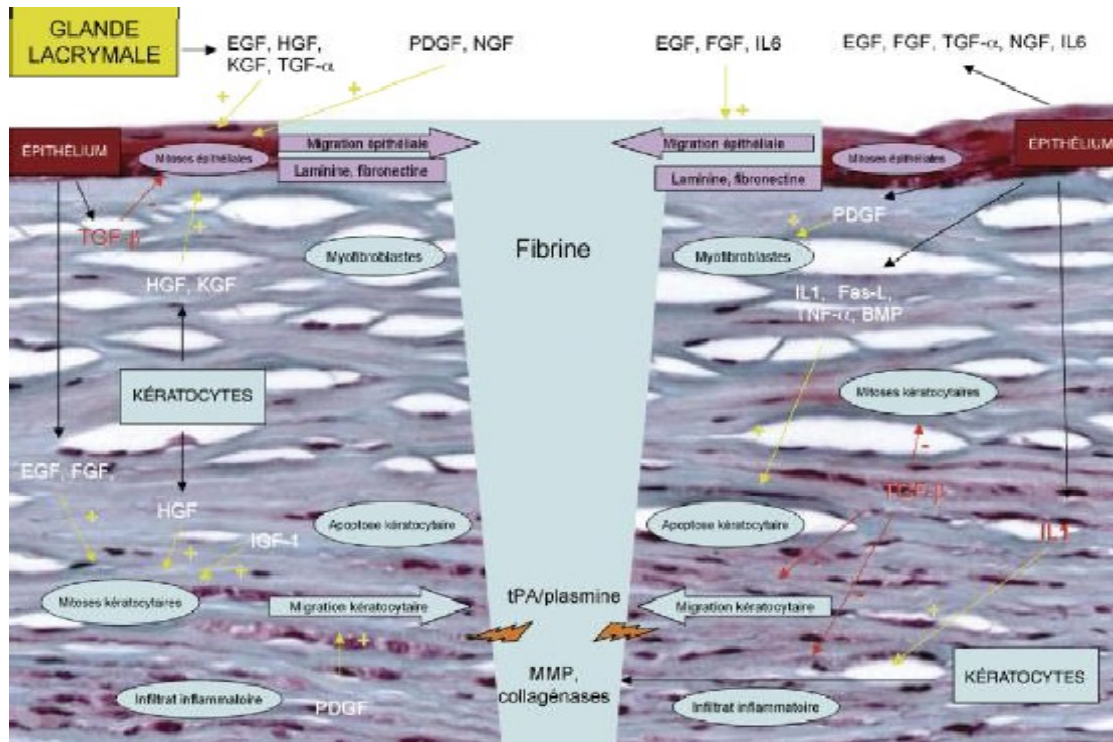


Figure 7: Cicatrisation cornéenne épithéliale et stromale

TPA: activateur tissulaire du plasminogène; MMP: métalloprotéinases matricielles; EGF: epidermal growth factor ; HGF: hepatocyte growth factor; KGF: keratinocyte growth factor; TGF:transforming growth factor; PDGF: platelet-derived growth factor; NGF: nerve growth factor; FGF: fibroblast growth factor; IGF :insulin-like growth factor;TNF: tumorne crisis factor; BMP:bone morpho genic protein; IL ;interleukine

### **III. Immunologie cornéenne:**

Le système immunitaire joue un rôle fondamental dans la protection des structures complexes et fragiles de la surface oculaire.

La cornée et la conjonctive constituent des muqueuses adjacentes, soumises aux mêmes stress mais caractérisées par des réponses immunologiques totalement différentes. Autant la conjonctive est hyperactive sur le mode immuno-inflammatoire ,autant la cornée bénéficie d'un privilège immunitaire et d'une inhibition des réactions inflammatoires qui pourraient l'endommager.

Les réactions immunologiques reposent sur un réseau de cellules inflammatoires extrêmement nombreuses, de natures et de fonctions complémentaires ,ainsi que sur une multitude de cytokines et de chimiokines dont le but est de répondre le plus efficacement et le plus rapidement possible aux agressions externes. Une des grandes avancées récentes de l'immunologie oculaire repose sur la découverte d'un double système d'immunité, innée et acquise, dont les modes de fonctionnement sont complémentaires mais également souvent intriqués.

En plus du film lacrymal la conjonctive joue aussi un rôle important dans la protection de la cornée.

#### **A. Immunologie conjonctivale**

L'épithélium conjonctival est composé de cellules épithéliales de recouvrement et de cellules à mucus essentielles à la composition du film lacrymale à la trophicité de la surface oculaire. Sur le plan immunologique, la conjonctive possède un réseau dense de cellules immunitaires intra-épithéliales, les cellules dendritiques, dont un contingent est formé par les cellules de Langerhans.

Ces cellules, normalement tapissent la profondeur des couches épithéliales, émettent des prolongements fins et multiples, et se déplacent entre les cellules

épithéliales en fonction de l'état inflammatoire local. En cas d'inflammation de surface, leur densité augmente considérablement et une impressionnante migration vers la surface conjonctivale peut être observée.

Les cellules dendritiques possèdent sur leur membrane tous les éléments immunitaires nécessaires pour capter un antigène étranger, le phagocyter et le préparer pour qu'il puisse être reconnu puis éliminé par les lymphocytes sous-épithéliaux.

Les cellules de Langerhans conjonctivales expriment à leur surface des antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, (CMH) et l'antigène CD1 de façon constitutive, ce qui les rend potentiellement actives immunologiquement [23].

L'épithélium conjonctival contient aussi des lymphocytes intra-épithéliaux de type T [24] [25], majoritairement CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> et de rares cellules BCD22<sup>+</sup> qui sont plus abondantes dans les follicules lymphoïdes, des cellules NK et des lymphocytes T gamma/delta (T $\gamma\delta$ ).

En cas d'inflammation, les cellules épithéliales sur expriment l'intercellular adhesion molécule 1 (ICAM-1), molécule d'adhésion, qui en se liant au lymphocyte fonction antigens 1 (LFA-1) des lymphocytes et des cellules phagocytaires, permet leur migration.

Les cellules épithéliales activées dans des processus immuno-inflammatoires sous l'effet de l'IFN- $\gamma$  expriment les antigènes de classe II HLA-DR, normalement restreints aux cellules immunocompétentes. L'expression de ces marqueurs peut être analysée par des biopsies conjonctivales et constitue un test diagnostique [26].

Les cellules épithéliales interviennent directement dans l'immunité innée en sécrétant des chimiokines et des cytokines comme IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  [27] et des défensines- $\beta$ .



Le tissu conjonctif sous-épithélial est le siège de véritables nappes de cellules immunitaires, prédominant au niveau des culs-de-sac.

Ce tissu contient environ 100000 lymphocytes, entre 20000 et 40000 plasmocytes et 5000 mastocytes /mm<sup>3</sup>[28]. Il possède peu de polynucléaires, sauf en cas d'agression microbienne, et d'assez rares macrophages. Le drainage lymphatique s'effectue vers les ganglions prétragiens qui mettent en communication les cellules immunitaires oculaires avec les autres structures immunologiques de l'organisme.

### 1. Les lymphocytes conjonctivaux

Les lymphocytes CD4<sup>+</sup> jouent un rôle central dans la protection immunitaire: naïfs au départ(Th0), ils peuvent se différencier en quatre types de lymphocytes Th(Th1, Th2, Th17, Treg) suivant les signaux reçus lors de leur interaction initiale avec l'antigène ou évoluer vers la lignée des lymphocytes T régulateurs (Treg) ayant des fonctions immunomodulatrices [29][30].

#### a. Les lymphocytesTh1

Ils jouent un rôle dans la réponse immunitaire contre les pathogènes intracellulaires via leur interaction avec les macrophages principalement

#### b. Les lymphocytesTh2

Ils jouent un rôle dans la défense contre les pathogènes extracellulaires et interviennent directement dans les réactions de défense antiparasitaire, mais ils possèdent aussi un rôle dans les réactions d'allergie.

#### c. Les lymphocytesTh17

Ils sont impliqués dans la réponse précoce à de nombreux agents pathogènes extracellulaires, y compris les bactéries et les champignons, et ont été trouvés comme étant impliqués dans l'auto-immunité et l'inflammation des tissus.

#### **d. Les lymphocytes Trégateurs**

Les lymphocytes T régulateurs (T reg) sont des régulateurs des réponses immunitaires et interagissent avec les cellules T et les cellules présentatrices de l'antigène. Ils participent à la tolérance immunitaire via leur action immunosuppressive qui régule les lymphocytes T effecteurs. Il existe plusieurs types de lymphocytes T capables d'exercer une activité suppressive ou régulatrice.

#### **2. Les mastocytes conjonctivaux**

Les mastocytes interviennent à différents niveaux de la réaction Inflammatoire ;deux types de mastocytes:

##### **a. Les mastocytes du tissu conjonctif(MCTC)**

Les mastocytes du tissu conjonctif sont impliqués dans l'angiogenèse et le remodelage des tissus, et sont retrouvés dans le tissu conjonctif du chorion, dans la substantia propria, essentiellement en localisation péri vasculaire.

##### **b. Les mastocytes muqueux(MCM)**

Les mastocytes muqueux sont des cellules reliées au système immunitaire et sont présentes dans le chorion superficiel ,l'épithélium et les follicules lymphoïdes.

#### **3. Les éosinophiles conjonctivaux**

L'infiltration d'éosinophiles dans la conjonctive est caractéristique des pathologies oculaires allergiques.

#### **4. Les macrophages**

Les macrophages jouent un rôle dans la présentation d'antigènes.

## **B. Immunité innée et immunité acquise :**

### **1. L'Immunité innée**

L'immunité innée engage un grand nombre de cellules capables d'attaquer l'agent pathogène, elle est immédiate non spécifique ;elle n'a pas de mémoire immunitaire et elle ne différencie pas entre les réponses primaires et secondaires

Les cellules impliquées sont :les phagocytes (monocytes ,macrophages et polynucléaires neutrophiles) ,les polynucléaires éosinophiles ,les cellules NK et les plaquettes.

Les lymphocytes et les cellules endothéliales participent par la production de cytokines et de médiateurs lipidiques.

Les récepteurs impliqués sont :

- Pattern-recognition receptors(PRR)
- Récepteurs du complément
- Récepteurs au mannose
- Lectines de typeC
- Toll-like receptors(TLR)
- CD14
- Nalp-like receptors (NLR), oligomérisation de nucléotide (nucleotide- binding oligo merization domain[NOD])
- Intégrines
- Sélectine

Les cellules immunitaires expriment des récepteurs spécialisés pour se lier aux différents composés bactériens.

Les toll-like réceptors (TLR) sont des composants importants de l'immunité

innée en détectant des motifs portés par les agents infectieux. Ils vont ainsi initier des cascades inflammatoires et défendre le tissu contre les agressions microbiennes. Ce sont des protéines transmembranaires phylogéniquement conservées, initialement mise s'en évidence sur les cellules dendritiques et les macrophages, mais exprimées par toutes les cellules de l'organisme dont les cellules épithéliales[31].

Ils reconnaissent des motifs structuraux spécifiques des microbes ou des virus qui sont appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMP) ou commensal-associated molecular patterns(CAMP).[28]

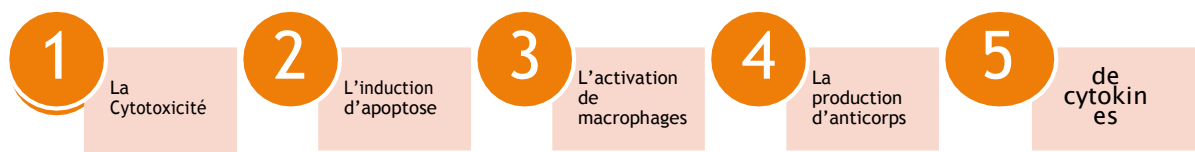
## 2. L'immunité acquise

Elle engage peu de cellules capables d'attaquer l'agent pathogène, elle est retardée et spécifique ;elle a une mémoire immunitaire et les réponses secondaires sont beaucoup plus rapide et efficace.

Les cellules impliquées sont les lymphocytes B ;TCD4+(TH1,TH2,TH3,TH17,TR1, Treg);TCD8+(CTL).

Les récepteurs impliqués sont:les Peptides associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou II exprimées à la surface de cellules présentatrices.

Ces mécanismes d'action sont :



Ces systèmes ne sont pas totalement étanches et lors des réponses immunitaires, les réponses innée et acquise collaborent souvent, se déléguant et se partageant les tâches.

### **C. Les cytokines :**

Les cytokines sont des protéines ou glycoprotéines de petit poids moléculaire produites en réponse à un signal activateur assurant la communication entre les différentes cellules de l'organisme sur un mode autocrine, paracrine et/ou endocrine.

Elles exercent leurs actions sur un nombre élevé de cellules cibles différentes en se liant avec une forte affinité à des récepteurs spécifiques. Elles interviennent dans l'infection, l'inflammation, l'immunité et la croissance cellulaire. Elles possèdent des caractéristiques spécifiques qui appartiennent seulement à cette famille.

Les principales familles des cytokines sont :

- Famille des hématopoétines
- Famille des interférons
- Famille des TNF
- Famille des IL 1
- Famille des chimiokines

### **D. Le privilège immunitaire de l'oeil :**

Le système immunitaire oculaire fait l'objet de processus de régulation complexe permettant l'élimination de micro-organismes pathogènes tout en maintenant une tolérance vis à vis des antigènes de la flore endogène [32] [33].

Le privilège immunitaire oculaire est censé augmenter le seuil à partir duquel l'immunité innée et adaptative peut déclencher une inflammation intraoculaire dans le but de préserver l'intégrité de l'axe visuel et la fonction visuelle. Il a été mis en évidence par le fait que certaines tumeurs pouvaient développer dans la chambre antérieure de l'œil lorsqu'elles en étaient incapables ailleurs.

Les cellules cornéennes normales, épithéliales, stromales et endothéliales, n'expriment pas d'antigène de classe II du CMH et expriment très faiblement les

antigènes de classe I. Ainsi, les antigènes impliqués dans le rejet de greffe ne seraient pas ceux du CMH mais plutôt des antigènes mineurs comme les antigènes H. En revanche, l'exposition à des cytokines pro inflammatoires, IFN- $\gamma$  ou TNF, modifie le phénotype de ces cellules qui expriment alors des antigènes de classe II du CMH sans la chaîne invariante[34][32].

La cornée produit des facteurs immunosuppresseurs le TGF- $\beta$  surtout, mais aussi l'IL-10 et l'IL-4.

#### **IV. Agents pathogènes et pathogénie :**

##### **A. pathogénie :**

La survenue d'une infection fongique implique l'altération d'un ou 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, des enzymes protéolytiques sécrétées et des antigènes fongiques.

La réponse de l'hôte s'accompagne généralement du relargage de cytokines telles que macrophage inflammatory protein-2 (MIP-2), neutrophil chemo-kine KC, interleukine 1 (IL-1) bêta, IL-6, Dectin-1, Toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, TLR9, NOD-like receptor protein, IL-8, IL-17, tumor necrosis factor alpha (TNF-) par les cellules inflammatoires [35].

Les champignons peuvent pénétrer les lamelles stromales, attaquer la membrane de descemet, diffuser en chambre antérieure et provoquer une endophtalmie.

La formation d'un biofilm est un important facteur de pathogénicité, notamment lors des infections à champignon filamenteux comme le *Fusarium*[36].

Les corticoïdes et autres agents immunosuppresseurs facilitent le développement des infections fongiques en inhibant la transcription des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines. Ils diminuent également l'activité anti-infectieuse des macrophages ainsi que la capacité d'adhésion des polynucléaires neutrophiles[37].

## **B. Agents pathogènes :**

Les champignons sont présents dans le monde entier et peuvent faire partie de la flore oculaire. Ce sont des organismes eucaryotes pourvus d'un noyau bien défini entouré d'une membrane. Ils sont saprophytes, et il leur faut un hôte pour leur survie et leur réplication.

Plus de 70 espèces de champignons ont été identifiées dans le cadre de kératites[13]. Les champignons peuvent être classés en champignons filamenteux, en levures et en champignons dimorphiques. Ces derniers sont rarement responsables de kératites.

Même s'il est difficile de classer les champignons en raison de leur complexité et de leurs caractéristiques uniques, une simple classification pratique pour l'infection oculaire est utilisée[14].

Selon cette méthode, la morphologie et le type de méthode de reproduction définissent le type de champignon.

Les principales espèces incriminées dans les kératites fongiques sont détaillées dans le tableau n°2.

**Tableau 2: Les principales espèces incriminées dans les kératites fongiques**

Filamenteux		Levures	Dimorphiques
Non pigmentés	Pigmentés		
Fusarium	Curvularia	Candida	Blastomyces
Aspergillus	Alternaria	Cryptococcus	Coccidioides
Scedosporium	Phialophora		Histoplasma
Acremonium Paecilomyces	Bipolaris		Sporothrix
Penicillium	Exserohilum		(souvent responsables
Pseudallescheria	Cladosporium		de mycoses
Beauveria	Lasiodiplodia		profondes
			mais rarement de
			kératites)

### 1. Les champignons filamenteux :

Les champignons filamenteux sont des organismes multicellulaires avec une paroi cellulaire rigide, ils sont ubiquitaires dans l'environnement en étant présents sur les plantes, dans la terre, l'eau et l'air sous forme des spores. Ils sont fréquemment retrouvés dans les kératites post traumatique.

En outre, certains champignons (Aspergillus, Fusarium, Alternaria, Cladosporium, Candida, Penicillium, Rhodotorula) 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 fortes chaleurs et d'humidité[15][16].

Les champignons d'Aspergillus sont facilement reconnus par leur morphologie. Aspergillus Fumigatus(Figure n°8) est l'espèce la plus isolée et



*Fusarium solani* est le plus commun des *Fusariums*. (Figure n°9)

Les infections dues à des champignons filamenteux surviennent essentiellement sous des climats tropicaux:

- Sud des États-Unis,
- Mexique,
- Amérique centrale,
- Amérique du Sud,
- Afrique,
- Moyen-Orient,
- Chine,
- Inde,
- Asie du Sud-Est [17][18].

Dans ces régions, les kératites fongiques peuvent représenter jusqu'à 80% des kératites infectieuses

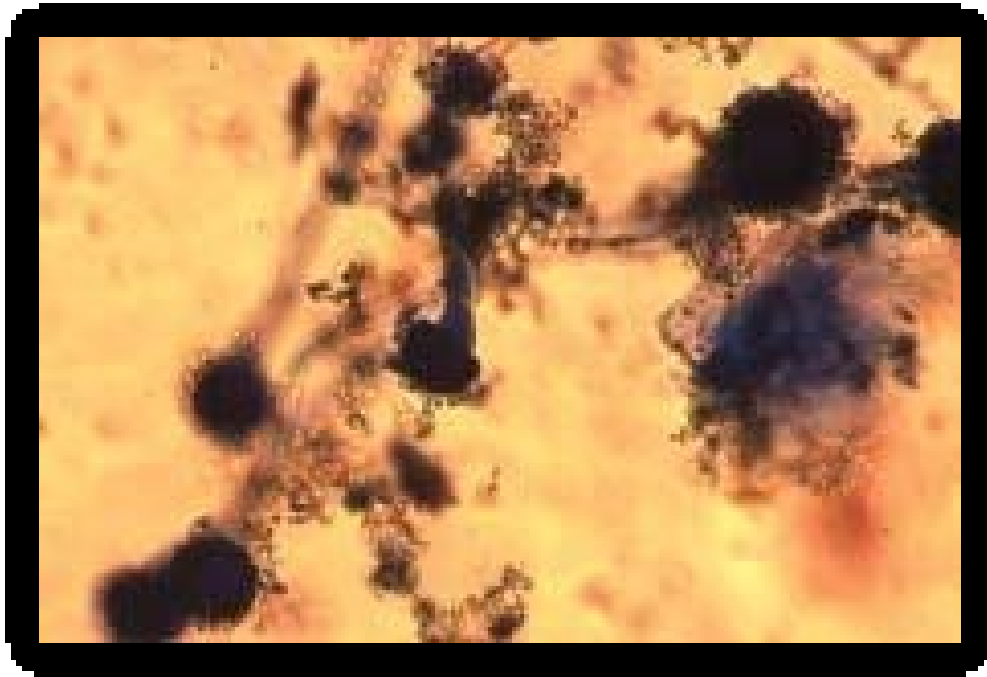


Figure 8: *Aspergillus Fumigatus*

:



Figure 9: *Fusifarium*

## 2. Les levures :

Les levures sont des organismes unicellulaires (Figure n°10), elles infectent souvent des cornées déjà pathologiques, représentées par *Candida*, et sont caractérisées par un blastoconidium ovale ou rond. Les levures se reproduisent par bourgeonnement et se caractérisent par la présence de pseudohyphes. La présence de levures bourgeonnantes après grattage cornéen évoque la présence de *Candida*. [19]

Les levures sont elles aussi largement répandues dans l'environnement (sol, eau, objets, nourriture), le tube digestif, la sphère urogénitale et la peau

En culture, les levures forment des colonies blanches et crémeuses. [20]

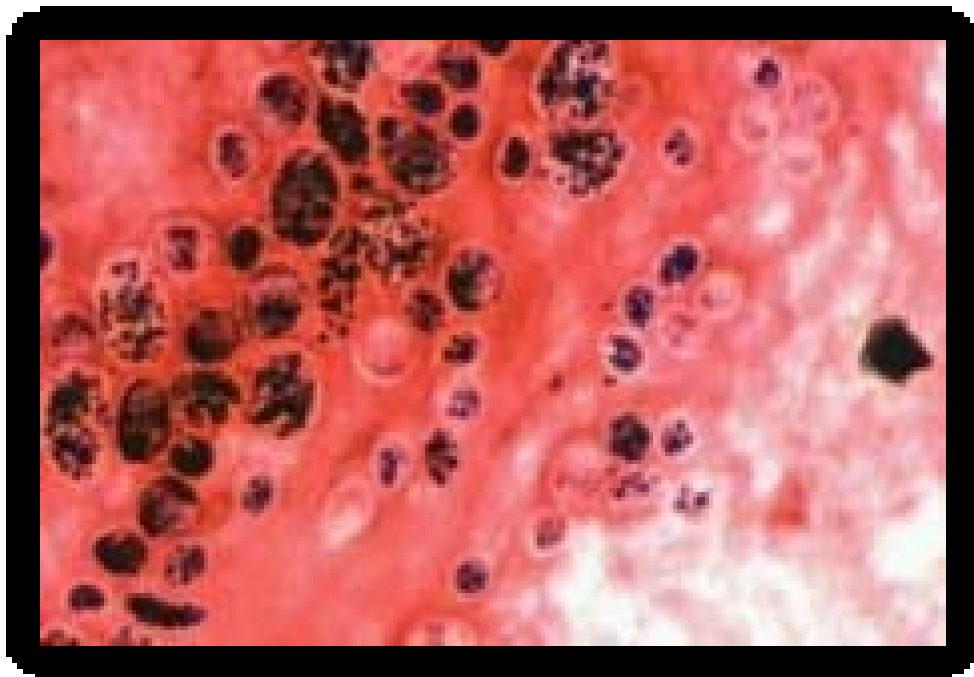


Figure 10: Levures

Les kératomycozes liées à des levures sont, dans la très grande majorité des cas, dues à des *Candida* ou des *Cryptococcus*. *Candida albicans* est le plus fréquemment en cause, mais d'autres espèces.

(*C.parapsilosis*,*C.guilliermondii*,*C.tropicalis*,*C.krusei*,*C.glabrata*, *famata* ) ont été identifiées au niveau de la cornée.

L'immunodépression locale ou générale constitue le principal facteur de risque. Les levures représentent environ 30 à 52% des kératites fongiques observées dans les pays à climat tempéré : Europe, nord des États-Unis, Australie [21][22]. Dans ces régions, les kératites fongiques représentent entre 1 et 5 % des kératites infectieuses.

### **3. Les champignons dimorphiques :**

Un troisième groupe constitué par les champignons dimorphiques, comportant à la fois une phase filamenteuse et une phase de levure, est responsable de mycoses profondes mais rarement de kératites.

# ETUDE THEORIQUE

## **I. Définition :**

Les kératites fongiques, aussi appelées kératomycozes, correspondent à des infections de la cornée et sont causées par des champignons. Elles sont relativement rares en Europe mais responsables d'une infection grave de la cornée. Elles surviennent sur des cornées déjà fragilisées par le biais de champignons opportunistes mais aussi sur cornées saines, le plus souvent après traumatisme végétal (ou tellurique).

## **II. Facteurs de risques :**

### **A. Les champignons filamenteux :**

Les infections dues à des champignons filamenteux surviennent essentiellement sur cornées saines dans le cadre du port de lentilles de contact (facteur de risque retrouvé dans 25 à 40% des séries de kM)[18][38][39], après chirurgies cornéennes ou traumatismes cornéens végétaux.

Il peut s'agir d'une plante d'intérieur ou d'extérieur ou d'autres types de végétaux (branches d'arbres, légumes, fruits).

Certaines professions comportant des activités extérieures (fermier, agriculteur, pépiniériste) sont 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[17]

Traumatismes cornéens digitaux, unguéaux, par corps étrangers métalliques, insectes, queue de vache, aliments ont également été rapportés .

## **B. Les levures :**

Les Candida et autres levures sont des champignons opportunistes qui infectent les surfaces oculaires pathologiques comme celles des greffes de cornées, les kérato conjunctivites atopiques ,kératites sèches sévères, herpès stromaux ,conjunctivites fibrosantes, kératites neuro trophiques ou kératites d'exposition. Certaines causes d'immunodépression systémique peuvent être associées aux kératomycozes: diabète, infection par le virus de l'immunodéficience humaine(VIH), hémopathie, cancer, immunodépression médicamenteuse.

L'immunodépression locale ou générale constitue le principal facteur de risque des infections à levures[40].

De rares cas de kératites fongiques (levures et champignons filamenteux) ont été rapportés après chirurgie cornéenne réfractive: LASIK, kératotomies, anneaux intra cornéens, cross linking cornéen, ou chirurgie de la cataracte[39].

## **III. Diagnostic positif**

### **A. Symptomatologie clinique :**

L'évolution des infections oculaires mycosiques est généralement lente et insidieuse, occasionnant des retards diagnostiques et thérapeutiques, mais elle peut être explosive et rapidement défavorable.

L'œil est rouge (cercle périkeratique) et souvent très douloureux en raison de la richesse de l'innervation sensitive de la cornée(4). On retrouve également une photophobie intense et un larmoiement important. D'autres signes habituellement retrouvés sont des signes d'inflammation non spécifiques, des sécrétions conjonctivales. La surface de l'épithélium cornéen est "rugueuse", et on retrouve la présence d'infiltrats voire de micro abcès.

La symptomatologie est variable selon le stade évolutif :

- Stade initial: simple ulcération avec atteinte épithéliale.

La surface de la cornée est alors "grise", "sale", ulcérée ou infiltrée (7);

- Stade plus avancé: ulcère de cornée avec destruction du stroma voire abcès avec infiltration infectieuse des lames du stroma cornéen.

On retrouve alors des infiltrats à bords irréguliers ,duveteux, des lésions satellites, des dépôts pigmentés, des microcristaux, un anneau immunitaire. L'abcès est souvent d'évolution chronique et torpide, sur des durées dépassant 1 mois le plus souvent.

La cinétique de l'infection dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum et des défenses immunitaires de l'hôte(5).

## **B. Diagnostic clinique :**

Le diagnostic est surtout orienté en fonction de la clinique et est souvent tardif.

L'interrogatoire pour orienter fortement le diagnostic. En effet, certains signes pourront conforter l'origine fongique de l'infection cornéenne, notamment:

- la résistance à un traitement antibiotique préalable (qui élimine alors l'étiologie bactérienne),
- une corticothérapie locale au long cours ou un traitement par immunosuppresseur (IS),
- ou encore l'existence de facteurs de risque tels que:
  - traumatisme cornéen (végétal),
  - port de lentilles souples hydrogel(LSH),
  - pathologies chroniques de surface oculaire,
  - chirurgie cornéenne (greffe de cornée...)(7).



L'examen de l'œil met en évidence un œil rouge ,un cercle périkeratique (Fig.11) (rougeur qui prédomine autour de la cornée, c'est-à-dire au niveau limbique) ,des infiltrats satellites ,une baisse d'acuité visuelle ainsi qu'une éventuelle photophobie, un œdème palpébral et un chémosis( Fig.12)(œdème de la conjonctive).

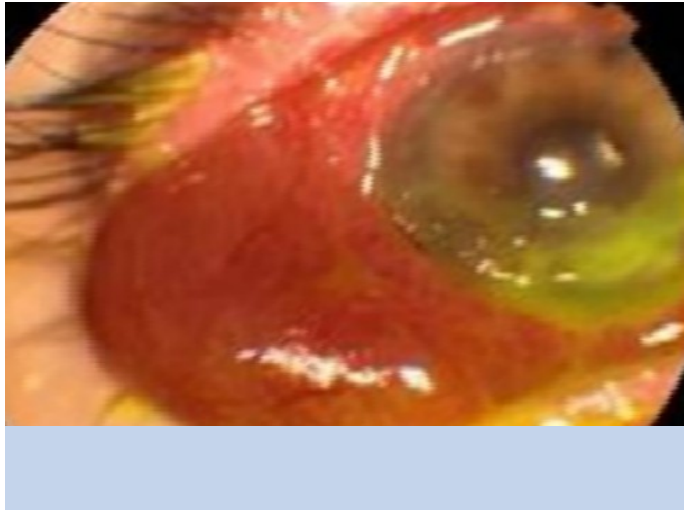


Figure 11: chémosis chu rabat



Figure 12 : cercle périkeratique et infiltrat satellites CHU rabat

### C. Les critères de gravité :

La recherche des critères de gravité est essentielle pour déterminer les modalités de prise en charge (tableau). Ces critères locaux ou généraux correspondent, le plus souvent, aux critères d'hospitalisation en chambre individuelle, de réalisation d'un grattage cornéen, et d'un traitement antibiotique et ou anti infectieux renforcée.

**Tableau 3 : Critères de gravité**

Critères locaux	Critères généraux
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Règles 1-2-3: abcès ou kératite:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Accompagné d'un Tyndall &gt; 1+</li> <li>- De diamètre &gt; 2mm</li> <li>- Situé à moins de 3mm de l'axe optique</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Monophtalme</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Sclérite, endophtalmie associée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Enfant</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Perforation imminente ou avérée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Immunodéprimé</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aggravation malgré un traitement antibiotique de 24 heures</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Mauvaise observance du traitement</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Atteintes bilatérales</li> </ul>	

## D. Diagnostic paraclinique :

Le diagnostic clinique s'accompagne d'un examen paraclinique.

### 1. L'examen biomicroscopique :

l'examen biomicroscopique permet d'appréhender le diamètre de l'abcès ,la profondeur de l'atteinte stromale, la densité de l'infiltrat inflammatoire, et de visualiser l'anneau immunitaire de Wesseley (Fig.13)ou l'hypopion convexe vers le haut(Fig.14)(signe plus spécifique d'une infection fongique).



Figure 13:hypopion convexe en haut chu rabat

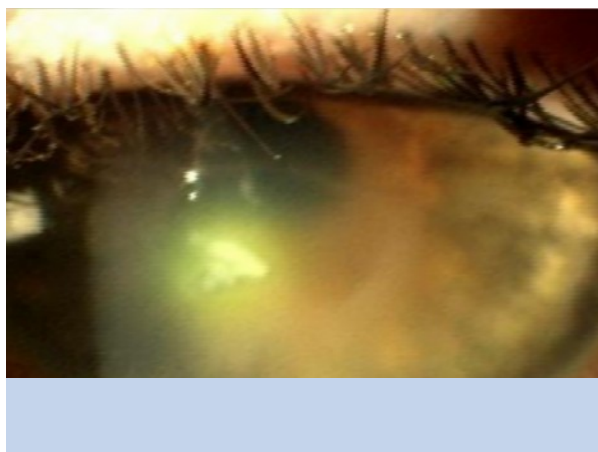


Figure : 14:anneau immunologique et fluorescence positif

Certains de ces signes peuvent orienter sur le champignon en cause.

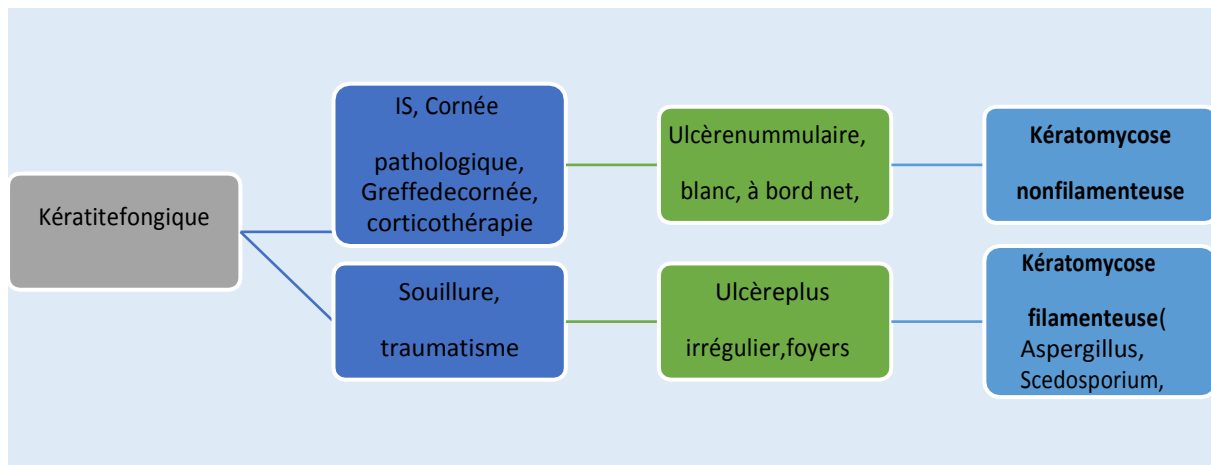


Figure 15 :Orientation diagnostique lors d'une suspicion de kératite fongique

## 2. Examens biologiques :

La recherche d'un diagnostic de certitude est hautement souhaitable devant toute suspicion de kératomycose, compte tenu des implications pronostiques et thérapeutiques liées à ces agents pathogènes.

### a. Le grattage cornéen :

C'est le prélèvement de référence. Celui-ci est effectué par l'ophtalmologiste à la lampe à fente, ou sous microscope opératoire en cas de geste chirurgical associé.

L'ensemble des prélèvements cornéens, ainsi que les fiches de liaison et les éventuelles lentilles de contact et étuis du patient sont à transporter dans les deux heures qui suivent le grattage au laboratoire de microbiologie. Le laboratoire isolera alors spécifiquement, grâce à différentes techniques complémentaires (examen direct des lames, cultures, biologie moléculaire), les champignons éventuels autres pathogènes responsables de l'infection.

Afin d'optimiser le rendement diagnostique, il est préférable d'effectuer le geste avant tout traitement antifongique.

Le port de gants stériles sans talc est obligatoire.

La fluorescéine et les collyres anesthésiques sont éliminés de la surface oculaire par un lavage abondant de l'œil infecté avec du sérum physiologique stérile.

- Le Kit de prélèvement

Il est préparé par l'infirmière qui assiste le médecin lors de la réalisation du geste. Ce kit comprend, l'ensemble des outils nécessaires pour effectuer un examen direct sur lames, ainsi que des milieux de cultures et dépolymérisation en chaîne (PCR). Il permet ainsi de réaliser un examen microbiologique complet comprenant, selon l'appréciation du clinicien, des recherches bactériologiques, mycologiques, parasitologiques et, si nécessaire, virologiques.

On utilise dans un premier temps une lame .Il est important de prélever sélectivement la base et les berges de l'abcès, sans toucher la conjonctive ni les paupières du patient.

Le produit de grattage est étalé sur une lame cytoslide. La lame est à conditionner dans une boîte de transport

- L'examen direct :

Cette lame est utilisée après coloration de Gram pour les examens directs bactériologiques et mycologiques.

Les colorations KOH, May-Grünwald-Giemsa (MGG), blanc de calco fluor, bleu au lac-tophénol sont également employées en cas de suspicion d'infection fongique comme le montre la figure ci dessous

- **La culture**

Les milieux utilisés :

Deux autres grattages sont effectués avec des écouvillons Eswab destinés à la culture de bactéries et de champignons[58].

Un milieu de culture fongique avec antibiotiques est ensemencé au laboratoire

de mycologie. Un examen bactériologique doit être systématiquement pratiqué, car il existe 30à40% de coïnfections bactériennes [22].

La culture se positive en 24 à 48heures (kératite à levures) et en moyenne (kératite à filamenteux), mais certains champignons peuvent nécessiter un temps de culture plus long (une à trois semaines) ,comme le Fusarium (figureci-dessous).



Figure 16:Fusarium:



Culture milieu chromid candida. Isolement de fusarium proliferatum après 7 jours de culture

L'analyse morphologique, les tests protéomiques et biochimiques permettent l'identification du champignon en 24 heures à sept jours. Un antifongogramme peut être réalisé en parallèle.

Cependant ,l'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) obtenues est difficile car il existe des différences entre ces tests in vitro et l'efficacité clinique des molécules antifongiques.

Le diagnostic mycologique par PCR est encore en cours d'évaluation.

La mise en culture d'un fil de suture cornéen infecté peut être contributive

**b. Ponction de la chambre antérieure :**

Elle est contre-indiquée, sauf en cas d'endophtalmie associée.

**c. Biopsie cornéenne :**

Elle peut être envisagée en cas d'infection profonde ne répondant pas au

traitement anti- infectieux et non diagnostiquée par les grattages cornéens préalables.

La coloration de Grocott est à privilégier. Le diagnostic microbiologique est parfois réalisé sur bouton cornéen, en cas de greffe à chaud.

### 3. L'imagerie :

#### a. La microscopie confocale

Enfin, la microscopie confocale peut s'avérer examen de choix dans certains cas et permettre d'éviter certains actes invasifs. Il s'agit en effet d'un examen morphologique non invasif, de réalisation simple et rapide permettant l'étude in vivo de la cornée dans toute son épaisseur. Elle permet un diagnostic précoce, sur tout utile pour les kératites mycosiques filamenteuses, particulièrement visibles avec cette technique, les levures étant plus difficiles à visualiser .

La microscopie confocale in vivo (MCIV) [64] permet parfois de détecter précocement les kératomycozes en visualisant au sein de la cornée des structures linéaires de 3 à 10  $\mu\text{m}$  de diamètre et de 200 à 400  $\mu\text{m}$  de longueur avec embranchements qui correspondent aux champignons filamenteux. La figure ci-dessous montre l'image évocatrice d'hyphes de filaments mycéliens en microscopie confocale in vivo réalisée à l'aide du HRTII-ROM.



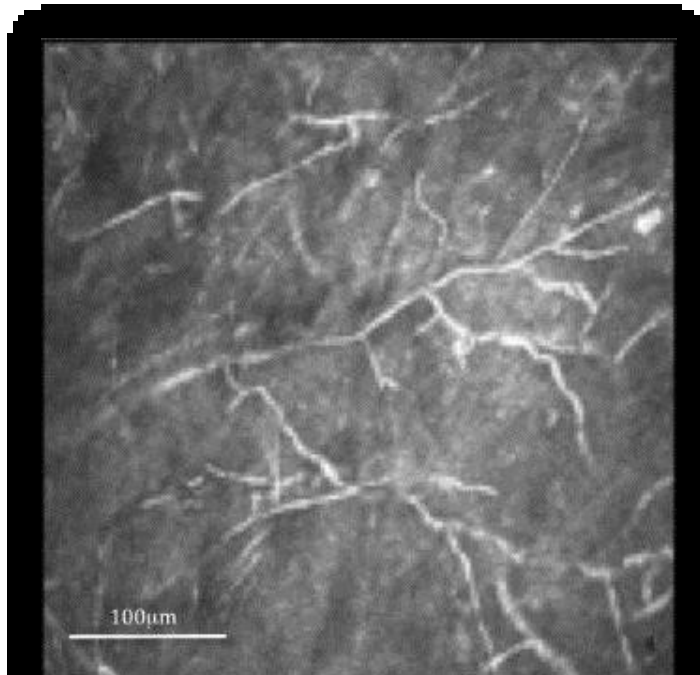


Image de filaments mycéliens en microscopie confocale

Les levures sont trop petites pour être visualisées. Cet examen permet de différencier les champignons des autres micro-organismes (amibes notamment) et de suivre l'efficacité des traitements antifongiques [Toutefois, la MCIIV ne permet pas de distinguer les *Fusarium* des *Aspergillus*, et la culture reste essentielle pour déterminer le champignon en cause.

#### **b. L'imagerie (Optical coherence tomography)**

L'imagerie optical coherence tomography (OCT) de la cornée peut constituer une aide à l'évaluation des kératites infectieuses en montrant d'éventuelles plaques endothéliales, en quantifiant le volume de l'infiltration stromale et de la perte de substance cornéenne. Une photographie de la cornée et du segment antérieur est une alternative pratique aux schémas manuscrits et s'avère indispensable pour le suivi évolutif des lésions.

c. L'échographie oculaire :

Elle est indiquée en cas de trouble des milieux ,elle permet l'étude du vitré à la recherche d'une endophtalmie ou d'une complication rétinienne associée

#### IV. Diagnostic différentiel :

Les kératites fongiques sont à différencier des kératites bactériennes et amibiennes , sur le tableau numéro 2 figure les caractéristiques spécifiques à chaque atteinte:

**Tableau 4 : Les facteurs favorisant selon la nature de l'infection**

Bactérienne	Fongique	Amibienne
<input type="checkbox"/> 98 % des abcès de cornée dans les pays occidentaux.  <input type="checkbox"/> Lentilles de contact en cause dans 40-50 % des cas.  <input type="checkbox"/> Autres facteurs de risques : pathologies chroniques de surface oculaire incluant pathologies palpébrales, traumatismes	<input type="checkbox"/> Rare (quelques dizaines de cas par an en France).  <input type="checkbox"/> Traumatisme cornéen végétal ou tellurique, lentilles de contact (champignons filamenteux principalement), antibio corticoïdes au long cours pour des pathologies chroniques de surface oculaire, greffes de cornée	<input type="checkbox"/> Rare, lentilles de contact, mauvaise hygiène d'entretien (eau du robinet, piscine, boîtiers sales...), ou traumatisme cornéen.  <input type="checkbox"/> Lentilles de contact en cause dans 90% cas.

<p>cornéens, chirurgies cornéennes.</p> <p>☐ <b>Cocci Gram+</b> (staphylocoque, streptocoque) Environ 70 à 80 % des abcès bactériens : pathologies chroniques de surface oculaire ou lentilles de contact, abcès rond ou ovale, blanc gris, à bords nets, ± hypopion, évolution rapide.</p> <p>☐ <b>Bacille Gram-</b> (pseudomonas, Serratia): porteur de lentilles de contact, abcès plus diffus rapidement nécrotique, œdème périlésionnel important, sécrétions</p>	<p>(Candida et autres levures), rôle aggravant des corticoïdes.</p> <p>☐ Lentilles de contact en cause dans 25 à 40 % des cas.</p> <p>☐ Début insidieux, abcès peu douloureux, résistant au traitement antibiotique, rougeur conjonctivale variable, bords de l'infiltrat stromal flous duveteux (moisissures) ou crémeux (levures), surface épithéliale gris sale et rugueuse, lésions satellites, plaques endothéliales, fibrine de chambre antérieure ± hypopion. Perforations cornéennes plus fréquentes (x5-</p>	<p>☐ Tableau initial (premier mois) : atteinte épithéliale à type de KPS, infiltrats sous-épithéliaux, pseudo dendrites, kératonévrite radiaire (signe pathognomonique mais rare) ; douleurs cornéennes disproportionnées à l'atteinte cornéenne ; patients souvent traités pour une kératite herpétique.</p> <p>☐ Tableau après un à deux mois d'évolution : infiltrat stromal</p>
--	---	---

mucopurulentes ± hypopion, évolution très rapide.	6) que dans les kératites bactériennes.	disciforme, anneau immunitaire, érosions récidivantes, limbite, douleurs intenses, hypertonie, sclérite.
---	--	---

## **V. Traitement :**

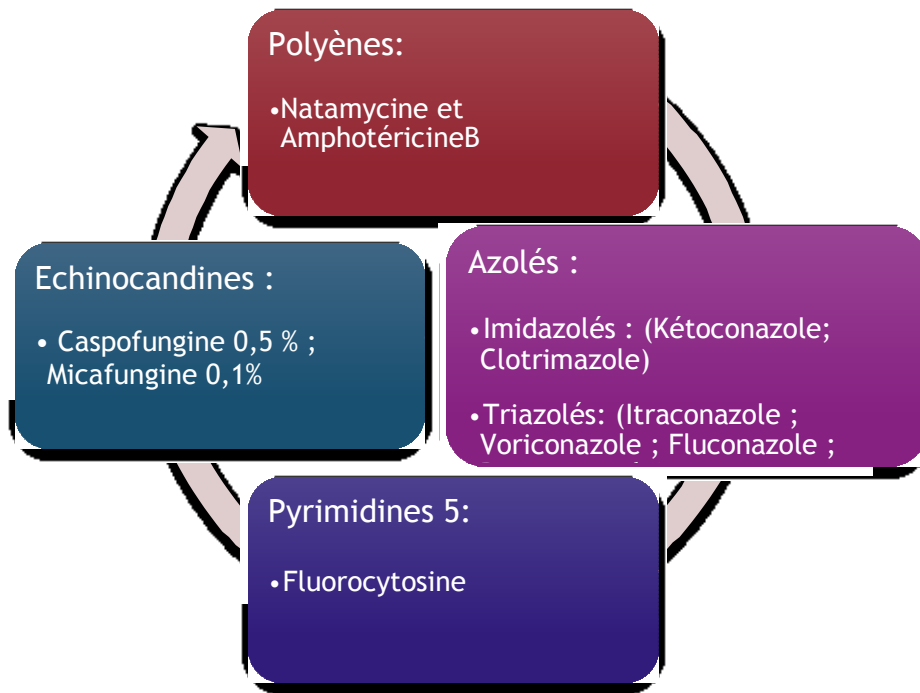
La prise en charge d'un abcès de cornée débute par l'instauration d'un traitement anti-infectieux par voie topique dès les prélèvements effectués par collyres renforcés en milieu hospitalier. Il est adapté en suite à la gravité des lésions, à l'orientation clinique initiale et aux résultats de l'examen microbiologique direct puis aux cultures.

La non amélioration, l'aggravation de l'abcès, les données cliniques particulières et /ou microbiologiques évocatrices d'une keratomyose nécessite la mise en place d'un traitement médical spécifique.

## A. Traitement médical

### 1. Les différentes classes d'antifongiques

Les différentes classes d'antifongiques disponibles sont :



**Tableau 5: Principales molécules antifongiques utilisées pour le traitement des kératomycooses**

Famille	Nom (DCI)
Polyènes	Amphotéricine B 0,1 à 0,3 % Natamycine 5 % (Pimaricin )
Azolés	Imidazolés Miconazole 1 % Éconazole 2% Kétoconazole 1 à 2%
	Triazolés Fluconazole 0,2 % Itraconazole 1 % Voriconazole 1 % Posaconazole
Pyrimidines	5-Fluorocytosine 1 %
Echinocandines	Caspofungine 0,5% Micafungine 0,1 %

Les polyènes et azolés attaquent la membrane cellulaire (stéroïdes), tandis que la 5-fluorocytosine interfère avec la synthèse protéique.

Les échinocandines inhibent la synthèse de la paroi des champignons.

**a. Le groupe des Polyènes**

❖ L'amphotéricine B (Fungizone)

Elle a une activité anti-fongique invitro à spectre large contre les levures (sauf Trichosporon) et variable sur les filaments : l'Aspergillus (sauf A. terreus) est régulièrement sensible, Fusarium et Curvularia ont une sensibilité inconstante.

L'utilisation de l'amphotéricine B par voie intraveineuse est à éviter en raison d'une importante toxicité rénale et d'une faible pénétration intraoculaire.

L'utilisation de la suspension buvable est inutile car celle-ci n'est pas absorbée par le tube digestif. 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, retard de cicatrisation épithéliale, chémosis, coloration jaune vert de la cornée et de la conjonctive).

La concentration du collyre Amphotéricine B est de 0,15 à 0,5 % (1,5 à 5 mg/ml). Il est administré à raison, d'une goutte toutes les 5 minutes la première heure, puis une goutte par heure pendant 48 heures, ce qui permet d'atteindre des concentrations thérapeutiques dans l'humeur aqueuse.

#### ❖ La Natamycine

La natamycine est active in vitro vis-à-vis des champignons filamenteux (*Aspergillus*, *Acremonium*, *Fusarium*, *Penicillium*, *Schi-zophyllum*, *Exserohilum*), ainsi que sur certaines levures. C'est le traitement de choix des kératites fongiques. Elle est disponible aux États-Unis sous forme de suspension à 5%® (Pimaricin), et peut être obtenue en France, seulement dans le cadre d'une procédure d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

Cecollyre est stable et relativement peu toxique pour la cornée et la surface oculaire. Une hyperhémie conjonctivale, la présence de follicules, et des ulcérations épithéliales sont les principaux effets indésirables.



**b. Le groupe des azolés****❖ Les imidazolés**

Il comporte les imidazolés qui sont peu solubles ,peu efficaces et relativement toxique. Ils sont actuellement supplantés par les triazolés.

**❖ Les triazolés**

Ils sont moins toxiques,et dont le spectre est plu slarge. Ces dernier sont en outre une bonnebio–disponibilité systémique et diffusent bien dans la cornée après administration orale,on distingue:

L'itraconazole:Sporanox,est efficace sur les champignons filamenteux;

Le fluconazole : Triflucan® est efficace contre les levures sauf *C. krusei* et *C. glabrata*.

L'itraconazole et le fluconazole sont disponibles sous forme de collyres, respectivement à 1% et 0,2%, et sont préparés par les pharmacies hospitalières.

Le voriconazole :Vfend®a un spectre étendu à *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium* et *Alternaria*. Le *C. krusei* y est habituellement sensible,mais des résistances croisées avec le fluconazole sont possibles pour toutes les espèces[70].

Le voriconazole peut être administré par voie orale (biodisponibilité excellente)à dose de 400mg 2fois par jour,ou intraveineuse.Uncollyre est disponible dans les pharmacies hospitalières à la concentration de 10mg/ml(1%)[71].

Le Posaconazole, un triazolé de nouvelle génération administré per os,semble être efficace contre les infections à *Fusarium* résistant, à dose de 800mg parjour, répartie en 4 prises. Il peut également être utilisé par voie topique à raison de 100m

c. Le groupe des Echinocandines :

- i. La caspofungine est active sur les champignons pigmentés et les Candida. Elle peut être utilisée par voie veineuse ou sous forme de collyr   0,5%.[72].

**Tableau 6 . Exemple de protocole antifongique utilisé pour le traitement des  
kératomycoses**

<p>Kératomycose débutante au stade épithélial = traitement local par collyre uniquement</p>	<p><i>Levure identifiée :</i> Amphotéricine B ± Fluconazole</p> <hr/> <p><i>Filament identifié :</i> Amphotéricine B + Voriconazole</p>
<p>En cas d'atteinte cornéenne profonde = Traitement général à ajouter</p>	<p><i>Filament identifié :</i> Voriconazole per os (Vfend®)</p> <hr/> <p><i>Levure identifiée :</i> Fluconazole per os (Triflucan®) Sauf <i>Candida krusei, glabrata</i> : Voriconazole (Vfend®)</p>
<p>En cas d'endophtalmie ou d'évolution défavorable</p>	<p><i>Discuteraucasparcas:</i></p> <hr/> <p>Caspofungine (Cancidas®) intraveineuse</p> <hr/> <p>Injection intrastromale de voriconazole (50µg/0,1 ml)</p> <hr/> <p>Injection intracaméculaire de voriconazole(100µg/0,1 ml)</p> <hr/> <p>Injection intravitréenne ou intracaméculaire d'Amphotéricine B (5µg/0,1 ml)</p>

## **B. Traitement Chirurgical**

Le débridement périodique est communément utilisé dans la prise en charge des kératites fongiques. La procédure permet d'enlever les tissus nécrosés, diminue la charge microbienne et permet une meilleure pénétration cornéenne des médicaments. Elle peut être réalisée toutes les 24 à 48 heures.

En cas d'échec, un recouvrement conjonctival peut ralentir l'infection. De plus, une kératoplastie lamellaire (DALK) ou transfixiante peut être envisagée. En cas de perforation, une greffe tectonique de la cornée peut être proposée. La cornée infectée doit être envoyée au laboratoire pour de plus amples examens.

## **C. Cross-Linking**

Bien que le Cross-Linking ait montré son efficacité dans le traitement des kératites bactériennes, sa place dans le traitement des kératites fongiques reste très discutée.

## **VI. L'évolution et les complications :**

### **A. L'évolution :**

L'évolution des kératites fongiques est en théorie plus lente que celle des kératites bactériennes.

La cinétique de l'infection dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum, et des résistances de l'hôte.

Les infections à filamenteux (*aspergillus*, *fusarium*) peuvent évoluer de façon très rapide vers la perforation cornéenne et l'endophtalmie notamment quand des corticoïdes ont été prescrits.

Les levures causent souvent de petites ulcérations ovales blanc jaune, plutôt superficielles, entourées d'œdème stromale et qui ressemblent à un abcès à bactérie gram négatif.

Des infections suppuratives graves peuvent également se développer lors d'infections fongiques nécessitant un traitement antibiotique local et systémique adapté.

### **B. Les complications :**

Les complications des kératomycozes sont nombreuses et sont parfois présentes d'emblée à type :

- De fonte stromale,
- De descemetocèle
- Perforation cornéenne
- Desclérite, endophtalmie
- De fonte purulente du globe, De cellulite orbitaire

## VII. Surveillance :

### A. Les signes cliniques :

Les paramètres cliniques à surveiller sont :

1	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'acuité visuelle</li></ul>
2	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'intensité des signes fonctionnels (douleurs)</li></ul>
3	<ul style="list-style-type: none"><li>• L'infiltrat principal (densité, limites, dimensions, profondeur, satellites), l'œdème, l'amincissement stromal éventuel, l'état de l'épithélium cornéen et sa cicatrisation (test à la fluorescéine)</li></ul>
4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Les lésions satellites, le degré d'inflammation (cornéenne, conjonctivale, palpébrale et caméculaire)</li></ul>
5	<ul style="list-style-type: none"><li>• La présence ou non de sécrétions</li></ul>

Les photographies de la cornée sont très utiles pour la surveillance de l'infiltrat cornéen.

Ces paramètres doivent être réévalués de façon bi ou triquotidienne pendant toute la durée d'hospitalisation du patient.

**B. L'imagerie :**

L'inflammation intraoculaire peut être fluctuante même en cas d'amélioration (libération d'antigènes fongiques sous l'influence du traitement).

L'imagerie OCT ou confocale peut s'avérer utile dans le suivi des infections fongiques. L'évolution est toujours très lente, de plusieurs semaines à plusieurs mois.

Les levures sont difficiles à traiter en raison de l'atteinte cornéenne sous-jacente et de leur virulence naturelle.

# MATÉRIELS ET MÉTHODES



## **I. Matériels :**

### **A. Registre des entrées**

Ce sont des registres journaliers contenant, de janvier 2017 à décembre 2018, tous les noms des patients hospitalisés au service d'ophtalmologie A de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, avec le diagnostic à l'entrée. Ils se trouvent au bureau du secrétariat du service, classés par année .

### **B. Dossiers médicaux :**

Les dossiers d'hospitalisation entre janvier 2017 et décembre 2018 sont dans les archives de l'hôpital.

Certains dossiers sont introuvables ou illisibles .

## **II. Méthodes :**

### **A. Type d'étude :**

Il s'agit d' une étude rétrospective d'une série de cas de patients hospitalisés au service d'ophtalmologie A du centre hospitalier universitaire de Rabat Ibn Sina pour une kératite fongique, sur une période de 2 ans allant du Janvier 2017 au 31 Décembre 2018.

Le recrutement des malades est fait soit par le biais du service d'accueil des urgences, soit par le biais de la consultation. Certains malades sont également adressés à partir des hôpitaux périphériques de Rabat ou encore adressés par des médecins du secteur privé.

## **B. Recueil des données :**

Chaque patient a bénéficié :

- d'un interrogatoire minutieux précisant le motif de consultation, les données épidémiologiques et les antécédents.
- d'un examen clinique sur les plans ophtalmologique et général.
- Et enfin d'un bilan biologique

La consultation des dossiers a mis en évidence l'hétérogénéité des informations qu'ils contenaient. Pour chaque patient ont été recueillis :

### **1. Données épidémiologiques :**

- le sexe
- l'âge
- la profession

### **2. Les antécédents :**

#### **a. Les antécédents pathologiques personnels tel que:**

- Les atteintes ophtalmologiques antérieures
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux

#### **b. Les antécédents pathologiques familiaux tel que:**

- Le diabète
- Autres

### **3. Le délai moyen de consultation :**

### **4. Motif d'admission :**

Elle est représentée par :

- Baisse de l'acuité visuelle
- le brouillard visuelle
- La rougeur

- La douleur oculaire

## 5. Examen ophtalmologique :

### a. examen clinique :

comprenant une mesure de l'acuité visuelle

### b. examen à la lampe à fente :

- Le tonus.
- Les lésions au niveau de:
  - ✚ Cornée (précipités retro cornéens).
  - ✚ Chambre antérieure (présence de Tyndall protéique et/ou cellulaire)
  - ✚ Iris (nodules).
  - ✚ Cristallin (synéchies, cataracte).

un examen biomicroscopique complet détaillant les lésions et les signes de gravités : présence d'un abcès, localisation sur la cornée .

## 6. Données paracliniques :

Bilans biologiques et prélèvement cornéens pour examen mycologique avec examen direct et culture.

## 7. Données thérapeutiques :

## 8. Données évolutives :

L'acuité visuelle après instauration du traitement pour évaluer la prise en charge, et au cours du suivi.

Les complications thérapeutiques

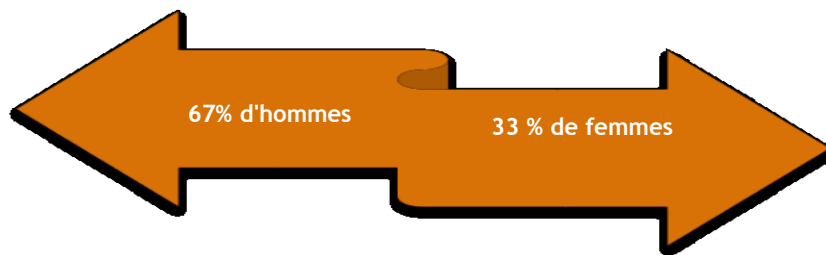
A l'aide du logiciel Microsoft Office Excel, nous avons conçu un tableau regroupant toutes ces données, ainsi nous avons obtenu une base de données informatisée ,simple ,qui a permis d'une part l'indexation de tous nos dossiers par numéro d'entrée et par année et d'autre part un travail de statistique simple et précis.

# RESULTATS

## I. Données épidémiologiques :

### A. Age et sexe

Les cas de kératites fongiques ont concerné 14 hommes (67 %) et 7 femmes (33%).



L'âge moyen est de 48ans avec des extrêmes allant de 12 à 79ans et un pic observé dans la tranche d'âge comprise entre 60 et 80ans.

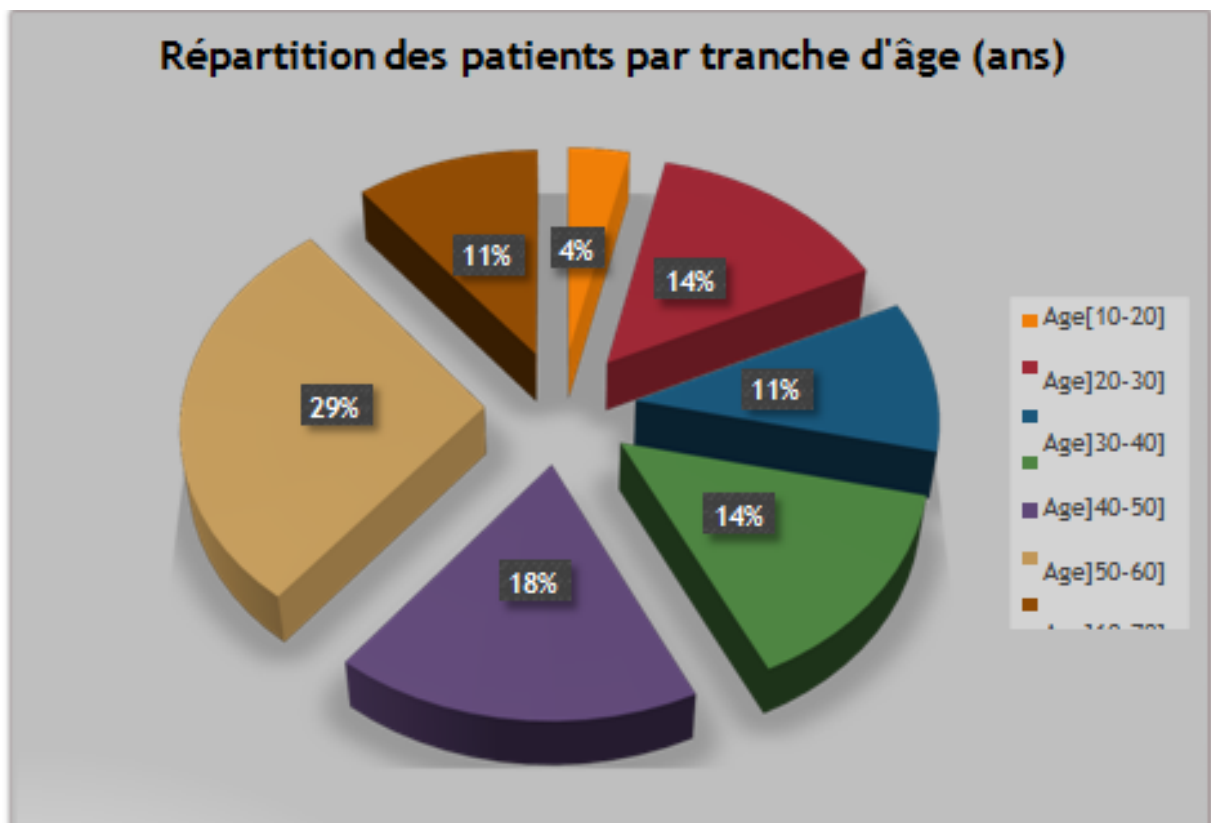


Figure 17 : Répartition des patients par tranche d'âge (ans)

## B. les facteurs favorisant et facteurs de risques :

En ce qui concerne les principaux facteurs de risque de notre série on note :

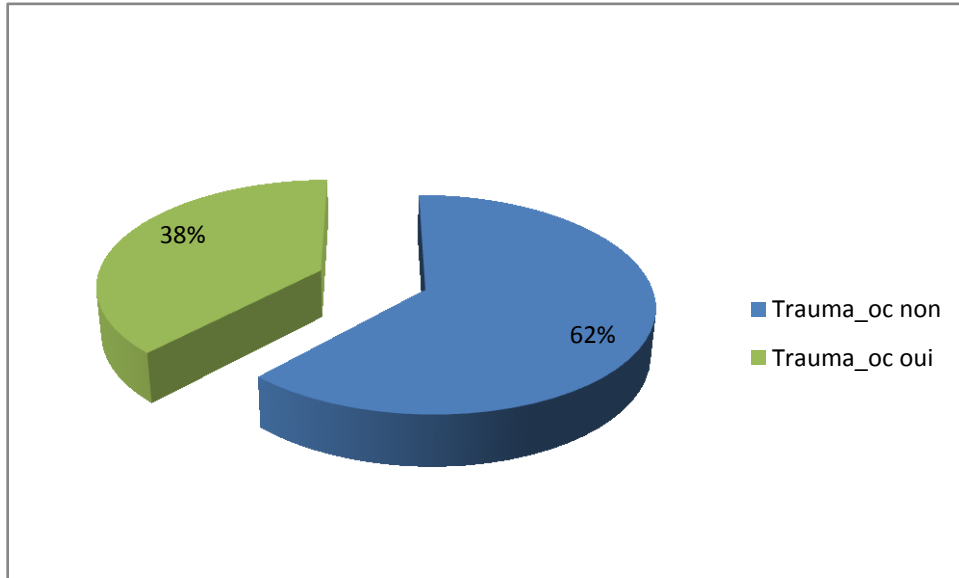


Figure 18 : Répartition des patients selon la notion de traumatisme oculaire

En ce qui concerne les principaux facteurs de risque de notre série on note :

• 5 cas  
présentaient une  
pathologie de  
surface associée  
23,8%

• La prise de  
corticothérapie locale  
initiale signalée chez  
6 patients obtenue  
par automédication,  
par prescription  
médicale ou par  
conseil  
pharmaceutique. 28,5  
%

• 7 patients  
étaient  
diabétiques  
33%

• 3 patients étaient  
agriculteurs 14%

### C. Délai de consultation :

Le délai de consultation variait de 1 à 60 jours 14 patients avaient consulté après plus de 2 semaines (67 %).

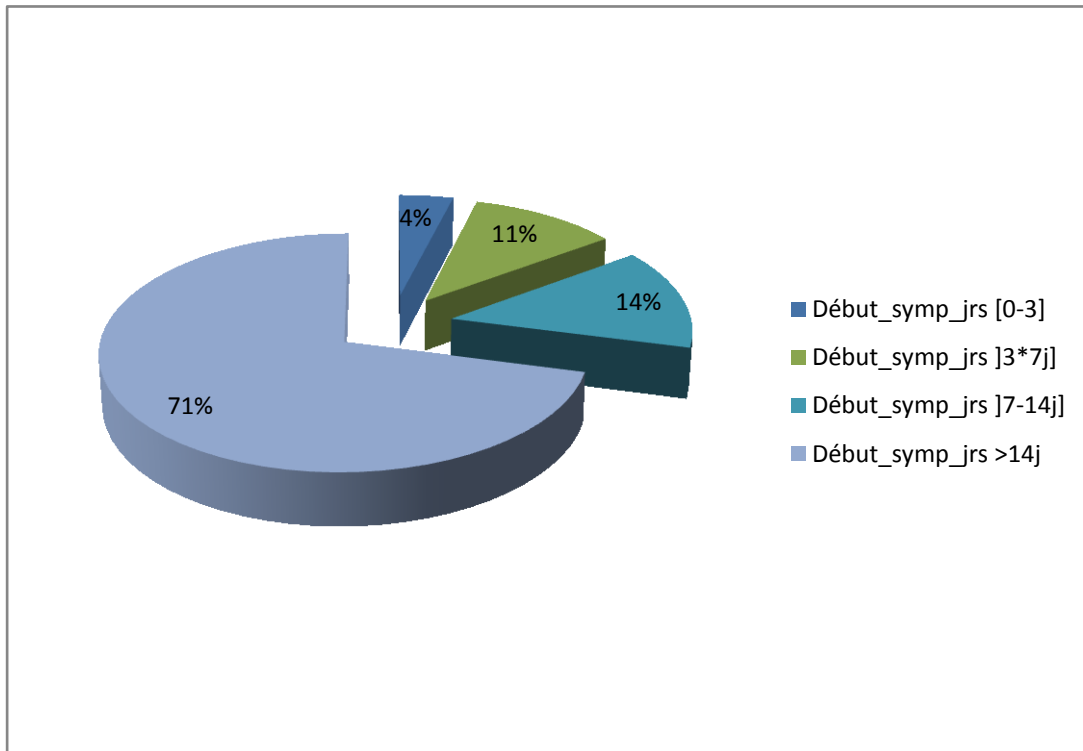


Figure 19 Délai entre le 1<sup>er</sup> signe et la consultation (en jour)

## **II. Données cliniques :**

### **A. Interrogatoire**

L'interrogatoire précise :

Le mode d'installation insidieux des signes cliniques quelques heures voire plusieurs jours après le traumatisme;

L'agent traumatisant, le traitement déjà utilisé, si le patient est porteur de lentille de contact.

### **B. Les signes fonctionnels :**

Les signes fonctionnels spécifiques à type de douleur, larmoiement, photophobie et blépharospasme ont été présents chez 100% des patients.

### **C. mesure de l'acuité visuelle :**

La baisse d'acuité visuelle était très profonde dans notre série et variait entre perception lumineuse et 2/10.

### **D. L'examen biomicroscopique :**

#### **1. L'examen de la conjonctive et des paupières**

Cet examen a révélé :

- L'hyperhémie conjonctivale avec cercle péri-kératique chez □ tous nos patients,
- 2 patients ont présenté un chémosis (9,5%)
- 2 patients ont présenté un œdème palpébral gênant l'ouverture palpébrale, (9,5%)



- Les sécrétions conjonctivales ont été présentes chez 9 patients (43%)

## 2. Examen de la cornée :

Cet examen en retrouve :

### a. ulcère épithéliale :

Cet ulcère épithélial est fluo positif dans 15 cas

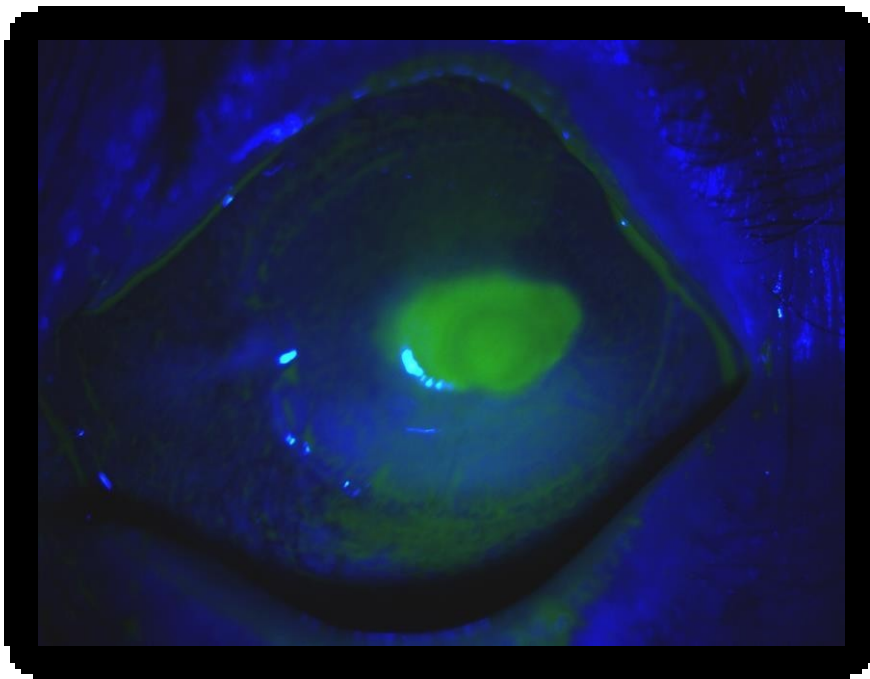


Figure 20: Ulcère épithélial fluo positif(photo°1)

### b. Infiltrat stromal suppuratif :

Cet infiltrat stromal suppuratif ou abcès a été retrouvé chez la totalité des patients à bords flous irréguliers, blanc grisâtre, profond associé à un œdème périlésionnel. Ci-dessous:

- La photo°2 montrant un abcès blanc grisâtre à bords flous prenant la moitié nasale de la cornée associé à des infiltrats satellites et un hypopion.

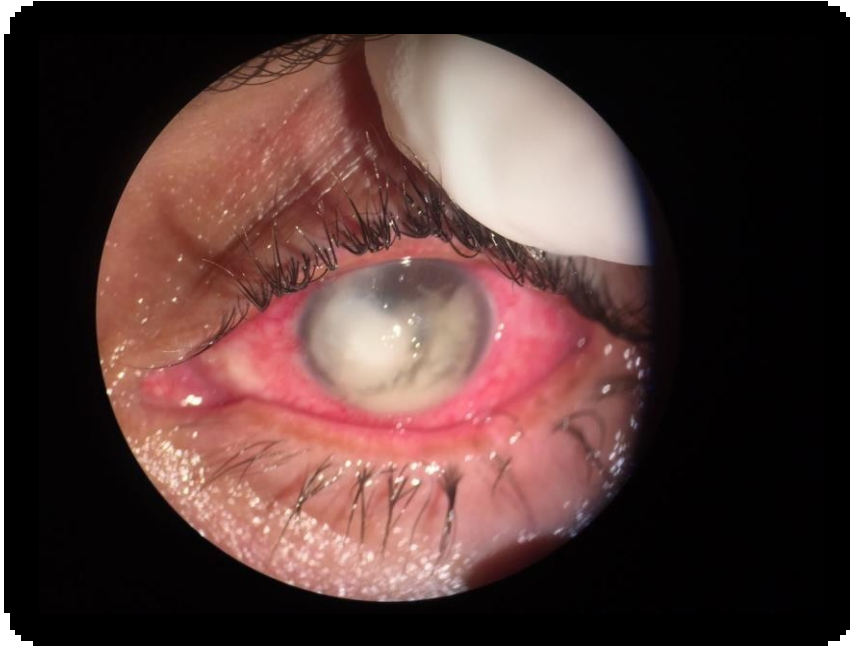


Figure 21 :( Photo n°2 )des infiltrats satellites et un hypopion

- Laphoo n°3 montrant un abcès central avec un important amincissement stromal nasal associé à un appel vasculaire

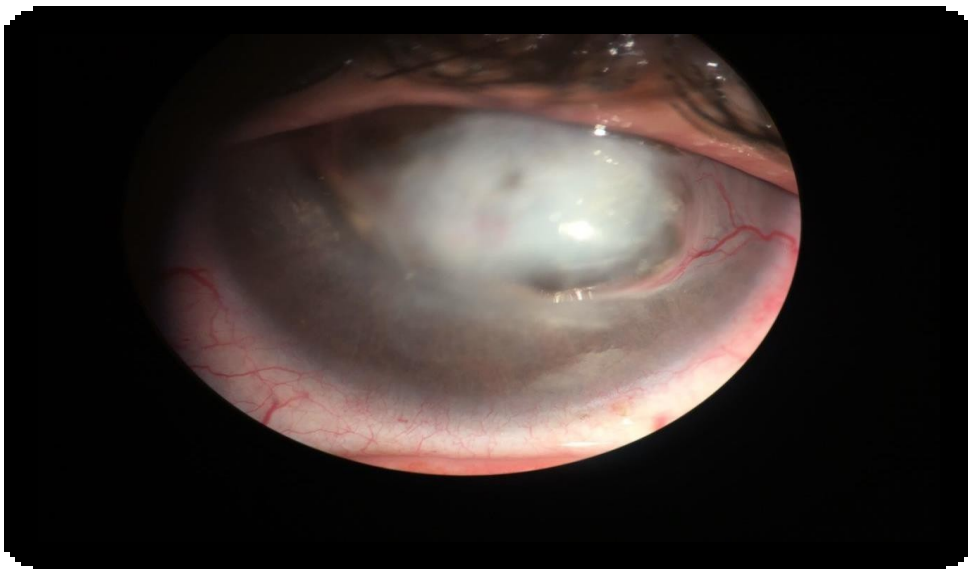


Figure 22:Photo 3: Infiltrat stromal avec amincissement cornéen

La taille de l'infiltration est à préciser

- Petite: grand axe étant inférieur à 20 % du diamètre cornéen
- Grande: la moyenne entre grand et petit axe est supérieure à 50% du diamètre cornéen

**c. Micro abcès satellites**

Ces micro abcès satellites sont typiques des kératites fongiques. Ils sont retrouvés dans 15 cas (71 %).

Ci-dessous la photo d'un patient montrant des micro abcès satellites.

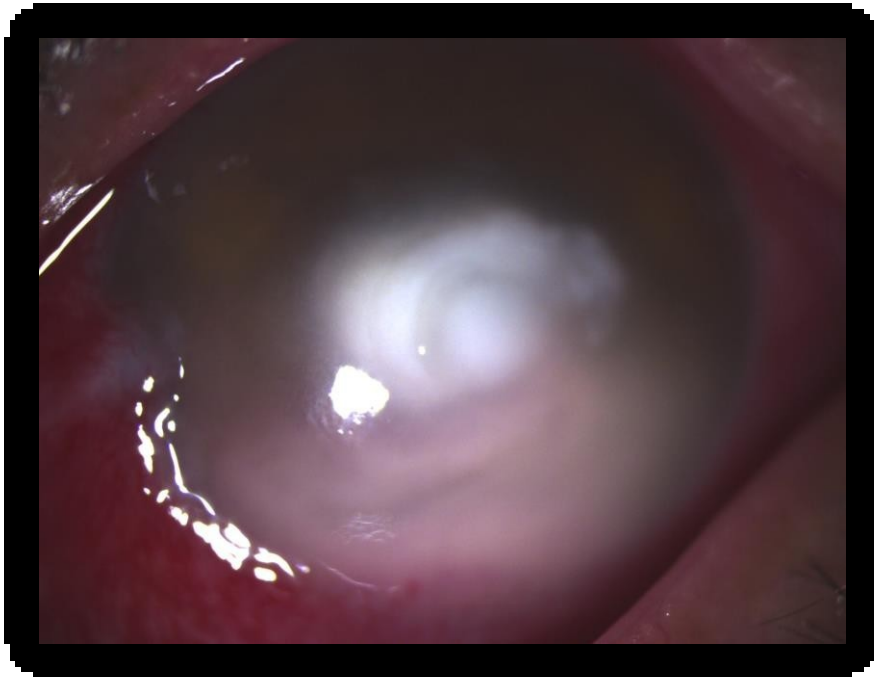
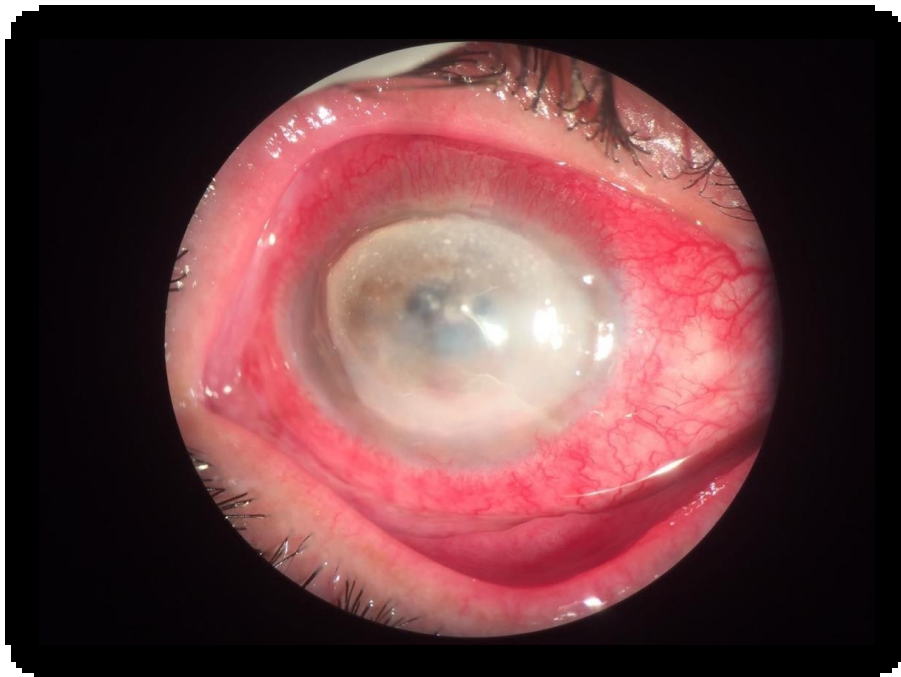


Figure 23:(Photo 4): Des micro abcès satellites

**d. Autres atteintes cornéennes**

On retrouve:

- Des néovaisseaux cornéens dans 7cas (33%),
- 2 cas ont présenté une descemétocèle
- 2cas se sont compliqués de perforation cornéenne
- Une hypoesthésie cornéenne dans tous les cas.
- Un cas présentant un anneau immunitaire



**Figure 24: Image montrant un anneau immunitaire**

### 3. Examen du segment antérieur (en dehors de la cornée)

L'examen du segment antérieur a permis de retrouver :

- Une réaction inflammatoire de la chambre antérieure : effet tyndall dans 10 cas
- Un hypopion dans 15 cas, fibrine,



Figure 25: Photo 6: Présence d'un hypopion associé à un infiltrat stromal

- Une plaque endothéliale,
- Des flocons en chambre antérieure retrouvés dans 8 cas
- Une endophtalmie associée dans 2 cas

### E. Echographie oculaire :

L'échographie oculaire en mode B a été réalisée chez 14 des cas.

Ce sont des patients présentant une cataracte et/ou un abcès gênant l'examen du fond d'œil afin de rechercher une endophtalmie, et/ou des complications rétinienne.

L'échographie a permis d'objectiver et de suivre deux cas d'endophtalmie.

### **III. Les données biologiques :**

Le grattage cornée na été effectué à la lampe à fente et adressé au laboratoire pour examen direct e tculture:

- L'examen direct a été positif dans 54% avec présence de levures dans 36% et des filaments dans 18% des cas, et négatif chez 46% de nos cas;
- La culture est positive chez deux cas de notre série.

### **IV. Les données thérapeutiques :**

La prise en charge de nos patient sa consistée un grattage cornéen à visée diagnostique et thérapeutique.

Notre attitude est d'initier le traitement médical en cas de forte présomption diagnostique même en cas de négativité des prélèvements.

Tous les patients sont bénéficié d'une hospitalisation dans notre Service avec une durée moyenne de 20 jours et maximale de 45 jours. La prise en charge de nos patient sa consistée un grattage cornée à visée diagnostique et thérapeutique.

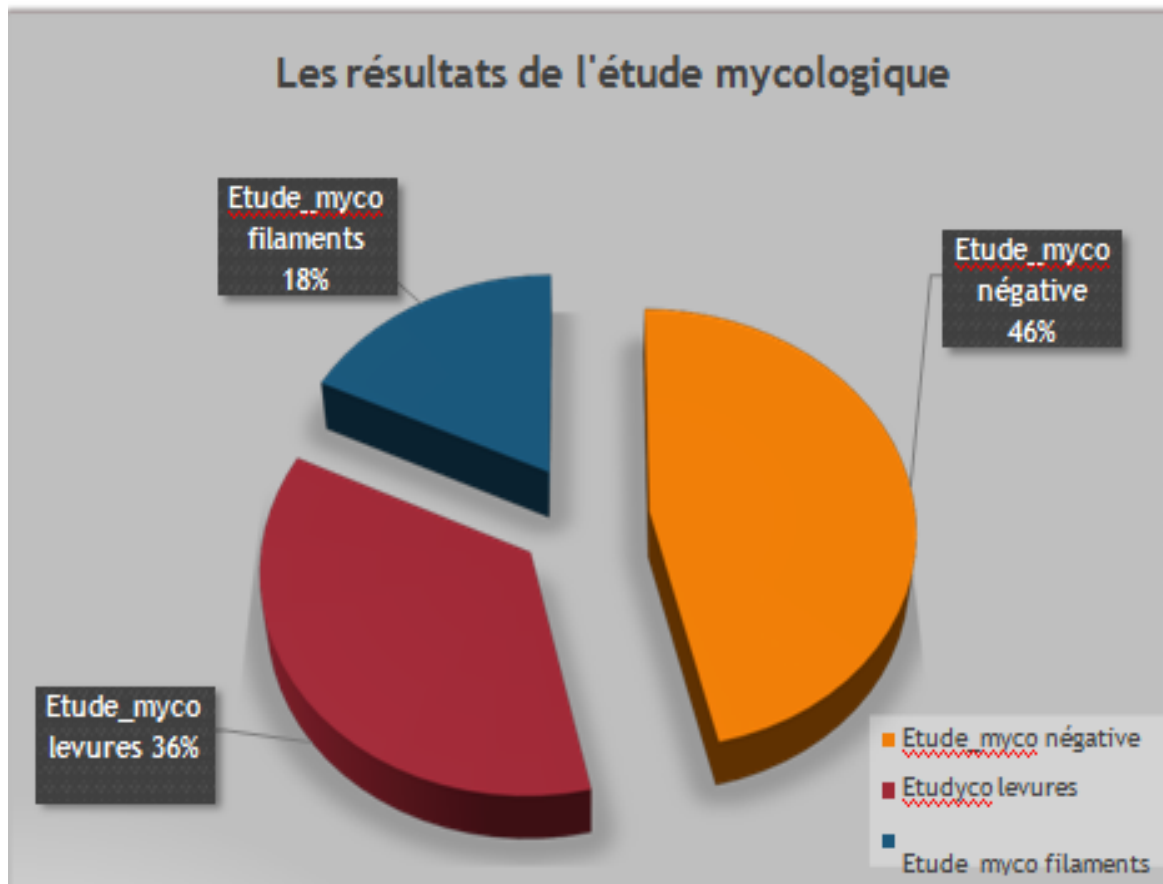


Figure 246: Les résultats de l'étude mycologique

## A. traitement antifongique :

19 patients ont reçu un traitement antifongique par voie générale (91 %) :

- 11 patient sont reçu du fluconazole en intraveineuse(53%).
- 8 patient sont reçu du voriconazole par voie intraveineuse(38%);et
- 1 patient a bénéficié d'un traitement antifongique par voie orale

Tous les patients sous traitement antifongique par voie intraveineuse ont reçu un relai par voie orale à raison de 400mg, 2 fois par jour au minimum pendant 6 semaines.

**Par ailleurs :**

- 2 patient sont reçu exclusivement du voriconazole par voie locale(9,5%).
- Un antifongique par voie locale a été associé dans 3 cas
- 4 patients (19%) ont reçu du voriconazole en collyres fortifiés dilué à 1%
- Et 2 patients sont reçu du voriconazole par voie sous conjonctivale.

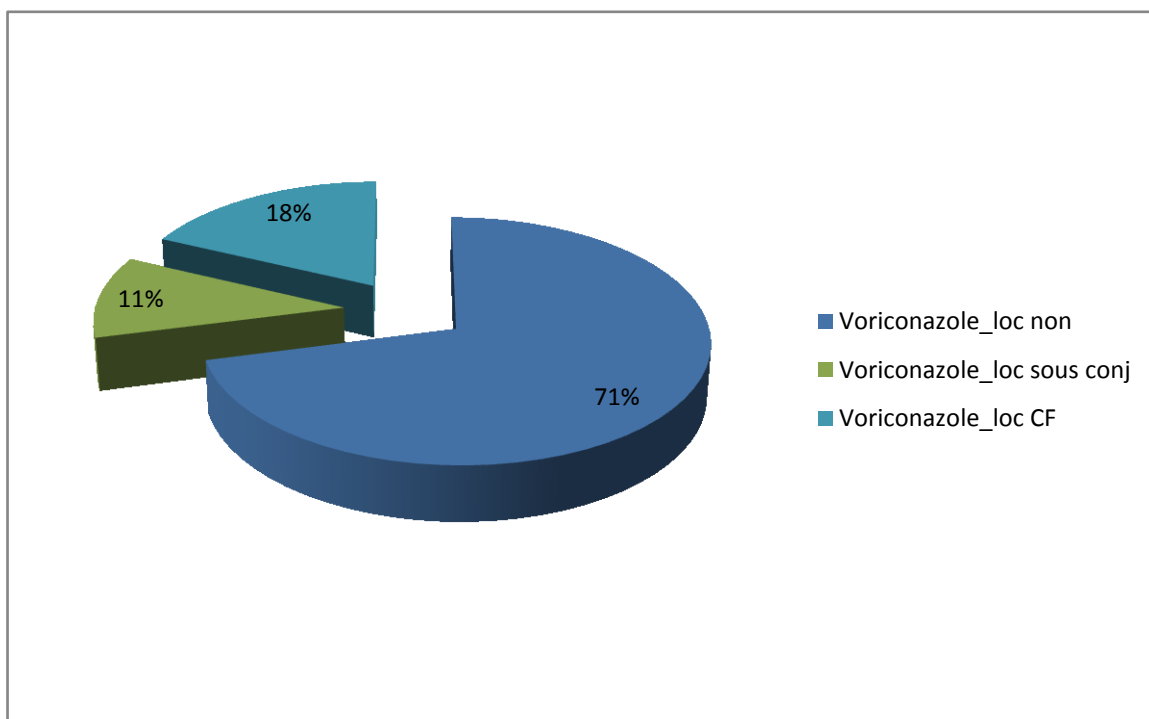


Figure 257: Répartition des patients traités par Voriconazole par voie locale



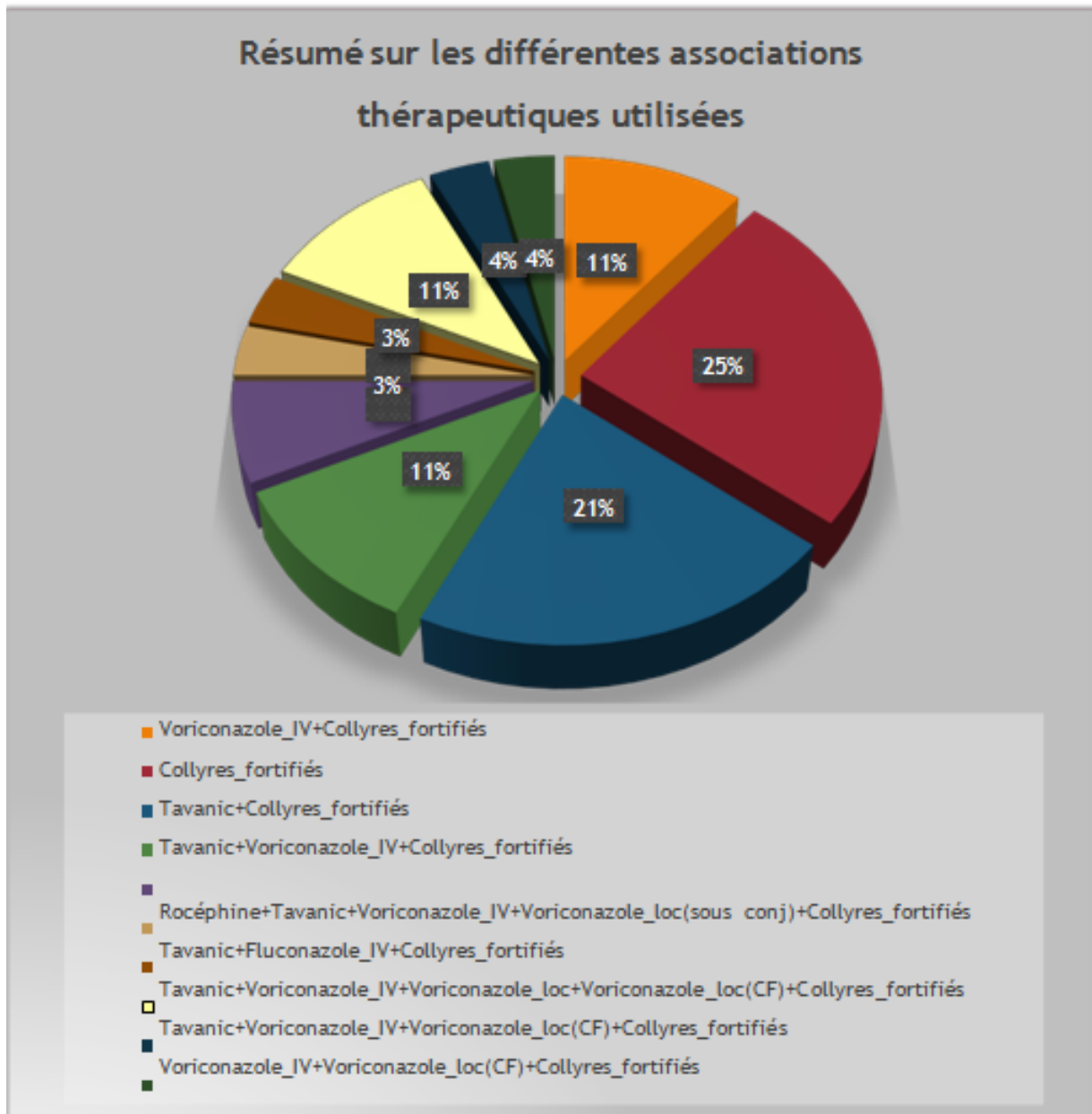


Figure 268: Résumé sur les différentes associations thérapeutiques utilisées

**B. Collyres fortifiés :**

Tous nos patients ont reçu un traitement antibiotique en collyres fortifiés à base de ceftazidime et vancomycine en première intention avec dégression rapide.

**C. Traitement adjuvant :**

Un lavage oculaire et des agents mouillant sont été prescrits chez l'ensemble des patients.

**D. Autres traitements :**

Les autres traitements prescrits chez nos patients sont :

- Un hypotonisant de type acétazolamide en cas d'amincissement cornéen ou de descmetocèle, a été systématiquement prescrit;
- Le traitement cycloplégique a été prescrit chez 17 patients (80%);
- L'hexamidine a été utilisée chez 2 patients;
- Un traitement antibiotique par voie générale a été prescrit chez 14 patients (70 %);

Parmi nos 21 patients, 16 patients ont bénéficié d'un suivi avec un maximum de recul à 10 mois et 5 de nos patients (24%) ont été perdus de vue.

**L'état de la cornée :**

- Une bonne cicatrisation cornéenne a été obtenue dans 4 cas.
- Le meilleur petit axe obtenu après traitement est entre 0 et 4 mm avec une moyenne à 2 mm
- Le meilleur grand axe obtenu après traitement est entre 0 et 6,5 mm avec une moyenne à 2,7 mm
- Le traitement par voriconazole par voie intraveineuse a permis une meilleure cicatrisation de l'abcès que celle obtenue par le fluconazole

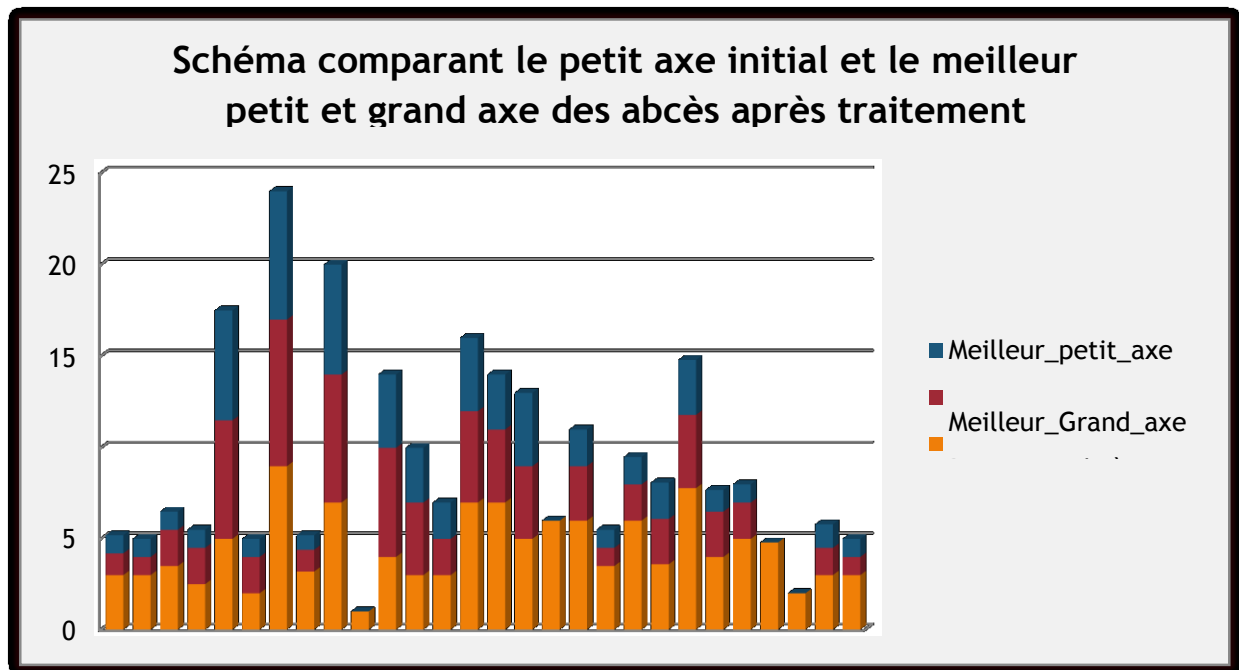


Figure 279 :Schéma comparant le petit axe initial et le meilleur petit et grand axe des abcès après traitement

L'acuité visuelle :

La meilleure acuité visuelle obtenue était entre 1/20 et 8/10 avec une moyenne à 1,4/10, dont 7 patients avec une acuité visuelle supérieure à 1/10.

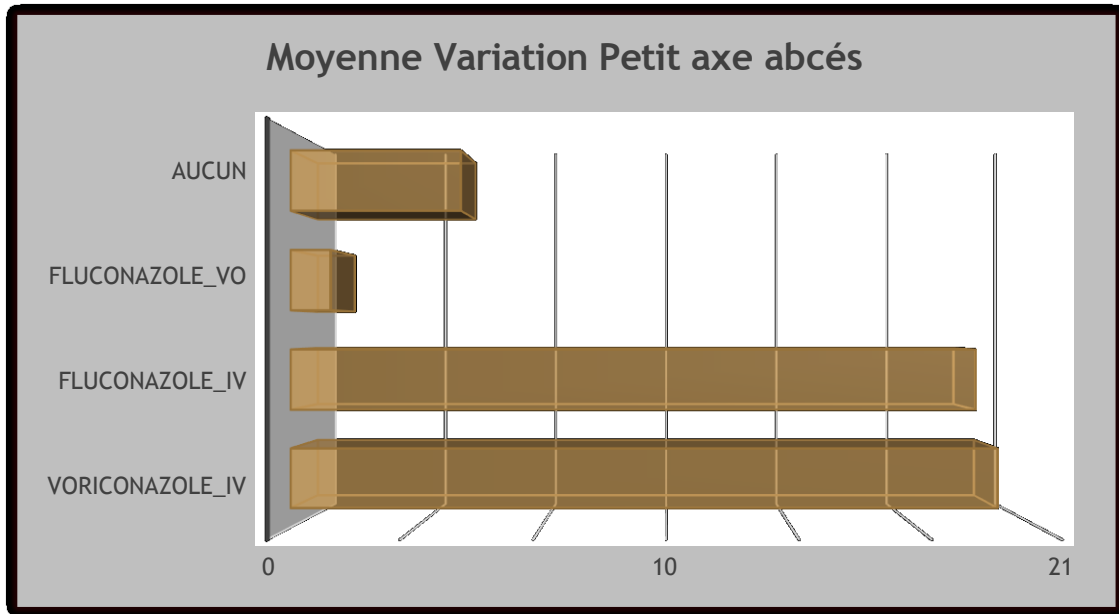


Figure30 :Moyenne Variation Petit axe abcès

Les patients traités par du voriconazole par voie locale seul en' ont présenté aucune amélioration de leur acuité visuelle par rapport aux autres patients .Au contraire l'acuité visuelle de ces patients est restée inférieure à celle des autres patients.

# DISCUSSION

## **I. Données épidémiologiques :**

Le nombre de KM suivies dans notre formation est de 21 cas sur une période de 24 mois, soit une moyenne d'environ 10,5cas/an.

Cette moyenne est nettement supérieure à celles retrouvées dans d'autres pays comme la France avec 2,4 cas/an (Paris) et 3 cas/an aux États-Unis (philadelphie) [41][42].

Ceci peut être expliqué par le nombre élevé de traumatismes lié au mode de vie de nos patients d'une part, et d'autre part, par l'insuffisance de dispositifs de soins et d'examen dans certains hôpitaux provinciaux. Les patients sont ainsi le plus souvent référés et hospitalisés par le biais des urgences dans notre formation. Dans les pays tropicaux, des vastes séries de kératomycoses ont été rapportées avec des fréquences beaucoup plus élevées [43][44]. Une étude faite à Hyderabad (Inde) en 10 ans a révélé 1360 cas à raison de 136 cas par an[45].

La moyenne d'âge dans notre étude est de 48ans, avec un pic entre 60 et 80ans, qui est supérieure aux autres études. Cela est dû à l'activité professionnelle des patients, dans notre étude, malgré leur âge avancé, d'une part, et de leur origine rurale D'autre part.

Dans notre étude, les facteurs favorisants sont dominés par le traumatisme causé par un corps étranger (une fréquence de 38%) surtout de nature végétale (fréquence de 19%). Ces résultats sont similaires à la plupart des études [41][43][46][47]. Il existe aussi des pathologies de surface aggravante tel que le syndrome sec, la meibomite.

Chez nous la corticothérapie initiale est le principal facteur d'immunodépression local (28,5%). Cette utilisation excessive de corticoïdes explique le taux important de levures.

Les levures n'exercent leur pouvoir pathogène qu'en présence d'un facteur d'immunodépression locale (plaie cornéenne, acte chirurgical, lésion cornéenne, corticothérapie locale) qui favorise la multiplication des levures présentes in situ, la colonisation de la lésion, puis des tissus adjacents. [41][48][49].

Le port de lentilles de contact n'est incriminé que chez un de nos malades 4,7%. Ceci rejoint les données de la plupart des études où le port de lentilles de contact est rarement en cause dans la genèse des kératomycoses et ceci malgré la fréquence de la contamination fongique des lentilles et des boîtiers [41][43][46][50].

## **II. Données cliniques :**

Le début est généralement insidieux. Les premiers signes se manifestent quelques heures ou jours après le traumatisme, mais peuvent parfois apparaître plus tardivement. La cinétique de l'infection dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum, et des résistances de l'hôte. [40].

Les signes fonctionnels désignent une atteinte cornéenne (douleur, larmoiement, photophobie, blépharospasme) sont présent chez tout nos patients 100% mais sont aspécifiques. La baisse de l'acuité visuelle est variable, dans notre étude elle est souvent inférieure à 1/10 vu le retard de consultation et l'automédication.

L'examen à la lampe à fente révèle des signes d'inflammation non spécifiques (œdème palpébrale, hyperhémie conjonctivale, cercle périkératique, chémosis), et parfois la présence de sécrétions conjonctivales d'abondance variable [51].

La surface de l'épithélium cornéen est typiquement « grise », « sale », « rugueuse » 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. [40]

Au niveau du stroma cornéen, il existe un infiltrat à bords irréguliers comportant peu ou pas d'inflammation stromale, au fort grossissement on peut visualiser les bords des champignons filamenteux. L'anneau immun de Wessely est un infiltrat annulaire stromal qui correspond à la zone d'interaction Ag-Ac. Il est caractéristique d'une kératite fongique et a été présent chez un seul cas de notre série. [52]

Des micro abcès ou lésions satellites peuvent être disséminés dans toute la cornée. Cet élément a été noté chez 15 de nos patients.

L'atteinte est variable au niveau de l'endothélium cornéen et de la chambre antérieure : effet Tyndall, hypopion, fibrine, plaque endothéliale, plis de Descemet.

Les complications des kératomycoses sont nombreuses à type de fonte stromale, descemetocèle (4 patients), ectasie ou perforation cornéenne (2 patients), sclérite, endophtalmie (2 patients), fonte purulente du globe, cellulite orbitaire.

L'évolution des kératites fongiques est en théorie plus lente que celle des kératites bactériennes. La cinétique de l'infection dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum, et des résistances de l'hôte. [57]



### **III. Données biologiques :**

Un grattage cornéen profond, réalisé à la lampe à fente au niveau de la base et des berges de l'infiltrat cornéen, si possible avant tout traitement anti infectieux, et après rinçage de la surface oculaire au chlorure de sodium (Na Cl) 0,9 % stérile est nécessaire pour un diagnostic de certitude.

La ponction de la chambre antérieure est proscrite, car elle risque d'introduire dans la chambre antérieure l'agent infectieux et de provoquer une endophtalmie. Cependant, en cas de mycose profonde ayant envahie la chambre antérieure, cette ponction peut être nécessaire.

La biopsie est rarement pratiquée en raison du risque de perforation rapporté dans la littérature[43].

L'examen direct est pratiqué à l'eau physiologique ou après éclaircissement au chloral- lactophénol. Des colorations peuvent être utilisées comme la coloration de May-Grünwald Giemsaou Periodicacid Schiffou Grocott.

La négativité de l'examen direct pourrait être expliquée par la difficulté du grattage qui se limite au stroma superficiel [59].En plus de la difficulté d'accéder au laboratoire en situation d'urgence. Ceci explique aussi la négativité des examens directs dans notre contexte ,le laboratoire se situant dans un autre site et l'acheminement des prélèvements et leur études étant souvent retardés.

La culture est nécessaire, car elle permet l'identification du champignon responsable et l'adaptation du traitement en fonction de l'espèce [44]. L'ensemencement se fait sur le milieu de Sabouraud additionné à un antibiotique (gentamicine, chloramphénicol) pour éliminer toute contamination bactérienne[22]. L'incubation se fait à 27°C. Il est donc recommandé de poursuivre la mise en culture pendant au moins 3 semaines.

Chez tous nos patients la culture a été positive pour deux patients.

Les résultats de la culture varient selon les régions. De larges études dans différents pays ont montré les résultats suivants [63]:

**Angleterre** (Candida 57,7% ; Filamenteux 42,5%)

**New York** (C.albicans 48% Fusarium 33%)

**Brésil** (Fusarium 66,7% ; Candida 10%)

**Ghana** (Fusarium 42,2% ; Aspergillus 17,4%)

**Egypte** (A.flavus 29,1% ; C.albicans 3%)

**Inde** (Fusarium et Aspergillus 70%)

**Chine** (Fusarium 56,9% ; Aspergillus 15,3%)

**Japon** (Fusarium 25% ; C.parapsilosis 16,66% ; C.albicans 15,27% )

**Australie** ( Fusarium 50% ).

#### **IV. Données thérapeutiques :**

Le traitement antifongique topique, commercialement disponible ou en préparation hospitalière est le traitement de référence des kératites fongiques. Dans les formes résistantes, l'association d'un traitement antifongique par voie générale a montré son efficacité. En cas d'échec, un recouvrement conjonctival, une kératoplastie lamellaire ou transfixiante peuvent être envisagés.

Le traitement des kératites fongiques est en général difficile, vu le retard diagnostique, vu que les patients peuvent avoir bénéficié d'un traitement antibiotique préalable le plus souvent inefficace associé ou pas à une corticothérapie et vu les moyens thérapeutiques limités. En outre, ces derniers ont une faible pénétrance cornéenne et une forte toxicité. Le caractère complexe et virulent de la kératite, entraînant un pronostic visuel dévastateur, nécessite toutefois une approche thérapeutique agressive. Ainsi, plusieurs antimycosiques et plusieurs voies d'administration, sont utilisés pour l'obtention d'un meilleur résultat fonctionnel.

Le traitement de référence demeure l'utilisation de collyres antifongiques, mais seule la Natamycine 5% est approuvée par la FDA et commercialement disponible aux Etats-Unis.

La Natamycine est un macrolide polyène à large spectre utilisé essentiellement contre les champignons filamenteux. Administré en collyre dosé à 5%, il semble avoir une faible diffusion systémique et ainsi une faible toxicité aiguë.

L'Amphotéricine B était considéré comme le traitement de référence avant le développement de la Natamycine. Il s'agit d'un polyène, préparé en milieu hospitalier sous forme de collyre, à une dilution de 0,15% (50mg d'Amphotéricine B dilué dans 30cc d'eau distillée donne une dilution de 0,166%). Il est très efficace contre toutes les espèces d'*Aspergillus* et contre la majorité des espèces de *Candida*. Son efficacité

reste toutefois variable sur *Fusarium* et les autres champignons filamenteux. Il est administré à raison d' une goutte toutes les 5 minutes la première heure, puis une goutte par heure pendant 48 heures, ce qui permet d'atteindre des concentrations thérapeutiques dans l'humeur aqueuse[67, 59, 68].

L'utilisation de l'Amphotéricine B par voie intraveineuse est à éviter en raison d'une importante néphrotoxicité et d'une faible pénétrance intra-oculaire. Actuellement, il peut être utilisé seul ou en association avec la Natamycine, avec des résultats relativement satisfaisants.

Le Voriconazole, triazolé dérivé du Fluconazole a un large spectre d'action et est actif sur les levures et les filaments. Il peut être utilisé en collyre en préparation hospitalière diluée à 1%, ou par voie générale (orale ou intraveineuse) à dose de 400mg 2fois par jour, mais également en injection intrastromale autour de l'abcès mycosique(50microgrammes/0,1 ml).

Le Fluconazole a par ailleurs été utilisé par voie topique, générale, et essentiellement sous conjonctivale. Cependant , les résultats des différentes études restent peu concluants.

Nos patients n'ont pas bénéficié du traitement par l'Amphotéricine B celui-ci ayant été retiré depuis plusieurs années du marché marocain

Mais ils ont reçu le Voriconazole et / ou le fluconazole .

Le Posaconazole, un triazolé de nouvelle génération administré per os, semble être efficace contre les infections à *Fusarium* résistant, à dose de 800mg par jour, répartie en 4prises. Il peut également être utilisé par voie topique à raison de100mg/ml.

La caspofungine est active sur les champignons pigmentés et les *Candida*. Elle peut être utilisée par voie veineuse ou sous forme de collyre à 0,5% .Récemment, la micafungine a été utilisée avec succès dans le traitement des kératites à

Candida[72].

Il n'existe pas de consensus international sur la molécule ou l'association de molécules à utiliser [73]. Le tableau ci-dessous synthétise les protocoles antifongiques les plus fréquents dans la littérature.

**Tableau 7: Traitement des kératites fongiques**

Exemples de protocoles antifongiques	
Kératite fongique débutante au stade épithélial: traitement local par collyre uniquement	<p>Levure identifiée : amphotéricine B 0,25 % + voriconazole 1 %</p> <p>Filamenteux identifié : natamycine 5 % + voriconazole 1%</p>
Kératite fongique avancée comportant une atteinte stromale ou une sclérite ou une extension limbique : ajout d'un traitement général	<p>Filamenteux identifié : Vfend (voriconazole) per os (200mgx 2)+ _ injections intra stromales de Voriconazole(50yg /0,1 ml)</p> <p>Levure identifié : Triflucan (fluconazole) per os(50–100mg/j ) ou Sporamox (itraconazole) per os(200–400mg/j)</p>
En cas d'endophtalmie ou d'évolution défavorable	<p>Discuter au cas par cas :</p> <p>Cancidas (caspofungine) par voie intraveineuse, Injection intracaméculaire (50g/0,1 ml) ou intravitréenne(100g/0,1 ml) de voriconazole, Injection intra caméculaire (5à10g/0,1 ml) ou intravitréenne (5g/0,1 ml) d'amphotéricine B, Injection sous-conjonctivale de fluconazole(1 mg/0,5ml) ou de miconazole(10mg/0,5ml)</p>

A l'exception de la natamycine 5% , les collyres sont préparés par les pharmacies hospitalières à partir de solutions ou de poudres d'antimycotique destinées à l'usage systémique.

Très peu d'essais cliniques de qualité ont été publiés.

L'hospitalisation est nécessaire dans les cas rapidement évolutifs et comportant une atteinte stromale ou en cas de non-compliance au traitement. Le traitement est administré initialement à raison d'une goutte par heure pendant sept jours puis une goutte toutes les heures pendant trois semaines.

La posologie et le choix des antifongiques deux sont ensuite adaptés en fonction de l'identification du champignon pathogène ,de l'antifongigramme et de l'évolution clinique de l'infection .La toxicité locale des antifongiques est fréquente.

La tolérance des traitements systémiques est au mieux surveillée par un médecin infectiologue (bilan hépatocellulaire).

Tous nos patient sont bénéficié d'un bilan hépatique pré thérapeutique, et régulièrement, Surveillé au cours du traitement la durée minimale de traitement recommandée est comprise entre six semaines (atteinte épithéliale) à plusieurs mois (atteinte stromale).

Selon Bourcier et al. en cas de kératomyose, le protocole thérapeutique est le suivant [68] :

Si kératomyose superficielle débutante, le traitement fait appel à un antifongique par voie locale ; l'amphotéricine B (si levures ou champignons filamenteux) ou le voriconazole (si champignons filamenteux);

Si atteinte stromale profonde, il faut associer un antifongique par voie locale à un antifongique par voie générale. Ce dernier repose sur le fluconazole s'il s'agit de

levure ou sur le voriconazole s'il s'agit de *Candida krusei* ou de champignons filamenteux.

Selon L'étude MUTT I (Mycotic Ulcer Treatment Trial) réalisé en 2013 a démontré une efficacité supérieure du collyre natamycine 5 % par rapport au collyre voriconazole 1 % dans la prise en charge des kératites fongiques, notamment à *Fusarium* (moindre risque de perforation, moindre recours à une greffe de cornée et meilleure acuité visuelle à trois mois) [69] [74] .

L'étude MUTT I a été par la suite complétée par l'étude MUTT II en 2016 comparant l'efficacité de la Natamycine seule ou en association avec le Voriconazole orale 400mg 2 fois par jour, et résultant en une meilleure récupération fonctionnelle chez les malades traités par l'association Natamycine topique et Voriconazole orale.

Une étude récente a montré que natamycine et voriconazole avaient une forte action synergique sur les *Fusarium*[75]. Des injections intrastromales (50ug/0,1ml)ou intra camérulaires (100ug/0,1ml)de voriconazole ont été proposées en cas de kératites fongiques résistantes[76][77].

L'efficacité des injections intra stromales de voriconazole ressemble meilleure pour les infections à levures que pour celles à champignons filamenteux[78].

Les injections intra cornéennes de voriconazole, ou intra camérulaires n'ont pas été utilisées en l'absence de données microbiologiques, l'utilisation abusive des collyres corticoïdes sont formellement contre indiqués dans les kératites fongiques du moins au stade précoce

Plusieurs protocoles ont été utilisés chez nos patients basés essentiellement sur le voriconazole puis fluconazole ou fluconazole seul.



La natamycine n'est pas disponible au Maroc et l'Amphotéricine B a été retirée du marché.

- Le traitement chirurgical consiste à :
  - Une kératectomie ou à une détersion de l'ulcère cornéen,
  - Une greffe de membrane amniotique peut s'avérer utile en favorisant le processus de cicatrisation cornéenne [80]. Un effet antalgique et anti-inflammatoire de la membrane amniotique a également été démontré.
  - Une photo-kératectomie thérapeutique au laser Excimer a été proposée pour les infections localisées au stroma antérieur [81].
  - Une greffe de cornée thérapeutique à « chaud » est nécessaire lorsque l'intégrité du globe est menacée: infection sévère et évolutive malgré le traitement médical, perforation cornéenne avérée ou imminente. Les techniques de kératoplastie lamellaire antérieure ou profonde ou de kératoplastie transfixiante peuvent être employées. Cependant, le pronostic des kératoplasties effectuées sur un œil infecté est mauvais (risque de récurrence infectieuse, risque de rejet accru), et l'on tentera, dans la mesure du possible, d'attendre au moins 12 mois après la résolution de l'épisode infectieux, avant d'effectuer une kératoplastie à titre optique.
- Des gestes associés:
  - Phakoexérèse
  - Chirurgie du glaucome;
  - Vitrectomie postérieure;
  - Des greffes multiples sont parfois nécessaires [82].

L'ablation d'un capot infecté nécrosé de LASIK est parfois nécessaire.

- En cas de perforation de petit diamètre, de la colle cyanoacrylate greffe

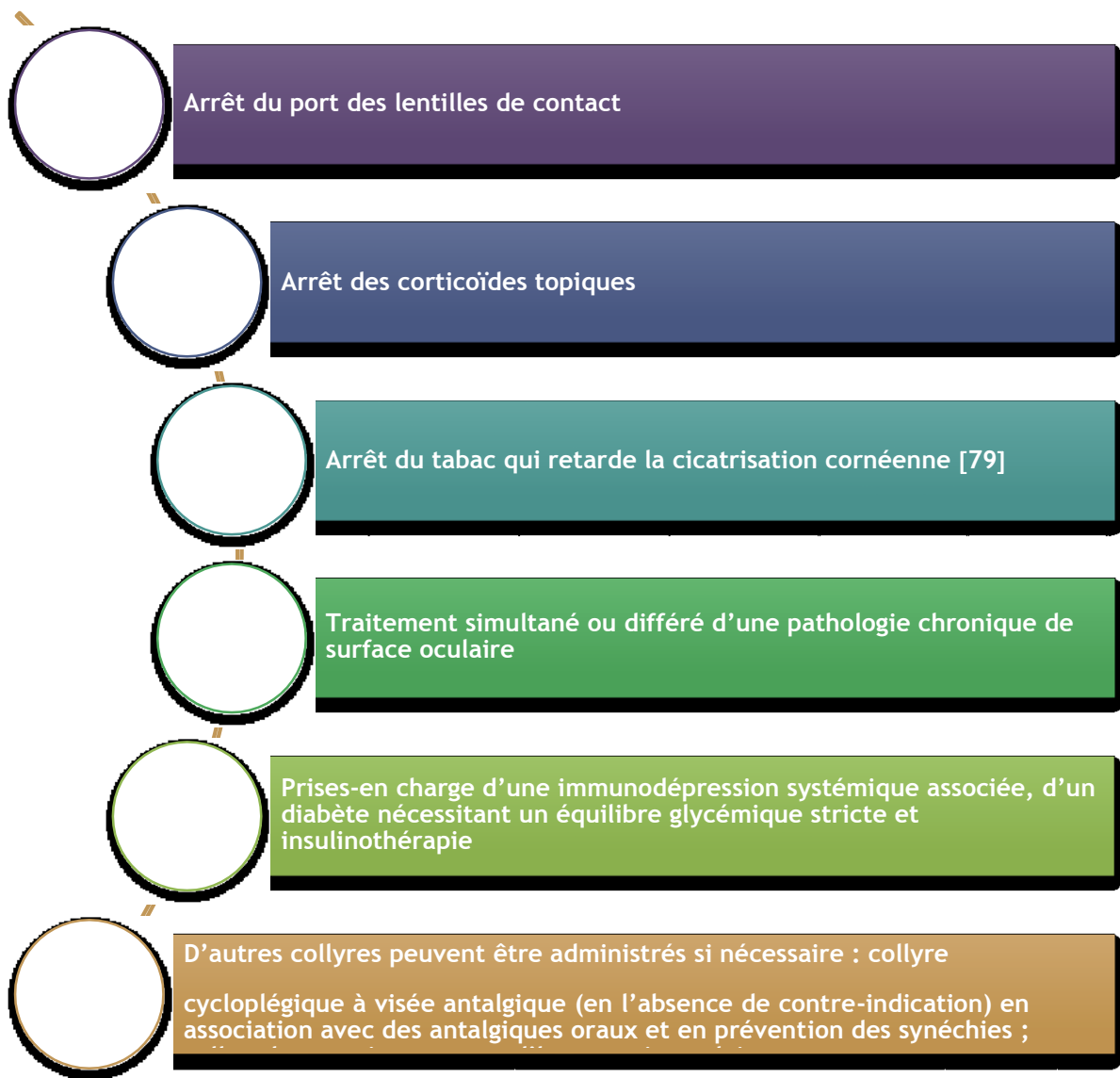
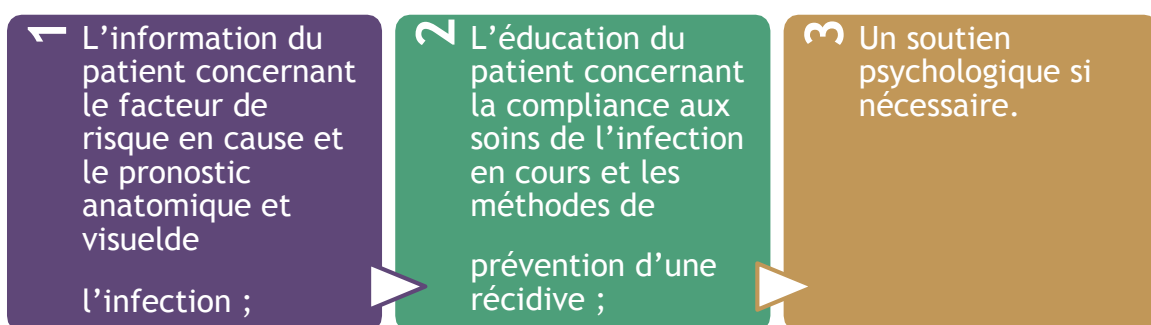
- bouchon sont à envisager;
- Recouvrement conjonctival;
  - Injection rétrobulbaire de xylocaïne/chlorpromazine;
  - Eviscération ou énucléation sont indiquées dans les cas les plus sévères.
- ✓ Bien que le Cross-Linking ait montré son efficacité dans le traitement des kératites bactériennes ,sa place dans le traitement des kératites fongiques reste très discutée et a été indiqué dans quelques cas de fontes stromales septiques résistant au traitement anti- infectieux. Cette procédures et encore en cours [83]. d'évaluation pour les kératites fongiques [82]. [83].

Dans notre contexte marocain , la non disponibilité de la Natamycine et de l'Amphotéricine B, nous avons opté pour l'utilisation du Voriconazole par voie topique ou intraveineuse. La durée recommandée du traitement varie de 6 semaines en cas d'atteinte épithéliale à plusieurs mois en cas d'atteinte stromale.

Sur cela s'ajoute la difficulté de soigner des patients multi traités et adressés à un stade très avancé au centre hospitalo-universitaire.

Des lavages oculaires pluriquotidiens au sérum physiologique permettent d'éliminer les sécrétions et les médiateurs inflammatoires présents à la surface oculaire débridement régulier de l'infiltrat, quotidien au début puis deux fois par semaine, permet de diminuer la charge infectieuse, éliminer le matériel nécrotique et augmenter l'efficacité des antifongiques.

Le lavage quotidien du visage au savon, ainsi que le lavage des mains avec une solution hydro alcoolique , sont nécessaires avant l'instillation des collyres.

**Les autres mesures à prendre sont :****Les mesures associées sont :**

## V. L'évolution et pronostic :

Le pronostic des kératites fongiques est plus réservé que celui des kératites bactériennes. L'évolution est favorable grâce au traitement médical dans 50–70% des cas [82].

Une greffe de cornée est nécessaire à chaud ou à froid dans 30 à 54% des cas [85]. [86]. [87].

Ces infections peuvent entraîner la perte du globe dans 10 à 25% des cas.

Toutefois ,ces chiffres varient hautement en fonction des centres, des pays, et sont à moduler selon les critères de gravité présents lors de la prise en charge de l'infection;

Les facteurs de mauvais pronostic incluent :

- Un retard diagnostique supérieur à deux semaines [55].
- L'âge élevé du patient
- La taille de l'infiltrat stromal
- La taille de l'ulcère épithélial [88]
- La pigmentation de l'ulcère
- La présence de lésions satellites
- Un hypopion
- Des flocons intra camérulaires
- Une sclérite
- L'importance de la baisse de vision lors de la prise en charge initiale
- Lanon-réponse à un traitement antifongique initial [89]
- Des CMI élevées [86]
- Une infection à *Aspergillus* [90]

- Une co- infection champignons/bactérie

7 Dans notre contexte, le retard de consultation ,l'inaccessibilité de l'amphotéricine B et à La natamycine rendent difficile la prise en charge.

# CONCLUSION

Les kératites fongiques ou kératomycozes sont des infections cornéennes auxquelles il faut penser en cas de traumatisme cornéen, pathologie chronique de surface oculaire, utilisation de corticoïdes ou port de lentilles de contact.

Les champignons filamenteux ou les levures peuvent être en cause.

L'existence d'un infiltrat stromal à surface bombée et/ou à bords flous irréguliers, l'extension de l'infection en profondeur dans le stroma alors que l'épithélium cicatrise, la présence de foyers infectieux satellites, l'absence d'amélioration des lésions sous traitement antibiotique et leur aggravation sous corticoïdes doivent faire évoquer la possibilité d'une kératite fongique.

Dès lors, un grattage cornéen pour examen microbiologique s'impose avant de débiter au plus vite un traitement médical antifongique. Le recours à différentes techniques de chirurgie cornéenne est nécessaire dans un nombre non négligeable de cas.

Les kératites fongiques sont sévères et redoutables car potentiellement cécitantes. Dans notre contexte d'autres facteurs aggravants s'ajoutent et augmentent le risque de survenue de complications : l'automédication, l'usage excessif de corticoïdes par automédication ou par prescription, le retard de consultation.

Le diagnostic et les principes thérapeutiques d'un œil rouge douloureux dans un contexte infectieux doivent être connus par les médecins généralistes et les professionnels de la santé.

Ces derniers doivent être sensibilisés sur l'urgence thérapeutique de ces kératites, qui peuvent aboutir à des dégâts majeurs si leurs prises en charge est retardée ou inadaptée. Le pronostic des kératites fongiques est plus réservé que celui des kératites bactériennes et dépendra de la précocité du diagnostic et de la rapidité du traitement.

# RESUMES



## Résumé

**Titre:** Les kératites fongiques: Problèmes diagnostiques thérapeutiques et profils évolutifs à propos de 21 cas au Service d'Ophtalmologie « A » CHU Ibn SINA Rabat

**Auteur :** Laatfa Imane

**Mots-clés:** Cornée , Kératite ,Fongique , Abcès ,Micro abcès satellites, Grattage, Filaments mycéliens, Levures ,Antifongique

**Introduction :** Les kératites fongiques ou kératomycozes sont des infections cornéennes dues à des champignons filamenteux ou levures. C'est une cause rare mais grave, d'infection cornéenne .Leur fréquence est en augmentation , en rapport avec l 'usage intensif des Corticoïdes ,et des lentilles de contact et leur prise en charge est un véritable challenge.

**Objectifs :** Le but de ce travail est de discuter à travers une étude rétrospective les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de la kératite fongique ainsi que son évolution

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 21 patients, colligés au service d'ophtalmologie « A » CHU Rabat entre janvier 2017 et Décembre 2018.

**Résultat :** L'âge moyen des patients était de 48 ans. Les personnes atteintes étaient majoritairement des hommes (14H/7F). (14hommes,7 femmes ,âge moyen 48ans),Les facteurs de risque retrouvés sont :diabète ,traumatismes oculaires ,corticothérapie, et une importante fréquence de la pathologie de surface chez 23,8% patients .L'examen clinique a retrouvé une acuité visuelle très diminuée variant entre la perception lumineuse et 2/10.Sur le plan bio microscopique, présence chez tous nos patients, d'infiltrat stromal suppuratif ou abcès à surface bombée et/ou à bords

flous irréguliers, et de foyers infectieux satellites micro abcès, chez 71,4%des cas.

L'examen microbiologique, après grattage cornéen, s'est révélé positifs dans 54% des cas (levures36% ,filaments 18%),et46%négatifs. La culture est positive dans deux cas.

**Discussion** : Tous nos patients ont été traités par le Voriconazole puis Fluconazole ou Fluconazole seul. Ils n'ont pu bénéficier de la Natamycine en suspension à 5% ,traitement de choix, puisqu'elle n'est commercialisée qu'aux USA, et en France sous condition. Le traitement a permis une cicatrisation cornéenne avec taie cornéenne cicatricielle dans 80% des cas ,et l'acuité visuelle variait entre 1/20 et 8/10 (moyenneà1,4/10). Le pronostic des kératites fongiques est le plus souvent réservé.

**Conclusion** : Dans notre contexte d'autres facteurs s'ajoutent rendant l'évolution plus lente et augmentant le risque de survenue de complications. On cite principalement l'automédication, L'usage excessif de corticoïde, le retard de consultation et la non disponibilité de l'Amphotéricine B dans notre pays.

## Abstract

**Title:** THE FUNGAL KERATITES: Therapeutic diagnostic problems and evolutionary profiles about 21 cases at the Ophthalmology Department A UHC Ibn SINA Rabat

**Author:** Laatfa Imane

**Keywords:** Cornea, Keratitis, Fungal, Abscess, Micro abscess satellites, Scratching, Mycelial filaments, Yeasts, Antifungal

**Introduction :** Fungal keratitis or keratomycosis are corneal infections caused by filamentous fungi or yeasts. It is a rare but serious cause of corneal infection. Its frequency is increasing, in connection with the intensive use of corticosteroids, and contact lenses and their management is a real challenge.

**Objectives:** The aim of this work is to discuss, through a retrospective study, the epidemiological, clinical, paraclinical and therapeutic aspects of fungal keratitis as well as its evolution.

**Materials and methods:** This is a retrospective study of 21 patients, collected at the ophthalmology department "A" CHU Rabat between January 2017 and December 2018.

**Result:** The average age of patients was 48 years old. The people affected were mostly men (14H / 7F). (14 men, 7 women, mean age 48years), The risk factors found are: diabetes, eye trauma, cortico mostly men (14H / 7F). (14 men, 7 women, mean age 48years), The risk factors found are: diabetes, eye trauma ,corticotherapy, and a significant frequency of surface pathology in 23.8% patients. The clinical examination found a very diminished visual acuity varying between light perception and 2 / 10. On the bio-microscopic level, presence in all our patients, suppured stromal infiltrate or abscess with curved surface and / or irregular fuzzy margins, and infectious micro

abscess satellite foci, in 71.4% of cases.

The microbiological examination, after corneal scraping, was positive in 54% of cases (yeasts 36%, filaments 18%), and 46% negative. The culture is positive in two cases. therapy, and a significant frequency of surface pathology in 23.8% patients. The clinical examination found a very diminished visual acuity varying between light perception and 2 / 10. On the bio-microscopic level, presence in all our patients, suppurative stromal infiltrate or abscess with curved surface and / or irregular fuzzy margins, and infectious microabscess satellite foci, in 71.4% of cases.

The microbiological examination, after corneal scraping, was positive in 54% of cases (yeasts 36%, filaments 18%), and 46% negative. The culture is positive in two cases.

**Discussion:** All our patients were treated with Voriconazole and then Fluconazole or Fluconazole alone. They were not able to benefit from Natamycin in suspension at 5%, treatment of choice, since it is marketed only in the USA, and in France under condition. The treatment allowed a corneal scarring with corneal scar tissue in 80 % of cases, and visual acuity ranged from 1/20 to 8/10 (mean to 1.4 / 10). The prognosis of fungal keratitis is most often reserved.

**Conclusion:** In our context other factors are added making the evolution slower and increasing the risk of occurrence of complications. We mainly cite self-medication, excessive use of corticosteroid, delayed consultation and the unavailability of Amphotericin B in our country

## ملخص

**العنوان:** التهاب القرنية الفطري: المشكلات التشخيصية العلاجية والأنماط المتطورة لـ 21 حالة في

قسم طب العيون بالمستشفى ابن سينا الرباط.

**المؤلف:** العطف إيمان

**الكلمات الأساسية:** القرنية ، التهاب القرنية ، الفطرية ، الخراج ، الأقمار الصناعية خراج الجزئي،

الخدش ، خيوط ، الخمائر ، مضاد للفطريات

**مقدمة:** التهاب القرنية الفطري أو القرنية هي التهابات القرنية التي تسببها الفطريات الخيطية أو

الخمائر. إنه سبب نادر ولكنه خطير للإصابة بالقرنية ، حيث يزداد تواترها ، فيما يتعلق باستخدام المكثف للستيروئيدات القشرية والعدسات اللاصقة وإدارتها يمثل تحديًا حقيقيًا.

**الأهداف:** الهدف من هذا العمل هو مناقشة ، من خلال دراسة بأثر رجعي ، الجوانب الوبائية

والسريرية واللاسلكية والعلاجية لالتهاب القرنية الفطري وكذلك تطوره.

**المواد والطرق:** هذه دراسة بأثر رجعي من 21 مريضاً، التي تم جمعها في قسم طب العيون "

المستشفى ابن سينا الرباط بين يناير 2017 وديسمبر 2018.

**النتيجة:** كان متوسط عمر المرضى 48 عاماً. وكان معظم المتضررين من الرجال ( 14 رجلاً ،

7 نساء ، متوسط العمر 48 عاماً) ، عوامل الخطر الموجودة هي: مرض السكري، صدمة العين، والعلاج

القشري ، وتواتر كبير في أمراض السطح عند 23.8% مريضاً ، وقد وجد الفحص السريري أن حدة البصر شديدة التباين تتراوح بين إدراك الضوء و 2 / 10. على المستوى المجهرى الحيوي ، التواجد في كل منا المرضى ، تسلل سدى القيحي أو الخراج بهوامش سطحية و / أو غير منتظمة ضبابية ، وبؤر سواتلميكروبيسكال معدية ، في 71.4 ٪ من الحالات.

كان الفحص الميكروبيولوجي ، بعد تجريف القرنية ، إيجابياً في 54 ٪ من الحالات (الخمائر 36٪،

خيوط 18 ٪) ، و 46 ٪ سلبية. الثقافة إيجابية في حالتين.

**مناقشة:** تم علاج جميع مرضانا مع فوركونازول ثم فلوكونازول أو فلوكونازول وحدها. لم يتمكنوا

من الاستفادة من ناتاميسين في التعليق بنسبة 5 ٪ ، وهو العلاج المفضل ، لأنه يتم تسويقه فقط في الولايات

المتحدة الأمريكية ، وفي فرنسا بشرط ، وقد سمح العلاج بتندب القرنية بأنسجة ندبة القرنية في 80 ٪ من

الحالات ، والحدة البصرية

تراوحت بين 20/1 و 10/8 (المتوسط في 1.4 / 10). غالباً ما يتم حجز تشخيص التهاب القرنية

الفطري.

**الخلاصة:** في سياقنا ، تضاف عوامل أخرى تجعل التطور أبطأ ويزيد من خطر حدوث مضاعفات. نستشهد بشكل رئيسي بالعلاج الذاتي والإفراط في استخدام الكورتيكوستيرويد والتأخير في الاستشارة وعدم توفر الأمفوتريسين ب في بلدنا.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, Goemaere I, Rault J. Anatomie de la cornée. *Ophtalmologie*, 2011; 8(3): 1–16.w
- [2]. Berthélémy S. Anatomie de l'œil et de ses annexes. *Actualités Pharmaceutiques*, 2009; 48(482) : 10–1
- [3]. Sellami D. Anatomie et Physiologie de l'oeil. [En ligne]. [http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/ophtalmologie/D3\\_op\\_h\\_004/co/Contenu2-1.html](http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/ophtalmologie/D3_op_h_004/co/Contenu2-1.html).
- [4]. Stein HA, Stein RM, Freeman MI. *Anatomy of the eye. The Ophthalmic Assistant*. 9th Edition. Elsevier Saunders. 2013.
- [5]. Hogan MJ, Alvarado JA, Weddell JE. *Histology of the human eye:an atlas and textbook*, Philadelphia : Saunders, 1971.
- [6]. BORDERIE V, TOUZEAU O, BOURCIER T, LAROCHE L. Physiologie de la cornée. *Encycl Med Chir* 2005 ; 21 : 246– 343.
- [7]. EDELHAUSER H.F., VAN HORN D.L., RECORDS R.E . Cornea and sclera. *Biomedical Fondations of Ophthalmology* ; 24 : 1– 26.
- [8]. ARMITAGE W.J , *Anatomy and physiology of the cornea*, Oxford textbook of Oxford: 1999, 371– 380.
- [9]. FISCHBARG J, MAURICE D.M. An update on corneal hydration control. *Exp Eye Res*: 2004; 78: 537– 541
- [10]. STREILEN J. W , Ocular immune privilege and the Faustian dilemma. The proctor lecture *Invest Ophthalmol* 1996 ; 37 : 1940– 1950.
- [11]. BOURCIER T, BERBAR T, PAQUET S., RONDEAU N, THOMAS F, BORDERIE V. Characterization and functionality of CXCR4 chemokine receptor and SDF- 1 in human corneal fibroblasts 2003 ; 9 : 96– 102.
- [12]. T. NISHIDA , *Krachmer JH, Cornea*, Mosby, 1997



- [13]. Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect* 2013; 19:210–20.
- [14]. Ocular Pathology Atlas. American Academy of Ophthalmology Web site. Published 2016. Accessed January 4, 2017
- [15]. Liotet S, Krzywkowski JC, Warnet VN, Jacq C. Conjunctival fungal flora of healthy people. *J Fr Ophtalmol* 1980; 3:557–60 (author's transl).
- [16]. Ando N, Takatori K. Fungal flora of the conjunctival sac. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:67–74 .
- [17]. MALECAZE F, ARNE J- L, CHOLLET P, MURAINÉ M, LESUEUR L, Cicatrisation cornéenne. *J Fr Ophtalmol*, 1994, 21 : 20
- [18]. BALDWIN H.C, MARSHALL J . Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: a review *Acta Ophthalmol Scand* 2002 ; 80 : 238–247 .
- [19]. Forster RK, Wirta MG, Solis M, Rebell G. Methenamine silver-stained corneal scrapings in keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1976; 82:261–5
- [20]. Nelson PD, Toussoun TA, Marasas WF. *Fusarium species: An illustrated manual for identification*, University Park: The Pennsylvania State University Press, 1983; 3– 48.
- [21]. Gower EW, Keay LJ, Oechsler RA, Iovieno A, Alfonso EC, Jones DB, et al. Trends in fungal keratitis in the United States, 2001 to 2007. *Ophthalmology* 2010;117:2263–7
- [22]. Ho JW, Fernandez MM, Rebong RA, Carlson AN, Kim T, Afshari NA. Microbiological profiles of fungal keratitis: a 10-year study at a tertiary referral center. *J Ophthalm Inflamm Infect* 2016 ; 6:5.

- [23]. Sacks E, Rutgers J, Jakobiec FA, et al. A comparison of conjunctival and nonocular dendritic cells utilizing new monoclonal antibodies. *Ophthalmology* 1986; 93 : 1089–97.
- [24]. Hingorani M, Metz D, Lightman SL. Characterization of the normal conjunctival leukocyte population. *Exp Eye Res* 1997; 64: 905-12.
- [25]. WILSON S.E., MOHAN R.R. HONG J.W., LEE J.S., CHOI R., MOHAN R.R . The wound healing response after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. *Arch Ophthalmol* 2001 ; 119 : 889– 896 .
- [26]. EDELHAUSER H.F., UBELS J.L . The cornea and the sclera *Adler's physiology of the eye* , Mosby 2003 ; 47– 114.
- [27]. Baudouin C, Trinh L, Creuzot–Garcher C. Anatomie fonctionnelle de la surface oculaire. In : Pisella PJ, Fauquert JL. Eds. *L'allergie oculaire. Bulletin des Sociétés d'ophtalmologie de France*. Marseille: Ed. Groupe Ciel ; 2007. p. 25–87.
- [28]. McClure R, Massari P. TLR–dependent human mucosal epithelial cell responses to microbial pathogens. *Front Immunol* 2014; 5: 386.
- [29]. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T–cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138–46.
- [30]. Campbell JD, Hayglass KT. T cell chemokine receptor expression in human Th1–and Th2–associated diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2000; 48: 451–6.
- [31]. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll–like receptors. *Ann Rev Immunol* 2003; 21: 335– 76.
- [32]. Hori J, Vega JL, Masli S. Review of ocular immune privilege in the year 2010: modifying the immune privilege of the eye. *Ocul Immunol Inflamm* 2010; 18: 325– 33.

- [33]. Niederkorn JY. Corneal transplantation and immune privilege. *Int Rev Immunol* 2013; 32: 57–67.
- [34]. Streilein JW. Ocular immune privilege: therapeutic opportunities from an experiment of nature. *Nature Rev* 2003; 3 : 879–89.
- [35]. Karthikeyan RS, Leal Jr SM, Prajna NV, Dharmalingam K, Geiser DM, Pearlman E, et al. Expression of innate and adaptive immune mediators in human corneal tissue infected with *Aspergillus* or *Fusarium*. *J Infect Dis* 2011; 204:942–50.
- [36]. Mukherjee PK, Chandra J, Yu C, Sun Y, Pearlman E, Ghannoum MA. Characterization of *Fusarium* keratitis outbreak isolates: contribution of biofilms to antimicrobial resistance and pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:4450–7.
- [37]. Sauer A, Abry F, Lhermitte B, Candolfi E, Speeg-Schatz C, Bourcier T. Purulent corneal melting secondary to multidrug-resistant *Fusarium oxysporum* aggravated by topical corticosteroid therapy. *J Fr Ophtalmol* 2008; 31, 534 e1–5.
- [38]. Gaujoux T, Borsali E, Goldschmidt P, Chaumeil C, Baudouin C, Nordmann JP, et al. Fungal keratitis in France. *Acta Ophthalmol* 2011; 89:e215–6 [PubMed PMID: 20529076].
- [39]. Yildiz EH, Abdalla YF, Elsahn AF, Rapuano CJ, Hammersmith KM, Laibson PR, et al. Update on fungal keratitis from 1999 to 2008. *Cornea* 2010; 29:1406–11.
- [40]. Ong HS, Fung SS, Macleod D, Dart JK, Tuft SJ, Burton MJ. Altered patterns of fungal keratitis at a London ophthalmic referral hospital: an eight-year retrospective observational study. *Am J Ophthalmol* 2016; 168:227–36

- [41]. 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. *J Fr Ophtalmol* 2002 ; 25 : 890-6.
- [42]. Tanure MA, Cohen EJ, Sudesh S, Rapuano CJ, Laibson PR. Spectrum of fungal keratitis at Wills Eye hospital, Philadelphia, Pennsylvania. *Cornea* 2000; 19: 307- 12.
- [43]. Chander J, Singla N, Agnihotri N, Arya SK, Deep A. Keratomycosis in and around Chandigarh: a five-year study from a north indian tertiary care hospital. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51: 304-6.
- [44]. Kumari N, Xess A, Shahi SK. A study of keratomycosis : our experience. *Indian J Pathol Microbiol* 2002; 45: 299-302.
- [45]. Gopinathan U et al .*Indian J Ophthalmol* 2009
- [46]. Xie L, Liu Z, Shi W, Li S. Spectrum of fungal keratitis in north China. *Ophtal* 2006; 113: 1943-8.
- [47]. Bharathi MJ, Ramakrishnan R, Vasu S, Meenakshi R, Palaniappan R. Epidemiological characteristics and laboratory diagnosis of fungal keratitis. A three-year study. *Indian J Ophtalmol* 2003; 51: 315-21.
- [48]. Chaumeil C, Bourcier T, Rostane H, Goldschmidt P, Nourry H, Dromer F, et al. Diagnostic et traitement des endophtalmies fongiques et des kératomycoses. *J Mycol Med* 2007 ; 17 : 89-108.
- [49]. Sun RL, Jones DB, Wilhelmus KR. Clinical characteristics and outcome of *Candida* keratitis. *Am J Ophtalmol* 2007; 143: 1043-5.
- [50]. Thew MR, Todd B. Fungal keratitis in far north Queensland, Australia. *Clin Exp Ophtalmol* 2008 ; 36 : 721-4.

- [51]. Ishibashi Y, Kaufmann HE. Corneal biopsy in the diagnosis of keratomycosis. *Am J Ophthalmol* 1986 ; 101 : 288–93.
- [52]. Colin J, Mehoul-Loko A, Le Flohic AM. Kératites amibiennes et kératites fongiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*. Paris : Elsevier, 1995 : 21–200– D–25.
- [53]. Bourcier T. Kératites bactériennes. *Infections oculaires. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France 2010*, Edition L, 126–135.
- [54]. Bourcier T. Kératites amibiennes. *Infections oculaires. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France 2010*, Edition L, 136–140.
- [55]. Gaujoux T, Bourcier T. Kératites fongiques. *Infections oculaires. Rapport annuel des sociétés d'ophtalmologie de France 2010*, Edition L, 141–148.
- [56]. Leck A, Burton M. Distinguishing fungal and bacterial keratitis on clinical signs. *Community Eye Health* 2015; 28:6–7.
- [57]. Sauer A, Letscher-Bru V, Candolfi E, Bourcier T. Kératites fongiques EMC.
- [58]. Pakzad-Vaezi K, Levasseur SD, Schendel S, Mark S, Mathias R, Roscoe D, et al. The corneal ulcer one-touch study: a simplified micro-biological specimen collection method. *Am J Ophthalmol* 2015 ; 159, 37–43 e1.
- [59]. Colin J, Mehoul-Loko A, Le Flohic AM. Kératites amibiennes et kératites fongiques. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Ophtalmologie*. Paris : Elsevier, 1995 : 21–200– D–25.
- [60]. Lalitha P, Sun CQ, Prajna NV, Karpagam R, Geetha M, O'Brien KS, et al. In vitro susceptibility of filamentous fungal isolates from a corneal ulcer clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2014 ; 157:318–26.

- [61]. Goldschmidt P, Degorge S, Che Sarria P, Benallaoua D, Semoun O, Borderie V, et al. New strategy for rapid diagnosis and characterization of fungal infections: the example of corneal scrapings. *Plos One* 2012 ; 7:e37660.
- [62]. He D, Hao J, Gao S, Wan X, Wang W, Shan Q, et al. Etiological analysis of fungal keratitis and rapid identification of predominant fungal pathogens. *Mycopathologia* 2016; 181:75–82.
- [63]. Jacqueline K. Ng et al *curr Fungal Infect Rep* 2013
- [64]. Grise-Dulac A, Brasnu E, Goldchmidt P, Dupas B, Labbe A, Borderie V, Borsali E, Chaumeil C, Baudouin C. Apport de la microscopie confocale in vivo au diagnostic des kératites amibiennes. *Journal Français d'Ophtalmologie* juin 2010, Volume 33, n° 6 .pages 383–390
- [65]. Labbe A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M, et al. Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf* 2009 ; 7:41–52.
- [66]. Chidambaram JD, Prajna NV, Larke N, Macleod D, Srikanthi P, Lanje-war S, et al. In vivo confocal microscopy appearance of *Fusarium* and *Aspergillus* species in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2017.
- [67]. Chaumeil C, Bourcier T, Rostane H, Goldschmidt P, Nourry H, Dromer F, et al. Diagnostic et traitement des endophtalmies fongiques et des kératomycooses. *J Mycol Med* 2007 ; 17 : 89–108.
- [68]. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les collyres antifongiques et antiambiens. *J Fr Ophtalmol* 2007 ; 30 : 431–5.

- [69]. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Rajaraman R, Prajna L, Srinivasan M, et al. The mycotic ulcer treatment trial: a randomized trial comparing natamycin vs voriconazole. *JAMA Ophthalmol* 2013 ; 131:422-9.
- [70]. Spierer O, Dugar J, Miller D, O'Brien TP. Comparative antifungal susceptibility analysis of *Candida albicans* versus non-*albicans Candida* corneal isolates. *Cornea* 2015 ; 34:576-9.
- [71]. Troke P, Obenga G, Gaujoux T, Goldschmidt P, Bienvenu AL, Cornet M, et al. The efficacy of voriconazole in 24 ocular *Fusarium* infections. *Infection* 2013; 41:15- 20.
- [72]. Matsumoto Y, Murat D, Kojima T, Shimazaki J, Tsubota K. The comparison of solitary topical micafungin or fluconazole application in the treatment of *Candida* fungal keratitis. *Br J Ophthalmol* 2011; 95:1406-9.
- [73]. FlorCruz NV, Evans JR. Medical interventions for fungal keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ;(3):CD004241.
- [74]. Rose-Nussbaumer J, Prajna NV, Krishnan KT, Mascarenhas J, Rajaraman R, Srinivasan M, et al. Vision-related quality-of-life outcomes in the mycotic ulcer treatment trial: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133:642-6
- [75]. Al-Hatmi AM, Meletiadis J, Curfs-Breuker I, Bonifaz A, Meis JF, De Hoog GS. In vitro combinations of natamycin with voriconazole, itraconazole and micafungin against clinical *Fusarium* strains causing keratitis. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71:953- 5

- [76]. Sharma N, Chacko J, Velpandian T, Titiyal JS, Sinha R, Satpathy G, et al. Comparative evaluation of topical versus intrastromal voriconazole as an adjunct to natamycin in recalcitrant fungal keratitis. *Ophthalmology* 2013; 120:677–81.
- [77]. Kalaiselvi G, Narayana S, Krishnan T, Sengupta S. Intrastromal voriconazole for deep recalcitrant fungal keratitis: a case series. *Br J Ophthalmol* 2015; 99:195–8.
- [78]. Niki M, Eguchi H, Hayashi Y, Miyamoto T, Hotta F, Mitamura Y. Ineffectiveness of intrastromal voriconazole for filamentous fungal keratitis. *Clin Ophthalmol* 2014; 8:1075–9.
- [79]. Jetton JA, Ding K, Kim Y, Stone DU. Effects of tobacco smoking on human corneal wound healing. *Cornea* 2014; 33:453–6
- [80]. Zeng B, Wang P, Xu LJ, Li XY, Zhang H, Li GG. Amniotic membrane covering promotes healing of cornea epithelium and improves visual acuity after debridement for fungal keratitis. *Int J Ophthalmol* 2014; 7:785–9.
- [81]. Li LM, Zhao LQ, Qu LH, Li P. Excimer laser phototherapeutic keratectomy for the treatment of clinically presumed fungal keratitis. *J Ophthalmol* 2014; 2014:963287.
- [82]. Rogers GM, Goins KM, Sutphin JE, Kitzmann AS, Wagoner MD. Outcomes of treatment of fungal keratitis at the University of Iowa Hospitals and Clinics: a 10– year retrospective analysis. *Cornea* 2013; 32:1131–6.
- [83]. Papaioannou L, Miligkos M, Papathanassiou M. Corneal collagen cross– linking for infectious keratitis: a systematic review and meta– analysis. *Cornea* 2016; 35:62– 71.



- [84]. Uddaraju M, Mascarenhas J, Das MR, Radhakrishnan N, Keenan JD, Prajna L, et al. Corneal cross-linking as an adjuvant therapy in the management of recalcitrant deep stromal fungal keratitis: a randomized trial. *Am J Ophthalmol* 2015; 160, 131–4 e5.
- [85]. Nielsen SE, Nielsen E, Julian HO, Lindegaard J, Hojgaard K, Ivarsen A, et al. Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:54–8.
- [86]. Oechsler RA, Yamanaka TM, Bispo PJ, Sartori J, Yu MC, Melo AS, et al. *Fusarium* keratitis in Brazil: genotyping, in vitro susceptibilities, and clinical outcomes. *Clin Ophthalmol* 2013; 7:1693–701.
- [87]. Ramakrishnan T, Constantinou M, Jhanji V, Vajpayee RB. Factors affecting treatment outcomes with voriconazole in cases with fungal keratitis. *Cornea* 2013;
- [88]. Prajna NV, Krishnan T, Mascarenhas J, Srinivasan M, Oldenburg CE, Toutain-Kidd CM, et al. Predictors of outcome in fungal keratitis. *Eye* 2012; 26:1226–31.
- [89]. Sun CQ, Prajna NV, Krishnan T, Rajaraman R, Srinivasan M, Raghavan A, et al. Effect of pretreatment with antifungal agents on clinical outcomes in fungal keratitis. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: 763–7.
- [90]. Wang L, Wang L, Han L, Yin W. Study of pathogens of fungal keratitis and the sensitivity of pathogenic fungi to therapeutic agents with the disk diffusion method. *Curr Eye Res* 2015; 40:1095–101.