UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2016 *THESE N°: 08*

LES KERATITES A HERPES SIMPLEX VIRUS TYPE-1

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Nisrine LAARIBI

Née le 16 Juin 1988 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Kératites – Herpès – Antiviraux – Récurrence – Latence.

JURY

Mr. A. OUBAAZ Professeur d'Ophtalmologie	**PRESIDENT**
Mme. S. EL HAMZAOUI Professeur de Microbiologie	**RAPPORTEUR**
Mr. K. REDA Professeur d'Ophtalmologie	**CO-RAPPORTEUR**
Mme. S. TELLAL Professeur de Biochimie	**JUGES**
Mr. Y. SEKHSOKH Professeur de Microbiologie	
Mr. A. GAOUZI Professeur de Pédiatrie	
Mr. M. ZOUHDI Professeur de Microbiologie	


بسم الله الرحمن الرحيم
سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت العليم الحكيم
صدق الله العظيم

UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CH KILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed AHALLAT

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA

Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK

Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – ***Clinique Royale***
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne –***Doyen de la FMPR***
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*	Cardiologie
Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
Pr. KHARBACH Aîcha	Gynécologie -Obstétrique
Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaîtounia	Anatomie-Pathologique
Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation –***Doyen de la FMPO***
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie – ***Dir. du Centre National PV***
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale- ***Directeur CHIS***
Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie ***Inspecteur du SS***
Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima	Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation – ***Dir. HMIM***
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie - ***Directeur ERSM***
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
Pr. KADDOURI Noureddine	Chirurgie Pédiatrique
Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
Pr. BENOMAR ALI	Neurologie – ***Doyen Abulcassis***
Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
Pr. LAZRAK Khalid *	Traumatologie Orthopédie
Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd	Pédiatrie
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. ROUIMI Abdelhadi*	Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*	ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale

Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie
Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
Pr. BENZZOUBEIR Nadia	Gastro-Entérologie
Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*	Psychiatrie
Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
Pr. IKEN Ali	Urologie
Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
Pr. KRIOUILE Yamina	Pédiatrie
Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie

Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. RGUIBI IDRISSI Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*	Ophtalmologie
Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*	Microbiologie
Pr. HAJJI Leila	Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed	Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*	Microbiologie
Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
Pr. KILI Amina	Pédiatrie
Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
Pr. ACHOUR Abdessamad*	Chirurgie générale
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi*	Traumatologie orthopédie
Pr. AMMAR Haddou*	ORL
Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed*	Anesthésie réanimation

Pr. BALOUCH Lhousaine*	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid*	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
Pr. CHARKAOUI Naoual*	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. ARKHA Yassir	Neuro-chirurgie
Pr. AZENDOUR Hicham*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. BOUHSAIN Sanae*	Biochimie-chimie
Pr. BOUI Mohammed*	Dermatologie
Pr. BOUNAIM Ahmed*	Chirurgie Générale
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*	Traumatologie orthopédique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. CHTATA Hassan Toufik*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. DOGHMI Kamal*	Hématologie clinique
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. EL OUENNASS Mostapha*	Microbiologie
Pr. ENNIBI Khalid*	Médecine interne
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal*	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie
Pr. CHEMSI Mohamed*	Médecine aéronautique
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. LEZREK Mounir	Ophtalmologie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil*	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAIZI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. BENCHEBBA Driss*	Traumatologie Orthopédique
Pr. DRISSI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*	Médecine Interne
Pr. EL OUAZZANI Hanane*	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie pathologique
Pr. MEHSSANI Jamal*	Psychiatrie
Pr. RAISSOUNI Maha*	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie – Chimie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOUR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSEFFAJ Nadia	Immunologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie Orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-Chirurgie

Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

** Enseignants Militaires*

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHI Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSI Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

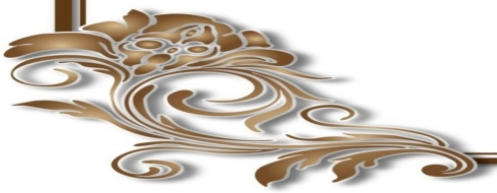
Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines

- 9 JAN 2015

Chef de Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALLOUKI

Université Mohamed V
RABAT

Dédicaces



A la mémoire de mes grands parents

Que Dieu les accueille en sa sainte miséricorde.

J'aurais tant aimé que vous soyez à mes côtés ce jour.

Vous êtes dans mon cœur.

A ma très chère mère

Zahra LABIDI

Oh la plus chère et tendre, nulle dédicace ne pourrait exprimer mon énorme gratitude et mon profond respect.

Vous m'avez appris à parler et écrire d'abord, à raisonner et respecter ensuite.

Vous m'avez appris que rien n'est impossible, que la vigueur est la clé de la réussite.

Vous avez toujours été là dans mes égarements pour me montrer le chemin.

Vous avez toujours réussi à connaître mes états d'âmes et à me prendre la main.

Il vous a fallu bien des talents pour être à mes côtés dans toutes les circonstances.

Il vous a fallu bien des labeurs pour me guider dans la voie du savoir, du défi et de la prospérité.

Vivante comme le jour, tendre comme la nuit, rien qu'en vous regardant je redeviens enfant.

Vigoureuse comme le feu, élégante comme l'eau,

rien qu'en pensant à vous je me sens enchantée.

Je vous dois ce que je suis, ce que je serai ;

Je vous dois mes réussites et mes allégresses ;

Je vous dois ma vie.

Je n'ai qu'un espoir, celui de vous honorer ;

J'espère que vous allez voir en ce travail, achèvement de longues années et début de longues autres, une fierté.

Je vous aime ma très chère maman.

A mon père, Abderrahim LAARIBI

Qui m'a toujours soutenu.

Qui m'a transmis sa soif de savoir et son amour pour la science.

Je vous témoigne toute ma reconnaissance pour votre amour et votre dévouement.

A Abdelhafid Houba, mon cher mari et l'amour de ma vie

Quand je t'ai connu, j'ai trouvé l'homme de ma vie, mon âme sœur et la lumière de mon chemin. Ma vie à tes cotés est remplie de belles surprises. Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour ton amour, Tes sacrifices, ton soutien, et ta gentillesse sans égal,. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Je te dédie toute la joie du monde, tous les fleurs dans les plus célèbres jardins dans notre planète, et l'amour que je vous porte au fond de mon cœur. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein et que ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle. Que Dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A notre fille Yasmine

Au fruit de notre amour, à mon trésor le plus précieux, je dédie cette thèse, avec tout l'amour instinctif d'une maman.

A ma très chère sœur Ilham , son époux Mustapha et leur fils Mohammed

En témoignage de ma grande affection.

Je vous remercie pour votre soutien et encouragements.

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur santé et beaucoup de succès.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A mon très cher frère Najib, sa femme Houda et leur fils Ahmed Yahya

Votre soutien, votre dévouement et votre amour ont été une grande source de motivation pour moi. Votre aide m'a toujours été précieuse.

Je vous souhaite tout le bonheur et la paix que vous mériter.

Je vous dédie ce modeste travail en guise de remerciement pour vos conseils et encouragements qui m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même.

A toute ma famille : oncles, tantes, cousins et cousines

En témoignage de mon affection la plus sincère.

A ma belle famille,

Qui m'a offert un second nid où règnent amour, affection et indulgence.

Qui m'a accueilli avec bras ouverts et m'a fourni un soutien inconditionnel

Trouvez ici l'expression de mon profond amour et mon respect démesuré !

A toutes mes amies,

A tous ceux que j'aime,

A toute ma promotion de Médecine 2006

A toute ma promotion d'Internat 2012

A tous mes Maîtres et Professeurs,

A toute l'équipe du service d'Ophtalmologie de l'HMIMV,

A tous mes patients,

A toute personne m'ayant consacré un moment pour m'aider,

me conseiller, m'encourager ou simplement me sourire,

A tous ceux que j'ai oublié de citer.

Je dédie cette thèse

Remerciements



A Notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur Abdelbarre OUBAAZ

Professeur d'Ophtalmologie

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat

Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Votre culture scientifique, votre compétence et vos qualités humaines ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veuillez accepter, cher Maître, l'assurance de notre estime et de notre profond respect.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.

Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre.

Mais au-delà de tous les mots de remerciements que nous vous adressons, nous voudrons louer en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.

Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.

A Notre Maître et Corapporteur de Thèse,

Monsieur Karim REDA.

Professeur d'Ophtalmologie

A l'Hopital Militaire d'Instruction Mohammed V-Rabat

Nous vous sommes profondément reconnaissante pour le temps que vous nous avez consacré pour la réalisation de ce travail.

Durant notre formation, nous avons le privilège de bénéficier de votre enseignement et d'apprécier votre vigueur scientifique et votre sens professionnel.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et notre profonde gratitude.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V – Rabat

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.

Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.

Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.

A notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Yassine SEKHSOUKH

Professeur de Microbiologie

A l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V-Rabat

Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous sommes très sensibles à votre gentillesse et à votre accueil très aimable.

Veuillez croire en nos sentiments les plus respectueux

A Notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur le professeur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

A l'Hôpital d'enfants – Rabat

Nous sommes infiniment sensibles à l'honneur que vous nous faites de siéger parmi notre jury de thèse.

Nous portons une grande considération tant pour votre extrême gentillesse que pour vos qualités professionnelles.

Veuillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre Maître et Juge de Thèse

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

A l'Hôpital Ibn Sina-Rabat

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de notre jury.

Nous vous présentons nos plus vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veuillez trouver ici l'expression de notre haute considération et de notre profonde estime.

Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique du globe oculaire.

Figure 2 : Eléments constitutifs du globe oculaire.

Figure 3 : Localisation de la cornée dans l'œil.

Figure 4 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : cornée entière (A, B).

Figure 5 : Photographie en microscopie électronique : glycocalyx et épithélium cornéen x200.

Figure 6 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : épithélium cornéen (A et B).

Figure 7 : Epithélium cornéen pavimenteux reposant par l'intermédiaire d'une membrane basale fine sur la couche de Bowman(*) (bleu de toluidine x 40) [20].

Figure 8 : Photographie en microscopie électronique : coupe de la cornée ; épithélium cornéen x 10 000.

Figure 9 : Photographie en microscopie électronique : cellules de l'épithélium cornéen. A. x 50 ; B. x 220 ; C. x 1300 ; D. x 2400.

Figure 10 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre l'épithélium cornéen et la couche de Bowman x10 000.

Figure 11 : Photographie en microscopie électronique : membrane de Bowman x10 000.

Figure 12 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : stroma cornéen.

Figure 13 : Les faisceaux de collagène se superposent à angle droit dans la partie centrale de la cornée.

Figure 14 : Photographie en microscopie électronique : stroma. A. x 2 000. B. x 4 000 avec un stromacyte visible (flèche).
Figure 15 : Le stroma cornéen est constitué de fibres de collagène groupées en faisceaux séparés par les kératocytes(*) (microscopie électronique x 30 000).
Figure 16 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre le stroma et la membrane de Descemet.
Figure 17 : Photographie en microscopie électronique : coupe passant par le stroma, la membrane de Descemet puis l'endothélium x 3 000.
Figure 18 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : endothélium.
Figure 19 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre l'endothélium et la Descemet (une cellule endothéliale [flèche]) (A, B).
Figure 20 : Examen d'une cornée humaine en microscopie confocale in vivo permettant la visualisation des nerfs cornéens.
Figure 21 : Image en microscopie à fluorescence de l'immunomarquage des fibres nerveuses cornéennes de souris (échelle = 50 μm).
Figure 22 : Le limbe des chirurgiens vu à la lampe à fente.
Figure 23 : Le limbe des anatomopathologistes (zone comprise entre les traits pleins) et celui des histologistes (ligne pointillée).
Figure 24 : Coupe histologique humaine de l'épithélium et d'une partie du stroma antérieur du limbe cornéoscléral.
Figure 25 : Représentation schématique des arcades vasculaires périphériques, des lymphatiques et des palissades de Vogt.
Figure 26 : Angiographie à la fluorescéine de la région limbique. Forte activité vasculaire en regard d'une épisclérite.

Figure 27: Réseau vasculaire de la région limbique : artériel (rouge) et veineux (bleu). La vascularisation est terminale au niveau du stroma limbique et il existe des connexions entre les réseaux superficiel et profond. Dans les plans plus profonds, des veines sclérales entrent en contact avec le canal de Sclemm.

Figure 28 : Photographie et cliché au vert d'indocyanine du segment antérieur d'un patient de 69 ans présentant une néovascularisation cornéenne secondaire à une kératite herpétique.

Figure 29 : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet ; c'est un cylindre en plastique contenant un filament de Nylon d'un diamètre de 0,12mm. La longueur du filament est réglée grâce à une molette et lisible sur une échelle graduée en millimètres.

Figure 30 : Structure du *virus herpès simplex 1*.

Figure 31 : Virus herpès simplex vu en microscopie électronique (flèche montrant le génome viral) [36].

Figure 32 : Organisation du génome d'*HSV-1.*

Figure 33 : Structure du *virus herpès simplex 1.*

Figure 34 : Structure icosaédrique de la capside.

Figure 35 : Relations phylogéniques entre herpèsvirus. Les herpèsvirus humains sont représentés en rouge.

Figure 36 : Cycle de réplication d'un virus herpès simplex.

Figure 37 : Cycle de réplication d'un *HSV* : Enveloppement et libération des particules virales.

Figure 38 : Gravité des récurrences chez les enfants comparées à celles des adultes.

Figure 39 : Risque de récidive des kératites herpétiques après le premier épisode.

Figure 40 : Distribution des formes cliniques des kératites herpétiques selon le type anatomique.
Figure 41 : Distribution des patients selon l'existence ou non d'une autre atteinte oculaire herpétique, en plus de la kératite.
Figure 42 : Distribution des lésions associées à la kératite (l'ensemble de ces patients correspond au total des 35%).
Figure 43 : Schéma de la cicatrisation cornéenne, épithéliale et stromale.
Figure 44 : Histoire naturelle de l'infection herpétique.
Figure 45 : Primo-infection herpétique *HSV-1*.
Figure 46 : Primo-infection herpétique oculaire chez l'enfant.
Figure 47 : Latence et déroulement des infections à *Herpès Simplex Virus type1*.
Figure 48: Herpès labial récurrent.
Figure 49 : Réactivation *d'herpès simplex virus type 1 (HSV-1)* latent qui migre le long de l'axone, de la division ophtalmique du nerf trijumeau vers la cornée.
Figure 50 : Eruption vésiculeuse majeure liée au *virus Herpès simplex-1*.
Figure 51 : *Herpès* récurrent péri-oculaire.
Figure 52 : Lésions vésiculeuses ulcérées du bord libre palpébral supérieur et inférieur gauche.
Figure 53 : Aspect de blépharo-conjonctivite liée au virus *Herpès simplex-1*.
Figure 54 : Aspect de blépharite herpétique avec visualisation de plusieurs vésicules polylobées.
Figure 55 : Conjonctivite tarsale supérieure gauche avec infiltrats blanchâtres.
Figure 56 : Conjonctivite herpétique concomitante d'une kératite stromale. Ulcère siégeant sur la conjonctive palpébrale (flèche).
Figure 57 : Ulcération géographique de l'épithélium conjonctivale mise en évidence après instillation de la fluorescéine.

Figure 58 : Kératite dendritique herpétique avec importante diffusion de ses bords.
Figure 59 : Grand ulcère dendritique coloré au rose Bengale.
Figure 60 : Ulcère géographique de la cornée visible après instillation de la fluorescéine.
Figure 61 : Descemétocèle sur kératite herpétique.
Figure 62 : Test de sensibilité cornéenne.
Figure 63 : kérato-uvéite herpétique.
Figure 64 : Kit de grattage cornéen.
Figure 65 : Ensemble des matériels nécessaires pour pratiquer une empreinte conjonctivale.
Figure 66 : Technique classique de prélèvement sur la conjonctive bulbaire supérieure.
Figure 67 : Isolement de l'herpès simplex virus en culture.
Figure 68 : Infection par *HSV* de cornées de culture. a : Contrôle négatif. b et c : Ballonisation typique des cellules au cours de l'infection par *HSV*.
Figure 69 : Titration virale par la méthode des plages : a. à f. Aspect des plages de cellules de culture en présence de dilutions croissantes du prélèvement. Le titre viral est calculé à partir de la première dilution qui permet de compter les « plages » élémentaires d'une cellule détruite par le virus.
Figure 70 : Aspect d'une particule virale *HSV* en miscoscopie électronique ;
Figure 71 : Répartition des patients ayant un résultat positif selon l'étude de De Groot et al.

Figure 72 : kératite herpétique disciforme très inflammatoire. A. Photographie clinique. B. Images en microscopie confocale in vivo, très nombreuses cellules inflammatoires de forme dendritique au sein de l'épithélium cornéen. C. Amas kystiques de cellules cornéennes (flèches). D. Présence de « cavernes » acellulaires arrondies dans le stroma antérieur sur le trajet des terminaisons nerveuses (flèches). E. Inflammation du stroma moyen.
Figure 73 : Très nombreuses cellules dendritiques dans un œil inflammatoire. Noter l'élargissement des cellules et de leurs dendrites.
Figure 74 : Kératite herpétique épithéliale dans sa forme dendritique.
Figure 75 : Kératite herpétique épithéliale dans sa forme géographique.
Figure 76 : Kératite herpétique épithéliale dans sa forme marginale.
Figure 77: Kératite herpétique stromale dans sa forme non nécrotique.
Figure 78 : Kératite stromale non nécrosante.
Figure 79 : Kératite herpétique stromale dans sa forme partiellement nécrotique. Noter la zone très blanche, dans la partie supérieure de l'opacité.
Figure 80 : Kératite stromale récidivante sous une forme nécrotique, chez un patient ayant déjà présenté un épisode similaire plusieurs mois auparavant.
Figure 81 : Kératite en archipel vue après instillation de fluorescéine. a. érosions épithéliales et infiltrats sous-épithéliaux. b. infiltrats à plus fort grossissement.
Figure 82 : Kératite herpétique endothéliale disciforme. Noter la présence d'un œdème en forme de disque (flèches) en regard des précipités rétrodescemétiques.
Figure 83 : Kératite endothéliale disciforme (flèche).

Figure 84 : Kératite endothéliale diffuse. Noter les plis descemétiques (flèches) et l'œdème cornéen sur l'ensemble de la cornée.
Figure 85 : Kératite herpétique endothéliale linéaire. Noter la ligne de Khodadoust (flèche) entre zone saine et zone pathologique.
Figure 86 : Kératite dendritiforme d'origine zostérienne. Elle donne un aspect similaire des kératites à Herpès Simplex virus, mais les dendrites (flèche) sont plus fines, moins ramifiées, moins surélevées et avec des extrémités plus larges, enfin la diffusion de la fluorescéine est moins nette.
Figure 87 : Kératite dendritique dans le cadre d'un zona. Noter la forme particulière des dendrites (flèches), avec peu de branches et pas de bulbe terminal.
Figure 88 : Eruption typique de zona ophtalmique avec blépharite (flèche) et épisclérite (étoile) diffuse dans l'œil ipsilatéral.
Figure 89 : Kératite de Thygeson. Lésions cornéennes prenant la fluorescéine (flèches), peu nombreuses, avec une conjonctive blanche.
Figure 90 : Aspect biomicroscopique de la dystrophie de Cogan vésiculaire (flèches).
Figure 91 : Aspect en tomographie en cohérence optique d'une dystrophie de Cogan. Noter l'hyperréflectivité et l'épaississement irrégulier de la membrane basale épithéliale.
Figure 92 : Aspect en microscopie confocale d'une dystrophie de Cogan. Noter l'hyperréflectivité de la membrane basale épithéliale qui est plissée (flèches).
Figure 93 : Kératite filamenteuse chez un patient atteint de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Figure 94 : Kératite ponctuée superficielle observée sous collyre corticoïde conservé au chlorure de benzalkonium et à l'origine d'un verre dépoli cornéen (a) avec kératite ponctuée superficielle (b) et flou visuel, cédant sous collyre corticoïde sans conservateurs (c, d).

Figure 95 : Kératite amibienne évoluant depuis trois semaines chez une porteuse de lentilles souples hydrophiles ; Noter l'aspect des kératonévrites multiples (flèches) et des pseudodendrites (ovale) pouvant évoquer un herpès cornéen.

Figure 96 : Kératite amibienne évoluant depuis deux semaines chez un porteur de lentilles de contact. Noter la kératonévrite radiaire (signe pathognomonique des kératites amibiennes) (flèches). Celle-ci correspond à l'infiltration des nerfs cornéens par les cellules inflammatoires et explique l'intensité des douleurs oculaires ressenties par le patient. Aspect correspondant en tomographie en cohérence optique.

Figure 97 : kératite amibienne avec atteinte stromale chez une porteuse de lentilles souples hydrophiles. Diagnostic réalisé après quatre mois de traitement antibiotique et antiviral. Noter l'aspect d'anneau immunitaire (flèche).

Figure 98 : Kératite cristalline infectieuse. Noter les opacités stromales (flèches) blanches, spiculées, cristalline, sans inflammation cornéenne associée.

Figure 99: Kératite à *Adénovirus.* Noter la présence de nodules sous épithéliaux multiples (flèches) mais séparés par des intervalles de cornée saine.

Figure 100 : Kératite à *Epstein-Barr virus.*

Figure 101 : Risque d'acuité visuelle inférieure à 1/10 toutes formes confondues.

Liste des tableaux

Tableau I Origine, composition et rôle du film lacrymal.

Tableau II Différences des données épidémiologiques entre *HSV*-1 et *HSV*-2.

Tableau III Pathologies oculaires prioritaires de l'organisation mondiale de la santé à l'horizon 2020.

Tableau IV Incidence des kératites à *HSV* selon les principales études faites.

Tableau V Facteurs et stimuli de récurrences herpétiques.

Tableau VI Stratégies d'échappement des virus. Les virus à acide désoxyribonucléique (ADN) ont une grande stabilité génétique mais ont mis au point un système de sabotage des défenses antivirales par piratage des gènes cellulaires.

Tableau VII Les différentes formes de kératites herpétiques épithéliales.

Tableau VIII Les différentes formes de kératites herpétiques stromales.

Tableau IX Les différentes formes de kératites herpétiques endothéliales.

Tableau X Principaux diagnostics différentiels des kératites herpétiques épithéliales.

Tableau XI Principaux diagnostics différentiels des kératites herpétiques stromales.

Tableau XII Comparaison entre atteintes de la surface oculaire à *HSV* et à *VZV*.

Tableau XIII Comparaison entre les principales modalités d'application et propriétés des antiviraux topiques.

Tableau XIV Ordonnance typique pour une kératite épithéliale (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses).

Tableau XV Ordonnance typique pour une kératite stromale non nécrotique ou une endothélite disciforme (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses).

Tableau XVI Stades cliniques de la kératite neurotrophique d'après Mackie.

Tableau XVII Résumé des conclusions de l'étude HEDS sur la prévention des récidives d'herpès cornéen.

Tableau XVIII Ordonnance typique pour la prévention des récidives de kératite herpétique (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses).

Tableau XIX Surveillance d'une prescription d'antiviraux oraux (aciclovir ou valaciclovir).

Sommaire

Introduction 1
Historique 4
Rappel anatomique 8
III.1. Anatomie générale du globe oculaire 9
III.2. Anatomie de la cornée 12
III.2.1. Anatomie macroscopique 12
III.2.2. Anatomie microscopique 13
III.2.2.1. Film lacrymal 14
III.2.2.2. Epithélium cornéen 16
III.2.2.2.1. Cellules superficielles 18
III.2.2.2.2. Cellules intermédiaires 19
III.2.2.2.3. Cellules basales 19
III.2.2.3. Membrane de Bowman 19
III.2.2.4. Stroma cornéen 21
III.2.2.5. Membrane de Descemet 24
III.2.2.6. Endothélium 26
III.2.3. Vascularisation de la cornée 27
III.2.4. Innervation de la cornée 27
III.3. Anatomie du limbe 29
III.3.1. Anatomie macroscopique 29
III.3.2. Anatomie microscopique 32
III.3.3. vascularisation du limbe 35
III.3.4. Innervation du limbe 37
III.3.5. anatomie fonctionnelle du limbe 37
Rappel physiologique 38
IV.1. Composition chimique de la cornée 39
IV.2. Propriétés physiques et physico-chimiques 40
IV.2.1. Structure du collagène 41
IV.2.2. Rôle des protéoglycanes 41
IV.2.3. Pauvreté en cellules du stroma 41
IV.2.4. Régulation de l'hydratation 41
IV.2.5. L'absence de vascularisation 42
IV.2.6. L'inhibition de la réaction inflammatoire 43

IV.3. Métabolisme de la cornée 44
IV.4. Moyens de protection de la cornée 45
IV.4.1. Paupières 45
IV.4.2. Film lacrymal 45
IV.4.3. Flore bactérienne commensale 46
IV.4.4. Épithélium cornéen 46
IV.4.5. Fonctions physiologiques de l'innervation cornéenne 47
IV.4.5.1. Innervation sensitive 47
IV.4.5.2. Innervation sympathique adrénergique 49
Epidémiologie 50
V.1. Virus herpes simplex de type 1 (HSV-1) 52
V.1. 1. Structure du virion 52
V.1.1.1. Génome viral 53
V.1.1.2. Capside 54
V.1.1.3. Tégument 56
V.1.1.4. Enveloppe 56
V.1.2. Classification 57
V.1.3. Cycle réplicatif 58
V.1.3.1. Entrée dans la cellule 58
V.1.3.2. Transport intra-cellulaire et entrée dans le noyau 59
V.1.3.3. Transcription des gènes 59
V.1.3.4. Enveloppement et libération des particules virales 61
V.2. Réservoir 62
V.3. Transmission 62
V.4. Facteurs favorisant 63
V.4.1. Facteurs limitant la réponse antivirale 63
V.4.1.1. Enfants 64
V.4.1.2. Diabète sucré 64
V.4.1.3. Atopie 65
V.4.1.4. Immunodépression 65
V.4.1.5. Facteurs génétiques 65
V.4.1.6. Sexe 66
V.4.1.7. Rougeole 66
V.4.2. Facteurs favorisant directement la réactivation virale 67

V.4.2.1. Stimulants chimiques de la réactivation de HSV-1 67
V.4.2.1.1. Analogues de la prostaglandine 67
V.4.2.1.2. Corticostéroïdes 67
V.4.2.1.3. Inhibiteurs de l'angiogenèse 68
V.4.2.1.4. Alpha-adrénergiques 68
V.4.2.2. Stimulants mécaniques de la réactivation de HSV-1 68
V.4.2.2.1. Chirurgie assistée par laser 69
V.4.2.2.1.a. LASIK 69
V.4.2.2.1.b. Iridotomie périphérique au laser YAG (yttrium aluminium garnet) 69
V.4.2.2.1.c. Trabéculoplastie au laser Argon 70
V.4.2.2.1.d. Photokératectomie réfractive 70
V.4.2.2.2. Chirurgie 70
V.4.2.2.2.a. Greffe de cornée 71
V.4.2.2.2.b. Chirurgie de cataracte 71
V.4.2.2.3. Port de lentilles de contact 72
V.5. Aspects épidémiologiques, répartition géographique et ampleur du problème . 72
Physiopathologie 82
VI.1. Physiopathologie de la cicatrisation cornéenne 83
VI.1.1. Dégradation du tissu lésé 86
VI.1.2. Cicatrisation épithéliale 86
VI.1.3. Evénements initiaux de la cicatrisation stromale 88
VI.1.4. Cicatrisation endothéliale et descemétique 88
VI.1.5. Remodelage stromal 89
VI.2. Pathogénie du virus herpétique 89
VI.2.1. Histoire naturelle de l'infection herpétique 89
VI.2.1.1. Primo-infection 90
VI.2.1.2. Phase de latence 92
VI.2.1.3. Récurrences par réactivation virale 94
VI.2.2. Défenses antivirales de l'hôte 96
VI.2.3. Adaptation des HSV à l'environnement cellulaire 97
Diagnostic positif 100
VII.1. Clinique 101
VII.1.1. Interrogatoire 101

VII.1.2. Examen physique 101
VII.1.2.1. Examen en lumière ambiante 102
VII.1.2.2. Mesure de l'acuité visuelle 103
VII.1.2.3. Examen à la lampe à fente 103
VII.1.2.3.1. Examen des paupières 103
VII.1.2.3.2. Examen de la conjonctive 105
En recherchant : 105
VII.1.2.3.3. Examen de la sclère 108
VII.1.2.3.4. Examen de la cornée 108
VII.1.2.3.5. Examen de la pupille et de l'iris 112
VII.1.2.3.6. Chambre antérieure 112
VII.1.2.3.7. Examen du segment postérieur 113
VII.2. Paraclinique 115
VII.2.1. Techniques de prélèvement 116
VII.2.1.1. Scarifications 116
VII.2.1.2. Empreintes conjonctivales 117
VII.2.1.3. Biopsies 119
VII.2.1.4. Ponctions intra-oculaires 119
VII.2.1.5. Prélèvement de larmes 120
VII.2.2. Mise en évidence du virus 120
VII.2.2.1. Immunofluorescence directe et culture 120
VII.2.2.2. Titration virale 122
VII.2.2.3. ELVIS 124
VII.2.2.4. Microscopie électronique 124
VII.2.2.5. Recherche de l'ADN viral 125
VII.2.2.5.1. Détection d'ADN viral dans l'humeur aqueuse 126
VII.2.2.5.2. Détection d'ADN viral dans le tissu cornéen 127
VII.2.2.5.3. PCR multiplex 128
VII.2.2.5.4. Génotypage de la souche virale 128
VII.2.3. Mise en évidence indirecte de l'infection herpétique 129
VII.2.3.1. Anticorps circulants 129
VII.2.3.2. Anticorps anti-HSV dans l'humeur aqueuse 129
VII.2.3.3. Comparaison avec la PCR (Polymerase Chain Reaction) 132

VII.2.4. Nouvelles techniques d'imagerie du segment antérieur et kératites à HSV 133
VII.2.4.1. Microscopie confocale in vivo 134
VII.2.4.2. Tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur ...137
Formes cliniques des kératites à Herpès simplex virus-1, évolution et complications....139
VIII.1. Kératites herpétiques épithéliales 141
VIII.1.1. Forme ponctuée superficielle 141
VIII.1.2. Forme dendritique....141
VIII.1.3. Forme géographique 142
VIII.1.4. Forme marginale (limbique)....142
VIII.1.5. Evolution des kératites herpétiques épithéliales....142
VIII.2. Kératites herpétiques stromales 145
VIII.2.1. Forme non nécrotique 145
VIII.2.2. Forme nécrotique 145
VIII.2.3. Forme en archipel 146
VIII.2.4. Evolution des Kératites herpétiques stromales....146
VIII.3. Kératites herpétiques endothéliales....150
VIII.3.1. Forme disciforme....150
VIII.3.2. Forme diffuse....151
VIII.3.3. Forme linéaire....151
VIII.3.4. Evolution des Kératites herpétiques endothéliales....151
Diagnostic différentiel 155
Traitement 167
X.1. Traitements symptomatiques....168
X.1.1. Débridement 168
X.1.2. Mydriatiques atropiniques....169
X.1.3. Solutions de lavage oculaire et larmes artificielles 169
X.1.4. Antiseptiques ou antibiotiques 169
X.1.5. Pansement oculaire 170
X.2. Traitements curatifs....170
X.2.1. Antiviraux topiques....170
X.2.1.1. Premiers antiviraux (actuellement disparus du marché) 171
X.2.1.2. Antiviraux actuellement disponibles 171

X.2.1.3. Autres antiviraux topiques : des déconvenues, mais aussi des espoirs....173
X.2.2. Antiviraux systémiques....175
X.3. Traitements adjuvants....177
X.3.1. Corticostéroïdes....177
X.3.2. Cyclosporine....177
X.3.3. Thérapies anti-angiogéniques....178
X.3.4. Sérum autologue....178
X.3.5. Greffe de membrane amniotique (GMA)....179
X.3.6. Autres techniques chirurgicales....179
X.4. Stratégies thérapeutiques curatives en fonction des formes cliniques....179
X.4.1. Prise en charge des kératites épithéliales....180
X.4.2. Prise en charge des kératites stromales....182
X.4.2.1. Kératites stromales avec nécrose....182
X.4.2.2. Kératites stromales sans nécrose....183
X.4.3. Prise en charge des kératites herpétiques endothéliales....186
X.4.2.4. Prise en charge des kératites neurotrophiques....187
X.5. Traitement préventif....189
X.5.1. Objectifs réels de la prévention....189
X.5.2. Moyens de la prévention....190
X.5.2.1. Antiviraux systémiques....190
X.5.2.2. Mesures préventives associées....194
X.5.3. Indications du traitement préventif....197
X.5.4. Surveillance des patients sous traitement préventif....198
X.5.5. Traitement préventif dans l'avenir....199
Pronostic....202
Conclusion....205
Annexes....207
Résumé....237
Bibliographie....241

Introduction

Les kératites virales sont fréquentes et variables. Elles sont causées par de nombreux virus représentés essentiellement par les *Herpesviridae* et les *Adenoviridae*. Elles peuvent évoluer d'une simple kératite ponctuée superficielle modérée à l'atteinte stromale grave entraînant quelquefois la cécité [1].

Les kératites virales représentent la première cause infectieuse de cécité acquise dans les pays développés, et la deuxième dans les pays en voie de développement, après le trachome. L'incidence globale de la kératite à *herpès simplex virus* (*HSV*) est d'environ 1,5 millions, dont 40 000 nouveaux cas, chaque année, de troubles visuels graves ou de cécité monoculaire [2].

Sur le plan clinique, il existe des ressemblances et il est parfois difficile de faire un diagnostic étiologique précis. Les examens de laboratoire sont souvent de réalisation délicate, et leurs résultats ne sont pas toujours concluants [1].

Le sentiment faussement rassurant de disposer de thérapeutiques antivirales puissantes ne doit pas faire méconnaître l'absolue nécessité d'un traitement précoce et adapté.

Le temps n'est plus à la prescription d'un traitement aléatoire « à large spectre » dont on sait les insuffisances et les conséquences trop souvent délétères [3].

L'utilisation généralisée des analogues nucléosidiques et le nombre croissant de patients immunodéprimés ont soulevé des inquiétudes au sujet d'une augmentation des résistances de l'*herpès simplex* à l'aciclovir [4].

Devant cette situation d'impasse thérapeutique, Les recherches sur des agents anti-herpétiques, avec un mécanisme d'action différent de celui des analogues de nucléosides, actuellement disponibles, est donc cruciale [5].

Le principal risque lié aux kératites herpétiques est la récidive, évaluée à plus de 50% pour le reste de la vie [6], d'où la nécessité de prescrire une

antivirothérapie préventive, d'application récente, afin d'améliorer l'évolution naturelle des kératites *herpétiques* [7].

La perspective de développer un vaccin anti-*HSV* représente l'un des plus grands défis pour maîtriser l'impact et la propagation virale [2].

A côté des kératites herpétiques de pronostic péjoratif en dehors du traitement, il existe des kératoconjonctivites à *adénovirus* caractérisées par leur fréquence et leur extrême propagation pouvant générer des épidémies, dont la prévention est primordiale [8].

Contrairement à l'*Herpès Simplex Virus*, le *Virus Zona Varicelle* (*VZV*) est l'acteur de douleurs intenses et prolongées aboutissant, en dehors du traitement précoce, à la perte fonctionnelle de l'œil atteint [9].

Les douleurs aigues et post-zostériennes sont la première cause de morbidité dans le zona. Force est de croire en l'utilité d'un vaccin anti-*VZV*, qui hélas, ne dépasse pas les frontières des états unis [10].

La liste des virus responsables des kératites virales est non exhaustive, raison pour laquelle qu'on ciblera notre travail uniquement sur les kératites à *HSV* plus péjoratives.

Les objectifs de notre travail s'articulent autour des points suivants :

- Déterminer l'épidémiologie des kératites virales dans le monde et au Maroc ;
- Utiliser les moyens diagnostiques récents pour établir un diagnostic précoce ;
- Appliquer les mesures préventives adéquates afin d'éviter les récidives.

Historique

Le nom du virus «herpès», vient du grec « herpein » qui signifie «ramper», se référant aux lésions causées par le virus. Les vésicules caractéristiques ont été décrites par les anciens Grecs, quand **Hippocrate** avait documenté des lésions cutanées qui semblaient "se glisser ou ramper".

En **1873, Vidal** a démontré le caractère infectieux de la maladie.

En **1885**, l'entité clinique "kératite dendritique" a été définie et nommée par **Hansen et Emmert.** Ces chercheurs ont noté que la symptomatologie cornéenne a été précédée de frissons ou de syndrome grippal. Ils ont été marqués par la forte ressemblance entre les lésions élémentaires de ces kératites et l'herpès labial, souvent associés aux mêmes prodromes.

Grüter et Lowenstein, en 1920 ont réussit à inoculer les cornées de lapins en série avec du matériel de kératite herpétique. Ainsi, ils ont mis en évidence l'aspect transmissible de la maladie, de l'homme à l'animal [11].

La méthode de la scarification de la cornée conduisant à la kératoconjonctivite chez les souris, a constitué le principe du test de **Grüter**, longtemps utilisé pour l'isolement du virus [12].

En **1939, Frank Macfarlane Burnet**, un microbiologiste australien, a développé la théorie de latence de l'herpès.

Les premiers traitements de l'herpès cornéen visaient à détruire mécaniquement le virus : outre le débridement qui reste d'actualité, diverses méthodes ont été employées, comme la cryothérapie ou à l'inverse la cautérisation, la photosensibilisation, ou encore les dérivés iodés. Ces procédés étaient assez sommaires dans leur approche, et même très agressifs pour les tissus oculaires non encore atteints, puisqu'ils ne faisaient pas la distinction

entre cellules saines et infectées. De plus, leur efficacité était modérée et surtout très limitée dans le temps.

Depuis les **années 60**, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi, et nous sommes passés des remèdes d'efficacité très relative à des traitements curatifs très efficaces et à une réelle politique de prévention des cécités liées à l'herpès.

En **1962, Herbert Kaufman**, utilisa pour la première fois une substance antivirale, la 5-iodo-désoxyuridine, pour le traitement de la kératite herpétique.

Toutefois, sa toxicité l'a restreint à la kératite herpétique, en application locale.

C'est avec l'adénine arabinoside (vidarabine) qu'ont été obtenus dans les **années 70** les premiers succès dans des infections mortelles à herpès virus (encéphalite herpétique, herpès du nouveau-né ou varicelle maligne).

En **1981**, le développement de substances antivirales actives et non toxiques (l'aciclovir) a constitué le changement majeur dans cet historique de la maladie herpétique : la guérison était alors obtenue rapidement, et la majorité des formes sévères pouvaient être prévenues. La meilleure preuve en est la diminution considérable du nombre de greffes de cornée liées à l'herpès.

C'est dans les **années 90** que sont apparues les premières études sur le traitement préventif de l'herpès cornéen. Cette prophylaxie a été définitivement acceptée en **1998**.

Compte tenu de l'enjeu socio-économique que représente cette maladie, il y a fort à parier que de nouveaux progrès seront possibles grâce aux nombreux programmes de recherche actuellement en cours sur le sujet [13].

Rappel anatomique

III.1. Anatomie générale du globe oculaire

Le globe oculaire est l'organe récepteur de la vision. Il a comme rôle principal de générer des influx jusqu'au centre de la vision situé dans le cerveau, où s'effectue la perception visuelle. Chez l'emmétrope, le globe oculaire est de forme sphérique, avec un diamètre antéropostérieur de 23 mm et un poids de 7 à 8 grammes, séparé latéralement des parois osseuses de l'orbite par un matelas graisseux, beaucoup plus épais en dedans qu'en dehors [14-16].

Le globe oculaire comporte une coque qui entoure un noyau de substance fluide et transparente (Fig. 1, 2) [17].

Les tuniques du globe oculaire sont au nombre de trois :

•**La tunique externe ou coque cornéo-sclérale**: constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la **sclère**, prolongée en avant par la **cornée** transparente ; sur la sclère viennent s'insérer les muscles oculomoteurs ; la jonction entre sclère et cornée est dénommée **limbe** scléro-cornéen. La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive. La sclère présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, dénommé tête du nerf optique ou papille.

•**La tunique moyenne ou uvée** : est essentiellement faite d'un tissu conjonctif lâche et pigmenté très richement vascularisé. Elle peut se diviser en trois parties : en arrière la **choroïde** ; en avant l'**iris** percé en son centre d'un orifice, la pupille ; à la jonction des deux le **corps ciliaire**.

•**La tunique interne ou rétine** qui s'étend à partir du nerf optique en arrière et tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée, l'ora serrata ; la rétine est constituée de deux tissus: la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire.

Au centre de ces enveloppes se trouvent les milieux transparents :

- **Le vitré**, le plus important en volume, siège entre la rétine en dehors et le cristallin en avant.
- **Le cristallin**, maintenu en place par la zonule, est placé entre le vitré en arrière et l'humeur aqueuse en avant.
- **L'humeur aqueuse** occupe toute la partie de l'œil située en avant du plan du cristallin et de la zonule.

Cette région est divisée par l'iris en chambre postérieure, entre le cristallin et l'iris, et chambre antérieure entre l'iris et la cornée.

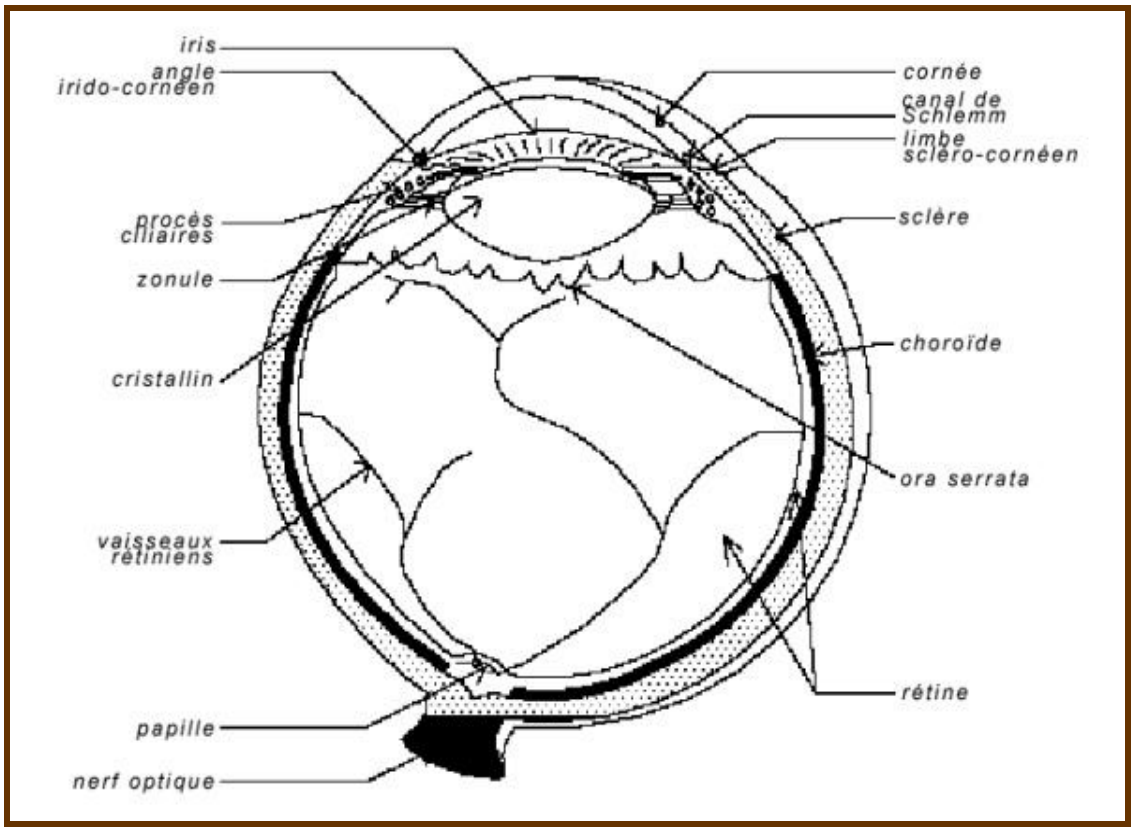


Figure 1 : Représentation schématique du globe oculaire [381].

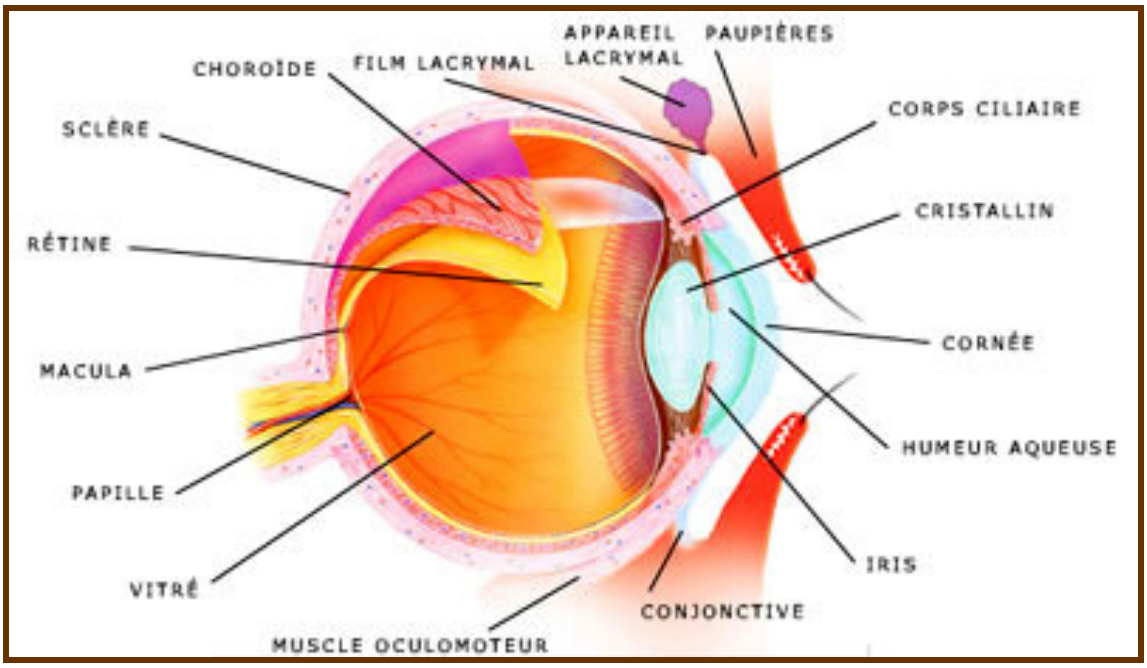


Figure 2 : Eléments constitutifs du globe oculaire [382].

III.2. Anatomie de la cornée

III.2.1. Anatomie macroscopique

La cornée est une structure transparente, avasculaire, formée de plusieurs types cellulaires d'origine embryologique différente. Elle est 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 (Fig. 3) [18].

Cette lentille de forme convexe et asphérique, mesurant 11 à 12 mm horizontalement, et 9 à 10 mm verticalement, son épaisseur est approximativement de 0,5mm au centre et augmente progressivement vers la périphérie pour atteindre 0,7mm [14, 17-19].

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 dans l'humeur aqueuse et forme la paroi antérieure de la chambre antérieure de l'œil [18].

En périphérie se trouve le limbe, tissu très vascularisé, réservoir en cellules à haute capacité proliférative.

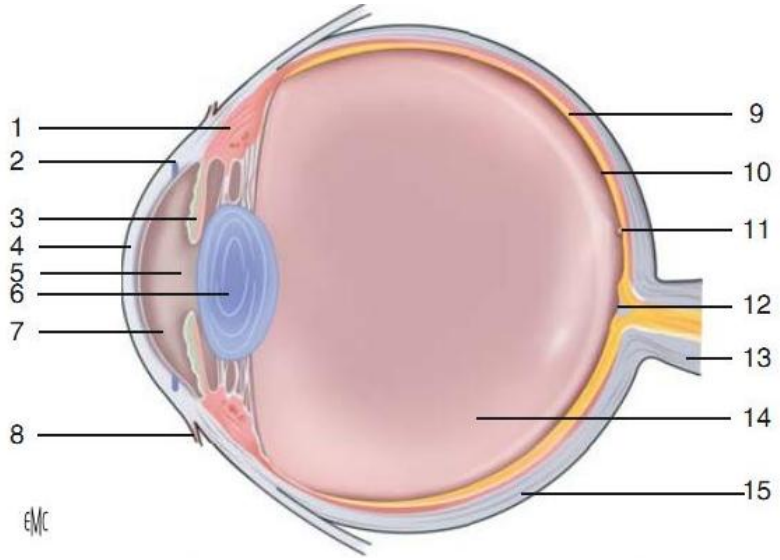


Figure 3 : Localisation de la cornée dans l'œil. 1. Corps ciliaire ; 2. Canal de schlemm ; 3. Iris ; 4. Cornée ; 5. Pupille ; 6. Cristallin ; 7. Chambre antérieure ; 8. Conjonctive bulbaire ; 9. Choroïde ; 10. Rétine ; 11. Fovéa ; 12. Papille ; 13. Nerf optique ; 14. Vitré ; 15. Sclérotique [18].

III.2.2. Anatomie microscopique

La cornée comprend cinq couches qui sont de dehors en dedans (Fig. 4) [20] :

- L'épithélium pavimenteux au contact du film lacrymal reposant sur une membrane basale ;
- La couche de Bowman qui correspond à une condensation du stroma antérieur ;
- Le stroma cornéen ;
- La membrane de Descemet qui correspond à la membrane basale des cellules endothéliales ;
- Les cellules endothéliales.

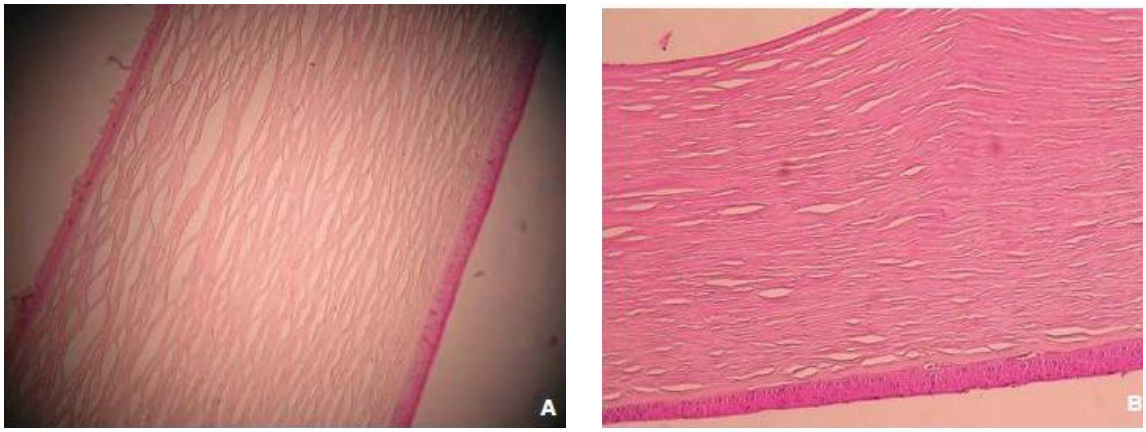


Figure 4 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : cornée entière (A, B) [18].

III.2.2.1. Film lacrymal [18]

La surface cornéenne est recouverte par un film lacrymal qui **protège la cornée** de la déshydratation **et maintient la régularité de la surface** épithéliale.

Il a une épaisseur de 7 µm. Plus de 98% du volume du film lacrymal est représenté par l'eau, cependant, le film lacrymal renferme de nombreuses molécules biologiques comme des électrolytes, du glucose, des immunoglobulines, de la lactoferrine, des lysozymes, de l'albumine, et surtout de l'oxygène. Il renferme aussi des substances actives comme l'histamine, les prostaglandines, des facteurs de croissance et des cytokines. Le film lacrymal a donc un **rôle lubrifiant et stabilisateur de la cornée**. Il est source directe de nutriments et de facteurs régulant la migration et la prolifération des cellules épithéliales. Il contribue à la **défense** et à la protection de l'œil grâce à son effet antimicrobien et bactériostatique.

Lors de traumatismes, d'agressions cornéennes par des virus ou des bactéries (kératoconjonctivites), le film lacrymal est le vecteur des cellules inflammatoires issues des paupières ou de la conjonctive bulbaire.

Il est composé de trois couches (Tableau I):

- **Une couche lipidique**, superficielle qui est en contact avec l'air ;
- **Une couche aqueuse**, intermédiare, sécrétée par les glandes lacrymales. C'est la couche la plus épaisse du film lacrymal ;
- **Une couche mucineuse**, profonde, riche en mucus.

Les cellules apicales de l'épithélium conjonctival sont en relation avec le mucus par l'intermédiaire du glycocalyx (Fig. 5).

Tableau I Origine, composition et rôle du film lacrymal [18].

Film lacrymal	Origine	Composition	Fonction
Couche lipidique	Glande 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



Figure 5 : Photographie en microscopie électronique : glycocalyx et épithélium cornéen x200 [18].

III.2.2.2. Epithélium cornéen [18,20]

En contact avec le film lacrymal, l'épithélium cornéen est de type pavimenteux stratifié. Il comporte de cinq à sept couches de cellules, mesure 50µm d'épaisseur et représente 10 % de l'épaisseur totale cornéenne (Fig. 7). Il existe trois types de cellules épithéliales : les cellules superficielles, les cellules intermédiaires et les cellules basales (Fig. 6, 7, 8 et 9).

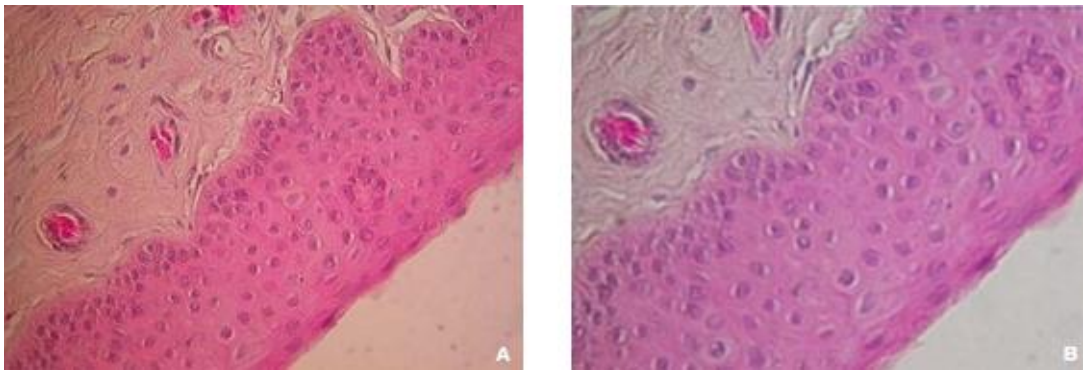


Figure 6 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : épithélium cornéen (A et B) [18].

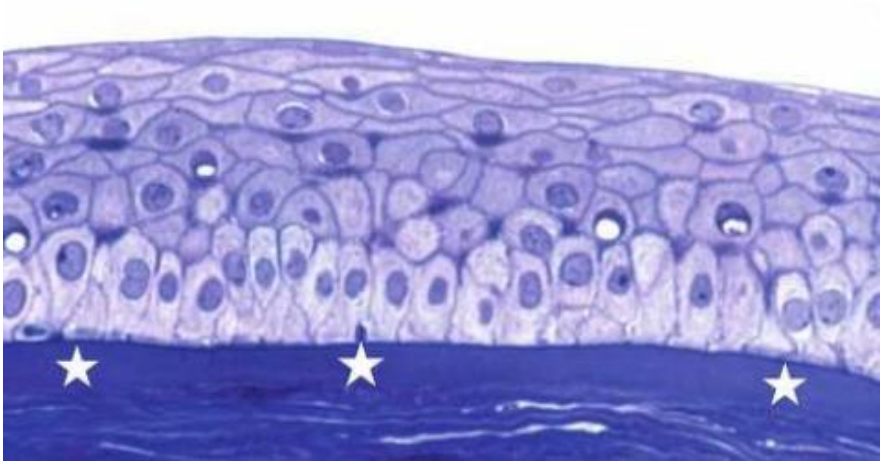


Figure 7 : Epithélium cornéen pavimenteux reposant par l'intermédiaire d'une membrane basale fine sur la couche de Bowman(*) (bleu de toluidinex40) [20].

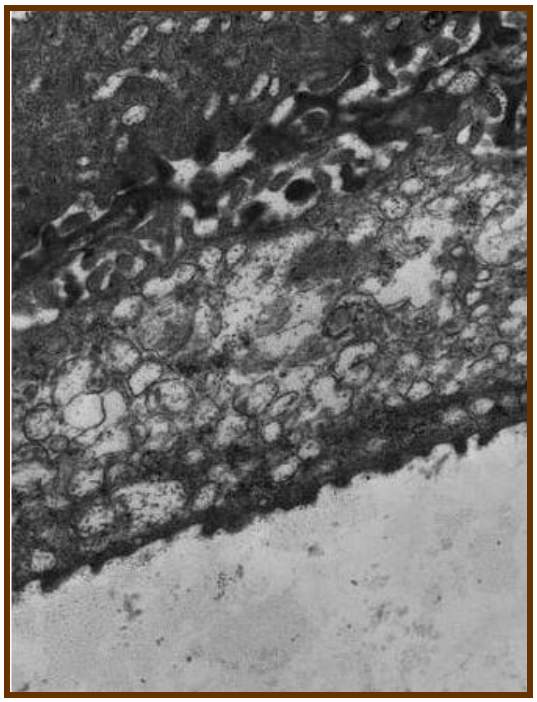
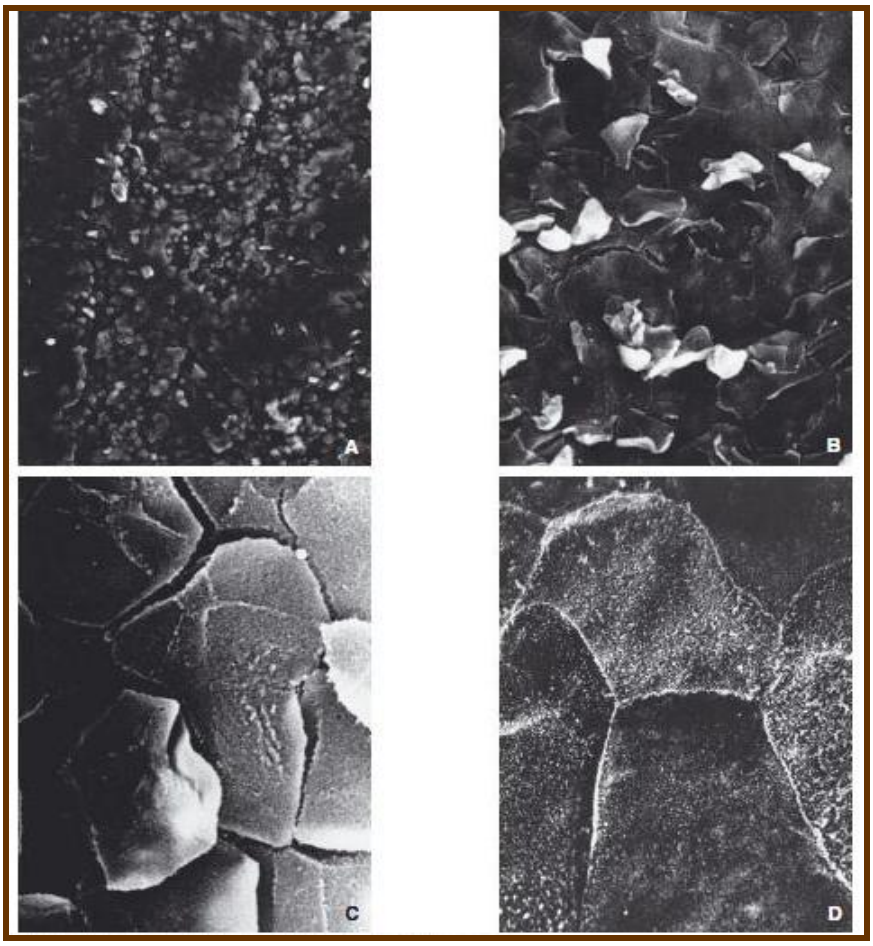


Figure 8 : Photographie en microscopie électronique : coupe de la cornée ; épithélium cornéen x 10 000 [18].



<u>Figure 9</u> : Photographie en microscopie électronique : cellules de l'épithélium cornéen. A. x 50 ; B. x 220 ; C. x 1300 ; D. x 2400 [18].

III.2.2.2.1. Cellules superficielles

Elles représentent les cellules les plus différenciées de l'épithélium cornéen. Les cellules superficielles sont allongées et aplaties. Elles mesurent 45 µm de longueur et en moyenne 4 µm d'épaisseur.

Elles se répartissent en deux ou trois couches. La couche des cellules les plus superficielles correspond aux cellules les plus matures qui vont desquamer.

III.2.2.2.2. Cellules intermédiaires

Elles sont disposées sur deux ou trois assises à la partie centrale de la cornée, et sur quatre à cinq à sa périphérie. Elles représentent un état de transition entre les cellules basales et les cellules superficielles. Elles sont de forme polygonale. Leur noyau est allongé dans le grand axe de la cellule.

III.2.2.2.3. Cellules basales

Elles sont cylindriques et mesurent 18 µm de haut pour 10 µm de large. Leur noyau est ovalaire, leur grand axe est perpendiculaire à la membrane basale.

Elles s'organisent en une seule couche et reposent sur une membrane basale fine qui sépare l'épithélium de la membrane de Bowman et du stroma (Fig. 7). La membrane basale de l'épithélium est semi-perméable. Elle participe au transfert des informations et au maintien de l'architecture cornéenne.

III.2.2.3. Membrane de Bowman [18]

C'est une couche composée de fibres de collagènes réparties dans la substance fondamentale. Elle mesure de 8 µm à 10 µm d'épaisseur. La membrane de Bowman est située entre la membrane basale de l'épithélium et le stroma. Elle est acellulaire, excepté quelques expansions des cellules de Schwann entourant des terminaisons nerveuses qui rejoignent l'épithélium (Fig. 10, 11)

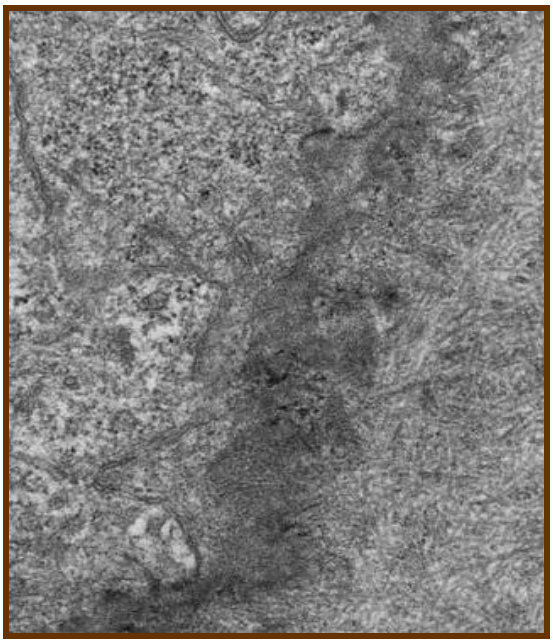


Figure 10 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre l'épithélium cornéen et la couche de Bowman x10 000 [18].

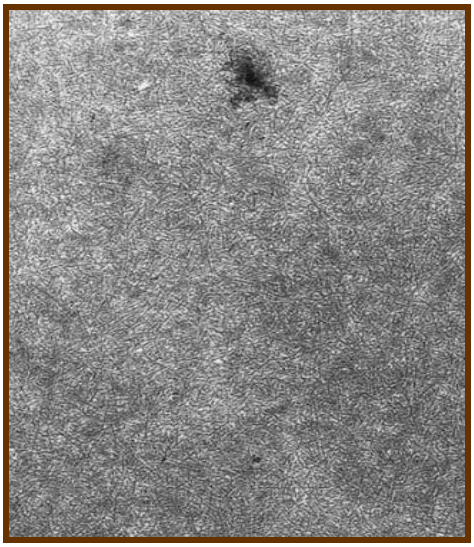


Figure 11 : Photographie en microscopie électronique : membrane de Bowman x10 000 [18].

III.2.2.4. Stroma cornéen [18, 20]

Le stroma cornéen représente la majeure partie de l'épaisseur de la cornée (90 %) et mesure 400 µm (Fig. 12).

Le stroma cornéen avasculaire est formé de fibres de collagène essentiellement de type I et V. Les fibres sont organisées en faisceaux, eux-mêmes composés de fibrilles. Les fibrilles de collagène sont parallèles entre elles, ont toutes la même taille et sont séparées par un espace fixe. Les faisceaux de collagène se croisent à angle droit au centre de la cornée (Fig. 13). **De cet arrangement quasi géométrique dépend la transparence de la cornée**, condition nécessaire à une bonne transmission de la lumière.

Au sein de cette matrice collagénique, les kératocytes (fibrocytes cornéens ou stromacytes) s'étendent parallèlement aux lamelles de collagène (Fig. 14, 15).

Ces cellules mésenchymateuses dérivent de la crête neurale et ne représentent que 3 % de la surface de la cornée. Ils assurent la biosynthèse du collagène et de la substance fondamentale. Cette dernière assure la cohésion de la cornée.

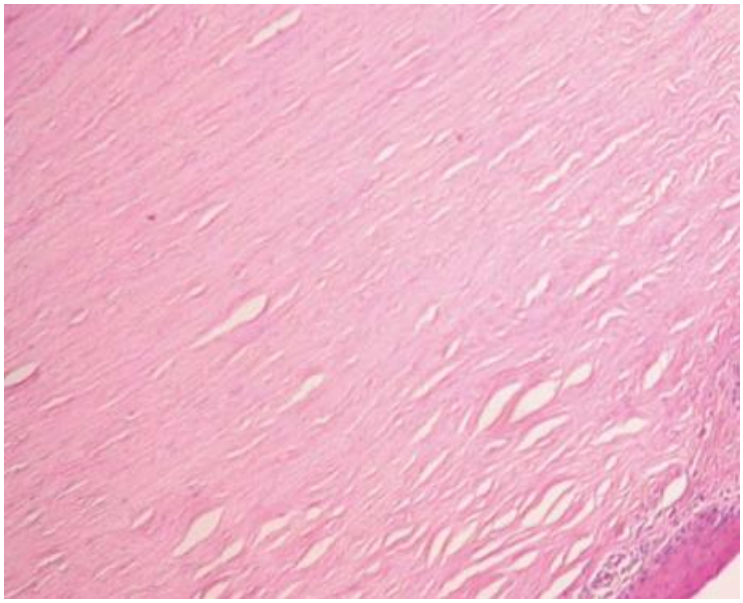


Figure 12 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : stroma cornéen [18].

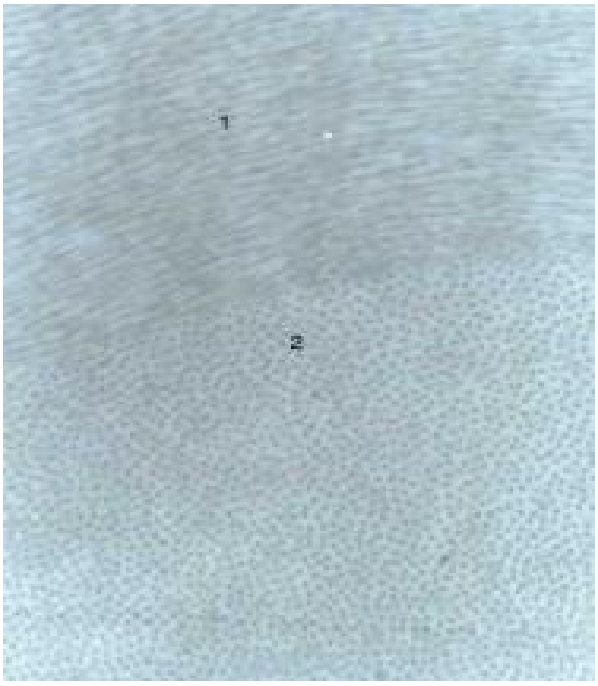


Figure 13 : Les faisceaux de collagène se superposent à angle droit dans la partie centrale de la cornée [20].

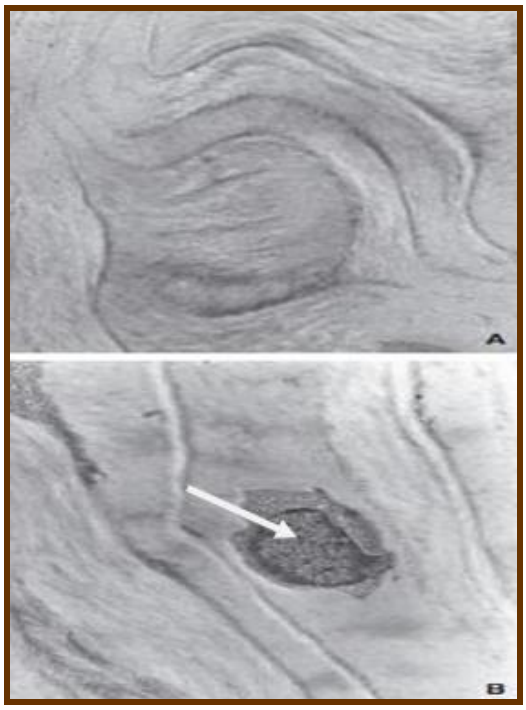


Figure 14 : Photographie en microscopie électronique : stroma. A. x 2 000. B. x 4 000 avec un stromacyte visible (flèche) [18].

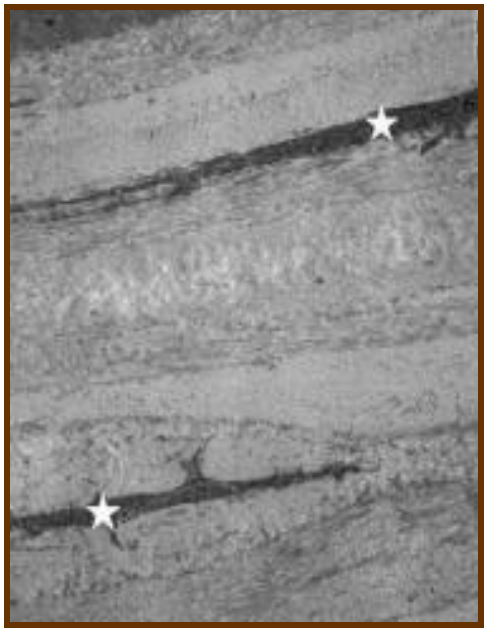


Figure 15 : Le stroma cornéen est constitué de fibres de collagène groupées en faisceaux séparés par les kératocytes(*) (microscopie électronique x 30 000) [20].

III.2.2.5. Membrane de Descemet

La membrane de Descemet est une membrane basale synthétisée par les cellules endothéliales dont l'épaisseur augmente avec l'âge. C'est une couche acellulaire se trouvant sous le stroma, résistante, amorphe, élastique, et riche en glycoprotéines (Fig. 16, 17) [21].

En 2013, Dua et al. ont décrit [21, 22] à partir de constatations de kératoplasties lamellaires antérieures profondes réalisées in vivo sur des yeux humains d'une banque de cornée, une couche prédescemétique qu'ils ont dénommée **pre-Descemet layer** (PDL) ou **Dua's layer** (DL). Cette couche serait située entre la face antérieure de la membrane de Descemet et le premier kératocyte du stroma postérieur. Elle serait formée de cinq à huit fines lamelles de faisceaux de collagène orientées en directions longitudinale, transverse et oblique. Elle serait dépourvue de kératocytes (absence de marquage par le CD34). La composition en collagènes serait légèrement différente du stroma cornéen, avec une augmentation des collagènes IV et VI, tandis que la composition en collagènes I (importante) et V (faible) serait similaire. La composition en protéoglycanes serait identique au stroma cornéen.

Cette description soulève toutefois des controverses [23, 24], la PDL pouvant plutôt correspondre à une variation anatomique de la partie postérieure du stroma cornéen. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres équipes.

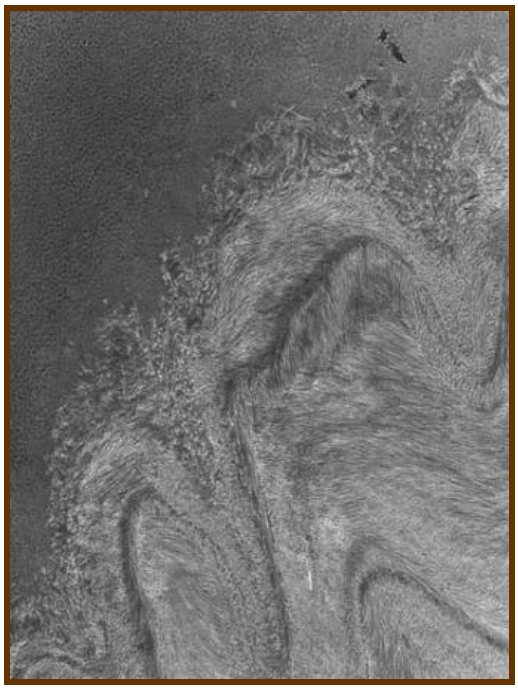


Figure 16 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre le stroma et la membrane de Descemet [18].



Figure 17 : Photographie en microscopie électronique : coupe passant par le stroma, la membrane de Descemet puis l'endothélium x 3 000 [18].

III.2.2.6. Endothélium [20]

Il s'agit de la couche la plus postérieure de la cornée, directement en contact avec l'humeur aqueuse (Fig. 18, 19).

L'endothélium constitue une **couche unique** de cellules polygonales qui repose sur la membrane de Descemet. Leur noyau est central. En microscopie électronique, les organites cellulaires sont nombreux et caractéristiques de cellules avec un transport actif vésiculaire intra-cytoplasmique et d'une importante synthèse de protéines. Ce transport vésiculaire a un rôle notable dans la **transparence cornéenne** en régulant les mouvements d'eau dans la cornée et en assurant une déturgescence de la cornée.

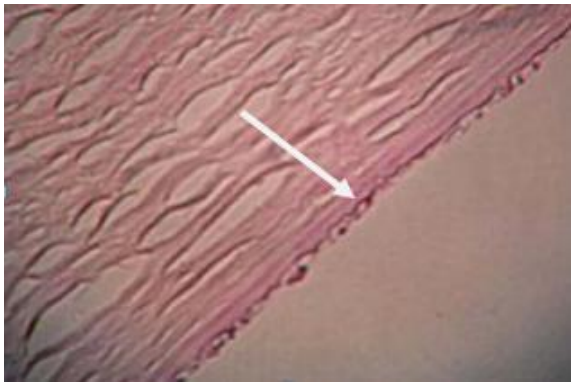


Figure 18 : Photographie en microscopie optique en coloration hématoxyline, éosine, safran : endothélium [18].

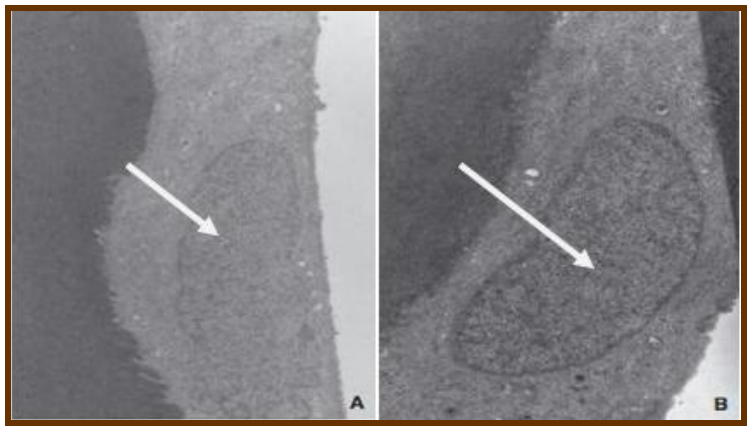


Figure 19 : Photographie en microscopie électronique : jonction entre l'endothélium et la Descemet (une cellule endothéliale [flèche]) (A, B) [18].

III.2.3. Vascularisation de la cornée [18]

La cornée elle-même est **avasculaire**. Elle est irriguée à sa périphérie à partir des vaisseaux conjonctivaux, épiscléraux et scléraux.

Ces vaisseaux terminaux se ramifient au limbe. Son apport nutritif provient du limbe mais aussi du film lacrymal et de l'humeur aqueuse. L'absence de vaisseaux sanguins et lymphatiques la rend plus vulnérable aux infections.

III.2.4. Innervation de la cornée [20]

La cornée reçoit une riche innervation sensitive à partir des **nerfs ciliaires** de la **branche ophtalmique du trijumeau**. Du plexus ciliaire se détachent des rameaux qui vont aborder la cornée au limbe pour former un réseau cheminant soit sous l'épithélium pour devenir intra-épithélial, soit dans le stroma antérieur. Ces rameaux de nerfs ciliaires, au cours de leur progression vers le centre, se séparent et se divisent dichotomiquement. Chaque fibre innerve un territoire cornéen et s'entrecroise pour former un riche réseau nerveux sous la couche de Bowman (Fig. 20, 21).

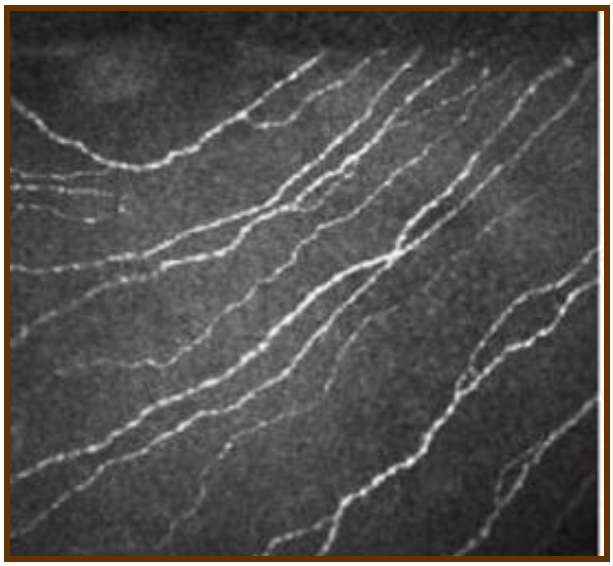


Figure 20 : Examen d'une cornée humaine en microscopie confocale in vivo permettant la visualisation des nerfs cornéens [383].

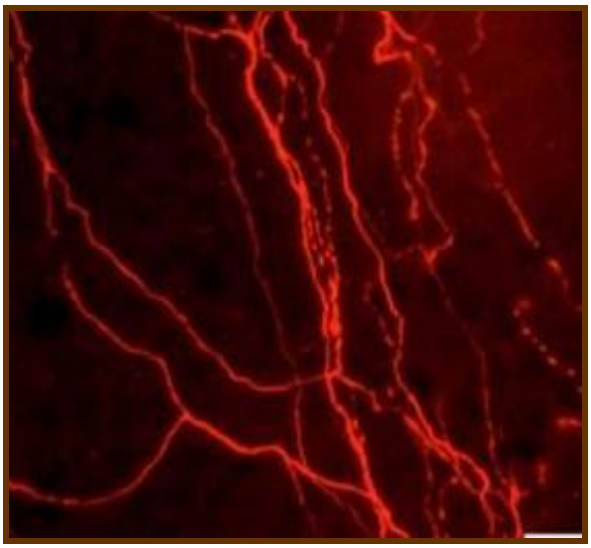


Figure 21 : Image en microscopie à fluorescence de l'immunomarquage des fibres nerveuses cornéennes de souris (échelle = 50 µm) [383].

III.3. Anatomie du limbe

III.3.1. Anatomie macroscopique [25]

Le limbe est la **frontière anatomique** entre la cornée avasculaire et transparente et la sclère blanche recouverte par la conjonctive richement vascularisée. C'est à son niveau que se fait la transition entre l'épithélium de la cornée et celui de la conjonctive bulbaire.

Le limbe ne peut pas échapper à notre observation lors de l'examen à la lampe à fente (Fig. 22).

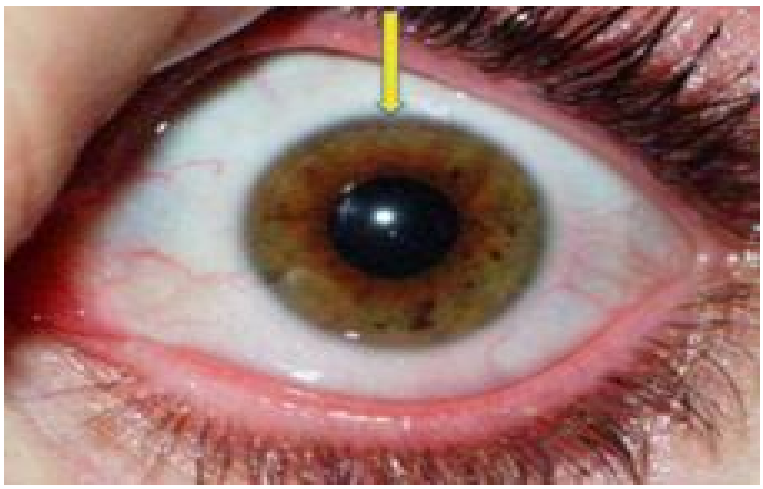


Figure 22 : Le limbe chirurgical vu à la lampe à fente [25].

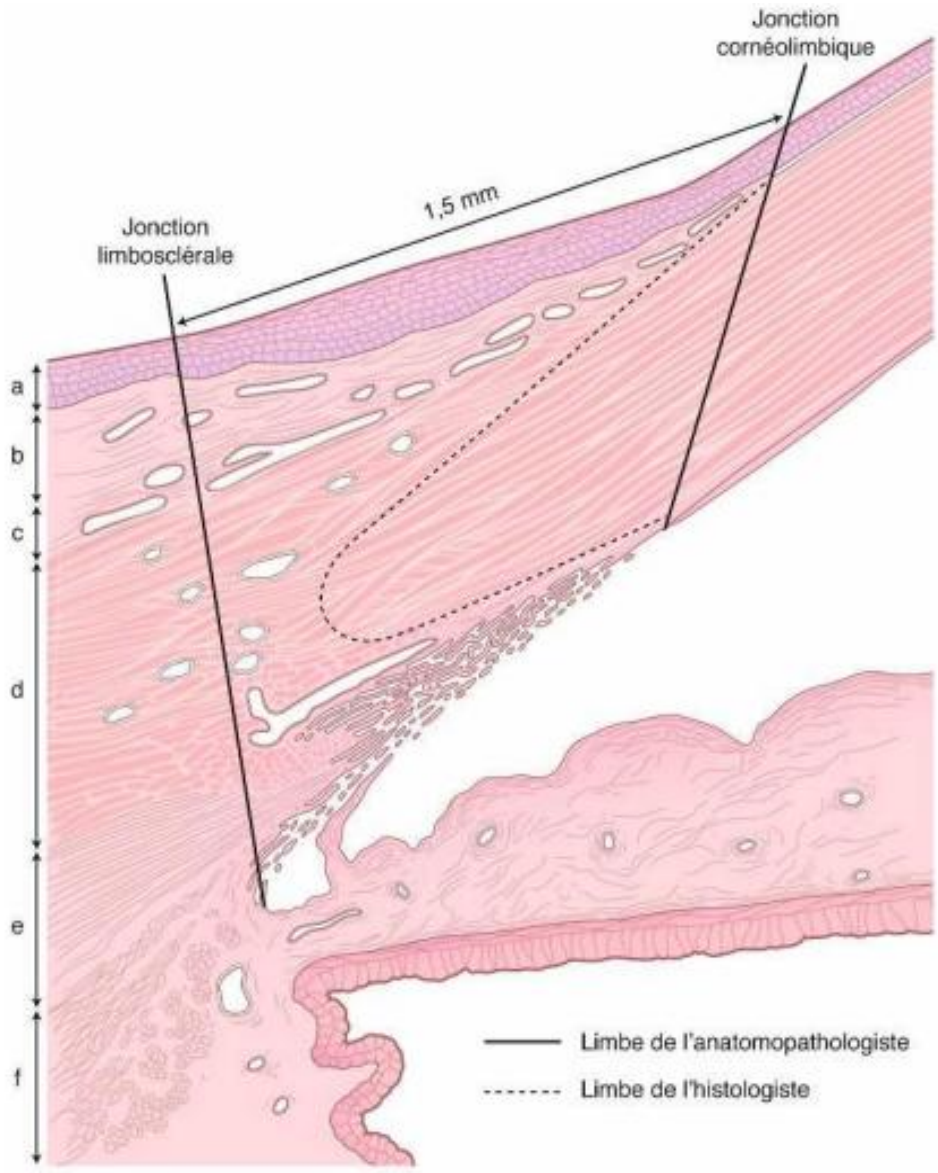
Historiquement, le limbe a été individualisé car il contient le canal de Schlemm et intéressait les chirurgiens du glaucome. Il existe en fait trois limbes:

– le limbe des anatomopathologistes (Fig. 23) : il est compris entre un plan de section antérieur, qui rejoint les extrémités antérieures de la couche de

Bowman en surface et de la membrane de Descemet en profondeur (**jonction cornéo-limbique**). Et un plan de section postérieur 1,5 mm en arrière, perpendiculaire à la sclère et allant de l'insertion de la conjonctive bulbaire au fond de l'angle iridocornéen (**jonction cornéosclérale**). Il comprend le canal de Schlemm et le trabéculum ;

– le limbe des histologistes (Fig. 23) : il correspond à la **ligne d'enchâssement des fibres de collagène de la cornée périphérique dans la sclère**. Cette ligne commence en surface à l'extrémité de la couche de Bowman, dessine une parabole à sommet postérieur vers le canal de Schlemm et se termine dans la chambre antérieure, à l'extrémité de la membrane de Descemet ;

– le limbe chirugical (Fig. 22) : c'est le repère macroscopique qui marque la limite entre la cornée transparente et la sclère blanche où s'insère la conjonctive bulbaire.



<u>Figure 23</u> : Le limbe des anatomopathologistes (zone comprise entre les traits pleins) et celui des histologistes (ligne pointillée). a : épithélium conjonctival ; b : stroma conjonctival ; c : capsule de Tenon et épisclère ; d : stroma limbique et cornéoscléral ; e : muscle ciliaire ; f : partie circulaire et radiaire du muscle ciliaire [25].

III.3.2. Anatomie microscopique [14,25]

Zone de transition entre l'épithélium cornéen pavimenteux pluristratifié et l'épithélium conjonctival de type cylindrique à deux assises cellulaires (Fig. 24).

Dans les deux tiers externes du limbe :

- Les fibres de collagène changent d'orientation et perdent leur uniformité ;
- La cellularité augmente (fibroblastes, macrophages, lymphocytes, plasmocytes, mélanocytes et cellules de Langerhans) ;
- La membrane de Descemet disparaît.

Le limbe **possède tous les éléments cellulaires et humoraux de l'inflammation :**

- Réservoir de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, de lymphocytes et de mastocytes
- Riche en médiateurs, en immunoglobulines A, G et M et en produits des voies principale et alterne du complément, en particulier C1.

Il est ainsi le **site de prédilection de la pathologie immunologique de la surface oculaire**.

L'épithélium et le stroma conjonctival limbique constituent des papilles comme dans le derme. Ces papilles sont orientées radiairement et sont appelées palissades de Vogt. De fins vaisseaux et nerfs courent le long de leur mur externe alors que des canaux lymphatiques de gros diamètre sillonnent leur

partie axiale (Fig. 25). Les **palissades de Vogt** seraient le lieu de résidence des **cellules souches de la cornée [26-28]**.

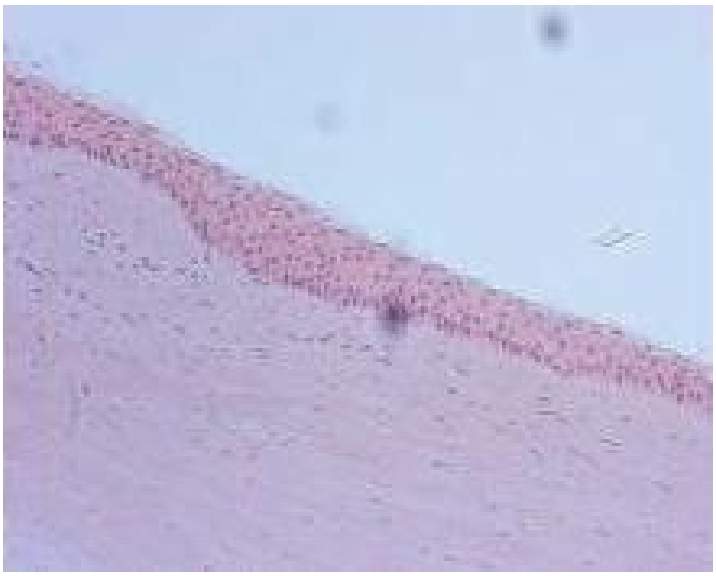
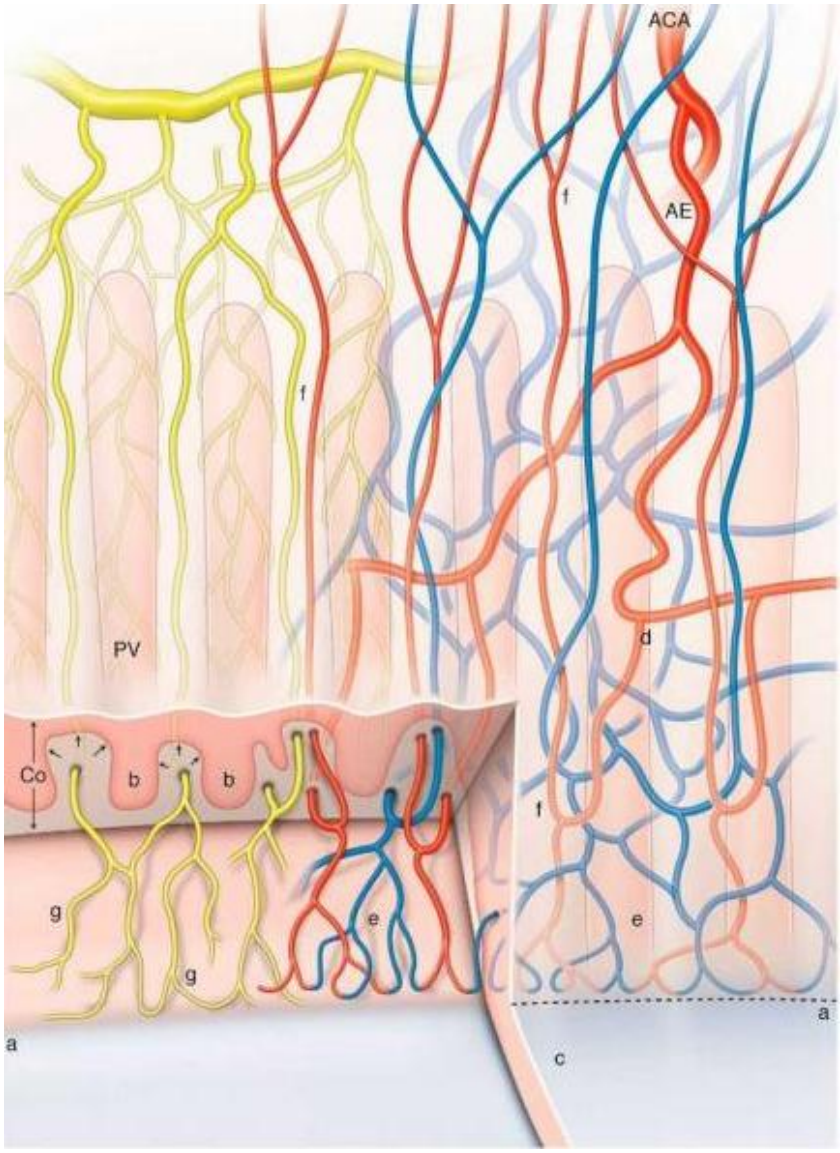


Figure 24 : Coupe histologique humaine de l'épithélium et d'une partie du stroma antérieur du limbe cornéoscléral [25].



<u>Figure 25</u> : Représentation schématique des arcades vasculaires périphériques, des lymphatiques et des palissades de Vogt. ACA : artère ciliaire antérieure ; Co : section de la conjonctive montrant les palissades de Vogt. Celles-ci sont constituées de papilles stromales (flèches) et de bandes de cellules épithéliales ; AE : artère épisclérale ; PV : palissades de Vogt ; a : extrémité de la membrane de Bowman à la périphérie cornéenne ; b : extrémité cornéenne des palissades de Vogt ; c : cornée périphérique ; d : plexus artériels superficiels ; e : vascularisation terminale ; f : artère limbique, branche de l'artère épisclérale ; g : vaisseaux lymphatiques [25].

III.3.3. vascularisation du limbe [14]

La vascularisation du limbe dessert :

- La périphérie de la cornée,
- L'épisclère,
- La sclère limbique,
- La conjonctive,
- L'extrémité antérieure de l'uvée.

Elle dépend des **artères ciliaires antérieures** (Fig. 26, 27), desquelles naissent :

- Les artérioles cornéennes périphériques terminales,
- Les artérioles récurrentes conjonctivales et
- Le plexus artériel anastomotique épiscléral circulaire d'où partent des artérioles perforantes pour le muscle ciliaire et l'uvée.

Les vaisseaux artériels épiscléraux du limbe s'anastomosent avec leurs homologues conjonctivaux. Dans la sclère, des canaux artériels et un plexus veineux sont reliés au canal de Schlemm.

Les lymphatiques conjonctivaux limbiques sont organisés en trois groupes:

- Le système périphérique associé aux extrémités terminales du réseau artériel limbique ;
- Les lymphatiques radiaires traversant les palissades de Vogt ;
- Les branches profondes issues des lymphatiques radiaires.

Les réseaux nasal et temporal sont drainés respectivement dans les ganglions sous- maxillaires et prétragiens.

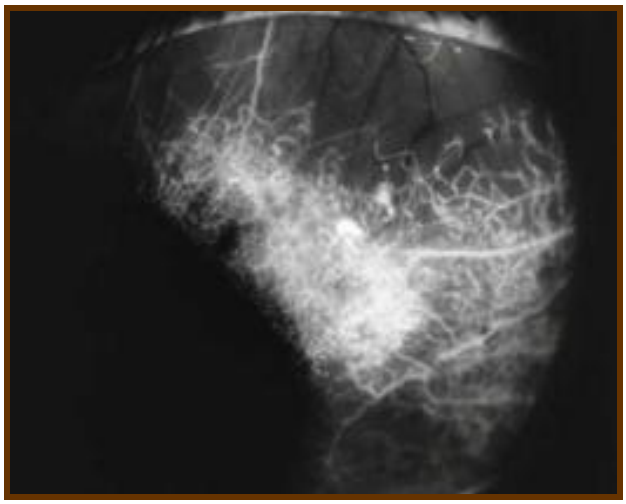


Figure 26 : Angiographie à la fluorescéine de la région limbique. Forte activité vasculaire en regard d'une épisclérite [25].

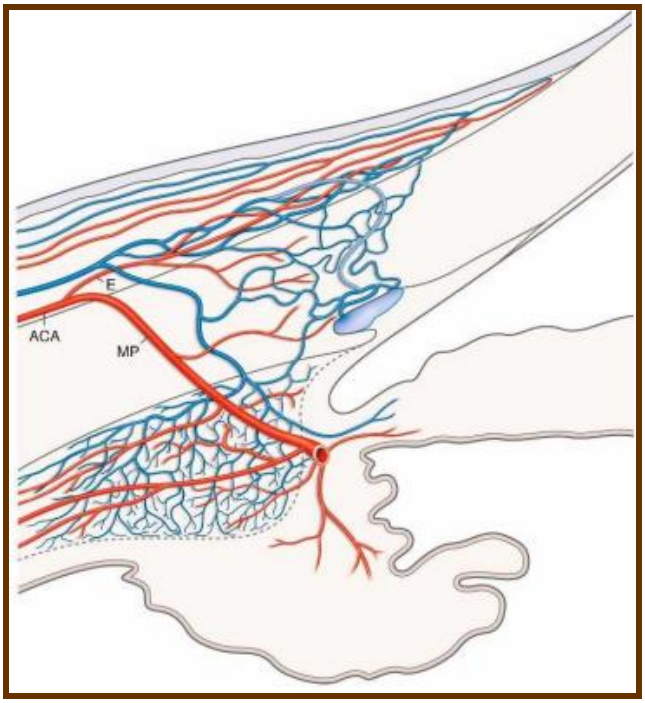


Figure 27 : Réseau vasculaire de la région limbique : artériel (rouge) et veineux (bleu). La vascularisation est terminale au niveau du stroma limbique et il existe des connexions entre les réseaux superficiel et profond. Dans les plans plus profonds, des veines sclérales entrent en contact avec le canal de Sclemm. ACA : artère ciliaire antérieure ; E : branche épisclérale de l'ACA ; MP : branche perforante [25].

III.3.4. Innervation du limbe [25, 29, 30]

Les nerfs sont principalement sensitifs et se terminent autour des vaisseaux sanguins et dans le tissu conjonctif. La plupart d'entre eux sont myélinisés. Le limbe est le lieu de passage des 44 branches sensitives des **nerfs ciliaires** longs issus du **nerf trijumeau** qui irradient vers le centre de la cornée, le tissu le plus innervé de l'organisme. Il existe aussi une innervation végétative.

III.3.5. anatomie fonctionnelle du limbe [25]

Le limbe est impliqué dans la **régulation de l'inflammation de la surface oculaire**; il est le lieu de résidence des cellules impliquées dans la **défense de la cornée** ; il est composé d'un **environnement anti-angiogénique** empêchant les vaisseaux et les lymphatiques de se développer dans la cornée. Le limbe, en plus d'assurer l'écoulement de l'humeur aqueuse, doit apporter les ressources nutritives à la cornée.

Mais le rôle majeur attribué au limbe depuis bientôt 30 ans est celui du **renouvellement physiologique de l'épithélium cornéen** grâce aux cellules souches épithéliales que ce site héberge. L'absence de ces cellules conduirait à une conjonctivalisation de la cornée. Les pathologies concernées sont regroupées sous le vocable de syndrome d'insuffisance en cellules souches limbiques. Il est indispensable de reconstruire cette unité fonctionnelle pour réparer une surface oculaire détruite.

Rappel physiologique

La cornée est un tissu avasculaire et transparent, qui assure les deux tiers du pouvoir de réfraction de l'œil. Elle constitue une barrière anatomique et physiologique protectrice vis-à-vis des structures internes de l'œil [14, 31].

Le maintien de la transparence cornéenne implique de nombreux facteurs :

- La qualité du film lacrymal et la régularité de la surface épithéliale ;
- L'absence de vascularisation ;
- L'organisation particulière avec trois types de cellules : épithéliales, endothéliales, fibroblastes et tissu collagène ;
- La pompe endothéliale régulatrice de l'hydratation.

La cornée participe, avec la conjonctive et la zone de transition limbique, au concept de surface oculaire.

IV.1. Composition chimique de la cornée [31]

La cornée est composée :

- D'eau qui représente 75 à 80 % du poids total du stroma.
- De protéines, sous forme soluble :
  - ❖ L'albumine ;
  - ❖ La sidérophiline ;
  - ❖ Les globulines ;
  - ❖ Les glycoprotéines essentiellement le collagène.
- De Protéoglycanes ou mucopolysaccharides
  - ❖ Représentent environ 1 % du poids sec du stroma ;

- ❖ Remplissent l'espace entre les cellules et le collagène ;
- ❖ Interviennent dans les mécanismes d'hydratation de la cornée.

- D'enzymes : l'épithélium est riche en acétylcholine qui interviendrait dans la sensibilité cornéenne.
- D'électrolytes :
  - ❖ Le stroma est riche en sodium alors que l'épithélium est riche en potassium ;
  - ❖ Les bicarbonates représentent entre 25 et 35 mEq/kg H2O.
- De glucose et de glycogène provenant des larmes et surtout de l'humeur aqueuse.

IV.2. Propriétés physiques et physico-chimiques [31]

Grâce à sa composition chimique, la cornée acquière :

- Les propriétés mécaniques essentielles dans le maintien de l'armature du globe oculaire, notamment la **résistance de l'œil** à la pression intraoculaire et contre les agressions externes.
- Les propriétés nécessaires pour le fonctionnement optique, essentiellement la **transmission, la réfraction et la réflexion de la lumière.**

La **transparence** cornéenne est indispensable au fonctionnement optique de l'œil. Ses facteurs sont multiples :

IV.2.1. Structure du collagène

L'architecture particulière du collagène 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.

IV.2.2. Rôle des protéoglycanes

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

IV.2.3. Pauvreté en cellules du stroma

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

IV.2.4. Régulation de l'hydratation [32]

Le maintien de la transparence cornéenne implique que le stroma cornéen soit maintenu dans un état de déshydratation relative grâce à la fonction de déturgescence. 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.

- **Fonctions de l'épithélium** : Il existe un transport ionique au niveau de l'épithélium, dont le rôle dans le maintien de l'hydratation du stroma est mineur. Après désépithélialisation, on obtient une augmentation d'épaisseur de la cornée qui ne dépasse pas le double de l'épaisseur normale, l'œdème siège dans le stroma antérieur.

•**Fonctions de l'endothélium** : La barrière endothéliale est caractérisée par sa perméabilité importante (trois fois plus que l'épithélium). Après destruction de l'endothélium et de la membrane de Descemet, l'œdème cornéen est beaucoup plus important et l'épaisseur cornéenne est multipliée par 3 en 4 heures puis peut atteindre 5 fois l'épaisseur normale. Ainsi la fonction de **pompe endothéliale** est le principal facteur qui permet de contrebalancer la pression de gonflement du stroma. Cette fonction de pompe endothéliale est assurée tant que la densité endothéliale reste supérieure à une valeur seuil. La décompensation endothéliale survient en dessous de 300-500 cellules/mm^2.

•**Évaporation à la surface cornéenne du film lacrymal :** Celle-ci joue un rôle relatif dans la fonction de déturgescence du stroma.

IV.2.5. L'absence de vascularisation [33,34]

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

Les 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 le site lésionnel, dans de multiples circonstances pathologiques telles que le port de lentilles de contact, les infections, les inflammations, les traumatismes et les brûlures chimiques (Fig. 28).

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 de signaux pro-inflammatoires (IL1, TNF, bactéries et virus) et interviennent, en coopération avec d'autres

facteurs, par chimiotactisme, à la prolifération des cellules endothéliales vasculaires et donc à la néovascularisation cornéenne.

Les autres systèmes impliqués dans la régulation de l'angiogenèse cornéenne sont : L'IL4, le TGF-β et les métallo-protéinases.



Figure 28 : Photographie et cliché au vert d'indocyanine du segment antérieur d'un patient de 69 ans présentant une néovascularisation cornéenne secondaire à une kératite herpétique [35].

IV.2.6. L'inhibition de la réaction inflammatoire [36-38]

Des processus physiologiques immunitaires permettent de limiter toute réaction inflammatoire au sein de la cornée.

Anterior Chamber Associated Immune Deviation (ACAID) est une réaction de tolérance induite par la présence d'allo-antigènes 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, ainsi que les cytokines telles que l'interleukine IL4 et l'IL10, l'hydrocortisone et la melanin stimulating hormone (MSH).

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'ACAID.

IV.3. Métabolisme de la cornée [31, 39]

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.

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

IV.4. Moyens de protection de la cornée [40, 41]

La cornée et la conjonctive sont exposées de manière permanente aux agressions mécaniques, toxiques et microbiennes de l'environnement extérieur.

La **protection palpébrale** et le **lavage lacrymal** éliminent la majeure partie des corps étrangers irritants. Lorsque ces obstacles mécaniques sont franchis, **l'épithélium cornéo-conjonctival** constitue alors la dernière barrière avant la pénétration dans les structures oculaires profondes.

IV.4.1. Paupières

Forment une barrière anatomique contre les corps étrangers en s'interposant devant le globe lui-même.

Les cils jouent un véritable rôle de filtre des poussières contenues dans l'air.

Le réflexe de clignement évite à un éventuel corps étranger d'entrer en contact avec la cornée.

Les clignements normaux étalent les larmes sur la surface cornéenne, formant ainsi un film lacrymal stable et permettent un débridement épithélial physiologique.

IV.4.2. Film lacrymal

Les larmes constituent le premier rempart des défenses de la surface oculaire et concentrent les médiateurs chimiques libérés au cours des réactions inflammatoires qui s'y produisent.

Le film lacrymal possède une action :

- Anatomique de barrière ;
- Mécanique, permettant l'évacuation d'éventuels corps étrangers, aidé par la sécrétion réflexe aqueuse provenant des glandes lacrymales ;
- Biochimique par lubrification de la cornée et apport de nutriments ;
- Immunologique par la présence d'agents antimicrobiens (Immunoglobulines A, lysozyme, lactoférrine).
- Trophique par sa richesse en facteurs de croissance, notamment en *epidermal growth factor* (EGF).

IV.4.3. Flore bactérienne commensale [42]

Un autre mode non spécifique de défense de la surface oculaire est constitué par la flore microbienne normale.

Celle- ci, composée essentiellement de *Staphylococcus epidermidis, Corynebacterium* et *Propionibacterium acnes*, s'oppose à la prolifération de germes plus agressifs pour les structures oculaires.

Dans certaines circonstances, l'équilibre microbiologique est rompu et les germes saprophytes peuvent à leur tour devenir pathogènes.

IV.4.4. Épithélium cornéen [31]

Il forme une véritable barrière anatomique et mécanique en s'opposant à l'adhésion bactérienne, étape préliminaire à l'invasion du stroma par des micro-organismes.

IV.4.5. Fonctions physiologiques de l'innervation cornéenne

IV.4.5.1. Innervation sensitive [31, 43]

La cornée est le tissu le plus richement innervé de l'organisme (300 à 600 fois plus de terminaisons nerveuses que dans la peau et 20 à 40 fois plus que dans la pulpe dentaire). La densité en terminaisons nerveuses diminue du centre vers la périphérie cornéenne.

La plupart des récepteurs sont des nocicepteurs qui répondent à des stimuli mécaniques, thermiques, ou chimiques.

Il existe trois types de récepteurs dans les neurones sensitifs cornéens :

- **Nocicepteurs polymodaux** qui réagissent à des stimuli mécaniques, chimiques (substances exogènes et médiateurs de l'inflammation) et thermiques (température supérieure à 39 °C) ; en cas de forte stimulation, leur activation se prolonge après l'arrêt du stimulus ce qui prolonge la sensation douloureuse à type de brûlure ; ils sont inhibés lorsque la température est inférieure à 20 °C et interviennent dans les sensations d'irritation présentes lors des processus de cicatrisation cornéenne ;
- **Récepteurs mécanonociceptifs** qui déclenchent une sensation douloureuse après stimulation mécanique (comme par exemple le fait de toucher la cornée) ;
- **Récepteurs au froid** impliqués dans le réflexe de clignement spontané déclenché par le refroidissement lié à l'évaporation des larmes.

Le premier rôle de l'innervation cornéenne est de déclencher le réflexe cornéo-palpébral qui permet de protéger la cornée lors d'une agression et d'étaler le film lacrymal à la surface de la cornée.

Il faut distinguer ce réflexe cornéo-palpébral du réflexe de clignement à la menace qui implique des fonctions supérieures.

La sensibilité cornéenne peut être mesurée à l'aide de l'esthésiomètre de Cochet-Bonnet (Fig. 29).

Les nerfs cornéens sensitifs assurent une fonction trophique sur l'épithélium par libération de neuropeptides (substance P, calcitonin gene related peptide [CGRP] et cholécystokinine) au niveau des terminaisons nerveuses par excitation antidromique.

La sensibilité cornéenne diminue avec l'âge ; une hypoesthésie cornéenne est fréquente après 70 ans. Elle peut être diminuée dans les infections cornéennes par les *herpes simplex virus* et *virus varicelle-zona*, après un traumatisme cornéen ou une chirurgie cornéenne.



Figure 29 : Esthésiomètre de Cochet-Bonnet ; c'est un cylindre en plastique contenant un filament de Nylon d'un diamètre de 0,12mm. La longueur du filament est réglée grâce à une molette et lisible sur une échelle graduée en millimètres [383].

IV.4.5.2. Innervation sympathique adrénergique [31]

Elle se fait à partir du ganglion cervical supérieur homolatéral. La stimulation sympathique inhibe la cicatrisation épithéliale.

Epidémiologie

L'épidémiologie des infections à *herpès simplex virus (HSV)* est influencée par les caractéristiques du virus. Il existe deux sérotypes *HSV-1* et *HSV-2* pouvant être à l'origine d'atteintes oculaires, mais dont les données épidémiologiques sont différentes (Tableau II) [6].

Les atteintes oculaires à *HSV-2* sont très rares, et se rencontrent dans la presque totalité des cas dans les suites d'une contamination maternofœtale [2, 44, 45]. Les kératites liées au *HSV-1* sont de loin les plus fréquentes.

Tableau II Différences des données épidémiologiques entre *HSV-1* et *HSV-2* [159].

	HSV-1	*HSV-2*
Transmission	Oro-labiale	Génitale
Age de contamination	Nourrisson, enfant	Adolescent, adulte
Sites lésionnels habituels	Au dessus de la ceinture	Au dessous de la ceinture
Pathologie	Atteintes oro-labiales, oculaires, neurologiques	Atteintes ano-uro-génitales, néonatales, méningées
Fréquence des récurrences	++++	++

++++ : Très fréquent

++ : Peu fréquent

HSV-1 : Herpès simplex virus type 1

HSV-2 : Herpès simplex virus type 2

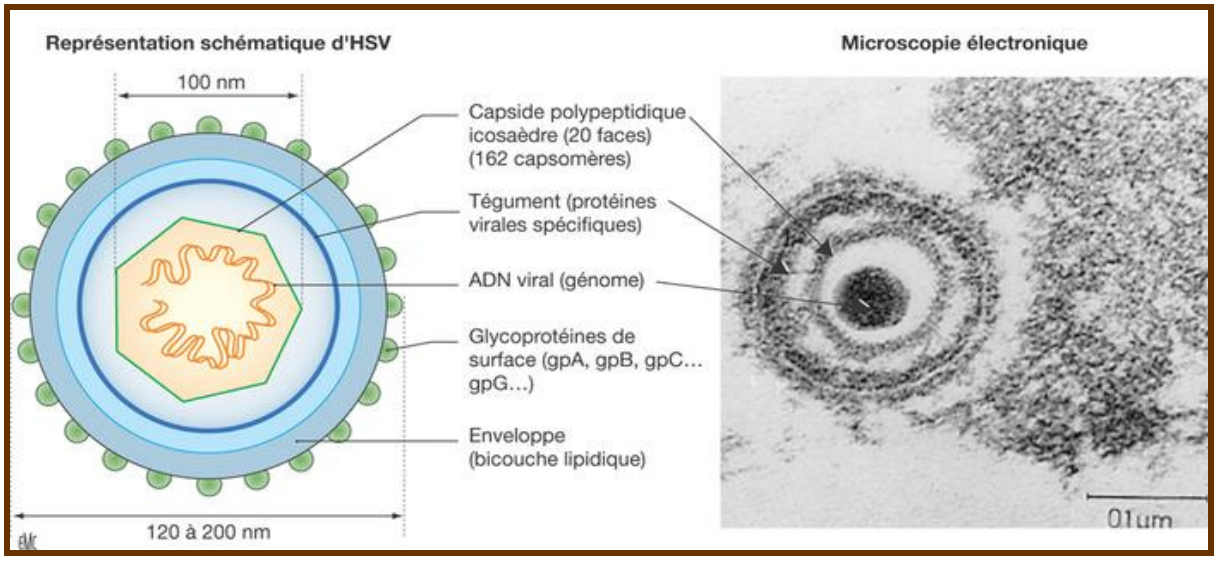
V.1. Virus herpes simplex de type 1 (*HSV-1*)

HSV-1 appartient à la famille des ***herpesviridae***, à la sous famille des ***alphaherpesvirinae*** et au genre ***simplexvirus***. Il est capable d'infecter et de se multiplier dans les cellules épithéliales et neuronales et d'établir une infection latente dans les neurones. Les infections à *HSV-1* sont généralement bénignes mais elles peuvent être très graves, surtout chez les immunodéprimés [46].

V.1. 1. Structure du virion

La particule virale mesure entre 120 et 200 nm de diamètre [47].

Elle est composée des éléments suivants : une **enveloppe** externe sous forme de bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte infectée dans laquelle sont ancrées des glycoprotéines, une **capside** renfermant le **génome viral** et entourée d'un **tégument** qui assure la liaison entre la capside et l'enveloppe externe (Fig 30, 31) [46].



ADN : acide désoxyribonucléique. gp A : glycoprotéine A. gpB : glycoprotéine B. gpC : glycoprotéine C. gpG : glycoprotéine G.

Figure 30 : Structure du *virus herpès simplex 1*[58].

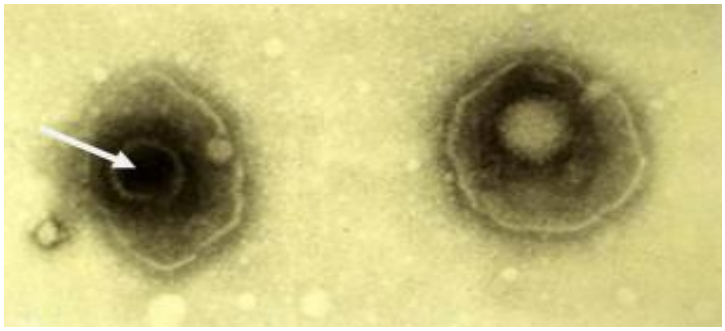


Figure 31 : *Virus herpès simplex* vu en microscopie électronique (flèche montrant le génome viral) [49].

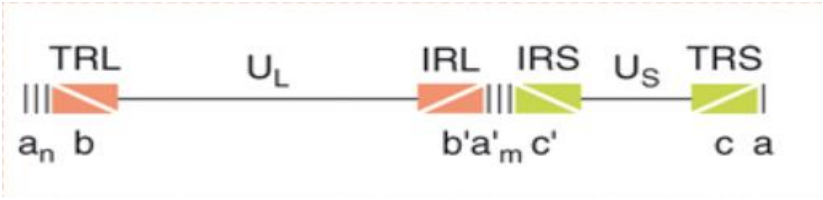
V.1.1.1. Génome viral

Le génome d'*HSV-1*, empaqueté dans la capside virale, est un acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire (double brin) linéaire codant 84 gènes et qui est circularisé lors de son entrée dans le noyau de la cellule infectée [47].

La taille du génome est d'environ 152 000 paires de bases [46, 47].

Le génome des *HSV* est composé d'une séquence unique longue (UL) et d'une séquence unique courte (US), délimitées par des séquences répétées internes (*internal repeat long* [IRL] et *internal repeat short* [IRS]) et externes (*terminal repeat long* [TRL] et *terminal repeat short* [TRS]) : ab et b'a' de part et d'autre de l'UL , et a'c' et ca de part et d'autre de l'US (Fig. 32) [47, 48].

L'orientation respective des segments UL et US varie, ce qui conduit pour un même virus à faire coexister quatre populations de molécules isomériques, sans que l'on connaisse la signification de cette particularité [47, 48].



UL : Séquence unique longue. US : Séquence unique courte. IRL : ***Internal repeat long*** **.IRS :** ***Internal repeat short*** **TRL :** ***Terminal repeat long*****. TRS :** ***Terminal repeat short.***

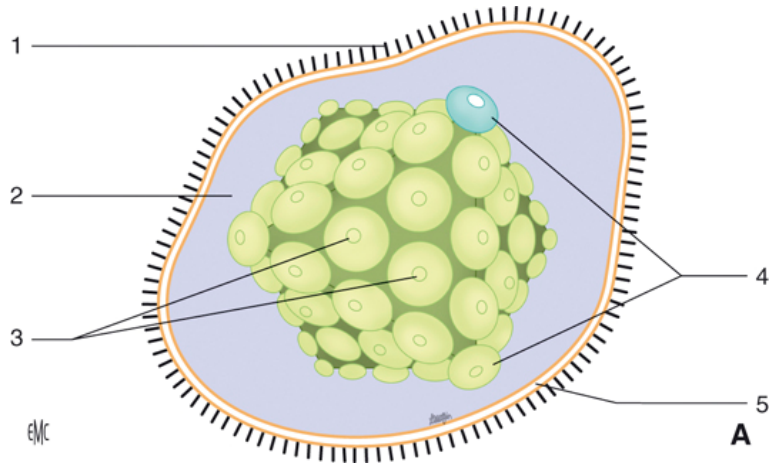
Figure 32 : Organisation du génome d'*HSV-1* [47].

V.1.1.2. Capside [35]

La capside, protéique, de 100 nm de diamètre, est **icosaédrique** (polyèdre régulier à 20 faces, 12 sommets et 30 arêtes) ; son nombre de triangulation T est égal à 16, avec 162 capsomères (cinq par arête), dont 150 hexons et 12 pentons (un par sommet). Cette structure confère aux capsides une énergie libre minimale et par là une grande **stabilité** (Fig. 33, 34) [47].

Trois types de capside peuvent être retrouvées dans la cellule [46] :

- La capside de type A (vide) ne contient pas d'ADN, ni les protéines d'échafaudage.
- La capside de type B contient les protéines d'échafaudage mais pas l'ADN
- La capside de type C contient l'ADN viral.



1. Glycoprotéines virales ; 2. Tégument ; 3. Hexon ; 4. Penton ; 5. Enveloppe.

Figure 33 : Structure du *virus herpès simplex 1*[47].

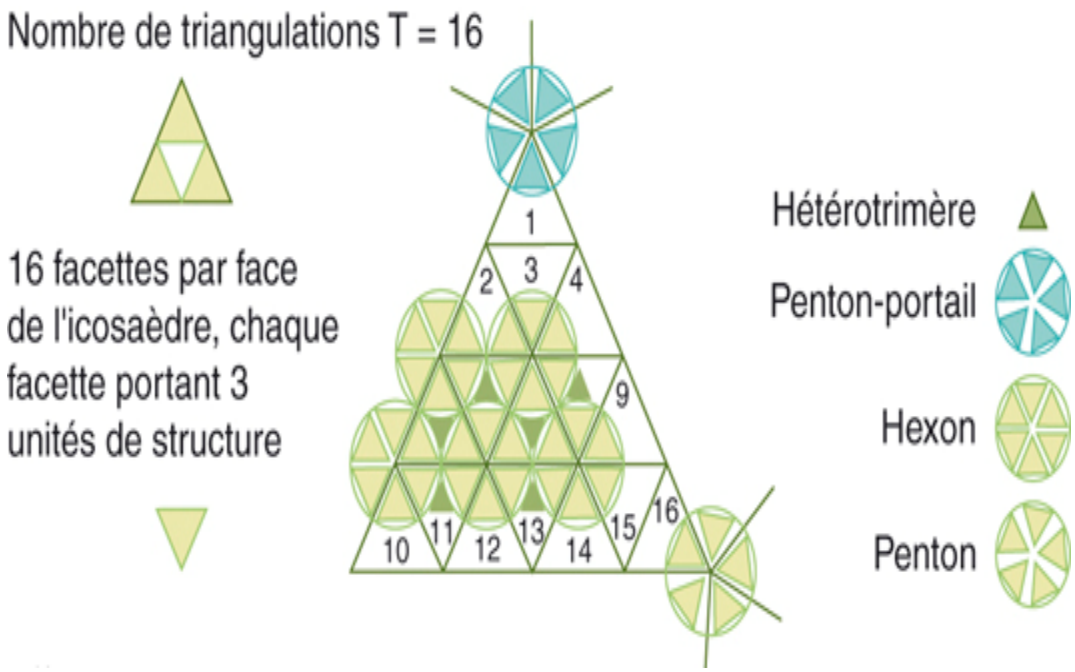


Figure 34 : Structure icosaédrique de la capside [47].

V.1.1.3. Tégument

Le tégument est une structure amorphe contenant au moins quinze protéines (dont VP13/14, VP22, VP16) qui assurent la liaison entre les protéines de capside et d'enveloppe. D'autres protéines sont présentes en plus faible proportion : la protéine VHS, la protéine kinase UL13 ainsi que les protéines ICP 0 et ICP 4 qui peuvent être incorporées au cours de l'infection [46].

V.1.1.4. Enveloppe

L'enveloppe est faite d'une bicouche lipidique, dérivée par bourgeonnement de la lamelle interne de la membrane nucléaire puis des membranes cytosoliques de la cellule infectée ; elle porte un millier de courts spicules formés d'au moins 12 glycoprotéines virales (gB à gM) et de plusieurs protéines virales non glycosylées. Ces glycoprotéines jouent un **rôle important dans l'infection virale** et interviennent dans différentes étapes du **cycle de multiplication virale** [46, 47].

À cause de sa bicouche lipidique d'origine cellulaire, c'est un **élément non pas de protection, mais de fragilité**, véritable « talon d'Achille » des virus à enveloppe. Elle rend compte de la **sensibilité** des *Herpesviridae* **aux solvants des lipides**, aux **détergents**, aux **désinfectants** usuels, aux **pH extrêmes**, à la **chaleur** et à la **dessiccation**. D'où leur **inactivation rapide dans le milieu extérieur** [47, 48].

Les *Herpesviridae* humains sont donc transmis par des contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels [47-49].

V.1.2. Classification [47, 50, 51]

L'ordre des Herpesvirales, créé en 2009, rassemble plus d'une centaine de virus à acide désoxyribonucléique (ADN) très répandus dans l'ensemble du règne animal dans trois grandes familles :

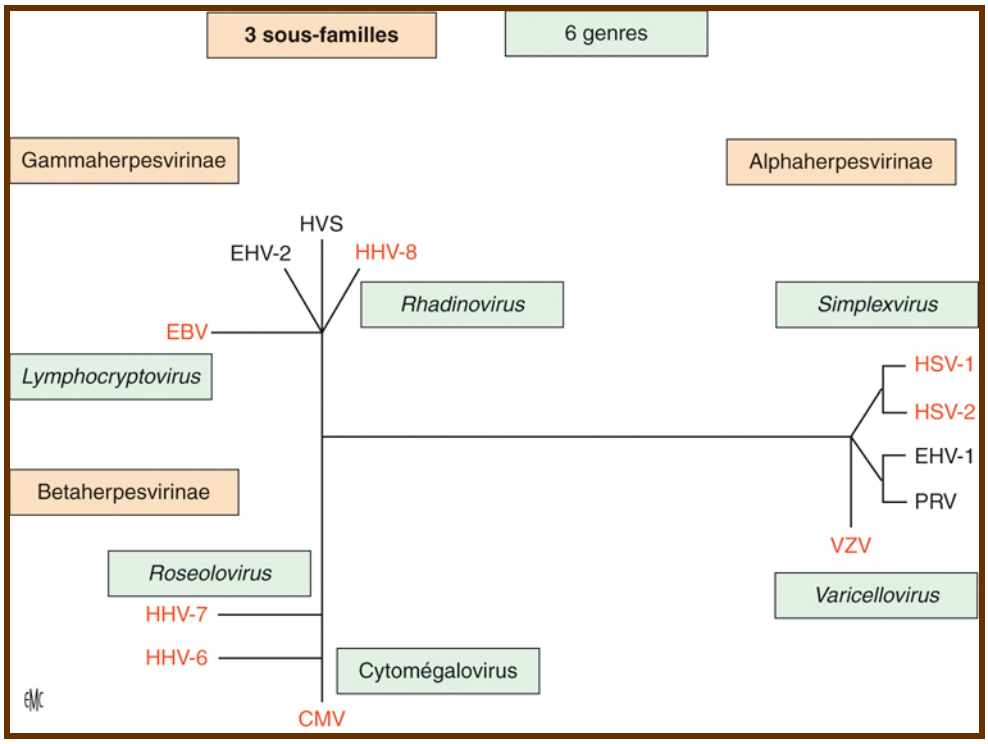
- *Herpesviridae* (virus des mammifères, des oiseaux et des reptiles) ;
- *Alloherpesviridae* (virus des poissons et des amphibiens) ;
- *Malacoherpesviridae* (virus des bivalves).

Un ancêtre hypothétique est apparu il y a sans doute 200 millions d'années et la coévolution entre virus et hôtes, allant de l'huître à l'homme, s'est accompagnée d'une « cospéciation » qui a donné naissance aux espèces distinctes d'herpèsvirus.

La plupart des espèces animales comptent ainsi un ou quelques *herpèsvirus* qui leur sont propres et bien adaptés, n'infectant qu'exceptionnellement une autre espèce animale.

Les *herpèsvirus* impliqués en pathologie humaine sont regroupés dans trois sous-familles phylogéniquement distinctes au sein des *Herpesviridae* (Fig. 35) :

- *Alphaherpesvirinae (HSV-1, HSV-2* et *VZV) ;*
- *Betaherpesvirinae (CMV, HHV-6A, HHV-6B,* et *HHV-7) ;*
- *Gammaherpesvirinae (EBV* et *HHV-8).*



CMV : Cytomégalovirus ; EBV : Epstein-Barr Virus ; EHV-1/2 : Virus équins types ½ ; HHV-6/-7/-8 : Herpèsvirus humains 6/7/8 ; HVS : Herpèsvirus saimiri ; PRV : Virus de la pseudo-rage ; VZV : Virus-zona-varicelle.

Figure 35 : Relations phylogéniques entre *herpèsvirus*. Les *herpèsvirus* humains sont représentés en rouge [57].

V.1.3. Cycle réplicatif [47, 52]

V.1.3.1. Entrée dans la cellule :

L'entrée dans la cellule des virus enveloppés tels que les *HSV* nécessite une étape de fusion entre les membranes cellulaire et virale. Cet l'attachement et fusion des membranes requièrent l'intervention de quatre glycoprotéines virales majeures de surface, la **glycoprotéine D (gD)** (gène US6), **la glycoprotéine B (gB)** (gène UL27) et le complexe hétérodimérique **glycoprotéine H/glycoprotéine L (gH/gl)** (gènes UL22 /UL1).

Initialement, la **glycoprotéine C (gC)** (gène UL 44), présente à la surface de l'enveloppe virale, interagit avec les molécules de type glycosaminoglycanes à la surface des cellules, préférentiellement l'**héparane-sulfate 8**.

V.1.3.2. Transport intra-cellulaire et entrée dans le noyau:

Après l'entrée du virus dans la cellule hôte par fusion de la membrane virale à la membrane plasmique, les protéines du tégument et la capside virale sont relarguées dans le cytoplasme.

La **nucléocapside est transportée** le long des **microtubules du cytosquelette**, parvient à un pore de la membrane nucléaire, par où elle **livre l'ADN viral au noyau**.

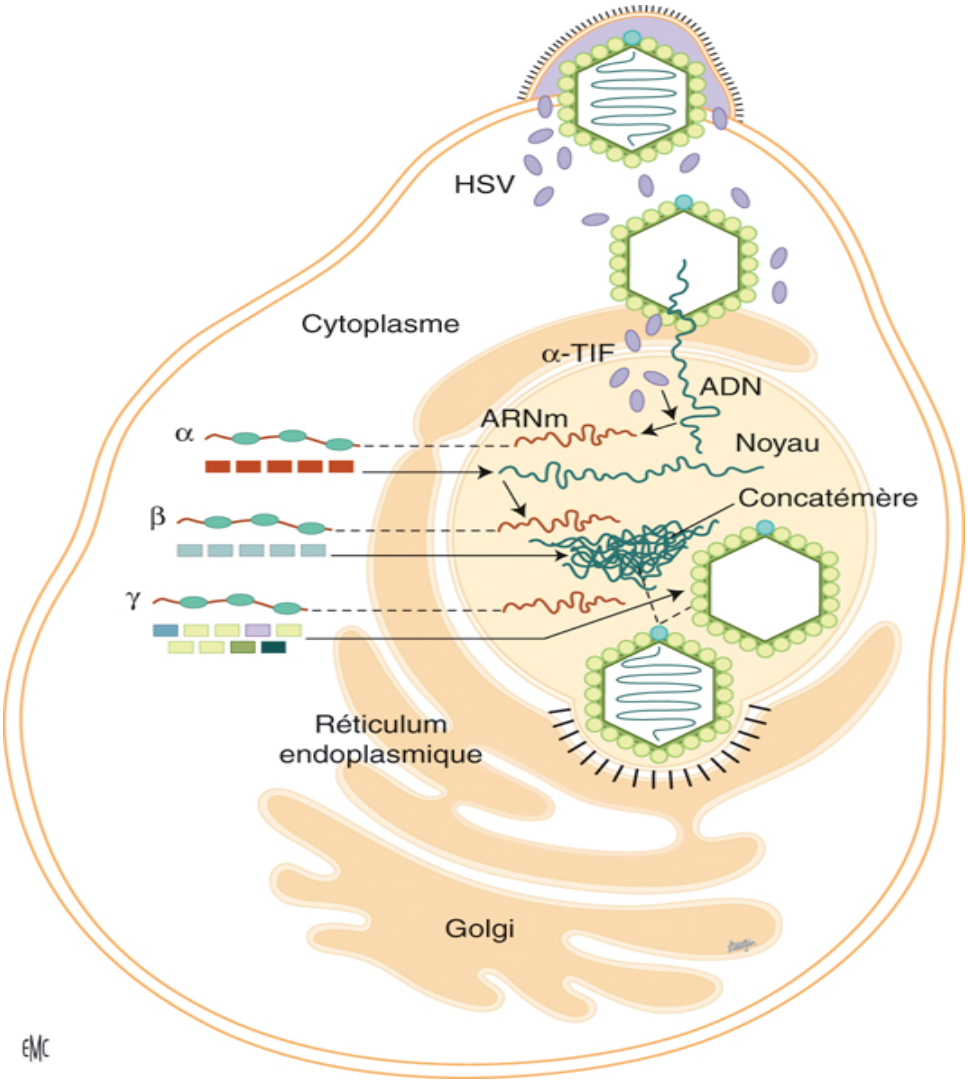
V.1.3.3. Transcription des gènes :

Une fois que le génome viral a pénétré dans le noyau, la molécule d'ADN se circularise par la recombinaison des séquences inversées répétées terminales.

La transcription des gènes viraux par l'ARN polymérase cellulaire peut alors commencer, elle est suivie **de trois phases successives** régulées en cascade, conformément au schéma général de la réplication des *herpèsvirus* : une **phase très précoce ou α** (IE), puis une **phase précoce ou β** (E) et enfin une **phase tardive ou γ** (L).

Les protéines **α** assurent la progression vers la **synthèse des protéines β** qui sont, pour la plupart, des **enzymes nécessaires à la réplication** proprement dite du génome viral.

L'expression des gènes γ aboutit principalement à la production des **protéines structurales** (faisant partie intégrante de la particule virale), protéines de la nucléocapside et glycoprotéines d'enveloppe (Fig. 36).



HSV **: Herpès simplex virus ; α-TIF : Alpha-trans-inducing factor**

<u>Figure 36</u> : Cycle de réplication d'un virus herpès simplex [57].

V.1.3.4. Enveloppement et libération des particules virales :

Les glycoprotéines d'enveloppe sont **glycosylées dans l'appareil de Golgi**, puis s'insèrent dans les membranes cellulaires. Les **nucléocapsides** ainsi formées sont ensuite **enveloppées par bourgeonnement** à travers la membrane interne du noyau et la sortie des virions hors de la cellule se fait à 18 heures d'infection par **exocytose** au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte (Fig. 37).

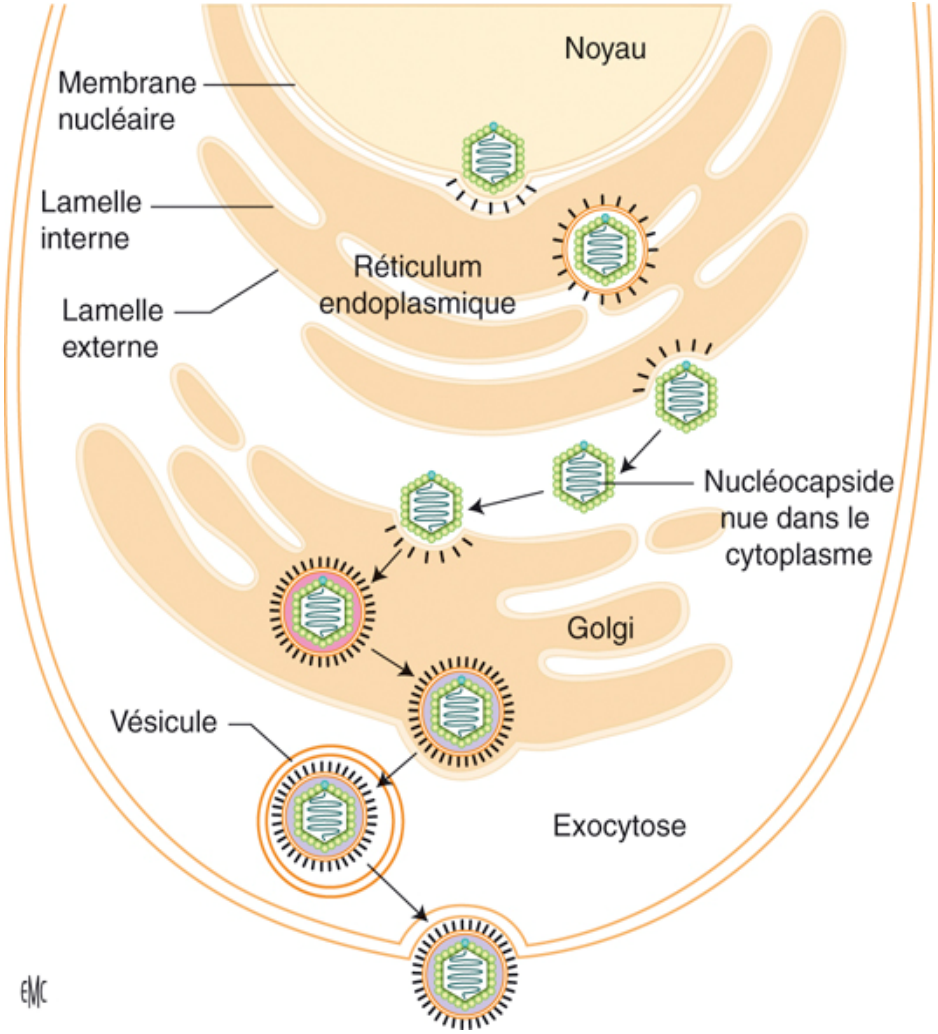


Figure 37 : Cycle de réplication d'un *HSV* : Enveloppement et libération des particules virales [57] .

V.2. Réservoir :

L'homme est le seul hôte naturel pour le virus *HSV* [53-57].

Ce réservoir est constitué par des personnes infectées abritant les virus dans les ganglions sensitifs (ganglion de Gasser pour *HSV-1* et ganglions sacrés pour *HSV-2*) [47, 48, 58].

Bien que l'homme soit le seul réservoir, de nombreux animaux d'expérience sensibles aux *HSV* peuvent, selon la voie d'inoculation, reproduire assez bien les maladies humaines [47].

V.3. Transmission :

Comme tous les virus **enveloppés**, le *HSV-1* est **fragile**, facilement inactivé dans le milieu extérieur [47, 48, 59].

HSV-1 se transmet par **contact direct** (le plus souvent contact oral) avec les particules virales présentes dans les boutons de fièvre ou la salive d'un sujet excrétant le virus lors d'une **primo-infection**, d'une **récurrence** ou d'une excrétion virale **asymptomatique** [47, 54, 58-60]. Qui est de loin, la forme la plus fréquente de transmission. Plusieurs études cliniques ont montré que seulement 30 à 70% des patients, ayant une sérologie positive pour *HSV-1*, ont présenté des symptômes en faveur d'une infection herpétique [53, 61].

Ainsi, les *HSV,* ont, d'après la prévalence des anticorps sériques, une diffusion plus **précoce** et plus **large** dans les **populations pauvres du sud** que dans les populations des pays riches et industrialisés où l'on tend à respecter l'**hygiène** et à éviter ce que l'on qualifie de **promiscuité** [30]**.**

La fréquence accrue des pratiques oro-génitales favorise l'infection génitale à *HSV-1* (15 à 40 % des cas) [58].

Selon plusieurs études européennes [62, 63], près de la moitié des premiers épisodes d'herpès génital sont dus à *HSV-1*.

La contamination par *HSV-1* survient tôt dans l'enfance (une fois les anticorps maternels disparus) ou les premières années de la vie adulte par l'intermédiaire de la salive [6, 47, 58].

Les anticorps maternels passent la barrière placentaire et protègent en principe l'enfant jusqu'à l'âge de 6mois. Ce n'est pas le cas pour les prématurés et les bébés nés de mères séronégatives, où en cas d'herpès génital à *HSV-1* chez la mère, le virus peut être transmis au nouveau-né pendant l'accouchement, provoquant alors l'herpès néonatal, une cause potentiellement évitable de mortalité et de morbidité néonatales, même si c'est rare [54, 60].

V.4. Facteurs favorisant :

On peut distinguer deux grandes classes de facteurs de risque de réactivation du virus *HSV* : ceux qui réduisent la réponse immunitaire à l'infection virale (favorisant donc l'émergence d'une récurrence clinique à la suite d'une réactivation virale même initialement de faible amplitude) et ceux qui stimulent directement la réplication virale [64].

V.4.1. Facteurs limitant la réponse antivirale

Plusieurs sous-groupes de patients apparaissent particulièrement à risque dans l'herpès oculaire.

V.4.1.1. Enfants

Les enfants sont maintenant clairement identifiés comme des sujets à risque pour l'herpès oculaire car ils développent des **récurrences** non seulement plus **fréquentes**, mais aussi plus sévères [6, 53, 64-70], puisqu'elles sont **bilatérales** dans plus de 20% des cas contre 2% chez l'adulte, avec des atteintes **stromales** dans 60% des cas contre 30% chez l'adulte (Fig. 38).

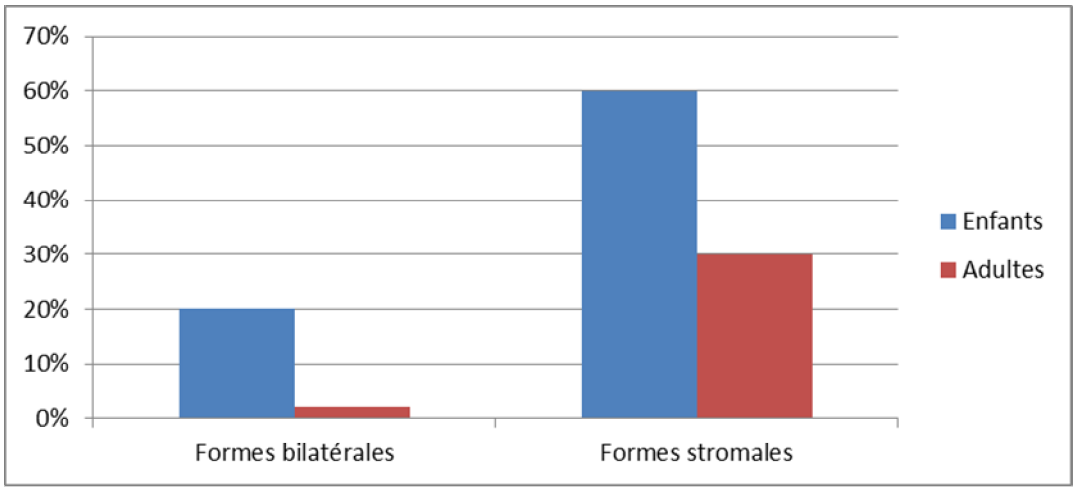


Figure 38 : Gravité des récurrences chez les enfants comparées à celles des adultes [71].

V.4.1.2. Diabète sucré

Les diabétiques semblent avoir une incidence légèrement plus grande de primo-manifestations et des récurrences que la population générale [71, 72].

Quelques poussées d'herpès oculaires ont été rapportées chez les patients diabétiques après **injection intra-vitréenne de corticoïdes retard** (triamcinolone) [73-75], ce qui paraît logique compte tenu de **l'immunodépression locale** importante et persistante induite par ce médicament [6, 64, 71, 73-75].

V.4.1.3. Atopie :

Quant aux patients atopiques, ils ne semblent pas être plus souvent atteints que la population générale, mais l'herpès oculaire prend chez eux une tournure **plus sévère**, avec notamment une forte fréquence des **formes nécrotiques** de kératites stromales. Cette modification épidémiologique pourrait être due à la prise de **corticoïdes** chez ces patients et/ou aux **anomalies de la réponse immunitaire** [6, 71, 76-78]**.**

V.4.1.4. Immunodépression

On retrouve dans cette catégorie toutes les causes d'**immunodépression modérée** (fièvre, fatigue, anesthésie générale, périodes menstruelles, infection intercurrente ou maladie cancéreuse) ou **plus marquée** (tous les traitements immunodépresseurs, dont les corticoïdes) [6, 64]. Cependant, tous ces facteurs classiques de la réactivation herpétique, au sens général du terme, n'ont pas clairement été isolés dans les études dédiées à l'atteinte oculaire [79].

À l'inverse, les patients **fortement immunodéprimés,** en particulier infectés par le ***VIH***, ne semblent pas présenter de tableaux particuliers d'herpès oculaire, si ce n'est une plus grande fréquence de **formes bilatérales**, de **récurrences** et la possibilité de sélectionner un **virus résistant** aux antiviraux mais toujours virulent dans ce contexte [64, 80, 81].

V.4.1.5. Facteurs génétiques

Il est en revanche clair que des facteurs génétiques sont impliqués, mais ils ne sont pas encore clairement identifiés. On sait d'ailleurs, grâce aux études expérimentales, que les facteurs génétiques d'un animal **hôte**, comme les

facteurs génétiques de la **souche virale**, sont déterminants pour qu'une maladie se développe ou non [82, 83].

La **propension à développer une réponse immunitaire forte**, voire exacerbée, pourrait favoriser le développement de **kératites stromales sévères**. Des **perturbations de la réponse à l'interféron** ou **d'autres voies de régulation** ont été identifiées dans la sensibilité aux **encéphalites herpétiques et aux boutons de fièvre** [84, 85].

À l'inverse, le fond **génétique des souches virales** est aussi clairement déterminant dans la **gravité** des lésions [82, 86]. Ainsi, un patient infecté par une souche peu agressive présente un faible risque de développer une maladie herpétique sévère. En revanche, très peu d'études humaines ont réussi à confirmer chez l'homme les données expérimentales. Citons à cet égard l'étude de Umene [86], basée sur une analyse de polymorphisme de l'ADN viral, montrant à partir de 29 souches cliniques de *HSV-1* que certaines d'entres elles étaient plus volontiers pourvoyeuses de kératites stromales et récurrentes alors que d'autres étaient plutôt responsables de kératites épithéliales et peu récurrentes.

V.4.1.6. Sexe

Les études sur les facteurs de risque naturels de l'herpès cornéen n'ont pas mis en évidence de prédominance sexuelle nette [6, 84].

V.4.1.7. Rougeole

Plusieurs séries de cas ont démontrées que les patients infectés par la rougeole ont plus de risque de développer des infections oculaires à *HSV* [87-90]. Le mécanisme serait lié au fait que le virus de la rougeole supprime

l'immunité à médiation cellulaire en interférant avec les fonctions des cellules T et des cellules dendritiques [91].

V.4.2. Facteurs favorisant directement la réactivation virale

Les revues de littérature ont montré que les facteurs déclenchant de la réactivation virale peuvent-être d'ordre chimique ou mécanique.

V.4.2.1. Stimulants chimiques de la réactivation de *HSV-1*

L'implication de certaines molécules, dans la survenue des kératites à *HSV-1*, a été démontrée [6, 64, 71, 90]. Elles sont représentées par les corticoïdes, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'angiogénèse et même les alpha-adrénergiques qui sont tous des activateurs directs de la réplication virale [92, 93].

V.4.2.1.1. Analogues de la prostaglandine

Les analogues de prostaglandines (utilisés comme anti-glaucomateux) ont été associés dans plusieurs publications à un risque de réactivation herpétique [64, 94]. Si les premières données expérimentales étaient initialement contradictoires [82], les synthèses récemment publiées reconnaissent ce risque sans toutefois les contre-indiquer chez les patients sans risque identifié, notamment dans le cadre des uvéites hypertoniques non herpétiques [95-98] (Annexe 1).

V.4.2.1.2. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires. Sur des modèles de culture cellulaires [99], les corticostéroïdes paraissent avoir un effet direct sur la réactivation de virus latents.

Plusieurs études ont montrées l'implication des corticostéroïdes (administrés en topique, intra-vitréen ou par voie systémique) dans la survenue d'épisodes sévères de kératites à *HSV* [90, 100-102].

V.4.2.1.3. Inhibiteurs de l'angiogenèse

La bevacizumab et la ranibizumab sont des immunoglobulines monoclonales utilisées dans le traitement des néovascularisations rétiniennes. Leur usage récent, dans le traitement des néovascularisations cornéennes [103-109], y compris celles liées aux kératites stromales à *HSV* [105-107], a soulevé le problème de survenue de kératites herpétiques à la suite des injections intra-vitréenne de ces inhibiteurs de l'angiogénèse. Le mécanisme de ces kératites reste toujours méconnu [90].

V.4.2.1.4. Alpha-adrénergiques

Les collyres alpha–adrénergiques sont également incriminés dans la survenue des kératites herpétiques [6] (Annexe 2).

V.4.2.2. Stimulants mécaniques de la réactivation de *HSV-1*

Toutes les agressions des nerfs cornéens ou scléraux peuvent s'accompagner d'un risque accru de développer des réactivations herpétiques.

La grande majorité des gestes oculaires (chirurgie ou laser [*light amplification by stimulated emission of radiation*]) combinent ces facteurs à la fois par l'incision cornéenne ou sclérale, l'inflammation qui en résulte (source de prostaglandines endogènes) et par l'utilisation fréquente des corticoïdes topiques en période postopératoire [64].

V.4.2.2.1. Chirurgie assistée par laser

La pathogénie des kératites à *HSV* faisant suite au traitement local par laser reste controversée.

Plusieurs séries de cas ont été rapportées dans la littérature étudiant des kératites à *HSV* dans les suites du traitement au laser y compris le *laser assisted in situ keratomileusis* (LASIK), Iridotomie périphérique au laser, Trabéculoplastie au laser et Photokératectomie réfractive(au laser Excimer) [90] (Annexe 3).

V.4.2.2.1.a. LASIK

Plusieurs cas de kératites à *HSV*, survenant après traitement au LASIK en post opératoire précoce, ont été rapportés dans la littérature [110-114]. Les kératites épithéliales à *HSV* surviennent le jour suivant le geste [111, 112], contrairement aux kératites stromales qui surviennent plusieurs semaines après [110, 114].

Il est actuellement admis [90], que l'administration des antiviraux à titre préventif, chez les patients ayant une histoire d'herpès oculaire, avant et après le geste est nécessaire [110, 115-117].

V.4.2.2.1.b. Iridotomie périphérique au laser YAG (*yttrium aluminium garnet*)

L'iridotomie au laser est indiquée dans la prévention et le traitement du glaucome par fermeture de l'angle.

Deux cas de kératites à *HSV* récurrentes ont été rapportés après iridotomie au laser [118, 119]. Par ailleurs les patients utilisent généralement des corticostéroïdes en topique après le geste. On ne sait pas toujours si ces récurrences sont liées au laser ou aux corticostéroïdes [90].

V.4.2.2.1.c. Trabéculoplastie au laser Argon

La Trabéculoplastie au laser Argon est utilisée parfois dans le traitement du glaucome à angle ouvert. Un cas de kératite à *HSV* récurrente a été rapporté dans les suites de ce traitement [120].

V.4.2.2.1.d. Photokératectomie réfractive

Le laser Excimer est utilisé dans le traitement de plusieurs pathologies cornéennes, y compris les ulcères superficiels et les irrégularités de surface liées aux kératites à *HSV* [64, 90].

Le laser Excimer représente aussi une source potentielle de réactivation herpétique [121-128], car il émet un rayonnement ultraviolet, redoutable stimulus de réactivation du virus *HSV-1*. Mais les délais publiés entre le geste et la récidive herpétique sont variables et parfois même très longs [129-132].

La fréquence est finalement faible, de l'ordre de une pour 1000 procédures [133].

V.4.2.2.2. Chirurgie

Toutes les chirurgies du segment antérieur de l'œil, doivent être considérées comme une situation à risque [6].

V.4.2.2.2.a. Greffe de cornée

La chirurgie la plus à risque de déclencher une réactivation herpétique est la **greffe de cornée**. C'est bien entendu le cas lorsque l'indication de la greffe de cornée est l'herpès lui-même, soit environ 10% des indications de kératoplasties [134-136], mais c'est aussi le cas lorsque le geste est réalisé chez un patient sans antécédents herpétiques [137-139].

En effet, la fréquence d'une atteinte herpétique dans les suites d'une **kératoplastie transfixiante**, quelle que soit son indication, est quatre à six fois plus importante que dans la population normale [140].

Dans la grande majorité des cas, cette réactivation virale est endogène, c'est-à-dire à partir des sites de latence virale du patient receveur [82]. Même si quelques cas de transmission par le greffon ont été clairement documentés [141-144], la transmission du virus à un hôte initialement sain par le biais de la chirurgie semble rester un évènement rare [145], même en cas de présence avérée de génome de *HSV-1* dans le greffon [146].

Un certain nombre d'études ont démontré que le risque postopératoire de kératite herpétique épithéliale et de récurrence de kératite stromale après greffe [147-153], peut être réduit chez les patients bénéficiant d'un traitement général par l'aciclovir [154].

V.4.2.2.2.b. Chirurgie de cataracte

Alors que la chirurgie de la cataracte partage de nombreux points communs avec les kératoplasties (incision cornéenne, inflammation et corticothérapie post-opératoire), il est étonnant de constater que peu d'études ont quantifié le risque de kératite herpétique dans les suites d'une intervention de la cataracte.

Dans une série de 3cas [155], Barequet rapporte un délai de 1 à 5 semaines entre la chirurgie et le début de la kératite [155, 156]. Dans les quelques cas décrits, le pronostic était généralement très bon, traduisant le bon état immunitaire local de ces yeux soumis à une agression modérée et à une corticothérapie de courte durée [82].

V.4.2.2.3. Port de lentilles de contact

Dans l'étude de l'HEDS (*Herpetic Eye Disease Study),* le port de lentilles de contact n'était pas lié à une plus grande fréquence d'herpès oculaire [157], résultat compatible avec l'étude de Brandt de 1994 [158]. Cependant, ces deux études n'avaient pas identifié non plus les traumatismes oculaires, même chirurgicaux, la corticothérapie ou encore l'atopie comme des facteurs de risque de récidive herpétique oculaire, alors que leur rôle aggravant est maintenant établi.

L'impact du port des lentilles sur la maladie herpétique reste donc une question en suspens [82].

V.5. Aspects épidémiologiques, répartition géographique et ampleur du problème

La kératite herpétique sévit sous forme sporadique à travers le monde, toutefois, il existe des disparités en rapport avec le niveau socio-économique.

Ainsi, dans les pays industrialisés exempts de trachome, l'herpès est la première cause infectieuse de cécité unilatérale liée à l'opacification de la cornée sous forme d'une taie en regard de la pupille [48, 53], avec une prévalence des anticorps anti *HSV-1* variant de 40 à 60% [47].

Toutefois, l'impact de la maladie sur les pays en voie de développement [2], y compris le Maroc, est toujours méconnu. Nonobstant, la prévalence des anticorps anti *HSV-1* varie de 70 à 95% [47]. L'atteinte herpétique plus précoce et plus sévère est probablement en rapport avec la fréquence des contacts directs de personne à personne, le non respect des conditions d'hygiène, la promiscuité, la malnutrition et l'immunodépression ainsi qu'un accès limité aux soins [55, 56, 159].

En effet, l'organisation mondiale de la santé a déterminé une liste de pathologies oculaires prioritaires à l'horizon 2020 ; l'opacité cornéenne consécutive à l'atteinte herpétique ne figure pas dans cette liste [2] (Tableau III).

Tableau III Pathologies oculaires prioritaires de l'organisation mondiale de la santé à l'horizon 2020 [2].

World Health Organization Vision 2020 Program Priority Eye Diseases
Cataract
Refractive error and low vision
Trachoma
Diabetic retinopathy
Onchocerciasis (river blindness)
Glaucoma
Childhood blindness

Les **données de morbidité varient** considérablement avec les **critères utilisés.** Elles ont été obtenues soit au cours d'enquêtes rétrospectives ou prospectives dans certains groupes de populations, soit en colligeant les données des hôpitaux où se trouvent des laboratoires de Virologie, soit en détectant des anticorps spécifiques dans des banques de sérums représentatifs de la démographie d'un pays (exemple : aux Etats Unis d'Amérique (USA) : National Health and Nutritional Examination Survey = NHANES) [82, 160].

La **prévalence** de la kératite herpétique, c'est-à-dire le nombre de patients ayant été atteints au moins une fois par l'herpès oculaire, est estimée **à 150 pour 100 000 habitants**, d'après l'étude publiée par Liesegang en 1989, et réalisée de façon prospective sur une trentaine d'années (1950-1982) dans la ville de **Rochester**, Minnesota (USA) [161].

L'incidence annuelle de la kératite herpétique, c'est-à-dire le nombre d'épisodes d'herpès cornéen, a fait l'objet de plusieurs études. Les données les plus importantes, en terme de nombre de patients étudiés, reviennent à deux études : celle de **Liesegang** [161]**,** déjà citée précédemment, et celle réalisée en **France** en 2002 [162]. Les résultats de ces études sont détaillés dans le tableau IV.

Il est à noter que l'incidence observée en France est plus importante d'environ50% par rapport à l'étude américaine. Il se peut que cette **différence** ne soit que le reflet d'un **mode de recensement différent** des épisodes cornéens (recueil sur **30ans** dans un seul centre universitaire nord-américain *versus* recueil sur **3mois** par 337 investigateurs répartis sur le territoire français).

Il est cependant plus probable que cette **augmentation**, de 18,2 kératites herpétiques par an pour 100 000 habitants dans l'étude américaine contre 31,5 pour 100 000 dans l'étude française, soit réellement le reflet d'une plus grande fréquence de l'herpès cornéen de nos jours, pour des raisons qui restent cependant à définir.

En effet, Liesegang avait lui-même noté une **plus grande fréquence** de l'herpès sur la période **1970-1980** par rapport à **1950-1960**.

La poursuite de cette étude de Liesegang sur 20 années de plus a permis d'estimer l'incidence annuelle, de tous les types de nouvelles infections oculaires à *HSV*, à 11,8 par 100 000 habitants aux États-Unis (Young et al., 2010 [163]), comparée à l'incidence de 8,4 par 100 000 habitant retrouvée il y a plus de deux décennies dans une population similaire (Liesegang et al., 1989 [161]).

Tableau IV Incidence des kératites à *HSV* selon les principales études faites [2].

Location and dates	Method of inclusion	Incidence data	Trend	Strenghs	Weaknesses
France ; Sept-Dec 2002	Dendritic or geographic ulcer (epithelial), stromal keratitis with identical previous events, and subjective description by investigators (low, medium, or high probability of herpetic origin)	New and recurrent epithelial keratitis in 22,0 per 100 000 person-years New and recurrent stromal keratitis in 9,2 per 100 000 person-years Keratitis in 0,3 per 100 000 person-years that could not be classified New and recurrent epithelial and stromal keratitis cases that where « highly probable » in 25,8 per 100 000 person-years	None noted during study period (3 months)	Well-defined nationwide multicenter study with large number of randomized investigators reducing possibility of referral bias	Potential seasonal effect on keratitis incidence
Rochester (USA) ; 1950-1982	Punctate keratitis, dendritic or geographic ulcer (epithelial), or disciform/ necrotizing keratitis (stromal)	New and recurrent epithelial keratitis in 15,6 per 100 000 person-years New and recurrent stromal keratitis in 2,6 per 100 000 person-years	Statistically insignificant rise in incidence during study period, possibly related to changing *HSV-1* seroprevalence	Well-defined long-term study data from single center that serves all of Rochester reducing possibility of referral bias	Data from single center serving mostly white patients
Funen, Denmark ; 1976-1978	Epithelial dendritic ulcer	Epithelial dendritic keratitis in 12 per 100 000 person-years	None noted during study period (24 months)	All cases in Funen that presented to an ophtalmologist were included (population 446 223) virtually eliminating referral bias	Only cases of epithelial dendritic keratitis inluded
Copenhagen, Denmark (study dates not rported)	Epithelial dendritic ulcer	Epithelial dendritic keratitis in 5,9 per 100 000 person-years	None noted during study period (7years)	Long-term study data from single center	Only cases of epithelial dendritic keratitis included, many cases seen in the community likely not included
Tunisia ; Oct 1972- June 1973	Dendritic or geographic ulcer (epithelial)	Epithelial keratitis in 1,4 per 100 000 person-years	None noted during study period (8 months)	Record-keeping included extraocular herpetic lesions and previous treatment	Only epithelial keratitis incidence determined, no efforts made to include all cases from l'Institute d'Ophtalmologie de Tunis, no other centers included
Rijeka, Croatia ; (study dates not reported)	Keratitis	Keratitis in 4 per 100 000 person-years	None noted during study period (18 years)	Long term study performed at single center	Methodology and results not well-described

Si l'on étudie **l'incidence des kératites herpétiques en fonction de l'âge**, on observe que les primo-manifestations d'herpès oculaire ont une incidence croissante jusqu'à l'âge de 50ans, alors que les cas de récidives herpétiques augmentent progressivement au cours de la vie, et même accélèrent brutalement leur progression entre 60 et 80 ans [162].

Cette observation confirme que l'herpès oculaire est une pathologie finalement **fréquente chez les patients âgés**.

Le **risque de récidive après un premier épisode** est estimé à 10 % à un an, 20 à 30 % à deux ans, 40 % à cinq ans et 60 à 70 % à 20ans [164-168]. Il est donc estimé qu'un patient ayant développé une kératite herpétique a près d'une chance sur deux d'être à nouveau touché une fois dans sa vie (Fig. 39).

De plus, la **fréquence des récidives augmente avec le nombre de poussées**, au moins pour les cinq premiers épisodes [163]. Ainsi, un patient ayant subi deux épisodes en moins d'un an présente un risque de 32 % de subir un troisième épisode herpétique dans les 12 mois qui suivent [169].

L'herpès cornéen doit être considéré comme une **maladie très récurrente**, ce qui suppose **d'éduquer les patients** dès la première poussée sur les risques de **réactivation virale**, avec ses conséquences sur le **pronostic visuel**.

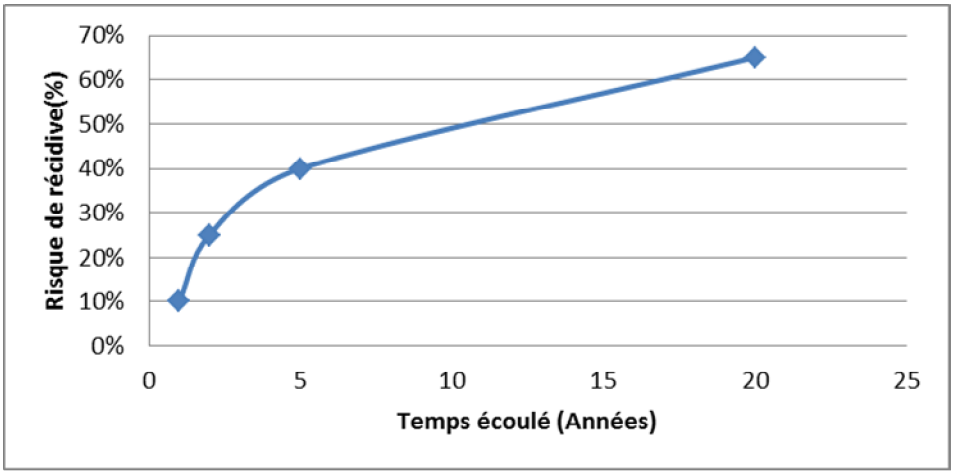


Figure 39 : Risque de récidive des kératites herpétiques après le premier épisode [6].

Plus de 50% des kératites herpétiques sont **épithéliales dendritiques**, alors qu'environ 30% sont des formes **stromales** et 10% sont **épithéliales géographiques** (Labetoulle et al. 2005 [162]) (Fig. 40).

Ainsi, il est considéré que seule la **moitié des kératites herpétiques** revêt la forme clinique la plus **classique et bénigne**, et qu'à l'inverse près de **40%** des kératites sont des formes **sévères** (stromales ou épithéliales géographiques), nécessitant un traitement plus prolongé et une surveillance plus rapprochée [160].

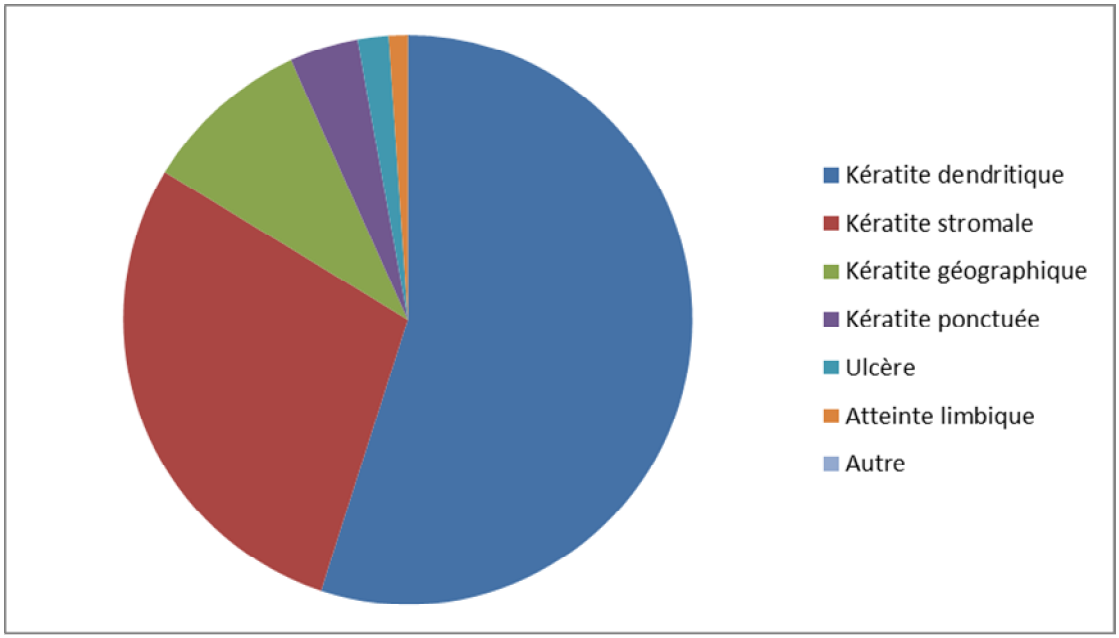


Figure 40 : Distribution des formes cliniques des kératites herpétiques selon le type anatomique [162].

Les **kératites bilatérales** sont assez rares, de l'ordre de 2 à 3% [165, 170]. Si certaines études mentionnent jusqu'à 10% d'atteintes bilatérales, elles incluent souvent les atteintes conjonctivales et palpébrales [161], ou des populations à risque [171]. En effet, les **états immunodéprimés**, l'**atopie** et le **jeune âge** sont des **facteurs de risque d'atteinte bilatérale** [53, 82].

Environ 35% des kératites herpétiques françaises étaient accompagnées d'autres lésions oculaires : conjonctivite dans 18,8% des cas, blépharites dans 8,7% et surtout uvéite dans 11,8% des cas [162]. (Fig. 41, 42).

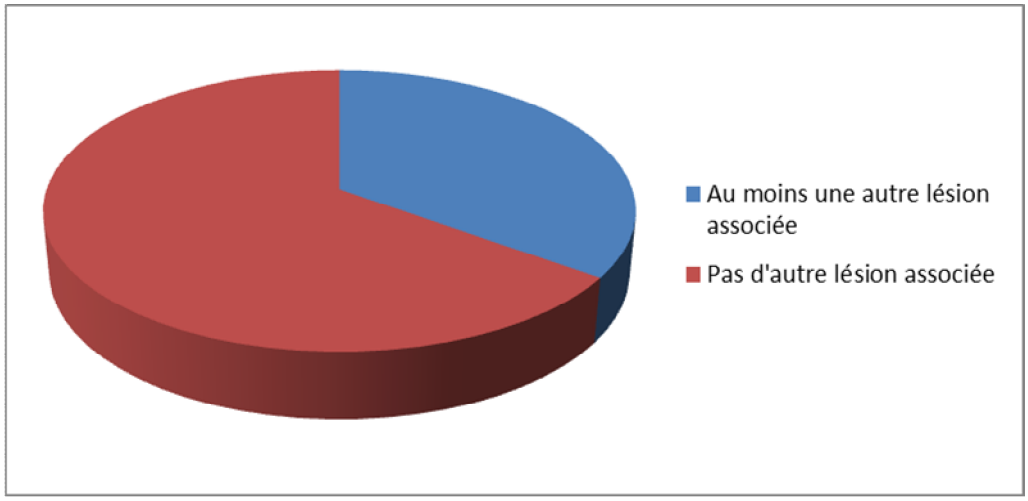


Figure 41 : Distribution des patients selon l'existence ou non d'une autre atteinte oculaire herpétique, en plus de la kératite [82].

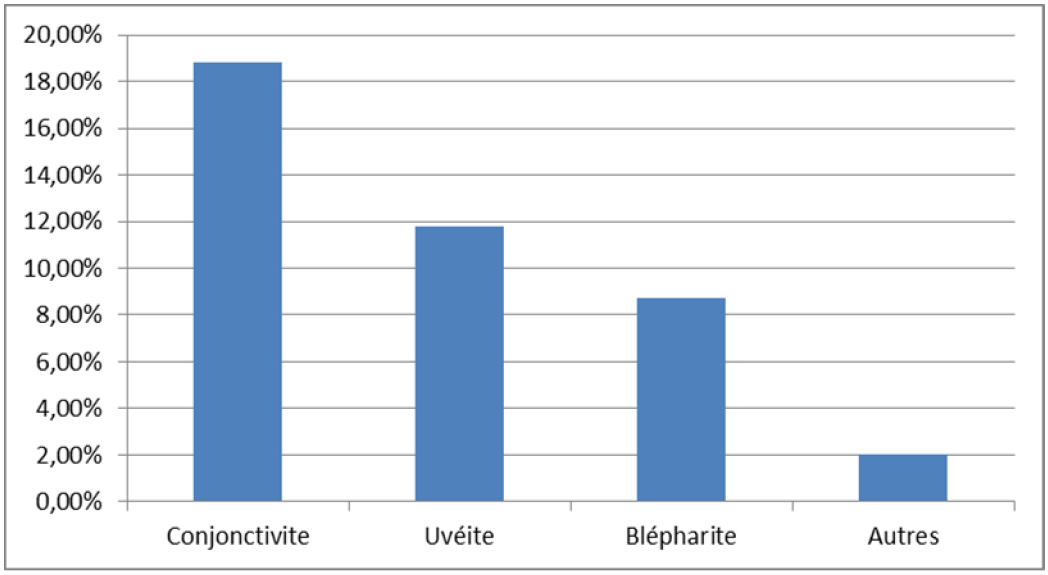


Figure 42 : Distribution des lésions associées à la kératite (l'ensemble de ces patients correspond au total des 35% [162].

Ce chiffre confirme la gravité fréquente des kératites herpétiques, si l'on se rappelle que le risque d'acuité visuelle inférieure à 5/10 à 5ans est de 58% en cas d'endothélite [172].

L'étude française a retrouvé un **facteur déclenchant** présumé dans 34% des cas: fatigue et stress pour un tiers des cas, infections intercurrentes ou immunodépression pour le deuxième tiers, le reste des cas était essentiellement attribué à une cause traumatique, en particulier chirurgicale [71].

Physiopathologie

VI.1. Physiopathologie de la cicatrisation cornéenne [31]

Les lésions qui déclenchent le processus de cicatrisation peuvent être de nature :

- Mécanique (plaie, abrasion, contusion, chirurgie cornéenne),
- Thermique ;
- Chimique ;
- Infectieuse ;
- Toxique ;
- Rayonnements ultraviolets (soleil, laser excimer) ou des 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,
- Une phase de prolifération et de migration cellulaires,
- Une phase de réparation,
- Une phase d'arrêt progressif du processus cicatriciel.

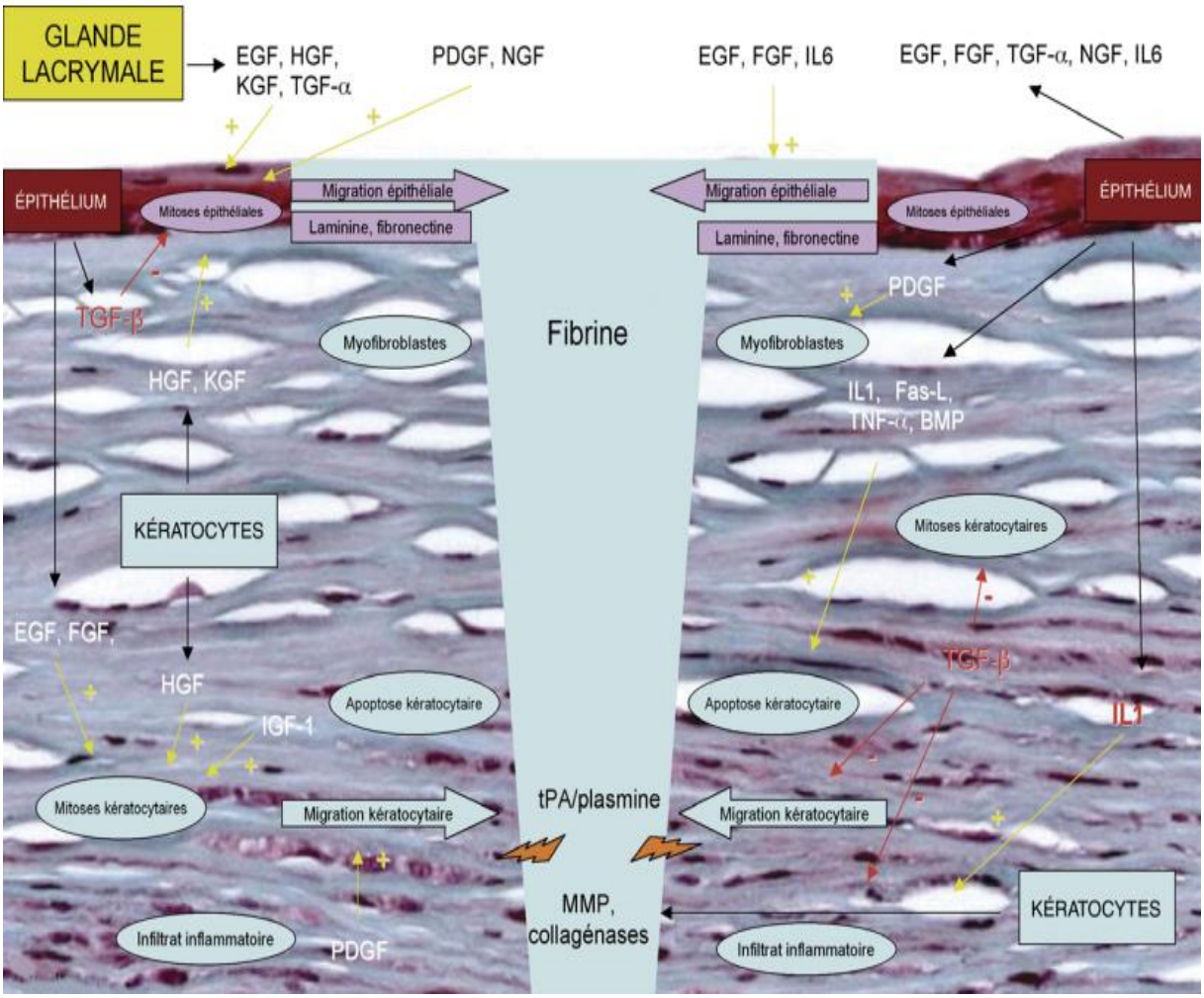
Les vitesses de cicatrisation de la cornée sont très variables selon la couche concernée :

- Epithélium : quelques heures à quelques jours ;

- La membrane basale épithéliale et la membrane de Descemet : plus de six mois ;
- Le stroma : plusieurs années ;
- La membrane de Bowman : ne se régénère pas.

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.

Par souci de simplification, nous présentons les événements du processus de cicatrisation par ordre chronologique, mais il est notoire de dire qu'ils interagissent entre eux et se chevauchent dans le temps (Fig. 43).



<u>Figure 43</u> : Schéma de la cicatrisation cornéenne, épithéliale et stromale [31].

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 : tumor necrosis factor ;

BMP : bone morphogenic protein ; IL : interleukine.

VI.1.1. Dégradation du tissu lésé [173]

Dès la phase initiale de la cicatrisation, le système activateur du plasminogène/plasmine et les métalloprotéinases 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-β.
- Les métalloprotéinases dégradent les protéines de la matrice extracellulaire.

Une hyperactivité de ces systèmes plasmine et métalloprotéinases peut conduire à une fonte stromale.

VI.1.2. Cicatrisation épithéliale [173-175]

Après une lésion épithéliale, les cellules basales des bords de la zone lésée :

- Cessent de se diviser ;
- Perdent leurs hémidesmosomes ;
- Augmentent de taille ;
- Emettent des pseudopodes riches en microfilaments d'actine à la surface de la matrice extracellulaire mise à nu ;
- Les microfilaments intracellulaires d'actine sont reliés aux intégrines transmembranaires par de la vinculine.

- Les intégrines se lient à la fibronectine, la laminine et les 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.
- Les mitoses se font en arrière du front de prolifération.
- La régulation est assurée par les facteurs de croissance.

Lorsque l'ulcération est recouverte par les cellules épithéliales, l'épithélium se redifférencie et les hémidesmosomes se reforment, puis ultérieurement la membrane basale épithéliale se reforme.

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).Ce resurfaçage de la cornée par l'épithélium est un processus lent.

La cicatrisation épithéliale est retardée en cas de destruction ou d'anomalie (dystrophie, dégénérescence ou 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.

VI.1.3. Evénements initiaux de la cicatrisation stromale [173, 175]

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 morphogenic protein-2 (BMP-2), la BMP-4 et le TNF- α libérés par l'épithélium lésé.

Un infiltrat se forme autour de la lésion dans les premières heures.

La migration épithéliale permet la formation d'un bouchon antérieur et la formation de fibrine permet la constitution d'un caillot postérieur.

Autour de la zone d'apoptose kératocytaire, les autres kératocytes se divisent et migrent vers la zone lésée.

Plusieurs facteurs de croissance augmentent la migration et la prolifération Kératocytaire, EGF, FGF basique, HGF, FGF acide, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), alors que le TGF-β diminue la prolifération kératocytaire.

VI.1.4. Cicatrisation endothéliale et descemétique [175]

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 et peuvent alors proliférer, recouvrir la zone lésée puis synthétiser un tissu fibreux.

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. 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.

Expérimentalement, certains facteurs de croissance augmentent la prolifération et la migration des cellules endothéliales, EGF, FGF, VEGF, d'autre la diminuent, PDGF et L'IL4.

VI.1.5. Remodelage stromal

La détersion est le résultat d'une fibrinolyse qui entraîne une résorption du caillot postérieur et d'une action des collagénases sécrétées par les cellules épithéliales qui détruisent le tissu cicatriciel.

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.

VI.2. Pathogénie du virus herpétique

VI.2.1. Histoire naturelle de l'infection herpétique [47, 53]

Les *herpèsvirus*, au-delà de la primo-infection, établissent à vie dans l'organisme une infection latente, à l'origine de réactivations et de réinfections endogènes. Ainsi, **palliant la fragilité liée à leur enveloppe**, les virus de cette famille **se maintiennent dans la population** où ils se transmettent par des contacts interindividuels intimes (Fig. 44).

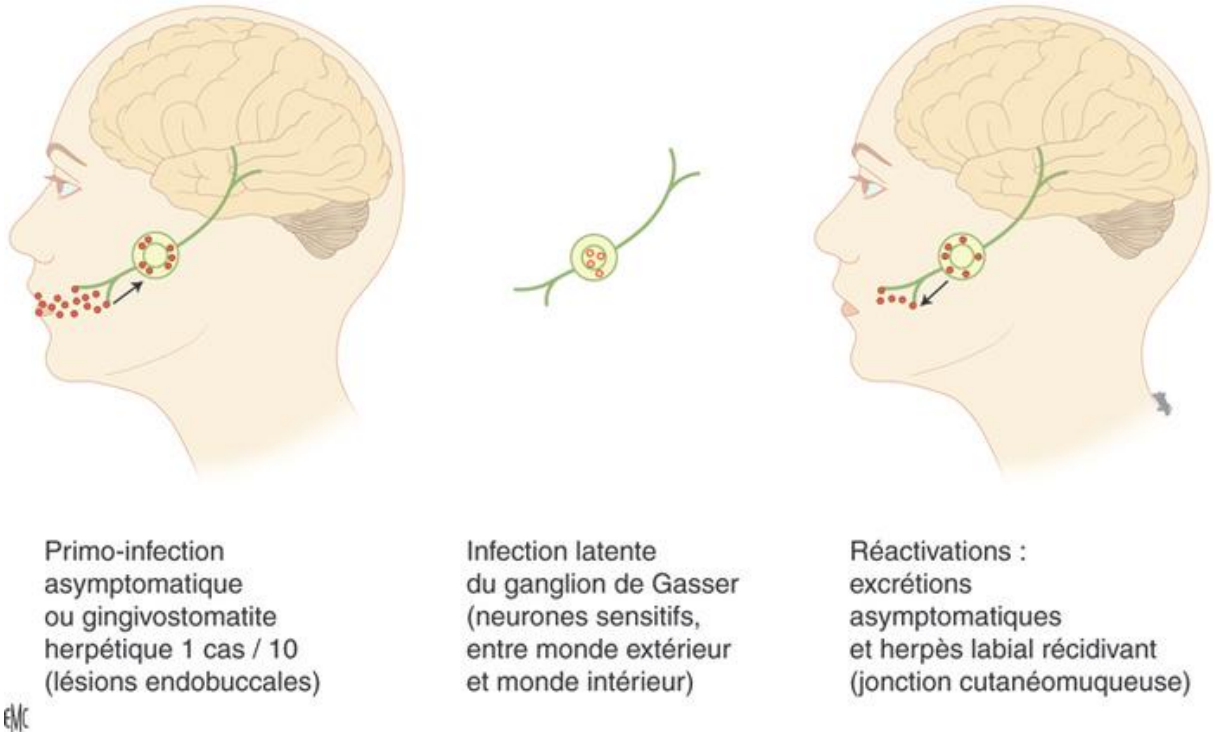


Figure 44 : Histoire naturelle de l'infection herpétique [48].

VI.2.1.1. Primo-infection

La primo-infection par *Herpès simplex virus type 1* (*HSV-1*) se définit par l'apparition du virus herpétique, d'anticorps ou de signes d'immunité cellulaire antivirale dans le site épithélial concerné, qui n'avait pas été auparavant au contact du virus. Elle survient généralement dans l'enfance : par contact avec l'entourage familial [94, 176].

La primo-infection par *HSV-1* est asymptomatique dans la presque totalité des cas : 94 % d'après Liesegang et al. [161]. Les quelques primo-infections cliniquement symptomatiques (soit 6 % des cas) surviennent presque exclusivement dans la sphère oropharyngée [161, 177] (Fig. 45). La primo-infection oculaire par *HSV-1* est donc possible mais rare [178] et ses manifestations typiques (association de blépharite vésiculeuse, kératite et

conjonctivite) sont d'ailleurs très proches des herpès récidivants sur ce terrain pédiatrique [65, 70] (Fig. 46).

À partir des lésions de primo-infection, le virus infecte les terminaisons nerveuses et gagne par voie neuronale le corps cellulaire des neurones sensitifs du territoire correspondant ; c'est le ganglion de Gasser pour *HSV-1*.

Après une infection aiguë initiale du ganglion avec forte réponse inflammatoire, le virus persiste à vie dans le noyau des neurones sous forme « dormante » [47].



Figure 45: Primo-infection herpétique *HSV-1* [58].



Figure 46: Primo-infection herpétique oculaire chez l'enfant [384].

VI.2.1.2. Phase de latence [176]

HSV-1 peut induire chez l'homme une infection persistante et silencieuse, nommée période de latence, entrecoupée d'épisodes très brefs de réactivation.

La latence se définit par la présence du génome viral dans la cellule, sans production de nouvelles particules infectieuses. Le génome est sous forme épisomale, c'est-à-dire un ADN double brin, extrachromosomique, circulaire, et associé à des nucléosomes sur toute sa longueur. Il est classiquement admis que lors de la latence, aucun produit de gène viral, ARN ou protéine, n'est synthétisé, à l'exception des transcrits associées à la latence, appelés LAT (Latency Associated Transcripts), qui s'accumulent dans le noyau des neurones infectés [46].

L'ADN viral ne se répliquant pas, l'infection latente échappe aux antiviraux qui sont des inhibiteurs de la réplication de l'ADN viral. Ainsi, les antiviraux peuvent suspendre temporairement les réinfections endogènes, mais non pas en débarrasser la personne infectée, **l'éradication de l'infection latente étant impossible** (Fig. 47) [47, 58].

Cette infection latente commence environ 10 jours après le début de la primo-infection et va durer toute la vie [58].

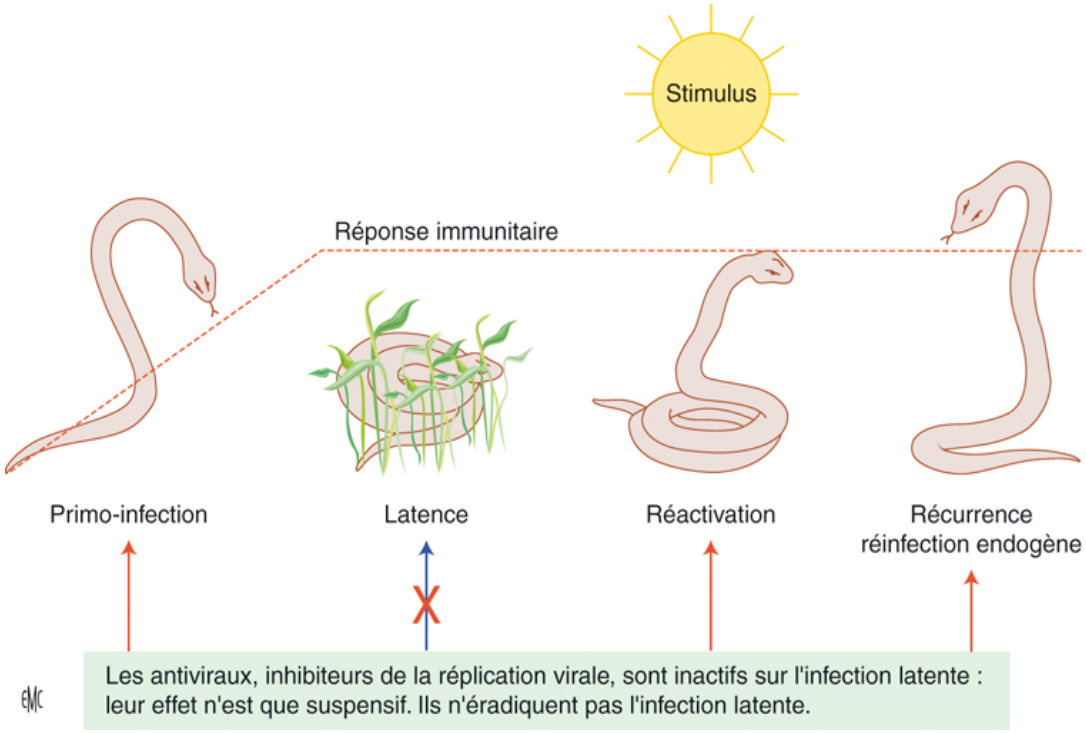


Figure 47 : Latence et déroulement des infections à *Herpès Simplex Virus type1* [47].

Bien que largement étudiés, à la fois dans des systèmes in vitro (culture de cellules) et dans des modèles animaux, les mécanismes d'établissement et de maintien de la latence ainsi que de réactivation herpétique sont encore très incomplètement compris [46].

La réplication du virus dans l'épithélium du site de primo-infection lui permet de pénétrer dans les terminaisons nerveuses, puis de se propager par transport axonal rétrograde dans le système nerveux, jusqu'aux sites où il peut entrer en latence. Pour *HSV-1*, il s'agit essentiellement du ganglion trigéminé de Gasser, relais des voies nerveuses sensitives de la face [49, 83, 179].

Cependant, de nombreux autres relais neurologiques connectés à l'œil peuvent être infectés de façon latente, notamment le ganglion cervical supérieur (relais sympathique), le ganglion ciliaire (relais parasympathique) et les voies hypothalamiques et visuelles (connectées à la rétine) [180].

Il a longtemps été présumé que la prévalence de l'infection latente par *HSV-1* dans le système nerveux était proche de la séroprévalence. Des études basées sur l'amplification génique (PCR) ont montré que l'infection latente représente 18 % des sujets âgés de 20 ans et est proche de 100 % chez les sujets de plus de 60 ans, du virus ayant même été retrouvé dans les ganglions trigéminés de patients pourtant séronégatifs pour *HSV-1* [2, 161, 181, 182].

Toutefois, la présence de quelques copies de génome de *HSV-1* dans le ganglion trigéminé ne signifie pas forcément un risque majeur de réactivation virale, car des études expérimentales ont montré que ce risque est corrélé à la charge de virus latent dans les neurones [183].

VI.2.1.3. Récurrences par réactivation virale

Sous l'influence d'un stimulus (par exemple lésion neuronale, baisse locale de l'immunité ou exposition aux ultraviolets), le cycle réplicatif peut reprendre (Tableau V). Les capsides sont alors transportées le long des terminaisons nerveuses pour atteindre les tissus périphériques, où le virus se réplique largement : c'est la phase de récurrence clinique. Le *HSV-1* se réactive surtout dans les branches V2 ou V3 du ganglion trigéminé, ce qui explique la fréquence de 15 % de l'herpès labial dans la population générale (Fig. 48). Chez 0,15 % des patients infectés, la réactivation a lieu dans la partie V1 du ganglion trigéminé, et devient responsable d'herpès oculaire [6, 184] (Fig. 49).

Des données récentes suggèrent qu'un certain nombre d'événements de réactivation virale n'entraînent pas automatiquement une récidive clinique. Ainsi 1 à 10 % des patients séropositifs pour *HSV-1* émettent régulièrement des particules virales dans leur salive [176].

L'étude de Kumar a retrouvé 42 % de résultats positifs sur une série de deux prélèvements salivaires quotidiens pendant 30 jours chez des volontaires sains, 91 % d'entre eux présentant au moins un prélèvement positif sur cette courte période [185].

Dans la même étude, les larmes, prélevées avec la même fréquence, contenaient du génome de *HSV-1* dans 49 % des prélèvements, et 93 % des sujets avaient au moins un prélèvement positif sur la période d'étude de 30 jours [185].

La récurrence herpétique peut survenir tout au long de la vie du patient, parfois plusieurs années à distance de la primo-infection [94].

Tableau V Facteurs et stimuli de récurrences herpétiques [54].

• Fièvre aigue • Exposition aux ultraviolets • Stress • Infection intercurrente • Menstruation • Traumatisme mécanique ou chimique de la surface oculaire ou de la peau avoisinante	
• Chirurgie oculaire :	❖ Chirurgie de la cataracte ou du glaucome ; ❖ Greffe de cornée ; chirurgie réfractive.
• Immunodépression :	❖ Acquise : *VIH*, dénutrition, cancer, leucémie, transplantation d'organe. ❖ Iatrogène : corticothérapie, radiothérapie, chimiothérapie.

VIH : virus de l'immunodéficience humaine



Figure 48: Herpès labial récurrent [58].

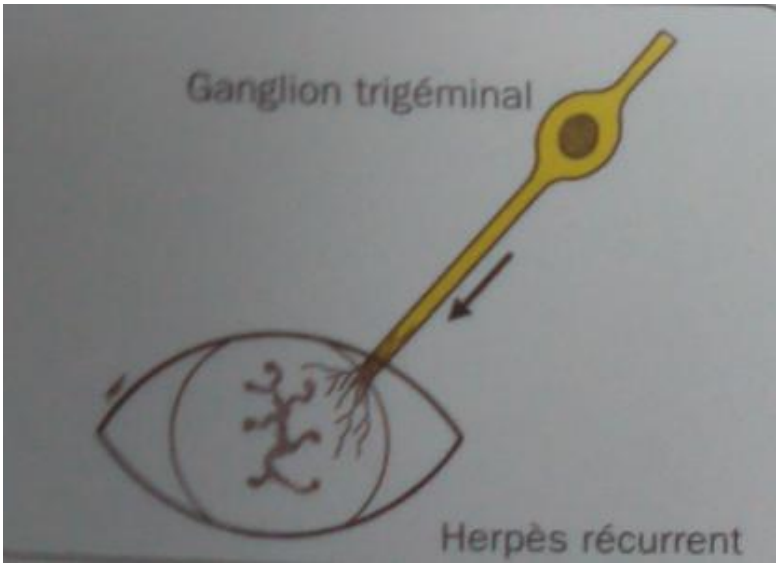


Figure 49: Réactivation d'herpès simplex virus type 1 (*HSV-1*) latent qui migre le long de l'axone, de la division ophtalmique du nerf trijumeau vers la cornée [385].

VI.2.2. Défenses antivirales de l'hôte [47]

En définitive, les éléments les plus importants de défense antivirale dans le cas des *HSV* ont pu être mis en évidence par les études de la pathologie chez l'homme immunocompétent ou immunodéprimé, ou grâce aux nombreux modèles animaux disponibles.

Au-delà de la peau et des muqueuses (ces dernières plus aisément infectables, car exposant des cellules vivantes, sans l'interposition de l'épaisse couche de kératinocytes morts présente à la surface de la peau), interviennent, en première ligne, les macrophages et les cellules natural killer (NK), dont l'**immaturité** en début de vie explique la **gravité de l'infection du nouveau-né**, ainsi que les cytokines de type Th1 et le complément ; viennent, en seconde ligne, les anticorps neutralisants et anticorps cytotoxiques dépendants du complément (ADCC) contre les glycoprotéines d'enveloppe, ainsi que les lymphocytes T CD4+ auxiliaires et les lymphocytes T CD8+cytotoxiques, contre ces glycoprotéines d'enveloppe mais aussi contre des structures internes comme la protéine tégumentaire VP16 ou α-TIF (gène UL48) ou bien des protéines non structurales comme la protéine α ICP27 (gène UL54).

Dans l'infection naturelle, la mise en place des réponses immunitaires spécifiques, tant humorales que cellulaires, n'empêche nullement la survenue à court terme de réactivations endogènes souvent multiples.

VI.2.3. Adaptation des *HSV* à l'environnement cellulaire [47]

Les herpès simplex virus, grâce à la grande taille de leur ADN, codent plus de protéines qu'il ne leur en faut pour assurer leur réplication. Ils peuvent donc, plus que d'autres virus, utiliser une bonne part de leur potentiel génétique à remodeler l'environnement cellulaire au profit du virus, et tout particulièrement pour échapper aux défenses de l'hôte.

Au total, sur les produits des 84 gènes de ces virus très riches en information génétique, 37 servent directement à la réplication du virus, qu'il s'agisse des protéines structurales du virion ou des protéines dites « non

structurales » à activité régulatrice ou enzymatique, tandis que **47 protéine**s, dites « non indispensables in vitro », servent à **modifier en faveur du virus un environnement cellulaire hostile**, en **bloquant les synthèses cellulaires** mais en prévenant l'apoptose (ce qui permet au virus **d'exploiter au mieux les capacités de synthèse de la cellule**), en donnant accès au système nerveux central ou en soustrayant le virus aux défenses immunitaires.

C'est bien nécessaire, car ces volumineux virus à long génome, riches en protéines immunogènes, seraient des cibles faciles pour nos défenses antivirales, s'ils ne consacraient nombre de leurs gènes à les déjouer. Défenses imparfaites de l'hôte et échappement partiel du virus à ces défenses aboutissent à un équilibre.

Cela a pour avantage la rareté d'infections mortelles chez les hôtes immunocompétents - qui s'observent essentiellement en cas d'altération des défenses de l'hôte -, mais pour inconvénient de sérieux obstacles aux tentatives de vaccination.

D'une façon générale, l'échappement des virus aux défenses de l'organisme met en jeu deux types de mécanisme : le « camouflage » du virus vis-à-vis de nos défenses, grâce à l'infection latente notamment, et le « sabotage » de ces défenses (Tableau VI).

Tableau VI Stratégies d'échappement des virus. Les virus à acide désoxyribonucléique (ADN) ont une grande stabilité génétique mais ont mis au point un système de sabotage des défenses antivirales par piratage des gènes cellulaires [47].

	Camouflage	Sabotage
Au système immunitaire	Latence virale Mutations des cibles (épitopes) des anticorps et des CTL	Destruction des cellules immunitaires Leurres : virokines, virorécepteurs, antagonistes de l'IFN Dégradation du CMH Blocage de l'apoptose
Aux antiviraux	Latence virale Mutations des cibles (enzymes) des antiviraux	–

CTL : lymphocyte T cytotoxique ; INF : interféron ; CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

Diagnostic positif

VII.1. Clinique [90]

VII.1.1. Interrogatoire

Toujours minutieux, pour confirmer le diagnostic de kératite à *HSV* et éliminer les autres affections pouvant toucher la cornée :

- **Analyse des signes fonctionnels** : baisse de l'acuité visuelle, degré et type de la douleur oculaire, rougeur, larmoiement, photophobie, blépharospasme, circonstances d'apparition et durée de la symptomatologie ;
- **Port de lentilles de contact** : L'interrogatoire sur le port des lentilles doit donc être assez précis, en notant le matériau, l'ancienneté et le temps de port, le respect ou non des mesures d'hygiène et des règles de manipulation ;
- Analyse des **antécédents** généraux et ophtalmologiques y compris les **facteurs de réactivation** de la maladie herpétique (Tableau V) (chapitre V.4.) ;
- Analyse des **traitements** en cours et anciens, topiques et systémiques ;

VII.1.2. Examen physique

L'examen est réalisé de façon **bilatérale et comparative**. Il est habituellement organisé en quatre temps : inspection en lumière ambiante, mesure des capacités visuelles, examen à la lampe à fente avant puis après instillation de colorants.

VII.1.2.1. Examen en lumière ambiante

Ce premier temps peut être réalisé pendant l'installation du patient dans la salle d'examen et l'interrogatoire, car la plupart des anomalies recherchées ne nécessitent pas plus qu'une observation du patient. Cet examen doit comprendre :

- Analyse de la **peau du visage**, à la recherche de lésions **vésiculaires** qui succèdent à des **macules** et se transforment en quelques jours en **ulcérations** puis en **croûtes (**Fig. 46, 50, 51) ;
- Recherche **d'adénopathies pré-auriculaires douloureuses**;
- Position du globe oculaire;
- Analyse statique et dynamique des paupières ;



Figure 50: Eruption vésiculeuse majeure liée au *virus herpès simplex-1* [94].



Figure 51: Herpès récurrent péri-oculaire [386].

VII.1.2.2. Mesure de l'acuité visuelle

Cette mesure fait aussi partie de l'examen standard de toute pathologie de la surface oculaire, car elle en indique les conséquences et permet d'en évaluer l'évolution.

L'inconfort du patient, la photophobie peuvent compromettre la détermination de l'acuité visuelle.

VII.1.2.3. Examen à la lampe à fente

L'examen à la lampe à fente doit comporter une évaluation de ce qui suit:

VII.1.2.3.1. Examen des paupières [176]

Permet de rechercher la présence :

- D'une inflammation ;
- D'une ulcération ;
- Ou de vésicules (Fig. 52, 53, 54).

Les blépharites à *HSV-1* sont classiquement le témoin d'un processus de primo-infection. Dans une série de 108 cas, *Darougar* [186] a retrouvé une blépharite chez 38 % des patients associée, la plupart du temps, à une conjonctivite, alors que 15 % des patients présentaient une atteinte palpébrale avec conjonctivite et kératite.

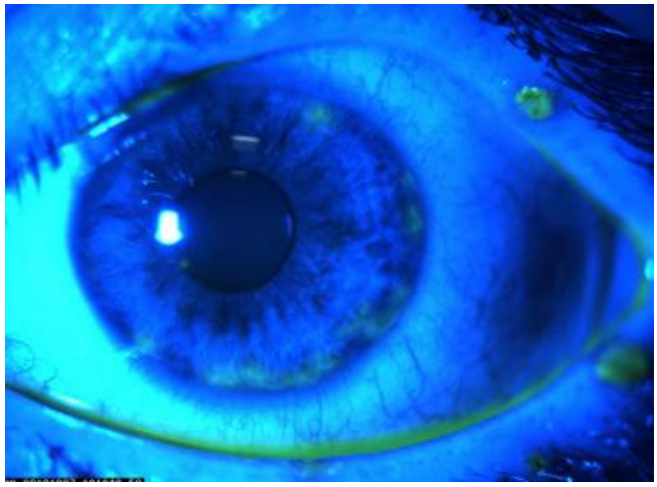


Figure 52: Lésions vésiculeuses ulcérées du bord libre palpébral supérieur et inférieur gauche [387].



Figure 53: Aspect de blépharo-conjonctivite liée au *virus Herpès simplex-1* [388].

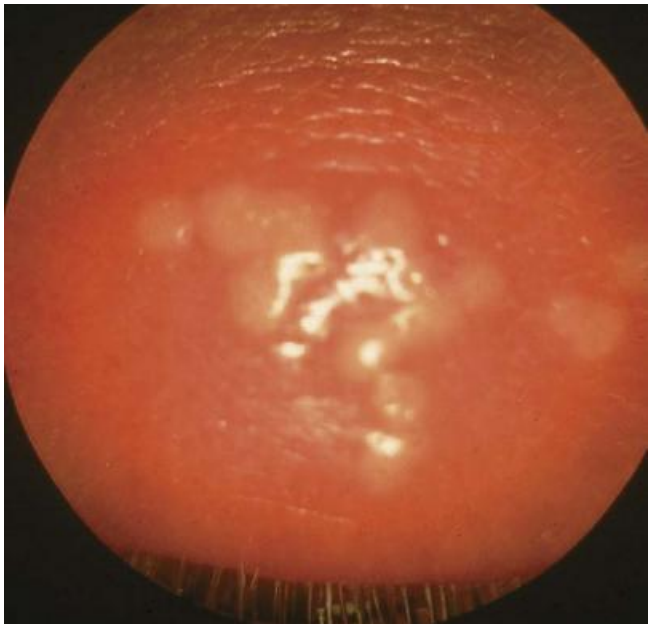


Figure 54: Aspect de blépharite herpétique avec visualisation de plusieurs vésicules polylobées [94].

VII.1.2.3.2. Examen de la conjonctive [161, 176, 187, 188]

En recherchant :

- **Une hyperhémie** : son intensité et sa répartition (diffuse ou localisée sous forme d'un cercle péri-kératique);
- Un **chémosis**, associé ou non à des **sécrétions** muco-purulentes ;
- **Des follicules** conjonctivaux (correspondent à une hyperplasie des éléments lymphoïdes de la conjonctive. Ils se reconnaissent sous la forme de nodules translucides, opalescents, saillants, avasculaires (« blanc entouré de rouge»)) (Fig. 55);
- **Des nodules ;**

- **Une ulcération** (Fig. 56, 57) **;**

- **Une fibrose conjonctivale** ou des **symblépharons** témoignant de **conjonctivites récurrentes** ou sévères **;**

Les caractéristiques pouvant orienter l'enquête étiologique vers une infection herpétique de la conjonctive sont l'**unilatéralité** de l'atteinte (observée dans 88 % des cas) et, dans la moitié des cas pour certains auteurs, une **ulcération dendritique ou géographique de l'épithélium conjonctival**, plus facilement visible après instillation de fluorescéine. On sait cependant que ces caractéristiques peuvent manquer, notamment dans les cas de primo- infection oculaire (moins de 6 % de toutes les primo- infections herpétiques) et/ou chez l'enfant.

La forme clinique la plus fréquente est celle observée dans la plupart des conjonctivites virales, à savoir une **conjonctivite folliculaire** avec présence d'un **ganglion prétragien sensible** à la palpation.

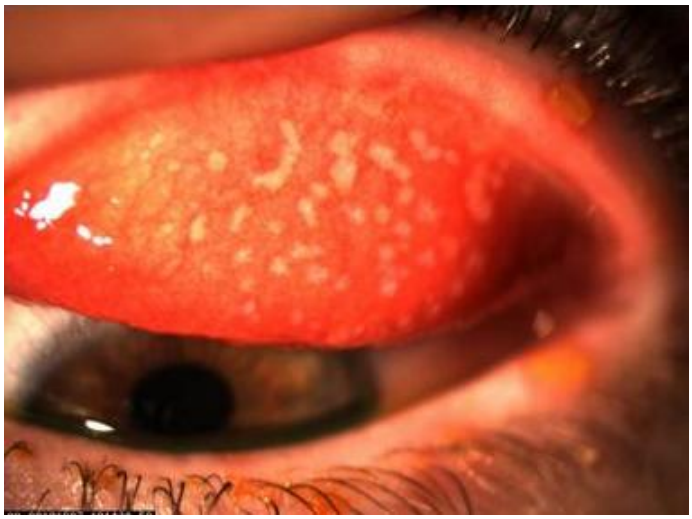


Figure 55: Conjonctivite tarsale supérieure gauche avec infiltrats blanchâtres [387].

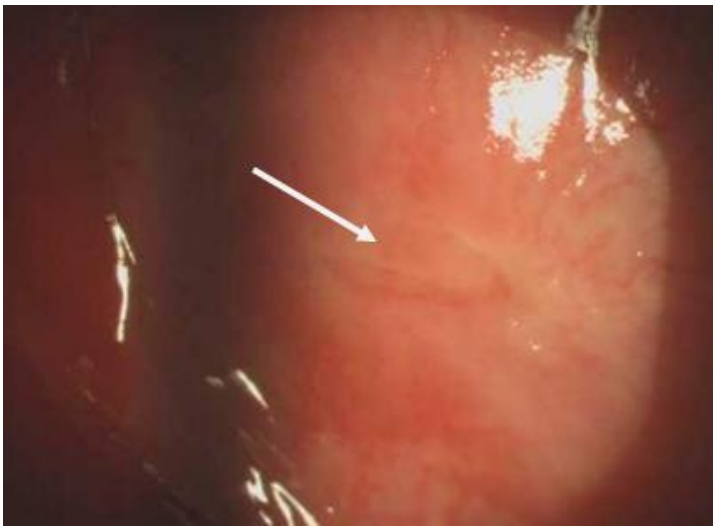


Figure 56: conjonctivite herpétique concomitante d'une kératite stromale. Ulcère siégeant sur la conjonctive palpébrale (flèche) [176].

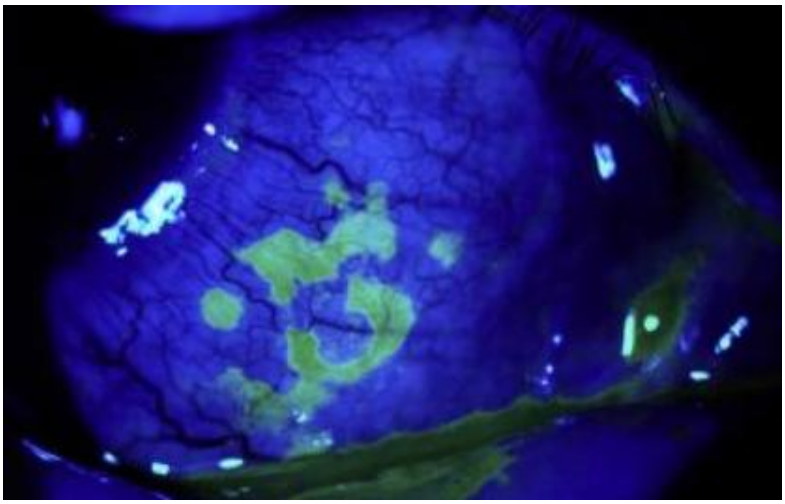


Figure 57: ulcération géographique de l'épithélium conjonctivale mise en évidence après instillation de fluorescéine [388].

VII.1.2.3.3. Examen de la sclère

A la rechercherche de :

- Hyperhémie ;
- Ulcération ;
- Atrophie ou amincissement scléral ;
- Nodule.

Le virus *HSV- 1* est une cause possible, mais rare, de sclérite. *Foster* et son équipe ont publié deux séries de neuf et trente- cinq cas [189, 190]. Les sclérites étaient essentiellement antérieures, de forme diffuse ou à l'inverse nodulaire. Les atteintes nécrosantes étaient rares, de même que les atteintes bilatérales (20% des cas) [176].

VII.1.2.3.4. Examen de la cornée

Apprécie sa transparence, la qualité de sa surface, sa forme, et étudie toutes les anomalies visibles au niveau de toutes ses couches :

•Epithélium, à la recherche d'œdème, de **pertes de substance** diffuse ou localisée (ponctuée, dendritique, géographique ou marginale) (Fig. 58, 59, 60);

•Stroma, afin de détecter d'éventuelles anomalies, à type de : **cicatrice**, **ulcération**, **amincissement**, **infiltration** stromale (lieu [central, périphérique ou péri-neurale], densité, taille, forme [anneau], nombre, profondeur, caractère de la marge d'infiltrat [suppurées, nécrotique, plumeux, douce ou cristalline], couleur), ou œdème;

•Endothélium, où il faut rechercher les signes d'**endothélite** centrale ou disciforme, linéaire ou diffuse. Le caractère commun est la présence de précipité rétro-descemétiques en regard de cette zone ;

•**Descemétocèle** voire une **perforation** (Fig. 61);

•Signes de **dystrophie** cornéenne (bilatéralité);

•**Néovaisseaux éventuels**, en précisant l'étendu sur la surface de la cornée, nombre de secteurs horaires au limbe, la profondeur et la sévérité (volume des néovaisseaux, qualité du flux sanguin au travers) (Fig. 28).

•Instillation de **colorants** (fluorescéine ou au rose Bengale) permet d'augmenter la sensibilité de l'examen de la surface oculaire. Tous les creux et reliefs sont plus facilement observables, notamment les follicules, papilles, phlyctènes et plis conjonctivaux, ainsi que les **anomalies de qualité du film lacrymal** (débris, filaments ou anomalies dynamiques) et les **pertes de substance c**ornéennes.

•Evaluation de la **sensibilité cornéenne**. Cette partie de l'examen est en général réalisée après les autres temps de l'analyse sémiologique, mais avant l'instillation de collyre anesthésique (Fig. 62) (Annexe 4) .

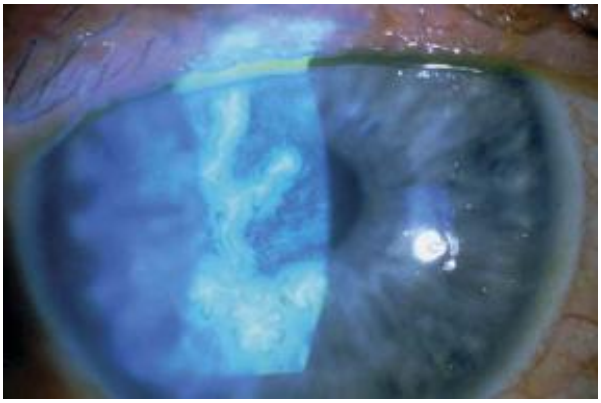


Figure 58: kératite dendritique herpétique avec importante diffusion de ses bords [94].

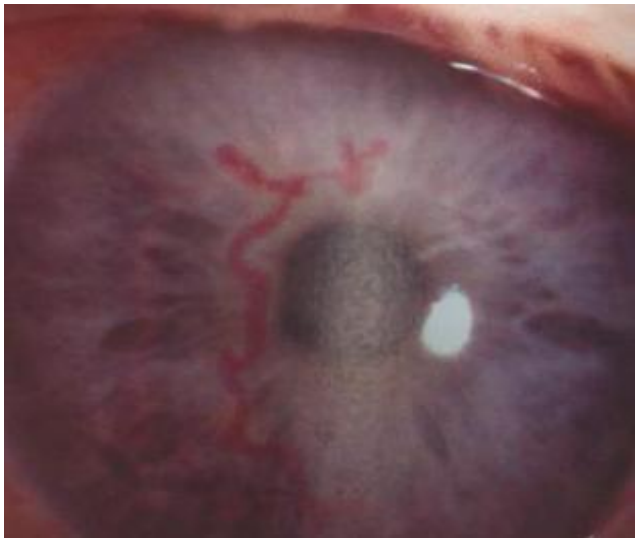


Figure 59: Grand ulcère dendritique coloré au rose Bengale [385].

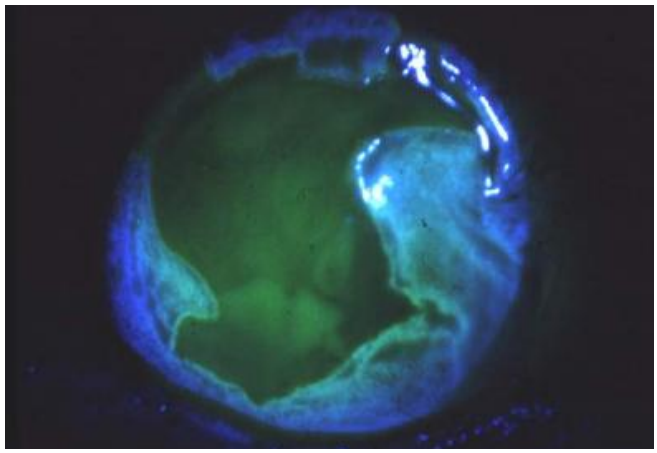


Figure 60: ulcère géographique de la cornée visible après instillation de la fluorescéine [49].

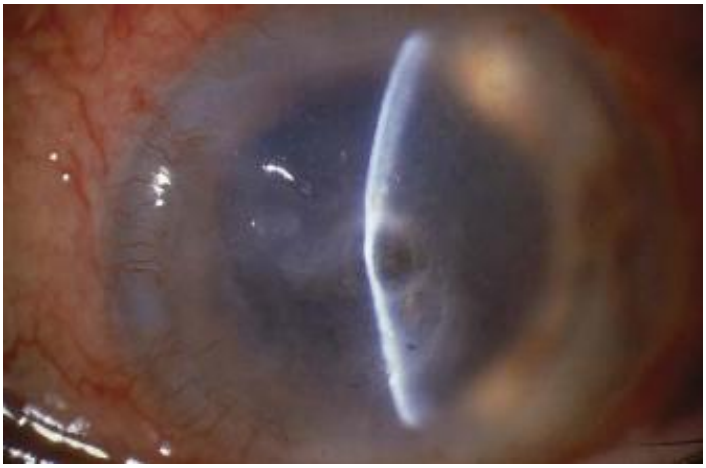


Figure 61: descemétocèle sur kératite herpétique [94].



Figure 62: Test de sensibilité cornéenne [376].

VII.1.2.3.5. Examen de la pupille et de l'iris

Etudie :

- Son aspect, recherchant des synéchies irido-cristalliniennes ou une atrophie sectorielle de l'iris évoquant une uvéite associée ;
- Un myosis est caractéristique d'une kératite aigüe ou d'une uvéite antérieure.

VII.1.2.3.6. Chambre antérieure

Apprécie ;

- Sa profondeur,

- La sévérité de la réaction inflammatoire par la présence de Tyndall de la chambre antérieure (Fig. 63).

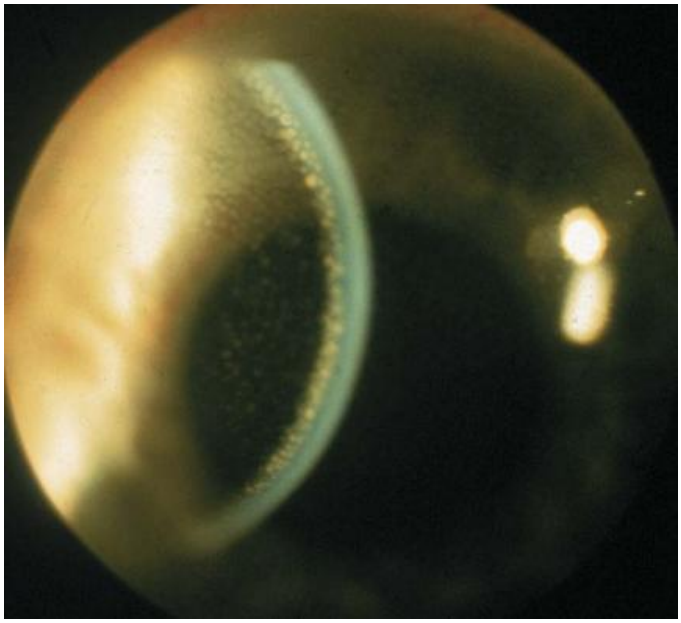


Figure 63: kérato-uvéite herpétique [94].

VII.1.2.3.7. Examen du segment postérieur

Un examen du fond d'œil est pratiqué à la recherche d'une pathologie similaire pouvant s'accompagner d'une atteinte vitréenne ou rétinienne [191].

Il recherchera aussi des signes en rapport avec l'atteinte du segment postérieur, notamment :

- Hyalite ;
- Papillite ;
- Nécrose rétinienne ;
- Vascularite occlusive ;
- Décollement séreux rétinien ;

- Œdème maculaire.

La kératite herpétique débutante typique est dendritique.

La réactivation cornéenne herpétique peut prendre cependant une forme plus atypique sous la forme d'une kératite ponctuée, d'une ulcération marginale ou d'un ulcère géographique [192].

Dans tous les cas, parmi les critères cliniques les plus évocateurs d'herpès, retenons **l'unilatéralité** des lésions (plus de 90% des cas) et **l'hypoesthésie cornéenne** [82, 187].

En effet, quelle que soit la forme clinique de kératite herpétique, il convient de toujours tester la sensibilité cornéenne, l'hypoesthésie cornéenne étant un critère à la fois diagnostique et pronostique. L'idéal est de pouvoir vérifier le profil de sensibilité et de le comparer à l'atteinte clinique. Il est en effet connu que l'hypoesthésie est plus importante dans les atteintes stromales que dans les formes épithéliales, et que l'infection herpétique entraîne un inversement du profil de sensibilité cornéenne, avec une **sensibilité plus basse au centre de la cornée qu'en périphérie**, contrairement à la cornée saine [187]. En revanche, les autres causes de kératites infectieuses du diagnostic différentiel ont plutôt tendance à entraîner une hyposensibilité très localisée en regard du site infecté [193, 194].

À ces lésions, s'ajoutent des signes cornéens liés à la réaction inflammatoire qui suit la kératite de départ : opacités stromales nummulaires, anneau de Wesseley, nécrose stromale focalisée. Enfin, l'atteinte cornéenne peut comporter des séquelles des réactivations herpétiques passées (« fantôme » de la dendrite, mauvaise adhérence de l'épithélium) ou secondaires à l'anesthésie

cornéenne (ulcère torpide, épithéliopathie toxique, néovascularisation, surinfection, perforation). Ces troubles cornéens consécutifs à l'infection et/ou à la réaction immunitaire sont regroupés sous le terme « kératite neurotrophique » [192].

Au terme de cet examen, les éléments retrouvés sont consignés sur un schéma daté avec de préférence prise de photos à la lampe à fente pour permettre d'évaluer la gravité et suivre l'évolution pendant et après le traitement.

VII.2. Paraclinique

Le diagnostic des kératites virales est essentiellement clinique. La preuve biologique peut cependant être intéressante dans les cas atypiques ou lorsque l'évolution ne répond pas à la thérapeutique de première intention.

Les progrès de la biologie moléculaire permettent dorénavant de dépister plusieurs types de virus à partir d'un seul prélèvement, et même de faire des analyses génétiques pour l'identification de gènes de résistance aux traitements [176].

L'infection oculaire à *HSV* est de diagnostic difficile, car elle revêt des formes cliniques très différentes, et offre une myriade de diagnostics différentiels.

La confirmation virologique est donc capitale. Elle doit se faire le plus tôt possible dans l'histoire de la maladie herpétique, car il est plus facile de faire un diagnostic de certitude sur une lésion initiale que sur une récidive en terrain remanié [195].

VII.2.1. Techniques de prélèvement

VII.2.1.1. Scarifications [195]

La façon la plus commune, et la plus sensible, de mettre en évidence une particule virale est de la recueillir à partir d'une lésion.

Le prélèvement doit donc être effectué sur une lésion contenant le virus, au stade aigu de l'infection. Le choix du lieu du prélèvement est crucial : il faut **prélever de préférence une lésion vésiculaire**, dont les sécrétions sont gorgées de particules virales. Ceci est facile sur une lésion **palpébrale ou conjonctivale**, ou sur une lésion **dendritique** typique (les arborescences de la dendrite sont en réalité des équivalents vésiculaires, bordées d'une zone de réaction inflammatoire).

Le choix du lieu de prélèvement est plus difficile en cas de lésion géographique ou en archipel, et des prélèvements multiples peuvent être utiles.

En cas de lésion cornéenne purement stromale, ou a fortiori de lésions chroniques ou neurotrophiques, la scarification superficielle n'a pas de sens.

Le prélèvement d'une kératite herpétique doit se faire par grattage direct de l'épithélium cornéen, placé dans un milieu spécifique au transport des virus (Fig. 64).

Le prélèvement destiné à l'examen direct sur lame doit comporter un nombre de cellules suffisant, sur une lame bien dégraissée. On peut effectuer un étalement sur lame au cabinet, et envoyer également le scarificateur pour culture virale dans un milieu de transport des virus.



Figure 64: Kit de grattage cornéen [390].

VII.2.1.2. Empreintes conjonctivales [195, 196]

Pour des raisons de transport, les empreintes conjonctivales sont **peu sensibles pour le diagnostic de l'infection herpétique**. Elles permettent de recueillir des cellules directement sur une feuille de nitrocellulose, ce qui permet d'effectuer une immunofluorescence dans la minute qui suit le prélèvement, et avoir ainsi cartographié sur la feuille de nitrocellulose la topographie de l'infection herpétique (Fig. 65, 66). En dehors de cet intérêt anecdotique, la scarification est plus sensible.



Figure 65: Ensemble des matériels nécessaires pour pratiquer une empreinte conjonctivale [196].

A : Les filtres présentés sont en esters de cellulose destinés à l'examen cytologique standard. B : Une paire de gants. C : Un tube par patient pour le recueil des empreintes, contenant une solution de formol à 10%. D : Une pince en plastique mousse stérile pour saisir les membranes et les appliquer sur la conjonctive. E : Un pot stérile pour conserver les membranes de chaque patient .

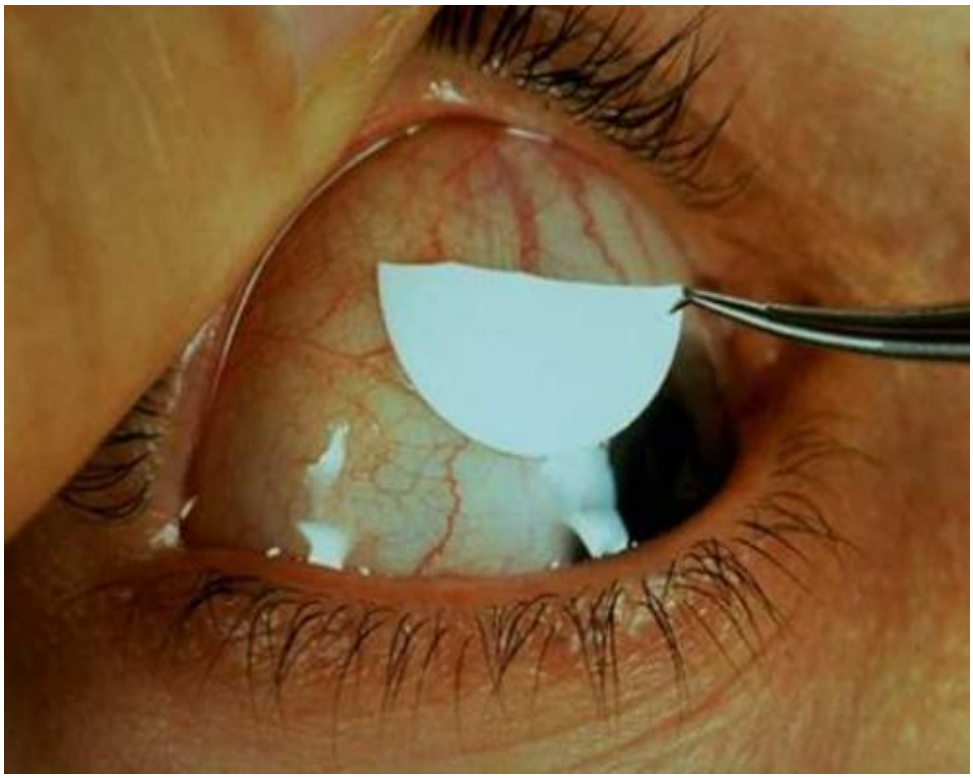


Figure 66: Technique classique de prélèvement sur la conjonctive bulbaire supérieure [196].

VII.2.1.3. Biopsies

Le diagnostic d'infection à *HSV* se fait par mise en évidence du virus à partir d'une lésion. La kératite herpétique peut être épithéliale, stromale ou endothéliale. La **biopsie n'est que rarement indiquée** pour faire le diagnostic de certitude. La biopsie la plus courante est l'analyse du bouton cornéen lors d'une kératoplastie transfixiante pour kératite herpétique [195].

VII.2.1.4. Ponctions intra-oculaires

L'analyse de l'humeur aqueuse ou du vitré est très utile pour faire le diagnostic d'une infection à *HSV*, que ce soit pour **rechercher le virus, l'ADN viral, ou une production locale d'anticorps**. La ponction se fait dans des

conditions standard d'hygiène opératoire, sous anesthésie topique au bloc opératoire [195].

VII.2.1.5. Prélèvement de larmes

Pour éviter la scarification, accusée de blesser l'épithélium cornéen infecté, plusieurs auteurs ont décrit des méthodes pour détecter le virus dans les larmes. Il est assez difficile, et aléatoire, de recueillir quelques millilitres de larmes sur tube capillaire. En utilisant une bandelette de Schirmer, dans une étude de 93 patients, *Robert P Y et al.* [197] ont pu confirmer le diagnostic de kératite herpétique épithéliale chez 3 patients. Dans une autre étude [198], l'ADN *HSV* a été détecté dans 100% de 27 cas avec kératite épithéliale et dans 8 sur 14 avec kératite stromale.

VII.2.2. Mise en évidence du virus

VII.2.2.1. Immunofluorescence directe et culture (Annexe 5)

La mise en évidence du virus se fait en appliquant à la lame un anticorps anti-*HSV-1* couplé avec un fluochrome.

On lit les lames au **microscope à fluorescence** immmédiatement.

La culture virale se fait elle sur des lignées de cellules en culture. Les cellules inoculées sont examinées tous les jours à la recherche d'un **effet cytopathogène** du virus pendant 3 semaines.

La mise en évidence du virus par **examen direct ou culture** est la seule méthode **permettant de prouver la présence d'un virus réplicatif**, donc présentant un pouvoir infectant. C'est aussi la technique la **moins sensible** (Fig. 67, 68) [195].

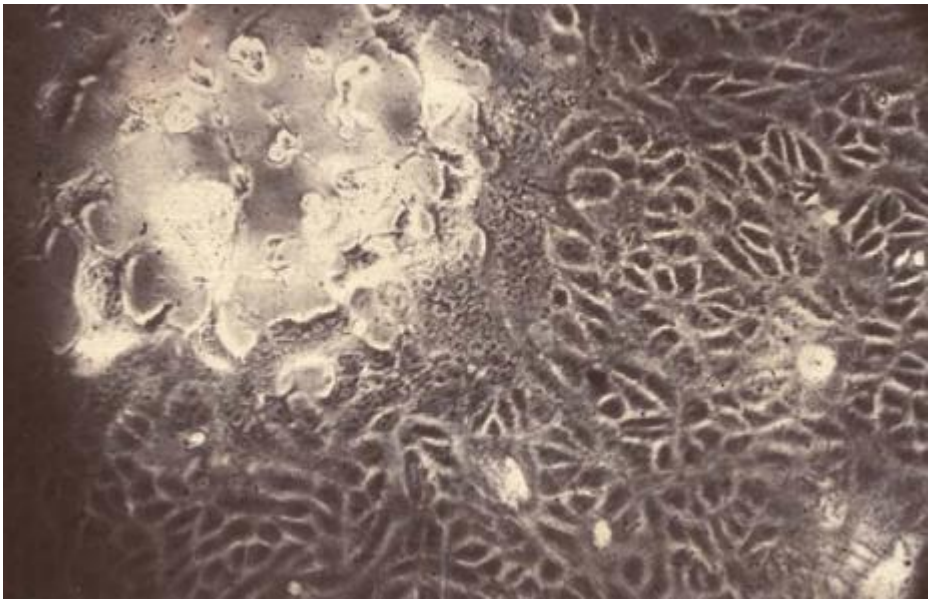


Figure 67: Isolement de l'*herpès simplex virus* en culture [49].

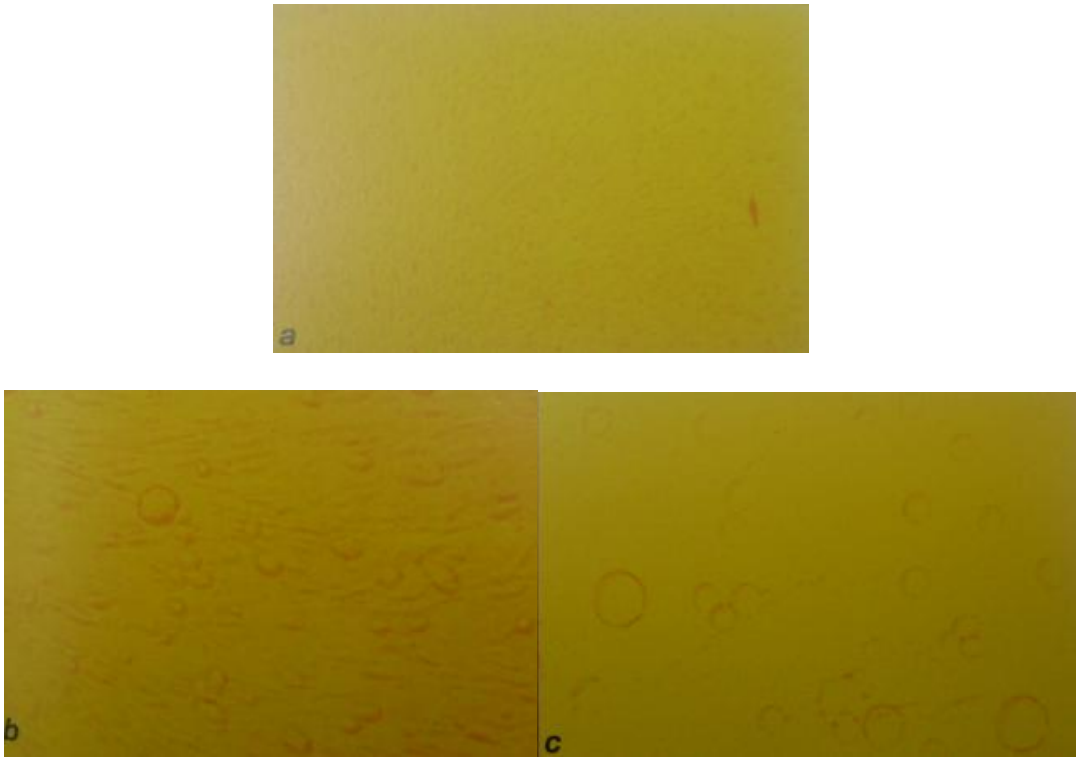
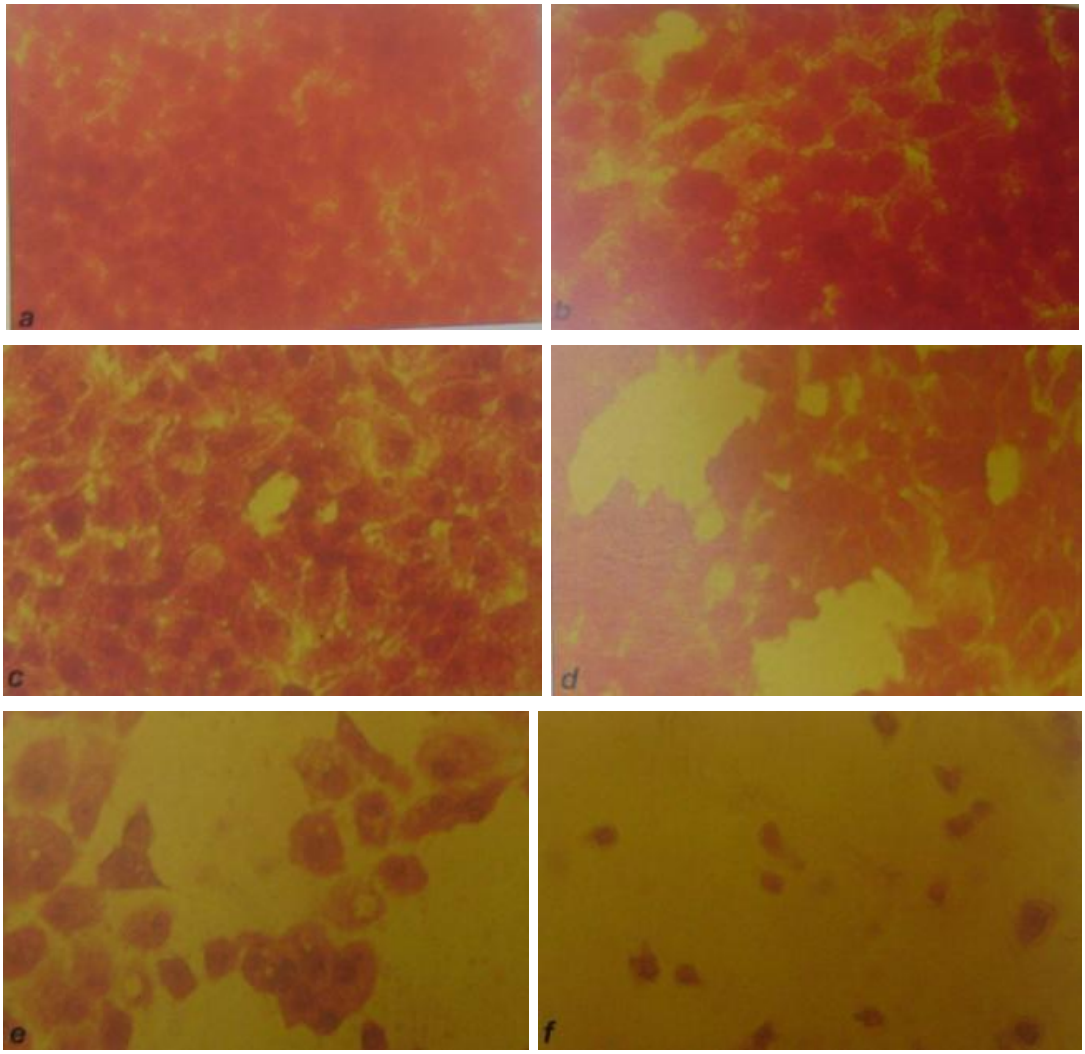


Figure 68: Infection par *HSV* de cornées de culture. a: Contrôle négatif. b et c : Ballonisation typique des cellules au cours de l'infection par *HSV* [195].

VII.2.2.2. Titration virale

Il est possible de mesurer la quantité de virus présente dans un isolat. Pour ce faire, on utilise la méthode des plages : des dilutions progressives de l'inoculum sont cultivées, et recouvertes de méthylcellulose pour éviter les contaminations de place en place.

On utilise alors une coloration spécifique qui permet de mettre en évidence des plages de cellules lysées par effet du virus. Une « unité formant plage » (PFU) est définie comme une zone de lyse d'une seule cellule. Le compte des PFU rapporté à la dilution permet de titrer le virus en PFU/ml (Fig. 69) [195].



<u>Figure 69</u>: Titration virale par la méthode des plages : a. à f. Aspect des plages de cellules de culture en présence de dilutions croissantes du prélèvement. Le titre viral est calculé à partir de la première dilution qui permet de compter les « plages » élémentaires d'une cellule détruite par le virus [195].

VII.2.2.3. ELVIS

Une autre méthode diagnostique a été développée pour la **détection et le typage rapide des *HSV***, appelée ELVIS (*Enzyme-linked viral inducible system*). Cette méthode utilise une **culture virale** sur lignée cellulaire de rein de hamster, couplée à un **test d'immunofluorescence** conjoint à *HSV1* et *HSV*2. L'avantage est un **diagnostic plus rapide** qu'avec la culture standard. Les résultats sont donnés en moins de 24 heures.

Dans une étude sur 130 prélèvements, cette technique a montré une **concordance des résultats avec la culture** virale de routine dans 128 prélèvements sur 130 [199]. Dans une autre étude sur 206 prélèvements, une concordance de résultats de 96,1% était obtenue [200], et dans une troisième sur 422 prélèvements, on trouvait concordance de 100% [201]. Dans la plus grande étude comparative publiée sur 1007 prélèvement, la **spécificité et la sensibilité** d'ELVIS étaient **comparables à celles de la culture standard** [202].

VII.2.2.4. Microscopie électronique [195]

Les particules virales montrent en microscopie électronique un aspect caractéristique, mais difficile à observer : chercher une particule virale en microscopie électronique s'apparente souvent à chercher une aiguille dans une botte de foin. Cependant, en cas d'infestation massive, lorsque la microscopie électronique est positive, elle constitue un argument probant.

La particule virale *HSV* apparaît en microscopie électronique sous la forme d'un ADN foncé de 35 à 50mm, séparé de la capside également foncée par un espace clair. La capside mesure 100 mm de large (Fig. 70).

La microscopie électronique permet également de mettre en évidence des anomalies cellulaires évocatrices d'infection virale, comme de nombreuses altérations nucléaires, une membrane plasmique épaissie et fusionnée, des nucléoles absents ou dégénérés. Dans le cytoplasme, les particules virales apparaissent entourées d'une membrane, avec des altérations des mitochondries ou des desmosomes intra-cytoplasmiques. Des concentrations para-cristallines de particules virales peuvent également s'observer.

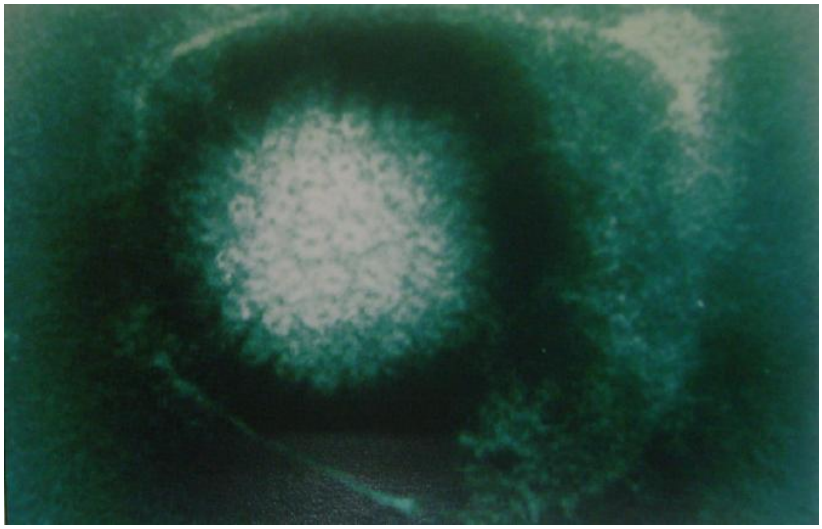


Figure 70: Aspect d'une particule virale *HSV* en miscoscopie électronique [195].

VII.2.2.5. Recherche de l'ADN viral

L'avènement de la PCR au début des années 1990 a suscité de nombreux espoirs : on disposait enfin d'un test permettant de mettre en évidence la « signature » d'un organisme vivant : son ADN. Dès lors, la PCR a été généralisée en tant que test diagnostique, et l'infection à herpès simplex n'a pas échappé à cette révolution.

Près de 20 ans après, qu'avons-nous appris ?

Certes la PCR, appliquée à différents prélèvement oculaires, a permis d'affiner le diagnostic. Les techniques se sont améliorées, permettant des tests **de moins en moins coûteux** et **de plus en plus rapides**. Cependant, la mise en évidence de l'ADN viral seul se heurte à des problèmes d'interprétation:

Interprétation d'un prélèvement positif : la PCR ne détecte qu'une partie infime de l'ADN viral, celle comprise entre les amorces. De ce fait, elle peut détecter uniquement la présence d'un fragment d'ADN, témoin d'une **infection passée**, alors qu'aucun virus actif n'est présent dans le prélèvement. De ce point de vue, la **PCR devrait toujours être accompagnée de la recherche du virus actif par isolement viral et culture**. Par ailleurs, la présence de l'ADN viral ne renseigne pas sur l'état du virus trouvé, en particulier s'il s'agit d'un virus à l'état latent ou actif.

Interprétation d'un prélèvement négatif : la PCR connaît des échecs, principalement en raison de la présence dans le prélèvement d'inhibiteurs de l'enzyme responsable de l'amplification génique, la Taq Polymérase. Cette difficulté peut être levée en pratique par la dilution systématique du prélèvement et la pratique systématique d'une PCR avec des amorces-témoin pour vérifier que la Taq polymérase fonctionne.

VII.2.2.5.1. Détection d'ADN viral dans l'humeur aqueuse

Dans une série de 11 patients atteints d'uvéites présumées d'origine herpétique, Yamanoto et al. [203] Ont pu détecter l'ADN de *HSV* dans 8 cas.

Selon une étude réalisée à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre, la PCR a permis de confirmer l'origine virale chez 21 patients suspects d'uvéite virales, alors que la

PCR est restée négative chez 40 patients atteints d'uvéite dont l'origine virale était peu évocatrice[204].

VII.2.2.5.2. Détection d'ADN viral dans le tissu cornéen

Les techniques de biologie moléculaire permettent de détecter l'ADN du virus. La présence d'ADN d'herpès a été mise en évidence dans des cornées herpétiques et non herpétiques : *Cantin et al.* [205] Trouvent de l'ADN viral dans 8 cornées sur 11 après greffe de cornée pour herpès (contre 4 sur 11 chez les receveurs non herpétiques). Récemment, *Kaye et al.* [206] en trouvent dans 42 cornées herpétiques sur 51, et dans 12 cornées non herpétiques sur 55.

Ces données confirment que la recherche d'ADN d'herpès sur tissu cornéen ne peut pas être un test diagnostique, même rétrospectif. La présence d'ADN d'herpès évoque plutôt la possibilité d'une latence du virus à l'intérieur du tissu cornéen. La présence d'ADN d'herpès évoque plutôt la possibilité d'une latence du virus à l'intérieur du tissu cornéen. Durant la latence, le virus ne produit pas d'ARN excepté les LAT (Latency Activated Transcripts), qui sont nécessaires à la réactivation [207, 208]. Des LAT ont été mis en évidence dans le tissu cornéen par RT-PCR37 [209,210], mais pas par immunohistochimie [206].

L'ADN détecté dans la cornée peut également correspondre à un génome détérioré. Rong et al. [211,212] ont montré des séquences altérées de l'ADN de *HSV-1* dans la cornée de 4 patients parmi 18 kératites herpétiques.

En pratique clinique, la PCR est possible sur une ponction de chambre antérieure. Cependant, il existe dans l'humeur aqueuse des inhibiteurs naturels

de la Taq polymérase (enzyme nécessaire à la PCR), qui entraînent fréquemment des faux négatifs [213,214]. La PCR n'est donc pas un examen de routine.

VII.2.2.5.3. PCR multiplex

La PCR multiplex permet de rechercher sur un même prélèvement un **génome commun** à plusieurs virus, puis de **faire un diagnostic différentiel des différents virus**. Une technique de PCR multiplex a été mise au point pour *HSV, VZV* et *CMV*, et des résultats expérimentaux ont été publiés [215], ainsi qu'une étude comparative avec la PCR classique « uniplex », montrant une parfaite **concordance** de résultats [216]. La méthode la plus intéressante semble être la technique des amorces (*primers*) en escalier, mise au point par *Colimon et al.* [217] Initialement pour amplifier l'ARN du *VIH*. Cette méthode a permis d'amplifier un gène conservé de la thymidine kinase virale commun aux virus *HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV* et *HHV6*. Le **principal problème** de cette technique est son **prix,** en raison de la confection des *primers* en escalier et de l'hybridation après PCR.

VII.2.2.5.4. Génotypage de la souche virale

Au-delà de la PCR, l'ADN viral peut être séquencé et analysé. Si l'on amplifie des séquences variables du virus, le séquençage permet de tracer une souche virale. Ainsi *Remeijer et al.* [218] en 2002, puis *Thuret et al.* [219] en 2004, ont permis de prouver que l'infection herpétique d'un receveur de cornée était liée à une souche virale transmise par le donneur. Dans un travail parallèle, la même équipe a permis de montrer chez un même patient des souches virales différentes, et de différente virulence [220].

Le séquençage de la souche virale *HSV* a donc permis de considérer l'infection herpétique sous un autre jour, et de prouver que le nombre d'infections à *HSV* ne sont pas des réactivations, mais des réinfections ou des surinfections.

VII.2.3. Mise en évidence indirecte de l'infection herpétique

VII.2.3.1. Anticorps circulants [176]

Compte tenu de la fréquence de la présence **d'anticorps anti-*HSV*** dans le sang (la séroprévalence du virus est d'au moins 90 % dans la population de plus de 50 ans), leur recherche n'a pas d'intérêt en pratique quotidienne, sauf dans les très rares cas de suspicion de primo-infection avec complication cornéenne.

Si la sérologie est en revanche négative, la notion d'une séroconversion entre une date A et une date B montre qu'entre A et B, il y a eu contamination par le virus.

En pratique, la sérologie herpétique n'est d'aucune utilité comme test diagnostique.

VII.2.3.2. Anticorps anti-*HSV* dans l'humeur aqueuse

La détection d'anticorps dans l'humeur aqueuse a été décrite pour la première fois en 1902 par Van Dungern [221] et a été standardisée par Goldmann et Witmer en 1954 [222] puis par Baron et Desmond en 1959[223].

La technique micro-ELISA permet un **dignostic plus rapide** [224,225].

Cliniquement, plusieurs études ont été publiées, traitant de la détection des anticorps dans l'humeur aqueuse. La plupart des études publiées font état de recherche d'anticorps anti-*HSV* dans l'humeur aqueuse, pour des patients

atteints d'uvéite herpétique [226,227]. Cependant, il est admis maintenant qu'une production locale d'anticorps anti-*HSV* peut accompagner les kératites herpétiques [228,229].

Dans l'évaluation de la charge d'anticorps de l'humeur aqueuse, il convient de distinguer les anticorps produits localement des anticorps ultrafiltrés par altération de la barrière hémato-aqueuse. Pour cela, deux coefficients ont été proposés.

Le coefficient **C** montre une **production locale d'anticorps spécifiques,** lorsqu'il est **supérieur à 3**.

$$C = \frac{(\text{concetration camérulaire d'anticorps spécifiques})/(\text{Ig totales camérulaires})}{(\text{concentration sérique d'anticorps spécifiques})/(\text{Ig totales sériques})}$$

(Camérulaire : de la chambre antérieure)

Le coefficient **C'** met en évidence une **concentration des anticorps spécifiques dans l'humeur aqueuse**, et permet d'**affiner le diagnostic** lorsque plusieurs antigènes sont suspectés (par exemple *HSV-1, HSV-2, VZV*). Le coefficient C' est alors calculé pour un ensemble d'antigènes différents, et la plupart des auteurs considèrent qu'un coefficient **C' pour un antigène donné égal ou supérieur à 4 fois le coefficient pour les autres antigènes** indique une production d'anticorps dirigés contre cet antigène dans l'humeur aqueuse.

$$C' = \frac{(\textit{concentration camérulaire d'anticorps spécifiques})}{(\text{concentration sérique d'anticorps spécifiques})}$$

Interprétation des résultats

Un coefficient **C** positif montre une **production locale** d'anticorps. Le coefficient **C'** montre ensuite si cette production est le fruit d'une activation

polyclonale (auquel cas il sera élevé pour plusieurs antigènes spécifiques) ou une activation **monoclonale** (auquel cas il ne sera positif que pour un seul antigène.

Si l'on veut être rigoureux, seule la conjonction d'un coefficient C et d'un coefficient C' positifs permet de prouver une réaction immunitaire actuelle dirigée contre un virus dans l'humeur aqueuse.

Parmi les patients souffrant de kératite herpétique aiguë, la production d'anticorps dans l'humeur aqueuse est associée à l'inflammation intra-oculaire. Parmi les kératites herpétiques, ce sont les patients avec une cornée néovascularisée qui présentent souvent des anticorps intra-camérulaires anti-*HSV* [224, 228].

Depuis l'avènement de la PCR, la recherche d'anticorps intra-camérulaires est quelque peu tombée en désuétude. Elle n'en demeure pas moins un indicateur de premier plan, car elle indique non seulement une infection active, mais aussi la réponse immunitaire à cette infection. Certains auteurs pensaient même que ce test diagnostique permettrait de rechercher des uvéites virales totalement latentes, détectables par la seule sérologie de l'humeur aqueuse [209].

La recherche d'anticorps anti-*HSV* ou *VZV* peut être également utile pour confirmer le diagnostic de kératite : dans une série de kératites herpétiques, Liekfeld et al. [211] Ont pu confirmer le diagnostic d'infection à *HSV* dans 14 cas sur 28, en utilisant le coefficient C seul. Dans cette étude, 7 autres prélèvements ont montré une activation polyclonale *HSV+VZV*. Dans un prolongement de cette étude, *Robert P Y, et al*. [224] ont ensuite montré chez 32

patients atteints de kératite herpétique que la néovascularisation cornéenne et la présence d'une inflammation locale augmenteraient la production locale d'anticorps, avec 32 patients positifs (82%). Dans une autre série, *Robert P Y, et al.* [230] ont également montré que la production locale d'anticorps pouvait perdurer chez des patients en période stable de la pathologie et candidats à une greffe de cornée (14 patients positifs sur une série de 21 patients greffés), et ainsi orienter le diagostic et le traitement anti-viral post-opératoire.

VII.2.3.3. Comparaison avec la PCR (Polymerase Chain Reaction)

Une étude récente a tenté d'établir une corrélation entre la détection d'ADN viral et la détection d'anticorps dans l'humeur aqueuse : De Groot et al. [213] Ont comparé les dosages d'anticorps à la PCR dans une série de 230 patients : 54 patients avaient des résultats positifs, dont 13 pour *HSV*, 16 pour *VZV* et 25 pour Toxoplasma gondii. Parmi ces patients, 23 (43%) avaient une PCR et un coefficient C positifs, 26 (48%) avaient uniquement C positif, et 5%(9%) uniquement une PCR positive (Fig. 71).

Les deux examens sont probablement complémentaires pour une autre raison : dans le syndrome de nécrose rétinienne aiguë par exemple, on sait que la PCR est systématiquement positive dans les deux premières semaines après le début des signes, alors que la production locale d'anticorps reste positive beaucoup plus longtemps [231].

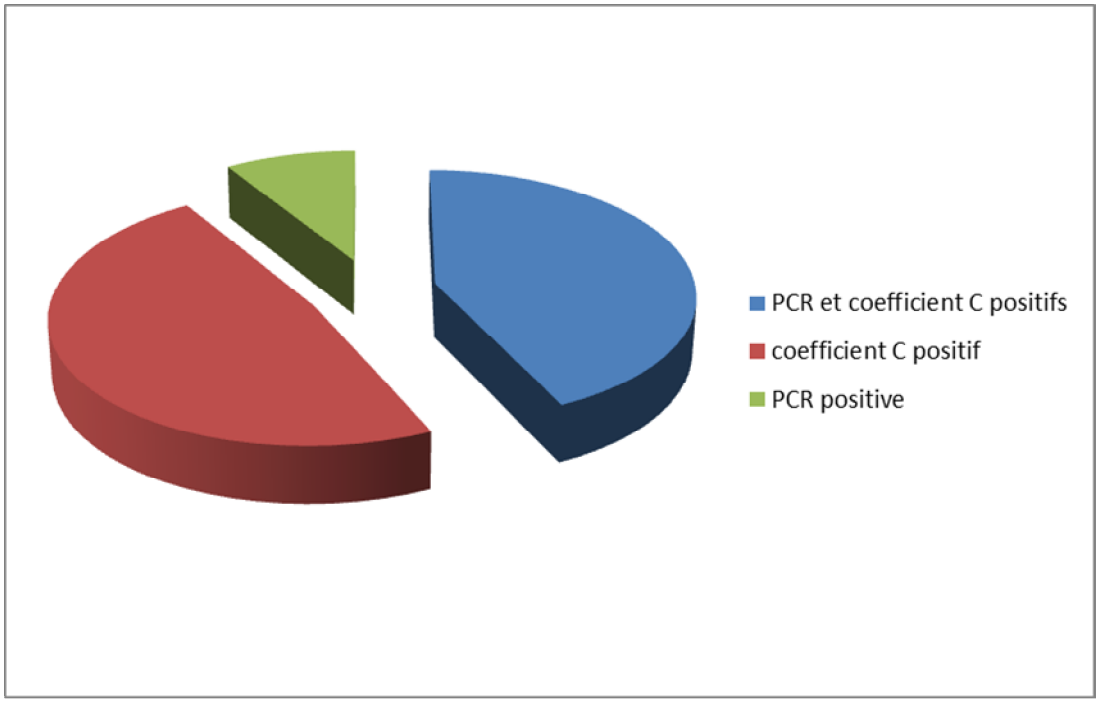


Figure 71: Répartition des patients ayant un résultat positif selon l'étude de De Groot et al [213].

VII.2.4. Nouvelles techniques d'imagerie du segment antérieur et kératites à *HSV*

Les développements technologiques de ces dernières années offrent aujourd'hui aux ophtalmologistes des systèmes d'imagerie performants qui permettent une analyse de plus en plus précise de la cornée et du segment antérieur dans son ensemble. Parmi ces nouvelles technologies, la microscopie confocale in vivo et la tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur semblent particulièrement intéressantes (Annexe 6).

Les nombreuses formes d'atteinte du segment antérieur liées au virus de type *HSV* peuvent bénéficier de ces techniques d'imagerie non seulement sur le

plan **diagnostique** mais aussi lors du **suivi** et de l'évaluation de la cicatrisation de ces pathologies souvent chroniques et récidivantes.

VII.2.4.1. Microscopie confocale in vivo

L'apport de l'imagerie pour le diagnostic des kératites herpétiques est encore limité, par la résolution des appareils, à l'élimination des **diagnostics différentiels**. A la différence des kératites amibiennes ou fongiques où la tailles de l'agent pathogène permet sa recherche directe en microscopie confocale in vivo, les virus de type *HSV* ne peuvent pas être visualisés à l'aide de cette technique d'imagerie. Néanmoins, des altérations non spécifiques peuvent être retrouvées au niveau du segment antérieur. La microscopie confocale in vivo a par exemple démontré son intérêt en cas **d'œdème cornéen**, pour différencier certaines kératite herpétiques de cas de **dystrophies endothéliales de Fuchs** ou de **syndromes irido-cornéo-endothéliaux** [232].

Dans un cas de kératite disciforme très inflammatoire, de **très nombreuses cellules inflammatoires de forme dendritique** ont été observées au niveau de l'épithélium cornéen (Fig. 72). De même au niveau épithélial, des amas kystiques de cellules épithéliales ont été décelés. Dans le **stroma antérieur**, sur le trajet des nerfs cornéens, on a pu également visualiser des « **cavernes** » [232].

Rosenberg et al. [233] ont également analysé en microscopie confocale in vivo des cas de kératites herpétiques. Les cellules épithéliales superficielles sont apparues élargies sans anomalies au niveau des cellules basales. Des **cellules de forme dendritique, probablement des cellules de Langerhans**, ont été retrouvées en très grand nombre au niveau de l'épithélium basal des cornées des patients aux antécédents de kératite herpétique (Fig. 73). Ces cellules étaient par

ailleurs souvent retrouvées au voisinage d'une **fibrose** du stroma. De plus, dans la plupart des cas, les plexus nerveux avaient un aspect normal dans les cas de kératites herpétiques en rémission.

Au-delà de l'apport diagnostique, cette technique réalise aussi une aide pour le suivi de ces lésions ou de leur cicatrisation mais aussi pour la compréhension de leur physiopathologie. Récemment, *Gabison et al*. [234] ont décrit grâce à la microscopie confocale in vivo une **nouvelle forme clinique** de kératite herpétique reflétant la dissémination du virus de type *HSV* du limbe vers la cornée centrale, les **kératites en archipel**. Ces kératites se manifestent comme des érosions épithéliales focales associées à des infiltrats inflammatoires nummulaires sous-épithéliaux et disposés de manière radiale, centripète en provenance du limbe. En microscopie confocale in vivo, des zones focales de cellules épithéliales hyper-réflectives et des structures dendritiques hyper-réflectives sous-épithéliales recouvrant des kératocytes activés sont également retrouvées.

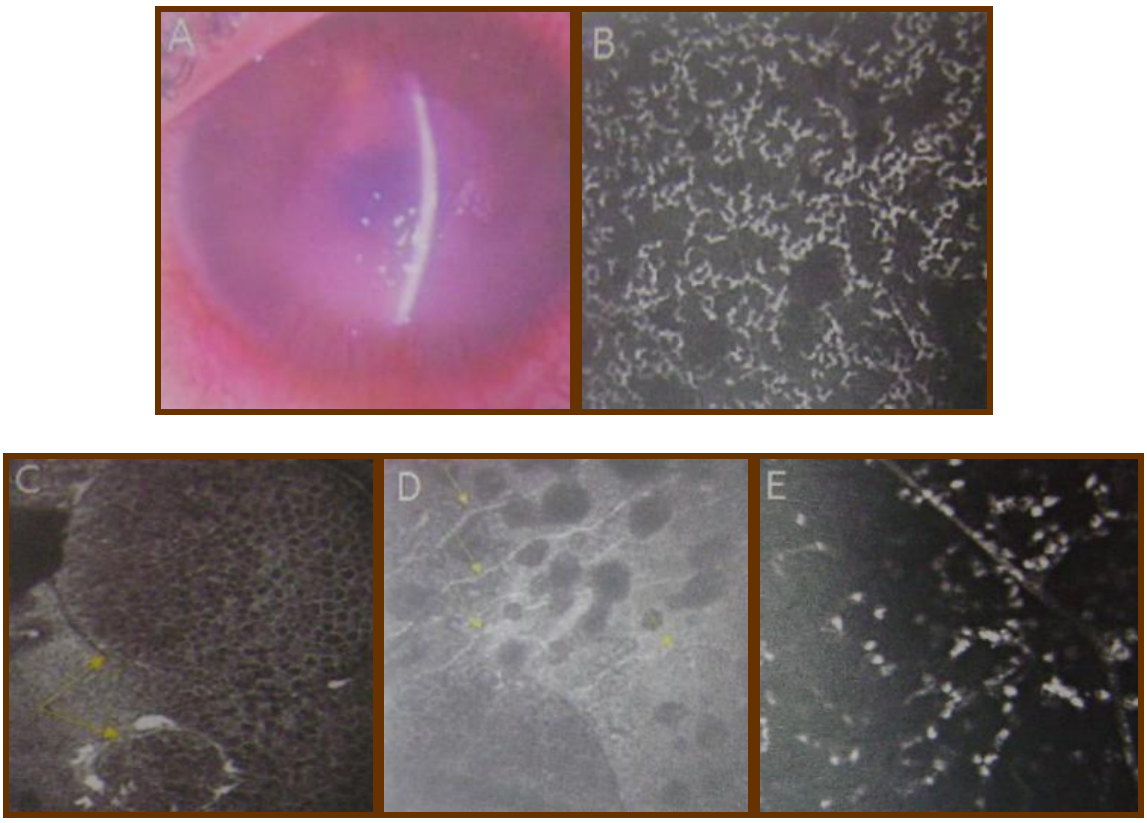


Figure 72 : kératite herpétique disciforme très inflammatoire. A. Photographie clinique. B. Images en microscopie confocale in vivo, très nombreuses cellules inflammatoires de forme dendritique au sein de l'épithélium cornéen. C. Amas kystiques de cellules cornéennes (flèches). D. Présence de « cavernes » acellulaires arrondies dans le stroma antérieur sur le trajet des terminaisons nerveuses (flèches). E. Inflammation du stroma moyen [232].

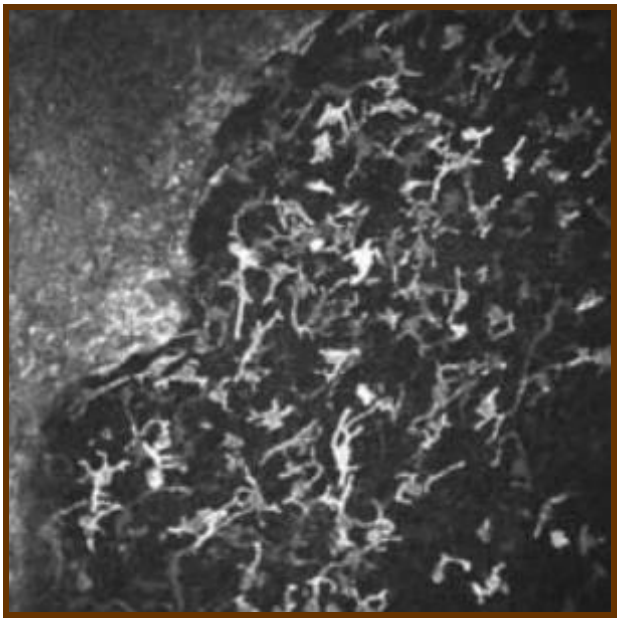


Figure 73: Très nombreuses cellules dendritiques dans un œil inflammatoire. Noter l'élargissement des cellules et de leurs dendrites [391].

VII.2.4.2. Tomographie en cohérence optique (OCT) du segment antérieur

Limitée par une résolution inférieure à la microscopie confocale in vivo, l'imagerie du segment antérieur par OCT apporte cependant des informations complémentaires. Par une approche du segment antérieur dans son ensemble et par l'utilisation d'éléments quantitatifs permettant de **mesurer l'épaisseur ou l'étendue exacte d'une lésion**, l'OCT du segment antérieur est une aide dans le **suivi** de ces patients [232]. Par exemple, l'évaluation de l'étendue et de la profondeur d'une cicatrice de kératite herpétique peut être réalisée avec précision.

Les différentes méthodes présentées ici peuvent fournir des informations différentes, et doivent être considérées comme complémentaires.

Le diagnostic d'une infection herpétique est toujours affaire de confrontation de différents résultats. Il est capital de bien choisir le test qui convient au bon moment, pour assurer un diagnostic de qualité et une prise en charge adaptée.

Formes cliniques des kératites à Herpès simplex virus-1, évolution et complications

On distingue classiquement trois types élémentaires de kératites herpétiques : épithéliales, stromales et endothéliales, souvent associées entre elles. Ces atteintes liées directement à une infection provoquée par *HSV- 1* doivent être distinguées des kératites neurotrophiques (appelées autrefois métaherpétiques), qui sont la conséquence de la destruction des terminaisons nerveuses cornéennes par le *virus de l'herpès* (ou du *virus varicelle–zona*).

Les caractéristiques cliniques des différentes formes de kératite herpétique sont détaillées dans les tableaux VII, VIII et IX.

La différence entre les formes cliniques est liée à leur pathogénie. Les **kératites épithéliales** sont la conséquence presque exclusive de la **réplication virale** dans l'épithélium, de même que les **kératites stromales nécrotiques** traduisent une **réplication virale massive** dans le stroma. Ces deux types d'atteintes sont une contre- indication à l'instillation de corticoïdes et engendrent des douleurs et des signes inflammatoires aigus marqués, avec cercle périkératique et photophobie [176].

À l'inverse, les **kératites stromales non nécrotiques** et les **endothélites** traduisent un **conflit immunitaire** en réponse à la réplication du virus. Les kératites stromales non nécrosantes font ainsi à la fois intervenir des **réactions de type antigène–anticorps–complément (AAC)** et une **infiltration lymphocytaire spécifique des cellules infectées** à l'origine d'anomalies tissulaires éventuellement persistantes [235]. Le même type d'anomalies biologiques a été observé dans les endothélites herpétiques [236]. En clinique, ces phénomènes se traduisent dans les kératites stromales par un **anneau immunitaire** (similaire à un anneau de Wessely) et dans certaines endothélites par une **ligne dite de Khodadoust** [237].

VIII.1. Kératites herpétiques épithéliales

VIII.1.1. Forme ponctuée superficielle

Elle représente environ 4% des kératites herpétiques patentes [162], mais sa fréquence réelle est probablement très sous-évaluée [61].

Cette forme clinique est liée à une atteinte multifocale des cellules épithéliales : il s'agit d'un mélange de gonflement (effet cytopathogène) et de pertes épithéliales isolées.

Elle se manifeste par des douleurs modérées (sensation de piqûre ou de brûlures) avec une réduction du reflet cornéen à l'examen à la lampe à fente et une prise de Coloration ponctuée ; la fluorescéine est repoussée en regard des cellules gonflées [187].

VIII.1.2. Forme dendritique (Fig. 74)

La forme dendritique représente 50% des kératites herpétiques patentes [162].

Elle est liée à une atteinte d'abord vésiculaire, puis d'une coalescence et d'une ulcération du toit épithelial [238]. Secondaire à la propagation du virus de cellule à cellule, de façon fractale, à l'origine de l'aspect dendritique.

La kératite dendritique entraine des douleurs modérées à importantes. Elle paraît sous forme d'une **ulcération épithéliale en branche d'arbre mort,** avec des bords soulevés mais transparents qui, après instillation de la fluorescéine, prend un aspect en arbre mort à extrémité renflée des branches [49]. Tardivement, le colorant diffuse sur les bords de l'ulcération donnant un « **aspect d'arbre dans le brouillard ».**

VIII.1.3. Forme géographique (Fig. 75)

La forme géographique représente 10% des kératites herpétiques patentes [162]. Elle est due à une atteinte en placard de l'épithélium, soit de façon spontanée (10 à 20% des cas [162, 165]), soit après corticothérapie inadaptée d'une forme dendritique ou ponctuée superficielle.

Elle se manifeste par des douleurs importantes et par une **ulcération épithéliale de grande taille**, prenant la coloration de façon massive.

VIII.1.4. Forme marginale (limbique) (Fig. 76)

C'est une forme rare (1% des kératites herpétiques patentes [162]). Elle est liée à une atteinte épithéliale périlimbique avec infiltrat stromal adjacent et une inflammation conjonctivale et/ou épisclérale adjacente [49, 178].

C'est l'acteur de douleurs souvent majeures et d'ulcération épithéliale limbique, de conjonctivite ou d'épisclérite en regard. Avec prise de coloration en croissant, concentrique au limbe, souvent sur une faible surface de dissusion modérée en temps tardif.

VIII.1.5. Evolution des kératites herpétiques épithéliales

Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques épithéliales sont détaillées dans le tableau VII.

Tableau VII Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques épithéliales [176].

	Forme ponctuée superficielle	Forme dendritique (Fig. 74)	Forme géographique (Fig. 75)	Forme marginale (limbique) (Fig. 76)
Mode évolutif	Guérison spontanée	Guérison spontanée (accélérée par le traitement étiologique) : disparition de la prise de fluorescéine, persistance d'anomalies épithéliales, avec cellules encore gonflées, repoussant le colorant en regard de la dendrite initiale [178, 235]	Guérison lente (accélérée par le traitement étiologique)	Douleurs importantes Guérison lente (accélérée par le traitement étiologique et les corticoïdes) [165, 236, 239]
Risques particuliers	Peut être le premier stade d'une forme dendritique ou géographique	Opacités sous-épithéliales en regard de la dendrite Evolution vers la forme géographique (surtout si corticothérapie)	Opacités sous-épithéliales résiduelles plus ou moins vastes	Retard diagnostique car aspect proche des autres causes d'inflammation limbique [178, 235] Néovascularisation focale Evolution vers une kératite en archipel
Risques communs	Récidive sous forme de kératite épithéliale ou de kératite stromale Sécheresse oculaire résiduelle			

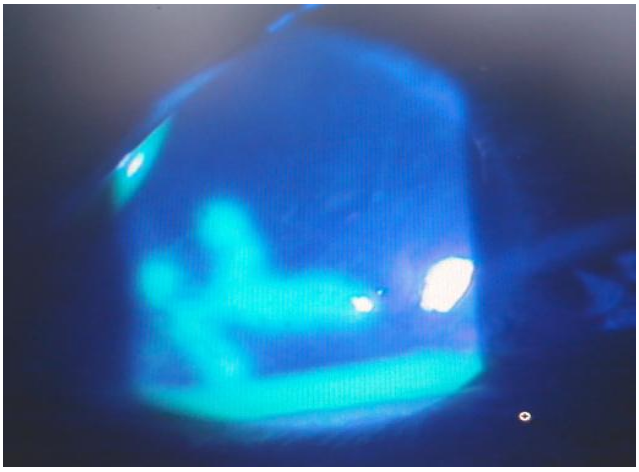


Figure 74: Kératite herpétique épithéliale dans sa forme dendritique [392].

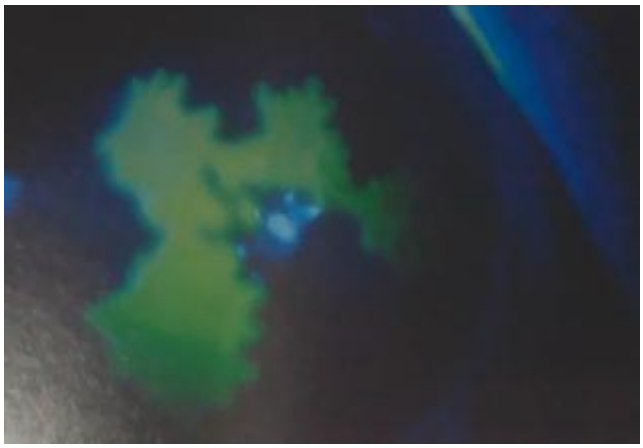


Figure 75: Kératite herpétique épithéliale dans sa forme géographique [385].

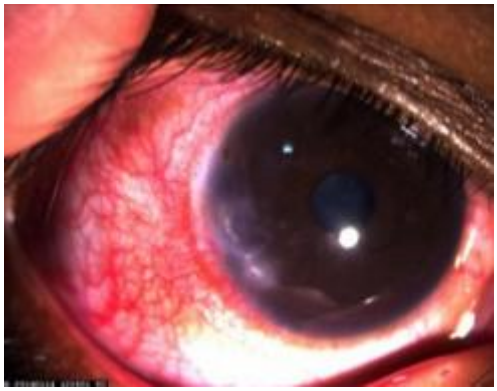


Figure 76: Kératite herpétique épithéliale dans sa forme marginale [393].

VIII.2. Kératites herpétiques stromales

VIII.2.1. Forme non nécrotique (Fig. 77, 78)

Elle représente 2% des premières manifestations d'herpès, près de la moitié des récurrences [161, 166, 186, 240, 241] et environ 30% des kératites herpétiques patentes [162].

Elle correspond à une infiltration stromale de cellules immunitaires en réaction à une production de particules virales dans le stroma.

Les signes fonctionnels sont modérés (sensation de pesanteur, douleurs minimes) sans baisse d'acuité visuelle sauf si l'atteinte est centrale.

L'examen à la lampe à fente objective une perte de la transparence cornéenne focale, multifocale, ou diffuse avec de possibles précipités rétrodescemétiques (si association avec une endothélite) sans coloration épithéliale (sauf rare cas de kératite superficielle associée).

VIII.2.2. Forme nécrotique (Fig. 79, 80)

C'est une forme rare, mais doit être systématiquement recherchée. Elle est liée à une réplication virale massive dans le stroma et à une réponse inflammatoire (mais insuffisante pour juguler spontanément l'infection)

C'est l'acteur d'une baisse d'acuité visuelle et de douleurs dont l'intensité dépend du degré de ramollissement cornéen et de l'atteinte épithéliale.

Elle se manifeste par un infiltrat blanc jaunâtre, très dense [186,187], souvent associé à une inflammation intraoculaire, avec précipités rétrocornéens, voire hypertonie oculaire [235] et une atteinte épithéliale fréquente (sauf dans les formes débutantes).

Le signe de Seidel doit être recherché vu le risque de perforation.

VIII.2.3. Forme en archipel (Fig. 81)

La fréquence réelle des kératites en archipel est mal connue puisque cette entité a été récemment individualisée des autres atteintes stromales.

Il s'agit d'une forme de kératite stromale non nécrotique, particulière par son aspect et par son mode évolutif (en général de progression centripète, par poussées successives, à partir d'une lésion marginale).

Elle génère des signes fonctionnels modérés (sensation de pesanteur, douleurs minimes) avec une baisse d'acuité visuelle quand le centre de la cornée est atteint (en général après plusieurs poussées).

Elle se présente sous forme d'opacification en îlots, plus ou moins séparés et répartis en rayons de roue depuis le limbe [234] souvent sans prise de fluorescéine (sauf si kératite superficielle, surtout lors des premières poussées)

VIII.2.4. Evolution des Kératites herpétiques stromales

Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques stromales sont détaillées dans le tableau VIII.

Tableau VIII Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques stromales [176].

	Forme non nécrotique (Fig. 77, 78)	Forme nécrotique (Fig. 79, 80)	Forme en archipel (Fig. 81)
Mode évolutif habituel	Réduction des opacités (nettement optimisée par le traitement étiologique)	Aggravation en l'absence de traitement	Guérison spontanée (nettement optimisée par le traitement étiologique), mais récidives très fréquentes
Risques particuliers	Persistance des opacités et fibrose stromale ; Néovascularisation. Transformation en forme nécrotique	Descemétocèle, puis perforation par fonte cornéenne	Persistance des opacités et fibrose stromale ; Néovascularisation ; Cortico-dépendance.
Risques communs	Perte de la transparence de la cornée centrale ; Récidive sous forme de kératite stromale +/- endothélite ; Perte de la sensibilité cornéenne ; Sécheresse résiduelle ; Développement d'une kératite neurotrophique.		

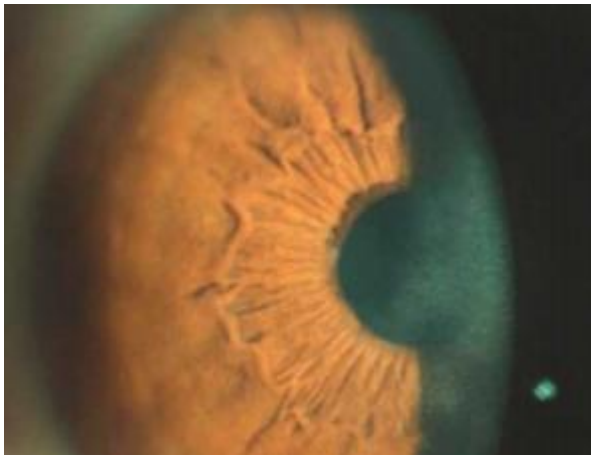


Figure 77: Kératite herpétique stromale dans sa forme non nécrotique [176].



Figure 78: Kératite stromale non nécrosante [6].

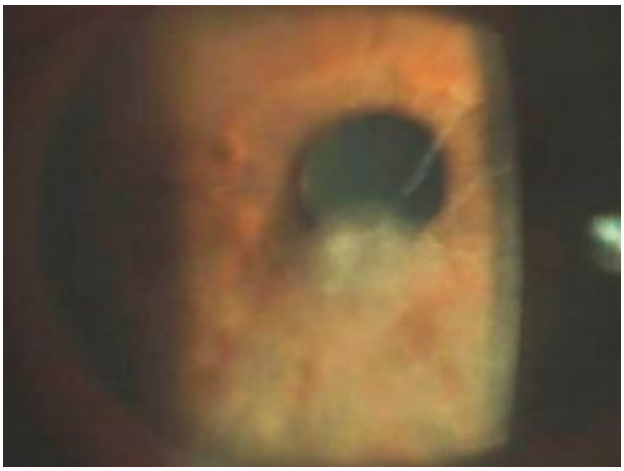


Figure 79: kératite herpétique stromale dans sa forme partiellement nécrotique. Noter la zone très blanche, dans la partie supérieure de l'opacité [176].

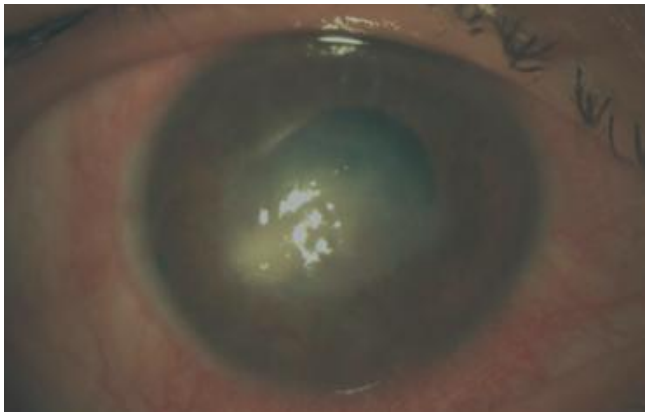


Figure 80: **Kératite stromale récidivante sous une forme nécrotique, chez un patient ayant déjà présenté un épisode similaire plusieurs mois auparavant [6].**

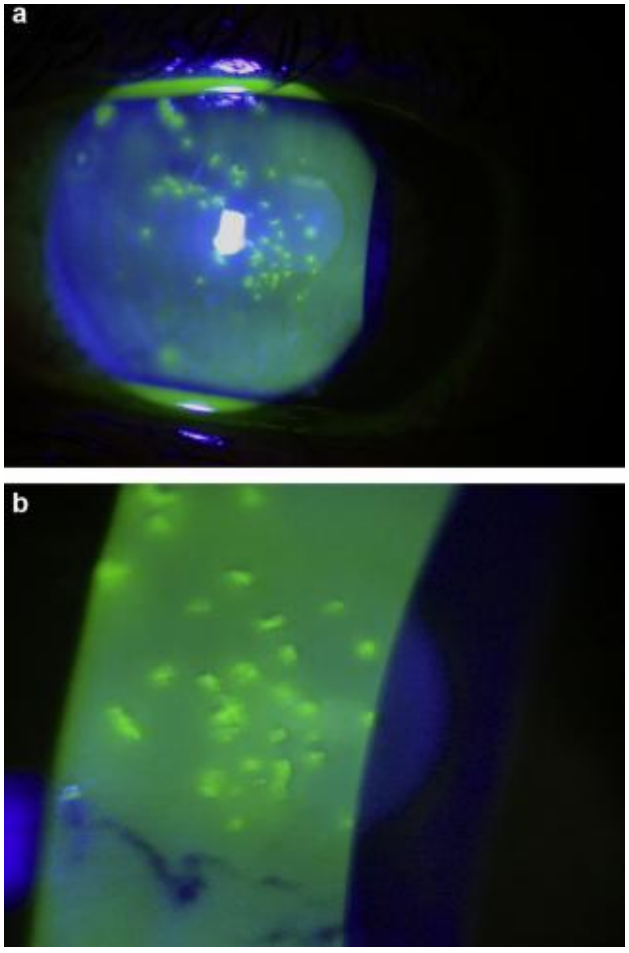


Figure 81: **Kératite en archipel vue après instillation de fluorescéine. a. érosions épithéliales et infiltrats sous-épithéliaux. b. infiltrats à plus fort grossissement [394].**

VIII.3. Kératites herpétiques endothéliales

Environ 10 % des patients avec kératite stromale herpétique présentent une réaction inflammatoire endothéliale [162]. La fréquence des endothélites isolées reste mal connue.

Cette forme clinique est due à une réplication virale (et à une réaction inflammatoire) dans les cellules endothéliales. Elle peut être primitive (endothélite isolée) ou secondaire, lors d'une kératite stromale ou d'une uvéite

L'œdème stromal est dû à l'atteinte endothéliale (et non à un infiltrat inflammatoire comme dans les kératites stromales).

Les kératites hepétiques endothéliales sont reponsables de signes fonctionnels modérés (sensation de pesanteur, douleurs minimes) avec une baisse d'acuité visuelle en cas d'atteinte centrale (disciformes, diffuses et linéaires extensives).

VIII.3.1. Forme disciforme (Fig. 82, 83)

La kératite disciforme se traduit par un **œdème stromal central et circulaire**, avec persistance d'une marge externe de cornée saine. Un effet tyndall et une hypertonie par trabéculite sont possibles dans les formes associées à une uvéite antérieure [242].

Comme dans toutes les formes de kératites endothéliales, des bulles épithéliales peuvent être visibles, après instillation de la fluorescéine, en regard de la zone d'œdème stromal.

VIII.3.2. Forme diffuse (Fig. 84)

Les endothélites diffuses sont responsables d'un **œdème stromal sur toute l'étendue de la cornée,** Associé à un effet tyndall et une hypertonie en cas d'uvéite [242].

VIII.3.3. Forme linéaire (Fig. 85)

Dans les kératites linéaires, L'œdème stromal siège sur une partie de la cornée, d'un côté relié au limbe sans marge saine, et de l'autre marqué par une ligne de Khodadoust [237], progressant de jour en jour vers le centre.

VIII.3.4. Evolution des Kératites herpétiques endothéliales

Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques endothéliales sont détaillées dans le tableau VIII

Tableau IX Les modalités évolutives des différentes formes de kératites herpétiques endothéliales [176].

	Forme disciforme (Fig. 82, 83)	Forme diffuse (Fig. 84)	Forme linéaire (Fig. 85)
Mode évolutif habituel	Réduction spontanée de l'endothélite (accélérée par le traitement étiologique et les corticoïdes), mais récidives fréquentes		Destruction endothéliale si pas de traitement antiviral à forte dose (les corticoïdes ne peuvent être donnés qu'une fois la réplication virale maîtrisée) [235, 236, 243, 244]
Risques particuliers	Perte endothéliale (rare et/ou minime) Récidive	Perte endothéliale (rare et modérée) Récidive	Perte endothéliale (fréquente) Œdème stromal persistant puis opacités en regard des zones avec déficit endothélial Récidive

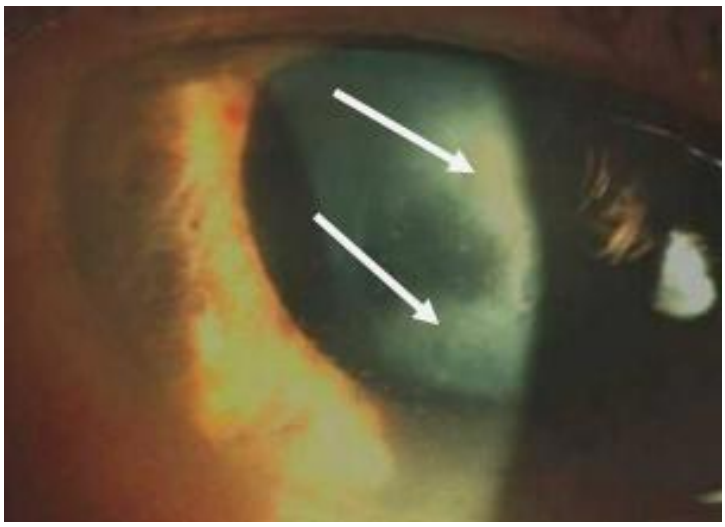


Figure 82: Kératite herpétique endothéliale disciforme. Noter la présence d'un œdème en forme de disque (flèches) en regard des précipités rétrodescemétiques [176].

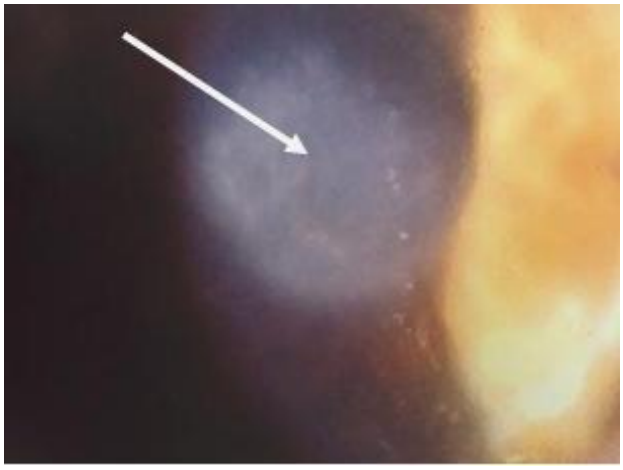


Figure 83: Kératite endothéliale disciforme (flèche) [385].

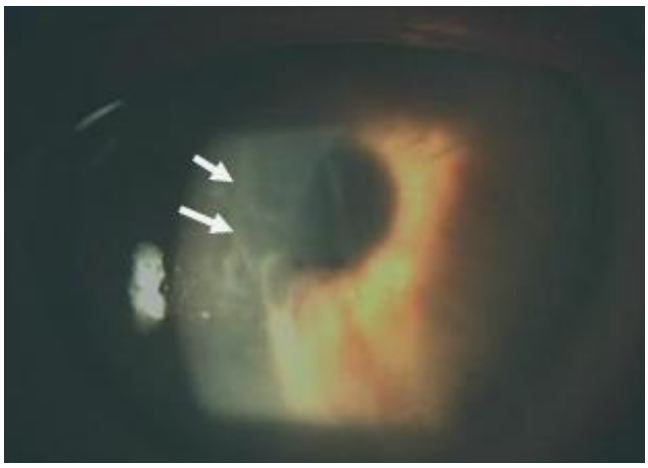


Figure 84: Kératite endothéliale diffuse. Noter les plis descemétiques (flèches) et l'œdème cornéen sur l'ensemble de la cornée [6].

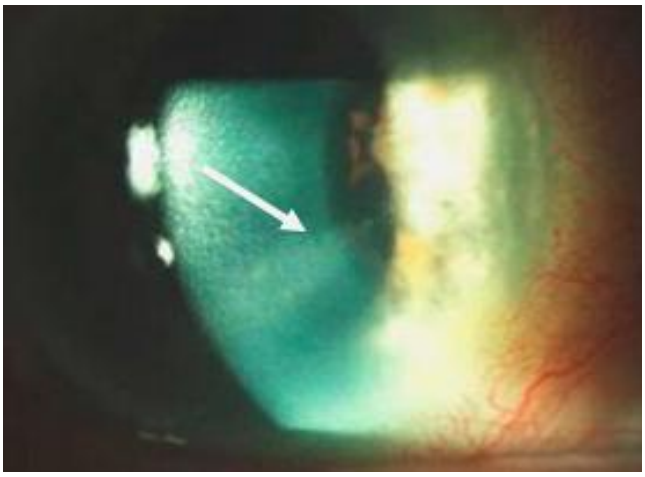


Figure 85: Kératite herpétique endothéliale linéaire. Noter la ligne de Khodadoust (flèche) entre zone saine et zone pathologique [176].

La kératite neurotrophique, bien que rare, est une entité bien définie, à différencier de l'infection herpétique ou zostérienne active.

La neurotrophique est en effet la conséquence d'une **dénervation cornéenne** partielle ou totale associée à une **diminution de la sécrétion lacrymale**, éventuellement aggravées par certains collyres antiviraux, antibiotique, anti-inflammatoires et anesthésiants. Son mécanisme n'est donc ni infectieux, ni immunitaire, mais **neurotrophique** [236, 245]. Les données épidémiologiques montrent que les infections à *Herpès Simplex Virus* et à *Varicelle Zona Virus* constituent la première cause d'hypo- ou anesthésie cornéenne [246-252].

Il en résulte un défect épithélial ne cicatrisant pas, éventuellement aggravé par certains traitements topiques toxiques, et pouvant se compliquer d'un **ulcère stromal**, d'**amincissement**, de **surinfection** voire de **perforation** cornéenne. Le traitement consiste avant tout à arrêter les traitements inutiles et à lubrifier la cornée [253].

Si le pronostic des kératites neurotrophiques reste mauvais sur le plan visuel, l'utilisation de collyres au sérum autologue et surtout les greffes de membranes amniotiques ont permis une diminution sensible des complications anatomiques [253].

Diagnostic différentiel

La première difficulté est de penser à l'*herpès* devant un tableau clinique peu évocateur, comme par exemple une blépharite, une conjonctivite folliculaire, ou encore une kératite atypique.

Le second écueil est de ne pas oublier que d'autres étiologies sont aussi graves et aussi urgentes à prendre en charge, comme par exemple les infections amibiennes. Voici ci-dessous les principaux diagnostics différentiels des kératites herpétiques (Tableau X, XI):

Tableau X Principaux diagnostics différentiels des kératites herpétiques épithéliales [6, 176].

Etiologie	Formes cliniques possibles	Principales caractéristiques
Virus varicelle–zona	Microdendrite (sans bulbe) (Fig. 86, 87, 88) (Tableau XII)	Souvent au décours d'un zona ou d'une varicelle, mais formes isolées possibles
Kératite de Thygeson	Ponctuations intra-épithéliales bilatérales, mobiles d'un jour à l'autre, sans conjonctivite associée (Fig. 89)	Bilatéralité fréquente. Très cortico-sensibles mais aussi rapidement cortico-dépendantes
Kératalgie récidivante	Ulcérations épithéliales récidivantes, de petite taille (ronde ou stellaire)	Chercher une dystrophie de la membrane basale de l'épithélium cornéen (Cogan), un traumatisme cornéen ancien (Fig. 90, 91, 92)
Kératoconjonctivite sèche	Possibles pseudo- dendrites récidivantes (pas de prise de fluorescéine)	Contexte de sécheresse oculaire sévère, marquage conjonctival typique à la fluorescéine, voire filaments (Fig. 93)
Toxicité d'un traitement topique	Kératite ponctuée, voire pseudo- dendrites (pas de prise de fluorescéine) (Fig. 94)	Sous collyres potentiellement épithéliotoxiques (antiviraux, corticoïdes, anti- inflammatoires non stéroïdiens, antibactériens, et tous ceux avec conservateurs)
Kératites à *virus d'Epstein- Barr (EBV)*	Microdendrites stellaires et conjonctivite folliculaire unilatérale	Dans un contexte de mononucléose infectieuse (conjonctivite, fièvre, adénopathies, pharyngite et splénomégalie)

(à suivre)

Etiologie	Formes cliniques possibles	Principales caractéristiques
Amibes	Possibilité de kératite ponctuée apparemment banale, mais dendrites possibles (parfois multiples), lésions géographiques (Fig. 95, 96)	Douleurs majeures Port de lentilles ou traumatisme
Champignons	Lésions épithéliales rarement isolées, pseudo-dendrites possibles	Évolution indolente et chronique Antécédent de traumatisme
Épithéliopathie superficielle hypertrophique dendritiforme post-kératoplastie	Plaques épithéliales hypertrophiques grises ou blanches, dendritiques, à la surface du greffon, dans les suites opératoires d'une kératoplastie	Conséquence de l'irrégularité de la surface du greffon + insuffisance lacrymale + toxicité médicamenteuse + inflammation du bord palpébral
Tyrosinémie de type II (syndrome de Richner-Hanhart)	Ulcérations pseudo- dendritiques (pas de prise de fluorescéine) Opacification cornéenne avec néovascularisation dans les formes chroniques	Syndrome oculo-cutané, avec kératose palmoplantaire. Déficit en tyrosine aminotransférase, avec taux élevés de tyrosine dans le sérum et les urines. Transmission autosomique récessive



Figure 86: Kératite dendritiforme d'origine zostérienne. Elle donne un aspect similaire des kératites à *Herpès Simplex virus*, mais les dendrites (flèche) sont plus fines, moins ramifiées, moins surélevées et avec des extrémités plus larges, enfin la diffusion de la fluorescéine est moins nette [94].

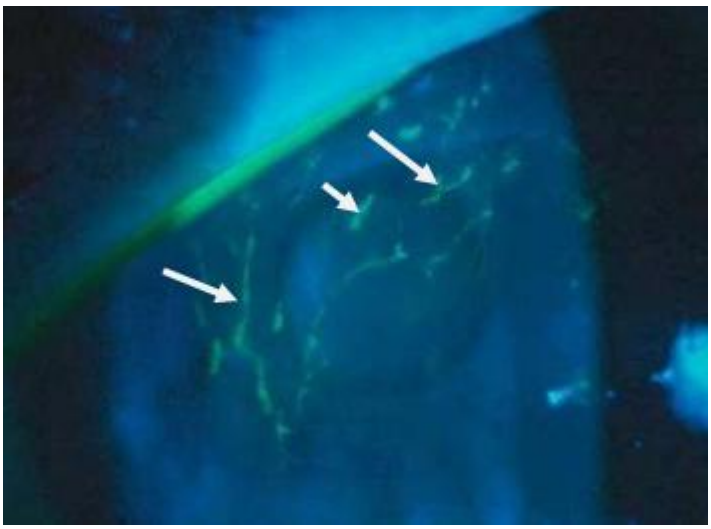


Figure 87: Kératite dendritique dans le cadre d'un zona. Noter la forme particulière des dendrites (flèches), avec peu de branches et pas de bulbe terminal [176].



Figure 88: Eruption typique de zona ophtalmique avec blépharite (flèche) et épisclérite (étoile) diffuse dans l'œil ipsilatéral [176].

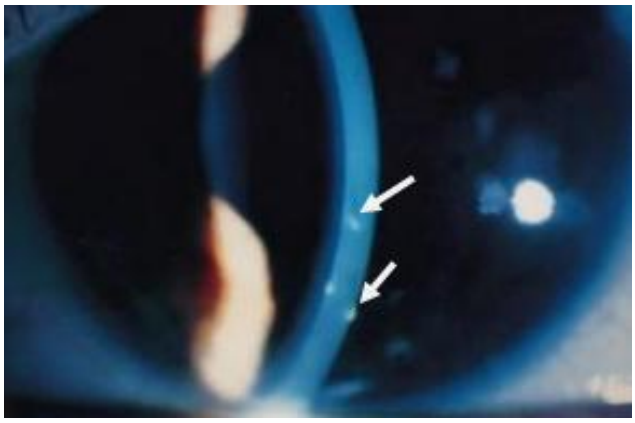


Figure 89: Kératite de Thygeson. Lésions cornéennes prenant la fluorescéine (flèches), peu nombreuses, avec une conjonctive blanche [395].

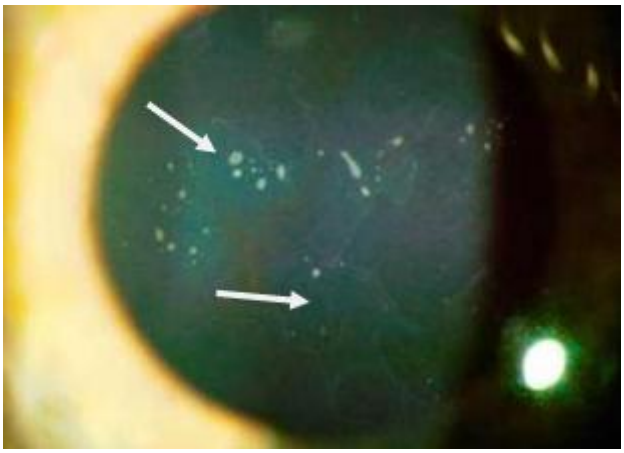


Figure 90: Aspect biomicroscopique de la dystrophie de Cogan vésiculaire (flèches) [396].

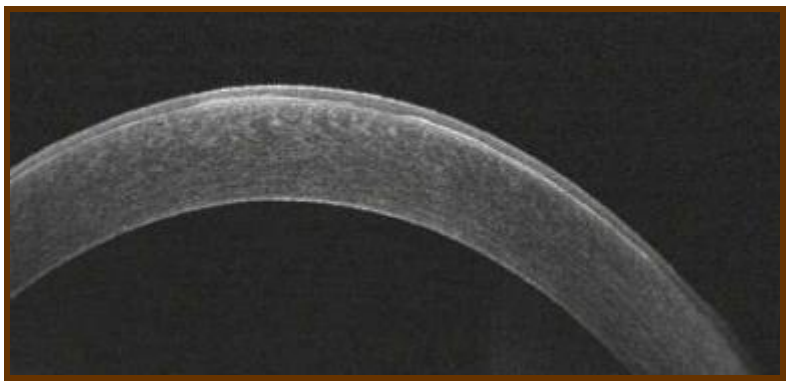


Figure 91: Aspect en tomographie en cohérence optique d'une dystrophie de Cogan. Noter l'hyperréflectivité et l'épaississement irrégulier de la membrane basale épithéliale [396].

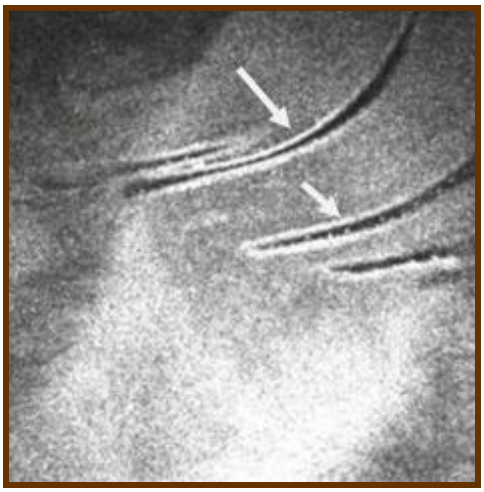


Figure 92: Aspect en microscopie confocale d'une dystrophie de Cogan. Noter l'hyperréflectivité de la membrane basale épithéliale qui est plissée (flèches) [396].

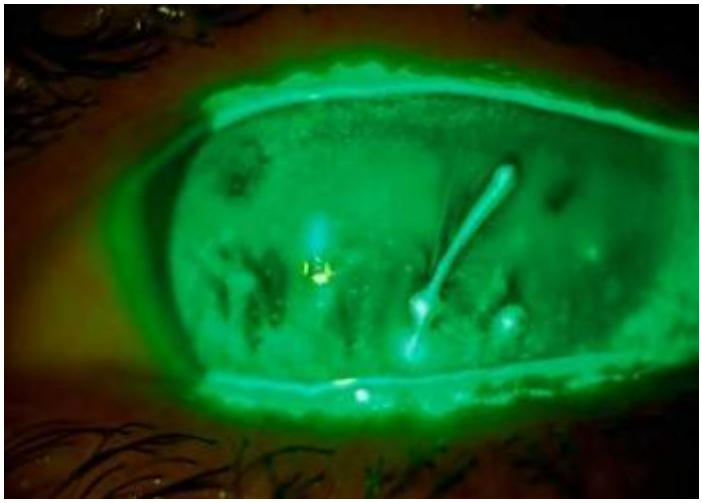


Figure 93: Kératite filamenteuse chez un patient atteint de syndrome de Gougerot-Sjögren [397].

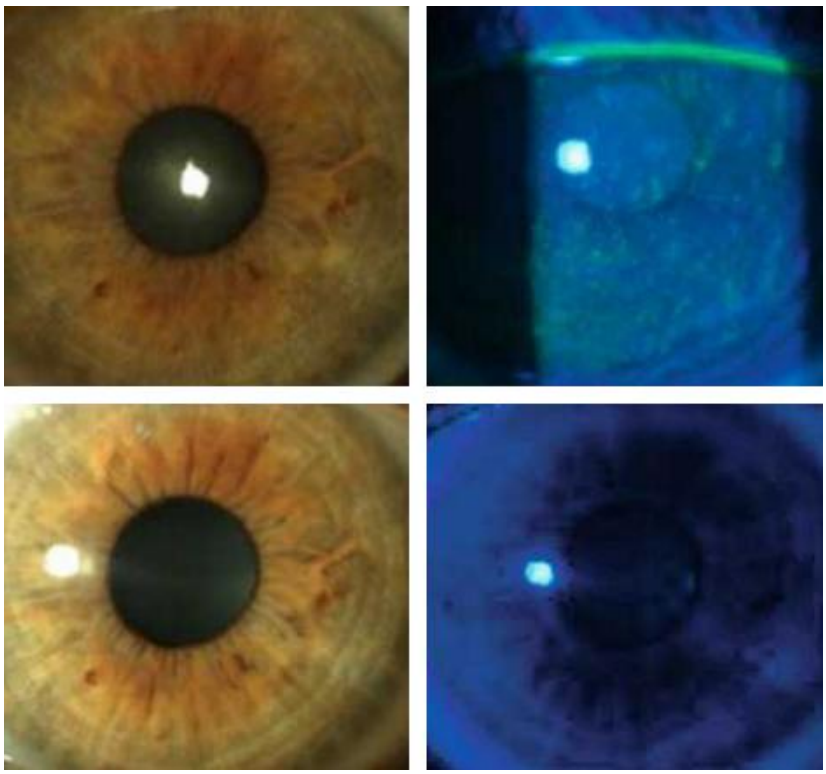


Figure 94: Kératite ponctuée superficielle observée sous collyre corticoïde conservé au chlorure de benzalkonium et à l'origine d'un verre dépoli cornéen (a) avec kératite ponctuée superficielle (b) et flou visuel, cédant sous collyre corticoïde sans conservateurs (c, d) [398].

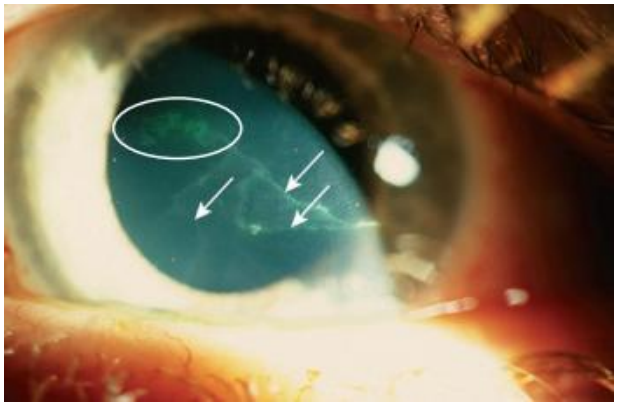


Figure 95: Kératite amibienne évoluant depuis trois semaines chez une porteuse de lentilles souples hydrophiles ; Noter l'aspect des kératonévrites multiples (flèches) et des pseudodendrites (ovale) pouvant évoquer un herpès cornéen [399].

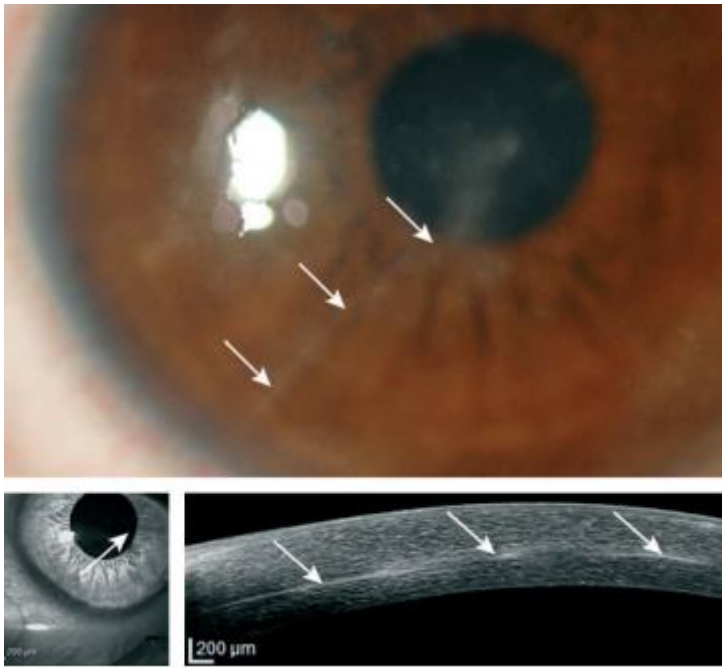


Figure 96: Kératite amibienne évoluant depuis deux semaines chez un porteur de lentilles de contact. Noter la kératonévrite radiaire (signe pathognomonique des kératites amibiennes) (flèches). Celle-ci correspond à l'infiltration des nerfs cornéens par les cellules inflammatoires et explique l'intensité des douleurs oculaires ressenties par le patient. Aspect correspondant en tomographie en cohérence optique [399].

Tableau XI Principaux diagnostics différentiels des kératites herpétiques stromales [6, 176].

Etiologie	Formes cliniques possibles	Principales caractéristiques
Virus varicelle–zona	Non nécrotiques surtout	Au décours d'un zona ou d'une varicelle (mais formes isolées possibles : *zoster sine herpete*)
Bactéries	Nécrotique avec infiltrat disciforme + anneau immunitaire + lésions satellites (non pathognomonique) Hypopion évocateur/sécrétions purulentes	Facteur favorisant à rechercher (corticothérapie, lésions chroniques de la surface, diabète, drépanocytose, lentilles pour les bacilles à Gram négatif)
Amibes	Nécrotique avec infiltrat disciforme + anneau immunitaire + lésions satellites (non pathognomonique) (Fig. 97) Néovascularisation rare (car évolution rapide)	Douleurs majeures et évolution rapide. Antécédents de port de lentilles (ou de traumatisme). Rechercher une co- infection
Champignons	Nécrotique avec infiltrat disciforme + anneau immunitaire + lésions satellites (non pathognomonique) Néovascularisation fréquente	Peu de douleurs et évolution lente (sauf dans les formes traitées par corticoïdes) Contexte traumatique ou immunodépression. Rechercher une co-infection
Kératite cristalline infectieuse	Infiltrat stromal blanc grisâtre, arborisé Opacités en forme d'aiguilles, dans l'épaisseur moyenne du stroma (Fig. 98)	Typiquement liée à *Streptococcus viridans*, mais nombreux autres germes possibles (peu virulents) Immunodépression locale (et/ou kératoplastie). Évolution lente
Adénovirus	Infiltrats sous- épithéliaux, multiples mais séparés par des intervalles de cornée saine (Fig. 99)	Antécédents de kératoconjonctivite, épidémique ou non (± pharyngite et adénopathies prétragiennes)
Kératite à *virus d'Epstein-Barr (EBV)* (Fig. 100)	Opacités stromales antérieures discrètes à bords bien limités, infiltrats multifocaux localisés en cornée périphérique, et infiltrats stromaux antérieurs, semblables à ceux dus à l'adénovirus	Contexte de mononucléose infectieuse (fièvre, adénopathies, pharyngite et splénomégalie)

Tableau XII Comparaison entre atteintes de la surface oculaire à *HSV* et à *VZV* [187].

Atteintes à *virus Herpès Simplex (HSV)*	Atteintes à *virus Varicelle-Zona (VZV)*
Anesthésie cornéenne en secteur	Anesthésie cornéenne profonde
Dendrites grandes, ramifiées avec bulbe terminal	Dendrites petites, peu ramifiées et sans bulbe terminal
Prise du colorant nette	Prise du colorant irrégulière
Atrophie irienne rare	Atrophie irienne fréquente
Association à un ulcère : • Modérément douloureux • Taille limitée (moins qu'un dermatome) • Cicatrice cutanée rare • Douleur post-herpétique rare	Association à une plaque épithéliale • Douloureux • En général de la taille d'un dermatome • Cicatrice cutanée fréquente • Douleur post-herpétique fréquente
Souvent récidive	Rarement récidive

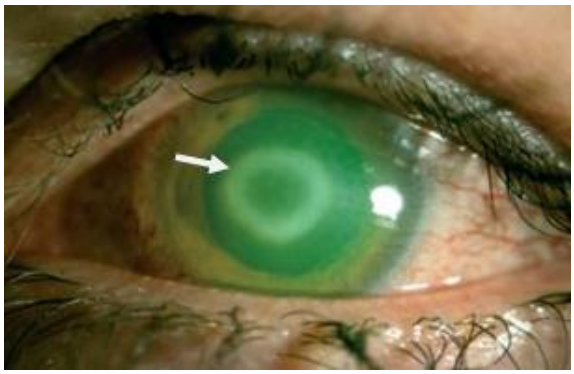


Figure 97: kératite amibienne avec atteinte stromale chez une porteuse de lentilles souples hydrophiles. Diagnostic réalisé après quatre mois de traitement antibiotique et antiviral. Noter l'aspect d'anneau immunitaire (flèche) [399].

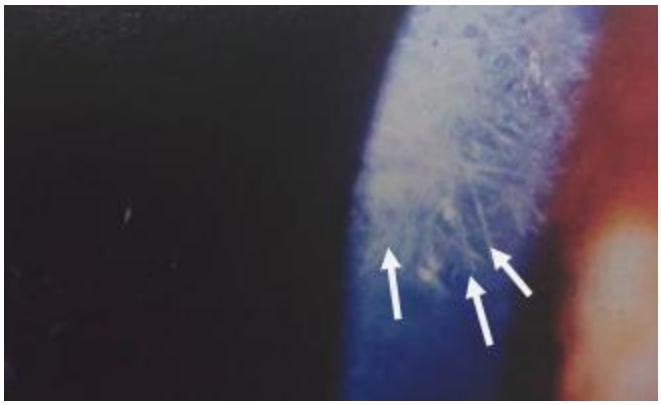


Figure 98: Kératite cristalline infectieuse. Noter les opacités stromales (flèches) blanches, spiculées, cristalline, sans inflammation cornéenne associée [385].

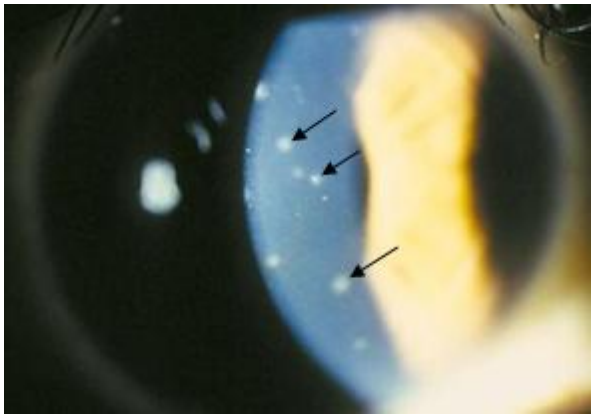


Figure 99: Kératite à *Adénovirus*. Noter la présence de nodules sous épithéliaux multiples (flèches) mais séparés par des intervalles de cornée saine [400].

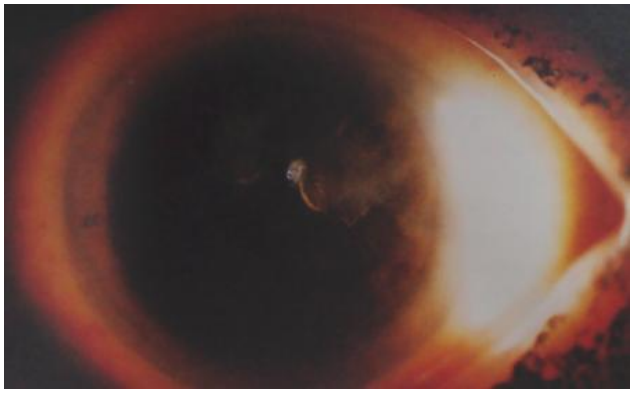


Figure 100: Kératite à *Epstein-Barr virus* [401].


Traitement

L'*herpès* cornéen fait partie des maladies infectieuses les plus étudiées, notamment pour l'aspect thérapeutique. Depuis les années 60, l'arsenal thérapeutique s'est considérablement enrichi, et nous sommes passés des remèdes d'efficacité très relative à des traitements curatifs très efficaces et à une réelle politique de prévention des cécités liées à l'*herpès*.

Les objectifs du traitement demeurent multiples :

- Eradiquer le virus vivant ;
- Supprimer l'inflammation ;
- Améliorer le confort du patient ;
- Favoriser la cicatrisation cornéenne ;
- Eviter les récurrences.

X.1. Traitements symptomatiques

X.1.1. Débridement

Le débridement est le geste mécanique de référence dans la prise en charge des kératites herpétiques épithéliales. Il permet de réduire la charge virale présente dans la cornée, ce qui permet d'**accélérer la guérison** en synergie des traitements antiviraux [254].

En pratique, la technique consiste à instiller un **collyre anesthésique**, puis à **décoller les bords** de l'ulcère et l'épithélium alentour, d'ailleurs très instable, avec un **instrument mousse et stérile** (type éponge de microchirurgie).

On peut profiter de ce geste pour **adresser les fragments épithéliaux** prélevés en service de virologie pour vérifier la nature de l'infection, en prenant

garde toutefois de ne pas instiller trop de collyres car les anesthésiques locaux et la plupart des colorants, comme la fluorescéine, peuvent réduire l'efficacité de la **PCR** au laboratoire [255, 256].

X.1.2. Mydriatiques atropiniques

Les mydriatiques atropiniques sont utiles pour **réduire la douleur ciliaire** au cours des formes épithéliales et/ou endothéliales des kératites herpétiques. On peut aussi les prescrire dans les formes stromales, notamment dans les premiers jours, si l'inflammation est très importante. Ils sont bien entendu recommandés dans les formes avec uvéite antérieure [64].

X.1.3. Solutions de lavage oculaire et larmes artificielles

Les larmes artificielles et toutes autres solutions de lavage oculaire sont utiles à deux étapes de la maladie oculaire herpétique : pendant la **phase aiguë** des atteintes épithéliales pour **réduire la charge virale** sur la cornée, et donc l'inflammation qui en résulte, et pendant les **périodes de quiescence des formes récidivantes**, quelle que soit la localisation [64]. En effet, plusieurs études ont suggéré que les récidives d'herpès cornéen finissent par entraîner une **sécheresse oculaire** et qu'à l'inverse, le traitement de cette sécheresse pourrait participer à la **réduction de la fréquence des récidives** [257-260].

X.1.4. Antiseptiques ou antibiotiques

Les antiseptiques ou antibiotiques sont parfois utilisés en période aiguë des kératites herpétiques épithéliales dans la crainte d'une **surinfection bactérienne (**Cette attitude est certainement justifiée dans certains contextes épidémiques, en milieu défavorisé et/ou chez des patients immunodéprimés) qui d'ailleurs demeure rare en pratique. A noter que les antiseptiques et les antibiotiques

peuvent contribuer à **retarder la repousse épithéliale** après l'action des antiviraux topiques [261, 262].

Leur prescription sur une **période trop longue ou à trop forte dose** peut même induire une **kératite toxique** et/ou participer à la mise en place d'une **kératite neurotrophique** en raison de l'effet inhibiteur sur la croissance des cellules de l'épithélium cornéen [253].

X.1.5. Pansement oculaire

Le pansement oculaire est souvent utile dans les premiers jours pour **participer à la réduction de la douleur**, avec les atropiniques [64].

X.2. Traitements curatifs

X.2.1. Antiviraux topiques

Tous les anti-herpétiques qui ont fait l'objet d'une mise sur le marché **agissent finalement sur la réplication du virus** en bloquant l'enzyme clef pour cette étape, à savoir **l'ADN polymérase**.

On distingue deux générations d'anti-herpétiques, ceux qui sont **directement actifs** et ceux qui requièrent la présence d'une enzyme codée par le virus *HSV*, nommée **thymidine kinase**, pour devenir actifs [263]. L'avantage de cette seconde génération est une **meilleure sélectivité** des cellules infectées (**moindre toxicité** sur les cellules épithéliales saines) mais en revanche une plus **grande sensibilité aux éventuelles mutations** sélectionnées pour échapper à la pression antivirale [51].

X.2.1.1. Premiers antiviraux (actuellement disparus du marché)

Les premiers antiviraux topiques sont apparus aux alentours de 1960. La **première molécule disponible en collyre, l'idoxuridine** (Iduviran ®), était déjà plus efficace qu'un placebo pour faciliter la cicatrisation épithéliale [254]. Sa toxicité était cependant importante, et elle a rapidement été remplacée par des antiviraux plus modernes [64].

La pommade à la **vidarabine** (Vira-A ®), les collyres et pommade à l'**iododéoxycitidine** (Cébévir ®) ont aussi disparus du marché dans les années 1990 en raison d'une très faible utilisation par rapport aux molécules concurrentes, justifiée par un **moindre rapport efficacité/toxicité** [13].

X.2.1.2. Antiviraux actuellement disponibles

C'est dans les années 80 que le traitement de l'herpès cornéen a connu des progrès considérables, avec l'arrivée de la **trifluridine**, puis de l'**aciclovir**.

Nous disposons actuellement de trois antiviraux en application topique: un **collyre à la trifluridine**, une **pommade à l'aciclovir** et un **gel au ganciclovir**. La plus ancienne sur le marché, la trifluridine, est plus efficace que les molécules qui l'ont précédée, comme l'idoxuridine et la vidarabine [64, 264, 265].

La méta-analyse comparative de ces trois antiviraux disponibles ne montre pas de différence significative en terme de rapidité de **cicatrisation** dans le cadre des kératites épithéliales [254]. Cependant, aucune étude n'a encore comparé les rapports efficacité/tolérance, ou efficacité/modalités d'utilisation des différentes présentations. Une synthèse des données disponibles dans la littérature est donnée dans le tableau XIII.

Tableau XIII Comparaison entre les principales modalités d'application et propriétés des antiviraux topiques [13, 266].

Molécule	Trifluridine	Aciclovir	Ganciclovir
Spécialité	Virophta ®	Zovirax ®	Virgan ®
Présentation	Collyre à 1%	Pommade à 2%	Gel à 0,15%
Nombre d'applications (app)	7 app/jour	5 app/jour	5 app/jour
Posologie	1goutte/2h jusqu'à réépithélialisation (max 9 gouttes/jour) puis 5 fois/jour pendant 7 jours (durée totale <21jours)	1 application (taille d'un grain de riz) x 5/jour à poursuivre «3 jours après la guérison	1goutte 5 fois/jour jusqu'à réépithélialisation puis 3 fois/jour pendant 7jours
Gène visuelle	Absente/minime	importante	minime
Activité dépendante de la thymidine kinase virale	Non	Oui	Oui
Sélectivité	Non	Très forte	Forte
Toxicité épithéliale	Forte	Faible	Modérée

En effet, le **collyre à la trifluridine ne gène pas ou très peu la vue** après l'instillation mais il requiert **sept applications** par jour contre cinq pour le gel ou la pommade. Cela reflète d'ailleurs la **moindre pénétration** intra-cornéenne, notamment lorsque l'épithélium est peu lésé [267].

Pour la **pommade à l'aciclovir**, la **vision est diminuée** après application, mais elle bénéficie d'une **très bonne tolérance** car l'acyclovir est une **pro-drogue** dépendante de l'activation par une thymidine kinase virale. En d'autres termes, seules les cellules infectées sont traitées, ce qui explique la **faible épithéliotoxicité** de l'aciclovir [268-272].

Le **ganciclovir** est aussi une **pro-drogue** qui nécessite l'action de cette enzyme mais elle peut aussi, à bas bruit, être activée par certaines kinases cellulaires. Cela pourrait expliquer quelques cas de **toxicité épithéliale**. En revanche, aucune toxicité systémique, en particulier hématologique ou rénale, n'a été rapportée dans les séries publiées [273-276]. Son avantage par rapport aux autres antiviraux est sa très **bonne pénétration intracellulaire** et intra-cornéenne, comme en témoigne la faible concentration en ganciclovir du gel [277].Cette bonne concentration intracellulaire permet aussi de **réduire le risque de perte d'efficacité en cas de mutation** dans le gène de la thymidine kinase virale, cause possible de résistance à l'aciclovir [64].

À l'inverse, la **trifluridine** ne requiert aucune enzyme virale pour être active, ce qui est un avantage en cas de développement de mutations dans la souche virale, mais cela explique aussi la plus **forte épithéliotoxicité** de ce collyre par rapport à la pommade à l'aciclovir ou au gel de ganciclovir [266].

X.2.1.3. Autres antiviraux topiques : des déconvenues, mais aussi des espoirs

Certaines des molécules testées pour la kératite herpétique n'ont pas été commercialisées, soit par manque d'efficacité lors des essais précliniques, soit

parfois en raison de stratégies de développement de l'industrie pharmaceutique alors même qu'elles possédaient un réel avantage thérapeutique.

Ainsi, des présentations topiques de **penciclovir**, analogue nucléosidique et métabolite actif du famciclovir (disponible sous forme orale dans certains pays), ne semble pas plus efficace chez l'animal en pommade à 3% qu'un collyre de trifluridine à 1% [278]. Il est probable que ces résultats n'ont pas encouragé le développement de cette pommade.

A l'inverse, la pommade à 1% de **brivudine** n'a pas été commercialisée alors qu'elle entraîne une cicatrisation épithéliale plus rapide chez l'homme que la trifluridine ou l'aciclovir [279] et qu'elle est efficace dans certaines formes peu sensibles aux autres antiviraux [280]. En revanche, un collyre à la brivudine a été transitoirement disponible dans certains pays européens, une solution à 0,1% ayant montré une efficacité comparable à celle de la trifluridine [64].

Le **cidofovir** a lui aussi porté de nombreux espoirs compte tenu de son excellente efficacité dans les infections à *cytomégalovirus (CMV)*. Quelques études expérimentales ont été publiées dans les kératites herpétiques: le **cidofovir** serait dans certaines conditions **plus efficace** qu'une pommade d'aciclovir ou un collyre de trifluridine [281] mais au prix d'une **toxicité épithéliale importante**. À l'inverse, une concentration plus faible est non toxique mais beaucoup moins efficace [278]. On retrouve là encore un parallélisme gênant entre doses efficaces et concentrations toxiques, ce qui reflète son mode d'action particulier, totalement indépendant de la présence d'une enzyme virale.

Enfin, **les interférons**, molécules antivirales par excellence, ont fait l'objet de plusieurs études dans l'herpès cornéen [264, 282]. L'espoir est d'autant plus grand que la classe des interférons a réellement révolutionné la prise en charge des hépatites virales, et a contribué à l'amélioration du pronostic de certaines maladies immunitaires comme la sclérose en plaque et la maladie de Behçet.

Les résultats dans l'herpès oculaires ont été mitigés : une monothérapie par collyre à l'interféron n'est pas efficace pour traiter les kératites épithéliales herpétiques, sauf dans quelques cas de virus apparemment résistant [283], mais **l'association d'interféron à un antiviral topique** classique entraîne une **ré-épithélialisation nettement plus rapide** qu'avec le traitement antiviral seul [264, 284].

X.2.2. Antiviraux systémiques

Les antiviraux systémiques ont complètement bouleversé la prise en charge de la maladie herpétique. Ceux bénéficiant actuellement d'une AMM en France sont l'**aciclovir** par voie orale et intraveineuse et le **valaciclovir** oral.

Ce dernier est en fait une prodrogue de l'aciclovir, transformée en ce dernier par les estérases du système digestif. C'est donc de l'aciclovir qui passe finalement dans le sang et les tissus, avant d'être lui-même activé par la thymidine kinase virale dans les cellules infectées.

L'avantage du valaciclovir est une **meilleure biodisponibilité** et une meilleure prévisibilité des concentrations sanguines, notamment grâce à une moindre influence de l'horaire des prises orales par rapport aux repas. A noter que le valaciclovir peut être **pris à des doses et une fréquence moindres** que

l'aciclovir oral tout en permettant une meilleure couverture du nycthémère [263,285-288].

Sur la base de la bioéquivalence, les doses orales de l'AMM pour l'herpès oculaire en **attaque** pour l'**aciclovir** et le **valaciclovir** sont respectivement de **2 g en cinq prises** contre **1 g en deux prises**. À cette dose de 2 g/j, l'aciclovir oral permet d'obtenir une concentration antivirale dite efficace dans les larmes, c'est-à-dire supérieure à celle inhibant la réplication de 50 % des particules virales [289]. En couverture **préventive**, les doses de l'AMM pour l'aciclovir et le valaciclovir sont respectivement de **800 mg en deux prises** contre **500 mg en une prise.** Le choix de cette posologie d'aciclovir en préventif repose sur les résultats de l'étude pivot de l'*Herpetic Eye Disease Study group (HEDS)* [290, 291].

Dans les **formes sévères**, il est parfois utile d'utiliser des **doses supérieures** à celles de l'AMM dans l'*herpès* mais qui correspondent à celles du *zona* ophtalmique, à savoir **4 g d'aciclovir en cinq prises** ou **3 g de valaciclovir en trois prises**. Il est aussi possible dans certains **cas très agressifs** (kératite stromale nécrotique ou endothélite linéaire) d'utiliser de l'**aciclovir** par voie **intraveineuse** à la dose de **10 mg/kg toutes les huit heures**, voire du foscarnet en cas de doute sur la sensibilité de la souche [80,292]. Citons aussi l'intérêt du famciclovir, prodrogue du penciclovir, dont la pénétration intraoculaire est très bonne, et qui a d'ailleurs fait la preuve de sa grande efficacité dans le zona ophtalmique. Il ne bénéficie cependant d'aucune AMM dans l'herpès oculaire [293, 294].

X.3. Traitements adjuvants

X.3.1. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes **ne doivent pas être utilisés dans les kératites épithéliales pures** (type dendritique), sous peine de favoriser l'apparition d'une **forme géographique**. Ils ne doivent donc pas non plus être utilisés en cas de kératite avec atteinte épithéliale dont l'étiologie pourrait être d'origine herpétique (jusqu'à preuve du contraire). L'autre contre-indication formelle est la forme **nécrotique des kératites stromales**, où le **risque est d'accélérer la fonte cornéenne** [64].

Les corticostéroïdes peuvent en revanche être utiles dans les formes épithéliales avec participation stromale, dans les formes stromales non nécrotiques et dans les formes endothéliales. Dans ces cas, il est habituel de les utiliser lorsque le **traitement antiviral a fait la preuve clinique de son efficacité** (amélioration partielle des signes, ou au moins arrêt de l'aggravation), et en poursuivant ce dernier pendant au mois toute la durée de la corticothérapie. Selon le degré d'urgence, ils peuvent être utilisés en **instillation** (collyres et pommade), en **injection sous-conjonctivale** (en évitant les formes retard) ou même en perfusion **intraveineuse**. La **surveillance doit être rigoureus**e après la mise en route du traitement (vérifier l'absence d'aggravation) et le **sevrage doit être progressif** pour éviter un effet rebond [64].

X.3.2. Cyclosporine

La cyclosporine A **en application topique** est utile dans la gestion des **formes cortico-dépendantes et/ou très récidivantes de kératite stromale voire en cas de glaucome cortico-induit.** Elle combine en effet des propriétés

anti-inflammatoires sans pour autant favoriser la réplication virale, à la différence des stéroïdes [295, 296]. En raison du délai d'action, elle ne remplace pas les stéroïdes dans la gestion des formes aiguës mais elle est à l'inverse utile pour en **faciliter le sevrage** lors des traitements au long cours [297, 298].

X.3.3. Thérapies anti-angiogéniques

Elles trouvent leur indication théorique dans la **gestion des néovaisseaux** qui apparaissent volontiers dans les formes sévères de kératite stromale et d'endothélite [299-303].

Plusieurs essais ont déjà tenté de connaître la place de la photothérapie dynamique [304] et des anti-*VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor*) dans cette indication [305-308], mais ces stratégies restent encore actuellement du domaine de la recherche.

X.3.4. Sérum autologue

Le sérum autologue est une thérapie parfois précieuse dans les troubles sévères de la réépithélialisation cornéenne [309-313]. Le principe est de réaliser une **prise de sang** du patient, d'en **extraire le sérum**, de le **diluer** en conditions stériles (salle blanche en pharmacie hospitalière) puis de **l'instiller dans l'œil atteint** à raison de trois à cinq fois par jour pendant deux à trois mois. Aux dilutions de 20 à 50 %, le sérum autologue mime une partie de la composition des larmes et **apporte les facteurs de croissance nécessaires** au processus de réparation épithéliale. Il faut cependant **respecter des règles d'hygiène stricte**, notamment la chaine du froid pour éviter la surinfection de l'ulcère cornéen [64].

X.3.5. Greffe de membrane amniotique (GMA)

Les GMA sont utiles pour recouvrir et faciliter la **cicatrisation des ulcérations cornéennes** sévères et persistantes [314, 315]. Elles permettent à la fois de réduire la douleur, de combler le déficit cornéen, d'apporter les facteurs de croissance nécessaires au processus de réparation cornéenne, et en outre de jouer un rôle de réservoir permettant une rémanence des collyres appliqués sur l'œil [316].

Elles ont montré leur efficacité dans les **formes sévères** d'*herpès* cornéen, notamment les formes stromales nécrotiques [317,318] et les kératites neurotrophiques, séquelles tardives mais très délétères des infections herpétiques récidivantes [319-321].

X.3.6. Autres techniques chirurgicales

L'amélioration de la gestion des thérapeutiques antivirales et l'avènement du sérum autologue et des greffes de membrane amniotique dans l'arsenal thérapeutique ont permis de réduire la fréquence de gestes à la fois plus invasifs et moins efficaces comme les **greffes de cornée à chaud** dans les kératites stromales nécrotiques au stade perforant ou pré-perforatif, et les **techniques de recouvrement cornéen** (abaissement conjonctival, tarsorraphies) dans les kératites neurotrophiques rebelles [64].

X.4. Stratégies thérapeutiques curatives en fonction des formes cliniques

Le but est de proposer ici des conduites thérapeutiques simples, applicables au quotidien, pour la prise en charge des kératites à *HSV*.

X.4.1. Prise en charge des kératites épithéliales

Les deux piliers indispensables de la prise en charge des kératites épithéliales repose sur l'association de **mesures symptomatiques** (débridement initial, cycloplégie à visée antalgique, collyres mouillants, voire antiseptiques) et sur le **traitement antiviral**, qui peut être topique ou oral (Tableau XIV).

L'avantage majeur du traitement systémique est qu'il évite au patient les **instillations répétées** de traitements topiques antiviraux, ce qui est particulièrement appréciable chez les **enfants**, les **patients très âgés** ou **dépendants**, et chez toutes les personnes dont les **obligations professionnelles** sont difficilement compatibles avec l'instillation fréquente et à heures fixes d'antiviraux topiques [70, 322]. Le traitement oral peut aussi être utilisé en cas d'**intolérance cornéenne** (toxicité) aux antiviraux topiques. Cependant, la prise d'un traitement par voie générale expose le patient aux **effets indésirables systémiques**, à l'inverse des antiviraux topiques.

L'absence de traitement antiviral conduirait en revanche à un retard de cicatrisation, et probablement à une plus grande fréquence de formes compliquées, comme démontrées par les méta-analyses [254]. Il n'y pas en revanche d'intérêt à associer les antiviraux par voie orale et topique.

Il n'y a pas non plus d'effet additif entre les antiviraux actuellement disponibles, leur association ne peut que faciliter la toxicité épithéliale [254].

Tableau XIV Ordonnance typique pour une kératite épithéliale (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses) [64, 323].

Dans tous les cas	• Larmes artificielles sans conservateurs : 1 goutte 3 fois/j pendant 15 j • Homatropine (Isopto Homatropine® 1 %) : 1 goutte 3 fois/j pendant 48h; passer à l'atropine 0,5 % voire 0,3 % chez l'enfant
ET SOIT traitement antiviral local	• Aciclovir (Zovirax®), pommade à 3 % : 1 application (taille d'un grain de riz) 5 fois/j à poursuivre 3 jours après la réépithélialisation • OU ganciclovir (Virgan®), gel à 0,15 % : 1 goutte 5 fois/j jusqu'à réépithélialisation puis 3 fois/j pendant 7 j • OU trifluridine (Virophta®), collyre à 1 % : 1 goutte/2 h jusqu'à réépithélialisation (max. 9 gouttes/j) puis 5 fois/j pendant 7 j (durée totale < 21 j)
SOIT traitement oral	• Aciclovir (Zovirax®) : • comprimé à 200 mg : 2 comprimés 5 fois/j pendant 7 à 14 j. Adapter la durée du traitement à la cicatrisation de l'épithélium • chez l'enfant de plus de 2 ans, même posologie avec la suspension à 200 mg/5 ml (10 ml 5 fois/j) pendant 7 à 14 j • OU valaciclovir (Zelitrex®): comprimé à 500 mg, 1 comprimé 2 fois/j pendant 7 à 14 j. Adapter la durée du traitement à la cicatrisation de l'épithélium.
Discuter la mise en route d'une prévention antivirale au long cours selon la fréquence des épisodes	

X.4.2. Prise en charge des kératites stromales

Le traitement des kératites stromales varie beaucoup en fonction du type d'atteinte. On distingue en effet les **formes nécrosantes**, dans lesquelles la réplication virale est très importante, des **formes non nécrosantes**, pour lesquelles les processus immunitaires sont au premier plan [178].

L'analyse sémiologique de la forme clinique est essentielle dans les atteintes herpétiques stromales, car elle **conditionne le degré d'urgence** et la **possibilité d'utiliser des corticoïdes** pour réduire l'inflammation. Toute atteinte de type nécrotique, même partielle au sein d'une vaste partie non nécrotique, impose de donner la priorité à la maîtrise de la réplication virale, en utilisant des antiviraux à fortes doses et sans prendre le risque de promouvoir l'infection avec des corticostéroïdes d'emblée. Quand il n'existe aucune part nécrotique, ce qui est finalement la situation la plus fréquente, les corticoïdes sont indispensables, mais après avoir pris soin de bloquer la réplication virale grâce à des antiviraux prescrits à dose efficace [323].

X.4.2.1. Kératites stromales avec nécrose

Les kératites stromales avec nécrose doivent être considérées comme des **urgences** dont le risque immédiat est la fonte cornéenne puis la **perforation**. Il est donc légitime de limiter ce risque au maximum en proposant un traitement antiviral par **voie intraveineuse**, en pratique de l'**aciclovir** à la dose de **5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures** (à adapter à la fonction rénale) [13, 178].

Pour le confort du patient, une prévention des douleurs est utile, en utilisant un **collyre d'atropine à 1 %** (adapter la concentration chez l'enfant) et des **pansements oculaires occlusifs**.

La **surveillance** doit être au moins **quotidienne**, pour vérifier que les zones nécrotiques réduisent en taille et en épaisseur. Si tel n'est pas le cas, une greffe de membrane amniotique (GMA) peut s'avérer utile [317, 318]. À l'inverse, quand la situation **s'améliore** sous antiviraux intraveineux (moindre opacité de la zone initialement nécrotique), un **relais per os** peut être envisagé, le plus souvent avec du **valaciclovir** à la dose de **3 g/jour en trois prises** [323].

L'utilisation des corticoïdes dans ces formes stromales avec nécrose est contre-indiquée tant que persiste le moindre signe nécrotique. Lorsque l'infection est clairement maîtrisée, ils peuvent être introduits, sous surveillance stricte, dans le but de réduire le risque de fibrose intra-stromale ou de néovascularisation de la zone initialement touchée. Les **antiviraux doivent être maintenus** à dose efficace **pendant toute la corticothérapie** et à dose préventive au décours, compte tenu du risque de récidive rapide.

Il est malheureusement des cas de kératite herpétique stromale nécrotique pour lesquels les patients consultent tardivement, au stade de la **perforation** cornéenne. **Une greffe à chaud** est alors le seul moyen d'améliorer la situation architectonique, tout en prévenant le patient du pronostic fonctionnel très engagé [178].

X.4.2.2. Kératites stromales sans nécrose

Les kératites stromales sans nécrose nécessitent une **association judicieuse entre antiviraux et corticoïdes** (Tableau XV). Il est maintenant admis que les meilleurs résultats sont obtenus en débutant les antiviraux par voie orale, puis en introduisant les corticoïdes par voie topique [264, 324].

Sur le plan théorique, les **antiviraux** pourraient aussi être utilisés par voie **topique** (en privilégiant ceux qui pénètrent le mieux la cornée). Cette attitude, longtemps utilisée [325], se solde dans 20 % des cas par une **rechute inflammatoire au moment du sevrage en corticoïdes** [322], probablement par persistance d'un certain niveau de production virale, source de stimulation pour le système immunitaire.

La stratégie désormais usuelle est donc d'introduire, dans un premier temps, uniquement le **traitement antiviral** à dose suffisante pour bloquer la réplication virale (**1 g/jour de valaciclovir** selon l'AMM, parfois plus quand l'inflammation est importante). Une fois obtenue la **preuve de l'efficacité clinique** (absence d'aggravation, et même début de régression des signes inflammatoires), les **corticoïdes topiques** peuvent être débutés, le plus souvent avec de la dexaméthasone, à la posologie de **quatre à huit gouttes/jour**.

Lorsque **l'inflammation a réellement diminué** (récupération de la transparence cornéenne), les **posologies de corticoïdes peuvent être diminuées de façon progressive**, par exemple en réduisant la posologie quotidienne d'**une goutte par paliers de 5 à 10 jours.**

Pour **éviter la rechute** inflammatoire, il est essentiel de maintenir une **couverture antivirale** (**valaciclovir oral, 0,5 à 1 g/j** selon la gravité) pendant toute cette période, et même une ou deux semaines de plus. Ce traitement peut même être poursuivi à dose préventive pendant de nombreux mois si le patient est éligible.

Malheureusement, certains patients présentent d'emblée une **récidive** inflammatoire au moment même du **sevrage en corticoïdes** ou juste après. Il convient alors de **reprendre le traitement initial** pour juguler la nouvelle poussée inflammatoire, mais en respectant au décours des paliers plus long pour la décroissance des corticoïdes. En cas de **nouvelle rechute**, il est alors licite de proposer un traitement par **ciclosporine topique** (collyre à 2 %) dans le but de maîtriser cette cortico- dépendance [297, 298, 326].

Tableau XV Ordonnance typique pour une kératite stromale non nécrotique ou une endothélite disciforme (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses) [64, 323].

Ordonnance initiale	•Aciclovir (Zovirax®) : comprimé à 200 mg, 2 comprimés 5 fois/j pendant 7 à 14 j, voire 800 mg 5 jour/j dans les formes sévères (hors AMM) •OU valaciclovir (Zelitrex®) : comprimé à 500 mg, 1 comprimé 2 fois/j pendant 7 à 14 j, voire 2 comprimés 3 fois/j dans les formes sévères (hors AMM) •OU famciclovir (Oravir®) : comprimé à 500 mg, 1 comprimé 3 fois/j pendant 10 j (hors AMM)
Après 48 heures du traitement et la preuve clinique de l'efficacité des antiviraux	• Dexaméthasone ou rimexolone en collyre : 1 goutte 6 à 8 fois/j pendant 4 à 6 j, puis réduction progressive (par paliers de 3 à 6 j) en fonction de l'efficacité • Tout en poursuivant les antiviraux oraux pendant toute la durée de la corticothérapie : • aciclovir (Zovirax®) : comprimé à 200 mg, 2 comprimés 5 fois/j pendant 5 à 12 j, puis 2 comprimés 2 fois/j • OU valaciclovir (Zelitrex®) : comprimé à 500 mg, 1 comprimé 2 fois/j pendant 5 à 12 jours, puis 1 comprimé/j
Discuter la mise en route d'une prévention antivirale au long cours selon la fréquence et la gravité des épisodes	

X.4.3. Prise en charge des kératites herpétiques endothéliales

Le traitement des endothélites repose sur la même base que celui des kératites stromales.

Parmi les trois formes d'endothélites, on sait que la **forme linéaire est la plus agressive** en termes de réplication virale, suivie de la forme diffuse.

En revanche, les **endothélites disciformes** sont essentiellement à composante inflammatoire. On peut donc les traiter comme les **kératites stromales non nécrotiques**, à savoir **antiviraux per os** (en pratique **aciclovir 2 à 4 g/j ou valaciclovir 1 à 2 g/j**) et **corticothérapie topique**, à doses initialement fortes puis dégressives (Tableau XV) [323].

Les **endothélites linéaires** en revanche méritent souvent la mise en place d'un traitement **antiviral** par **voie intraveineuse** car le **risque d'atteinte endothéliale irréversible** est réel. Le traitement est donc calqué sur celui des **kératites stromales nécrotiques** [64].

Les **endothélites diffuses** ont une place intermédiaire en termes de gravité. **En fonction des signes associés** (importance de l'œdème, de l'hypertonie oculaire), on peut choisir la **voie intraveineuse ou la voie orale** pour débuter les antiviraux. La posologie du traitement et sa voie d'administration doivent être adaptées à la surveillance clinique [13, 178]. Les **corticoïdes topiques** sont aussi introduits quelques jours plus tard, **une fois les premières améliorations sont observées**.

La surveillance clinique de toutes ces formes doit être rapprochée.

X.4.2.4. Prise en charge des kératites neurotrophiques

Le traitement des kératites neurotrophiques répond à la pathogénie en cause, c'est-à-dire aux troubles de la réparation épithéliale par altération profonde de l'innervation cornéenne à la suite de l'effet délétère des réactivations virales sur les fibres nerveuses entre le ganglion trigéminé (site de la latence du virus *HSV-1*) et la cornée.

Le traitement doit aussi être adapté dans son ampleur au niveau de gravité de l'atteinte, selon la classification de Mackie (Tableau XVI) [247, 253].

Tableau XVI Stades cliniques de la kératite neurotrophique d'après Mackie [401].

Stade 1	• Hyperhémie conjonctivale • Diminution de temps de rupture du film lacrymal ou break--up-time (BUT) • Kératite ponctuée superficielle à la fluorescéine
Stade 2	• Ulcération épithéliale persistante à bords arrondis ou ovalaires • Kératite entourée d'une zone de fragilité épithéliale • Œdème stromal • Tyndall cellulaire et protéique en chambre antérieure • Épaississement des bords de l'ulcère qui peuvent s'enrouler
Stade 3	• Lyse stromale • Perforation possible

La première mesure thérapeutique, quel que soit le stade, est d'**arrêter tous les collyres avec conservateurs**, et si possible tous les **collyres épithéliotoxiques**. À l'inverse, des **collyres mouillants** permettent de rincer les effecteurs inflammatoires présents sur la cornée, et donc de favoriser la réparation tissulaire. Il est aussi nécessaire de **corriger les facteurs de risque** associés, par exemple en traitant une blépharite associée avec les mesures d'hygiène palpébrale et éventuellement des cyclines orales (effet antiprotéase). Si **l'inflammation de surface semble trop importante** pour permettre la cicatrisation, il est possible de discuter une **corticothérapie topique sous surveillance très rapprochée** (risque de favoriser une lyse stromale) et **sous couverture antivirale**. Si **l'anesthésie cornéenne est profonde**, une **tarsorraphie partielle** (2/3 externes) permet de limiter le risque d'aggravation des lésions [253].

Dans les **formes plus avancées**, les **greffes de membrane amniotique et l'application de sérum autologue** à 20 % rendent de grands services en apportant les facteurs de croissance manquants. Combinés ou non à une **tarsorraphie**, ces outils thérapeutiques permettent dans un grand nombre de cas de **stabiliser puis d'améliorer la situation** au bout de plusieurs semaines d'un suivi assidu [64].

Certaines équipes ont aussi utilisé des **facteurs de croissance neuronaux** car leur déficit est impliqué dans la kératite neurotrophique et son application dans des conditions expérimentales ou chez l'homme permet de c**orriger les troubles persistants de la réparation épithéliale** [327-331].

On note cependant que les procédés d'isolement du *Nerve Growth Factor* (NGF) ont longtemps été incompatibles avec la fabrication à grande échelle, et sur le plan théorique, le NGF est connu pour stimuler la réactivation de *HSV-1* chez l'animal [332]. Le facteur **de croissance épithélial** (*Epithelial Growth Factor* (EGF)) a aussi été utilisé avec succès dans de petites séries de patients [170,171], mais **sans commercialisation** par la suite.

Dans les cas de **perforation** avérée ou très menaçante, la pose d'un point de **colle de cyanoacrylate** ou de **colle biologique** permet souvent, en combinaison éventuelle avec une **greffe de membrane amniotique**, d'éviter de recourir à la **kératoplastie à chaud**, solution ultime mais au pronostic très incertain sur ce terrain [154, 253, 316, 335].

X.5. Traitement préventif

X.5.1. Objectifs réels de la prévention

Idéalement, le traitement préventif de l'herpès oculaire devrait être capable de **détruire le virus en l'état de latence** dans les tissus sources (ganglion trigéminé, ganglion cervical supérieur), ou au moins de **bloquer totalement** le processus biologique des **récurrences** herpétiques. Ces objectifs ne peuvent malheureusement pas être atteints avec les traitements actuels.

La prévention dans la maladie herpétique oculaire consiste donc, en l'état actuel des connaissances et des outils à disposition, à **réduire** de façon très significative le **nombre de récurrences**, et par là même **le risque de perte d'acuité visuelle au long cours**, et la **réduction de la qualité de vie** qui y est associée [266].

X.5.2. Moyens de la prévention

X.5.2.1. Antiviraux systémiques

La principale arme préventive est représentée par la classe des antiviraux. L'étude princeps a été publiée par The *Herpetic Eye Disease Study Group* (HEDS) en 1998, avec des résultats complémentaires délivrés en 2000 [169, 336]. Cette étude majeure a permis de confirmer les résultats de séries plus modestes, mais très innovantes, publiées dans les années 1990, en particulier sous la direction de Joseph Colin [150, 337–339].

L'étude HEDS a marqué un tournant grâce à sa **méthodologie** (prospective, randomisée, en double insu et contrôlée), **le nombre de patients inclus** (703 sujets répartis en deux groupes : aciclovir ou placebo) et la **clarté des résultats**.

En substance, les patients sélectionnés sur le critère de la sévérité de leur histoire d'herpès cornéen (**au moins deux épisodes en moins de 12 mois**) étaient traités par **aciclovir oral à la dose de 800 mg/jour** en deux prises (ou par un placebo dans le groupe contrôle) pendant **12 mois**. Le traitement était ensuite arrêté mais les patients continuaient d'être suivis pendant 6 mois (Tableau XVII).

Tableau XVII Résumé des conclusions de l'étude HEDS sur la prévention des récidives d'herpès cornéen [169, 336].

La prescription d'aciclovir oral à la dose de 800 mg/jour en deux prises chez des patients déjà fortement touchés par l'herpès cornéen permet d'observer :	
Première conclusion directe	La réduction d'un facteur 2 de la fréquence des récidives pendant la durée du traitement (12 mois dans cette étude)
Deuxième conclusion directe	Une reprise de la fréquence habituelle lorsque le traitement antiviral est arrêté (6 mois d'observation supplémentaires dans cette étude)
Mais :	
Première conclusion indirecte	Cette dose antivirale ne permet de réduire que d'un facteur 2 le nombre de récidives
Deuxième conclusion indirecte	Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt de l'antiviral (simple reprise de la fréquence naturelle de la maladie)
Ce qui amène les questions suivantes :	
Première question qui en résulte	Une posologie antivirale plus importante a- t-elle un effet préventif supérieur ?
Deuxième question qui en résulte	La poursuite du traitement antiviral préventif au- delà de 12 mois est- elle toujours aussi efficace ?
Troisième question qui en résulte	Est- il légitime d'étendre les indications du traitement antiviral préventif à des patients moins sévèrement touchés que ceux inclus dans l'étude HEDS?
Quatrième question qui en résulte	Existe- t-il un risque à long terme de sélectionner des souches virales résistantes aux antiviraux ?

Depuis cette étude principale, il n'y a pas eu de grand essai thérapeutique contrôlé, randomisé et en double insu qui permette d'obtenir des informations complémentaires indiscutables. Cependant, quelques éléments intéressants peuvent être déduits des publications récentes. La dernière analyse des données de l'étude observationnelle de **Rochester** suggère que le véritable effet préventif des antiviraux est plus important que celui initialement décrit, avec une **réduction d'un facteur 8 à 10 de la fréquence des récidives** herpétiques contre unfacteur 2 dans l'étude HEDS [323].

Cette différence est très probablement due à la **moindre gravité** de la maladie herpétique chez les patients vus en pratique courante, alors que ceux inclusdans l'étude **HEDS** étaient **sévèrement atteints** [163]. L'étude de Rochester montrait aussi que le **pronostic visuel** est clairement dû à la **qualité de la prise en charge**, puisque 65 % des patients dont l'acuité visuelle finale était inférieure à 1/10 étaient justement ceux n'ayant jamais bénéficié d'un traitement préventif.

D'autres publications permettent d'avoir quelques éléments de réponses sur les questions citées dans le tableau XVII. Sur la foi d'une seule étude, non randomisée, il apparaît qu'un **traitement préventif prolongé** au-delà de 12 mois continus d'être **efficace** [340], et cela est conforté par l'expérience quotidienne. Par ailleurs, la relation entre posologie et effet préventif a été suggérée dans une publication [150], et l'expérience clinique montre aussi que **certains patients** peuvent être suffisamment couverts avec une **posologie préventive faible** [341], quand **d'autres** nécessitent des **doses supérieures** aux posologies habituelles. **Le praticien est donc parfois amené à doubler la posologie préventive** préconisée par l'AMM, pour réduire suffisamment la

fréquence des récidives, et ainsi tenter de protéger le pronostic visuel. Ce point est actuellement à l'étude avec les autorités sanitaires pour permettre officiellement le doublement de doses préventives chez les patients non répondeurs aux doses classiques [323].

Enfin, la question des **résistances aux antiviraux** induites par les traitements préventifs au long cours a été abordée dans quelques publications récentes troublantes. En France, la fréquence de portage de souches de *HSV-1* résistantes était évaluée à 0,2 % en 2004, sans augmentation apparente sur les trente dernières années malgré l'avènement des antiviraux oraux dans les années 1980 [82, 342, 343]. A l'échelle de la population, le risque lié à l'utilisation croissante d'antiviraux à titre curatif ou préventif des différentes formes d'herpès (oral, oculaire et génital) ne semble pas majeur en comparaison de l'efficacité des traitements, et cette observation contredit quelque peu certaines modélisations mathématiques qui avaient visiblement surestimé le risque d'émergence de résistances à l'aciclovir dans la population générale [344, 345].

Cependant, force est de constater que la **résistance clinique aux antiviraux existe** chez certains patients, ce qui explique d'ailleurs la **difficulté à réduire la fréquence de leurs récidives** oculaires [346, 347]. Une étude plus systématique suggère que la **résistance biologique** (sur la base de tests in vitro) de souches herpétiques n'est pas un événement si rare, et qu'il s'agit effectivement d'un réel facteur de risque pour l'apparition d'une réelle résistance clinique [348].

L'étude HEDS a servi de support à la reconnaissance par les autorités de santé de l'intérêt d'une prévention antivirale chez les patients déjà lourdement atteints par des kératites herpétiques récidivantes. Pour cette indication, l'AMM en France a été obtenue en 2000, pour une posologie **d'aciclovir (Zovirax®) de 800 mg/jour en deux prises orales**, chez les patients ayant subi **au moins trois épisodes de kératite épithéliale ou deux épisodes de kératite stromale au cours des 12 mois précédents**. Ce traitement est aussi proposé chez les **patients avec antécédent d'herpès oculaire**, même ancien, et **soumis à un facteur de risque significatif de réactivation**, notamment une chirurgie du segment antérieur de l'œil [323].

Sur la base de la bioéquivalence entre l'aciclovir et sa prodrogue, le valaciclovir [286, 323], ce dernier a aussi obtenu en 2001 une AMM pour la même indication, mais à la dose de 500 mg/j en une prise.

X.5.2.2. Mesures préventives associées

L'idée d'une **prévention antivirale par voie topique**, c'est-à-dire par instillations répétées **d'antiviraux topiques** n'est pas logique car la réactivation virale a lieu dans le système nerveux, les symptômes oculaires n'étant que la partie visible du processus de réplication virale. D'ailleurs, la comparaison entre les deux présentations d'aciclovir a clairement montré la très forte infériorité préventive du traitement topique d'aciclovir par rapport au traitement par voie générale [349].

Il existe cependant une **place pour le traitement topique** dans la prévention contre l'herpès oculaire, mais elle concerne la prise en compte des facteurs associés. En effet, les **kératites récidivantes** entraînent à terme une

inflammation de la surface oculaire, une **hyposensibilité cornéenne** et finalement des **anomalies de la qualité des larmes** [257, 259, 260]. Sachant que plusieurs médiateurs inflammatoires, en particulier les **prostaglandines**, sont susceptibles de **favoriser la réplication** virale, il est logique de penser que le **traitement de l'inflammation** et de la **sécheresse oculaire** peut participer à la réduction de la fréquence des réactivations herpétiques [64]. Une seule et même étude a d'ailleurs montré que l'**occlusion des méats lacrymaux** et l'application quotidienne d'un collyre à 2 % de **cyclosporine** réduit d'un facteur 2 le nombre de récurrences herpétiques [258].

Il est à rappeller que le premier temps de la prévention des maladies virales en générale, et de la maladie herpétique en particulier, est de limiter le risque de contage iatrogène. Il est vrai que le virus *HSV* est, du fait de son enveloppe lipidique, assez sensible à la dessication et aux détergents. Cependant, il est capable de rester infectieux 2 heures en milieu sec et même 8 heures en milieu aqueux. Ces données justifient donc de privilégier dans la pratique ophtalmologique quotidienne les systèmes de délivrance à **usage unique** pour les collyres diagnostiques, et de limiter, dans la mesure du possible, les instruments médicaux avec **contact direct sur l'œil** [350]. A défaut, le matériel doit subir une **désinfection efficace**. Sans oublier l'intérêt du **port de gants** lors de l'examen d'un patient présentant un tableau clinique compatible avec une infection, et du **nettoyage du matériel** d'examen (lampe à fente) à la fin de la consultation [64].

Par ailleurs, l'infection à *HSV* ne doit pas être considérée comme une maladie très contagieuse et les patients ne sont pas à isoler. Cependant, la prudence est conseillée en ce qui concerne les contacts avec les jeunes enfants et les sujets immunodéprimés.

Le port de lunettes de soleil et de chapeau en cas d'exposition aux rayons ultraviolets est recommandé [54].

Des modèles d'ordonnance sont proposés dans le tableau XVIII.

<u>Tableau XVIII</u> Ordonnance typique pour la prévention des récidives de kératite herpétique (sous réserve d'une surveillance adéquate et d'une adaptation éventuelle des doses) [323].

Ordonnance initiale	• Valaciclovir (Zelitrex®) : comprimé à 500 mg, 1 comprimé/j pendant 6 à 12 mois • OU aciclovir (Zovirax®) : comprimé à 200 mg, 2 comprimés 2 fois/j pendant 6 à 12 mois • Associer : collyres mouillants sans conservateurs, 3 à 5 instillations/j • Éventuellement ciclosporine en collyre à 2 % : 1 à 2 instillations/j en fonction de la part inflammatoire dans les récidives cornéennes
En cas de récidives trop fréquentes	• Doubler les doses initiales de l'antiviral (hors AMM) • Rapprocher la surveillance clinique et biologique du traitement

X.5.3. Indications du traitement préventif

Les indications indiscutables sont celles clairement exposées dans l'AMM, à savoir les **patients présentant trois épisodes de kératite épithéliale ou deux poussées de kératite stromale en moins de 12 mois.** Cette position peut néanmoins être modulée en fonction de la gravité de l'atteinte. À titre d'exemple, il serait licite de proposer un traitement préventif à un patient soufrant pour la seconde fois en 15 mois d'une kératite stromale non nécrosante mais centrale, de même qu'il apparaît licite de ne pas stopper tout traitement antiviral quelques jours après la résolution d'une kératite stromale nécrotique ou d'une endothélite linéaire, même si c'est le premier épisode.

L'autre argument en faveur du traitement préventif est **l'exposition du patient à un facteur déclenchant de la réactivation herpétique**. Le plus typique est la **chirurgie oculaire**, en particulier la **greffe de cornée**. Dans cette indication, plusieurs études randomisées ou non ont montré l'efficacité du traitement oral préventif en termes de nombre d'évènement herpétiques et même de transparence du greffon [151, 351, 352]. De façon similaire, le traitement est proposé en cas de **chirurgie réfractive** [116, 353, 354].

La prévention antivirale lors d'une greffe de cornée pour complication d'un herpès est donc indispensable, au moins pendant toute la durée de la corticothérapie. La question peut aussi se poser pour la chirurgie assistée par **laser** ou la chirurgie de la cataracte chez des patients à risque [118, 155, 355, 356]. Enfin, certains patients connaissent le risque de récidive d'herpès oculaire en cas **d'exposition au froid ou aux ultraviolets**. Il est alors logique de leur proposer une prévention pendant toute la durée de l'exposition.

C'est d'ailleurs aussi le cas dans le cadre des **chirurgies oculaires** pour lesquelles le traitement préventif est maintenu pendant la phase de cicatrisation puis la période de corticothérapie postopératoire [64].

X.5.4. Surveillance des patients sous traitement préventif

Le choix entre l'aciclovir et le valaciclovir dans le traitement préventif de *HSV-1* repose essentiellement sur des critères pratiques (nombre de prises, biodisponibilité) puisque c'est finalement de l'aciclovir qui est présent dans le sang. Chez l'enfant de moins de 12 ans, l'aciclovir est préféré compte tenu de l'absence de données de tolérance sur le valaciclovir sur ce terrain.

Pour les deux molécules, la dose de l'AMM doit éventuellement être revue à la baisse chez les insuffisants rénaux, en fonction du taux de **clairance de la créatinine.** Il est aussi logique de surveiller les **enzymes hépatiques** (les transaminases et la bilirubine), qui peuvent être augmentées à deux fois, voire trois fois la normale, sans pour autant contre-indiquer la poursuite du traitement. Quelques cas de **thrombopénie** ont aussi été décrits, notamment chez des patients présentant déjà des anomalies de la formule sanguine. Enfin, il convient de prévenir le patient de la possibilité de nausées ou de fatigue à l'induction du traitement (Tableau XIX) [64].

Tableau XIX Surveillance d'une prescription d'antiviraux oraux (aciclovir ou valaciclovir) [64].

Surveillance clinique (en consultation)	• nausées, troubles digestifs ; • fatigue ; • céphalées, sensation d'ébriété, hallucinations (très rares).
Surveillance biologique (en début de traitement, à 1 mois puis tous les 2 à 3 mois)	• créatininémie et calcul de la clairance à la créatinine ; ◦ adapter les doses si insuffisance rénale • bilirubine, enzymes hépatiques ; • numération formule sanguine, dont les plaquettes.

X.5.5. Traitement préventif dans l'avenir

La meilleure prévention possible de la maladie herpétique serait de limiter **le stock du virus à l'état de latence dans le système nerveux**, car on sait, d'après les études expérimentales, que le risque de réactivation herpétique est déterminé par le nombre de neurones infectés de façon latente dans les ganglions nerveux, lui-même corrélé à la dissémination du virus lors de la primo-infection [183, 357].

Puisqu'aucun antiviral actuel, ni même en développement, n'est capable de détruire spécifiquement les virus en état de latence dans les neurones, la seule solution pour aboutir au résultat espéré est de **limiter la phase de dissémination** du virus au moment de la primo-infection.

On pourrait théoriquement imaginer d'utiliser des **antiviraux à fortes doses** dès le contage herpétique. Même si cette stratégie réduit effectivement la charge virale dans le système nerveux, elle ne l'inhibe pas entièrement [358, 359], et il est impossible d'imaginer ce programme de prévention chez l'homme puisque plus de 90% des primo-infections herpétiques sont asymptomatiques [360]. En revanche, il semble licite de proposer un traitement antiviral lors d'une primo-infection herpétique symptomatique, pour calmer les douleurs et pour tenter de réduire ce processus de mise en place de sites de latence dans le système nerveux. Cependant, l'aciclovir et le valaciclovir n'ont pas d'AMM dans cette indication, faute de données scientifiques indiscutables [13].

L'autre méthode pour limiter la dissémination du virus lors de la primo-infection ou lors des récidives est d'**immuniser le patient contre l'herpès** [361]. L'herpès génital a été l'objet des premiers essais chez l'homme, mais les résultats ont été quelque peu decevant, notamment dans les années 80 lorsque **les vaccins** reposaient sur des **virus inactivés**. Les voies actuelles de recherche sont celles de **virus génétiquement modifiés**, conservant leurs capacités immunogènes mais nettement moins virulents que les souches sauvages, ou encore l'utilisation de **particules pseudo-virales** exprimant des **déterminants antigéniques** du *HSV*, voire de simples **glycoprétéines de surface** du virus, ou enfin des injections directes d'**ADN viral**, là encore modifié [362-364].

Citons pour conclure le développement **d'inhbiteurs ganglionnaires**, supposés bloquer la réplication virale avant la production de particules virales dans le site de latence, efficaces chez le singe mais **toxiques** chez l'homme dans les premiers essais [365]. Une dernière voie est celle de **l'activation de la**

réponse immunitaire non vacccinale. Ce type d'approche, déjà évoqué dans les années 80 mais sans succès [366], a été relayé dernièrement par les tentatives de **stimulation antivirale innée** par le biais des *Toll-like receptor*, cette dernière stratégie étant semble-t-il efficace dans des conditions expérimentales mais pas toujours dans l'herpès génital humain [367, 368].

Pronostic

L'*herpès* cornéen doit être considéré comme une maladie potentiellement grave. À part dans le cas d'une prescription inappropriée de corticoïdes, une simple kératite dendritique, soit 50 % des herpès cornéens [162], n'expose pas dans l'immédiat au risque d'une perte définitive d'une bonne acuité visuelle. Le patient peut donc être rassuré dans de pareils cas. Cependant, toute kératite épithéliale peut **récidiver** sous forme de kératite stromale, qui **engage potentiellement le pronostic visuel.**

A terme, toutes formes confondues, le risque d'acuité visuelle inférieure à 1/10 est de 5 % à cinq ans [2% -7%], 7 % à dix ans [3% -11%] et 11 % à 20 ans [5% -16%] [163] (Fig. 101). Dans le cas particulier des kératites stromales, le risque d'acuité visuelle inférieure à 5/10 est de 30% à cinq ans, et même 58% en cas d'endothélite [172]. La **qualité de la prise en charge médicale** est probablement un facteur pronostique important puisque l'étude de cohorte américaine a montré que 85 % des patients avec complications oculaire sévères (moins de 1/10) ne prenaient pas de traitement prophylactique au moment de la dernière poussée avant l'évènement grave, et 65 % n'en avaient jamais reçu [163].

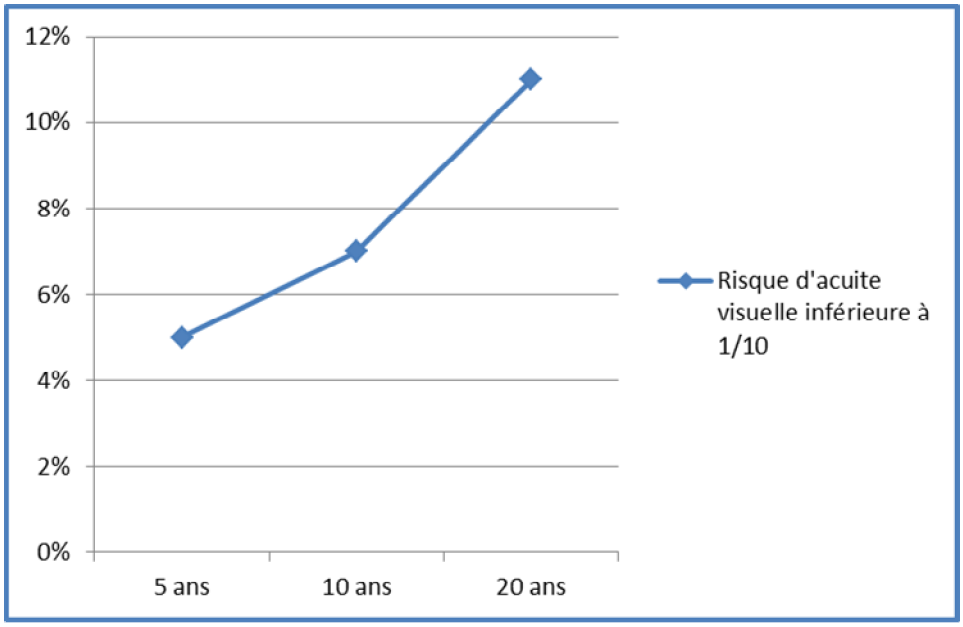


Figure 101 : Risque d'acuité visuelle inférieure à 1/10 toutes formes confondues [163].

Conclusion

L'infection oculaire à *Herpès simplex virus type 1* est de diagnostic difficile (en dehors des kératites épithéliales dendritiques), car elle revêt des formes cliniques très différentes, et offre une myriade de diagnostics différentiels.

La confirmation virologique est donc capitale. Elle doit se faire le plus tôt possible dans l'histoire de la maladie herpétique et nécessite une collaboration étroite entre les ophtalmologistes et les virologues.

Au cours des 30 dernières années, la prise en charge des kératites virales a gagné en diversité et en logique, grâce à des travaux de synthèse et des études complémentaires à celles ayant posé les bases du traitement curatif et préventif.

Les pratiques thérapeutiques reposent désormais sur une **analyse sémiologique précise** et surtout une meilleure **compréhension des mécanismes pathogéniques** mis en jeu afin d'**adapter** au mieux le **traitement** au cas présenté.

Même si l'herpès cornéen reste aujourd'hui encore la **principale cause infectieuse de malvoyance acquise unilatérale** dans le monde occidental, il est fort probable que la meilleure **observance** des conduites **préventives** et le développement de **nouvelles stratégies** visant à bloquer la réplication virale au stade le plus initial permettra dans l'avenir d'**améliorer le pronostic** global de la maladie oculaire herpétique.

Annexes

Annexe 1 : Analogues des prostaglandines [369-371]

Les prostaglandines sont des produits de l'acide arachidonique (par l'intermédiaire de l'intervention d'une cyclo-oxygénase), acide gras polyinsaturé, lié aux phospholipides membranaires de la plupart des cellules de mammifères. Elles forment une famille extrêmement complexe, agissant telles des hormones locales pour induire des effets physiologiques et pharmacologiques très variés, confinés au niveau de l'organe qui les synthétise.

Initialement étudiées en ophtalmologie pour leurs propriétés pro-inflammatoires, elles font l'objet depuis une trentaine d'années de nombreuses études concernant leur action hypotonisante.

Mode d'action

Le mécanisme de l'action hypotonisante des prostaglandines n'est à ce jour pas parfaitement élucidé, mais il semble principalement dû à une augmentation de l'évacuation de l'humeur aqueuse par la voie uvéo-sclérale.

Modalités d'utilisation

Les analogues de prostaglandines sont commercialisés sous trois formes de monothérapie :

- *Latanoprost* : prodrogue convertie en sa forme active après passage transcornéen ;
- *Travoprost* : prodrogue convertie en sa forme active après passage transcornéen ;
- *Bimatoprost* : forme déjà active, apparentée aux prostamides.

La posologie est d'une seule goutte par jour, administrée préférentiellement le soir.

La baisse moyenne de la pression intraoculaire obtenue est de 30%, ce qui fait des prostaglandines la classe thérapeutique la plus efficace en monothérapie, devant les bétabloquants, et le traitement de choix du glaucome à pression normale.

Précautions d'emploi

Les prostaglandines doivent être utilisées avec prudence en cas :

- De glaucome unilatéral en raison des modifications de couleur de l'iris et des cils ;
- D'inflammation oculaire associée ;
- D'aphakie, de rupture capsulaire ou de traitement postopératoire de cataracte ;
- D'allergie aux conservateurs ou de problèmes de surface oculaire ;
- D'asthme ;
- De traitement chez l'enfant (absence d'essais cliniques.

Effets indésirables

Une modification de la pigmentation irienne survient en général dans les 8 premiers mois du traitement. Cette hyperpigmentation, irréversible, découle d'une augmentation de la teneur en mélanine des mélanocytes du stroma irien.

Les analogues des prostaglandines peuvent entraîner une augmentation en nombre et en longueur des cils, avec un épaississement et une pousse mal orientée de ces derniers. Ces effets sont réversibles après arrêt du traitement.

Un assombrissement de la peau palpébrale et périorbitaire peut être observé.

Une kératite et un syndrome sec oculaire peuvent être observés, imputables au chlorure de benzalkonium.

De rares cas d'œdème maculaire ont été rapportés chez des patients aphaques ou pseudophaques, surtout en cas de rupture capsulaire postérieure et issue de vitré, ainsi que chez les patients à risque d'œdème maculaire connu.

Des cas de réactivation herpétique et d'uvéite antérieure ont été rapportés [95].

Annexe 2 : Alpha adrénergiques [369-371]

L'action hypotonisante oculaire des alpha 2 adrénergiques a été découverte avec la clonidine, alors utilisée comme décongestionnant nasal du fait de ses propriétés vasoconstrictrices. Elle a été le premier agoniste alpha 2-adrénergique commercialisé pour le traitement du glaucome. Mais elle entraîne, en franchissant la barrière hémato-encéphalique, une hypotension artérielle orthostatique, handicapante et peu compatible avec une pathologie où l'apport vasculaire au nerf optique doit justement être préservé. La clonidine en collyre n'est donc pas disponible.

Mode d'action

Ils agissent surtout par une diminution de la production de l'humeur aqueuse, par l'intermédiaire d'une stimulation des récepteurs alpha 2 de l'épithélium ciliaire.

Modalités d'utilisation

Les principales molécules disponibles sur le marché sont :

- Brimonidine (Alphagan) ;
- Apraclonidine chlorhydrate (Lopidine).

La posologie est d'une goutte matin et soir.

Précautions d'emploi et contre-indications

- Enfant (l'apraclonidine est contre-indiquée si < 12 ans) ;
- Allergie au produit ;

- En Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase, les sympathomimétiques systémiques et les antidépresseurs tricycliques (apraclonidine) ;
- Pathologie cardiovasculaire associée.

Effets secondaires

Oculaires

- Conjonctivite iatrogène ;
- Sécheresse oculaire ;
- Kératite ponctuée superficielle.

Généraux (liés au passage de la barrière hémato-encéphalique de la brimonidine)

- Céphalées, vertiges ;
- Sécheresse buccale ;
- Asthénie ;
- Allergie ;
- Arythmie cardiaque, palpitations.

Annexe 3 : Chirurgie assistée par laser

La chirurgie de l'œil a connu un formidable essor au cours des dernières décennies, et elle doit en grande partie ce bouleversement à l'apparition des lasers. Grâce à eux, on peut désormais corriger définitivement des troubles de la réfraction comme la myopie, l'hypermétropie ou l'astigmatisme et traiter d'autres pathologies oculaires dont le glaucome.

1. Chirurgie réfractive

La chirurgie réfractive a connu une véritable révolution avec l'apparition des lasers à excimères à la fin des années 1980 en raison de la précision et de la reproductibilité des résultats obtenus.

Ces lasers réalisent un remodelage cornéen par photoablation :

- **Soit directement sur la couche de Bowman** : ce sont les traitements de surface. La technique de surface la plus répandue est la photokératectomie réfractive ;
- **Soit sur le stroma antérieur** : c'est la technique du *laser in situ keratomileusis* (LASIK).

1.1. *Laser assisted in situ keratomileusis* (LASIK) [372]

Dès 1963, José Barraquer développe les bases théoriques de la technique du *kératomileusis* (du grec *kerato* : cornée, *mileusis* : sculpture) qui est à l'origine du LASIK actuel, technique utilisée tout d'abord pour la correction de la myopie.

Le LASIK est la chirurgie réfractive cornéenne la plus réalisée au monde et couvre plus de 90% des indications de chirurgies des amétropies.

1.1.1. Technique opératoire du LASIK

Sous anesthésie topique, le LASIK consiste en l'association d'une découpe intrastromale du volet cornéen avec la charnière au laser femtoseconde, et d'une soustraction de tissu cornéen réalisée par la photoablation au laser à excimères (les lasers à excimères utilisés en chirurgie cornéenne réfractive produisent une longueur d'onde de 193 nm, à faible pénétration cornéenne permettant de conjurer une précision d'ablation submicroscopique et un respect du stroma adjacent), suivies d'un repositionnement du volet sur le tissu cornéen remodelé après lavage.

La sélection des indications doit rester stricte même si elle évolue avec l'expérience du chirurgien. Elle s'appuie sur un interrogatoire et un examen soigneusement menés. La pratique du LASIK implique une bonne connaissance de l'instrumentation, dont les paramètres seront modifiés en fonction des données préopératoires.

1.1.2. Complications

Si les complications relatives à la réalisation du volet ont diminué depuis l'utilisation du laser femtoseconde, restent les problèmes liés à l'interface (plis, inflammation et infection, invasion épithéliale et l'ectasie créée par le retentissement biomécanique de la découpe, associées aux complications réfractives.

Le LASIK est une technique prédictible, reproductible et sûre dans la mesure où le bilan préopératoire est strictement réalisé afin d'éliminer toutes les contre-indications.

1.2. Photokératectomie réfractive [373]

Décrite par Marguerite Mc Donald en 1989 sur un œil myope, cette technique réalise une photoablation cornéenne après désépithélialisation de la cornée.

1.2.1. Technique opératoire

- L'opération est réalisée sous **anesthésie** topique à l'oxybuprocaïne ou à la tétracaïne ;
- **La Désépithélialisation** doit être soigneuse afin d'éviter les retards de cicatrisation. La surface désépithélialisée doit être égale à la zone traitée par laser. Cette désépithélialisation peut être mécanique (à l'aide d'un scarificateur ou d'une brosse rotative mécanique), à l'alcool ou au laser ;
- La profondeur de **la photoablation** ne doit pas dépasser 100um pour les ablations de surface en raison du risque de haze ;
- Une **lentille thérapeutique** est éventuellement mise en place en fin d'intervention.

1.2.2. Indications de la photokératectomie réfractive

- Myopies jusqu'à 6 dioptries D;
- Hypermétropies jusqu'à 3 D ;
- Astigmatismes jusqu'à 3D ;
- Utilisation éventuelle de mitomycine C 0,02% pour les myopies de 4 à 6D.

1.2.3. Contre-indications de la photokératectomie réfractive

1.2.3.1. Contre-indications absolues de la photokératectomie réfractive

- Pathologies inflammatoires de la surface oculaire ;
- Kératocône et dégénérescence pellucide marginale ;
- Myopies évolutives ;
- Affections systémiques avec atteinte du collagène ;
- Kératométries postopératoires inférieure à 36 D ou supérieures à 48 D.

1.2.3.2. Contre-indications relatives de la photokératectomie réfractive

- Monophtalmie
- Antécédents d'herpès oculaire ou de kératite à adénovirus ;
- Sécheresse oculaire.

1.2.4. Complications de la photokératectomie réfractive

1.2.4.1. Complications précoces

- **Infiltrats sous-épithéliaux stérile** ; corrélés à l'association d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de lentilles de contact. Ils régressent rapidement sous corticoïdes locaux.
- **Abcès de cornée** ; complication exceptionnelle, incriminant souvent une bactérie à Gram positif ;
- **Réactivation d'un herpès cornéen** ; ainsi, un antécédent d'herpès oculaire reste une contre-indication à la chirurgie réfractive.
- **Retard de cicatrisation épithéliale** ; au-delà de 3 à 4 jours, il témoigne d'une sécheresse oculaire sous-jacente.

1.2.4.2. Complications tardives

- **Erosions cornéennes récidivantes** ; elles apparaissent en périphérie lorsque la zone désépithélialisée est plus grande que la zone traitée par laser.
- **Haze** ; le haze physiologique est un voile sous-épithélial visible à partir du premier mois sous forme d'opacité fine, réticulée sans retentissement visuel correspondant à une réponse kératocytaire et disparaissant spontanément en quelques mois. Il peut devenir pathologique avec altération de la transparence cornéenne, régression réfractive et diminution de la meilleure acuité visuelle corrigée. Le facteur étiologique principal est la profondeur de la photoablation. Le grattage manuel de la surface stromale suivi de l'application de mitomycine 0,02% pendant deux minuts serait très efficace sur la transparence.

La photokératectomie réfractive est une méthode sûre, fiable est prévisible dans la correction des amétropies faibles à modérées. Elle a vu ses indications s'élargir depuis l'utilisation de mitomycine réduisant ainsi le risque de haze. Malgré ses inconvénients représentés par la douleur postopératoire et un délai plus long de réhabilitation visuelle, elle est à nouveau très courtisée par les opérateurs en raison du faible risque d'ectasie à long terme.

2. Méthodes physiques du traitement du glaucome

Les méthodes physiques permettent d'abaisse la pression intraoculaire (PIO) ou de prévenir son augmentation s'appuient essentiellement sur les lasers, soit en facilitant l'évacuation trabéculaire de l'humeur aqueuse (ce sont les

trabéculoplasties), soit en perforant ou en modifiant l'anatomie de l'iris (iridotomie, iridoplastie), soit rarement en altérant le corps ciliaire pour diminuer la sécrétion aqueuse.

2.1. Iridotomie périphérique au laser YAG [371, 374]

L'iridodomie au laser est une technique qui remplace souvent l'iridectomie chirurgicale en raison de sa simplicité, son efficacité et sa fiabilité. Elle nécessite cependant une technique rigoureuse afin d'éviter les complications inhérente à toute manipulation d'un laser.

Les iridotomies, ou iridectomies au laser, sont des techniques réalisant une transfixion de l'iris pour supprimer un gradient de pression pathologique entre la chambre antérieure et la chambre postérieure, et court-circuiter la papille.

Leurs indications sont larges, avant tout dans le glaucome par fermeture de l'angle, pour prévenir le bloc pupillaire, ou pour le traiter, qu'il s'exprime sous une forme aiguë ou chronique. Depuis quelques années, il est proposé pour supprimer le bloc pupillaire lorsqu'il est responsable d'une dispersion pigmentaire.

2.1.1. Préparation du patient

L'iridotomie doit être réalisée sur un œil « refroidi » lorsqu'il a été en crise.

Une instillation de pilocarpine 2%, réalisée au moins 20 minutes avant la séance, est souhaitable pour tendre et amincir le tissu irien.

Une instillation d'apraclonidine à 1%, 30 minutes avant et immédiatement après, permet de diminuer le risque de poussée pressionnelle post-opératoire.

Un verre de contact focalisateur spécifique doit être posé sur le globe après une analgésie de contact.

2.1.2. Réalisation technique

La zone traitée se situera entre 11 et 13 heures, elle peut l'être à midi en raison de l'absence de bulles d'évaporation. Il faut être très périphérique pour ne pas l blesser le cristallin. Choisir une énergie entre 5 et 10 milli Joules (mJ). La perforation doit être obtenue avec moins d'une vingtaine d'impacts.

2.1.3. Vérification de la transfixation

La meilleure preuve de la perforation est l'issue d'humeur aqueuse accompagnée de pigments durant la séance. La visibilité de la cristalloïde antérieure est également un signe positif. A posteriori, la modification du relief irien en gonioscopie (approfondissement en cas d'angle étroit, diminution de la concavité irienne dans la dispersion pigmentaire) confirme l'efficacité de la séance.

2.1.4. Soins postopératoires

Une prescription de dexaméthasone ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens est prescrite 4 ou 5 fois par jour pendant une semaine.

Un traitement hypotonisant local ou général sera maintenu ou renforcé le cas échéant, mais il n'est pas obligatoire lorsque l'œil est normotone.

2.1.5. Complications

- « Eclat » cornéen par mauvaise focalisation, peu durable mais pouvant gêner la poursuite de la séance ;

- Hémorragie irienne, parfois importante, stoppée habituellement en appuyant fermement le verre de contact sur le globe ;
- Cataracte secondaire toujours possible dans les séances « prolongées ».

2.2. Trabéculoplastie au laser Argon [371, 375]

Par trabéculoplastie, on entend toute méthode physique permettant d'améliorer l'excrétion aqueuse au travers du trabéculum en agissant directement sur celui-ci, ce qui suppose que l'angle irido-cornéen soit ouvert. Dans la stratégie thérapeutique du glaucome primitif à angle ouvert (GPAO), elle se situe idéalement entre la prescription de collyres anti-glaucomateux, lorsqu'ils sont insuffisants à stabiliser la maladie ou mal tolérés, et la chirurgie.

La trabéculoplastie au laser à l'argon a fait pratiquement cavalier seul entre les années 1980 et 2000. Elle est maintenant concurrencée par la trabéculoplastie dite sélective, alors que d'autres méthodes physiques agissant aussi directement sur le trabéculum sont en cours d'évaluation.

Les premières trabéculoplasties à l'argon furent réalisées à la fin des années 70 (Wise), et le recul dont on dispose pour évaluer ses indications et ses limites est maintennt considérable.

2.2.1. Mode d'action

Les promoteurs de la méthode ont recherché une action purement mécanique : les brûlures concentriques diminuent effectivement le collapsus trabéculaire, élargissent peut-être aussi la lumière du canal de Sclemm, augmentant ainsi l'évacuation aqueuse.

2.2.2. Réalisation technique

Avant de réaliser la trabéculoplastie, l'opérateur aura pris soin d'examiner minutieusement l'angle irido-cornéen pour en repérer les différentes structures.

L'instillation d'apraclonidine à 1%, 30minutes avant la séance et immédiatement après, permet de diminuer statistiquement le risque de poussée pressionnelle.

Une analgésie de contact est faite avant de placer un verre de contact sur l'œil.

Pour la plupart des opérateurs actuels, les impacts sont placés sur le bord antérieur du trabéculum postérieur (pigmenté), ce qui permet à la fois d'obtenir l'absorption de l'énergie par les pigments, et de ne pas trop altérer le tissu « noble » fonctionnel.

Une seule séance de 50 spots sur 180° permet souvent d'obtenir un abaissement tonométrique marqué. Une seconde séance, traitant l'autre moitié circonférentielle avec encore une cinquantaine d'impacts, peut être proposée si le résultat de la première séance n'apparaît pas suffisant.

2.2.3. Complications

La **poussée tensionnelle** est la seule complication sérieuse de la trabéculoplastie. Elle est presque constante les premières heures suivant la séance, mais disparaît habituellement en moins de 24 heures.

La création de **goniosynéchies** est assez fréquente et décroît incontestablement avec l'expérience et l'habileté de l'opérateur. Elles sont d'autant plus fréquentes que les impacts ont été placés postérieurement.

Il est habituel, immédiatement après la trabéculoplastie, de constater une **réaction inflammatoire** modérée au niveau du segment antérieur. Cette réaction est très nettement atténuée par la prescription d'un collyre corticoïde après la photocoagulation.

Des **hémorragies peropératoires** s'observent rarement. Elles n'ont aucune incidence fâcheuse, sinon de gêner parfois la poursuite immédiate du traitement.

2.2.4. Indications

La trabéculoplastie fut d'abord proposée comme alternative à la chirurgie au début des années 80. Avec le recul, les vrais candidats à la chirurgie doivent le plus souvent être finalement opérés, et la trabéculoplastie ne devrait alors être réservée qu'à des patients âgés, ou lorsqu'il existe une cataracte débutante, dans l'attente d'une chirurgie combinée.

En revanche, la trabéculoplastie est une alternative d'autant plus satisfaisante que le traitement médical est mal toléré, ou que l'observance en est douteuse, alors que l'évolution périmétrique est stabilisée ou lentement évolutive. Cette situation concerne un nombre important de patients glaucomateux. Le glaucome exfoliatif pour un résultat limité dans le temps, et le glaucome pigmentaire chez les sujets jeunes, sont également de très bonne indications à la trabéculoplastie, à condition qu'ils ne soient pas trop évolués.

Annexe 4 : Tests de sensibilité cornéenne [376-379]

En consultation quotidienne, la sensibilité cornéenne peut être facilement testée avec **l'embout propre d'un écouvillon, d'une éponge** triangulaire en ouate de cellulose ou d'une **compresse stérile**. Le stimulus doit être présenté par le côté (pour ne pas être vu) et le clignement doit être très rapide après le contact avec la cornée.

L'**esthésiomètre de Cochet- Bonnet** peut aussi être utilisé en clinique courante car le test est rapide et aisé (Fig. 30). Il utilise un fil de Nylon standardisé, dont on règle la longueur avant d'en appuyer l'extrémité sur la cornée, le patient regardant en face de lui. Plus la longueur est grande, plus le fil est souple, et plus la sensibilité doit être préservée pour détecter le contact. La dureté du fil et donc la pression exercée sur la cornée croissent de façon exponentielle au fur et à mesure que le fil est raccourci. L'humidité dans la pièce, l'ancienneté du fil de Nylon lui- même peuvent modifier les réponses , de même que le niveau d'anxiété du patient [378]. Il s'agit toutefois d'un très bon outil pour l'ophtalmologiste clinicien, car il permet d'avoir une idée précise du niveau éventuel de perte de sensibilité et même de réaliser une carte de sensibilité en testant plusieurs secteurs de la cornée. Rappelons à cet égard que certaines pathologies comme la sécheresse ou les infections herpétiques et zostériennes induisent des pertes globales de la sensibilité cornéenne, alors que le déficit sensitif est surtout localisé en regard du site d'infection après abcès à germe bactérien.

Dans le cadre de la recherche clinique, des esthésiomètres plus performants peuvent être utilisés, comme **l'esthésiomètre de Draeger** [378] ou celui **de Belmonte**, ce dernier permettant en plus de faire la différence entre des stimuli mécaniques, chimiques et thermiques [379]. Ces appareils sont encore largement réservés à des applications de recherche.

Annexe 5 : Cultures en virologie [380]

Longtemps considérées comme essentiellement intéressantes à titre rétrospectif ou épidémiologique, les méthodes de diagnostic virologique se sont considérablement diversifiées et raccourcies au cours des dernières années. Si les seules données cliniques sont souvent suffisantes pour faire le diagnostic d'une infection virale bénigne, le recours à la biologie est indispensable dans certaines circonstances. Parmi toutes les techniques, celles de la culture classique restent la référence en virologie malgré leurs inconvénients.

1. Cultures classiques

Les virus sont des parasites intracellulaires obligatoires et leur culture ne peut être obtenue que sur des cellules vivantes. **Trois sources de cellules vivantes** peuvent être utilisées pour le diagnostic virologique :

- **Animaux vivants :** d'un grand intérêt pour la **réalisation de modèles expérimentaux**, ils sont très peu utilisés pour le diagnostic de routine ; cependant ils sont indispensables pour la multiplication de certains virus (culture des *Coxsackievirus* du groupe A sur souriceau nouveau-né) ;
- **Œufs de poules embryonnés :** très utilisés dans le passé (*virus grippaux*, *poxvirus*), ils ont beaucoup perdu de leur intérêt diagnostique ; ils restent en revanche **très utiles pour la production de vaccins ou d'importants stocks de virus** ;

- **Cellules en culture :** elles constituent **la base du diagnostic virologique** ; étant donné que chaque virus possède un tropisme cellulaire propre, il n'existe pas de système de culture cellulaire universel ; le laboratoire doit entretenir un minimum de deux à trois lignées cellulaires permettant la réplication du plus grand nombre de virus pathogènes pour l'homme.

On distingue trois types de cultures cellulaires :

- **Cellules primaire :** elles consistent en la mise en culture des cellules d'un **organe** (rein de singe) ou du **sang** (lymphocytes humains pour la culture des rétrovirus) ; leur difficulté d'obtention limite leur emploi ;
- **Cellules en lignées continues :** il s'agit de **cellules transformées**, donc immortelles ; elles peuvent provenir de tissus d'origine humain, simiennes ou d'autres espèces (chien, bovins) ; leur culture est en général facile et leur multiplication rapide ; contrairement aux cellules primaires souvent limitées à une ou deux générations, elles permettent un nombre quasiment infini de subcultures ;
- **Cellules fibroblastiques embryonnaires humaines** : il s'agit de **cellules diploïdes** qui proviennent habituellement de tissus fœtaux pulmonaires ou rénaux ; leur capacité à se multiplier est limitée à environ 40 générations ; elles permettent la réplication d'un nombre important de virus pathogènes dans l'espèce humaine.

Quand un virus est inoculé sur une culture de cellules, plusieurs éventualités sont possibles :

- **Absence de réplication** (cellule non permissive) ;
- **Réplication abortive ou faiblement cytolytique** n'entraînant aucune modification morphologique des cellules ;
- **Réplication cytolytique** entraînant des altérations morphologiques de la nappe cellulaire : on parle d'effet cytopathique (ECP).

L'aspect morphologique des ECP dépend à la fois du virus et de la lignée cellulaire utilisée. Ils sont détectés à l'état frais par lecture microscopique des cultures cellulaires à un faible grossissement. Les principaux ECP observés consistent en :

- **Des modifications de l'architecture cellulaire générale :** arrondissement des cellules, aspect réfringent, augmentation de taille, détachement du support solide ;
- **Des modifications de la morphologie cellulaire :** formation de cellules géantes polynucléées appelées syncytia résultant de la fusion des membranes cytoplasmiques des cellules infectées, formation de vacuoles intracytoplasmiques, destruction nucléaire ;
- **Des inclusions cytoplasmiques et/ou nucléaires**, surtout visibles après colorations cytologiques, correspondant à une accumulation de matériel viral dans la cellule.

Ces ECP permettent d'orienter le diagnostic vers telle ou telle famille de virus. Cependant ils doivent être différenciés des effets cytotoxiques provoqués par des métabolites médicamenteux ou des toxines bactériennes présents dans certains prélèvements pathologiques. C'est pourquoi la présence d'un virus dans une culture cellulaire doit en général être **confirmée par un test spécifique**.

D'autres artifices, réservés à certaines familles virales, ce qui limite leur portée diagnostique, sont utilisés pour visualiser la présence d'un virus dans une culture cellulaire :

- **Hémadsorption** : certains virus à ARN (*Myxoviridae* et *paramyxoviridae* en particulier) sont porteurs de récepteurs capables de se fixer sur certaines hématies ; après addition des hématies et une étape de lavage, la culture cellulaire montre la présence de rosettes de globules adhérant à la surface des cellules infectées ;
- **Hémagglutination** : elle intéresse également les virus porteurs de récepteurs pour les hématies ; elle se recherche par la mise en présence des hématies et du surnageant de culture cellulaire à tester dans une cupule de microplaque à fond en V ; en cas de réaction positive, on observe une sédimentation des hématies sous forme d'un voile au fond de la cupule ;
- **Interférence :** elle consiste à révéler la présence d'un virus non cytopathique par l'inhibition de l'apparition de l'ECP d'un virus d'épreuve ; elle a surtout été utilisée pour le virus de la rubéole avant que l'on dispose de lignées cellulaires sur lesquelles ce virus présente un ECP ;
- **Détection de composants viraux dans les surnageant de culture** : antigène p24 du HIV ou ou transcriptase inverse des rétrovirus par exemple.

Une fois que la présence d'un virus a été détectée dans une culture cellulaire, il est souvent possible de faire un diagnostic probabiliste du virus en cause en fonction du **type de cellules sur lesquelles il s'est multiplié**, du **délai d'apparition** et des **caractéristiques de l'ECP** et bien sûr de **l'origine du prélèvement** (par exemple, du fait de la présence de sels biliaires, on n'isole jamais de virus enveloppé dans les selles). Cependant, il est recommandé de pratiquer une **identification virale**. Outre un diagnostic de certitude, cette identification peut apporter des informations d'ordre épidémiologique (en précisant par exemple le sérotype du virus en cause). Les **techniques d'identification** sont habituellement de caractère immunologique :

- **Immunofluorescence ou immunoperoxydase** à l'aide d'anticorps monoclonaux spécifiques (on peut ainsi différencier les deux sérotypes du *virus herpès simplex*) ;
- **Séroneutralisation** consistant à utiliser des antisérums (habituellement polyclonaux) capables de « neutraliser » le virus et ainsi d'empêcher l'expression de son ECP en culture
- **Inhibition de l'hémagglutination :** de la même façon que ci de-dessus, on peut inhiber le pouvoir hémagglutinant d'un surnageant de culture en utilisant un antisérum dirigé contre le virus responsable de l'hémagglutination ; cette technique est utilisée en particulier pour sérotyper les adénovirus ;
- Autres techniques : la **fixation du complément**, **l'hybridation avec des sondes nucléiques** ou les **techniques d'amplification génique** peuvent également être utilisées pour identifier des virus en culture

Même si les techniques de culture classique sont parfois longues, fastidieuses et onéreuses, elles restent la référence en virologie (à l'image de la culture sur boîte de *Petri* en bactériologie). Pour les virus facilement cultivables, elles possèdent en général une excellente sensibilité ; elles permettent un diagnostic virologique non orienté et constituent un outil indispensable pour l'épidémiologie, l'étude de la sensibilité aux antiviraux et la mise en évidence de nouveaux virus. Malgré l'essor des techniques de virologie moléculaire, il est indispensable que les laboratoires spécialisés en virologie maintiennent cette technologie en routine.

2. Cultures dites rapides

Afin de raccourcir les délais de réponse, et parfois de démarrer un traitement antiviral au plus tôt, les techniques dites de culture rapide ont connu un grand essor au cours de la dernière décennie : Elles reposent sur l'association d'une centrifugation des prélèvement sur les cellules afin de favoriser les interactions virus-cellules et d'une révélation des cellules infectées à l'aide d'anticorps monoclonaux (certains étant dirigés contre des antigènes exprimés précocement au cours du cycle viral). La lecture est effectuée en immunofluorescence ou en immunoperoxydase. Cette technique est très utilisée dans le diagnostic des infections à *cytomégalovirus*, le délai de réponse étant réduit à 24-48 heures alors qu'il peut dépasser trois semaines en culture classique. Elle a été étendue plus ponctuellement à d'autres familles de virus (*virus herpès simplex, virus zona-varicelle* et *adénovirus*).

Chacune de ces techniques est orientée vers la détection d'un virus particulier et elles ne permettent pas l'isolement du virus comme c'est le cas pour la culture classique.

ANNEXE 6 : Principes de fonctionnement des nouveaux appareils d'imagerie du segment antérieur

1. La microscopie confocale in vivo [232]

Le principe de la microscopie confocale a été décrit la première fois par Marvin Minsky en 1955 pour l'étude du parenchyme cérébral. Il proposait que le système d'observation (objectif) et d'illumination (condensateur) soient focalisés en un même point, permettant ainsi de réduire les interférences lumineuses (diffusion, réflexion, diffraction) au sein du tissu observé. Cette technique augmente considérablement la résolution axiale et latérale des images ainsi que le contraste. Par simple addition du module cornéen Rostock Cornea Module (RCM), développé par l'université de Rostock en Allemagne, le HRT II (Heidelberg Retina Tomograph II), habituellement utilisé pour l'analyse du nerf optique, est transformé en un microscope confocal in vivo, offrant des images à un niveau cellulaire d'excellente résolution.

La cornée, mais aussi des structures périphériques comme la conjonctive ou la sclère, peuvent ainsi être examinées avec un facteur grossissant potentiel 800x.

La source laser utilisée dans le HRT II/ Rostock Cornea Module est un laser diode d'une longueur d'onde de 670 mm. Les images en deux dimensions sont constituées de 384x384 pixels couvrant une surface de 400umx400um et offrant une résolution de 1um/pixel approximativement. Le temps d'acquisition d'une image est de 0,024sec.

L'ajustement de l'acquisition des images est contrôlé par une caméra placée sur le côté de l'appareil, donnant une image latérale de l'œil du patient.

Le contrôle axial ainsi que la profondeur des images s'effectue manuellement. Une goutte d'anesthésique topique, type oxybuprocaïne 0,4%, ainsi qu'une goutte de gel lacrymal sont instillées dans l'œil à examiner. L'examen dure environ cinq minutes pour chaque œil et n'est pas douloureux pour le patient.

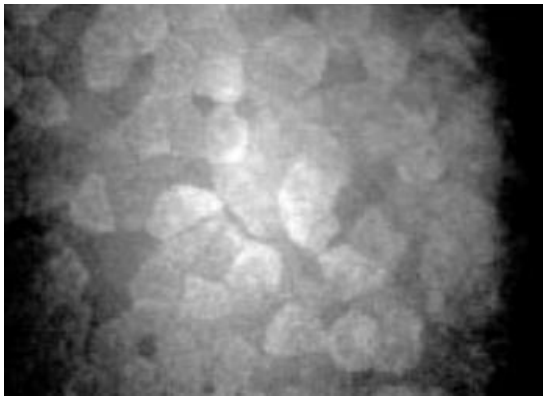


Figure : Epithélium cornéen superficiel normal en microscopie confocale [403].

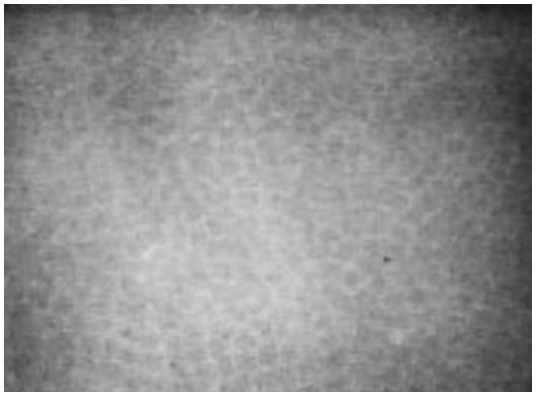


Figure : Couche épithéliale basale normale en microscopie confocale [403].

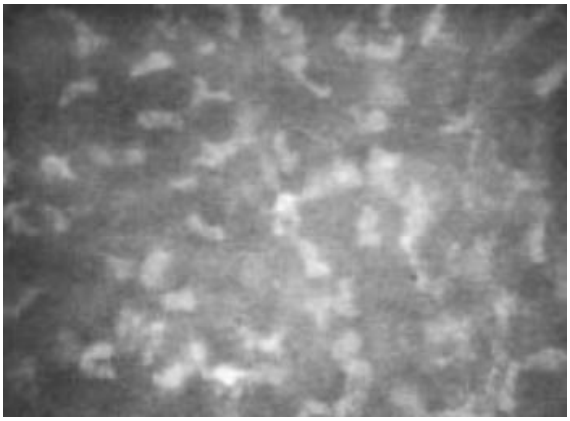


Figure : stroma antérieur normal en microscopie confocale. Seuls les noyaux des kératocytes sont visibles [403].

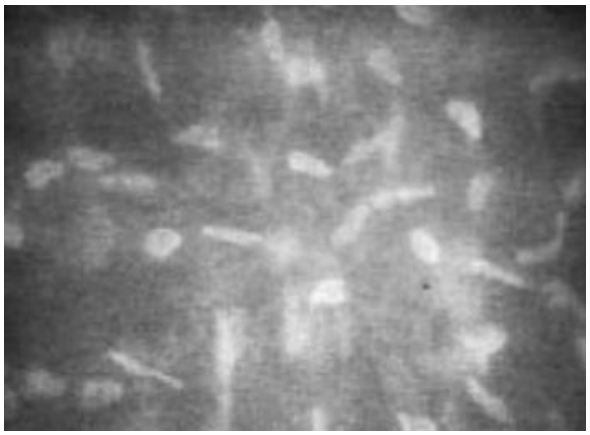


Figure : Stroma Profond normal en microscopie confocale. Les noyaux kératocytaires apparaissent plus allongés [403].

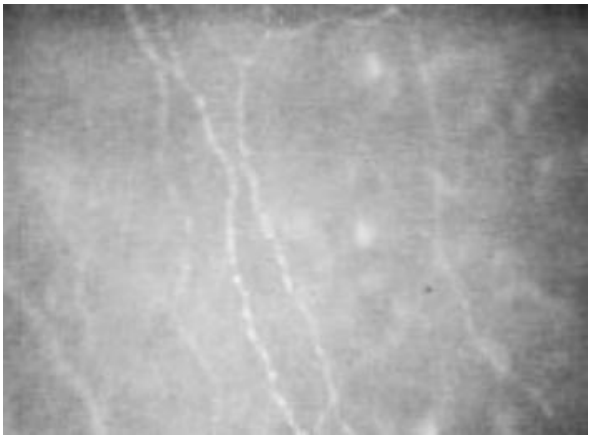


Figure : Membrane de Bowman normale en microscopie confocale. On note la présence de fins filets de couleur blanche qui correspondent aux plexus nerveux sous-épithéliaux [403].

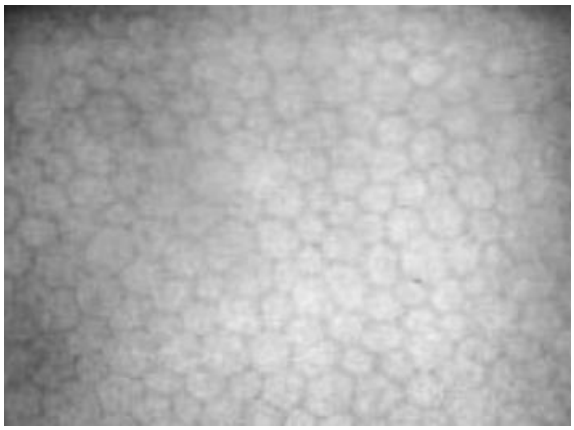


Figure : Endothélium cornéen normal en microscopie confocale. Structure alvéolaire régulière [403].

2. L'OCT du segment antérieur [232]

La tomographie en cohérence optique ou OCT est une technique non invasive, qui utilise un principe d'interférométrie à basse cohérence pour offrir in vivo des coupes des structures tissulaires. Cette technique mesure le délai et l'intensité de la lumière réfléchie sur la structure analysée et les compare à une

lumière réfléchie sur un miroir de référence, la combinaison de ces deux signaux produisant un phénomène dit d'interférence.

L'intensité du signal dépendant des propriétés optiques des tissus, à partir de cet enregistrement, l'appareil reconstruit une coupe sagittale de la structure analysée. Le principe de fonctionnement de l'OCT est en réalité similaire à celui de l'échographie mais avec l'émission d'une onde lumineuse au lieu d'un son. La vitesse de la lumière étant un million de fois plus élevée que celles des ultrasons, ce type d'imagerie permet d'atteindre des niveaux de résolution longitudinale de l'ordre de quelques microns.

La tomographie en cohérence optique (OCT) a été initialement développée pour l'analyse du pôle postérieur. Certains appareils d'OCT permettent aujourd'hui, d'obtenir des images d'excellente résolution du segment antérieur. La durée d'acquisition d'une coupe varie entre 0,1125s ET 0,25 s en fonction de la résolution choisie. Aucun contact oculaire n'est nécessaire, l'œil se situant à une distance d'environ 10mm de l'objectif. Une caméra permet de contrôler la position de l'œil du patient et de placer le faisceau lumineux, correspondant à la coupe réalisée, précisément sur la zone étudiée. La durée de l'examen est comprise entre deux et cinq minutes, variable selon la coopération du patient.



Résumé

RESUME

Titre : Les Kératites à *Herpès Simplex Virus type 1*

Auteur : LAARIBI Nisrine

Mots clés : Kératites, Herpès, antiviraux, récurrence, latence

Les kératites à *herpès simplex virus type 1* sont une cause fréquente de consultation en ophtalmologie. Ces virus enveloppés, au-delà de la primo-infection, établissent à vie dans l'organisme une infection latente, à l'origine de réactivations. Ainsi, palliant la fragilité liée à son enveloppe, l'*herpès* se maintient dans la population où il se transmet par des contacts interindividuels intimes

L'*herpès* cornéen doit être considéré comme une maladie potentiellement grave. Cette gravité réside dans la survenue fréquente de récidives, menaçant à terme la fonction visuelle.

L'examen clinique oriente le diagnostic dans les formes typiques. La confirmation virologique, dans les formes atypiques, repose essentiellement sur la détection directe du virus par amplification génique ou son isolement par culture cellulaire.

Les pratiques thérapeutiques reposent désormais sur une analyse sémiologique précise et surtout une meilleure compréhension des mécanismes pathogéniques mis en jeu afin d'adapter au mieux le traitement au cas présenté. Celui-ci se base essentiellement sur l'emploi d'antiviraux, qui bloquent la réplication virale.

La principale arme préventive est représentée par la classe des antiviraux, visant à limiter la fréquence des récidives chez les patients touchés par une forme récidivante et/ou soumis à un stimulus de réactivation du *virus herpès simplex*.

Le pronostic global des kératites herpétiques pourrait être amélioré par une meilleure observance des conduites préventives et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

ABSTRACT

Title: Type 1 *Herpes Simplex Virus* Keratitis

Author: LAARIBI Nisrine.

Keywords: Keratitis, herpes, antiviral drugs, recurrence, latency.

Keratitis caused by type 1 *herpes simplex virus* is a frequent cause of consultation in ophthalmology. Beyond the primary infection, these enveloped viruses made a latent infection in the body causing reactivation by next. Thus, overcoming the fragility of its envelope, herpes remains in the population where it is spread through intimate interpersonal contacts.

The corneal herpes should be considered as a potentially serious disease due to his frequent recurrences, eventually threatening the visual function.

The clinical examination guides the diagnosis in typical forms. The virological confirmation in atypical forms is mainly based on direct detection by gene amplification or virus isolation by cell culture.

The treatment practice is based on a precise semiotic analysis and above all, a better understanding of the pathogenic mechanisms involved in order to best adapt the treatment to the case presented. This is mainly based on the use of antiviral drugs that block viral replication.

The main preventive weapon is antivirals drugs. It limits the frequency of relapses in patients with recurrent shape and / or subjected to a reactivation of *herpes simplex virus* stimulus.

The overall prognosis of *herpes* keratitis could be improved by better observance of preventive behaviors and the development of new therapeutic strategies.

الملخص

العنوان : التهابات القرنية الناجمة عن فيروس الهربس البسيط نوع 1

من طرف :نسرين لعريبي

الكلمات الأساسية : التهاب القرنية، فيروس الهربس، مضادات الفيروسات، انتكاس ، كمون

التهابات القرنية الناجمة عن فيروس الهربس البسيط نوع 1هي سبب متكرر للعيادة في مجال طب العيون. بعيدا عن العدوى الأولية تسبب هذه الفيروسات الملفوفة عدوى كامنة تنشط لاحقا. للتغلب على هشاشة غلافها، تكمن فيروسات الهربس في الإنسان حيث تنتشر من خلال الاتصالات الشخصية الحميمة.

ينبغي اعتبار التهاب القرنية الناجم عن فيروس الهربس كمرض خطير. ودلك بسبب الانتكاسات المتكررة، مهددا بدلك الوظيفة البصرية.

يوجه الفحص السريري التشخيص في الأشكال النمطية.لكن التأكيد الفيروسي في الأشكال الشاذة، يقوم أساسا على الكشف المباشر بتضخيم الجينات أو عزل الفيروس عن طريق زراعة الخلايا.

تستند الممارسات العلاجية على التحليل السيميائي الدقيق و لكن قبل كل شيء على فهم أفضل للآليات المسببة للأمراض المعنية من أجل تكيف أفضل لعلاج الحالات المعروضة. ويستند هذا أساسا على استخدام الأدوية المضادة للفيروسات التي تعمل على منع تكاثر الفيروس.

يتمثل السلاح الوقائي الرئيسي في الأدوية المضادة للفيروسات، للحد من تكرار الانتكاسات لدى المرضى الذين يعانون من الشكل المتكرر و / أو المتعرضين لتحفيز تنشيط فيروس الهربس البسيط.

ويمكن تحسين تطور المرض بمراعاة السلوكيات الوقائية ووضع استراتيجيات علاجية جديدة.

Bibliographie

[1] Renard G. Kératites virales. In : Renard G. La cornée. Première édition. Paris : Elsevier ; 2001 ; 157-167.

[2] Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. Surv Ophthalmol . 2012 ; 57 (5) : 448-462.

[3] Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V et al. . Infections cornéennes: diagnostic et traitement. Paris : Elsevier ; 2004.

[4] Frobert E, Burrel S, Ducastelle-Lepretre S, Billaud G, Ader F, Casalegno J-S, Nave V, Boutolleau D, Michallet M, Lina B, Morfin F. Resistance of herpes simplex viruses to acyclovir : An update from a ten year survey in France. Antiviral Research. 2014 ; 111 : 36-41.

[5] Sauter M. Gauger J, Brandt R. Oligonucleotides designed to inhibit TLR9 block Herpes simplex virus type 1 infection at multiple steps. Antiviral Research. 2014 ; 109 : 83–96.

[6] Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-200-D-20, 2014, 10p.

[7] Colin J. Les infections oculaires à Herpes simplex Virus : avant-propos . J Fr Ophtalmol. 2004; 27 (5): 523.

[8] Renard G. kératoconjonctivites à adénovirus. J Fr Ophtalmol. 2010; 33: 586-592.

[9] Bourcier T, Borderie V, Laroche L. Zona ophtalmique. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-470-D-15, 2004, 10p.

[10] Abitbol O, Hoang-Xuan T. Zona ophtalmique. In :Labetoulle M, editor. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions; 2009. 193-212.

[11] Thygeson P. Historical observations on herpetic keratitis. Surv Ophthalmol. 1976 ; 21 (2) : 82-90.

[12] Cohen A. Virology and diagnosis . Journal of the Royal Society of Medicine. 1979; 72: 129-134.

[13] Labetoulle M, Offret H, Colin J. Traitement des kératites herpétiques (formes métaherpétiques exclues). In: Labetoulle M. Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris: Med'Com Editions; 2009 : 105-124.

[14] Bettich Z. Les kératites amibiennes à acanthamoeba : diagnostic et traitement[Thèse] Médecine : Rabat ; 2013. 211p.

[15] Boutkhil L. Les ulcères de cornée (A propos de 153 cas)[Thèse] Médecine : Fès ; 2010. 294 p.

[16] Pouliquen Y. Anatomie et physiologie oculaire : précis d'ophtalmologie. Paris : Masson ; 1984.

[17] Saraux H, Lemasson C, Offret H, Renard G, Anatomie et histologie de l'oeil. 2ème édition. Paris : Masson. 1982 ; 20-127.

[18] Allouch-Nahmias C, Goldschmit P, Borderie V, Touzeau O, Gaujoux T, Laroche L, Goemaere I, Rault J. Anatomie de la cornée. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-003-A-10, 2011.

[19] Renard G, Dighiero P, Ellies P, Than trong T. La cornée. Encycl Med Chir. CD-ROM 2001.

[20] Kantelip B, Frouin E. Histologie et anatomie de la surface oculaire. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p.3-12.

[21] Dua HS, Faraj LA, Said DG, et al. Human corneal anatomy redefined : a novel pre‐Descemet's layer (Dua's layer). Ophthalmology. 2013 ; 120 : 1778‐1785.

[22] Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, et al. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre‐Descemet's layer (Dua's layer). Br J Ophthalmol. 2014 ; 98 : 691‐697.

[23] McKee HD, Irion LC, Carley FM, et al. Human corneal anatomy redefined: a novel pre‐Descemet layer (Dua's layer). Ophthalmology. 2013 ; 120: 1778‐1785.

[24] Jafarinasab MR, Rahmati‐Kamel M, Kanavi MR, Feizi S.Dissection plane in deep anterior lamellar keratoplasty using the big‐bubble technique. Cornea. 2010 ; 29 : 388‐391.

[25] Majo F, Hoang- Xuan T. Le limbe. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 28-36.

[26] Davanger M, Evensen A. Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium. Nature. 1971 ; 229 : 560‐561.

[27] Schermer A, Galvin S, Sun TT. Differentiation‐ related expression of a major 64K corneal keratin in vivo and in culture suggests limbal location of corneal epithelial stem cells. J Cell Biol. 1986; 103 : 49‐62.

[28] Cotsarelis G, Cheng SZ, Dong G, et al. Existence of slow‐cycling limbal epithelial basal cells that can be preferentially stimulated to proliferate : implications on epithelial stem cells. Cell. 1989 ; 57 : 201‐209.

[29] Al‐ Aqaba MA, Fares U, Suleman H, et al. Architecture and distribution of human corneal nerves. Br J Ophthalmol. 2010 ; 94 : 784‐789.

[30] Muller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function. Exp Eye Res. 2003 ; 76 : 521‐542.

[31] Borderie V, Touzeau O, Bourcier T, Laroche L. Physiologie de la cornée. Encycl Med Chir 2005 ; 21 : 246-343.

[32] Fischbarg J, Maurice D.M. An update on corneal hydration control. Exp Eye Res. 2004; 78: 537-41.

[33] Streilen JW. Ocular immune privilege and the Faustian dilemma. The proctor lecture Invest Ophthalmol. 1996 ; 37 : 1940-1950.

[34] 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.

[35] Benayoun Y, Rosenberg R, Casse G, Dallaudière B, Robert PY. Imagerie et quantification de la néovascularisation cornéenne. J Fr Ophtalmol. 2013 ; 36(8) : 693-703.

[36] Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. Science. 1995;270 :1189–1192.

[37] Stuart PM, Griffith TS, Usui N, Pepose J, Yu X, Ferguson TA. CD95 ligand (FasL)-induced apoptosis is necessary for cor-neal allograft survival. J Clin Invest. 1997;99 :396–402.

[38] Wilson SE, Li Q, Weng J, Barry-Lane PA, Jester J V, Liang Q, et al. The Fas-Fas ligand system and other modulators of apoptosis in the cornea. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1996; 37 :1582–1592.

[39] Nishida T, Krachmer JH. Cornea. Mosby. 1997.

[40] 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.

[41] Brignole- Baudouin F, Liang H, Trinh L, Warcoin E, Roubeix C, Pauly A, Baudouin C. Régulation immunologique de la surface oculaire. . In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 37-57.

[42] Mannis MJ, Smolin G. Natural defense mechanisms of the ocular surface. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR. Ocular infection Immunity. St Louis: Mosby ; 1996, p. 185‑90.

[43] Belmonte C, Acosta MC, Gallar J. Neural basis of sensation in intact and injured corneas. Exp Eye Res. 2004;78 :513–525.

[44] Niessen F. Embryofœtopathies virales. In : Offret H. Œil et virus Paris: Masson ; 2000. p. 189-204.

[45] Knickelbein J E, Hendricks R L, Charukamnoetkanok P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. Surv Ophtalmol. 2009 ; 54 (2) : 226-234.

[46] Crepin S, Labetoulle M. Alphaherpesvirinae(I): généralités sur les hepèsvirus et virus de l'herpès simplex. In: Labetoulle M. Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris: Med'Com Editions; 2009. p. 13-30.

[47] Burrel S, Boutolleau D. Virus herpes simplex. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses, 8-052-A-10, 2014, 16p.

[48] C. Deback, J.-M. Huraux. Herpès. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Maladies infectieuses, 8-052-A-10, 2007, 26p.

[49] Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. Prog Retin Eye Res. 2006 ; 25 : 355-380.

[50] Davison A J, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, et al. The order Herpesvirales. Arch Virol .2009 ; 154 : 171-177.

[51] Virus taxonomy : 2014 release.[Consulté le 17/01/2015] . Disponible à l'URL: http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp

[52] Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al. Human Herpes viruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis. Cambridge University Press ; 2007.

[53] Hill GM, Ku ES, Dwarakanathan S. Herpes simplex keratitis. Disease-a-Month. 2014 ; 60 : 239 –246.

[54] Bourcier T. Herpès cornéen. In: Bourcier T, Chaumeil C, Borderie V et al. . Infections cornéennes: diagnostic et traitement. Paris : Elsevier ; 2004, p. 105-120.

[55] Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. Scand J Infect Dis. 1990:19 –36.

[56] Pepose JS, Keadle TL, Morrison LA. Ocular herpes simplex: changing epidemiology, emerging disease patterns, and the potential of vaccine prevention and therapy. Am J Ophthalmol. 2006 : 547-557.

[57] Laurent R. Herpès. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-290-A-10, 2002, 12p.

[58] Laurent R. Herpès. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Traité de Médecine, 2-0697, 2005, 8p.

[59] Rozenberg F. Virus herpès simplex. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Biologie médicale, 90-55-0130, 2003,10p.

[60] OMS. Le virus de l'herpès. Aide-mémoire. 2015 N ; 400.[Consulté le 02/02/2015] . Disponible à l'URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/fr/

[61] Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. Cornea. 2001;20(1):1 –13.

[62] Christie SN, McCaughey C, McBride M. Herpes simplex type 1 and genital herpes in Northern Ireland. Int J STD AIDS. 1997; 8 : 68-70.

[63] Löwhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. Sex Transm Infect. 2000; 76 : 179-182.

[64] Labetoulle M, Colin J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. J Fr Ophtalmol. 2012; 35 : 292‑307.

[65] Chong EM, Wilhelmus KR, Matoba AY, Jones DB, Coats DK, Paysse EA. Herpes simplex virus keratitis in children. Am J Ophthalmol. 2004; 138: 474-475.

[66] Colin J, Le Grignou M, Le Grignou A, Renard G, Chastel C. L'herpès oculaire de l'enfant. Ophthalmologica. 1982; 184: 1-5.

[67] Beigi B, Algawi K, Foley-Nolan A, O'Keefe M. Herpes simplex keratitis in children. Br J Ophthalmol. 1994;78:458-460.

[68] Beneish RG, Williams FR, Polomeno RC, Flanders ME. Herpes simplex keratitis and amblyopia. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 1987;24:94-96.

[69] Poirier RH. Herpetic ocular infections of childhood. Arch Ophthalmol. 1980;98:704-706.

[70] Schwartz GS, Holland EJ. Oral acyclovir for the management of herpes simplex virus keratitis in children. Ophthalmology. 2000;107:278-282.

[71] Labetoulle M. Kératites herpétiques. Réflexions Ophtalmologiques. 2008 ; 13 (114) : 178-180

[72] Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Herpetic eye disease in diabetic patients. Ophthalmology. 2005; 112: 2184-2188.

[73] Shtein RM, Stahl RM, Saxe SJ, Mian SI. Herpes simplex keratitis after intravitreal triamcinolone acetonide. Cornea 2007;26:641-642.

[74] Gulkilik G, Demirci G, Ozdamar AM, Muftuoglu GI. A case of herpetic keratitis after intravitreal triamcinolone injection. Cornea 2007;26:1000—1.

[75] Hashizume K, Nabeshima T, Fujiwara T, Machida S, Kurosaka D. A case of herpetic epithelial keratitis after triamcinolone acetonide subtenon injection. Cornea. 2009;28:463-464.

[76] Prabriputaloong T, Margolis TP, Lietman TM, Wong IG, Mather R, Gritz DC. Atopic disease and herpes simplex eye disease: a population-based case-control study. Am J Ophthalmol. 2006 ; 142 : 745-749.

[77] Rezende RA, Hammersmith K, Bisol T, Lima AL, Webster GF, Freitas JF, et al. Comparative study of ocular herpes simplex virus in patients with and without selfreported atopy. Am J Ophthalmol. 2006; 141 : 1120-1125.

[78] Rezende RA, Bisol T, Hammersmith K, Hofling-Lima AL, Webster GF, Freitas JF, et al. Epithelial herpetic simplex keratitis recurrence and graft survival after corneal transplantation in patients with and without atopy. Am J Ophthalmol. 2007 ; 143 : 623-628 .

[79] The Herpetic Eye Disease Study Group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. Arch Ophthalmol. 2000;118:1617-1625.

[80] Bodaghi B, Mougin C, Michelson S, Agut H, Dighiero P, Offret H, et al. Acyclovir-resistant bilateral keratitis associated with mutations in the HSV-1 thymidine kinase gene. Exp Eye Res. 2000;71:353-359.

[81] Hodge WG, Margolis TP. Herpes simplex virus keratitis among patients who are positive or negative for human immunodeficiency virus: an epidemiologic study. Ophthalmology. 1997;104:120-124.

[82] Labetoulle M, de Monchy I, Offret H. Épidémiologie de la maladie herpétique oculaire. In: Labetoulle M, editor. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions; 2009. p.51—66.

[83] Labetoulle M, Maillet S. Modèles animaux d'infection à HSV1 : des outils pour mieux comprendre le neurotropisme et la latence herpétique. Virologie . 2004;7:425-432.

[84] Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, Fieschi C, Al-Mohsen IZ, Al-Jumaah S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. Nat Genet. 2003 ; 33 : 388-391.

[85] Itzhaki R, Wozniak M. Susceptibility to herpes simplex labialis conferred by the gene encoding apolipoprotein. E J Infect Di.s 2008 ; 198 : 624-625.

[86] Umene K, Inoue T, Inoue Y, Shimomura Y. Genotyping of herpes simplex virus type 1 strains isolated from ocular materials of patients with herpetic keratitis. J Med Virol. 2003 ; 71 : 75-81.

[87] Ukety TO, Maertens K. Ocular ulcerative herpes following measles in Kinshasa, Zaire. Curr Eye Res. 1991 ; 10.

[88] Foster A, Johnson G. Measles, corneal ulceration and childhood blindness : prevention ans treatment. Trop Doct. 1988 ; 18 : 74.

[89] Whittle H, Smith J, Kogbe O, et al. Severe ulcerative herpes of mouth and eye following measles. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1979 ; 73 : 66.

[90] White ML, Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis : a treatment guideline

[Thèse] . Médecine : Boston, 2014. 64p.

[91] Fugier-Vivier, Servet-Delprat C, Rivailler P, et al. Measles virus supresses cell-mediated immunity by interferring with the survival and functions of dendritic and Tcells. J Exp Med. 1997 ; 186 : 813-823.

[92] Labetoulle M. Modèles animaux des maladies virales ophtalmologiques (in vivo). Maladies à HSV et VZV. In : Offret H. Œil et virus Paris: Masson ; 2000. p. 35-45.

[93] Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. Surv Ophthalmol. 2008 ; 53 (suppl1) : 93-105.

[94] Stoesser F, Colin J. Atteinte herpétique du segment antérieur. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-200-D-20, 2005, 10p.

[95] Camras CB. CME and anterior uveitis with latanoprost use. Ophtalmology. 1998 ; 105 : 1978-1981.

[96] Chang JH, McCluskey P, Missotten T, Ferrante P, Jalaludin B, Lightman S. Use of ocular hypotensive prostaglandin analogues in patients with uveitis: does their use increase anterior uveitis and cystoid macular oedema? Br J Ophthalmol. 2008;92:916-921.

[97] Sallam A, Sheth HG, Habot-Wilner Z, Lightman S. Outcome of raised intraocular pressure in uveitic eyes with and without a corticosteroid-induced hypertensive response. Am J Ophthalmol. 2009;148:207-213.

[98] Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, Chalkidou S, Papakonstantinou D, Georgopoulos G. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247:775-780.

[99] Du T, Zhou G, Roizman B. Induction of apoptosis accelerates reactivation of latent HSV-1 in ganglionic organ cultures and replication in cell cultures. Proc Natl Acad Sci USA. 2012 ; 109 : 14616-14621.

[100] Sundmacher R. Trifluorothymidinprophylaxe bei der steroidtherapie. Klin Monbl Augenheilkd. 1978 ; 173 : 516-519.

[101] El-Antably, Atia H. Ocular complications of corticosteroids. Bull Ophtalmol Soc Egypt. 1976 ; 69 : 635-641.

[102] Gulkilik G, Demirci G, Ozdamar AM, et al. A case of herpetic keratitis after intravitreal triamcinilone injection. Cornea. 2007 ; 26 : 1000-1001.

[103] Kim S, Ha B, Kim E, et al. The effect of topical bevacizumab on corneal neovascularization. Ophtalmology. 2008 ; 115 :33-38.

[104] Destafeno J, Kim T. Topical bevacizumab therapy for corneal neovascularization. Arch Ophtalmol. 2007 ; 125 : 834-836.

[105] Dastjedi MH, Al-Arfaj K, Nallasamy N, et al. Topical bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. Arch Ophtalmol. 2009 ; 127 : 381-389.

[106] Benayoun Y, Adenis J, Casse G, et al. Effects of subconjunctival bevacizumab on corneal neovascularization : results of a prospective study. Cornea. 2012 ; 31 : 937-943.

[107] Bahr I, Kaiserman I, McAllum P, et al. Subconjunctival bevacizumab injection for corneal neovascularization. Cormea. 2008 ; 27 : 142-147.

[108] Dursun A, Arici MK, Dursun F, et al. Comparaison of the effects of bevacizumab and ranibizumab injection on corneal angiogenesis in an alkali burn induced model. Int J Ophtalmol. 2012 ; 5 : 448-451.

[109] Ferrari G, Dastjerdi MH, Okanobo A, et al. Topical ranibizumab as a treatment of corneal neovascularization. Cornea. 2013 ; 32 :992-997.

[110] Jain V, Pineda R. Reactivated herpetic keratitis following laser in situ keratomileusis. J Ctaract Refract Surg. 2009 ; 35 : 946-948.

[111] Davidorf JM. Herpes simplex keratitis after LASIK. J Refract Surg 1998 ; 14 : 667.

[112] Kamburoglu G, Ertan A. Peripheral herpes simplex keratitis following LASIK. J Refract Surg. 2007 ; 742-743.

[113] Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, et al. Herpes simplex reactivation following laser in situ keratomileusis and subsequent corneal perforation. CLAO J. 2002 ; 28 :69-71.

[114] Levy J, Lapid-Gortzak R, Klemperer I, et al. Herpes simplex virus keratitis after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg . 2005 ; 21 : 400-402.

[115] Roja Silva MV, Diez-Feijoo E, Javaloy J, et al. Prophylactic perioperative antiviral therapy for LASIK in patients with inactive herpetic keratitis. J Refract Surg. 2006 ; 22 : 404-406.

[116] Rojas Silva V, Rodriguez-Conde R, Cobo-Soriano R, et al. Laser in situ keratomileusis in patients with a history of ocular herpes. J Cataract Refract Surg. 2007 ; 33 : 1855-1859.

[117] Jarade EF, Tabbara KF. Laser in situ keratomileusis in eyes with inactive herpetic keratitis. Am J Ophtalmol. 2001 ; 132 : 779-780.

[118] Hou YC, Chen CC, Wang IJ, et al. Recurrent herpetic keratouveitis following YAG laser peripheral iridotomy. Cormea. 2004 ; 23 : 641-642.

[119] Huang SC, Wu WC, Tsai RJ. Recurrent herpetic keratitis induced by laser iridectomy : case report. Changgeng Yi Xue Za Zhi. 1999 ; 22 : 515-519.

[120] Reed SY, Shin DH, Birt CM, et al. Herpes simplex keratitis following argon laser trabeculoplasty. Ophtalmic Surg. 1994 ; 25 :640.

[121] Fagerholm P, Ohman L, Orndahl M. Phototherapeutic laser keratectomy in herpes simplex keratitis. Clinical results in 20 patients. Acta Ophtalmol (Copenh). 1994 ; 72 :457-460.

[122] Starr MB. Recurrent subepithelial corneal opacities after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Cornea. 1999 ; 18 : 117-120.

[123] Vrabec F, Anderson JA, Rock ME, et al. Electron microscopic findings in a cornea with recurrence of herpes simplex keratitis after excimer laser phototherapeutic keratectomy. Clao J. 1994 : 41-44.

[124] Vrabec F, Durrie D, Chase D. Recurrence of herpes simplex after excimer laser keratectomy. Am J Ophtalmol. 1992 ; 114 : 96-97.

[125] Deai T, Fukuda M, Tomoda Y, et al. Excimer laser photokeratectomy reactivates latent herpes simplex virus. Jpn J Ophtalmol. 2004 ; 48 : 570-572.

[126] Starr MB, Donnenfeld E, Newton M, et al. Excimer laser phototherapeutic keratectomy. Cornea. 1996 ; 15 : 557-565.

[127] Pepose JS, Laycock KA, Miller JK, et al. Reactivation of latent herpes simplex virus by excimer laser photokeratectomy. Am J Ophtalmol. 1992 ; 114 : 45-50.

[128] Nagy ZZ, Keleman E, Kovacs A. Herpes simplex keratitis after photorefractive keratectomy. J Cataract Refract Surg. 2003 ; 29 ; 222-223.

[129] Levy J, Lapid-Gortzak R, Klemperer I, Lifshitz T. Herpes simplex virus keratitis after laser in situ keratomileusis. J Refract Surg. 2005;21:400-402.

[130] Gomez GS, Pinero Bustamante AM, Gutierrez SE, Pinero BA. Herpes simplex keratitis following laser in situ keratomileusis. Arch Soc Esp Oftalmol 2004;79:139-141.

[131] Perry HD, Doshi SJ, Donnenfeld ED, Levinson DH, Cameron CD. Herpes simplex reactivation following laser in situ keratomileusis and subsequent corneal perforation. CLAO J. 2002;28:69—71.

[132] Davidorf JM. Herpes simplex keratitis after LASIK. J Refract Surg. 1998;14:667.

[133] Moshirfar M, Welling JD, Feiz V, Holz H, Clinch TE. Infectious and noninfectious keratitis after laser in situ keratomileusis. Occurrence, management, and visual outcomes. J Cataract Refract Surg. 2007;33:474-483.

[134] Legeais JM, Labetoulle M, Renard G, Gaillot D, Pouliquen Y. Indications des kératoplasties transfixiantes. Étude rétrospective de 2962 cas sur 11 ans. J Fr Ophtalmol. 1993;16:516-522.

[135] Leger F, Vital C, Negrier ML, Bloch B. Histologic findings in a series of 1,540 corneal allografts. Ann Pathol. 2001;21:6-14.

[136] Sharif KW, Casey TA . Changing indications for penetrating keratoplasty. Eye. 1993;7:485-488.

[137] Rezende RA, Uchoa UB, Raber IM, Rapuano CJ, Laibson PR, Cohen EJ. New onset of herpes simplex virus epithelial keratitis after penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2004;137:415-419.

[138] De Kesel RJ, Koppen C, Ieven M, Zeyen T. Primary graft failure caused by herpes simplex virus type 1. Cornea. 2001;20:187-190.

[139] Lomholt JA, Baggesen K, Ehlers N. Recurrence and rejection rates following corneal transplantation for herpes simplex keratitis. Acta Ophthalmol Scand . 1995;73:29-32.

[140] Remeijer L, Doornenbal P, Geerards AJ, Rijneveld WA , Beekhuis WH. Newly acquired herpes simplex virus keratitis after penetrating keratoplasty. Ophthalmology. 1997;104: 648-652.

[141] Cockerham GC, Krafft AE, McLean IW. Herpes simplex virus in primary graft failure. Arch Ophthalmol. 1997;115: 586—9.

[142] Biswas S, Suresh P, Bonshek RE, Corbitt G, Tullo AB, Ridgway AE. Graft failure in human donor corneas due to transmission of herpes simplex virus. Br J Ophthalmol. 2000;84:701-705.

[143] Thuret G, Acquart S, Gain P, Thuret G, Dumollard JM, Manissolle C, et al. Ultrastructural demonstration of replicative herpes simplex virus type 1 transmission through corneal graft. Transplantation. 2004;77:325-326.

[144] Robert PY, Adenis JP, Pleyer U. How ‘‘safe’’ is corneal transplantation? A contribution on the risk of HSV-transmission due to corneal transplantation. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2005;222:870-873.

[145] Robert PY, Adenis JP, Denis F, Drouet M, Ranger-Rogez S. Surveillance sérologique pour les Herpesvirus chez les receveurs de greffe de cornée. J Fr Ophtalmol. 2006;29: 259-263.

[146] Morris DJ, Cleator GM, Klapper PE, Cooper RJ, Biney EO, Den-nett C, et al. Detection of herpes simplex virus DNA in donor cornea culture medium by polymerase chain reaction. Br J Ophthalmol. 1996;80:654-657.

[147] Foster CS, Barney NP : systémic acyclovir and penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Doc Ophtalmol. 1992 ; 80 :363-369.

[148] Barney NP, Foster CS : A prospective randomized trial of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Cornea. 1994 ; 13 :232-236.

[149] Moyes AL, Sugar A, Musch DC, Barnes RD : Antiviral therapy after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Arch ophtalmol. 1994 ; 112 :601-607.

[150] Simon AL, Pavan-Langston D : Long-term oral acyclovir therapy. Effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. Ophtalmology. 1996 ; 103 :1399-1404.

[151] Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH, Rapuano CJ, Laibson PR : Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Arch Ophtalmol. 1999 ; 117 :445-449.

[152] Van Rooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, Volker-Dieben HJ, Eggink CA, Geerards AJ, Mulder PG, Doornenbal P, Beekhuis WH : Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis : A placebo-controlled multicenter trial. Ophtalmology. 2003; 110 :1916-1919.

[153] GarciaDD, Farjo Q, Musch DC, Sugar A : Effect of prophylactic oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. Cornea. 2007 ; 26 :930-936.

[154] Muraine M. Réhabilitation visuelle chirurgicale après kératite herpétique. In: Labetoulle M, editor. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions; 2009. p.145—158.

[155] Barequet IS, Wasserzug Y. Herpes simplex keratitis after cataract surgery. Cornea. 2007;26:615-617.

[156] Miyajima S, Sano Y, Sotozono C, Yokoi N, Ishino Y, Kinoshita S. Herpes simplex keratitis after ophthalmic surgery. Nippon Ganka Gakkai Zasshi. 2003;107:538-542.

[157] The Herpetic Eye Disease Study Group. Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. Arch Ophtalmol. 2000 ; 118 : 1617-1625.

[158] Brandt MB, Mandleblatt J, Asbell PA. Risk factors for herpes simplex-induced keratitis : a case-control study. Ann Ophtalmol. 1994 ; 26 :12-16.

[159] Aymard M. Epidémiologie actuelle de l'herpès. Pathologie biologie. 2002 ; 50(7) : 425-535.

[160] Rowe A M, Leger A J, Jeon S, Dhaliwal D K, Knickelbein J E, Hendricks R L. Herpes keratitis. Progress in Retinal and Eye Research. 2013 ; 32: 88-101.

[161] Liesegang TJ, Melton LJ, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex: incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. Arch Ophthalmol. 1989;107:1155-1159.

[162] Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. Ophthalmology. 2005;112:888-895.

[163] Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. Arch Ophthalmol. 2010;128:1178-1183.

[164] Liesegang T.J. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982Arch Ophthalmol. 1989 ; 107 : 1160-1165 .

[165] Wilhelmus KR, Coster DJ, Donovan HC, Falcon MG, Jones BR. Prognosis indicators of herpetic keratitis. Analysis of a five-year observation period after corneal ulceration Arch Ophthalmol. 1981 ; 99 : 1578-1582.

[166] Norn M.S. Dendritic (herpetic) keratitis. I. Incidence-seasonal variations-recurrence rate-visual impairment-therapy Acta Ophthalmol. 1970 ; 48 : 91-107.

[167] Ribaric V. The incidence of herpetic keratitis among population. Ophthalmologica. 1976 ; 173 : 19-22.

[168] Shuster J.J., Kaufman H.E., Nesburn A.B. Statistical analysis of the rate of recurrence of herpesvirus ocular epithelial disease Am J Ophthalmol. 1981 ; 91 : 328-331.

[169] The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease.N Engl J Med. 1998;339:300-6.

[170] Souza PM, Holland J, Huang AJ- Bilateral herpetic keratoconjoctivitis. Ophtalmology, 2003 ; 110 :493-496.

[171] Uchio E, Hatano H, Mitsui K, et al. A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. Jpn J Ophthalmol. 1994;38:196-201.

[172] Kabra A, Lalitha P, Mahadevan K, et al. Herpes simplex keratitis and visual impairment: a case series. Indian J Ophthalmol. 2006;54:23-27.

[173] Baldwin HC, Marshall J. Growth factors in corneal wound healing following refractive surgery: a review Acta Ophthalmol Scand. 2002 ; 80 : 238-47.

[174] Krachmer J.H., Mannis M.J., Holland E.J. Cornea , Mosby-Year Book 1997.

[175] Wilson SE, Mohan RR, Hong JW, Lee JS, Choi R, Mohan RR. The wound healing response after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. Arch Ophthalmol. 2001 ; 119 : 889-896.

[176] Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M, Kaswin G, Bonin L, Barreau E, T. Bourcier T; Atteintes virales de la surface oculaire : herpes simplex virus et virus varicelle–zona. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 291-304.

[177] Umene K, Sakaoka H. Evolution of herpes simplex virus type 1 under herpesviral evolutionary processes. Arch Virol. 1999 ; 144 : 637-656.

[178] Colin J. Pathologies de la cornée et de la conjonctive : Atteintes herpétiques. In : Offret H. Œil et virus Paris: Masson ; 2000. p.219-243.

[79] Labetoulle M. Modèles animaux des maladies virales ophtalmologiques (in vivo). Maladies à HSV et VZV. In : Offret H. Œil et virus Paris: Masson ; 2000. p. 35-45.

[179] Hoang- Xuan T. Immunopathologie de l'infection oculaire. Le virus Herpes Simplex. In : Faure JP, Bloch- Michel E, Lehoang P, Vadot E. Immunopathologie de l'œil. Paris: Masson ; 1988.

[180] Richter ER, Dias JK, Gilbert JE, Atherton SS. Distribution of herpes simplex virus type 1 and varicella zoster virus in ganglia of the human head and neck. J Infect Dis. 2009 ; 200 : 1901-1906.

[181] Wang K, Lau TY, Morales M, Mont EK, Straus SE. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal Ganglia at the single-cell level. J Virol. 2005; 79: 14079-14087.

[182] Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW, Lignitz E. Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella- zoster virus genome in human nervous tissue. J Neurol Sci. 1993 ; 116 : 6-11.

[183] Sawtell NM. The probabillity of in vivo reactivation of herpes simplex virus type 1 increases with the number of latently infected neurons in the ganglia. J Virol. 1998 ; 72 : 6888-6892.

[184] Eisenberg RJ, Atanasiu D, Cairns TM, Gallagher JR, Krummenacher C, Cohen GH. Herpes virus fusion and entry: a story with many characters. Viruses. 2012 ; 4 : 800-832 .

[185] Kumar M, Hill J, Clement C, et al. A double- blind placebo-controlled study to evaluate valacyclovir alone and with aspirin for asymptomatic HSV- 1 DNA shedding in human tears and saliva. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 ; 50 : 5601-5608.

[186] Darougar S, Wishart MS, Viswalingam ND. Epidemiological and clinical features of primary herpes simplex virus ocular infection. Br J Ophthalmol. 1985 ; 69 : 2-6.

[187] Colin J, Labetoulle M. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites: formes cliniques. In: Labetoulle M. Ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions ; 2009. P. 79-96.

[188] Dawson CR, Togni B. Herpes simplex eye infections : clinical manifestations, pathogenesis and management. Surv Ophthalmol 1976 ; 21 : 121-35.

[189] Bhat PV, Jakobiec FA, Kurbanyan K, et al. Chronic herpes simplex scleritis : characterization of 9 cases of an underrecognized clinical entity. Am J Ophthalmol. 2009 ; 148 : 779-789.

[190] Gonzalez-Gonzalez LA, Molina-Prat N, Doctor P, et al. Clinical features and presentation of infectious scleritis from herpes viruses : a report of 35 cases. Ophthalmology. 2012 ; 119 : 1460-1464.

[191] Gislaine Ducos de Lahitte, Braham Bodaghi / Rétinites herpétiques à HSV et VZV nécrosantes et non nécrosantes ; In: Labetoulle M, editor. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions; 2009. p.173-192.

[192] Robert PY. Actualités cliniques et diagnostiques de l'herpès cornéen. J Fr. Ophtalmol. 2004; 27 (5), 524-527.

[193] Colin J. Pathologies de la cornée et de la conjonctive. In : Offret H. Œil et virus Paris: Masson ; 2000. p.219-271.

[194] Von Gunten S - L'hypoesthésie dans l'infection herpétique ; pathogénie et évolution. In : Safran AB, Landis T, Dayer P, Les dimensions de la douleur en ophtalmologie. Paris : Masson ; 1998. 57-64.

[195] Pierre-Yves Robert. Diagnostic biologique des infections oculaires à virus herpès simplex. In: Labetoulle M. Ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com Editions ; 2009. p. 67-78.

[196] F. Brignole-Baudouin, C. Baudouin. Apport de la technique des empreintes conjonctivales à l'étude de la surface oculaire. Rapport sfo 2015

[197] Robert, PY, et al. Multiplex detection of herpesviruses in tear fluid using the « stair primers » PCR method : prospective study of 93 patients. J Med Virol. 2002 ; 66(4) :506-511.

[198] Fukuda M, et al., Qantitative analysis of herpes simplex virus genome in tears from patients with herpetic keratitis. Cornea ; 2003. 22(7Suppl) : 55-60.

[199] Turched BM, Huang YT. Evaluation of ELVIS HSV ID/Typing System for detection and typing of herpes simplex virus from clinical specimens. J Clin Virol. 1999 ; 12(1) : 65-69.

[200] Crist, G.A., et al., Evaluation of the ELVIS plate method for the detection and typing of herpes simplex virus in clinical specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 ; 49(3) : 173-177.

[201] Kowalski, R.P., et al., ELVIS : a new 24-hour culture test for detecting herpes simplex virus from ocular samples. Arch Ophtalmol. 2002 ; 120(7) : 960-962.

[202] LaRocco, M.T., Evaluation of an enzyme-liked viral iducible system for the rapid detection of Herpes simplex virus. Eur J Clin Microbiol Inf Dis. 2000 ; 19(3) : 233-235.

[203] Yamato S et al. Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. Br J Ophtalmol. 1996 ; 80(5) : 465-468.

[204] Offret H, Bloch-Michel E. Uveites. In : Offret H. Œil et virus. Paris : Masson ; 2000. p. 271-306.

[205] Cantin E.M. et al. Detection of herpes simplex virus DNA sequences in corneal transplant recipients by polymerase chain reaction assays. Curr Eye Res. 1991 ; 10(Suppl) : 15-21.

[206] Kaye S.B. et al. Human herpesviruses in the cornea. Br J Ophtalmol. 2000 ; 84 (6) : 563-571.

[207] Van der Lelij, A.. and A. Rothova. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis : a safe procedure ? Br J Ophtalmol. 1997 ; 81(11) : 976-979.

[208] Perng G.C. et al. Similarities in regulation of the HSV-1 LAT promoter in corneal and neuronal cells. Invest Ophtalmol Vis Sci. 1994 ; 35(7) : 2981-2989.

[209] Offret H, Bloch-Michel E. Uveites : laboratoire dans les uvéites virales. In : Offret H. Œil et virus. Paris : Masson ; 2000. p. 288-295.

[210] Dussaix E, et al. New approaches to the detection of locally produced antiviral antibodies in the aqueous of patients with endogenous uveitis. Ophtalmologica. 1987 ; 194(2-3) : 145-149.

[211] Liekfeld, A, et al. Kammerwasseranalyse in keratoplastikpatient mit keratitiden. Erste Resultate. Ophtalmologe. 2001 ; 98(5) : 456-459.

[212] Rong B.L. et al . Detection of herpes simplex virus thymidine kinase and latency-associated transcript gene sequences in human herpetic corneas by polymerase chain reaction amplification. Ivest Ophtalmol Vis Sci. 1991 ; 32(6) : 1808-1815.

[213] De Groot-Minjnes J.D. et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. Am J Ophtalmol. 2006 ; 141(2) : 313-318.

[214] Wiedbrauk DL, Werner JC, Drevon AM. Inhibition of PCR by aqueous and vitreous fluids. J Clin Microbiol. 1995 ; 33(10) : 2643-2646.

[215] Chichili GR et al. Multiplex polymerase chain reaction for the detection of herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus in ocular specimens. Curr Eye Res. 2003 ; 27(2) : 85-90.

[216] Zhang Y et al. Multiplex polymerase chain reaction for detection of herpes simplex virus type 1, type 2, cytomegalovirus, and varicella-zoster virus in ocular infections. Jpn J Ophtalmol. 2003 ; 47(3) :260-264.

[217] Colimon R, et al. New types of primers (stair primers) for PCR amplification of the variable V3 region of the human immudeficiency virus. J Virol Methods. 1996. ; 58(1-2) : 7-19.

[218] Remeijer L et al. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. Lancet. 2001 ; 357(9254) : 442.

[219] Thuret G et al. Ultrastructural demonstration of replicative herpes simplex virus type 1 transmission through corneal graft. Transplantation. 2004 ; 77(2) : 233-5.

[220] Maertzdorf J et al. Amplification of reiterated sequences of herpes simplex virus type 1 (HSV-1) genome to discriminate between clinical HSV-1 isolates. J Clin Microbiol. 1999 ; 37 : 3518.

[221] Van Dungern E. Die Antikörper : Resultate früherer Forschungen und neue Versuche. 1902, Jena : Fischer.

[222] Goldman H, Witmer R. Antibodies in the aqueous humor. Ophthalmologica. 1954 ; 127 : 323-330.

[223] Baron A, Desmond G. L'examen sérologique de l'humeur aqueuse au cours des uvéites. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1959 ; 59 : 793-796.

[224] Felgenhauer K. Differenciation of the humoral immune response in inflammatory diseases of the central nervous system. J Neurol. 1982 ; 228 : 223-247.

[225] Hartmann C, Felgenhauer K, Hansen C, Filtration und lokale synthese von proteinen im kammerwasser und liquor cerebrospinalis. Fortsch Ophtalmol. 1983 ; 80 : 103-107.

[226] Dussaix E, Cerqueti PM, Pontet F. New approaches to the detection of locally produced antiviral antibodies in the aqueous of patients with endogeneous uveitis. Ophtalmologica. 1987 ; 194 : 145-149.

[227] Kiljistra A, Onkosuwito J, Wienesenvan Doom M. Serological and PCR analysis of ocular fluids is an impotant tool in the diagnostic workup of a uveitis patient presenting as a giagnostic dilemma. Ophtalmic res. 1997 ; 30 : 98.

[228] Robert, PY, et al. Specific antibody production in herpes keratitis : intraocular inflammation and corneal neovascularisation as predicting factors. Graefes Arch Clin Exp Ophtalmol. 2006 ; 244(2) : 210-215.

[229] Van der Lelij A, Rothova A. Diagnostic anterior chamber paracentesis in uveitis : a safe procedure ? Br J Ophtalmol. 1997 ; 81(11) : 976-979.

[230] Robert PY et al. Antiviral therapy adjustment in corneal recipients using antibody testing in the aqueous humor. J Fr Ophtalmol. 2003 ; 26(4) : 350-354.

[231] De Boer JH et al. Detection of intraocular antibody production to herpesviiruses in acute retinal necrosis syndrome. Am J Ophtalmol. 1994 ; 117(2) : 201-10.

[232] Labbé A, Gabison E, Dupas B, Labetoulle M, Baudouin C. Nouvelles techniques d'imagerie du segment antérieur et infections à HSV. In : Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com Editions ; 2009. p. 97-104.

[233] Rosenberg ME, Tervo TMT, Müller LJ, Moilanen JAO, Vesaluoma MH. In vivo confocal microscopy after herpes keratitis. Cornea. 2002 ; 21 : 265-269.

[234] Gabison EE, Alfonsi N, Doan S, Racine L, Sultan G Baudouin C, Hoang-Xuan T. Archipelago keratitis : a clinical variant of recurrent herpetic keratitis . Ophtalmology. 2007 ; 114 : 2000-2005.

[235] Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. Cornea. 1999; 18 : 127-143.

[236] Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. Cornea. 1999 ; 18 : 144-154.

[237] Khodadoust AA, Attarzadeh A. Presumed autoimmune corneal endotheliopathy. Am J Ophthalmol. 1982 ; 93 : 718-722.

[238] Tabery HM. Early epithelial changes in recurrent herpes simplex virus keratitis: a non- contact photomicrographic study in vivo in the human cornea. Acta Ophthalmol Scand. 1998 ; 76 : 349-352.

[239] Pavan- Langston D. Diagnosis and management of herpes simplex ocular infection. Int Ophthalmol Clin. 1975 ; 15 : 19-35.

[240] McGill J, Williams H, Mckinnon J, et al. Reassessment of idoxuridine therapy of herpetic keratitis. Trans Ophthalmol Soc UK. 1974 ; 94 : 542-552.

[241] Whitcher JP, Dawson CR, Hoshiwara I, et al. Herpes simplex keratitis in a developing country. Natural history and treatment of epithelial ulcers in Tunisia. Arch Ophthalmol. 1976 ; 94 : 587-592.

[242] Amano S, Oshika T, Kaji Y, et al. Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 1999 ; 127 : 721-722.

[243] Robin JB, Steigner JB, Kaufman HE. Progressive herpetic corneal endotheliitis. Am J Ophthalmol. 1985 ; 100 : 336-337.

[244] Dayan M, McGhee C, Anastas C. Idiopathic sectoral corneal endotheliitis. Aust N Z J Ophthalmol. 1996 ; 24 : 357-359.

[245] Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. 2ème édition. Elsevier Mosby ; 2005. p. 103-1074 and p. 1189-1196.

[246] Mackie IA. Neuroparalytic (neurotrophic) keratitis. Symposium on contact lenses : transactions of the New Orleans Academy of Ophtalmology. St Louis : Mosby ; 1973.

[247] Miller NR. Walsh and Hoyt's clinical neuro-ophtalmology. Baltimore : Williams and Wilkins ; 1985.

[248] Mackie IA. Role of the corneal nerves in destructive disease of the cornea . Trans Ophtalmol Soc UK. 1978 ; 93 : 373.

[249] Cavanagh HD et al. The pathogenesis and treatment of persistant epithelial defects. Traps Am Acad Ophtalmol Otol. 1976 ; 81 : 754.

[250] Cavanagh HD, Colley AM, Pihlaja DJ. Persistent corneal epithelial defects. Int Ophtamol Clin. 1979 ; 19 :197.

[251] Cobo ML. Corneal complications of herpes zoster ophtalmicus : prevention and treatment. Cornea. 1988 ; 7 : 50.

[252] Cavanagh HD, Colley AM,. The molecular basis of neurotrophic keratitis. Acta Ophtalmol Suppl. 1989 ; 192 : 115.

[253] Bourcier T, Semoun O. Kératites métaherpétiques. In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions; 2009. p. 125-134.

[254] Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD002898.

[255] Goldschmidt P, Rostane H, Saint-Jean C, Batellier L, Alouch C, Zito E, et al. Effects of topical anaesthetics and fluorescein on the real-time PCR used for the diagnosis of Herpesvi-ruses and Acanthamoeba keratitis. Br J Ophthalmol. 2006; 90: 1354-1356.

[256] Seitzman GD, Cevallos V, Margolis TP. Rose bengal and lissa-mine green inhibit detection of herpes simplex virus by PCR. Am J Ophthalmol. 2006;141:756-758.

[257] Keijser S, van Best JA, Va n der LA, Jager MJ. Reflex and steady state tears in patients with latent stromal herpetic keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002;43:87-91.

[258] Sheppard JD, Wertheimer ML, Scoper SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. Arch Ophthalmol. 2009;127:852-856.

[259] Simard-Lebrun A, Boisjoly H, Al-Saadi A, Choremis J, Mabon M, Chagnon M. Association between unilateral quiescent stromal herpetic keratitis and bilateral dry eyes. Cornea. 2010;29:1291-1295.

[260] Gallar J, Tervo TM, Neira W, Holopainen JM, Lamberg ME, Minana F, et al. Selective changes in human corneal sensation associated with herpes simplex virus keratitis. Invest Ophthal-mol Vi s Sci. 2010;51:4516-4522.

[261Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M, Bonin L, Barreau E, Bourcier T. Antiviraux et traitements associés. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 556-560.

[262] Afssaps. Collyres at autres antibiotiques dans les infections oculaires superficielles. Paris : Afssaps ; 2004.

[263] Agut H, Bodaghi B, Calvi P, Goldschmidt P, Huraux JM, Labetoulle M, et al. Traitement des infections virales. In: Offret H. Oeil et virus. Paris: Masson; 2000. p. 85-134.

[264] Wilhelmus KR. Therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. Cochrane Database Syst Rev 2007:CD002898.

[265] Coster DJ, Jones BR, McGill JI. Treatement of amoeboid herpetic ulcers with adenine arabinoside or trifluorothymidine. Br J Ophthalmol. 1979;63:418.

[266] Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects thérapeutiques. Enclyc Med Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-200-D-21, 2014, 9p.

[267] Poirier RH, Kingham JD, deMiranda P, Annel M. Intraocular antiviral penetration. Arch Ophthalmol. 1982;100:1964-1967.

[268] GordonY. The evolution of antiviral therapy for external ocular viral infections over twenty-five years. Cornea. 2000;19:673-680.

[269] Wilhelmus KR. The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:505-532.

[270] Colin J, Tournoux A, Chastel C, Renard G. Kératite herpé-tique superficielle. Traitement comparatif en double insu par aciclovir et idoxuridine. Nouv Presse Med. 1981;10:2969-70, 2975.

[271] Collum LM, Benedict-Smith A, Hillary IB. Randomised double-blind trial of acyclovir and idoxuridine in dendritic corneal ulceration. Br J Ophthalmol. 1980;64:766-769.

[272] Denis J, Thenault-Giono S, Ray-Cohen ML, Tournoux A, Pou-liquen Y. Double-blind treatment of ocular herpes simplex: Vira-A and acyclovir. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1983;83:25-29.

[273] Colin J, Hoh HB, Easty DL, Herbort CP, Resnikoff S, Rigal D, et al. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan ; 0.15 %) in the treat-ment of herpes simplex keratitis. Cornea. 1997;16:393-399.

[274] Hoh HB, Hurley C, Claoue C, Viswalingham M, Easty DL, Gold-schmidt P, et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. Br J Ophthalmol. 1996;80:140-143.

[275] Tabbara KF, Al BN. Topical ganciclovir in the treatment of acute herpetic keratitis. Clin Ophthalmol. 2010;4:905-912.

[276] Croxtall JD. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15 %: in acute herpetic keratitis (dendritic ulcers). Drugs. 2011;71:603-610.

[277] Castela N, Vermerie N, Chast F, Sauvageon-Martre H, Denis J, Godard V, et al. Ganciclovir ophthalmic gel in herpes simplex virus rabbit keratitis: intraocular penetration and efficacy. J Ocul Pharmacol. 1994;10:439-451.

[278] Kaufman HE, Varnell ED, Thompson HW. Trifluridine, cidofovir, and penciclovir in the treatment of experimental herpetic keratitis. Arch Ophthalmol. 1998;116:777-780.

[279] Panda A, Das GK, Khokhar S, Rao V. Efficacy of four antiviral agents in the treatment of uncomplicated herpetic keratitis. Can J Ophthalmol. 1995;30:256-258.

[280] Maudgal PC, De Clercq E. Bromovinyldeoxyuridine treatment of herpetic keratitis clinically resistant to other antiviral agents. Curr Eye Res. 1991;10:193-199.

[281] Romanowski EG, Bartels SP, Gordon YJ. Comparative antiviral efficacies of cidofovir, trifluridine, and acyclovir in the HSV-1 rabbit keratitis model. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1999;40:378-384.

[282] Adenis JP, Bron A, Colin J. Les kératites. In: Adenis JP, Denis F, Bron A, Colin J, Franco JL, Mounier M. Infections et infections du segment antérieur de l'œil. Paris: MSD Editions Médicales; 1989. p. 195-252.

[283] Minkovitz JB, Pepose JS. Topical interferon alpha-2a treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medications in an immunosuppressed patient. Cornea. 1995;14:326-330.

[284] Colin J, Chastel C, Renard G, Cantell K. Combination therapy for dendritic keratitis with human leukocyte interferon and acyclovir. Am J Ophthalmol. 1983;95:346-348.

[285] Deback C, Agut H. Alphaherpesvirinae In: virus varicelle-zona et mode d'action des antiviraux. In: Labetoulle M. Herpes et zona oculaire: de la clinique au traitement. Paris: Med'Com Editions; 2009. p. 31-50.

[286] Harding SP, Rigal D, Sharma MS, Natha S, Sarapa N, Weller S. Superior intraocular penetration of aciclovir after valaciclovir in comparison with oral aciclovir. 38th Interdisciplinary Conference on Antimicrobial Chemotherapy. San Diego (USA), October 1998, Abstract A-45.

[287] Weller S, Blum MR, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM, de MP, et al. Pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir after escalating single and multiple dose administration to normal volunteers. Clin Pharmacol Ther. 1993;54:595-605.

[288] de Miranda P, Burnette TC. Metabolic fate and pharmacokinetics of the acyclovir prodrug valaciclovir in cynomolgus monkeys. Drug Metab Dispos. 1994;22:55-59.

[289] Collum LM, McGettrick P, Akhtar J, Lavin J, Rees PJ. Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. Br J Ophthalmol. 1986;70:435-438.

[290] The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. N Engl J Med. 1998;339:300-306.

[291] The Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Arch Ophthalmol. 2000;118:1030-1036.

[292] Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. Antimicrob Agents Chemother. 2011;55:459-472.

[293] Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, Decroix J, Forszpaniak C, Wade A, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double blind clinical trial. J Clin Virol. 2004;29:248-253.

[294] Chong DY, Johnson MW, Huynh TH, Hall EF, Comer GM, Fish DN. Vitreous penetration of orally administered famciclovir. Am J Ophthalmol. 2009;148:38-42.

[295] Boisjoly HM, Woog JJ, Pavan-Langston D, Park NH. Prophylactic topical cyclosporine in experimental herpetic stromal keratitis. Arch Ophthalmol. 1984;102:1804-1807.

[296] Oh JO, Minasi P, Grabner G, Ohashi Y. Suppression of secondary herpes simplex uveitis by cyclosporine. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1985;26:494-500.

[297] Heiligenhaus A, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporin A: a pilot study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1999;237:435-438.

[298] Rao SN. Treatment of herpes simplex virus stromal keratitis unresponsive to topical prednisolone 1 % with topical cyclo-sporine 0.05 %. Am J Ophthalmol. 2006;141:771-772.

[299] Zheng M, Deshpande S, Lee S, Ferrara N, Rouse BT. Contribution of vascular endothelial growth factor in the neovascularization process during the pathogenesis of herpetic stromal keratitis. J Virol. 2001;75:9828-9835.

[300] Hayashi K, Hooper LC, Detrick B, Hooks JJ. HSV immune complex (HSV-IgG: IC) and HSV-DNA elicit the production of angiogenic factor VEGF and MMP-9. Arch Virol. 2009;154:219-226.

[301] Hayashi K, Hooper LC, Hooks JJ. Who (what) pays toll for the development of herpetic stromal keratitis (HSK). Semin Ophthalmol. 2008;23:229-234.

[302] Wuest TR, Carr DJ. VEGF-A expression by HSV-1 infected cells drives corneal lymphangiogenesis. J Exp Med. 2010;207:101-102.

[303] Biswas PS, Banerjee K, Kinchington PR, Rouse BT. Involvement of IL-6 in the paracrine production of VEGF in ocular HSV-1 infection. Exp Eye Res. 2006;82:46-54.

[304] Primbs GB, Casey R, Wamser K, Snyder WJ, Crean DH. Photodynamic therapy for corneal neovascularization. Ophthalmic Surg Lasers. 1998;29:832-838.

[305] Saravia M, Zapata G, Ferraiolo P, Racca L, Berra A. Anti-VEGF monoclonal antibody induced regression of corneal neovascularization and inflammation in a rabbit model of herpetic stromal keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2009;247:1409-1416.

[306] Kim B, Tang Q, Biswas PS, Xu J, Schiffelers RM, Xie FY, et al. Inhibition of ocular angiogenesis by siRNA targeting vascular endothelial growth factor pathway genes: therapeutic strategy for herpetic stromal keratitis. Am J Pathol. 2004;165:2177-2185.

[307] Hosseini H, Khalili MR. Therapeutic potential of bevacizumab (Avastin) in herpetic stromal keratitis (HSK). Med Hypotheses. 2007;69:568-570.

[308] Cursiefen C, Bock F, Horn FK, Kruse FE, Seitz B, Borderie V, et al. GS-101 antisense oligonucleotide eye drops inhibit corneal neovascularization: interim results of a randomized phase II trial. Ophthalmology. 2009;116:1630-1637.

[309] Jeng BH, Dupps WJ. Autologous serum 50 % eyedrops in the treatment of persistent corneal epithelial defects. Cornea. 2009;28:1104-1108.

[310] Lee GA, Chen SX. Autologous serum in the management of recalcitrant dry eye syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2008;36:119-122.

[311] Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, et al. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case control study. Am J Ophthalmol. 2005;139: 242-246.

[312] Creuzot-Garcher C, Lafontaine PO, Brignole F, Pisella PJ, d'Athis P, Bron A, et al. Traitement du syndrome sec grave par sérum autologue. J Fr Ophtalmol. 2004;27:346-351.

[313] Tsubota K, Goto E, Shimmura S, Shimazaki J. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999;106:1984-1989.

[314] Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers. Br J Ophthalmol. 2000;84:826-833.

[315] Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. Ophthalmology. 1999;106:1504-1510.

[316] Muraine M, Descargues G, Franck O, Villeroy F, Toubeau D, Menguy E, et al.[Amniotic membrane graft in ocular surface disease. Prospective study with 31 cases.] La greffe de membrane amniotique dans les pathologies oculaires de surface. J Fr Ophtalmol. 2001;24:798-812.

[317] Heiligenhaus A, Bauer D, Meller D, Steuhl KP, Tseng SC.Improvement of HSV-1 necrotizing keratitiswith amniotic membrane transplantation. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001;42:1969-1974.

[318] Shi W, Chen M, Xie L. Amniotic membrane transplantation combined with antiviral and steroid therapy for herpes necrotizing stromal keratitis. Ophthalmology. 2007;114: 1476-1481.

[319] Bauer D, Wasmuth S, Hennig M, Baehler H, Steuhl KP, Heiligenhaus A. Amniotic membrane transplantation induces apoptosis in T lymphocytes in murine corneas with experimental herpetic stromal keratitis. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50:3188-3198.

[320] Brijacak N, Dekaris I, Gagro A, Gabric N. Therapeutic effect of amniotic membrane in persistent epithelial defects and corneal ulcers in herpetic keratitis. Coll Antropol. 2008;32: 21-25.

[321] Kim JS, Kim JC, Hahn TW, Park WC. Amniotic membrane transplantation in infectious corneal ulcer. Cornea 2001;20:720-726.

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

[323] Labetoulle M, Rousseau A, M'Garrech M, Bonin L, Barreau E, Bourcier T. Stratégies thérapeutiques dans les atteintes virales de la surface oculaire. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 655-666.

[324] Porter SM, Patterson A, Kho P. A comparison of local and systemic acyclovir in the management of herpetic disciform keratitis. Br J Ophthalmol. 1990 ; 74 : 283‑285.

[325] Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, et al. Herpetic eye disease study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. Ophthalmology. 1994 ; 101 : 1883‑1895 ; discussion 95.

[326] Donnenfeld E, Pflugfelder SC. Topical ophthalmic cyclosporine : pharmacology and clinical uses. Surv Ophthalmol. 2009 ; 54 : 321‑338.

[327] Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, bioche-mical, and molecular analyses of rat and human corneas. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2000;41:1063-1069.

[328] Ta n MH, Bryars J, Moore J. Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic corneal ulceration. Cornea. 2006;25:352-355.

[329] Mauro C, Pietro L, Emilio CC. The use of nerve growth factor in herpetic keratitis: a case report. J Med Case Reports. 2007;1:124.

[330] Lambiase A, Coassin M, Costa N, Lauretti P, Micera A, Ghinelli E, et al. Topical treatment with nerve growth factor in an animal model of herpetic keratitis. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:121-127.

[331] Bonini S, Lambiase A, Rama P, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for neurotrophic keratitis. Ophthalmology. 2000;107:1347-1351.

[332] Hill JM, Garza HH, Helmy MF, Cook SD, Osborne PA, Johnson EM, et al. Nerve growth factor antibody stimulates reactivation of ocular herpes simplex virus type 1 in latently infected rabbits. J Neurovirol. 1997;3:206-211.

[333] Cellini M, Baldi A, Caramazza N, De Felice GP, Gazzaniga A. Epidermal growth factor in the topical treatment of herpetic corneal ulcers. Ophthalmologica. 1994;208:37-40.

[334] Daniele S, Gilbard JP, Schepens CL. Treatment of persistent epithelial defects in neurotrophic keratitis with epidermaln growth factor: a preliminary open study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1992;230:314-317.

[335] Vera L, Benzerroug M, Gueudry J, Varin R, Haghighat S, Gerard G, et al. An update on the use of tissue adhesives in ophthal-mology. J Fr Ophtalmol. 2009;32:290-305.

[336] The Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease : effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. Arch Ophthalmol. 2000 ; 118 : 1030‑1036.

[337] Colin J, Robinet A, Malet F. Traitement préventif des kératites herpétiques par l'aciclovir en comprimés. J Fr Ophtalmol. 1993 ; 16 : 6‑9.

[338] Langston DP. Oral acyclovir suppresses recurrent epithelial and stromal herpes simplex. Arch Ophthalmol. 1999 ; 117 : 391‑392.

[339] Rodriguez A, Power WJ, Neves RA, Foster CS. Recurrence rate of herpetic uveitis in patients on long-term oral acyclovir. Doc Ophthalmol. 1995 ; 90 : 331‑340.

[340] Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA, et al. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. Arch Ophthalmol. 2003 ; 121 : 1702-4.

[341] Wu X, Chen X. Acyclovir for the treatment and prevention of recurrent infectious herpes simplex keratitis. Chin Med J. 2002 ; 115 : 1569-1572.

[342] Danve-Szatanek C, Aymard M, Thouvenot D, et al. Surveillance network for herpes simplex virus resistance to antiviral drugs : 3 year follow-up. J Clin Microbiol. 2004 ; 42 : 242-249.

[343] Labetoulle M, Colin J. Kératites à HSV. In : Bourcier T, Bodaghi B, Bron A. Eds. Les infections oculaires. Paris : Lamy Éditions ; 2010.

[344] Blower SM, Porco TC, Darby G. Predicting and preventing the emergence of antiviral drug resistance in HSV-2. Nat Med. 1998 ; 4 : 673-678.

[345] Lipsitch M, Bacon TH, Leary JJ, et al. Effects of antiviral usage on transmission dynamics of herpes simplex virus type 1 and on antiviral resistance : predictions of mathematical models. Antimicrob Agents Chemother. 2000 ; 44 : 2824-2835.

[346] Pan D, Kaye SB, Hopkins M, et al. Common and new acyclovir resistant herpes simplex virus-1 mutants causing bilateral recurrent herpetic keratitis in an immunocompetent patient. J Infect Dis. 2014 ; 204 : 345-349.

[347] Inoue T, Kawashima R, Suzuki T, Ohashi Y. Real-time polymerase chain reaction for diagnosing acyclovir-resistant herpetic keratitis based on changes in viral DNA copy number before and after treatment. Arch Ophthalmol. 2012 ; 130 : 1462-1464.

[348] Van Velzen M, Van De Vijver Da, Van Loenen FB, et al. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral‐resistant recurrent herpetic keratitis. J Infect Dis. 2013 ; 208 : 1359‐1365.

[349] Ghosh S, Jhanji V, Lamoureux E, Taylor HR, Vajpayee RB. Acyclovir therapy in prevention of recurrent herpetic keratitis following penetrating keratoplasty. Am J Ophthalmol. 2008;145:198-202.

[350] Ventura LM, Dix RD. Viability of herpes simplex virus type 1 on the applanation tonometer. Am J Ophthalmol. 1987 ; 103 : 48‐52.

[351] vanRooij J, Rijneveld WJ, Remeijer L, Volker-Dieben HJ, Eggink CA, Geerards AJ, et al. Effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis: a placebo-controlled multicenter trial. Ophthalmology. 2003;110:1916-1919.

[352] Jansen AF, Rijneveld WJ, Remeijer L, Volker-Dieben HJ, Eggink CA, Geerards AJ, et al. Five-year follow-up on theeffect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. Cornea. 2009;28:843-845.

[353] Asbell PA. Valacyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease after excimer laser photokeratectomy. Trans Am Ophthalmol Soc. 2000;98:285- 303.

[354] Dhaliwal DK, Romanowski EG, Yates KA, Hu D, Mah FS, Fish DN, et al. Valacyclovir inhibition of recovery of ocular herpes simplex virus type 1 after experimental reactivation by laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg. 2001;27:1288-1293.

[355] Patel NN, Teng CC, Sperber LT, Dodick JM. New-onset herpes simplex virus keratitis after cataract surgery. Cornea 2009;28:108-110.

[356] Gaynor BD, Stamper RL, Cunningham ET. Presumed activation of herpetic keratouveitis after Argon laser peripheral iridotomy. Am J Ophthalmol. 2000;130:665-667.

[357] Labetoulle M, Maillet S, Efstathiou S, Dezelee S, Frau E, Lafay F. HSV1 latency sites after inoculation in the lip: assessment of their localization and connections to the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44:217-225.

[358] Thackray AM, Field HJ. The effects of antiviral therapy on the distribution of herpes simplex virus type 1 to ganglionic neurons and its consequences during, immediately following and several months after treatment. J Gen Virol. 2000 ; 81: 2385-2396.

[359] LeBlanc RA, Pesnicak L, Goldleski M, Straus SE. The comparative effects of famciclovir and valacyclovir on herpes simplex virus type 1 infection, latency and reactivation in mice. J Infect Dis. 1999 ; 180 : 594-599.

[360] Nahmias AJ, Roizman B. Infection with herpes simplex viruses1 and 2 ; Part III. N Engl J Med. 1973 ; 289 : 781.

[361] Bernstein DI, Stanberry LR. Herpes simplex virus vaccines. Vaccine. 1999;17:1681-1689.

[362] Lin WR, Jennings R, Smith TL, Wozniak MA, Itzhaki RF. Vaccination prevents latent HSV1 infection of mouse brain. Neurobiol Anging. 2001 ; 22 : 699-703.

[363] Frye TD, Chiou HC, Hull BE, Bigley NJ. The efficacy of a DNA vaccine encoding herpes simplex virus type 1 glycoprotein D in decreasing ocular disease severity following corneal HSV-1 challenge. Arch Virol. 2002 ; 147 : 1747-1759.

[364] Ghiasi H, Wechsler SL, Cai S, Nesburn AB, Hofman FM. The role of neutralizing antibody and T-helper subtypes in protection and pathogenesis of vaccinated mice following occlar HSV-1 challenge. Immunology. 1998 ; 95 : 352-359.

[365] Kaufman HE, Varnell ED, Wright GE, Xu H, Gebhardt BM, Thompson HW. Effect of 9 (4-hydroxybutyl)-N2-phenylguanine (HBPG), a thymidine kinase inhibitor, on clinical recurrences of ocular herpetic keratitis in squirrel monkeys. Antivil Res. 1996 ; 33 : 65-72.

[366] Lehoang P. Thérapeutiques immunologiques au cours de l'herpès oculaire. In: Pouliquen Y, Colin J, L'herpès oculaire. Marseille : Lamy. 1983. p. 301-303.

[367] Bernstein DI, Harrison CJ, Tomai MA, Miller RL. Daily or weekly therapy with resiquimod reduces genital recurrences in herpes simplex virus infected guinea pigs during and after treatment. J Infect Dis. 2001 ; 183 : 844-849.

[368] Wu JJ, Huang DB, Trying SK. Resiquimod : a new immune response modifier with potential as a vaccine adjuvant for Th1 immune responses. Antiviral Res. 2004 ; 64 : 79-83.

[369] Majzoub S, Mercié M, de Beketch C, Stopek D, Zambrowski O. Différentes classes des médicaments antiglaucomateux. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-280-D-20, 2011, 9p.

[370] Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-275-A-30, 2003, 8p.

[371] Sellem E. Le glaucome : de la clinique au traitement. Paris : Med'Com Editions : 2008.

[372] Kocaba V, Burillon C. Chirurgie réfractive cornéenne : LASIK. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-206-A-32, 2012, 7p.

[373] Proust H, Hoffart L. Chirurgie réfractive cornéenne. Traitement de surface. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-206-A-30, 2013, 6p.

[374] Lachkar Y, Abitbol O. Glaucomes primitifs par fermeture de l'angle. Encycl Med Chir (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-280-A-10, 2010.

[375] Sellem E. Trabéculoplastie au laser argon. In : Renard JP, Sellem E. Glaucome primitif à angle ouvert. Paris : Elsevier Masson. 2014. p. 532-536.

[376] M'Garrech M, Rousseau A, Barreau E, Labetoulle M. Méthodes d'exploration clinique de la surface oculaire. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 65-83.

[377] Murphy PJ, Lawrenson JG, Patel S, et al. Reliability of the non-contact corneal aesthesiometer and its comparison with the Cochet-Bonnet aesthesiometer. Ophthalmic and Physiological Optics 1998 ; 18 : 532-539.

[378] Draeger J. Corneal sensitivity. Measurement and clinical importance. Springer-Verlag ; 1984.

[379] Bourcier T, Acosta MC, Borderie V, et al. Decreased corneal sensitivity in patients with dry eye. Investigative Ophthalmology and Visual Science 2005 ; 46 : 2341-2345.

[380] Pozzetto B. Méthodes de diagnostic en virologie. In : Mammette A. Virologie médicale. Lyon : Presses universitaires de Lyon ; 2002. p. 187-209.

Bibliographie des figures

[381] Enseignement d'ophtalmologie - Polycopié national du collège des ophtalmologistes[Consulté le 01/08/2015] . Disponible à l'URL: http://www.chups.jussieu.fr/polys/ophtalmo/ophtalmo.pdf

[382] Anatomie de l'œil.[Consulté le 02/08/2015] . Disponible à l'URL: http://www.bausch.fr/OTC/site/Ophtalmologie/L-oeil_584_.html

[383] Réaux Le Goazigo A, Mélik Parsadaniantz S. L'innervation cornéenne : bases anatomophysiologiques de la douleur oculaire. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 58-64.

[384] Colin J. Classification des kératites herpétiques. La librairie médicale. 2000 ; 3.

[385] kanski jj, Khammari C, Sarda V, Chaine G. Précis d'ophtalmologie clinique. 2ème édition. Paris: Elsevier Masson. 2012. 568p

[386] CEDEF. Infections à herpès virus du sujet immunocompétent. Ann Dermatol Venereol. 2015 ; 142 Suppl 2 : S122-S234.

[387] Signolles C, Gervaise R, Randon T, Thoorens V, Franquet N, Moritz F. Un cas de primo-infection herpétique oculaire. 2012 ; 35 : 359.e1-359.e4.

[388] Hung JH, Chu CY, Lee CN, Hsu CK, Lee JYY, Wang JR, Chang KC, Huang FC. Conjunctival geographic ulcer: An overlooked sign of herpes simplex virus infection. J Clin Virol. 2015 ; 64 : 40-44.

[389] Putz C, Delbosc B. Kératites ponctuées superficielles. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-200-D-10, 2007.

[390] Bourcier T, Sauer A, Saleh M, Dory A, Prevost G, Labetoulle M. Kératites bactériennes. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p. 265-273.

[391] Baudouin C, Labbé A, Dupas B. Imagerie de la surface oculaire par microscopie confocale : l'histologie sans prélèvement. J Fr Ophtalmol. 2008 ; 31(3) : 308-316.

[392] Base de données du service d'Ophtalmologie, Hôpital Militaitaire d'Instruction Mohammed V Rabat. (après accord du Professeur Reda K).

[393] Thygeson P. Marginal herpes simplex keratitis simulating marginal catarrhal ulcer. Invest Ophtalmol. 1971 ; 10 :1006.

[394] De Bosredon Q, San S, Aïlem Y, Williamson W. Une forme particulière de kératite herpétique : la kératite en archipel. J Fr Ophtalmol. 2015 ; 38 : 466-467.

[395] Borderie V, Touzeau O, Bourcier T et Laroche L. Pathologie immunitaire cornéenne. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-200-C-30, 2002, 16p.

[396] Borderie V. Dégénérescences et dystrophies cornéennes. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p.367-380.

[397] El Hamdaoui M, Denoyer A, Baudouin C. L'œil sec : L'enquête diagnostique. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p.201-212.

[398] Fournié P, Malecaze F. Surface oculaire et greffes de cornée. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p.453-458.

[399] Bourcier T, Letsch J, Sauer A, Aboubacar A, Labetoulle M, Candolfi E. Kératites amibiennes. Encycl Med Chir. (Elsevier Masson, Paris), Ophtalmologie, 21-200-D-25, 2013.

[400] G. Renard G. Kératoconjonctivites à adénovirus. J Fr Ophtalmol. 2010 ; 33 : 586-592.

[401] American academy of ophtalmology. External disease and cornea. Singapore : Basic and clinical science course. 1995.

[402] Gueudry J, Muraine M. Ulcères et ulcérations cornéennes chroniques. In : Pisella JP, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire. Paris : Elsevier Masson. 2015. p.343-366.

[403] Chiambaretta F, Pilon F, Gerard M et Rigal D. Cornée : méthodes d'examen et sémiologie. Encyl Med Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-200-A-10, 2001, 16p.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dés la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضي هدفي الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

سنـة : 2016 أطروحة رقم: 08

التهابات القرنية الناجمة عن فيروس الهربس البسيط نوع 1

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :.....

من طرف

السيدة: نسرين لعريبي
المزدادة في 16 يونيو 1988 بالرباط
طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب القرنية – فيروس الهربس – مضادات الفيروسات – انتكاس – كمون.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

السيد: عبد البر أوباعز أستاذ في طب العيون	رئيس
السيدة: سكينة الحمزاوي أستاذة في علم الأحياء الدقيقة	مشرف
السيد: كريم رضا أستاذ في طب العيون	مساعد مشرف
السيدة: سعيدة طلال أستاذة في الكيمياء الحيوية	أعضاء
السيد: ياسين سخسوخ أستاذ في علم الأحياء الدقيقة	
السيد: أحمد كاوزي أستاذ في طب الأطفال	
السيد: ميمون زوهدي أستاذ في علم الأحياء الدقيقة	