



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2021

Thèse N°: 117

LES VIROSES OCULAIRES : ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES ET DIAGNOSTIQUES

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Zineb HILALI

Née le 14 Juin 1995 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine

Mots Clés : Œil; Infection virale; Amplification; Antiviraux

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Taoufik DOBLALI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassir BOUSLIMANE

Professeur de Toxicologie

Monsieur Mourad BOUCHRIK

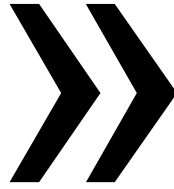
Professeur de Parasitologie-Mycologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

ω

**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH

1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK

1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI

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 Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**Enseignant militaire*

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la FMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

**Enseignant militaire*

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

**Enseignant militaire*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*	Pneumo-phtisiologie
Pr. AIT OUAMAR 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. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia	Neurologie
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 - Directeur Hôp. Cheikh Zaid
Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie

Décembre 2001

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 IDRISSE Med Larbi	Anatomie
Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
Pr. CHAT Latifa	Radiologie
Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. International (Cheikh Khalifa)
Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
Pr. NOUINI Yassine	Urologie

**Enseignant militaire*

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. AROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUFI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

**Enseignant militaire*

Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie [Directeur Hôn. ALAvachi Salé](#)
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna*
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique

**Enseignant militaire*

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
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 JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
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 Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
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

**Enseignant militaire*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génécologie-Obstétrique

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pharmacologie

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

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. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

**Enseignant militaire*

**Enseignant militaire*



Dédicaces



A ma famille,

Mes chers parents, je vous remercie l'éducation que vous m'avez donné , pour votre soutien et votre amour .C'est grâce à vous que je suis en train actuellement de réaliser mon rêve,

A mon père, toujours présent et bienveillant à mon égard, qui m'a transmis sa soif de savoir et son amour pour la science. J'espère, à travers cette thèse, te rendre fier mais surtout soulagé.

A ma mère, qui a toujours su être là pour moi dans les moments difficiles , tu es mon modèle dans la vie . Ton amour et ton dévouement sont gravés dans mon cœur.

A mes sœurs, Ghita et Salma, que je remercie pour leur soutien et leurs encouragements. Puisse Dieu combler vos vies de bonheur, santé et beaucoup de succès. Mes pensées seront pour vous le jour de ma soutenance.

A Ihssane

Tu sais déjà tout

Mon pilier depuis trois ans déjà. Merci d'être présente dans ma vie.

A Meryem la grande et Imane la jumelle

Pour les rires que vous m'apportez. Je n'exprime pas très souvent mon amour en vers vous mais je vous aime les filles .

*A mes chères amis et collègues, Fatema, Nour, Chadia,
Loubna, Nabil, Mariyam, Adam, Salma, Emad, Ibtissam,
Asmae, Romaiissae, Ikram, Lina.*

*Je n'oublierai jamais nos moments passés ensemble ,
j'espère que ce qui nous attend ensemble sera encore
meilleur .*

*Un très grand merci, particulièrement à vous,
Professeur, Lalla Ouafae Cherkaoui*

*Un Grand Merci pour la formation que vous nous offrez
, votre engagement envers les étudiants en médecine et
les résidents. Vous m'avez fait aimé l'ophtalmologie en
étant externe dans votre service . Votre gentillesse en
vers les patients nous réconfortent quant à notre choix
de métier .*

*A toutes mes amis,
A tous ceux que j'aime,
A toute ma promotion de Médecine 2012,
A toute ma promotion d'Internat 2018,
A tous mes Maîtres et Professeurs,
A toute l'équipe du service d'Ophthalmologie A- HSR de
Rabat,*

Je dédie cette thèse



Remerciements



A notre maître et président de thèse
Monsieur le Professeur MIMOUN ZOUHDI
Professeur de microbiologie

*Nous vous remercions pour votre engagement en vers
les étudiants en médecine , c'est un honneur que vous
soyez le président de cette thèse,*

*Veillez accepter cher maître notre reconnaissance et
notre gratitude en vers votre travail.*

*A notre maître et rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur TAOUFIK DOBLALI
Professeur de microbiologie*

Nous tenons à vous déclarer nos remerciements les plus sincères et témoigner toute notre reconnaissance et notre gratitude, de nous avoir encadré et orienté tout au long de ce travail en nous offrant votre temps, votre modestie, votre grande expérience et votre savoir.

Tout cela malgré cette période de crise sanitaire, votre compréhension, dévouement au travail et votre générosité imposent le respect et représentent un modèle à suivre.

La gentillesse et la bienveillance avec lesquels vous avez guidé nos pas dans ce travail ont suscité notre volonté de donner de notre mieux.

Grâce à vos conseils, nous avons énormément appris et espérons faire honneur à ce savoir transmis en présentant un travail dont nous serons fiers.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur YASSIR BOUSSLIMANE
Professeur de toxicologie

*Vous nous faites l'honneur de vous intéresser à notre
travail et de bien vouloir siéger dans notre jury.*
*Nous vous remercions d'avoir accepté d'en faire partie,
de lire et juger notre travail.*
*Permettez-nous de vous exprimer à travers ce travail, le
témoignage de notre reconnaissance et gratitude.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le Professeur MOURAD BOUCHRIK
Professeur de parasitologie-mycologie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle
vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.
Nous vous témoignons de toute notre gratitude et de
notre profond respect.



Liste des abréviations



Abréviations

AAC	: antigène, anticorps, complément
ACV	: acyclovir
ADN	: acide désoxyribonucléique
AINS	: anti inflammatoire non stéroïdien
Ara-A	: vidarabine
ARNm	: ARN messenger
ARN	: acide ribonucléique
BAV	: baisse de l'acuité visuelle
BVdU	: brivudine
CAR	: coxsackie adenovirus receptor
CDV	: cidofovir
CMV	: Cytomégalovirus
EBV	: Virus Epstein-Barr
ECP	: Effet cytopathogène
FCV	: Fanciclovir
FOS	: Foscarnet
GCV	: Ganciclovir
HSV	: herpes simplex virus
IdU	: idoxuridine
IV	: intraveineux
KPS	: kératite ponctuée superficielle
LCMV	: lymphocytis choriomeningitis virus
MCV	: virus du Molluscum contagiosum

mg	:	milligramme
mm	:	millimètre
nm	:	nanomètre
NP	:	nucléoprotéine
Pb	:	paire de base
PCR	:	Polymerase chain reaction
PFA	:	acide phosphonoformique
PM	:	poids moléculaire
SIDA	:	syndrome de l'immunodéficience humaine acquise
TFT	:	trifluorothymidine ou trifluridine
TK	:	thymidine kinase
V	:	virus
VCV	:	valaciclovir
VIH	:	virus de l'immunodéficience humaine
VRS	:	virus respiratoire syncytial
VZV	:	virus Varicelle-Zona
µg	:	microgramme



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1: Schéma des os qui participent à la composition de l'orbite	5
Figure 2: Anatomie de la paupière supérieure	7
Figure 3: Schéma anatomique des conjonctives	9
Figure 4: les différentes couches du film lacrymal	11
Figure 5: Anatomie structurale du système lacrymal	12
Figure 6: Anatomie structurale de la cornée	14
Figure 7: Parties de l'uvée	15
Figure 8: Schéma du segment antérieur de l'œil	16
Figure 9: Histologie de l'iris.	17
Figure 10: Schéma histologique des dix couches de la rétine	18
Figure 11: Schéma illustrant la circulation de l'humeur aqueuse	20
Figure 12: Description anatomique du cristallin	21
Figure 13: Schéma illustrant la phase aqueuse du film lacrymal	25
Figure 14: Fonctionnement du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.	28
Figure 15: IgA sécrétoires	29
Figure 16: Organisation génomique des herpesviridae.	37
Figure 17: Schéma structural des herpesviridae	38
Figure 18: Schéma expliquant le cycle de réplication du virus HSV	41
Figure 19: Enveloppement et libération des particules virales	42
Figure 20: Schéma de la structure du VZV	43
Figure 21: Cycle infectieux du VZV	44
Figure 22: Expression séquentielle du génome du CMV	45
Figure 23: Classification des adénovirus.	47
Figure 24: Particule virale Adénovirus, avec les protéines hexon, penton, fibre, et l'ADN bicaténaire	49
Figure 25: Structure de la capsid de l'entérovirus.	52
Figure 26: Cycle de réplication de l'entérovirus	53
Figure 27: Structure du Rhinovirus	55

Figure 28: Organisation schématique du génome du Rhinovirus	56
Figure 29: Représentation schématique du cycle d'infection du Rhinovirus	57
Figure 30: Réplication et transcription des arénavirus	59
Figure 31: les différents modes de transmission des viroses chez l'homme	633
Figure 32: Ganglion de Gasser	72
Figure 33: Etablissement et réactivation d'une infection herpétique latente.	73
Figure 34: Physiopathologie d'une infection a entérovirus	79
Figure 35: Blépharite à HSV	84
Figure 36: Conjonctivite à HSV	86
Figure 37: Kératite herpétique dendritique	88
Figure 38: Kératite herpétique géographique	88
Figure 39: Kératite herpétique limbique	91
Figure 40: Kératite herpétique stromale nécrotique	91
Figure 41: Endothélite disciforme	93
Figure 42: Kératite herpétique endothéliale linéaire	93
Figure 43: Précipités rétrocornéens et Tyndall de chambre antérieure	94
Figure 44: Précipités rétrocornéens	96
Figure 45: Synéchies irido-cristalliniènes	96
Figure 46: Foyers de nécrose rétinienne	97
Figure 47: Femme atteinte de zona ophtalmique	98
Figure 48: Kératite épithéliale dendritique dans le cadre du zona	102
Figure 49: Kératite neurotrophique post-zostérienne	102
Figure 50: Opacités cornéennes lors d'une primo-infection a CMV	104
Figure 51: Rétinite a CMV	105
Figure 52: Conjonctivite folliculaire	106
Figure 53: Kératite ponctuée superficielle	107
Figure 54: Opacités cornéennes lors d'une kératoconjonctivite adénovirale.	107
Figure 55: Opacités cornéennes sous-épithéliales lors d'une kératoconjonctivite entérovirale.....	108
Figure 56: Tumeur conjonctivale bénigne liée à une infection à papillomavirus	110
Figure 57: Tuméfaction du molluscum contagiosum	111

Figure 58: Molluscum contagiosum au niveau conjonctival chez un patient immunodéprimé	111
Figure 59: Odème stromal inférieur	112
Figure 60: Lésion de rougeole avec atteintes épithéliales multiples, prenant légèrement le colorant et opacités stromales antérieures	113
Figure 61: Rubéole congénitale avec atteinte du segment antérieur de l'œil	114
Figure 62: Maculopathie lié au virus de la Dengue	116
Figure 63: Atrophies chorioretiniennes maculaires à l'emportepièce chez des nouveau-nés microcéphales dans le contexte de l'épidémie à ZIKV	118
Figure 64: Atrophie optique avec excavation papillaire majeure chez un nouveau-né microcéphale dans le contexte de l'épidémie à ZIKV	119
Figure 65: L'effet cytopathique du virus HSV	126
Figure 66: L'effet cytopathique du virus VZV	127
Figure 67: Principe de la PCR	129
Figure 68: Principe de la technologie des sondes 5' nucléase	130
Figure 69: les deux techniques de l'immunofluorescence	132
Figure 70: Une plaque de microtitrage, couramment utilisée pour les tests ELISA	133
Figure 71: Schéma de la méthode ELISA	135
Figure 72: Schématisation de la technique d'agglutination au latex	136
Figure 73: Schéma de la méthode de fixation du complément	137
Figure 74: Formes clinique des kératites herpétiques	151
Figure 75: Rejet endothélial d'allogreffe de cornée avec ligne de rejet de Khodadoust et précipités rétrocornéens diffus.	156
Figure 76: Le bord de la greffe est visible sur la face postérieure de la cornée (flèche).	157
Figure 77: Utilisation des membranes amniotiques en chirurgie oculaire (en vert, la membrane amniotique et en violet, l'épithélium cornéen)	158
Figure 78: Préparation des membranes amniotiques	159
Figure 79: Aspect à 3 semaines puis à 3 mois après une greffe de membrane amniotique suturée....	160

Liste des tableaux

Tableau 1: Herpès virus responsables d'infections chez l'homme	36
Tableau 2: Réservoir et transmission des principaux virus impliqués dans les affections oculaires....	64
Tableau 3: Réceptivité des principaux virus impliqués dans les affections oculaires.	65
Tableau 4: Principaux virus impliqués dans les différentes atteintes oculaires	82
Tableau 5 : Symptomatologie clinique des différentes formes d'atteintes cornéennes épithéliales.....	89
Tableau 6: Symptomatologie clinique des différentes formes d'atteintes cornéennes stromales	90
Tableau 7: Les différentes formes d'atteintes cornéennes endothéliales	92
Tableau 8: Incidence des manifestations oculaires du zona	97
Tableau 9: Forme et fréquence des kératites zostériennes	100
Tableau 10 : les différentes formes de kératites associées au Zona	102
Tableau 11: Différence entre les différentes techniques de diagnostic virologique	138
Tableau 12: Comparaison des différentes présentations pharmaceutiques d'antiviraux topiques d'après Labetoulle.....	144
Tableau 13: Les trois générations d'antiviraux utilisés	145
Tableau 14 : Traitements des manifestations oculaires les plus communes des herpes virus. Les durées sont le plus souvent adaptées en fonction de l'évolution et de la sévérité.	154
Tableau 15: Indications et posologies des traitements préventifs des récurrences herpétiques oculaires	164



Sommaire



I-1 / Herpesviridae	36
I-1-1 / Classification	36
I-1-2 / Structure	36
I-1-3 / Cycle de multiplication virale	38
I-1-3-1 / HSV.....	38
I-1-3-2 / VZV	42
I-1-3-3 / CMV.....	44
I-1-3-4 / EBV.....	45
I-2 / Les adénovirus [37].....	46
I-2-1 / Classification	46
I-2-2 / Structure	47
I-2-3 / Cycle de multiplication.....	47
I-2-4 / Adénovirus impliqués dans la pathologie ophtalmique	49
I-3 / Les Picornaviridae	50
I-3-1 / Les entérovirus	50
I-3-1-1 / Classification.....	50
I-3-1-2 / Structure et organisation du génome.....	51
I-3-1-3 / Cycle de réplication intracellulaire	52
I-3-2 / Les rhinovirus	54
I-3-2-1 / Classification.....	54
I-3-2-2 / Structure	54
I-3-2-3 / Cycle de réplication	56
I-4 / Les arénavirus [46]	57
I-4-1 / Classification	57
I-4-2 / Structure	58
I-4-3 / Réplication.....	59
I-5 / Viabilité et résistance physico-chimique	59
II / Réservoir	60
III / Mode de transmission	61
IV / Réceptivité.....	65
V / Facteurs favorisant des principaux virus.....	66
V-1 / Herpesviridae.....	66
V-1-1 / Les virus Herpès Simplex (HSV)	66
V-1-2 / VZV	67
V-1-3 / CMV	68
V-1-4 / EBV.....	68
V-2 / Adénovirus	68
V-3 / Les Picornaviridae	68
V-4 / Togaviridae	68
V-5 / Poxviridae	68
VI / Répartition géographique et aspects épidémiologiques	69
Physiopathologie	70
I / Les Herpesviridae.....	71
I-1 / HSV	71
I-1-1 / Primo-infection	71
I-1-2 / Infection latente	71
I-1-3 / Infection récidivante	72
I-2 / VZV	73
I-2-1 / Primo infection	73

I-2-2 / Infection latente et réactivations subcliniques	74
I-2-3 / Réactivation du VZV et récurrences cliniques	74
I-3 / CMV	75
I-4 / EBV	75
II / Les adénovirus	76
III / Les Picornaviridae	77
III-1 / Les entérovirus	77
III-2 / Les rhinovirus.....	79
IV / Les arénavirus.....	80
Manifestations cliniques.....	81
I / Etiologies virales des différentes atteintes oculaires.....	82
II / Manifestations oculaires virales.....	82
II-1 / Herpès simplex virus et virus varicelle–zona.....	82
II-1-1 / Atteintes liées à HSV	82
II-1-1-1 / Blépharite à HSV	83
II-1-1-2 / Sclérite a HSV	84
II-1-1-3 / Conjonctivite à HSV.....	85
II-1-1-4 / Kératites à HSV	86
II-1-1-5 / Uvéites à HSV	94
II-1-1-6 / Nécrose rétinienne aigue.....	95
II-1-2 / Atteintes liées à VZV	97
II-1-2-1 / Blépharite à VZV.....	98
II-1-2-2 / Sclérite et épisclérite à VZV	99
II-1-2-3 / Conjonctivite à VZV.....	99
II-1-2-4 / Kératites à VZV	100
II-2 / Hors herpès simplex virus et virus varicelle–zona	103
II-2-1 / Atteintes liées au virus d’Epstein Barr.....	103
II-2-2 / Atteintes liées au cytomégalovirus.....	103
II-2-2-1 / Conjonctivites et kératites	103
II-2-2-2 / Rétinite a CMV	104
II-2-3 / Atteintes liées aux adénovirus.....	105
II-2-4 / Atteintes liées aux entérovirus	108
II-2-5 / Atteintes liées aux papillomavirus humain	109
II-2-6 / Atteintes liées aux Poxviridae	110
II-2-7 / Atteintes liées aux Orthomyxoviridae.....	112
II-2-8 / Atteintes liées aux Paramyxoviridae.....	112
II-2-8-1 / Atteintes liées au virus de la rougeole	112
II-2-8-2 / Atteintes liées au virus des oreillons	113
II-2-8-3 / Atteintes liées au virus de Newcastle	114
II-2-9 / Atteintes liées aux Togaviridae	114
II-2-10 / Atteintes liées aux arénavirus.....	114
II-2-11 / Atteintes liées aux arbovirus	115
II-2-11-1 / Virus Chikungunya	115
II-2-11-2 / Virus de la dengue	115
II-2-11-3 / Virus zika (ZIKV).....	116
II-2-11-4 / Virus de la fièvre jaune.....	119
II-2-11-5 / Virus West Nile	119
II-2-11-6 / Virus Ebola	120
II-2- 12 / Œil et Covid 19	120

Diagnostic virologique	121
I / Circonstances de demande	122
II / Phase pré-analytique	122
II-1 / Prélèvements.....	122
II-1-1 / Prélèvement conjonctival.....	122
II-1-2 / Les larmes	122
II-1-3 / Le grattage de la conjonctive ou cornée.....	123
II-1-4 / Liquide vésiculaire	123
II-1-5 / La ponction de la chambre antérieure	123
II-1-6 / La ponction du vitré	123
II-1-7 / La biopsie tissulaire.....	124
II-1-8 / Le sérum.....	124
II-2 / Conservation et transport.....	124
III / Phase analytique	124
III-1 / Diagnostic direct	125
III-1-1 / Culture	125
III-1-2 / Microscopie électronique.....	127
III-1-3 / Recherche de génome par PCR	128
III-1-4 / Recherche d'Ag viraux	131
III-1-4-1 / Immunofluorescence	131
III-1-4-2 / Technique immuno- enzymatique type ELISA....	133
III-1-5 / Cytodiagnostic de TzancK.....	134
III-2 / Diagnostic indirect	134
III-2-1 / Type de prélèvement.....	134
III-2-2 / La sérologie.....	134
III-2-2-1 / ELISA.....	135
III-2-2-2 / Technique d'agglutination au latex (LA).....	136
III-2-2-3 / Réaction de fixation du complément.....	136
IV / Pratique courante.....	138
Traitement	139
I / Traitement médical.....	140
I-1 / Antiviraux utilisés en ophtalmologie	140
I-1-1 / Anti viraux de première génération.....	140
I-1-2 / Antiviraux de deuxième génération.....	141
I-1-2-1 / Aciclovir.....	141
I-1-2-2 / Valaciclovir.....	142
I-1-2-3 / Ganciclovir.....	143
I-1-2-4 / Famciclovir	144
I-1-3 / Antiviraux de troisième génération : Cidofovir (CDV), Foscarnet.....	144
I-2 / Traitements associés aux antiviraux	146
I-2-1 / Le débridement épithélial	146
I-2-2 / Les larmes artificielles.....	146
I-2-3 / Les collyres mydriatiques.....	146
I-2-4 / Les collyres hypotonisants	147
I-3 / Mesures associées	147
I-4 / Thérapeutiques associés.....	147
I-4-1 / Corticothérapie	147
I-4-2 / Les anti inflammatoires non stéroïdiens.....	148

I-4-3 / La ciclosporine	148
I-4-4 / Thérapies anti-angiogéniques.....	149
I-4-5 / Sérum autologue.....	149
I-5 / Modalités sanitaires et sociales.....	149
I-6 / Modalités curatives des différentes atteintes	150
I-6-1 / Conjonctivites.....	150
I-6-2 / Blépharites et sclérites.....	150
I-6-3 / Kératites.....	150
I-6-3-1 / Kératites épithéliales.....	151
I-6-3-2 / Kératites stromales.....	151
I-6-3-3 / Kératites endothéliales.....	152
I-6-4 / Zona ophtalmique	152
I-6-5 / Rétinites nécrosantes	153
II / Traitement chirurgical.....	155
II-1 / Greffe de cornée	155
II-2 / La greffe de membrane amniotique.....	157
II-3 / Photoablation thérapeutique	160
Prévention.....	161
I / Mesures préventives générales.....	162
I-1 / En extrahospitalier	162
I-2 / En intra hospitalier.....	162
II / Traitements préventifs des atteintes à Herpesviridae.....	163
III / La vaccination.....	164
Conclusion	165
Résumés	167
Bibliographie	171



Introduction



De nombreux virus sont responsables d'atteintes oculaires, notamment du segment antérieur ou postérieur de l'œil. Elles peuvent toucher toutes les tuniques oculaires, être isolées (c'est le cas de la majorité des infections oculaires à Herpès simplex de type 1) ou bien survenir dans un contexte systémique (arboviroses, maladie à virus Ebola ou encore COVID19). Les principaux virus incriminés sont les Herpesviridae et les adénovirus. Les atteintes ophtalmiques sont le résultat de la combinaison des effets de la réplication virale et des désordres immunologiques que celle-ci peut induire, avec des conséquences fonctionnelles parfois irréversibles. L'atteinte ophtalmique est très variable, d'une simple conjonctivite dont le traitement est facile à une atteinte grave occasionnant une cécité définitive.

Le choix du travail émane de la fréquence des atteintes oculaires d'origine infectieuse virale, surtout herpétique, ainsi que la méconnaissance d'une partie de la population de l'importance des mesures d'hygiène aussi simples, mais pouvant prévenir ces infections oculaires, ou au moins leur gravité.

L'objectif principal est de connaître les principales lésions oculaires qu'occasionnent ces virus, et savoir poser le diagnostic d'une infection virale et de la distinguer d'une autre affection oculaire. Ainsi, l'objectif se porte aussi sur le choix de traitement idéal et les traitements adjuvants nécessaires pour ces infections virales.



Rappels



I / Anatomie de l'œil :

L'œil est situé au niveau de la cavité orbitaire. Les annexes oculaires, véritables structures adjacentes, permettent sa protection et son fonctionnement. Le globe oculaire est une structure sphérique ayant une consistance ferme et élastique avec 23 mm de diamètre. Il est formé de trois milieux transparents : l'humeur aqueuse, le cristallin et le vitré, et de trois membranes : la sclérotique, l'uvée et la rétine. On peut le subdiviser en deux segments : un segment antérieur, en avant du cristallin. Un segment postérieur, en arrière du cristallin, délimitée par la sclérotique, la choroïde et la rétine. [1]

I-1 / Structures annexes de l'œil :

I-1-1 / L'orbite :

L'orbite est une véritable cavité osseuse qui assure la protection du globe oculaire et de ses annexes. Elle est faite de sept os, et présente des orifices faisant communiquer l'œil avec les régions voisines.[1]

L'orbite présente quatre parois : La paroi supérieure est nommée plafond, formée par l'os frontal, ainsi que la petite aile du sphénoïde. La paroi inférieure est nommée plancher, constituée par l'os zygomatique, l'os maxillaire ainsi que le processus orbitaire de l'os palatin. La paroi externe est constituée par l'os frontal, ainsi que l'os zygomatique et, la grande aile du sphénoïde. La paroi interne est formée par les os maxillaire, lacrymal, ethmoïde et sphénoïde. [1]

Les orifices de l'orbite sont : [1], [2]

- La fente sphénoïdale : premier orifice, qui assure le passage de la veine ophtalmique supérieure, et des nerfs comme le nerf oculomoteur commun et externe, ainsi que le nerf pathétique.
- La fente sphéno-maxillaire : qui assure le passage de la veine ophtalmique inférieure, et du nerf infra-orbitaire (branche maxillaire du nerf trijumeau).
- Le canal optique : assure le trajet pour le nerf optique et de l'artère ophtalmique.
- Les foramens ethmoïdaux antérieur et postérieur : assurent le passage des artères et

des nerfs ethmoïdaux.

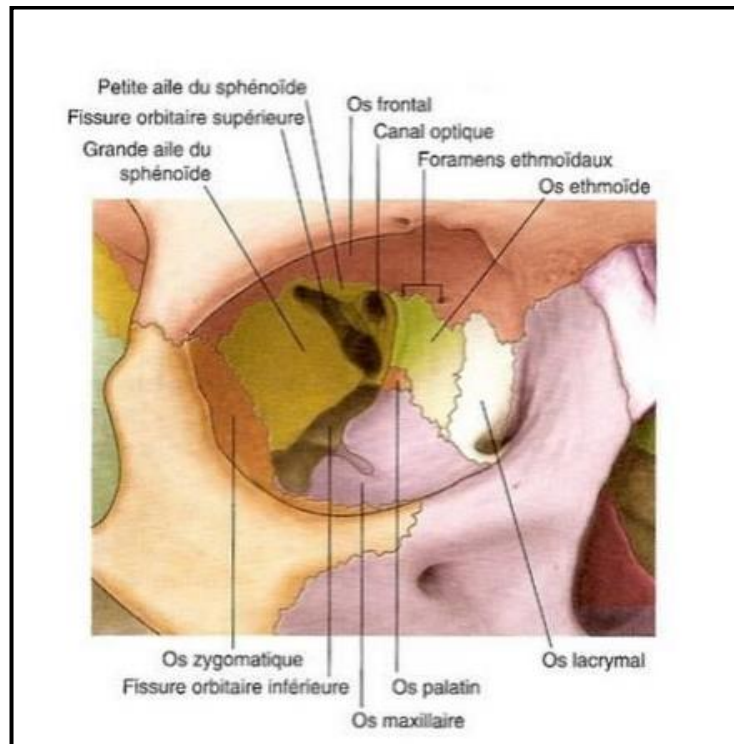


Figure 1: Schéma des os qui participent à la composition de l'orbite [2]

I-1-2 / Les paupières : [3]

Lames cutané-musculo-membraneuses véritablement mobiles, recouvrant en partie ou en totalité la partie antérieure du globe oculaire. La paupière supérieure, beaucoup plus mobile que la paupière inférieure, vient recouvrir totalement la cornée lors de sa fermeture. Chaque paupière a deux faces, une antérieure, et l'autre postérieure, ainsi qu'un bord libre. Par leurs bords libres, ces deux paupières permettent de délimiter la fente palpébrale. La paupière supérieure est plus grande, et plus mobile que la paupière inférieure, par la présence du muscle releveur.[4] Les paupières répondent à une triple fonction :

De protection du globe, de drainage lacrymal, d'expression mimique.

I-1-2-1 / Physiologie

Elles assurent deux fonctions distinctes mais d'une importance égale :

- La protection du globe oculaire, des agressions externes comme les corps étrangers, coups, luminosité. ...
- La répartition du film lacrymal, au niveau de la surface de la cornée, de façon homogène, pour garantir une lubrification constante et continue. Les paupières se ferment par la contraction du muscle orbiculaire ; mais l'ouverture dépend, par contre, du muscle releveur de la paupière supérieure.
- l'évacuation de larmes, et des particules de poussière.[4]

I-1-2-2 / Anatomie structurale [1], [4], [5]

On distingue d'avant en arrière :

- L'épiderme et le derme. La peau est extrêmement fine. On y trouve les plis palpébraux, qui constituent un repère capital pour la chirurgie palpébrale. Beaucoup de voies d'abord sont faites à leur niveau.
- Le plan musculaire superficiel, ou muscle orbiculaire. Mince et aplati, il est formé de faisceaux ovalaires concentriques à la fente palpébrale.
- Le plan fibro-élastique plus en profondeur, qui comprend deux parties :

=> Le tarse, tissu conjonctif densifié fibro-élastique, arrimé aux tendons et au septum, il forme l'armature de la paupière. Il est de dimensions inégales en haut et en bas : 30 mm/10 mm pour la paupière supérieure ; 20 mm / 5 mm pour la paupière inférieure.

=> Le septum orbitaire, sous forme d'une lame fibreuse mince, blanc nacré qui rallie le rebord orbitaire au bord périphérique des targes. Il est plus résistant en périphérie qu'au centre (siège des hernies graisseuses). Il livre le passage, aux éléments vasculo-nerveux et assure la contention de la graisse orbitaire.

- Le deuxième plan musculaire, fait par les muscles rétracteurs.

Pour la paupière supérieure on distingue :

- Le muscle releveur de paupière. Il prend son origine au niveau de l'apex orbitaire. Il présente 2 portions (40 mm de longueur) : une horizontale, orbitaire et une verticale, palpébrale.

- Le muscle de Müller, qui naît de la face inférieure du corps musculaire du muscle releveur paupière. Il se termine sur le bord supérieur du tarse.

Pour la paupière inférieure :

Les muscles rétracteurs des paupières inférieures sont d'individualisation beaucoup plus difficile. Ils sont constitués par des expansions des gaines groupées des muscles droit inférieur et oblique inférieur..

- La conjonctive palpébrale, en profondeur. Muqueuse tapissant toute la face postérieure de la paupière, elle fait place à la conjonctive bulbaire au niveau du fornix supérieur. Elle est fortement adhérente au tarse. Par contre, il existe un plan de clivage entre la conjonctive et le muscle de Müller dans sa moitié supérieure. Elle contient les glandes lacrymales accessoires.

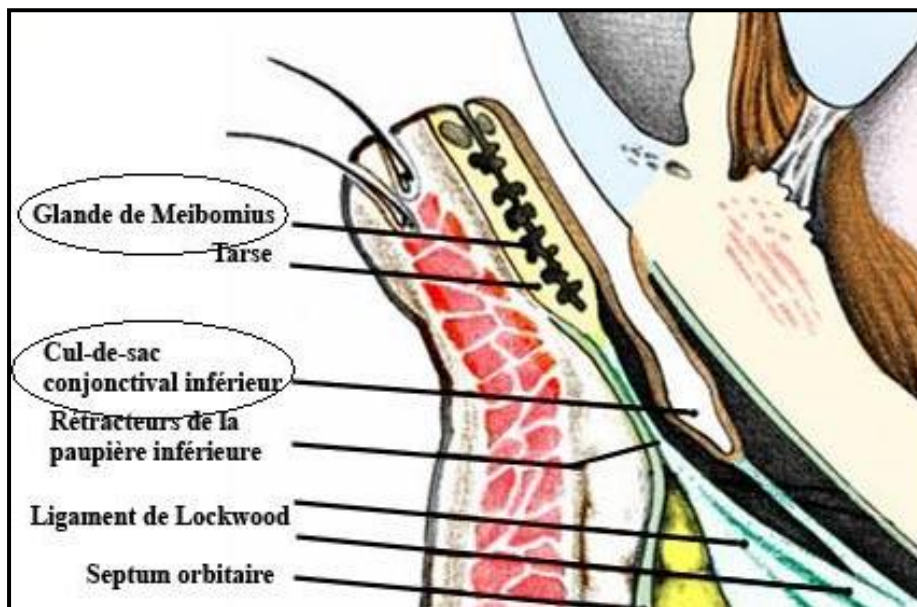


Figure 2: Anatomie de la paupière supérieure. [4]

I-1-2-3 / Les glandes des paupières

Les glandes de Zeis : sont des glandes sébacées qui sont annexées au follicule pileux.

Les glandes de Moll : situées vers la région basale des cils.

Ces deux types de glandes , se situent sur la partie antérieure du bord libre des paupières.

Les glandes de Meibomius : sont des glandes sébacées qui sont groupés en grappe de

raisin, et qui produisent la couche lipidique du film lacrymal. Elles débouchent dans le coté postérieur du bord libre palpébral. [5]

I-1-3 / La conjonctive :

La conjonctive, est une membrane transparente, fine et vascularisée. On peut distinguer trois parties [5], [6] :

La conjonctive palpébrale, qui s'insère sur le tarse. Ainsi, elle permet de recouvrir la face interne des paupières.

La conjonctive bulbaire, s'insère sur la sclère, et se prolonge vers le limbe scléro-cornéen.

Le fornix conjonctival ou cul de sac conjonctival, est la région où se réunissent les deux conjonctives.

I-1-3-1 / Histologie

La composition de la conjonctive est faite d'un épithélium qui contient des cellules caliciformes réparties inégalement, et qui sécrètent la partie mucinique du film lacrymal, avec un stroma sous-jacent, qui se compose d'une première couche superficielle vascularisée, et infiltrée par des mastocytes, lymphocytes, histiocytes... et, une deuxième couche profonde, organisée en fibres de collagène et d'élastine [2] .

I-1-3-2 / Les glandes de la conjonctive

Ces glandes permettent l'élaboration du film lacrymal :

- Des glandes séreuses, également appelées glandes lacrymales accessoires, qui interviennent dans l'élaboration de la couche aqueuse de larmes .
- Des glandes à mucus, sont des glandes qui élaborent la couche mucinique.[5]

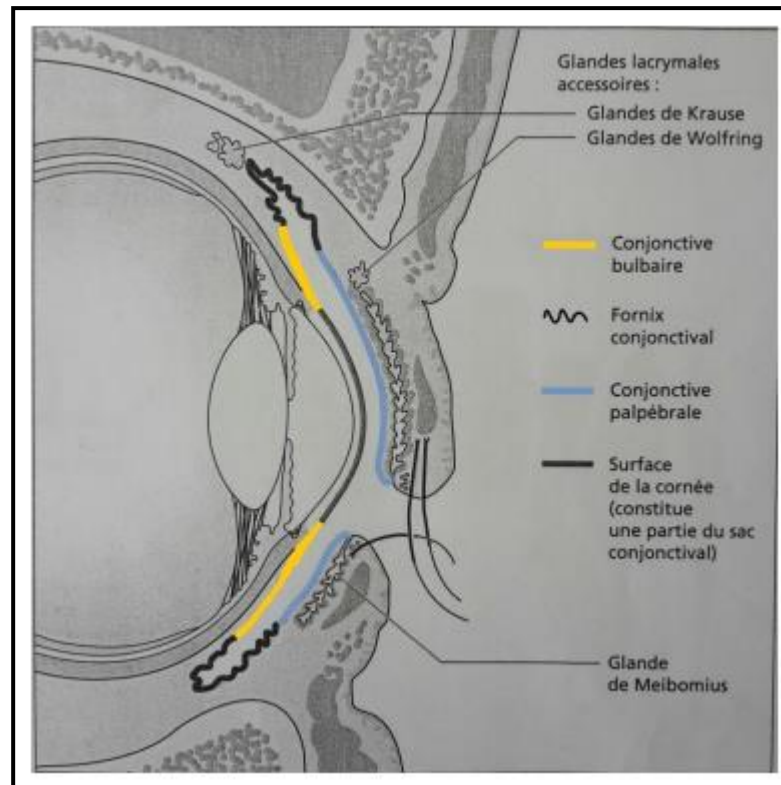


Figure 3: Schéma anatomique des conjonctives. [5]

I-1-3-3 / Physiologie

La conjonctive participe au maintien de l'homéostasie et à la nutrition de la cornée, ainsi qu'à la stabilité des trois couches du film lacrymal. Grace aux éléments cellulaires présents dans la muqueuse, la conjonctive protège aussi contre les agents externes.[5]

I-1-4 / L'appareil lacrymal :

Le système lacrymal se constitue :

- d'un appareil sécréteur : les glandes lacrymales principales (composée d'un grand lobe orbitaire et d'un plus petit lobe palpébral) et accessoires
- d'un appareil excréteur : les voies lacrymales (canalicule lacrymal supérieur et

inférieur, sac lacrymal et canal lacrymonasal) . [6]

I-1-4-1 / L'appareil lacrymal sécréteur

On différencie deux types de sécrétions : la sécrétion basale qui est constante et régulière, et la sécrétion réflexe, mise en jeu lors d'une agression et/ou irritation , et qui est sous le contrôle du système nerveux autonome.

Le film lacrymal est composé de trois couches [6], [7] :

- La couche muqueuse, profonde, est produite par les cellules à mucus de la conjonctive. Elle permet de stabiliser la couche aqueuse, ainsi que l'adhésion du film lacrymal aux microvillosités de l'épithélium cornéen,.
- La couche aqueuse, la plus épaisse, est produite par les glandes lacrymales accessoires des paupières situées sous la conjonctive. Son rôle est de laver en permanence l'œil et de le débarrasser des microbes, poussières, corps étrangers, pollens et autres pollutions extérieures.
- La couche huileuse, dite lipidique, la plus superficielle, est produite par les glandes de Meibomius. Elle prévient l'évaporation des larmes. Les lipides assurent aussi, une bonne lubrification des paupières au moment des clignements.

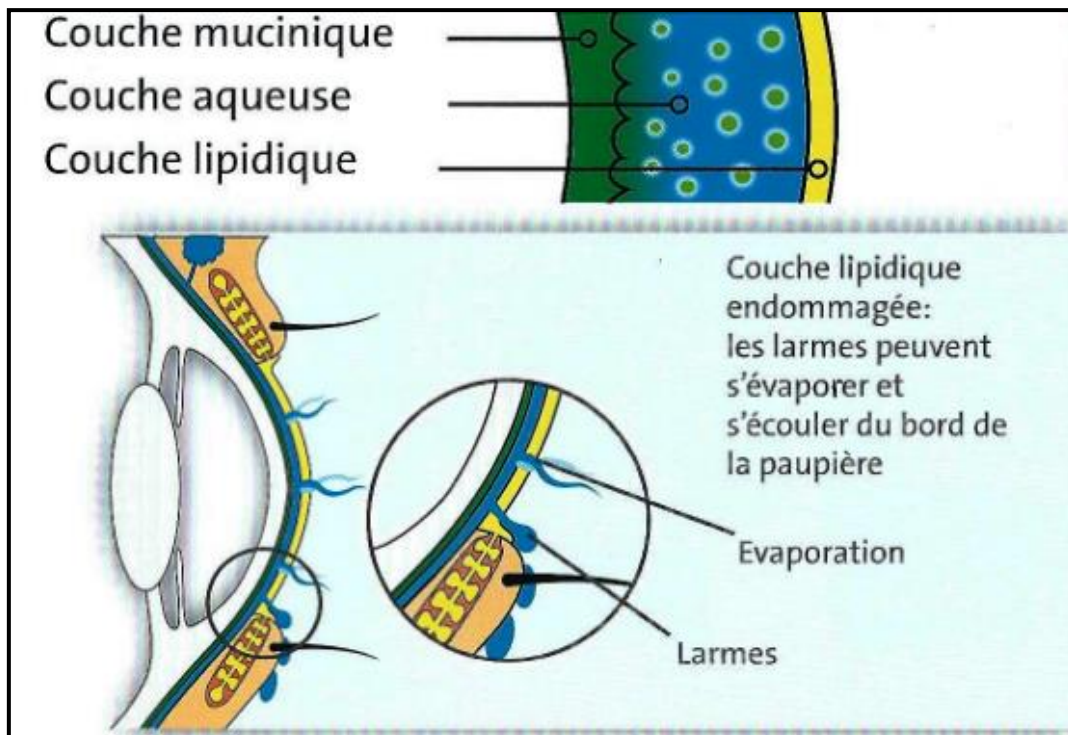


Figure 4: les différentes couches du film lacrymal. [6]

I-1-4-2 / L'appareil lacrymal excréteur

Il s'étend de la partie interne des paupières jusqu'aux fosses nasales.

L'excrétion lacrymale s'effectue tout au long des voies lacrymales, où le drainage est assuré lors de la contraction du muscle orbiculaire qui crée un mouvement de balayage qui chasse les larmes vers le cantus interne. Le drainage des sécrétions se fait dans les orifices lacrymaux supérieur et inférieur, situés au niveau de l'angle interne de chaque œil.

A partir des deux orifices, se trouvent deux canalicules qui se rejoignent en un canal très court. Le sac lacrymal, en forme d'un petit réservoir fait suite à ce canal. En bas du sac, se trouve le canal lacrymo-nasal, qui est un canal osseux, creusé dans l'os maxillaire supérieur, et qui s'ouvre au niveau des fosses nasales [2], [5].

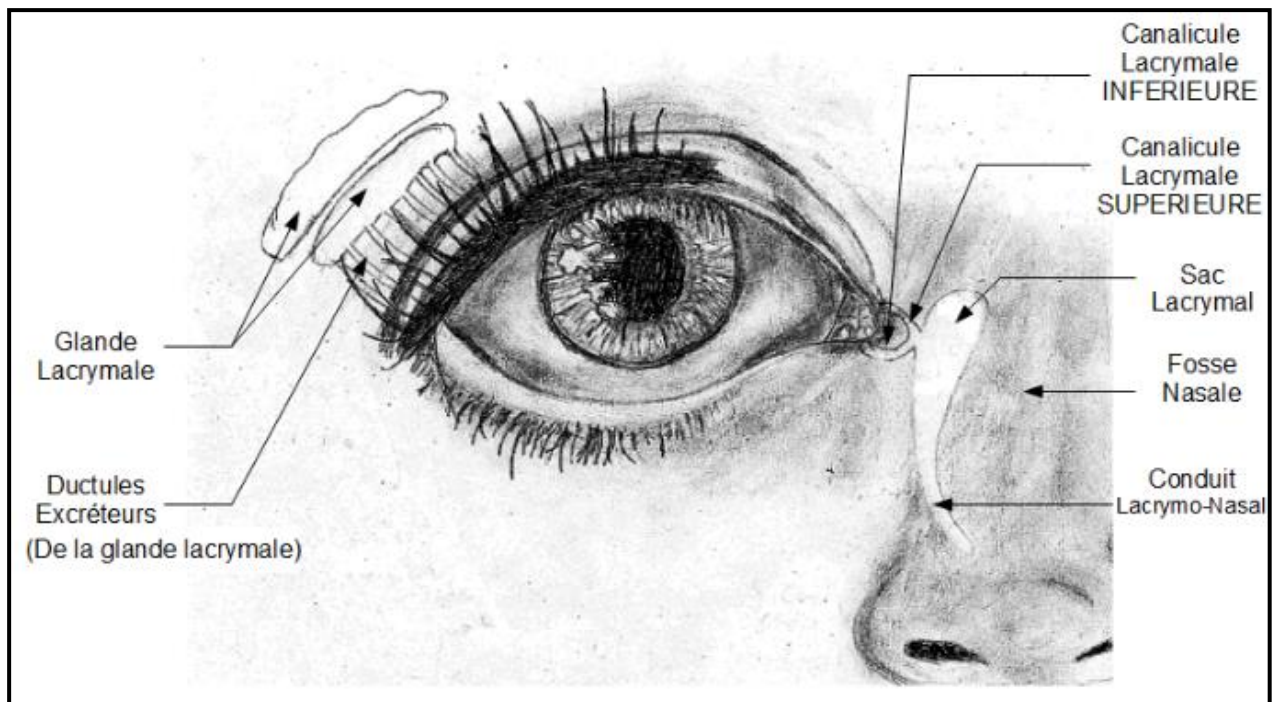


Figure 5: Anatomie structurale du système lacrymal. [6]

I-2 / Le globe oculaire :

Le globe oculaire est constitué de trois enveloppes avec trois milieux transparents.

I-2-1 / La sclérotique

Au niveau de la région postérieure de l'œil, il s'agit d'une membrane blanche épaissie nommée la sclère. Vers l'avant, elle est transparente, et forme la cornée. La jonction entre ces deux éléments est le limbe sclérocornéen.

I-2-1-1 / La sclère [2][7]

La sclère est une membrane blanche et opaque, très résistante, de structure tendineuse et d'épaisseur de 1 à 2 mm, qui forme le « blanc » de l'œil. Elle assure donc la protection et la rigidité du globe oculaire. Elle est formée d'un tissu conjonctif dense et peu vascularisé avec des fibres de collagènes, avec quelques fibres élastiques et des fibrocytes . Elle permet de contenir la pression interne de l'œil et de protéger celui-ci contre les agressions mécaniques. C'est aussi celle-ci qui donne sa forme plutôt ronde. C'est sur elle que s'insèrent les muscles oculomoteurs.

I-2-1-2 / La cornée [1], [9], [10]

La cornée est la partie antérieure du globe oculaire. Transparente, elle représente le premier dioptré du système optique oculaire et transmet la lumière au cristallin et à la rétine. Elle est en contact direct avec l'humeur aqueuse sur sa face postérieure, et constitue la limite externe de la chambre antérieure. Le film lacrymal tapisse sa face antérieure et reste en contact avec l'air ambiant ou avec la conjonctive palpébrale, quand l'œil est fermé. L'humeur aqueuse assure sa nutrition, ainsi que les vaisseaux limniques, et le film lacrymal.

La cornée est composée de quatre couches de cellules et de 2 membranes. De la superficie vers l'humeur aqueuse :

- L'épithélium pavimenteux stratifié qui repose sur la membrane basale. Le renouvellement cellulaire est rapide et constant par la présence de la dernière couche et possède une activité mitotique importante
- La membrane de Bowman. Elle ne se renouvelle jamais, et donc une lésion de celle-ci reste définitive, avec formation d'un tissu cicatriciel et une opacité. Elle est dépourvue de cellules hormis les fines expansions des cellules de Schwann entourant les terminaisons nerveuses qui la traversent.
- Le stroma cornéen qui représente la majorité de l'épaisseur cornéenne, et qui est composé de fibres de collagène de type I/V, groupées en lamelles parallèles à la surface de la cornée, avec de la substance fondamentale ayant une forte proportion en eau, afin de garantir la transparence de la cornée, ainsi que des kératocytes qui synthétisent le collagène et assurent donc le renouvellement de la matrice extracellulaire. Le stroma n'est pas vascularisé mais il est innervé.
- La membrane de Descemet ; qui est élastique et solide mais perméable à l'eau. Elle est collagénique et acellulaire. Elle est synthétisée par les cellules endothéliales et s'épaissit avec l'âge.
- L'endothélium cornéen est une mono couche cellulaire qui ne se régénère pas. La baisse progressive du nombre cellulaire se voit lors du vieillissement.

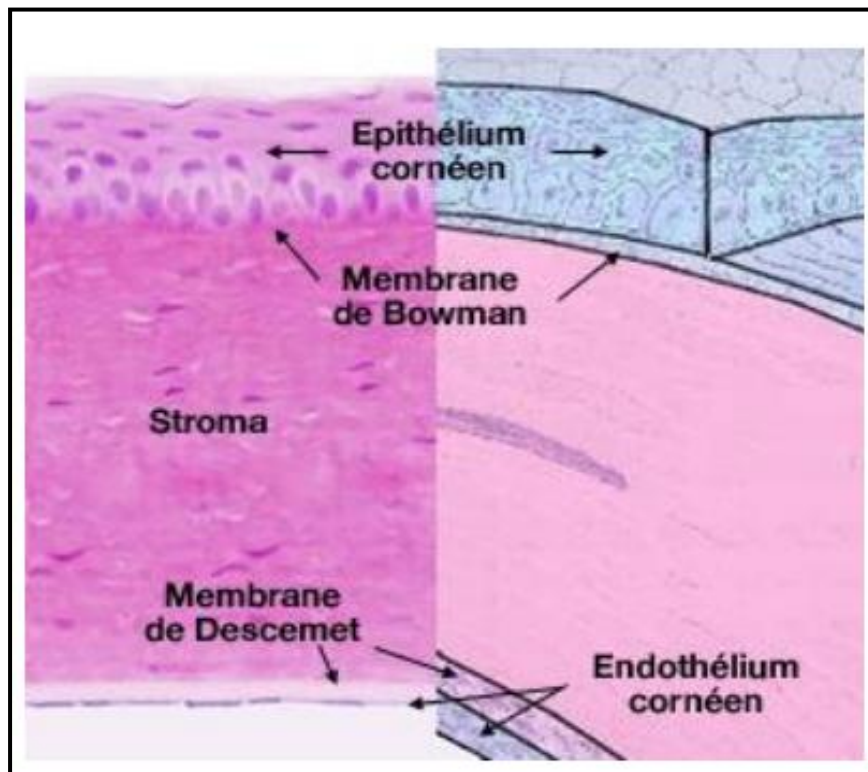


Figure 6: Anatomie structurale de la cornée. [10]

Sa transparence est assurée par :

- Une organisation particulière des lamelles de collagène stromales.
- Un maintien de la balance hydrique du stroma cornéen grâce à l'endothélium, avec un rôle de pompe ionique, et grâce à l'épithélium, qui l'isole de l'extérieur.
- L'absence de vascularisation
- Une innervation particulière. En-effet, les fibres nerveuses perdent leur gaine de myéline lors de leur pénétrance dans les structures cornéennes.

I-2-2 / La tunique vasculaire : l'uvée

C'est une membrane musculo-vasculaire, constituée de l'iris et du corps ciliaire, au niveau antérieur, et de la choroïde, dans la partie postérieure. Elle est située entre la sclère et la

rétine. Cette membrane est séparée de la rétine par l'épithélium pigmentaire.

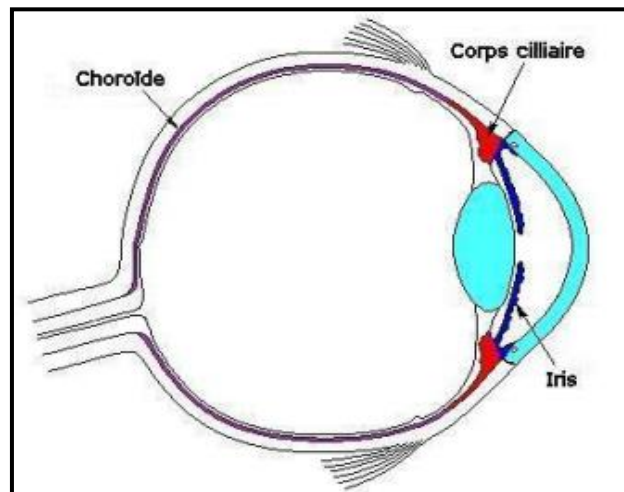


Figure 7: Parties de l'uvée.[2]

I-2-2-1 / La choroi`de

Elle est l'une des couches de la paroi du globe oculaire, située entre la sclérotique et la rétine. C'est une membrane nourricière de l'œil puisqu'elle est richement vascularisée et innervée, elle assure la nutrition de l'iris et des photorécepteurs rétiniens. Sa structure lui assure une fonction d'écran qui maintient l'intérieur de l'œil en chambre noire, d'autre part, elle empêche le passage d'une grande partie des rayonnements extérieurs.[1], [2]

I-2-2-2 / Le corps ciliaire

Il est la portion antérieure de la tunique choroïdienne. Par l'intermédiaire des zonules, le cristallin s'insère sur le corps ciliaire. Il est composé de deux structures principales :

- Les procès ciliaires, sont le point d'insertion des fibres zonulaires du cristallin, véritable ligament suspenseur de ce dernier. Ils sont richement vascularisés et jouent le rôle de la sécrétion de l'humeur aqueuse.

- Le muscle ciliaire, composé de deux sortes de fibres musculaires, qui sont mis en jeu lors du phénomène d'accommodation. Il bombe la face antérieure du cristallin pour augmenter son pouvoir convergent, en tirant sur les fibres zonulaires . **[10]**

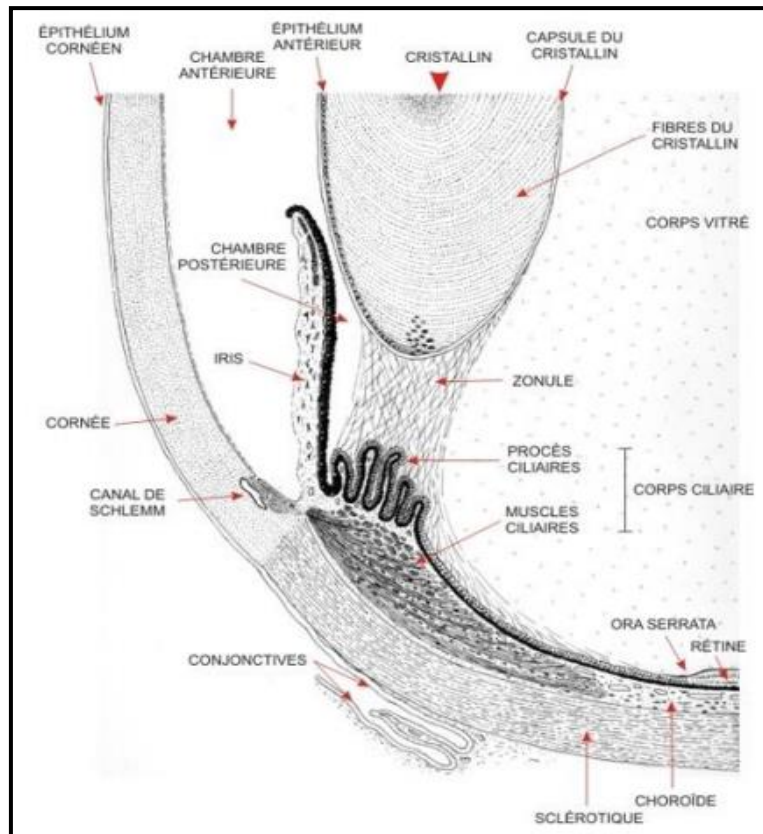


Figure 8: Schéma du segment antérieur de l'œil.[6]

I-2-2-3 / L'iris

Ayant une forme circulaire, l'iris est une membrane contractile de la face antérieure du globe oculaire, située en avant du cristallin. L'iris est percé en son centre d'un orifice : la pupille, véritable diaphragme. Son ouverture ou fermeture, qui sont des mécanismes réflexes, sont contrôlés par deux muscles antagonistes. La mydriase est provoquée par le relâchement du muscle sphincter (innervé par le système parasympathique) et une contraction du muscle dilatateur (innervé par le muscle sympathique) . A l'inverse, la contraction de l'iris est le résultat de la contraction du muscle sphincter. L'iris est formé de deux couches :

- Une couche stromale, antérieure, où se trouvent des mélanocytes, des fibres musculaires lisses qui contrôlent les variations de diamètre de la pupille.
- Une couche épithéliale pigmentaire, postérieure, dont le rôle est la réduction de la dispersion lumineuse intraoculaire.

La couleur de l'iris est essentiellement le résultat de deux pigments, et dépend de leur concentration, et de l'épithélium pigmentaire.[1], [5], [6]

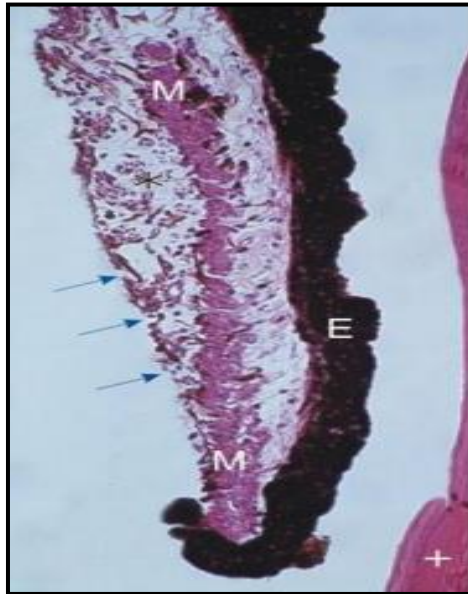


Figure 9: Histologie de l'iris. [10]

I-2-3 / La rétine

Il s'agit d'une membrane mince qui couvre la plus grande partie du globe oculaire, plus précisément la choroïde. La rétine est un tissu neurosensoriel, sa partie sensible se compose de photorécepteurs qui transforment l'énergie lumineuse en influx nerveux. [1]

La vascularisation de cette tunique est assurée par l'artère et la veine centrales de la rétine. Elle est composée d'un empilement de dix couches cellulaires, dont on peut distinguer deux parties : une, externe, l'épithélium pigmentaire, et, une interne, neurosensorielle qui regroupe les neuf couches restantes.

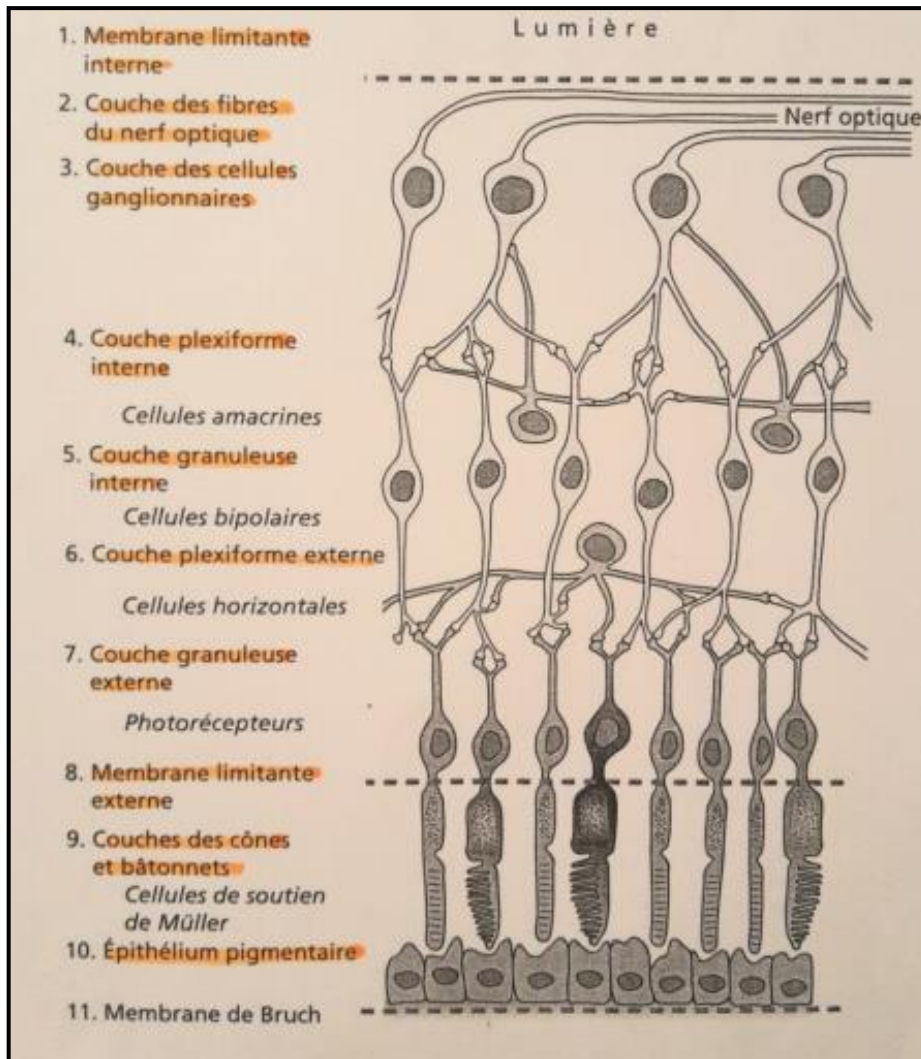


Figure 10: Schéma histologique des dix couches de la rétine.[5]

I-2-3-1 / Topographie de la rétine[2] [4]

La surface rétinienne se schématise en deux zones : La macula, région centrale de la rétine , proche de l'axe optique. Elle présente en son centre une dépression appelée fovéa où se concentrent les cônes où l'acuité visuelle est maximale, responsable du champ visuel. La 2eme zone est la rétine périphérique qui est responsable du champ visuel.

La papille optique est la zone d'émergence de tous les axones des cellules ganglionnaires, dont la réunion forme le nerf optique. Elle est dépourvue de photorécepteur. A son niveau, la

sclère et la choroïde s'amincissent, pour donner naissance à la lame criblée qui livre le passage aux fibres optiques et aux vaisseaux sanguins.

I-2-3-2 / Les photorécepteurs rétiniens [5], [6], [9]

Ils assurent la transformation de l'énergie lumineuse en énergie électrique. Ils sont les premiers neurones des voies visuelles, et leurs noyaux constituent la couche granuleuse externe. Il s'agit des cônes et des bâtonnets.

La répartition des photorécepteurs varie selon une région rétinienne à l'autre. Les cônes sont essentiellement présents sur la rétine centrale. Ils sont responsables de la vision diurne et la distinction des couleurs. Par contre, la localisation des bâtonnets est au niveau de toute la surface rétinienne à l'exception de la papille optique et la fovéola. Ils sont responsables de la vision nocturne et crépusculaire.

I-2-3-3 / Les neurones de conduction

Elles assurent la réception et la transmission de l'énergie électrique à travers la rétine, vers le cortex visuel.

I-2-3-4 / Les neurones d'association

Elles effectuent des interconnexions entre les neurones rétiniens.

I-2-3-5 / Les cellules de soutien

Cellules de grande taille qui jouent le rôle de soutien et de cohérence au niveau des couches rétiniennes.

I-2-3-6 / L'épithélium pigmentaire

Il comporte une seule couche de cellules qui possèdent de nombreux grains de mélanine. Il assure la protection de la neurorétine, par absorption de la lumière excessive grâce à ces grains de mélanine. Il assure par ailleurs, le transport des éléments nutritifs de la choroïde aux photorécepteurs rétiniens mais aussi la phagocytose des déchets métaboliques. Il sépare la neurorétine de la choroïde.

I-2-3-7 / Vascularisation et innervation

Assurée par deux systèmes différents : [1] les couches externes de la rétine sont irrigués

par la partie interne de la choroïde qui est riche en capillaires. Les couches internes, sont par contre, irrigués par le système d'artères et artérioles rétinienne, provenant de l'artère centrale de la rétine.

La veine centrale de la rétine assure le drainage veineux .[1]

La rétine ne comprend pas de fibre sensitive.[1]

I-2-4 / L'humeur aqueuse [2], [11]

L'eau et les substances électrolytiques non électrolytiques comme le glucose, l'acide ascorbique, entrent dans la composition de l'humeur aqueuse. Elle est synthétisée au niveau des procès ciliaires, puis elle passe de la chambre postérieure vers la chambre antérieure par la pupille. Par la suite, elle se dirige pour être éliminée au travers du trabéculum au niveau de l'angle irido-cornéen. Collectée par la suite dans le canal de Schlemm, elle est évacuée dans le réseau veineux. L'humeur aqueuse assure la nutrition du cristallin, de la cornée et du trabéculum. Elle a également un rôle majeur, celui du maintien de la pression intra-oculaire.

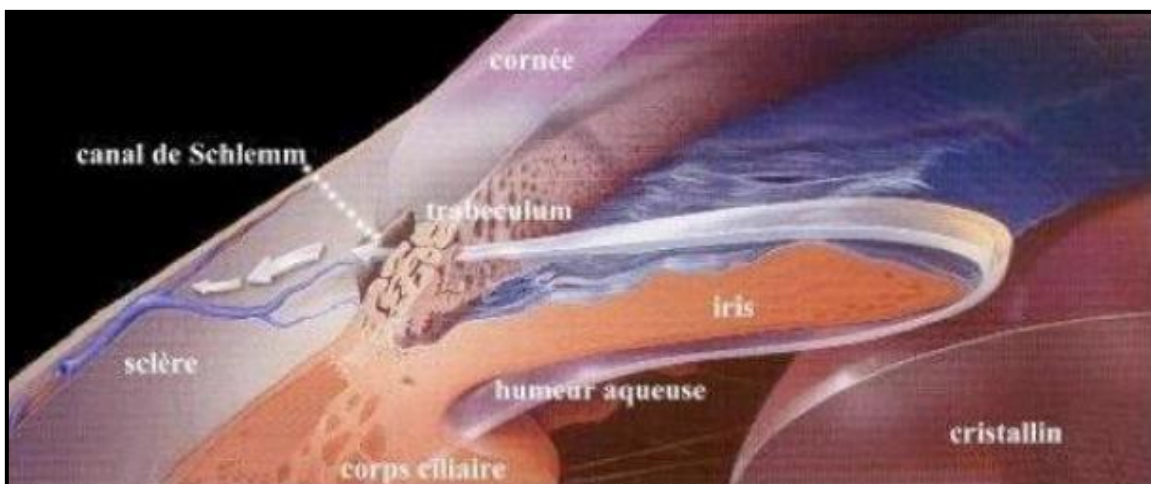


Figure 11: Schéma illustrant la circulation de l'humeur aqueuse[2]

I-2-5 / Le cristallin [5], [6], [12]

Le cristallin est une lentille convergente naturelle de l'œil, elle est biconvexe et située entre l'iris et le corps vitré. C'est un organe plein mais avasculaire qui est recouvert par une membrane conjonctive fine, transparente et élastique, la cristalloïde, à travers laquelle se font

les échanges par diffusion. Les fibres zonulaires qui se situent à l'équateur du cristallin relient cette lentille aux corps ciliaires. Ne contenant ni vaisseaux sanguins ni nerfs, il est composé d'une couche épithéliale qui recouvre totalement sa face antérieure, et de cellules particulières nommées les fibres cristalliniennes, les fibres les plus jeunes refoulent vers le centre les fibres plus anciennes. Les différentes couches du cristallin résultent de la prolifération de l'épithélium cellulaire antérieur, avec un noyau embryonnaire au centre entouré par la zone foetale puis adulte et enfin la zone corticale répondant immédiatement à la cristalloïde.

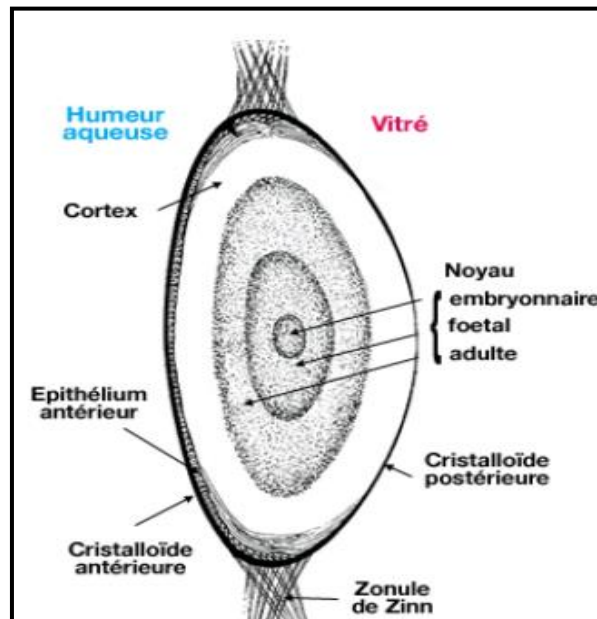


Figure 12: Description anatomique du cristallin [6]

I-2-6 / Le corps vitré [5], [6]

Le corps vitré est une substance gélatineuse qui remplit la cavité oculaire en arrière du cristallin, et qui maintient la forme de l'œil, et contribue à plaquer la rétine contre la paroi de l'œil. Il sert également d'amortisseur dans les traumatismes oculaires. Comme le cristallin, c'est une structure transparente avasculaire et dépourvue de nerfs. Sa composition est similaire à celle de la cornée mais contient très peu de cellules, avec 99% d'eau, du collagène, et de l'acide hyaluronique .

II / Mécanismes d'immunité de l'œil :

Le système immunitaire a pour rôle de préserver le bon état fonctionnel de l'organisme ; pour ce faire il doit reconnaître et éliminer toute menace. L'œil est une expansion de système nerveux central, ayant la double particularité d'être un instrument d'optique et une interface avec le monde environnant [13]. Cela impose au système immunitaire des contraintes d'efficacité et d'innocuité particulièrement exigeantes dans la prise en charge des menaces provenant de l'extérieur (microorganismes, toxiques...) d'une part, et d'autre part, de l'intérieur (transformations, mort cellulaire...)

II- 1 / L'interface avec le monde environnant :

Toutes les interfaces de l'organisme avec l'extérieur constituent des barrières anatomiques visant à empêcher la pénétration des agents pathogènes grâce à l'association de multiples moyens : des barrières physiques, des flux, des agents chimiques et des substances bactéricides, des flores commensales, etc. Chacun de ces moyens sera décliné de façon différente selon les particularités propres à la situation de chaque interface : par exemple, la peau est un territoire sec qui s'appuie sur la kératinisation de l'épiderme, alors que les muqueuses se situent en milieu humide et tirent grandement partie de la sécrétion d'un mucus [14], [15]. Les muqueuses représentent de très loin la plus grande surface de contact avec l'environnement, de l'ordre de 400 m² hors alvéoles pulmonaires contre 1,8 m² pour la peau ; elles sont elles-mêmes organisées en sous-compartiments régionaux adaptés au mieux aux contextes locaux, notamment microbiens. C'est ainsi, par exemple que ce sont les IgG produites localement et non les IgA comme ailleurs qui prédominent dans les sécrétions génitales, cela étant en rapport avec une meilleure résistance aux protéases microbiennes présentes. Même s'ils partagent une même architecture fonctionnelle, ces compartiments sont plus ou moins autonomes : après migration des cellules B IgA⁺ vers les ganglions locorégionaux drainant un territoire, leur retour via le sang sera orienté vers un territoire équivalent grâce à des signaux moléculaires, chimiokines notamment, propres. Dans cet ensemble, l'œil et ses annexes constituent un compartiment muqueux de l'organisme de très petite dimension, particulièrement exposé, mais apparemment peu vulnérable.

II-1-1 / La flore commensale

L'intérêt d'une flore commensale est d'empêcher par compétition l'implantation de germes pathogènes. Des études conduites pour évaluer le risque microbien chez des patients opérés de la cataracte, semblent montrer la présence une flore normale assez proche de celle de la peau et dominée par *Staphylococcus epidermitis* [16]. Cependant toute évaluation de cette flore est tributaire des moyens de cultures employés.[17]

II-1-2 / Le film lacrymal

Le rôle du mucus est de capturer et neutraliser les germes et de les entraîner dans son flux sans leur permettre de s'implanter. Au niveau de l'œil, ce mucus est représenté par le film lacrymal qui agit en synergie avec le clignement des paupières pour assurer l'évacuation de tout corps étranger, débris épithélial ou agent toxique ou potentiellement infectieux. Son épaisseur a été évaluée à environ 40 micromètres (mm) et son volume entre 6 et 9 ml avec un renouvellement en sécrétion basale de 1 à 2 ml/ min. Le flux ainsi créé est généré par les glandes lacrymales situées à l'angle supérotemporal de l'orbite, il baigne la surface oculaire avant d'être recueilli dans le canal lacrymal qui va s'écouler dans le nez. Cependant, 75 % de la sécrétion s'évapore et 25 % s'élimine par la voie lacrymonasale. Le flux est considérablement accru lors d'hypersécrétion réflexe [18], [19]. Classiquement présenté comme une structure trilaminaire où se superposent une couche muqueuse profonde, une importante couche aqueuse intermédiaire et une fine couche lipidique superficielle, le film lacrymal est en réalité un ensemble extrêmement complexe et apparaît plutôt comme un ensemble à deux couches interdépendantes [20]. Il est majoritairement formé d'une phase mucinoaqueuse surmontée d'une phase lipidique ultramince. Il est régulièrement resurfacé et redistribué par le mouvement de balayage ascendant de la paupière supérieure ; il se fluidifie pendant le clignement et se restructure, se recompose comme un gel entre deux battements palpébraux.

- La couche lipidique superficielle :

La couche lipidique externe, d'une épaisseur inférieure à 100 nanomètres, est sécrétée par les glandes de Meibomius situées à la face postérieure des paupières le long de la marge palpébrale et libérée au cours des mouvements palpébraux. Elle uniformise la surface pour

améliorer le transfert optique et permet la collection et l'élimination rapide des poussières de petit calibre qui viennent s'y déposer. Elle stabilise le film mucinoaqueux sur lequel elle s'étale grâce aux phospholipides qu'elle contient en abaissant la tension de surface ; et elle limite d'un facteur 10 à 20 son évaporation lorsque les paupières sont ouvertes. Les acides gras de ce film lipidique seraient de plus bactéricides en association avec des mucines.

- La couche mucinoaqueuse profonde :

Cette couche profonde est formée de deux composantes intriquées, l'une aqueuse et l'autre mucineuse.

Les mucines, produites par les cellules caliciformes à mucus de la conjonctive, forment un tapis très résistant à la dégradation enzymatique recouvrant les cellules épithéliales et assurant grâce à leurs propriétés hydrophiles la transition entre la surface oculaire hydrophobe et la phase liquidienne. Leur gradient de concentration décroissant de la surface oculaire vers l'extérieur génère une transition entre une zone profonde gélatineuse (environ 30 mm d'épaisseur) et une zone superficielle plus hydratée et liquidienne (environ 10 mm d'épaisseur). À côté des mucines polymérisées de haut poids moléculaire insolubles, il existe aussi des formes solubles qui pourraient jouer un rôle de leurre limitant les capacités d'adhérence des bactéries aux surfaces épithéliales.

La phase aqueuse sert de support à l'élimination permanente des microorganismes, cellules mortes, substances nocives ou déchets vers le canal lacrymonasal. Elle est sécrétée par les glandes lacrymales et les glandes accessoires de Krause et Wolfring situées au fond du cul de sac conjonctival. La phase aqueuse comprend une composante basale et une composante inductible, réflexe, sous-contrôle neurologique. Cette hypersécrétion réflexe apparaît surtout comme une solution de lavage comprenant principalement du lysozyme (33 %), de la lactoferrine (21 %) et des lipocalines spécifiques des larmes (25 %).

Le composant cellulaire est représenté par des polynucléaires en nombre variable et parfois faible chez certains individus lorsque l'œil est ouvert, mais présents par milliers lors de sa fermeture prolongée. La présence notable d'élastase, de protéinase 3, de cathepsine G et autres protéases libérées par leur dégranulation témoigne alors d'un état inflammatoire latent au même titre que celle des composants activés du système du complément. Cependant, tous

les moyens nécessaires pour protéger les épithéliums, en empêchant l'accès ou en neutralisant l'activité, sont également largement présents en parallèle ce qui cantonne ces acteurs potentiellement dangereux à leur rôle antimicrobien.

La composition fonctionnelle des larmes varie donc très largement selon que l'œil est ouvert ou fermé ou à la suite d'une hypersécrétion réflexe. Cependant, cela est loin de résumer la complexité fonctionnelle puisque près de 500 protéines auraient été identifiées dans les larmes, que leur expression pourra être constitutive ou induite selon les circonstances, que les différentes espèces moléculaires vont interagir entre elles et que l'activité de chacune d'entre elles peut avoir de multiples facettes. Globalement, l'ensemble joue à la fois un rôle agressif de défense à l'égard des microorganismes et un rôle de protection et entretien des épithéliums.

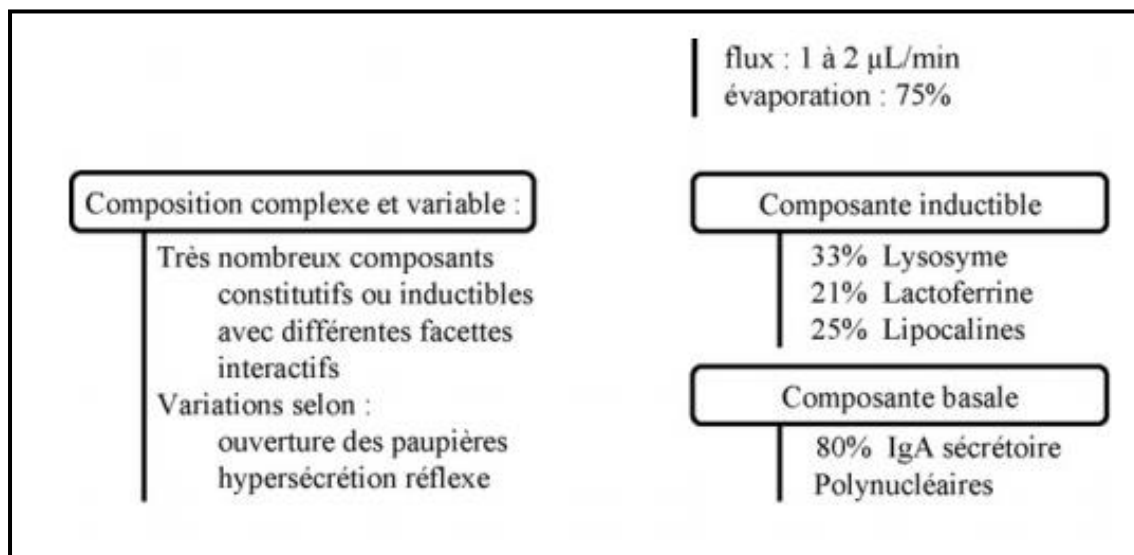


Figure 13: Schéma illustrant la phase aqueuse du film lacrymal. [21]

II-1-3 / Les IgA sécrétoires et le tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'œil

- Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'œil (EALT) :

L'œil bénéficie d'un tissu lymphoïde associé à l'ensemble de la conjonctive, avec une densité qui décroît de sa portion rétropalpébrale vers le fornix et vers sa partie bulbaire préoculaire (CALT). Il englobe les glandes lacrymales et s'étend à l'ensemble des voies de drainage lacrymonasales (LDALT), jusqu'au nez, pour former un ensemble fonctionnel (EALT) interconnecté avec les autres territoires muqueux. Son organisation fonctionnelle est largement déduite des connaissances acquises au niveau intestinal, avec schématiquement une voie afférente et une voie effectrice. [22]

La voie afférente repose sur des follicules lymphoïdes disséminés où vont se dérouler activation, prolifération et différenciation en cellules effectrices qui recirculeront par voie lymphatique puis sanguine. La majorité des lymphocytes B IgA+ circulants est ainsi constituée de cellules issues d'une production au niveau des muqueuses. Ces cellules sont considérées venir repeupler des territoires similaires, muqueux en général et plus particulièrement les sous-compartiments correspondant à leur lieu d'origine. Des cellules de Langerhans CD1+, mais CD6 sont également présentes au niveau de l'épithélium.

Les follicules sont principalement constitués de cellules B avec des lymphocytes T disséminés et un véritable centre germinatif est parfois observé. Constants chez les sujets jeunes avant d'involuer avec l'âge, ils sont de petite taille (environ 0,3 mm) et de forme lenticulaire dans la conjonctive, plus volumineux (0,5 mm) et plus sphériques dans les voies lacrymonasales. Ils sont recouverts d'un épithélium spécialisé, aplati et dépourvu de cellules à mucus, enrichi en lymphocytes intraépithéliaux et moins riche en composant sécrétoire et en IgA ; les cellules M transmettrices d'antigène n'y ont été observées qu'au niveau du sac lacrymal.

Le bras effecteur correspond aux lymphocytes intraépithéliaux, principalement T CD8+ et au tapis lymphoïde diffus de la lamina propria. Il est continu, mais de densité variable sur l'ensemble du territoire muqueux concerné et occupe très largement l'espace conjonctif

périacineux des glandes lacrymales. Il est principalement constitué de lymphocytes T, plus souvent CD8⁺ que CD4⁺ et de plasmocytes pour la plupart sécréteurs d'IgA polymères ; et l'épithélium situé en regard produit largement le transporteur d'immunoglobuline qui est aussi la forme originelle du composant sécrétoire. Les mastocytes sont normalement présents dans la lamina propria avec une densité estimée à 6000 par mm³ ; ils sont par ailleurs aussi présents au niveau de la choroïde, du corps ciliaire, de l'iris et du nerf optique, mais pas de la cornée ni de la rétine. On peut noter qu'en dehors des crises, les sujets atopiques n'ont pas une concentration d'histamine dans les larmes supérieure à celle des sujets non atopiques (5 à 15 ng/ml).

Follicules et tissu lymphoïde diffus sont conjointement retrouvés à proximité des cryptes de Henle dans la conjonctive tarsale, avec de nombreux plasmocytes et une production locale active d'IgA. Des veinules postcapillaires à paroi endothéliale haute (HEV) sont présentes de façon diffuse parmi les nombreux vaisseaux de la conjonctive et aussi en position parafolliculaire ; elles permettent l'arrivée orientée des lymphocytes. Un système comparable opère probablement au niveau des glandes lacrymales compte tenu de l'accumulation locale sélective de plasmocytes à IgA. La conjonctive est riche en vaisseaux lymphatiques qui assurent son drainage vers les ganglions régionaux sousmaxillaire pour le côté nasal et préauriculaire pour le côté latéral. Les rapports anatomiques des structures conjonctivales, notamment rétropalpébrales, avec la cornée en font un acteur privilégié de la détection des antigènes au niveau cornéen et de la génération d'une réponse immunitaire appropriée. Celle-ci doit maintenir une balance subtile entre réponse inflammatoire potentiellement destructrice et tolérance vis-à-vis des antigènes acceptables. On attribue aux réponses de l'immunité muqueuse une cinétique lente (21 jours) et une mémoire inconstante. Elle n'intervient pas dans le déclenchement du rejet des greffes de cornée qui paraît généré par des cellules dendritiques cornéennes migrant vers les ganglions régionaux.

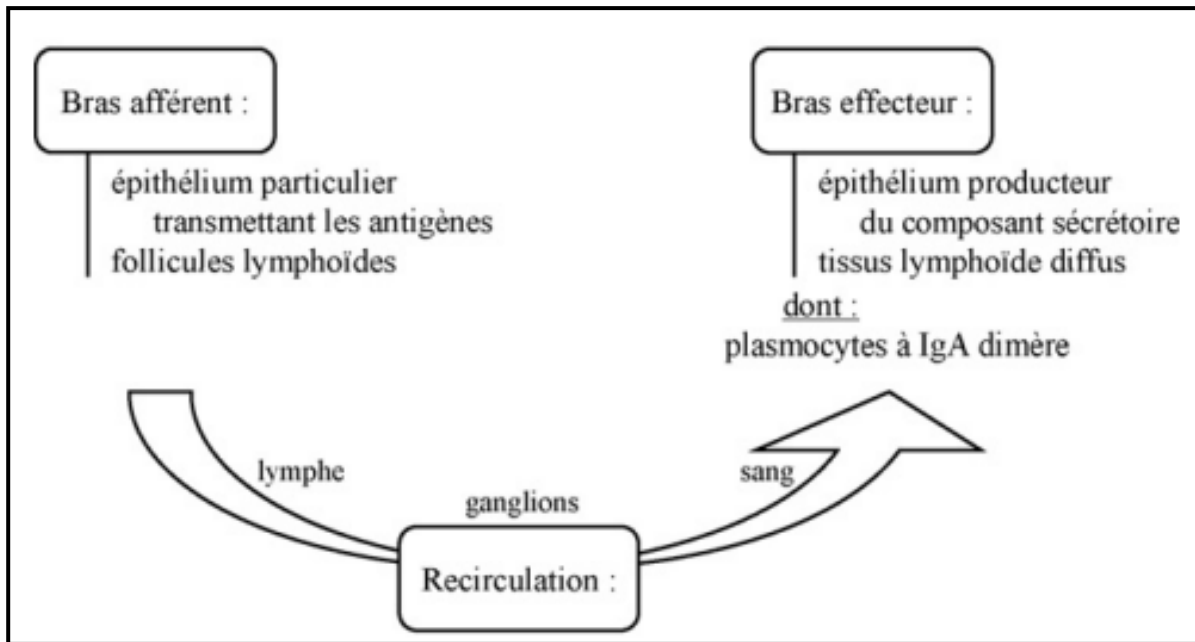


Figure 14: Fonctionnement du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.[21]

- Les IgA sécrétoires :

Plus de la moitié des immunoglobulines produites quotidiennement par l'organisme sont des IgA. Il en existe deux sous-classes IgA1 et IgA2 auxquelles on attribue une orientation fonctionnelle vers la prise en charge d'antigènes respectivement protéiques et polysaccharidiques. En dehors de quelques sous-compartiments bien précis, les muqueuses constituent le territoire de prédilection de cet isotype qui présente en effet de nombreux avantages à la fois structuraux et fonctionnels[23], [24]

Les IgA sécrétoires sont particulièrement résistantes à la plupart des protéases et notamment à celles des germes présents dans les territoires qu'elles contrôlent. Cette résistance résulte d'abord de l'absence de région charnière dans les IgA2 et de la protection par cinq chaînes glucidiques de la pseudorégion charnière des IgA1. De plus, l'enroulement du composant sécrétoire autour de la région Fc des chaînes alpha masque les sites de clivage de chacune des deux partenaires.

Cela résulte de leur mode de transfert actif vers la surface par les cellules épithéliales. Les IgA sont en effet prises en charge par un récepteur spécifique à la face basale des cellules épithéliales, à la condition qu'elles soient polymérisées avec présence d'une chaîne J. Ce récepteur les emmène jusqu'au pôle apical de la cellule où sa portion extracellulaire est clivée en donnant naissance au composant sécrétoire qui reste fixé sur l'IgA sécrétoire ainsi libérée. Comme pour les IgM, l'avidité des IgA sécrétoires pour l'antigène est multipliée par leur caractère polymérique, dimérisation ou quadrimérisation ; elles n'ont alors pas besoin d'une très forte affinité pour atteindre une force de liaison efficace envers leur cible. Comme les IgM, elles sont douées de propriétés agglutinantes, mais contrairement à celles-ci, elles sont en revanche incapables d'activer directement le système du complément. Leur rôle effecteur est ainsi particulier, axé sur ce qu'on appelle « l'exclusion immune » : agglutination des pathogènes facilitant leur clairance par le flux muqueux, neutralisation des toxines et inhibition des adhésines. Cette action peut s'exercer lors de leur transfert actif vers la surface en produisant une action de nettoyage par entraînement des éventuels microorganismes présents dans le stroma ou à l'intérieur de la cellule épithéliale.

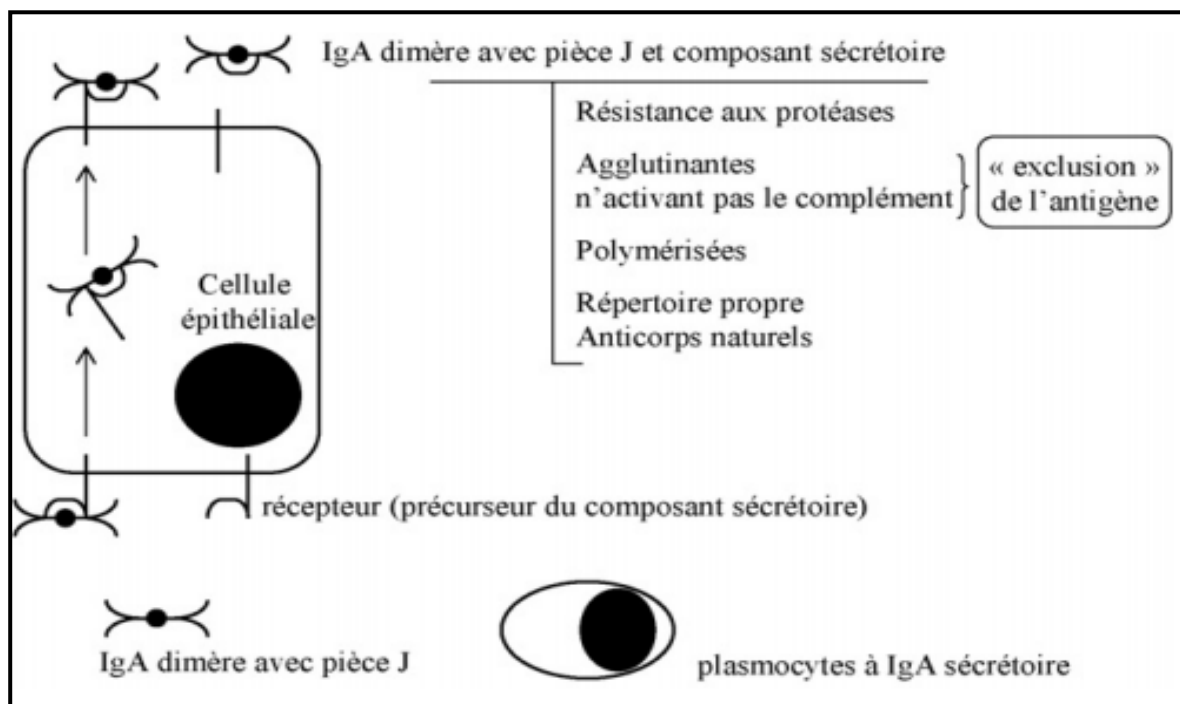


Figure 15: IgA sécrétoires [21]

Au niveau des glandes lacrymales, les IgA représentent 77 % des immunoglobulines sécrétées ; à la différence de ce qui est observé au niveau des muqueuses digestives et notamment colique, il existe une forte prédominance des IgA1 (80 %) sur les IgA2. [8]

Le répertoire de ces immunoglobulines est différent de celui observé après immunisation au niveau systémique. Une partie au moins d'entre elles correspondent à des anticorps naturels reconnaissant des motifs conservés entre les espèces au niveau de leurs cibles avec une affinité qui peut être moindre mais une plus grande plasticité au regard de la spécificité de la liaison aux épitopes reconnus ; une grande partie des anticorps sécrétés sont ainsi polyspécifiques et peuvent jouer un double rôle de prise en charge de produits du soi, issus par exemple de la mort cellulaire normale et d'éléments éventuellement pathogènes.

- Les IgD et autres immunoglobulines :

Les IgD représentent 10 % des immunoglobulines sécrétées ce qui en fait le second isotype dans les larmes, alors qu'elles sont absentes au niveau digestif ; elles deviennent même majoritaires (57 %) chez les sujets atteints de déficit en IgA. Le restant des immunoglobulines est constitué de façon à peu près égales d'IgM et d'IgG. [8], [25], [26]

L'IgD reste une classe d'immunoglobuline imparfaitement connue, dont la présence est à la fois probablement très ancienne, mais aussi limitée à certaines espèces. D'un point de vue structural, elles se caractérisent par une région charnière particulièrement longue, flexible et sensible au clivage protéolytique et un domaine constant Cd3 particulier. Elle est exprimée avec l'IgM sur les lymphocytes B en fin de maturation où elle est de plus majoritaire et disparaît rapidement lors de l'activation par l'antigène au cours des réponses primaires. Cependant, certains lymphocytes perdent leur IgM membranaire et se différencient en plasmocytes producteurs d'IgD ; curieusement la chaîne légère utilisée est alors le plus souvent de type lambda. Ces cellules apparaissent particulièrement nombreuses au niveau des muqueuses des territoires lacrymal, nasal et salivaire.

Les IgD ont la particularité de pouvoir reconnaître leur cible, dont les microorganismes, non seulement spécifiquement par leur site anticorps, mais aussi non spécifiquement, notamment par leur domaine constant Cd1 ; elles peuvent avoir aussi une activité autoanticorps. Leur demi-vie dans le sérum est courte (2,8 jours) et elles sont vulnérables aux protéases mais résistent un mois à + 4 8C. Elles n'activent pas la voie classique du complément mais peuvent

activer la voie alterne. Une de leurs propriétés serait d'augmenter la réponse immunitaire humorale.

II-1-4 / La cornée et les récepteurs Toll-like (TLR)

La cornée représente l'ultime interface avec l'intérieur de l'œil. C'est à la fois une vitre et la dernière barrière à la pénétration. Elle doit donc à la fois posséder tous les moyens de déclencher une réponse immunitaire efficace et ne les utiliser qu'en dernier recours, ce qui signifie aussi inhiber toute activation inopportune.[27]

Elle est composée d'une couche stromale hydrophile encadrée de deux couches hydrophobes, épithéliale à l'extérieure et endothéliale vers l'intérieur. Cette organisation limite considérablement les transferts moléculaires vers l'intérieur de l'œil. De plus les deux interfaces épithélial et endothélial apparaissent orientées vers la non-réponse immunitaire : leurs cellules sont équipées de molécules membranaires capables d'inhiber l'activation des cellules effectrices. Par ailleurs, les vascularisations sanguine et lymphatique sont cantonnées à sa périphérie au niveau du limbus. Cela explique que les molécules de l'immunité qui diffusent à partir de cette source puissent avoir une concentration décroissante vers le centre de la cornée, notamment C1q qui est une grosse molécule ; en cas d'inflammation la néoangiogénèse pourra combler l'écart au prix d'une dégradation fonctionnelle importante.

De la même façon il semble que les récepteurs Toll-like ne sont exprimés que dans les couches basales de l'épithélium cornéen, mais non dans sa partie apicale.

Cette famille de récepteurs est l'une de celles qui permettent à l'immunité naturelle de reconnaître des motifs moléculaires conservés au sein des agents microbiens, mais aussi parfois des motifs endogènes ; et leur mise en jeu différentielle intervient dans l'orientation de la réponse immunitaire.

Probablement absents dans la surface de l'épithélium, mais présents dans sa partie profonde, leur engagement témoignerait de l'agression de l'épithélium cornéen avec déclenchement de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Ces récepteurs seraient également exprimés par les fibroblastes du stroma que l'on considère comme la principale source des chimiokines qui recrutent les leucocytes du limbus vascularisé vers la cornée avasculaire.

Par ailleurs, les premières études de l'expression de ces récepteurs chez l'homme font également apparaître une présence privilégiée de cellules présentatrices d'antigène exprimant TLR4 au niveau du corps ciliaire et de la racine de l'iris avec une localisation stratégique péri vasculaire et sous épithéliale. Un autre lieu d'expression particulièrement important serait l'épithélium pigmentaire de la rétine où ils pourraient jouer un double rôle de maintien de l'homéostasie et de protection ; d'autant plus qu'a été rapportée une association entre un variant du gène de TLR4 et la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

II-2 / La protection du trajet optique

II-2-1/ Les particularités anatomiques – la barrière hémato-oculaire

Le premier élément est l'absence de toute vascularisation sanguine ou lymphatique dans le corps de la cornée, le milieu aqueux ou le corps vitré qui contraste avec la riche vascularisation de la choroïde, du corps ciliaire et de l'iris à laquelle s'ajoutent les rameaux capillaires issus de l'artère centrale de la rétine. Les vaisseaux lymphatiques sont cantonnés en périphérie, notamment au niveau de la conjonctive et le drainage de l'intérieur de l'œil et en particulier de la chambre antérieure se fait essentiellement dans la circulation veineuse. [2], [28], [29]

À cette organisation anatomique s'ajoute une barrière hémato-oculaire, en continuité de la barrière hémato encéphalique, qui contrôle très étroitement la diffusion de l'eau et des molécules.

La barrière hémato-oculaire résulte des jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires de l'artère centrale de la rétine ou du corps de l'iris et entre les cellules tapissant la face postérieure de l'iris et la face interne de l'épithélium du corps ciliaire et entre les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine. Elle participe, avec l'absence de vascularisation sanguine ou lymphatique sur le trajet optique, à la préservation optimale de la qualité des signaux transmis à la rétine. Cependant, sa stringence se relâche en cas d'infection ou d'inflammation ; de la même façon que des néovaisseaux peuvent apparaître dans la cornée. Le pouvoir immunitaire est alors renforcé au détriment de la qualité optique.

II-2-2/ Les cellules présentatrices d'antigène

Il est désormais clair que des cellules présentatrices d'antigène sont bien présentes, notamment des macrophages dans le stroma de l'iris ou au niveau des corps ciliaires ou encore à proximité de l'épithélium pigmentaire de la rétine, du corps ciliaire et de l'iris.

Au niveau de la cornée, elles sont présentes non seulement en périphérie où elles paraissent assez conventionnelles, mais aussi dans sa portion centrale où leur phénotype et distribution ne sont sans doute pas anodins : des cellules dendritiques ou de Langerhans sont présentes dans le stroma dans sa partie externe et des cellules macrophagiques dans sa partie profonde ; toutes ces cellules sont caractérisées par un manque d'expression des molécules HLA de classe II, présentoirs des antigènes pour les lymphocytes T auxiliaires et des molécules de coactivations CD40, CD80 et CD86. Elles restent cependant capables d'exprimer ces molécules en cas d'inflammation et de migrer alors vers les ganglions régionaux pour initier une réponse immunitaire (rejet par exemple), notamment s'il y a parallèlement apparition de néovaisseaux lymphatiques.

II-2-3/ Les mécanismes locaux de contrôle de la réponse immunitaire

L'arrivée et l'activation locale des lymphocytes se heurtent à toute une série d'éléments inhibiteurs. Les cellules oculaires résidentes, qu'elles appartiennent aux barrières anatomiques à franchir ou qu'elles participent aux structures des segments antérieur et postérieur de l'œil, sont capables d'inhiber les lymphocytes activés; cela concerne notamment les cellules gliales rétinienne, celles de l'épithélium pigmenté, les cellules endothéliales de la cornée ou épithéliales de l'iris et du corps ciliaire.

De plus, le segment postérieur est pauvre en cellules exprimant des molécules HLA de classe II capables de jouer un rôle de cellules présentatrices.

Enfin, les fluides oculaires contiennent de nombreux composants solubles inhibiteurs. Tous ces composants inhibent non seulement l'activation et la fonction des lymphocytes, mais également celles des cellules de l'immunité innée, cellules tueuses naturelles, polynucléaires et macrophages.

Parallèlement, il existe une activation à bas bruit du complément, étroitement contrôlée par des inhibiteurs comme la protéine cofacteur de membrane (MCP ou CD46), le DAF (CD55) ou la protéine inhibant le complexe d'attaque membranaire (CD59).

Le ligand de Fas (CD95L) appartient à la famille du TNF et son interaction avec Fas peut déclencher une mort par apoptose. En jouant aussi bien sur la néo-angiogénèse que sur la prolifération des lymphocytes porteurs de Fas, son expression constitutive en particulier sur les cellules parenchymateuses ou de l'épithélium et de l'endothélium cornéen a été associée au contrôle respectivement des réactions inflammatoires post injection de virus herpès. La mort par apoptose, par opposition à la nécrose, a une orientation tolérogène et non immunogène et elle pourrait être initiatrice de la tolérance systémique.

L'hormone stimulant les mélanocytes alpha serait l'un des éléments les plus immunosuppresseurs du microenvironnement oculaire, capable d'induire la production d'IL10 par les macrophages.



Epidémiologie



I / Agent causal

I-1 / Herpesviridae

I-1-1 / Classification

Cette famille comporte plus de 100 espèces. On distingue trois sous-familles, les Alpha-, Beta- et Gammaherpesvirinae.

<u>α Herpès virus</u>	<u>β Herpès virus</u>	<u>γ Herpès virus</u>
Herpès simplex de type 1	Le Cytomégalo virus	Epstein-Barr virus
Virus Herpès simplex de type 2	Virus herpès humain type 6	Virus herpès humain type 8
Virus varicelle zona	Virus herpès humain type 7	

Tableau 1: Herpès virus responsables d'infections chez l'homme.[30]

I-1-2 / Structure

La structure des HSV est étroite portant sur quatre éléments. Leur taille est d'environ 120 à 200 nanomètres.[31]

- La capsid e icosaédrique : [32]

C'est une structure protéique icosaédrique , fait de 162 capsomères , avec un diamètre de 100 nanomètres, qui entoure le génome viral, pour le protéger. L'association est appelée nucléocapside.

- Le génome : [30], [33]

C'est un ADN linéaire double brin, qui code pour plus de 80 protéines. L'ADN viral comporte deux segments, un long et un court, qui se lient de façon covalente. Dans chaque

segment se trouve une séquence unique (US et UL), et des séquences répétitives internes ou terminales, sauf pour l'EBV pour lequel on différencie 5 zones codantes (U1 à U5). Les régions codantes sont séparées par des régions non codantes internes répétées (IR ou IRS) et bordée de régions non codantes TRS et TRL pour le cytomégalovirus.

Cet ADN s'enroule autour de protéines basiques, l'ensemble forme le nucléoïde. Il peut y avoir une variations des segments longs et courts ainsi que des séquences répétitives.

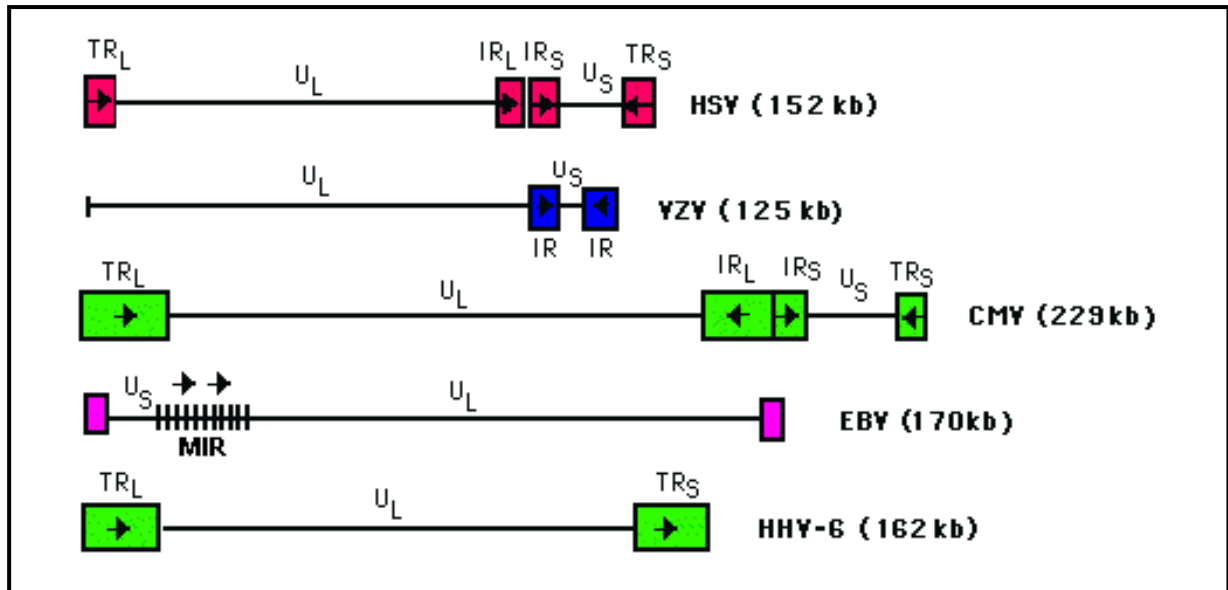


Figure 16: Organisation génomique des herpesviridae.[32]

- Le téguement :

C'est une structure fibreuse, qui est constituée de protéines qui jouent un rôle essentiel dans l'initiation de la réplication virale (la protéine α -TIF par exemple). [31], [32]

- L'enveloppe : [30], [34]

Elle est dérivée, par bourgeonnement, de la lamelle interne de la membrane nucléaire, et de la membrane de l'appareil de Golgi, de la cellule infectée. L'enveloppe se compose donc d'une bicouche lipidique, sur laquelle s'insèrent plusieurs protéines et glycoprotéines sous forme de spicules. Certaines sont impliquées dans la reconnaissance du virus, d'autres dans sa pénétration dans la cellule hôte. La glycoprotéine G dans le cas du virus HSV, qui présente des

différences dans sa structure, peut servir de marqueur pour différencier les deux sérotypes viraux. L'enveloppe virale est un élément de fragilité et non de protection.

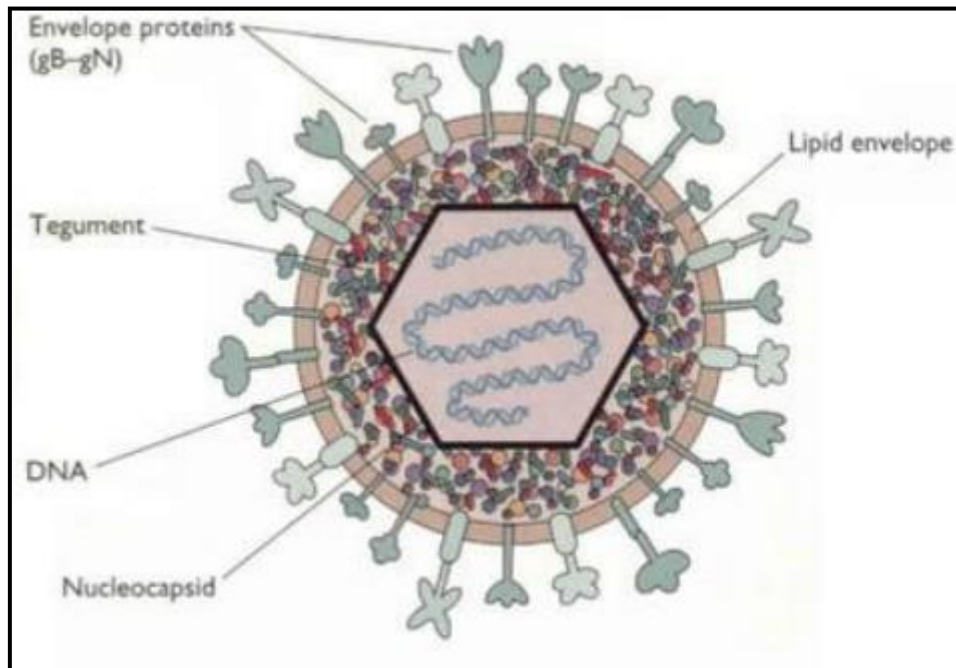


Figure 17: Schéma structural des herpesviridae [31]

Le génome du CMV est doté d'une complexité et d'une longueur plus importante que celles des Herpesviridae .

I-1-3 / Cycle de multiplication virale [29][32]

I-1-3-1 / HSV

La multiplication virale est un processus intracellulaire, cyclique et très rapide (18 à 20h) aboutissant à la synthèse d'un nombre important de virions.

- Fixation et entrée du virus :

L'entrée des virus enveloppés dans la cellule nécessite une étape de fusion entre les membranes virale et cellulaire. Cet attachement nécessite l'intervention de quatre glycoprotéines virales de surface, la glycoprotéine B (gB) (gène UL27), la glycoprotéine D

(gD) (gène US6), et le complexe hétérodimérique glycoprotéine H/glycoprotéine L (gH/gL) (gènes UL22 /UL1).

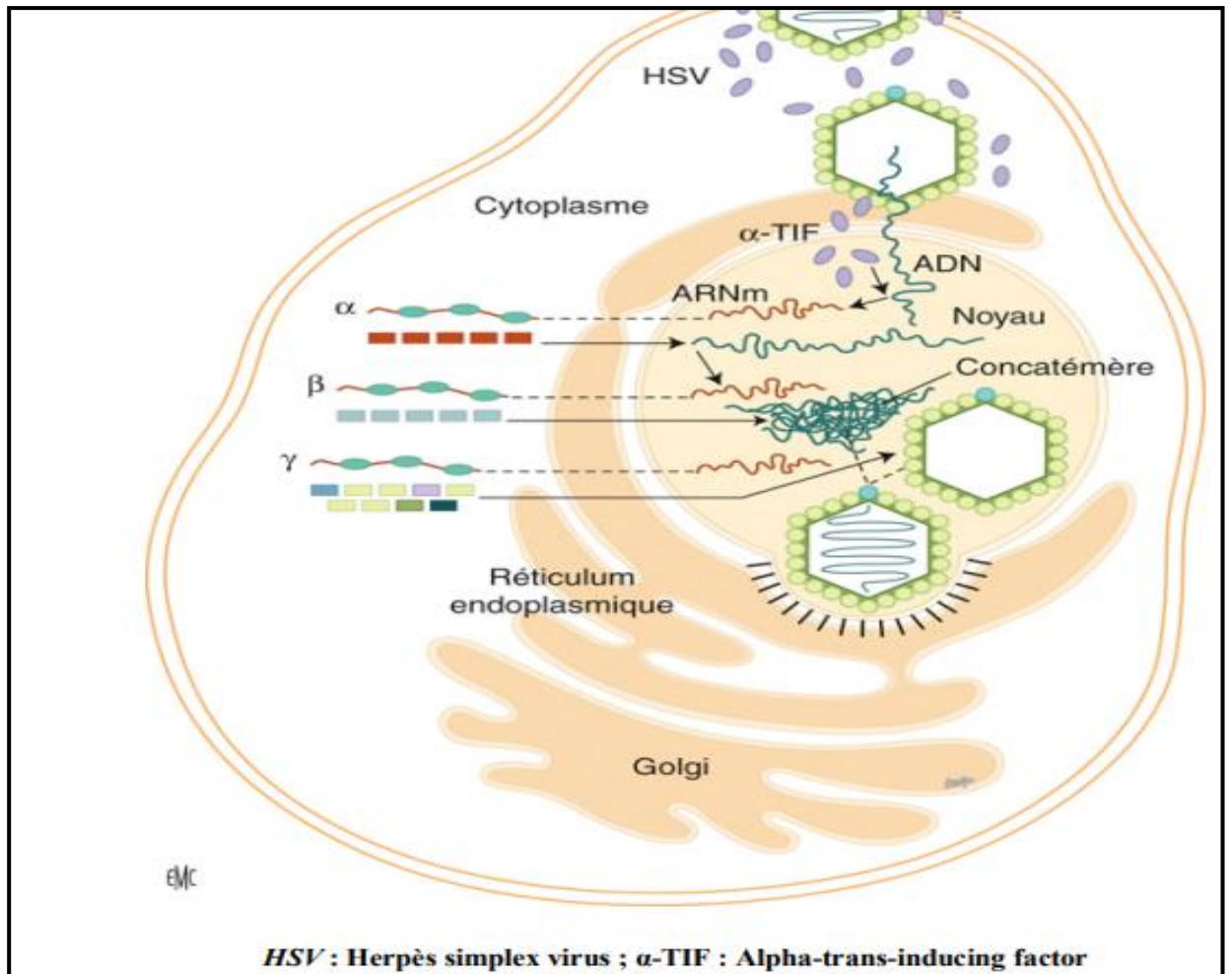
- Transport intracellulaire et entrée dans le noyau :

Le virus entre dans la cellule hôte par fusion de la membrane virale avec la membrane plasmique, puis il y a une libération de la capsid virale et des téguments dans le cytoplasme . La nucléocapsid se dirige donc vers le noyau cellulaire, aboutit au niveau d'un pore de la membrane nucléaire et elle y libère l'ADN viral, puis est par la suite dégradée par des enzymes cellulaires. Une protéine tégmentaire , nommée α -TIF pénètre aussi dans le noyau.

- Expression et réplication du génome viral :

Une fois dans le noyau cellulaire, l'ADN viral se circularise à l'aide de la recombinaison des séquences inversées répétées terminales, pour pouvoir se répliquer. L'expression virale combine la transcription des gènes du virus en ARNm, et leur traduction en protéines du virus. Cette étape peut être subdivisée en 3 phases : une phase très précoce α , une phase précoce β et une phase tardive γ . c'est la VP16 et les facteurs de transcription d'origine cellulaire qui activent cette transcription , et se réalise très tôt après l'infection, pour la fabrication des ARNm viraux , la cellule a besoin d'une enzyme cellulaire appelée ARN polymérase II .

Les gènes α sont les premiers transcrits , ARNm alpha fabriqués vont alors migrer vers le cytoplasme pour la formation d'une protéine alpha , cette protéine va à son tour activer la transcriptions de gènes bêta en ARNm Bêta, et donc ainsi la formation de la protéine bêta , cette protéine est impliquée dans la réplication de l'ADN , comme la thymidine kinase, la ribonucléotide réductase et l'ADN polymérase. Ces protéines précoces migrent à leur tour dans le noyau et activent la réplication virale , selon le mécanisme du cercle roulant. Cette étape aboutit à la formation de plusieurs molécules de structure linéaires, similaires au génome viral initial . Les gènes γ ne sont transcrits puis traduits qu'après la réplication de l'ADN viral. Ils sont à l'origine de la synthèse de protéines structurales qui constituent la particule virale (protéines du tégment et de la capsid et glycoprotéines de l'enveloppe).



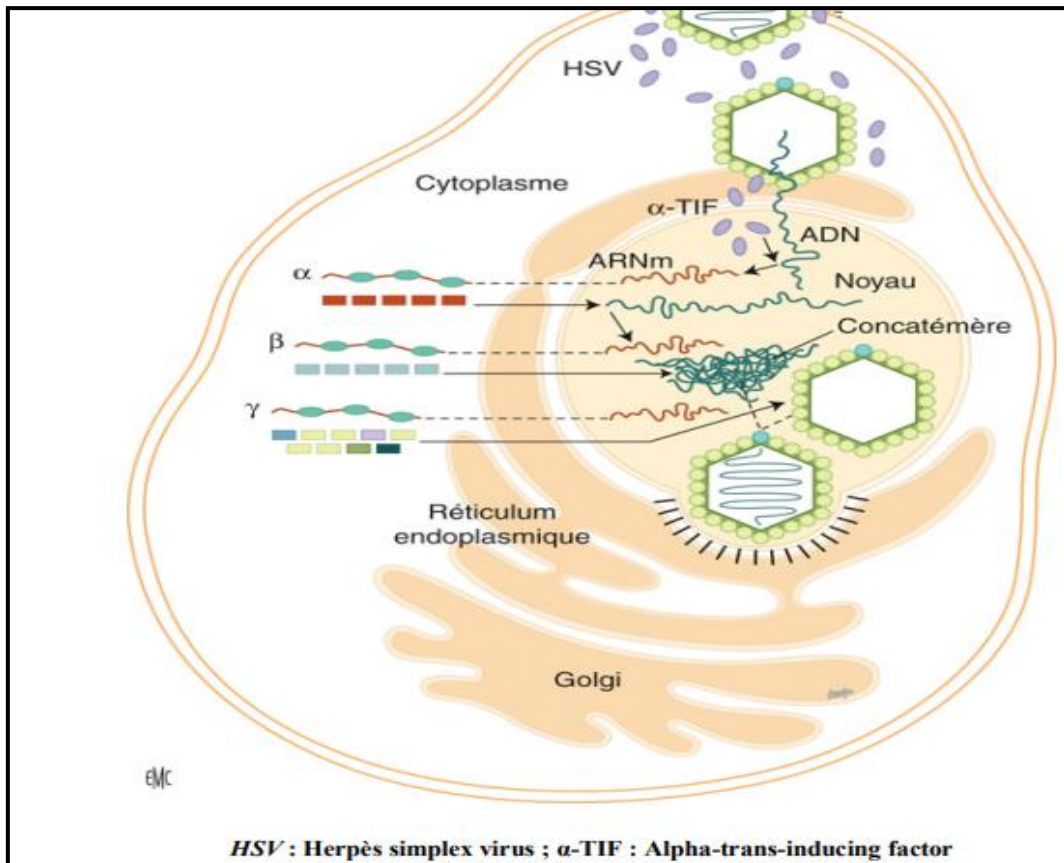


Figure 18: Schéma expliquant le cycle de réplication du virus HSV.[35]

- Enveloppement et libération des particules virales :

L'avant dernière étape est réalisée dans le noyau de la cellule et aboutit donc à la formation des nucléocapsides, par l'assemblage de protéines nouvellement formées, et l'encapsidation également des nouveaux ADN viraux.

La formation de l'enveloppe du nouveau virus est la dernière étape avant la libération de ce dernier. Les nucléocapsides néoformées sont enveloppées par bourgeonnement de la lamelle interne de la membrane du noyau. Selon le modèle luminal, ces nucléocapsides, déjà enveloppés, migrent par transport vésiculaire vers l'appareil de Golgi, puis se libèrent par simple exocytose vers l'extérieur. Selon le modèle de désenveloppement-réenveloppement, elles sont libérées dans le cytoplasme sans enveloppe, se réenveloppent dans la membrane du

Golgi, puis se libèrent par exocytose . La multiplication virale aboutit à la destruction de la cellule hôte, soit par apoptose ou par lyse passive.

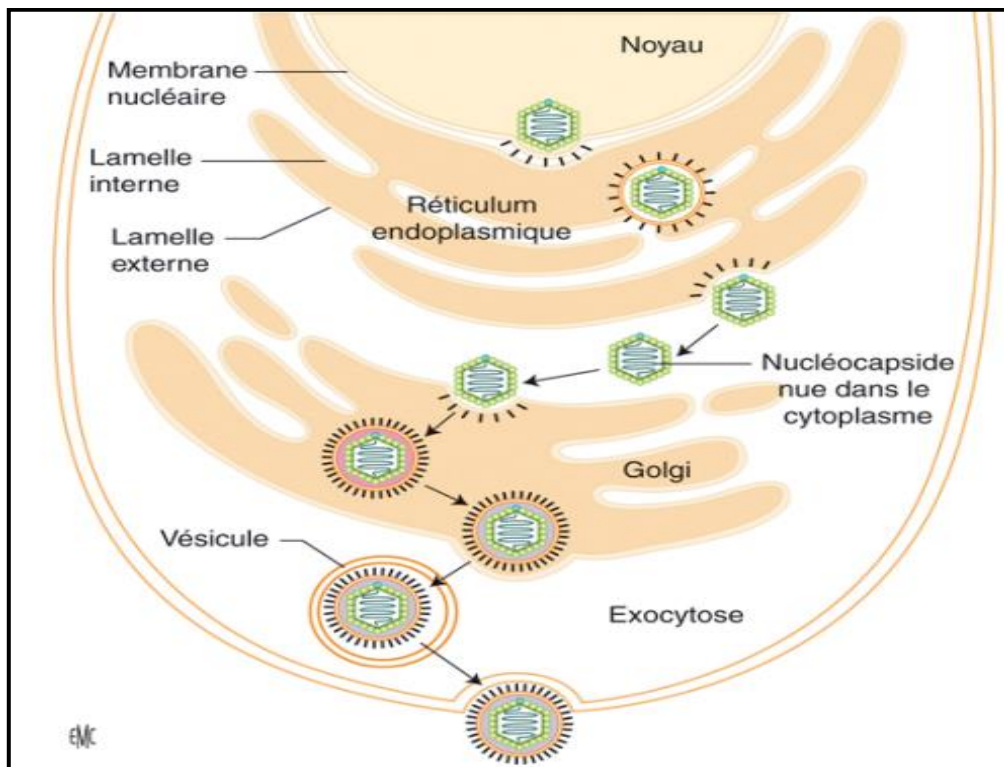


Figure 19: Enveloppement et libération des particules virales [35]

I-1-3-2 / VZV [35][36]

Il est caractérisé par un cycle répliatif rapide et fortement lytique.

Le cycle répliatif du VZV débute par son adsorption sur les cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques encore indéterminés, bien que les récepteurs du mannose-6-phosphate et du sulfate d'héparine semblent jouer un rôle important. La capsid et les protéines du tégument pénètrent dans la cellule et migrent dans le cytoplasme. L'ADN viral (accompagné probablement de protéines du tégument) gagne le noyau dans lequel il est décapsidé et où les gènes viraux sont transcrits séquentiellement. Les gènes précoces immédiats (immediate-early, IE ou α) sont exprimés les premiers en l'absence de synthèse protéique de

novo. Puis, les gènes précoces (early, E ou β) sont transcrits, avant la réplication de l'ADN du virus. Ces deux classes de gènes codent pour des protéines impliquées, respectivement, dans la régulation de l'expression des gènes et la réplication de l'ADN viral. L'expression des gènes tardifs (late, L ou γ) a lieu ensuite, permettant la production des protéines virales structurales. La dernière étape du cycle consiste en l'assemblage des virions : les protéines de structure synthétisées dans le cytoplasme migrent vers le noyau et s'assemblent en capsides tout en incorporant un génome viral. Les processus par lesquels le virus acquiert son enveloppe et quitte la cellule sont encore sujets à controverse

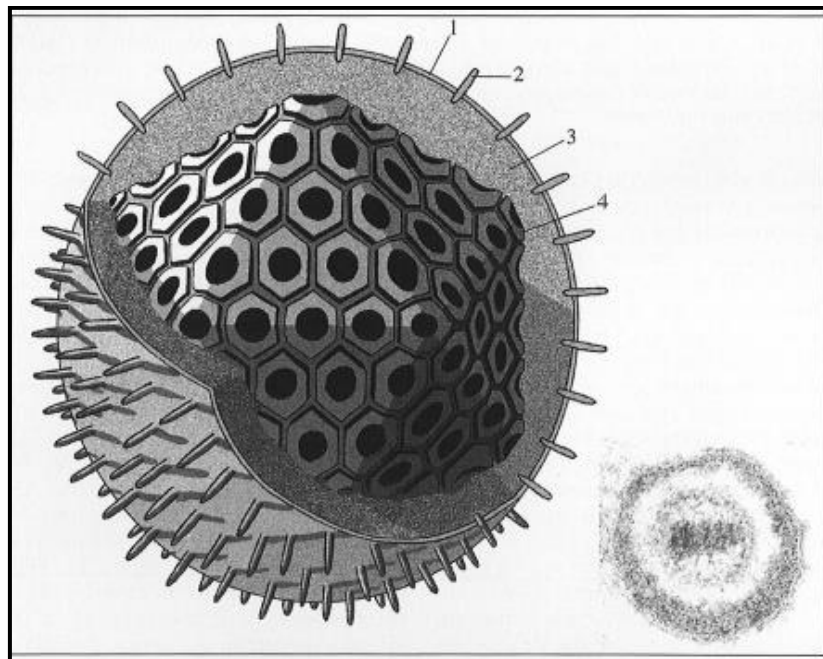


Figure 20: Schéma de la structure du VZV [36]

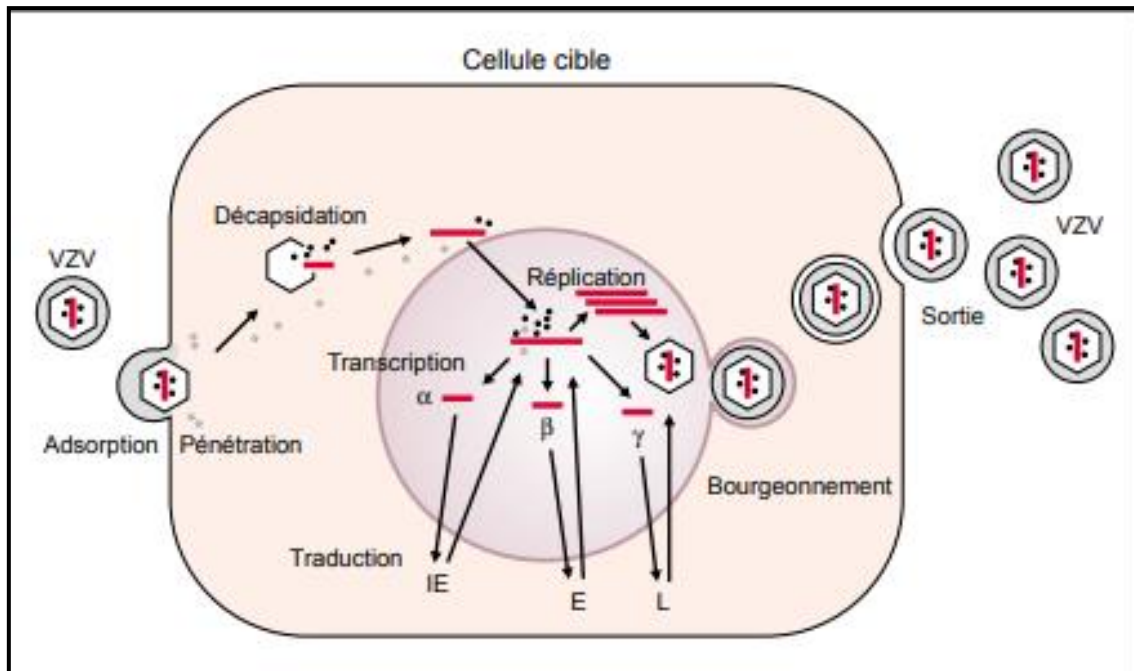


Figure 21: Cycle infectieux du VZV [36]

I-1-3-3 / CMV

La réplication du CMV se passe également en 3 phases comme pour les herpesviridae : “très précoce” avec formation de protéines appelées < activatrice > ; “précoce” avec formation de protéines enzymatiques dont une ADN polymérase virale ; et “tardive” avec formation des composants protéiques de la capsidie et des glycoprotéines d’enveloppes. La réplication de l’ADN du virus divise les phases ‘précoces’ et ‘tardives’.

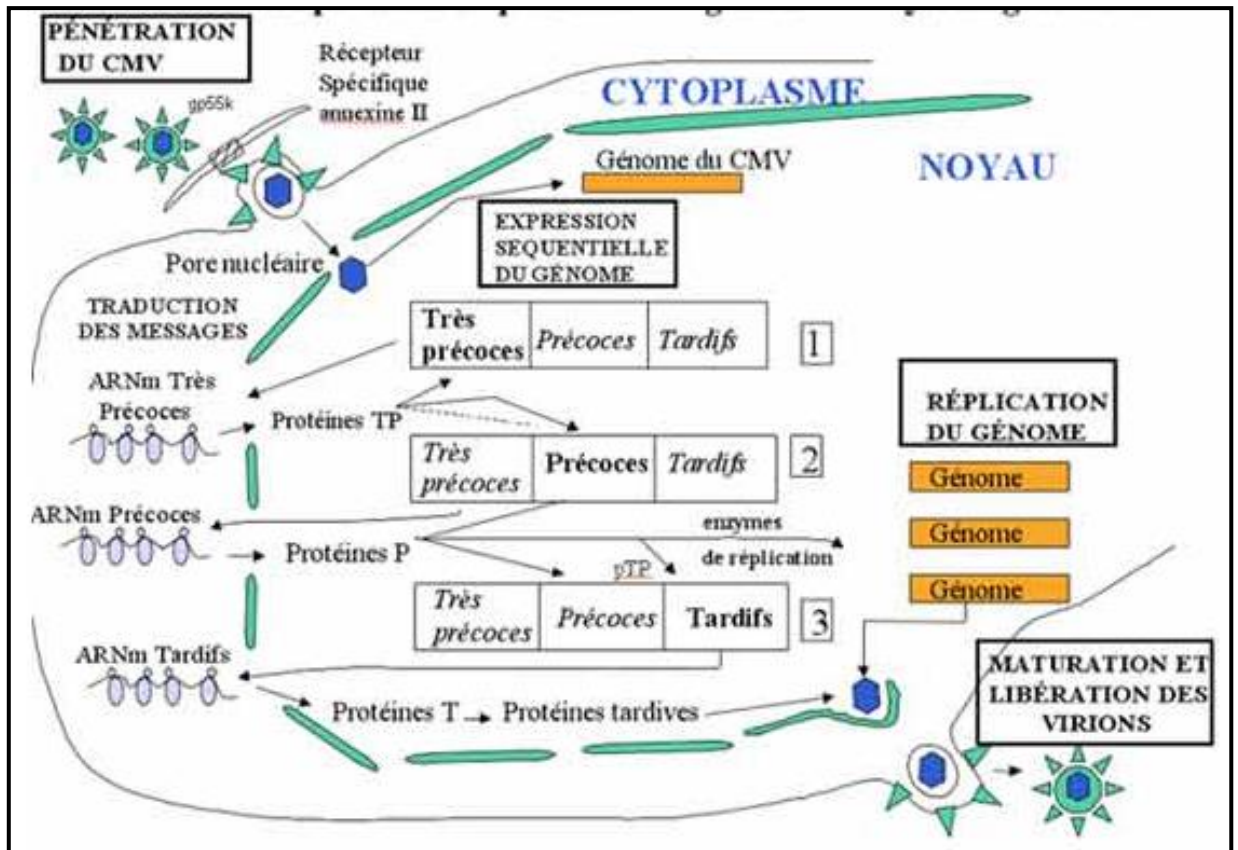


Figure 22: Expression séquentielle du génome du CMV [34]

I-1-3-4 / EBV

Le génome code pour deux protéines non structurales, une appelée EBNA (Epstein-Barr nuclear antigen) ayant un rôle dans la latence virale et la deuxième appelée EA <early antigen> ayant un rôle dans la réplication virale..

L'interaction entre la protéine de surface CD21 chez le lymphocyte et la glycoprotéine gp 350/220 sur le virus, permet l'entrée du virus dans la cellule par endocytose. Une seconde glycoprotéine gp85 assure la fusion du virus avec la membrane de la cellule permettant la relâche de la nucléocapside dans le cytoplasme cellulaire.

Le largage de la nucléocapside et le transfert du génome au noyau cellulaire sont moins bien saisis. Pendant la phase S du cycle cellulaire, le génome du virus EBV est répliqué par

l'ADN polymérase de la cellule, puis le génome persiste sous forme d'épisome. Les gènes sont transcrits en l'absence de nouvelles protéines virales dans la cellule infectée, et le virus exprime les gènes qui codent les protéines structurales durant les phases tardives du cycle lytique.

La majorité des lymphocytes B en phase de latence n'entrent pas en cycle lytique. La latence se caractérise par 3 processus distincts : la persistance du virus, une expression minimale du virus empêchant sa prolifération et la conservation du potentiel de réactivation pour la réplication lytique.

I-2 / Les adénovirus [38]

I-2-1 / Classification

Les adénovirus font partie de la famille Adenoviridae et sont divisés en 4 genres selon leur organisation génomique : Atadénovirus, Siadnovirus, Mastadénovirus, Aviadénovirus. Le genre Aviadénovirus touche les oiseaux. Tandis que le genre Siadnovirus contamine la grenouille et le dindon. Le genre Atadénovirus touche les chèvres, moutons, canards, lézards, poules et serpents et ce genre comporte un pourcentage fort de base nucléique A et T au niveau de leur génome. Alors que le genre Mastadénovirus infecte les mammifères dont l'homme, le chien, le cheval, le bovin. Cependant ; les adénovirus humains appartiennent à la famille des Adenoviridae et du genre Mastadénovirus.

Les adénovirus humains sont divisés en 7 sous-groupes de A à G, dont chacun comporte un certain nombre de sérotypes. En ce qui concerne l'homme, près de 60 sérotypes ont été individualisés.

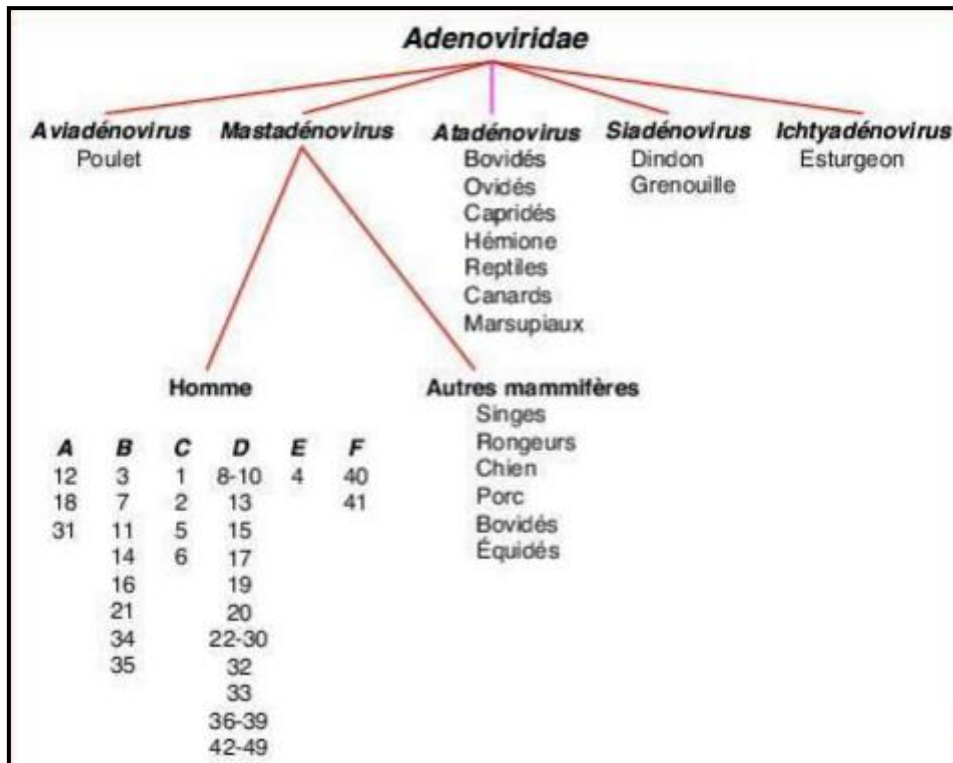


Figure 23: Classification des adénovirus.[39]

I-2-2 / Structure

Les Adénovirus humains sont des virus de taille moyenne (70 à 110 nm), dont le génome est constitué d'ADN double brin linéaire (30000 à 38000 paires de bases pour une quarantaine de gènes), à capsidie icosaédrique qui présente 20 faces triangulaires, 12 arêtes et 12 sommets, et elle comporte 252 capsomères (penton + hexon).

Les principales protéines constitutives de la capsidie sont l'hexon (sur les faces), le penton (sommets) et la fibre (spicules).

Le fait que les adénovirus soient des virus nus explique que ce type de virus soit très résistant aux agents désinfectants habituels, qui sont des solvants des lipides, et soit capable de résister au dessèchement et donc de se transmettre par des objets restés exposés à l'air.

I-2-3 / Cycle de multiplication

Les cellules cibles des Adénovirus sont principalement de nature épithéliale, dans la conjonctive et les tractus digestif, respiratoire et urinaire.

Le cycle viral débute par l'attachement de la particule virale à la cellule hôte et à son internalisation dans cette dernière.

La phase précoce peut être décrite par les différentes étapes suivantes :

- Adsorption : la fibre du virion est responsable de l'attachement cellulaire ;
- Pénétration par endocytose ; après liaison à divers récepteurs : récepteur CAR (coxsackie adenovirus receptor), glycoprotéine CD46 (régulation du système complément), acide sialique. Tous les sérotypes, à l'exception de ceux du sous-groupe B, ont la capacité de se lier à CAR, mais tous n'utilisent pas préférentiellement ce récepteur. Par exemple, l'adénovirus 37, appartenant au sous-groupe D, peut se lier à CAR mais utilise le récepteur CD46 pour infecter les cellules.
- Décapsidation
 - Perte des pentons près de la membrane plasmique,
 - Perte des hexons près de la membrane nucléaire,
 - L'ADN pénètre dans le noyau,
 - Expression des gènes précoces : E1 (A et B), E2 (A et B), E3 et E4.

Un des brins va être copié de façon continue de 5' vers 3'. L'autre brin est déplacé et recouvert par une protéine : la DBP (DNA Binding Protein) p72. Plusieurs fourches de réplication peuvent se suivre. On obtient des brins bicaténaires et monocaténaires. Ces derniers vont se circulariser grâce à des séquences répétées inversées a et a'.

Les gènes tardifs sont regroupés sous un seul opéron et se décomposent en 3 familles : L1, L2 et L3. La transcription s'effectue à partir de ce promoteur unique. Le regroupement de plusieurs gènes sous la régulation d'un seul promoteur permet une expression simultanée des protéines tardives. Les ARNm tardifs vont être traduits en protéines du core, de la capsidie et protéines des fibres.

L'assemblage se fait dans le noyau, donc les protéines de structure doivent migrer dans le noyau. Les produits des régions d'E3 et d'E4 induisent l'apoptose, la cellule est lysée et les virions libérés.

Le cycle de réplication de l'adénovirus est très rapide et ce type de virus est capable de faire produire de nombreuses protéines en prenant le contrôle complet de la machinerie cellulaire. Cela explique le caractère souvent explosif des manifestations cliniques.

I-2-4 / Adénovirus impliqués dans la pathologie ophtalmique

En ophtalmologie, les sérotypes du groupe D : 8, 19, 37 et 5 sont les plus souvent en cause dans les grandes épidémies de kératoconjunctivites. Les sérotypes du même groupe D : 3, 4, 7 sont impliqués dans les conjonctivites folliculaires.[40]

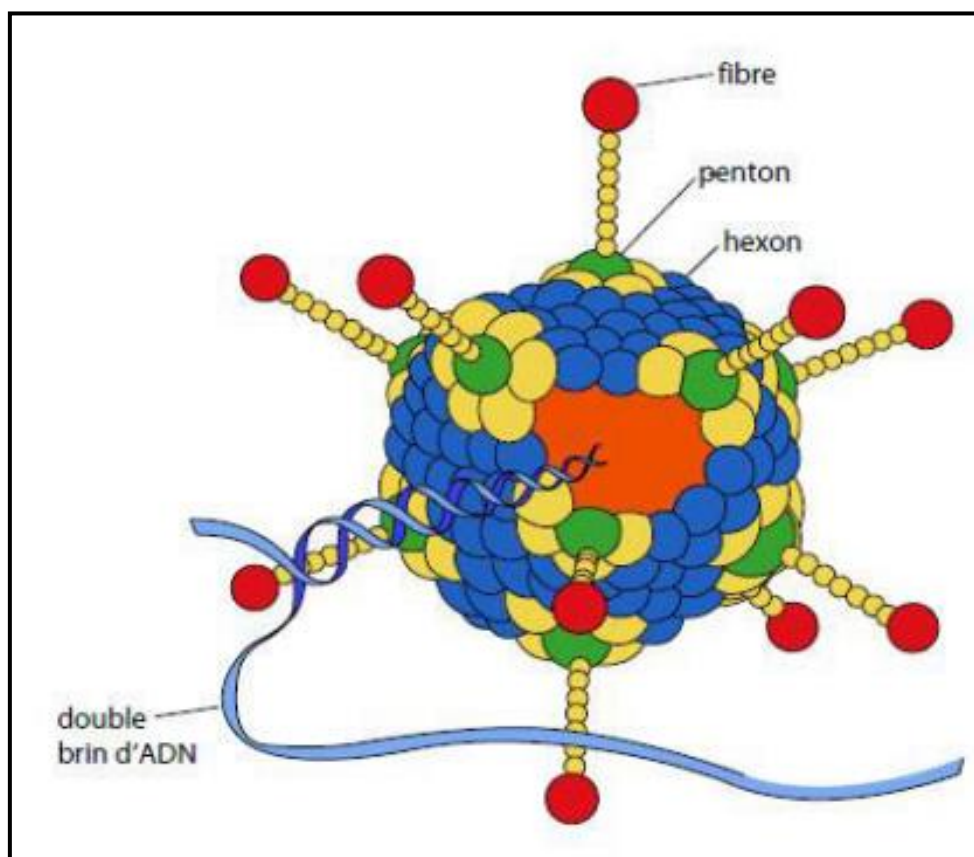


Figure 24: particule virale Adénovirus, avec les protéines hexon, penton, fibre, et l'ADN bicaténaire..[38]

I-3 / Les Picornaviridae

Les picornaviridae sont une famille de virus à ARN de polarité positive, du groupe IV. Ce sont des virus de petite taille (20 à 30 nm). Cette famille de virus comporte 9 genres : Six genres sont pathogènes pour l'homme : Enterovirus, Rhinovirus, Hépatovirus, Parechovirus, Cardiovirus, Kobuvirus. Trois genres Aphtovirus, Erbovirus et Teschovirus ne sont pathogènes que pour les animaux.

I-3-1 / Les entérovirus [41]

Ce sont des petits virus nus qui sont capables de conserver leur pouvoir infectieux dans un environnement non physiologique.

I-3-1-1 / Classification

12 espèces sont individualisées parmi le genre Enterovirus, et sont identifiées par des lettres : 9 espèces entérovirus (A à H et J) et 3 espèces rhinovirus (A à C). Ces espèces sont réunies et classées selon des critères phylogénétiques basés sur la région du génome qui code les protéines structurales. De ce fait, la classification actuelle ne recouvre pas la classification reposant sur des propriétés phénotypiques des virus (capacité à infecter certains types de cellules, pouvoir pathogène), celle à l'origine des groupes coxsackie A, coxsackie B, echovirus et poliovirus.

- Entérovirus A : 24 sérotypes dont 11 coxsackievirus (A2 à A8, A10, A12, A14, A16), 1 entérovirus babouin (A13) et 3 entérovirus simiens (19, 43, 46). À part, l'entérovirus 71 ;
- Entérovirus B : 61 sérotypes dont 7 coxsackievirus (A9, B1 à B6), 28 echovirus (1 à 7, 9, 11 à 21, 24 à 27, 29 à 33) et 1 entérovirus simien (A5) ;
- Entérovirus C : 23 sérotypes dont 9 coxsackievirus (A1, A11, A13, A17, A19 à A22, A24) et 3 poliovirus (1 à 3) ;
- Entérovirus D : 5 sérotypes (Entérovirus 68) ;
- Entérovirus E (ou entérovirus bovin A) : 4 sérotypes ;

- Entérovirus F (ou entérovirus bovin B) : 6 sérotypes ;
- Entérovirus G : 7 sérotypes ;
- Entérovirus H : 1 sérotypes ;
- Entérovirus J : 6 sérotypes dont 1 entérovirus simien (6) ;

I-3-1-2 / Structure et organisation du génome

Ce sont des petits virus (25 à 30 nm de diamètre) non enveloppés. Leur capsidie icosaédrique (symétrie cubique) protège un ARN simple brin de polarité positive, directement traduisible par les polyribosomes d'ARN cellulaire.

La capsidie des entérovirus, formée de 60 exemplaires de capsomères, chacun étant constitué de quatre polypeptides majeurs (VP1-VP4), présente une symétrie cubique de type icosaédrique [30], [42] . La surface de la capsidie virale est caractérisée par la présence de dépressions dont une, d'une profondeur de 2,5 nm entourant les axes de symétrie d'ordre 5, est appelée « canyon ». Cette dépression forme une structure tridimensionnelle impliquée dans les mécanismes d'attachement au récepteur cellulaire.[42]

Le génome viral est constitué d'un brin d'ARN positif de 7 500 nucléotides. Une protéine VPg (20 acides aminés) est liée de manière covalente à l'extrémité 5', tandis que l'extrémité 3' présente une chaîne polyadénylée. Le génome des entérovirus possède une région 5' non codante (742 nucléotides) dont différentes séquences hyperconservées interviennent dans le contrôle de la traduction et de la réplication du brin d'ARN de polarité positive (génome viral). À l'extrémité 3' se trouve une autre région non codante d'environ 90 nucléotides impliquée dans les mécanismes de réplication du brin de polarité négative. Entre les deux régions non codantes terminales, on trouve une phase unique de lecture ouverte qui donnera naissance par clivages enzymatiques successifs à l'ensemble des protéines structurales et non structurales nécessaires à la réplication. [30]

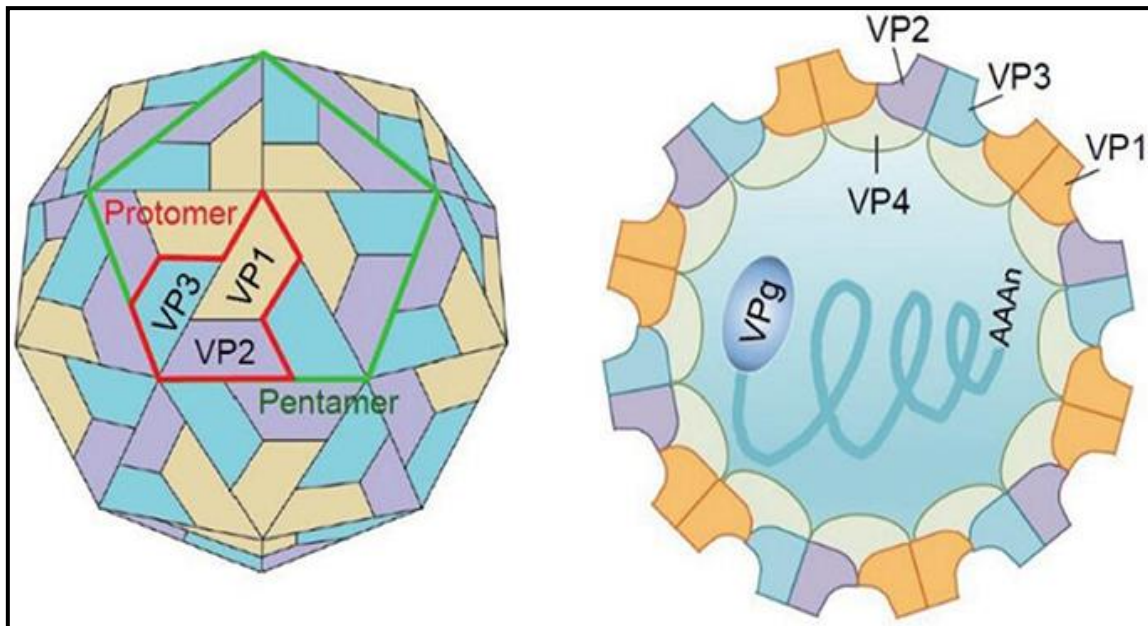


Figure 25: Structure de la capside de l'entérovirus.[39]

I-3-1-3 / Cycle de réplication intracellulaire

Le cycle viral démarre par l'attachement du virus à la cellule cible grâce à une des deux molécules coréceptrices ; intracellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) et decay accelerating factor (DAF) CD55-like associées à un récepteur transmembranaire qui présente une structure de type « immunoglobuline (Ig)-like » [36]. L'adhésion de la particule à ce corécepteur va lui permettre d'entrer ensuite en interaction avec le récepteur principal présent à la surface de la cellule cible qui diffère selon le sous-genre de virus impliqué. [43]

Après pénétration et décapsidation, le génome viral est libéré et joue son rôle d'ARN messenger en étant traduit immédiatement par les polyribosomes cellulaires. La première protéine synthétisée est une ARN polymérase ARN-dépendante nécessaire à la synthèse d'un brin d'ARN négatif. Les mécanismes de la réplication génomique virale se déroulent dans les vésicules lisses du réticulum endoplasmique. Le brin négatif néosynthétisé sert de matrice à l'ARN polymérase pour la synthèse de nombreux brins positifs. Les brins positifs néosynthétisés peuvent à leur tour être traduits en protéine ou servir d'ARN génomique pour les nouveaux virions. Un polypeptide viral (poids moléculaire [PM] = 200-250 kDa) est le

précurseur des protéines de capsid (VP1, VP2, VP3 et VP4) et des protéines non structurales obtenues par l'action successive de trois protéases, dont deux au moins sont d'origine virale. Le cycle complet de réplication virale se déroule en moyenne en 6 à 8 heures dans le cytoplasme de la cellule infectée. [30]

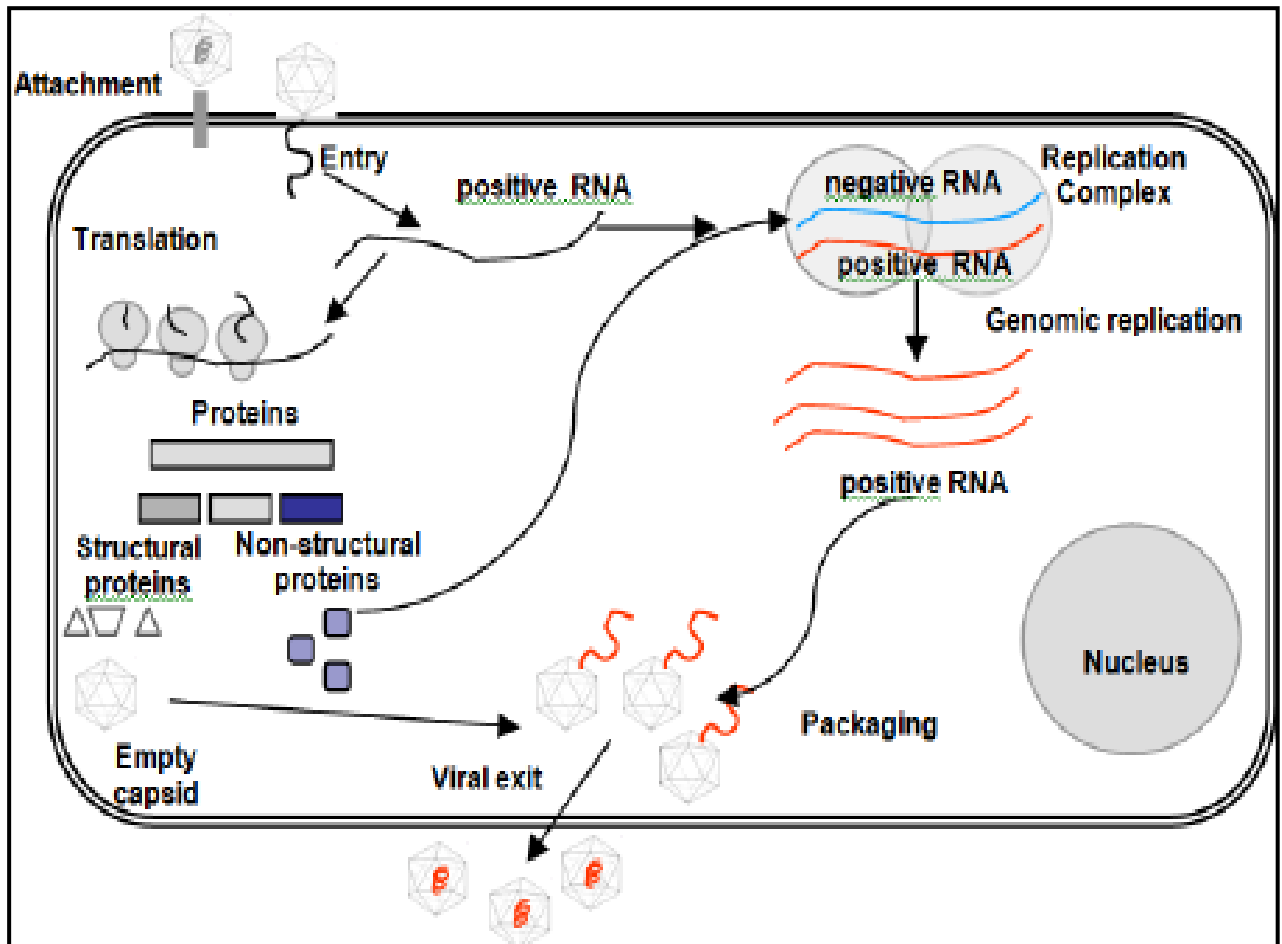


Figure 26: Cycle de réplication de l'entérovirus [40]

I-3-2 / Les rhinovirus [44]

Les rhinovirus humains sont divisés en trois groupes selon leur récepteur spécifique. Le groupe le plus vaste, se nomme le groupe majeur. Les récepteurs spécifiques de ce groupe sont les ICAM-1 qui est une molécule d'adhérence intercellulaire présente en faible concentration dans les membranes des leucocytes et des cellules endothéliales. Le deuxième groupe, le groupe mineur a récepteur spécifique est le récepteur LDL. Le dernier groupe a pour récepteur spécifique une sialoprotéine.

I-3-2-1 / Classification

Les rhinovirus appartiennent au genre Enterovirus, et comprennent 3 espèces rhinovirus (A à C). Ils sont divisés en trois groupes selon leur récepteur spécifique.

- Rhinovirus A : 77 sérotypes ;
- Rhinovirus B : 30 sérotypes ;
- Rhinovirus C : 51 sérotypes.

I-3-2-2 / Structure

Les rhinovirus sont des petits virus nus à ARN positif simple brin d'un diamètre de 30 nm. Le brin d'ARN est emballé dans une protéine de protection, la capsid. La structure de la capsid est icosaédrique à symétrie cubique. La capsid a une épaisseur de 5 nm et est formée de 60 copies de chacune des quatre protéines virales : VP1, VP 2, VP3, VP4. Dans les VP1 de chacun des douze pentamères il y a une dépression. Dans cette dépression, aussi appelé canyon, on retrouve le site de liaison au récepteur ICAM-1.

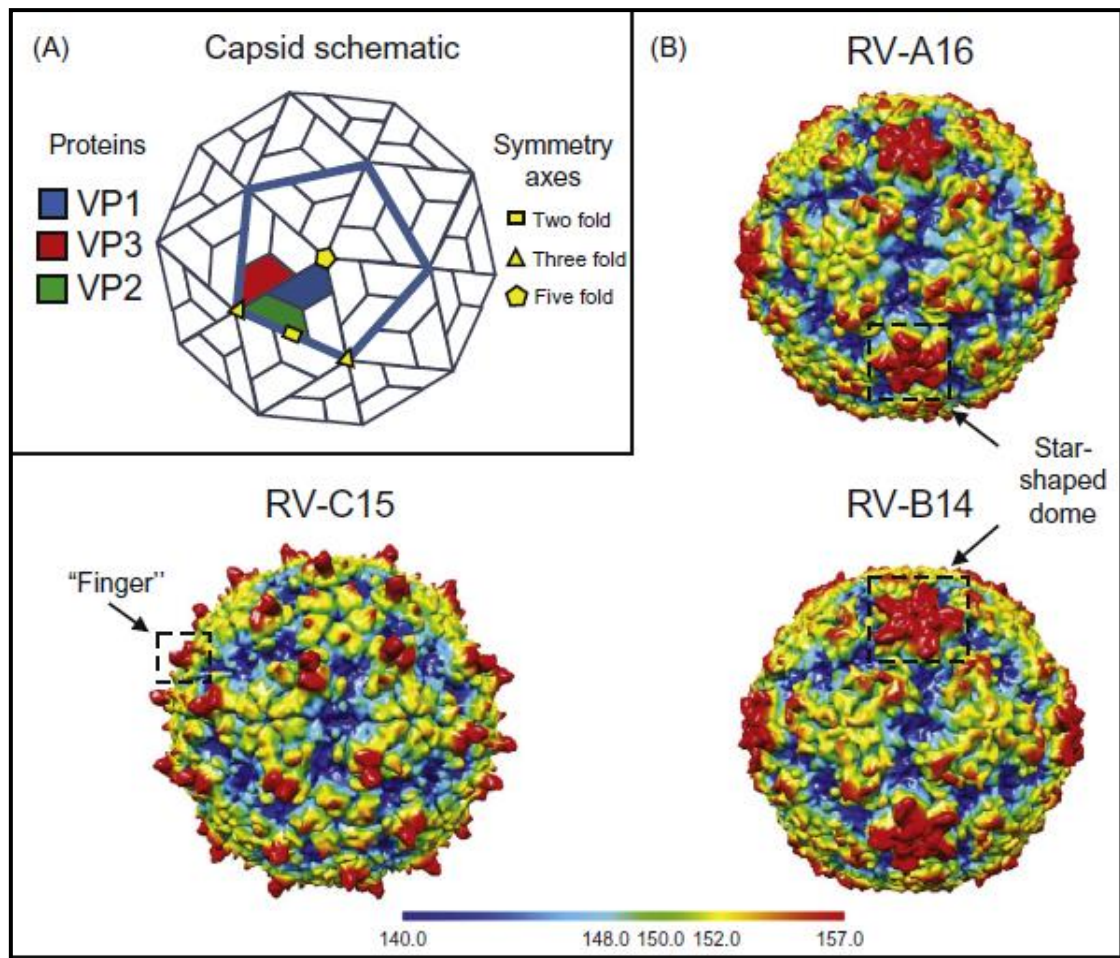


Figure 27: Structure du Rhinovirus [45]

Le génome des rhinovirus est un simple brin d'ARN positif d'une longueur de 7200 bases. L'extrémité 5' du génome est liée à une petite protéine virale (VPg), cependant si on retire cette protéine de l'ARN la virulence reste inchangée. Ensuite, on retrouve la longue région non traduite (5'-UTR), cette région permet la liaison au ribosome, suivi des régions P1, P2 et P3. Ensuite, il y a la courte région non traduite (3'-UTR), et pour terminer et il y a la queue poly A à l'extrémité 3'. La section P1 contient les 4 gènes du manteau : 1A, 1B, 1C, 1D. Les sections P2 et P3 contiennent les gènes de la polyprotéine de clivage et de synthèse d'ARN.

La traduction de l'ARN viral procure une polyprotéine contenant environ 2 200 acides aminés, ce qui représente 91 % du génome. 1A, 1B, 1C, 1D codent respectivement VP4, VP2, VP3 et VP1, 2A et 3C codent les protéases, 3B code VPg et 3D code la polymérase.

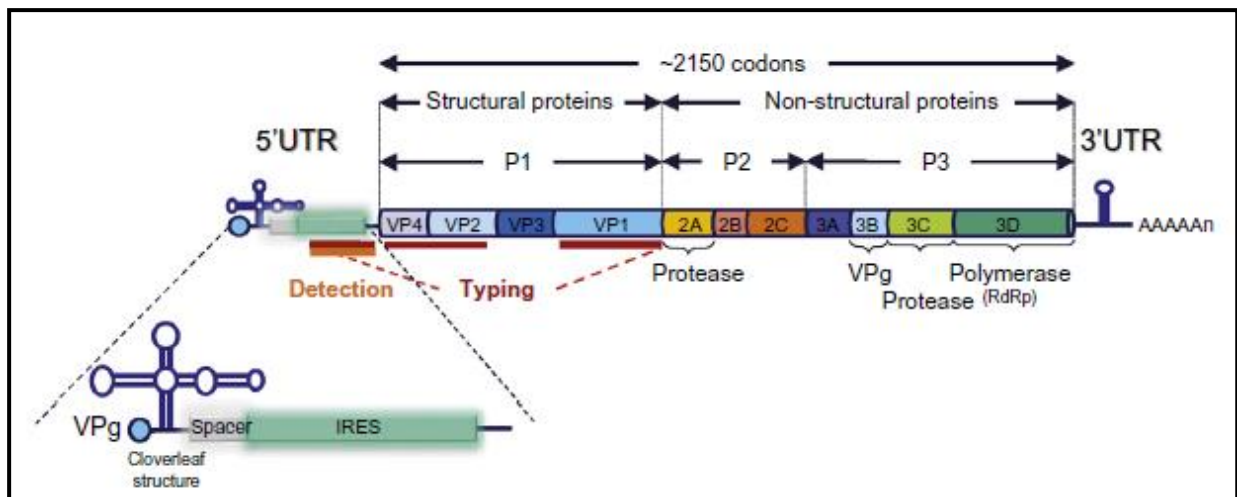


Figure 28: Organisation schématique du génome du Rhinovirus[45]

I-3-2-3 / Cycle de réplication

Premièrement, le virion 150S se lie à son récepteur spécifique. Ensuite, il y a recrutement de récepteurs supplémentaires. Ces liaisons provoquent l'extrusion de VP4. L'ARN peut alors pénétrer dans la cellule par son côté 5'. L'ARN une fois dans la cellule perd sa protéine VPg, et il est traduit par les ribosomes dans le cytosol. Les protéines VP1, VP3 et le précurseur VP0 s'assemblent en capsides vides immatures. L'ARN pénètre dans le réticulum endoplasmique lisse et y subit une première réplication. Cette réplication produit des brins d'ARN négatifs. Il y a ensuite une deuxième réplication qui produit des brins d'ARN positifs. La protéine VPg se lie à l'ARN à l'intérieur du réticulum endoplasmique lisse, elle semble jouer un rôle dans la réplication du génome. L'ARN positif retourne dans le cytosol et pénètre à l'intérieur d'une capside vide nouvellement formée. Ensuite, une étape de maturation se produit dans le cytosol. Cette étape de maturation consiste en l'action autocatalytique de VP0 pour obtenir VP4 et VP2. Pour finir il y a relargage des virions dû à la désintégration de la cellule hôte que l'infection provoque.

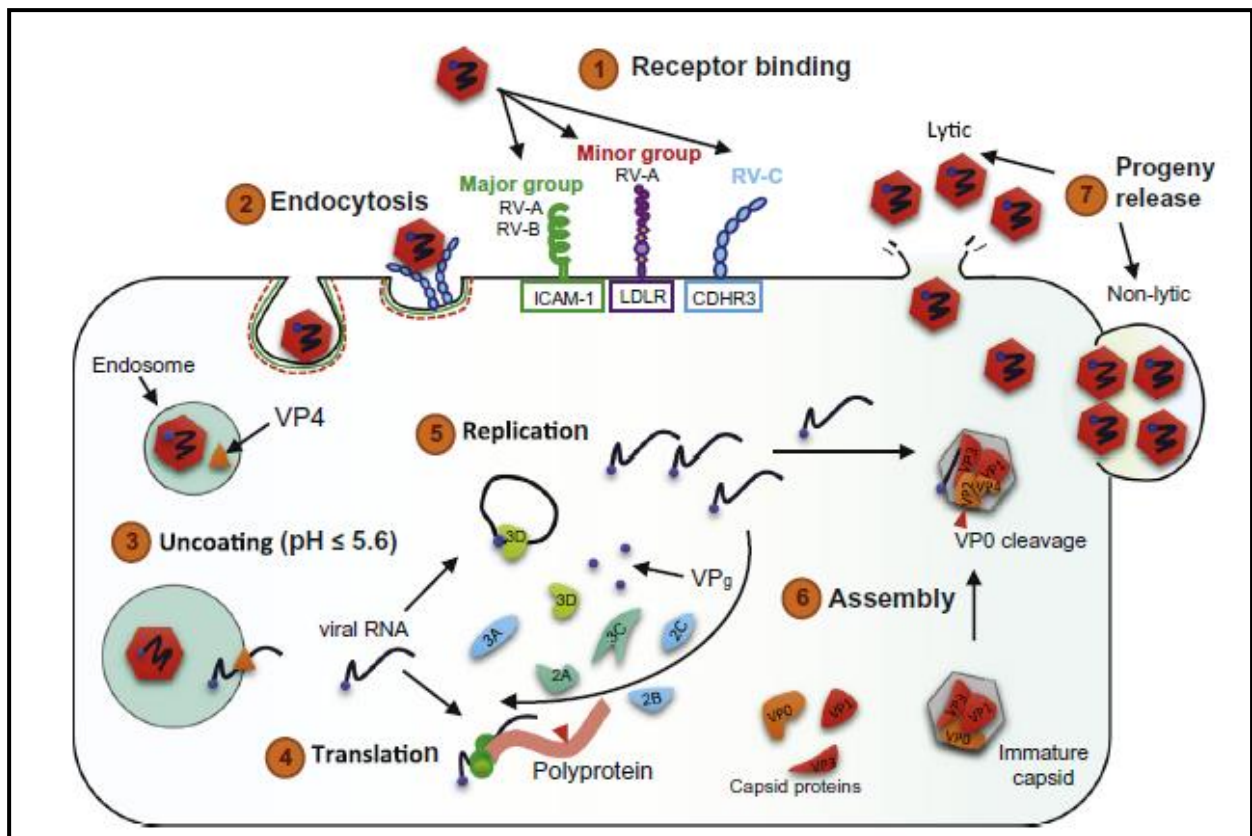


Figure 29: Représentation schématique du cycle d'infection du Rhinovirus.[46]

I-4 / Les arénavirus [47]

La famille des Arenaviridae est une famille de virus qui appartiennent au groupe V (virus à ARN à simple brin et à polarité négative).

I-4-1 / Classification

La famille Arenaviridae comprend un seul genre, Arénavirus, qui comprend 25 espèces approuvées. Historiquement, sur la base des propriétés antigéniques et de la répartition géographique, ces espèces ont été divisés en deux groupes distincts. Les arénavirus de l'Ancien Monde (« Lassa-lymphocytic choriomeningitis sérocomplexe ») comprennent les virus sévissant à l'Afrique, et l'omniprésent LCMV, et les arénavirus du Nouveau Monde (« Tacaribe serocomplex ») comprennent les virus sévissant à l'Amérique.

I-4-2 / Structure

Les arénavirus sont des virus enveloppés d'une structure caractéristique le plus souvent rond, mais aussi pleiomorphe, mesurant de 60 à 300 nm de diamètre, et, qui dans certaines conditions, présente des spicules d'une surface de 10nm de long. Leur principale caractéristique, qui leur a valu leur nom d'arénavirus, est la présence, en microscope électronique, de deux à dix particules denses aux électrons en « grains de sable » : ce sont en fait des ribosomes de la cellule hôte. Le génome des arénavirus est formé de 2 brins ARN monocaténaux S et L qui ont une orientation anti sens. Le segment S code pour les deux protéines structurales : l'extrémité 3' codant pour la nucléoprotéine (NP) est transcrite en acide ribonucléique messager ARNm complémentaire du génome, alors que l'extrémité 5' codant pour la glycoprotéine (GP-C) est transcrite en un ARNm dans le sens génomique. De la même manière, le gène L code pour la protéine L a son extrémité 3' dans un sens complémentaire du génome et pour une protéine zinc (Z) à son extrémité 5' dans le sens génomique. Les ARNm des protéines GP-C et Z sont donc transcrits à partir de matrices anti sens qui servent aussi d'intermédiaires de réplication pour les ARN génomiques.

Les protéines virales structurales sont au nombre de 3 : la nucléoprotéine (NP) est une protéine interne associée à l'ARN génomique avec qui elle forme la nucléocapside de symétrie hélicoïdale et qui mesure 400 à 1300nm de longueur. Le précurseur de la GP-C est clivé par une protéase après glycosylation pour former les deux glycoprotéines matures GP-1 et GP-2. La protéine GP-1 dérive de l'extrémité aminoterminal du précurseur et porte le site d'attachement au récepteur du virus. La protéine GP-2 contient le site de fusion de la membrane virale à la membrane cellulaire, permettant l'entrée du virus dans la cellule. La surface du virus présente des projections formées de complexes tétramériques de GP-2 ancrés dans la couche lipidique formant la tige, attachés par des liaisons ioniques à la GP-1 qui forment la tête. La protéine Z est aussi une protéine structurale.

Comme tous les virus enveloppés, les arénavirus voient leur infectivité altérée par les détergents ou les désinfectants, par des pH très élevés ou très bas, par exposition aux ultraviolets, ainsi que par chauffage à une température supérieure à 56°C.

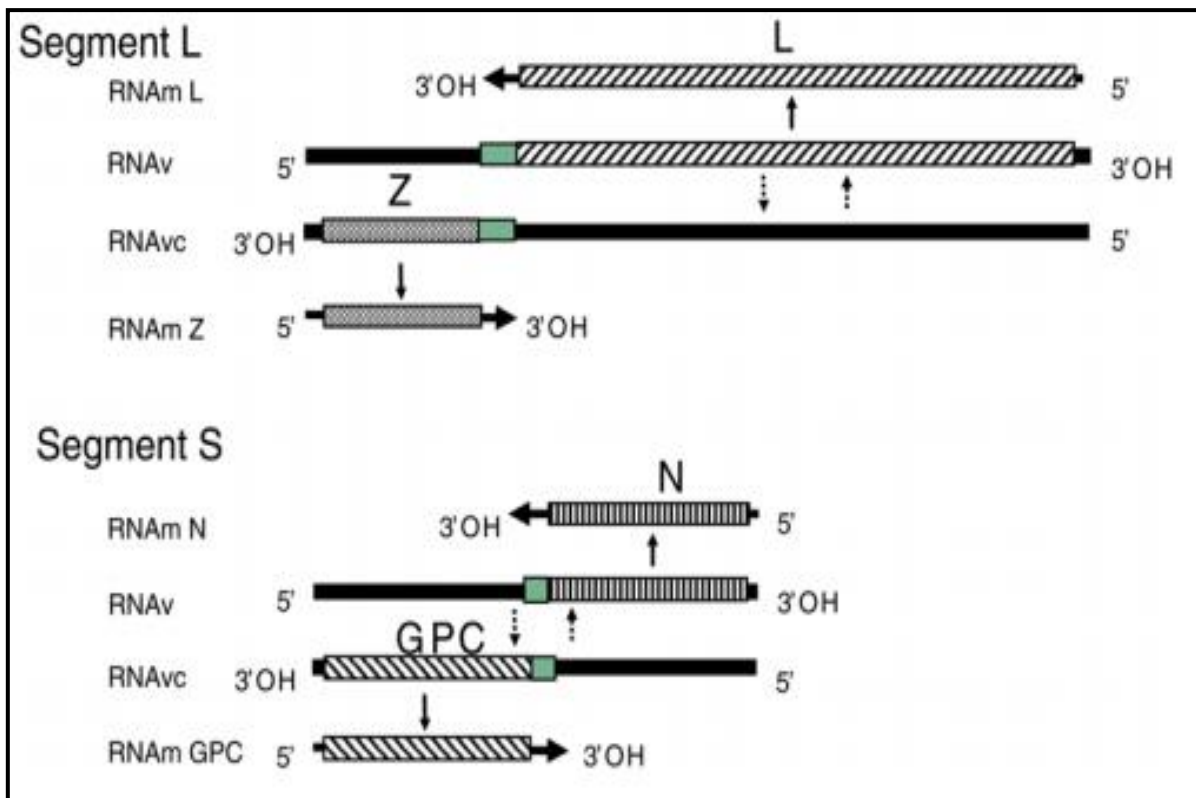


Figure 30: Réplication et transcription des arénavirus.[44]

I-4-3 / Réplication

La pénétration du virus dans la cellule se fait après interaction de la GP1 du virus avec un récepteur du virus. Ce récepteur n'est pas le même pour tous les arénavirus. Après fixation, il y a endocytose du virus qui est libéré dans le cytoplasme après une étape de fusion pH-dépendante. La transcription et la réplication du virus ont lieu dans le cytoplasme. Les virus murissent par bourgeonnement à la surface de la membrane cellulaire, mais leurs processus d'assemblage et de libération sont mal connus.

I-5 / Viabilité et résistance physico-chimique

Les virus enveloppés sont des virus fragiles et sensibles, contrairement aux virus qui ne possèdent pas d'enveloppe.

Les virus fragiles ont un pouvoir infectieux court dans le milieu extérieur d'environ 1 à 2 heures sur la majorité des surfaces. Il peut atteindre 4 à 5 heures sur une surface plastifiée et dans l'eau du robinet et atteint 24 heures dans l'eau distillée et jusqu'à 72 heures sur les compresses humides.

Les virus enveloppés sont sensibles :

- aux désinfectants : hypochlorite de sodium à 0,5% de chlore (eau de Javel diluée au 1/5e), les solutions iodées qui contiennent de l'éthanol, l'éthanol 70%, et les solvants.
- à la chaleur : plus de 56°C au-delà de 20 minutes permet d'éliminer l'infectiosité.

II / Réservoir

Le principal réservoir de certains virus est l'espèce humaine. D'autres virus parasitent l'animal (comme les Arénavirus, et dans ce cas, l'atteinte humaine est accidentelle.

L'espèce humaine est exclusivement le seul réservoir des Herpesviridae, des adénovirus, Picornaviridae, Poxviridae (virus Molluscum contagiosum), Paramyxoviridae (virus de la rougeole, virus d'Oreillons, VRS), et Togaviridae (virus de la rubéole). Cependant, aucun vecteur ou réservoir animal autre que l'homme n'a été décrit.[48]

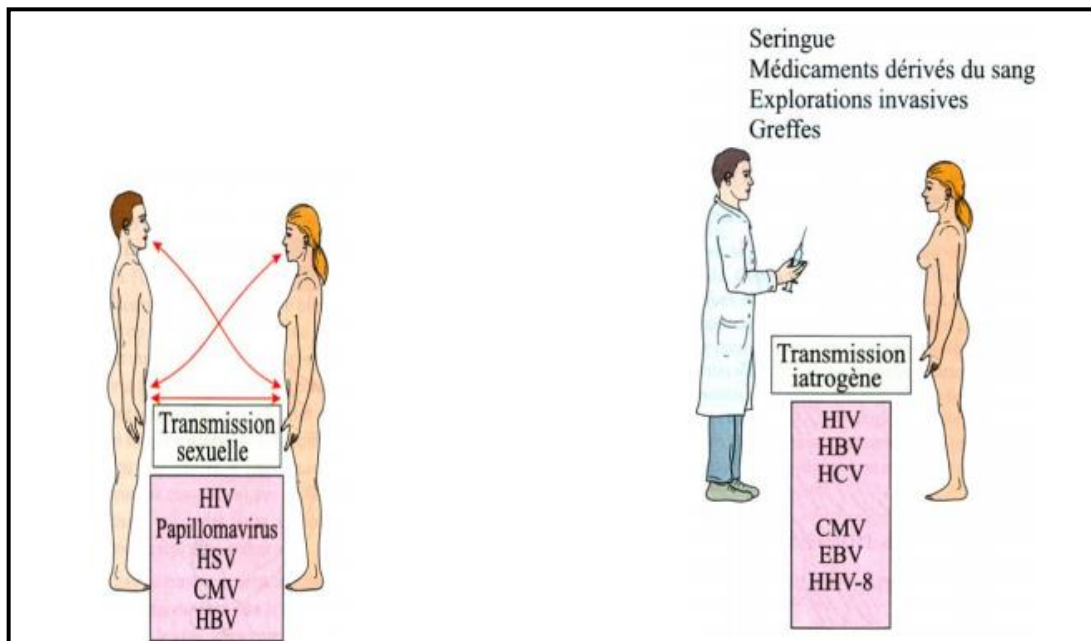
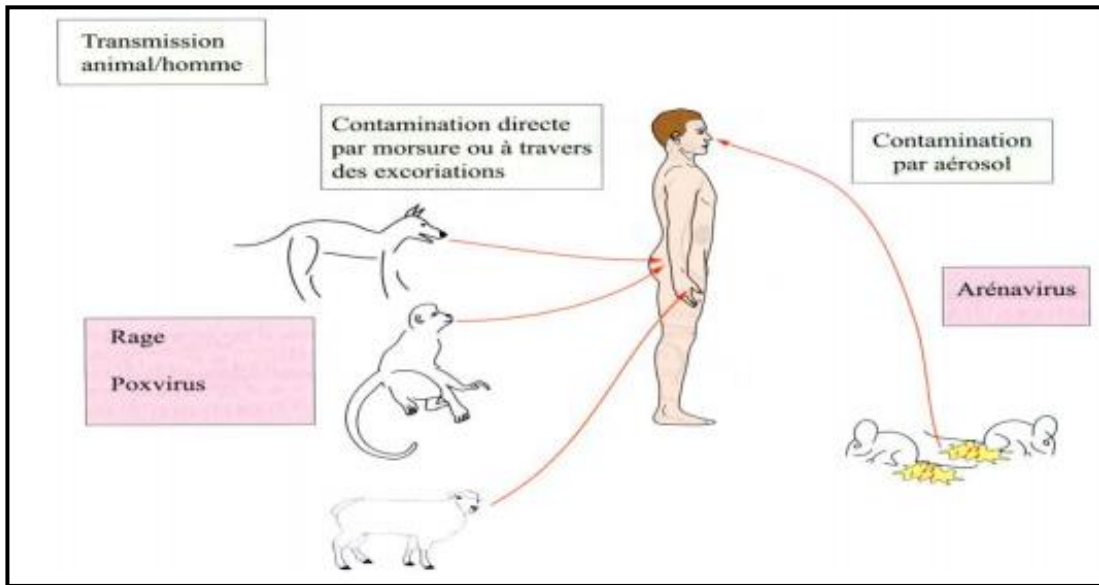
A titre d'exemple, les virus HSV, strictement humains, ont pour réservoir les personnes infectées qui les réservent au niveau des ganglions sensitifs (le ganglion de Gasser pour HSV1 et les ganglions sacrés pour HSV2). Le virus varicelle – zona (VZV), étant un virus dermo-neurotrope, se caractérise par son extrême fragilité et donc sa perte de virulence en dehors de l'organisme humain. Son seul réservoir est l'homme (au niveau dans les ganglions sensitifs). [49]

III / Mode de transmission

La transmission de ces viroses oculaires peuvent être de manière directe ou indirecte (objets ou surfaces souillés par le virus) . Sans oublier que les virus enveloppés sont des virus fragiles ne résistant pas dans le milieu extérieur alors que les virus nus dépourvus de cette enveloppe sont résistants dans le milieu extérieur . La transmission des virus enveloppée est donc essentiellement directe par contact avec la personne infectée alors que les virus nus peuvent être directe ou indirecte .

La contagiosité est assurée soit par l'intermédiaire d'aérosols de fines particules infectieuses propagées lors de la toux ou l'éternuement, ou par contact direct avec le liquide contenu dans les vésicules cutanées (par exemple l'HSV ou VZV) , ou alors par le portage des mains infectées vers les yeux, nez, bouche suite à l'éternuement tel le cas des adénovirus; et aussi directement par la salive [50], soit encore, mais rarement, par voie transplacentaire au cours de la grossesse (transmission materno-fœtale) comme pour les arénavirus, ou par contact direct avec la muqueuse de la filière génitale au cours de l'accouchement, tel le cas de l'HSV-2.[42]

La transmission du virus varicelle – zona peut se produire, moins fréquemment, à partir d'un patient ayant le zona, seulement par les lésions cutanées, avec absence de possibilité de transmission par voie respiratoire en cas de zona [51]. Le virus se transmet par inhalation du liquide présent au niveau des vésicules cutanées, qui se caractérisent par la présence massive du virus chez la personne infectée, ou alors par le contact direct avec les vésicules tant qu'elles sont actives et non encore recouvertes de croûtes, car une fois le cas, la contagiosité disparaît. [52]



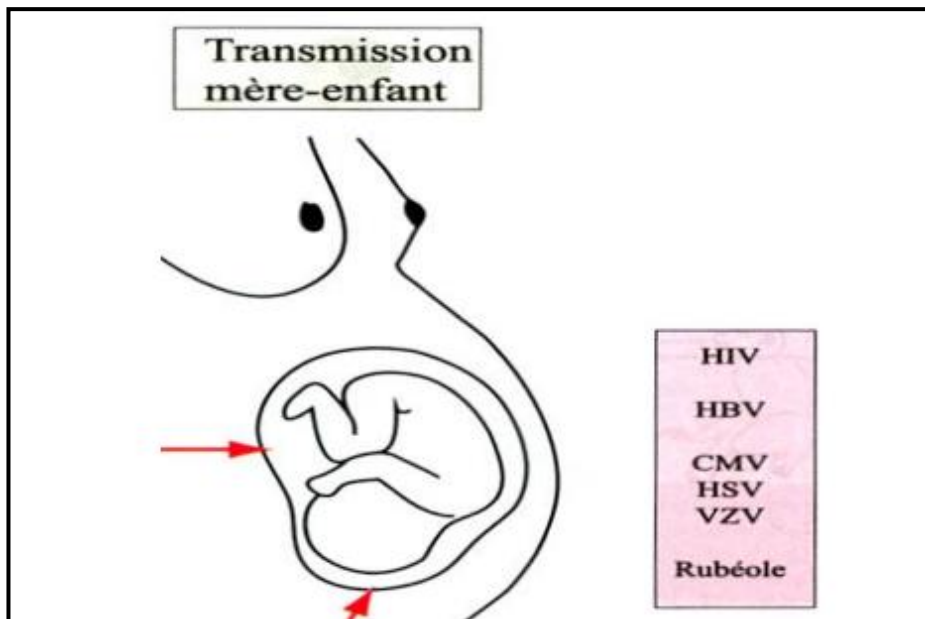
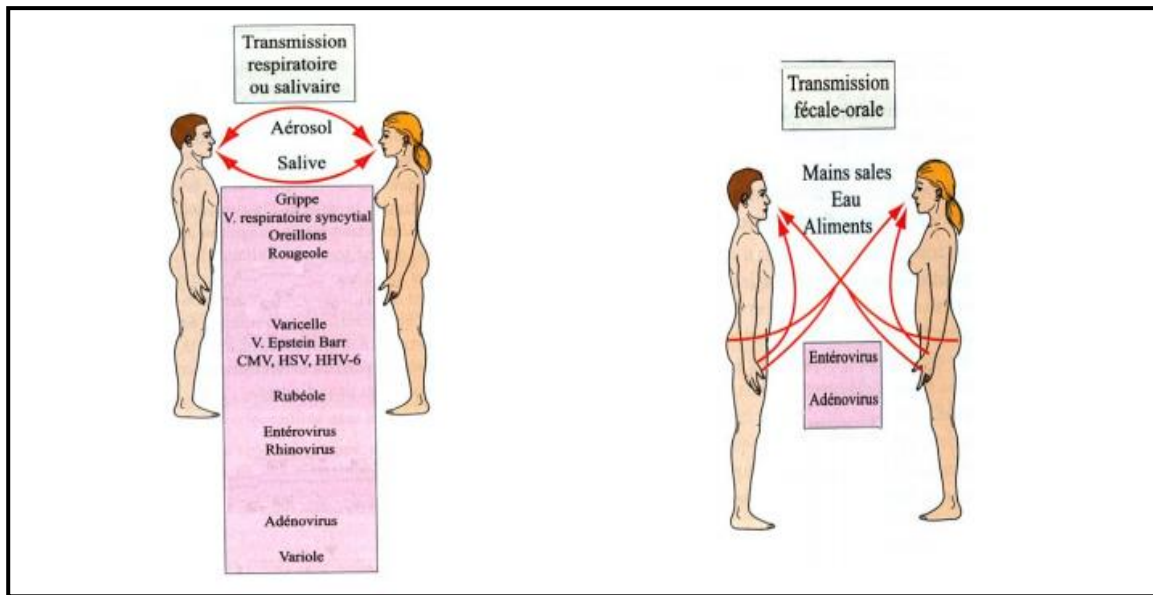


Figure 31: les différents modes de transmission des viroses chez l'homme [31]

Les Herpesviridae :		Génitale, Orogénitale, Oropharyngée , Oculaire, , Maternofoetale
HSV	Humain	
VZV	Humain	Respiratoire , Oropharyngée , Oculaire, Maternofoetale.
CMV	Humain	Génitale ; Oropharyngée, Oculaire ; Maternofoetale, Sanguine ; Ou par greffe de cornée.
EBV	Humain	Oropharyngée ; Oculaire ; Sexuelle ; Sanguine ; greffe.
Adénovirus	Humain	Respiratoire ; Digestive ; Oropharyngée , Oculaire.
Picornaviridae :	Humain	Oro-fécale ; par voie respiratoire , par voie Nosocomiale
Entérovirus		
Rhinovirus	Humain	Par voie aérienne , par voie oculaire
Paramyxoviridae :		
Virus de la rougeole	Humain	Respiratoire, Gouttelettes pflüge.
Virus d'Oreillons	Humain	Respiratoire, Gouttelettes pflüge.
VRS	Humain	Respiratoire, oropharyngée, oculaire,
Togaviridae :		
Virus de la rubéole	Humain	Respiratoire, Maternofoetale
Orthomyxoviridae :	l'être humain (virus types A, B, C).	
Virus de la grippe :A-B-C		Par voie aerienne, Gouttelettes pflüge.
Poxyviridae :		
Virus de la variole	l'être humain .	Par voie orale et pharyngée , par voie oculaire , par les blessures et les Piqûres.
Virus de la vaccine	l'être humain .	
Molluscum contagiosum MCV	l'être humain .	Par contact avec la peau , soit avec des lésions de la peau , soit à partir de l'eau contaminée. Par voie sexuelle ,
Papillomavirus	Human papillomavirus (h pv):l'être humain .	Direct par : organes génitaux externes , par voie orale et pharyngée , par voie oculaire ainsi que les blessure. Indirecte par des objets contaminés
Arénavirus	Rongeurs	Animale – homme
Arbovirus	Ruminants	Arthropodes hématophage (moustique, tique, phlébotomes etc)

Tableau 2: Réservoir et transmission des principaux virus impliqués dans les affections oculaires.

IV / Réceptivité

Tous les humains sont réceptifs : cette réceptivité est liée étroitement aux facteurs favorisants.

Virus	Réceptivité
Les Herpesviridae :	HSV-1 : enfant , l'adulte 70 à 80%
HSV	HSV-2 : Nulle chez l'enfant, 90% en cas de multi partenariat chez l'adulte .
VZV	Fœtus (++), enfant (2-10 ans) (+++). L'adulte (rare pour la varicelle mais fréquent pour le zona).
CMV	Femme enceinte (50%), Nouveau-né (1%), adulte (90à 100 %)
EBV	Nouveau-née (+), adulte (à l'âge de 25-30 ans).
Adénovirus	Totale
Picornaviridae :	
Entérovirus	9% des enfants
Rhinovirus	Totale
Rétrovirus :	
VIH	Totale
HTLV	Adulte et sujet âgé ++
Paramyxoviridae :	
Virus de la rougeole	Enfant d'âge scolaire et adolescent +++
Virus d'Oreillons	Enfants +++
VRS	Nourrissons +++
Togaviridae :	Fœtus d'une mère présentant une primo-infection rubéolique +++
Virus de la rubéole	
Orthomyxoviridae :	
Virus de la grippe : A-B-C	Totale
Poxyviridae :	
Virus de la variole	Totale
Virus de la vaccine	Eleveurs de bétail

Molluscum contagiosum MCV	Totale
Papillomavirus	Nouveaux- nés (au moment de l'accouchement , si la mère est contaminée) relation sexuelle avec un sujet infecté .
Virus de l'hépatite C	Totale
Arénavirus	Professions exposées
Arbovirus	Totale

Tableau 3: Réceptivité des principaux virus impliqués dans les affections oculaires.

V / Facteurs favorisant des principaux virus

V-1 / Herpesviridae

V-1-1 / Les virus Herpès Simplex (HSV)

HSV1 : Pendant l'enfance après disparition des anticorps de la mère . Chez l'adulte elle dépend des facteurs déclenchants .

HSV2 : Relations sexuelles non protégées , en France HSV 2 est plus prédominant mais il peut y avoir la possibilité de transmission de HSV 1 par relations sexuelles oro-génitales et notamment une existence d'herpès bipolaires . Au Maroc on a pas de données épidémiologiques .

Les facteurs de risque d'infection à HSV2 sont :

- la race noire ;
- le sexe féminin ;
- la précocité du premier rapport sexuel ;
- le nombre de partenaires sexuels ;
- les antécédents d'IST ;
- l'infection à VIH (une sérologie VIH doit être systématiquement proposée à un patient consultant pour herpès génital) ;
- un niveau socio-économique bas.

V-1-2 / VZV

L'âge représente un facteur important qui conditionne à la fois le risque global et le type de complication : après 60 ans, le risque de survenue du zona est augmenté huit à dix fois [53], [54], ceci est justifié par :

- L'immunosénescence
- La diminution des défenses immunitaires spécifiques contre le virus .
- La susceptibilité à d'avoir avec le vieillissement des maladies infectieuses, tumorales et auto-immunes.
- L'accroissement de l'usage des thérapeutiques immunosuppressives Aussi, la sévérité du zona augmente avec l'âge.

Par ailleurs, toutes les personnes ayant un déficit de l'immunité cellulaire sont susceptibles d'avoir et de développer des formes de la maladie plus sévères ou atypiques par rapport aux signes cliniques qu'ils peuvent présenter . Les patients dont le risque est le plus important à exprimer ces formes sont :

- Les sujets atteints du VIH : l'incidence du zona est particulièrement accrue sur ces terrains, le zona est 10 fois plus fréquent chez le VIH+ que dans la population générale.
- Les sujets atteints d'une hémopathie et surtout d'un lymphome : selon les études 4.2 à 25% des patients développent un zona.
- Les sujets bénéficiant d'une immunodépression profonde, induite par les traitements immunosuppresseurs dans le cadre d'un conditionnement avant greffe d'organe, sont également plus exposés au zona avec 15 à 20% des sujets transplantés rénaux atteints.
- Le rôle de la radiothérapie comme facteur d'immunodépression, indépendamment de la néoplasie sous-jacente, favorisant la réactivation du virus était avancé. [55]

La contamination intrafamiliale est également retrouvée comme facteur favorisant et facteur de risque des complications, Ross par son étude, est le premier à montrer qu'en cas de contagement intrafamilial, les cas primaires étaient moins graves que les cas secondaires, en sujet

d'intensité et de fréquence des lésions et des signes. Cette notion est confirmée dans deux études ultérieures.[56]

Les médicaments essentiellement la corticothérapie et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont également considérés comme facteurs favorisant l'infection à VZV.

V-1-3 / CMV

- Immunodépression
- Condition socio-économique précaires

V-1-4 / EBV

- Hémopathies
- Transplantation
- Immunodépressions

V-2 / Adénovirus [57]

Le manque d'hygiène, l'utilisation d'instruments d'examen ophtalmique ; les verres de contact et flacons de collyre à usage multiple, ainsi que la poignée de main entre le médecin et le patient, sont les facteurs favorisant l'infection par ce virus.

V-3 / Les Picornaviridae [58]

Les entérovirus : le manque d'hygiène et .notamment le lavage des mains .

Les rhinovirus : le froid.

V-4 / Togaviridae [59]

Concernant le virus de la rubéole, l'absence de la vaccination et l'exposition à des maladies éruptives sont les facteurs qui favorisent l'infection par la rubéole.

V-5 / Poxviridae [60]

L'absence de vaccination et l'immunodépression représentent les facteurs qui favorisent l'infection par les virus de la variole et de la vaccine, cependant les sujets atteints de SIDA sont

les plus vulnérables à s'infecter par le virus Molluscum Contagiosum.

VI / Répartition géographique et aspects épidémiologiques

L'aire de diffusion est mondiale pour la majorité des virus. Les maladies infectieuses virales sont souvent sous le mode sporadique, avec éventuellement des bouffées épidémiques qui explosent sur un fond endémique. Ainsi, les conditions écologiques, socio-économiques et climatiques contribuent à la répartition géographique de ces virus et leur distribution préférentielle à des populations ou catégories sociales et professionnelles particulières.

A titre d'exemple, le zona, n'a pas de caractère saisonnier et il n'existe pas d'épidémie de zona. L'atteinte du sujet âgé prédomine, mais toutes les tranches d'âge peuvent être atteintes. A titre d'exemple, aux États-Unis, il y a 1 million de cas de zona par an parmi lesquels 50% ont un âge plus de 50 ans [61]. 10 à 20% des personnes présentent un zona durant leur existence, il y a 50% de risque de contracter le zona après l'âge de 85 ans [62]. Ainsi, l'incidence du zona augmente avec l'âge.

Pour ce qui est du virus HSV-1, la prévalence de l'infection est élevée dans tous les pays, et augmente avec l'âge pour atteindre plus de 90% après la cinquième décennie. Ainsi, 85% de la population mondiale est séropositive pour le virus HSV-1. Dans les pays en cours de développement et pour les classes sociales économiquement défavorisées, les individus sont infectés par l'HSV-1 plus tôt dans l'enfance, puis vers l'âge de 5 ans, 30% des enfants sont séroconvertis. Vers l'adolescence, 70 à 80% des personnes sont séropositifs dans la 2ème et 3ème décennie de leur vie. Contrairement aux personnes de classes moyennes et/ou qui vivent dans les pays développés, seulement 20% des enfants sont séroconvertis à l'âge de 5 ans et à l'adolescence, uniquement 40 à 60% des personnes sont séropositifs dans la 2ème et 3ème décennie de leur vie [63]



Physiopathologie



I / Les Herpesviridae

I-1 / HSV [64]

Le virus HSV occupe une place particulière vu sa caractérisation par des récurrences de l'infection secondaires à une forme persistante du virus dans les ganglions nerveux sensitifs qui innervent l'œil ou bien dans la cornée elle-même. Ce virus, en se réactivant, peut entraîner toutes les infections de l'œil (par exemple des conjonctivites, des kératites) et des uvéites.

I-1-1 / Primo-infection : [30], [31]

Elle se définit par le 1^{er} contact à l'un des deux sérotypes viraux, soit HSV-1 ou HSV-2. La contamination, qui est asymptomatique dans 90% des cas, se fait soit à travers le contact direct avec des lésions ou sécrétions d'un sujet infecté comme la salive.

Le virus, pénètre, par une brèche cutanée ou muqueuse, puis se multiplie de façon rapide et intense, dans les cellules épithéliales. Il aboutit aux terminaisons nerveuses sensitives. Par la suite, il emprunte la voie neuronale centripète vers le ganglion nerveux sensitif, où il entre en latence dans le corps cellulaire de ces neurones sensitifs.

I-1-2 / Infection latente : [19], [32], [33]

La latence permet au virus HSV d'échapper au système immunitaire et aux antiviraux. Aussi, le virus reste dans un état non répliatif. C'est pour cette raison qu'un sujet infecté par le HSV sera porteur du virus toute sa vie. La latence du virus de type 1 se produit dans le ganglion trigéminal de Gasser, relais des voies nerveuses sensitives de la face [65], [66]. L'HSV-2 est présent à l'état latent dans les ganglions lombo-sacrés.

Pendant cette phase de latence, la réplication virale, ainsi que l'expression des protéines virales sont réprimées. Le maintien de l'association virus - neurone sensitif, se fait grâce à plusieurs facteurs cellulaires et viraux..

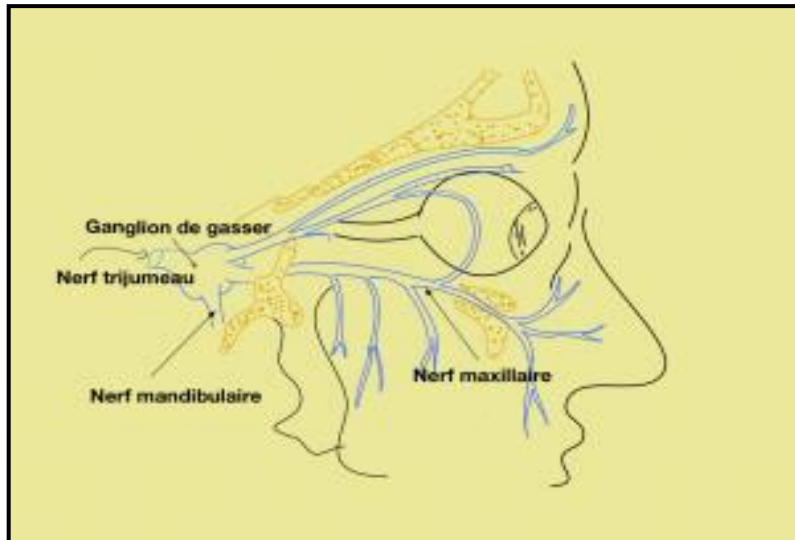


Figure 32: Ganglion de Gasser[33]

I-1-3 / Infection récidivante : [19], [21], [67]

Les épisodes d’herpès labial sont fréquents chez la population en général (environ 45% de la population française), contre 0.15% pour l’herpès oculaire [68] [69].

Le déclenchement de la réactivation virale peut se manifester, soit de façon spontanée, soit, par des facteurs déclenchants, qui peuvent être physiques ou biologiques, par exemple l’exposition cornéenne aux rayons ultraviolets [70]. Le génome viral entame sa réplication à nouveau, pour donner naissance à des molécules virales infectieuses, lesquelles se transportent par voie neuronale centrifuge pour arriver au site de la primo-infection, où elles se multiplient, pour entraîner une réinfection dite endogène, symptomatique ou asymptomatique. Dans ces deux cas, le virus peut se transmettre à un nouvel hôte. Il est important de savoir que ces récurrences herpétiques ont une expression clinique moindre avec une cicatrisation plus rapide par rapport à la clinique de la primo-infection.

On peut citer que les prostaglandines, les alpha-adrénergiques ou alors les corticoïdes sont par ailleurs, des facteurs de risque qui peuvent déclencher une réactivation du virus HSV.

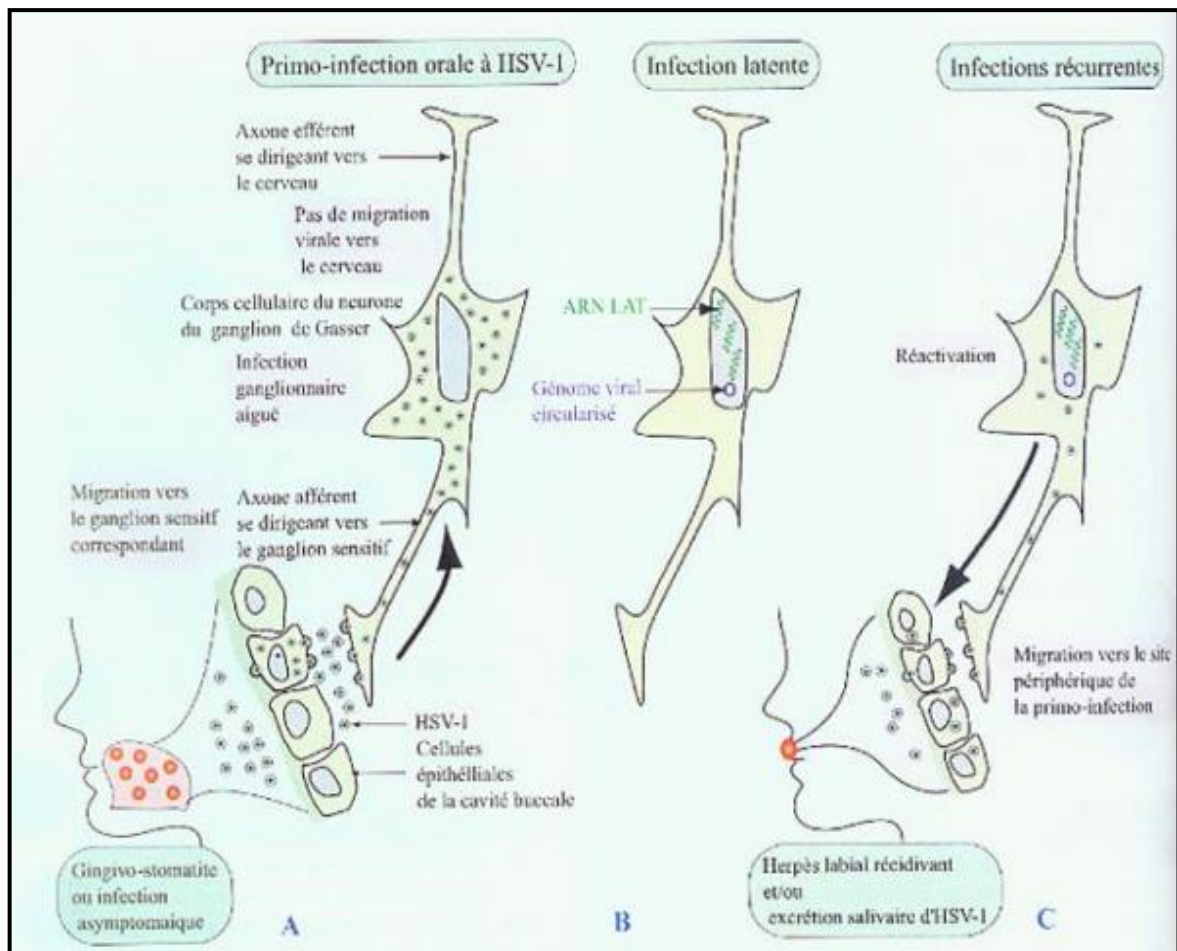


Figure 33: Etablissement et réactivation d'une infection herpétique latente. [66]

I-2 / VZV :

I-2-1 / Primo infection :

La primo-infection apparaît généralement en période d'enfance ou adulte, par des gouttelettes de salive provenant de patients en période de primo-infection, ou en phase de quiescence mais toujours en sécrétion asymptomatique du virus . Quand cette dernière est asymptomatique, il existe toujours un grand risque de transmission du virus [71].

Des étapes s'enchainent dans ce processus de primo-infection à savoir : infection de la région bucco-pharyngée, par la suite l'installation d'une virémie qui va diffuser dans l'ensemble

des tissus nerveux et cutanés, et ce d'une manière le plus souvent asymptomatique. Dans les cas où la primo-infection est cliniquement patente, la symptomatologie repose sur la présence de vésicules cutanées sur tout le corps, avec une évolution vers des croûtes, qui restent pathognomoniques de la varicelle. En même temps, le virus atteint de nombreux sites neurologiques, où fort heureusement il entre rapidement en latence plutôt que de se répliquer. Les lésions oculaires sont diverses, à savoir des uvéites antérieures, des sclérokératites, des épisclérites, des kératites, des conjonctivites [72]. Pour la femme enceinte qui n'est pas immunisée, la varicelle peut dans ce cas être congénitale, avec risques de micromélie, de microcéphalie, des cicatrices cutanées, et un syndrome dysautonomique [73].

Sans vaccin, l'incidence du virus clinique reste entre 1,3 à 3,4 cas de varicelle clinique pour un nombre de 1000 habitants. En termes de vaccination, les enfants de bas âge qui sont vaccinés, ne manifestent plus de varicelle classique, par contre peuvent, présenter une varicelle vaccinale, dont la symptomatologie est moindre [32].

I-2-2 / Infection latente et réactivations subcliniques :

La latence est similaire à celle du virus HSV. Elle se fait dans le système nerveux, plus précisément dans les neurones sensitifs des ganglions rachidiens et dans le ganglion trigéminal [24], [74]. Contrairement au virus HSV, la latence n'est pas une inhibition totale de l'activité virale parce que la traduction de certaines protéines reste toujours en cours [75], ceci explique les réactivations transitoires infracliniques qui sont maîtrisés par le système immunitaire. Selon Hope-Simpson, le zona correspond à un des différents épisodes qui n'ont pas été bloqués par le système immunitaire [69] [76], [77].

I-2-3 / Réactivation du VZV et récurrences cliniques :

Les vésicules du zona sont identiques à celles de la varicelle, la seule différence étant leur répartition dans le dermatome du ganglion sensitif [32]. Le zona ophtalmique est le résultat d'une réactivation virale dans la région V1 du ganglion trigéminal, avec, cliniquement, la présence de lésions cutanées au niveau du scalp, et au niveau de la région supérieure de la face et l'aile du nez. Dans certains cas, plusieurs dermatomes voisins sont touchés, entrant dans le cadre des formes extensives de zona, et qui peuvent se voir quand le système immunitaire est

perturbé par une maladie grave comme un cancer, ou par un âge assez avancé [32], [78] .

I-3 / CMV :

La primo-infection se définit par la diffusion du virus, par voie sanguine, vers les organes cibles. La réponse immunitaire spécifique comprend une réponse humorale, et une réponse cellulaire centrée sur les CD8 cytotoxique, mais cette réponse ne semble pas être efficace pour éliminer le CMV de l'organisme, vu que ce dernier utilise des méthodes pour échapper à cette réponse immunitaire. En effet, ceci est possible par un mécanisme de mimétisme moléculaire : par exemple l'inhibition de l'expression des molécules du CMH de classe I ou II et, ainsi, limiter que les cellules infectées se lysent.

Quand la latence virale s'obtient, le génome viral reste sous forme épisomale. Par ailleurs, quand le virus se réactive, ce qui est très fréquent, la réactivation est parfois très grave en cas d'immunodépression.

Les atteintes oculaires au virus cytomégalovirus (CMV) sont fréquentes pour le pôle postérieur, pour un patient immunodéprimé [22] .Quand il s'agit d'un patient immunocompétent, les conjonctivites au virus CMV rentrent dans le cadre du syndrome mononucléosique lié à une primo-infection par ce même virus [23].

I-4 / EBV :

Le cycle lytique du virus EBV se caractérise par la pénétration du virus dans l'organisme a travers l'oropharynx puis son attachement spécifique à des cellules épithéliales, pour pouvoir se multiplier, et ainsi détruire les cellules infectées. Qui explique la richesse en virions, de la salive d'un sujet infecté par le virus EBV.

Les lymphocytes B s'infectent par le virus EBV au moment de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés, puis subissent une activation qui servira de leur prolifération polyclonale de lymphocytes T CD8+. Celle ci est responsable du syndrome mononucléosique .

Par la suite, un sujet immunocompétent préserve le virus EBV dans quelques lymphocytes B qui deviennent immortalisés, et ce, a vie. Le virus EBV reste dans ces cellules sous formes d'épisomes qui vont se dupliquer à chaque division. Certains de ces lymphocytes

B infectés expriment une protéine virale activatrice appelée ZEBRA pour entrer en phase lytique, puis expriment des protéines tardives, qui rentrent dans le cadre de la structure de l'EBV, dont la protéine de capsid et les glycoprotéines structurales d'enveloppe. La libération de particules virales est le résultat final de cette phase de lyse.

Par ailleurs, le virus est excrété dans la salive des personnes sains mais qui sont toujours infectés et sérologiquement positifs. Ceci est expliqué par la réactivation de la multiplication du virus au niveau des lymphocytes infectés, ayant comme conséquence un risque de lymphome chez les sujets immunodéprimés vu que le système immunitaire n'enraye pas cette prolifération de cellules lymphocytes B.

Le syndrome mononucléosique est le résultat d'une primo-infection systémique au virus EBV , lequel peut s'associer à une atteinte de la conjonctive, ou carrément a une atteinte de la cornée. Les larmes de la personne infectée mais asymptomatique peuvent contenir le virus EBV. [79]

II / Les adénovirus [36]

Les adénovirus sont capables de s'installer d'une façon prolongée dans les cellules hôtes, en particulier au niveau des ganglions lymphatiques. Pour cela, ils ont développé des moyens de tromper le système immunitaire de l'hôte, en particulier en inhibant le complexe majeur d'histocompatibilité chargé de présenter l'antigène à la surface de la cellule. Cette interférence du virus avec le système immunitaire cellulaire est importante car elle explique en partie l'évolution clinique de la maladie cornéenne et la formation des infiltrats sous-épithéliaux.

On peut décrire les différents stades qui conduisent à la formation des infiltrats sous-épithéliaux [79] . Dans un premier temps, le virus se divise très activement dans les cellules de l'épithélium cornéen et la charge antigénique augmente et se dépose le long de la couche de Bowman. À ce stade, il n'y a pas encore de réaction de l'hôte. Une corticothérapie locale à ce stade ne peut avoir d'efficacité sur la réaction de défense de l'hôte mais peut, au contraire, favoriser la réplication virale. Au stade suivant, les moyens de défense de l'hôte vont se mettre en place. Ils seront variables selon les capacités de réaction du système immunitaire, les propriétés antigéniques propres au type du virus et ses capacités à modifier les protéines

d'adhésion. Une corticothérapie locale sera efficace à ce stade pour inhiber la réaction du système immunitaire de l'hôte mais n'aura aucun effet sur la charge antigénique déposée le long de la couche de Bowman. Cela explique que les infiltrats sous épithéliaux apparaissent ou réapparaissent à l'arrêt de la corticothérapie.

III / Les Picornaviridae

III-1 / Les entérovirus

Le virus pénètre dans l'organisme par voie oropharyngée ou par voie digestive après ingestion d'aliments ou d'eau souillés (contamination de type fécale-orale). Cependant, les entérovirus peuvent contaminer leur hôte par voie aérienne (aérosols), conjonctivale, mais également par voie parentérale (transfusion de produits sanguins) ou par voie transplacentaire (contamination maternofoetale [80]–[82]). La muqueuse épithéliale du rhinopharynx constitue avec les amygdales le premier site de réplication des entérovirus, leur permettant de diffuser ensuite rapidement vers le tube digestif où ils vont se répliquer au niveau du système lymphoïde intestinal (plaques de Peyer). La colonisation du tractus gastro-intestinal survient après la réplication rhinopharyngée et elle est assurée par la capacité du virus à franchir la barrière stomacale (résistance en milieu acide, aux protéases et à la bile) ainsi que par sa capacité à se fixer et à pénétrer dans les entérocytes [47]. Cette phase de réplication initiale au niveau de l'épithélium pharyngé (phase épithéliale) est donc suivie de la phase de réplication dans les amygdales et les plaques de Peyer (phase lymphatique) et ces deux étapes coïncident avec la période d'incubation allant de 5 à 14 jours en moyenne, avec des extrêmes pouvant varier de 2 à 35 jours. Les cas particuliers des infections conjonctivales à virus Coxsackie A24 variant et à entérovirus 70 et 71 se font par l'inoculation directe de la conjonctive par des mains contaminées ; l'incubation est alors plus courte (12 à 72 heures) [81]

La phase lymphatique est suivie d'une virémie dite « initiale » cliniquement caractérisée chez l'enfant par une fièvre, accompagnée ou non d'une éruption maculopapulaire (rash cutané), d'une diarrhée, d'une irritabilité et d'une perte d'appétit. Cette virémie initiale permet au virus de gagner dans un deuxième temps les organes cibles comme le cœur, le système nerveux central (SNC), le poumon, les muscles ou le pancréas. Suite à la réplication virale dans

le ou les tissus cibles, on observe une deuxième phase de virémie. L'excrétion fécale termine l'histoire naturelle de l'infection à entérovirus et dure environ 4 à 6 semaines. La présence du virus dans l'oropharynx peut durer 2 à 4 semaines [47]

Les entérovirus sont cytolitiques et provoquent une destruction des cellules cibles de l'organe infecté. Le rôle de l'immunité à médiation humorale avec, en particulier, la sécrétion d'anticorps neutralisants peut permettre d'empêcher la survenue d'une infection à entérovirus en bloquant la phase de virémie initiale qui précède la colonisation des tissus cibles. Ces anticorps neutralisants apparaissent dans le sérum 7 à 10 jours après l'infection [14]. De plus, les anticorps sécrétoires peuvent empêcher l'atteinte des tissus cibles en bloquant les virus au niveau de l'oropharynx et de l'intestin. L'élimination du virus par le système immunitaire à médiation cellulaire associée à la production de cytokines (tumor necrosis factor [TNF] - α , interféron [INF] - γ) limite la propagation de l'infection dans les tissus cibles et autorise une clairance virale de l'organe infecté caractérisée par l'absence de virus infectieux dans les tissus cibles 5 à 14 jours après la phase d'invasion de l'organe cible [83], [84]. La réponse cellulaire de type T avec les cellules K (killer) et NK (natural killer) joue un rôle prépondérant dans la réponse immune antivirale [20]. Par ailleurs, les cellules dendritiques présentes dans les sous-muqueuses digestives ou respiratoires vont intervenir précocement dans la reconnaissance du virus par le système immunitaire et amplifier les réponses T et B. L'activation de ces cellules pourrait également conduire à l'activation de mécanismes auto-immuns, notamment décrits dans les myocardites chroniques à entérovirus [85]. Cependant, dans certains cas, l'élimination virale n'est que partielle et elle s'expliquerait par un échappement du virus aux mécanismes de défense du système immunitaire (cellules dendritiques, K et NK) aboutissant dans certains cas à une infection virale chronique de type persistant caractérisée par l'absence de virus infectieux et la persistance de l'ARN génomique viral et/ou de protéines virales dans les organes cibles.

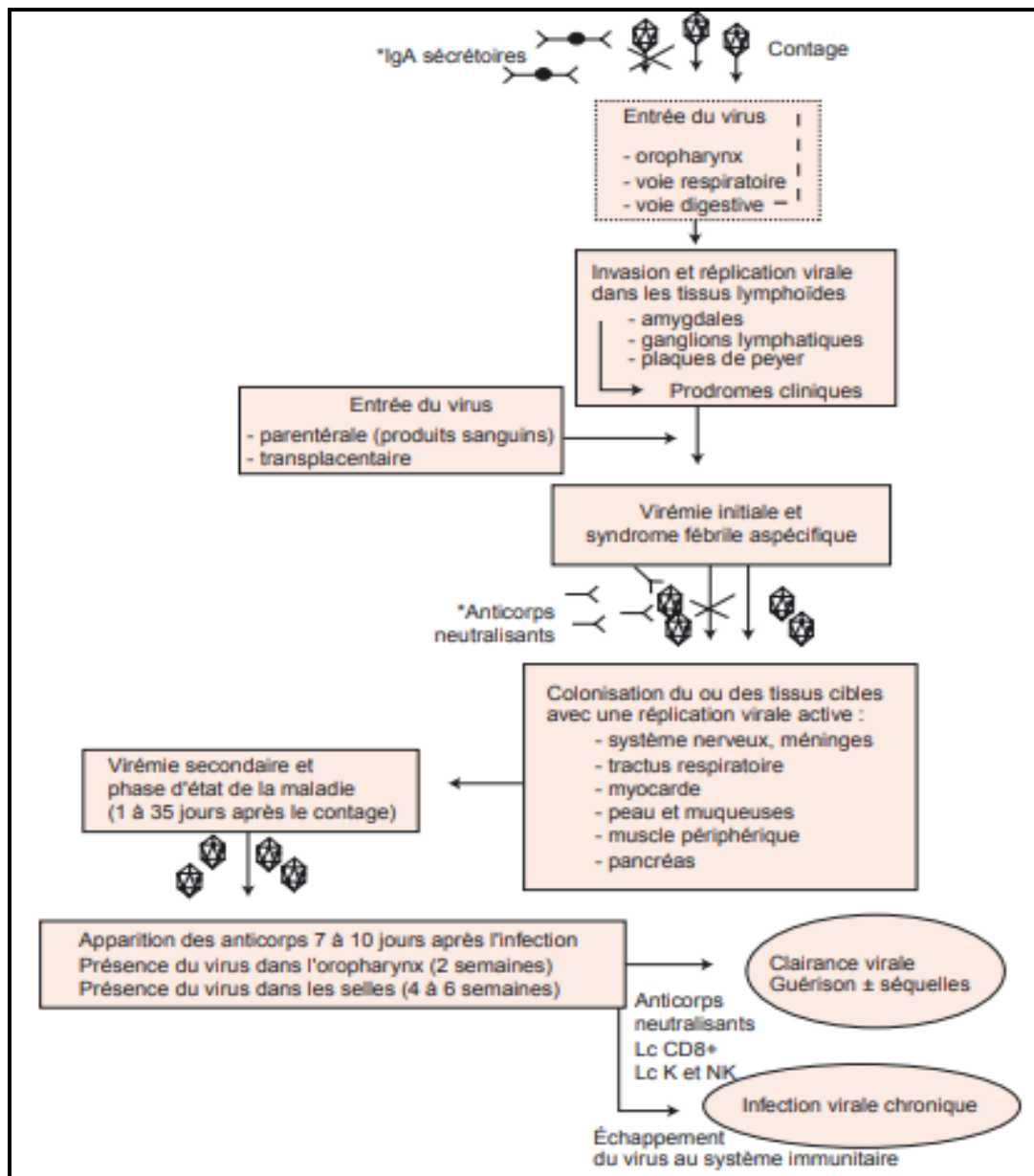


Figure 34: Physiopathologie d'une infection a entérovirus[82]

III-2 / Les rhinovirus

L'épithélium des voies aériennes est le site primaire de l'infection. L'inoculation des RV se fait directement dans la muqueuse nasale ou la conjonctive des yeux où le transport à la cavité nasale se fait par le canal lacrymal puis au nasopharynx. Le tropisme cellulaire varie en fonction des souches virales : environ 85% des RV-A et 100% des RV-B ont pour récepteur

ICAM 1 (Intracellular adhesion molecule) et constituent le « groupe majeur », les 15% de HRV-A restant utilisent le récepteur aux lipoprotéines de basse densité (Low Density Lipoprotein, LDL) et forment le « groupe mineur ». La molécule CDHR3 (human cadherin-related family member 3) est un récepteur potentiel des RV-C [77]. Les rhinovirus sont capables d'infecter les voies respiratoires hautes et basses. Alors qu'initialement connus pour ne se répliquer qu'à basses températures (33°C), certains types de RV ont la capacité de se répliquer indifféremment à 33°C et à 37°C, expliquant leur possible tropisme pour les voies respiratoires basses (détection aussi bien dans le nasopharynx, les sinus, l'oreille ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire). Malgré leur tropisme initialement restreint aux voies respiratoires et leur sensibilité à l'acidité gastrointestinale, certains types ont aussi été détectés dans le sang ou dans les selles [86]. La première ligne de défense contre l'infection par les RV est la barrière épithéliale des voies aériennes respiratoires. Une réponse innée précoce via la production d'interféron de type 1 promeut un état antiviral dans l'environnement cellulaire. S'ensuit une cascade cytokinique initiant la réponse inflammatoire de l'hôte à l'origine des symptômes du rhume. Une réponse antivirale via des anticorps neutralisants type-spécifiques sériques (IgG) et sécrétoires (IgA) apparaît en une à deux semaines après l'infection et est maintenue pendant au moins un an. Cette immunité n'est donc pas croisée ni protectrice entre les différents types de RV.

IV / Les arénavirus

La physiopathologie des infections causées par les arénavirus est encore mal connue. Chez l'homme, la pénétration des arénavirus dans l'organisme se fait par contact cutané ou muqueux avec le virus, mais aussi fréquemment par aérosol. Les premières cellules cibles semblent être les cellules présentatrices d'antigènes : macrophages et cellules dendritiques. Le tropisme privilégié des arénavirus pour ces cellules et l'intense réplication virale observée précocement dans les organes lymphoïdes secondaires permettent de disséminer les virions de façon systémique. Par la suite, les arénavirus sont trouvés dans de nombreux types cellulaires, en particulier les cellules épithéliales et les hépatocytes, et dans la plupart des organes.[87]



Manifestations cliniques



I / Etiologies virales des différentes atteintes oculaires

Atteinte oculaire	Conjonctivite	Kérato-conjonctivite	Uvéite	Rétinite	Sclérite et Episclérite
Virus	Adénoviridae	EBV	Herpes simplex virus	Cytomégalovirus	Herpes simplex virus
	Herpes simplex virus	Oreillons	Cytomégalovirus	Varicelle-zona virus	Varicelle-zona virus
	Varicelle-zona virus	Varicelle	EBV	Herpes simplex virus	
	Entérovirus	Grippe	Varicelle-zona virus	EBV	
	Rougeole	Adénovirus	Rubéole	Grippe	
	Rubéole		Rougeole	Rougeole	
			Oreillons	Rubéole	
			V. grippe		
			V. chorioméningite lymphocytaire		

Tableau 4: Principaux virus impliqués dans les différentes atteintes oculaires

II / Manifestations oculaires virales

II-1 / Herpès simplex virus et virus varicelle–zona [64]

Les viroses oculaires qui sont dues aux HSV et au VZV sont les plus fréquents . Leurs aspects cliniques sont le plus souvent typiques et évocateurs de la maladie . Néanmoins , ils peuvent apparaître sous forme de tableau clinique moins évocateur , dans ce cas là le diagnostic

est plus difficile . Un diagnostic rapide et donc une prise en charge rapide et efficace conditionne le pronostic visuel du malade .

II-1-1 / Atteintes liées à HSV

L'Herpes simplex virus de type 1 est le plus rencontré dans les atteintes oculaires herpétiques chez l'adulte et l'enfant , le type 2 se voit surtout lors des infections oculaires néonatales ,lors du passage génital pendant la délivrance si la mère a une infection active due au virus . Néanmoins , ces infections rencontrées chez le nouveau né restent rares voire exceptionnelle (moins de 5 cas pour 100 000 naissances) [73] . La sévérité de ces atteintes varient , elles sont le plus souvent bénignes (conjonctivite , kératite ponctuée superficielle) [88] .En cas d'atteinte sévère, le risque est de développer à court terme une méningo-encéphalite herpétique une qui est une urgence diagnostique et thérapeutique , et à long terme , il y a un risque de réactivation du virus avec un développement une rétinite nécrosante qui peut être bilatérale [89].

II-1-1-1 / Blépharite à HSV

Les blépharites dues à l'Herpes Simplex Virus témoignent d'une infection primaire. . Dans une série de 108 cas, 38 % des patients ont présenté une blépharite , le plus souvent associée à une conjonctivite . Cependant , 15 % des patients présentaient une atteinte des paupières associée à une conjonctivite et une kératite.

Les blépharites herpétiques ne sont pas pathognomoniques d'une infection primaire , elles sont retrouvées également dans des épisodes de récurrence , notamment chez l'enfant. Dans ce cas là, une conjonctivite et/ou une kératite sont également retrouvées [90] .Lors d'une étude réalisée par Rochester , il a retrouvé 21 % d'atteintes des paupières lors des infections oculaires dues à l'HSV regroupant les infections primaires et les récurrences . Cela met l'accent sur la fréquence de cette forme clinique . L'aspect typique est sous forme de vésicules sur un fond érythémateux évoluant vers des croûtes sans cicatrices .



Figure 35: Blépharite à HSV [91]

Les blépharites peuvent également être présentes dans le syndrome de Kaposi-Juliusberg, qui peut évoluer par poussées récurrentes si le patient n'est pas mis sous traitement préventif antiviral . C'est un atteinte rare .

II-1-1-2 / Sclérite a HSV

L'infection virale herpétique peut être responsable de sclérite mais cela reste rare . Dans ce cas là , elles sont antérieurs le plus souvent , elles peuvent être soit diffuse ou au contraire nodulaire . Les atteintes nécrosantes restent rares ainsi que les atteintes bilatérales . La diminution des signes cliniques sous traitement antiviral est longue . [92], [93]

II-1-1-3 / Conjonctivite à HSV

la conjonctivite due à HSV est l'atteinte oculaire la plus fréquente due au virus de HSV mais son diagnostic reste méconnu par les praticiens , le type 1 est plus retrouvés chez population adulte [90] ,sauf en néonatalogie où la contamination se fait lors de la délivrance . [86]

La plupart du temps , cette conjonctivite se manifeste par une atteinte folliculaire avec une ADP pré-tragienne . L'évolution se fait le plus souvent vers une amélioration sans aucun traitement entre 7 et 14 jours [69] .Il a été décrit par certains scientifiques que la ressemblance clinique est surtout entre certains sérotypes des adénovirus notamment du groupe trois , sept et onze . Mais dans ce cas là , la durée est plus longue avec atteinte le plus souvent des deux yeux [10]. Alors que dans l'atteinte due à l'HSV est le plus souvent unilatérale (observée dans 88 % des cas) et, dans 50 % [94] , une ulcération dendritique ou géographique de l'épithélium conjonctival [95], l'utilisation de la fluorescéine facilite sa visualisation . Mais ce qui rend le diagnostic difficile , est l'absence parfois de ces caractéristiques notamment dans les infections primaires et chez l'enfant même en cas de récurrence . [95]

Le diagnostic de l'infection primaire herpétique et de l'atteinte chez les enfant peut s'avérer difficile : la conjonctivite atteint les deux yeux , elle est souvent associée à une blépharite vésiculaire voire une atteinte de la cornée. Parmi 108 primo-manifestations herpétiques (âge moyen : 25 ans, 7 % d'enfants de moins de 5 ans), Darougar et al. ont retrouvé 85 % de conjonctivites, et 38 % de blépharites, en général associées à des lésions cornéennes. Environ 7 % des patients avaient développé une conjonctivite folliculaire isolée et 15 % ont été atteints de blépharo-conjonctivite chronique isolée. Dans l'étude observationnelle sur la population de Rochester, menée entre 1950 et 1982, 21 % des herpès oculaires clairement identifiés comme tels ne présentaient que des lésions palpébrales, les conjonctivites et blépharites étant souvent associées entre elles ou à une kératite (54 % des primo-manifestations herpétiques et 31 % des récurrences). À l'inverse, les conjonctivites isolées attribuées cliniquement à l'herpès étaient très rares.



Figure 36: Conjunctivite à HSV [91]

Le diagnostic différentiel se fait avec les conjunctivites bactériennes et celles dues aux Adénovirus également avec les conjunctivites chlamydiennes notamment à cause de l'atteinte bilatérale . Une ADP pré-tragienne douloureuse est retrouvée dans toutes ces étiologies , le prélèvement au niveau de la conjonctive(s'il est possible), l'évolution et la réponse au traitement soit antibiotique ou antiviral permettent d'établir un diagnostic positif .

II-1-1-4 / Kératites à HSV

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 méta-herpétiques), 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 5-6-7.

La kératite due à l'HSV donne souvent une atteinte unilatérale, cela caractérise l'atteinte herpétique, observée chez la plupart des patients qui ont une atteinte de la cornée [96]. Un signe clinique est également retrouvée dans ces atteintes herpétiques est celui de la perte de la sensibilité de la cornée, alors que dans les autres kératites infectieuses la sensibilité est diminuée en regard de la lésion. [97]

La physiopathologie est différente selon la forme clinique. La kératite épithéliale est la conséquence généralement de la réplication virale au niveau de l'épithélium, ainsi que la kératite stromale nécrotique qui traduit une réplication virale massive au niveau du stroma. Ces deux formes cliniques contre indiquent l'utilisation de corticoïdes locaux qui peut engendrer une inflammation aiguë marquée, avec cercle périkératique et photophobie.

Au contraire, la kératite stromale non nécrotique et l'endothélite traduisent des conflits immunitaires en réponse aux réplifications virales. La kératite stromale non nécrosante fait en même temps intervenir des réactions de type antigène-anticorps-complément (AAC) ainsi que des infiltrations lymphocytaires spécifiques des cellules qui ont été infectées responsable de perturbations tissulaires qui peuvent éventuellement persister [98], [99]. Les endothélites dues à l'herpès peuvent présenter les mêmes anomalies biologiques [100], [101]. Cliniquement, ces phénomènes sont traduits dans les kératites stromales par un anneau immunitaire (similaire à un anneau de Wessely) et dans quelques endothélites par une ligne dite de Khodadoust [102]

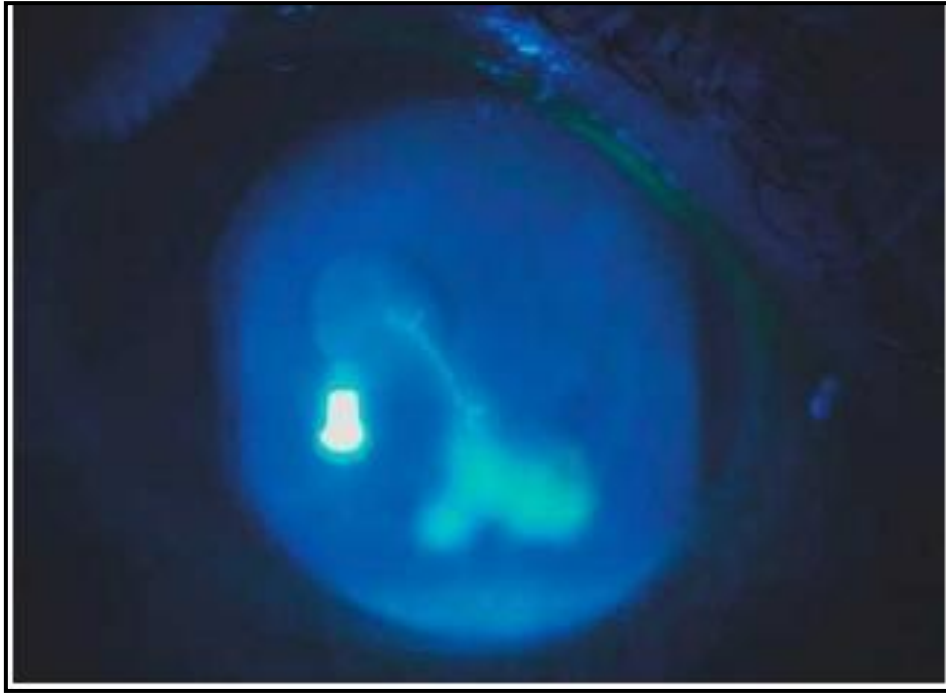


Figure 37: Kératite herpétique dendritique [91]



Figure 38: Kératite herpétique géographique [91]

	Kératite ponctuée superficielle	Kératite dendritique	Kératite géographique	Kératite marginale (limbique)
Signes cliniques	La douleur est modérée, avec sensation de piquêre ou de brûlures	La douleur est modérée à sévère.	La douleur est sévère.	La douleur est souvent majeure.
Aspect de la cornée à la lampe a fente	Reflet cornéen réduit	Présence d'une ulcération épithéliale en branche d'arbre mort.	Présence d'une ulcération épithéliale de grande taille.	Présence d'une ulcération épithéliale au niveau du limbe, associée parfois à une néovascularisation, une conjonctivite ou épisclérite.
Aspect précoce de la cornée après fluorescéine	Coloration ponctuée , en points punctiformes.	Aspect coloré de l'arbre mort. [65]	Aspect coloré de toute la surface de l'ulcération.	Croissant coloré sur le limbe .
Aspect tardif de la cornée après fluorescéine	Diffusion possible, mais très restreinte	La fluoresceine diffuse sur les bords de l'arbre.	La fluoresceine diffuse sur les bords de l'ulcération.	Diffusion modérée
Mode évolutif	Guérison spontanée	La guérison est spontanée mais elle est accélérée par le traitement étiologique	La guérison lente mais accélérée par le traitement étiologique.	Persistance de la douleur . La guérison est lente, accélérée par le traitement étiologique et la corticothérapie.

Tableau 5 : Symptomatologie clinique des différentes formes d'atteintes cornéennes épithéliales [101]

Kératite non nécrotique

Kératite nécrotique

Kératite en archipel

	Kératite non nécrotique	Kératite nécrotique	Kératite en archipel
Définition	Infiltration du stroma cornéen par des cellules inflammatoires, comme réponse à la production de particules virales.	Réponse inflammatoire insuffisante face à une réplication virale massive dans le stroma.	Forme de kératite stromale non nécrotique, ayant une progression centripète.
Aspect de la cornée avant l'instillation de fluorescéine.	Perte de la transparence de la cornée, avec parfois des PRC si une endothélite est associée.	Présence d'un infiltrat de couleur blanc jaunâtre, avec à une inflammation intraoculaire, des PRC, voire hypertonie oculaire	Présence d'opacités en îlots répartis en rayons de roue depuis le limbe scléro cornéen. [103]
Après instillation de la fluorescéine.	Pas de coloration de l'épithélium sauf si une kératite ponctuée superficielle est associée.	L'atteinte de l'épithélium est fréquente . Signe de Seidel en cas de perforation cornéenne.	L'épithélium est coloré si kératite superficielle associée.
Evolution	Réduction des opacités par le traitement.	Aggravation en l'absence de traitement.	Guérison spontanée, surtout par le traitement étiologique, mais récurrences très fréquentes

Tableau 6: Symptomatologie clinique des différentes formes d'atteintes cornéennes stromales **[101]**



Figure 39: Kératite herpétique limbique [91]



Figure 40: Kératite herpétique stromale nécrotique [91]

	Kératite disciforme	Kératite diffuse	Kératite linéaire
Fréquence	10 % des patients ayant une kératite stromale herpétique développent une inflammation endothéliale.		
Signes cliniques	Sensation de lourdeur/pesanteur avec douleurs minimales, et une BAV si l'atteinte est centrale.		Sensation de lourdeur/pesanteur avec douleurs minimales
Examen à la lampe à fente	Oedème du stroma circulaire central. Une marge externe de la cornée reste saine. Possible hypertonie avec Tyndall de la chambre antérieure. [104]	Oedème du stroma diffus sur toute la cornée. Possible hypertonie avec Tyndall de la chambre antérieure. [104]	Œdème du stroma sectoriel, sur une partie de la cornée, relié d'un côté au limbe, et l'autre côté est marqué par une ligne de Khodadoust. Il progresse petit à petit vers le centre. [102]
Examen à la lampe à fente, après instillation de la fuoresceine	Présence d'œdème stromal avec des bulles épithéliales visibles en regard.		
Mode évolutif	Réduction spontanée de l'endothélite, surtout sous effet du traitement étiologique et corticoïdes), mais la récurrence est fréquente.		Destruction de l'endothélium si le traitement antiviral n'est pas donné à forte dose (les corticoïdes sont indiqués une fois la réplication virale maîtrisée)

Tableau 7: Les différentes formes d'atteintes cornéennes endothéliales **[91]**



Figure 41: Endothélite disciforme [91]

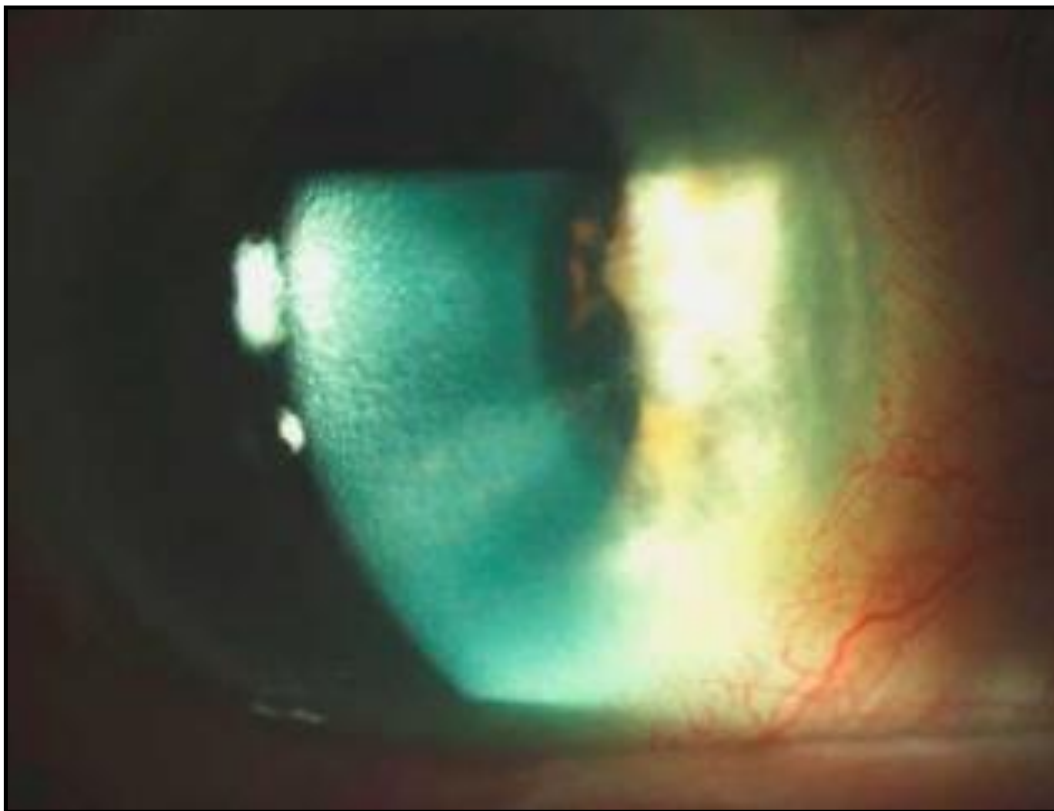


Figure 42: Kératite herpétique endothéliale linéaire [91]

II-1-1-5 / Uvéites à HSV

Les atteintes herpétiques provoquent rarement des uvéites [105]. C'est une inflammation de l'iris ou du corps ciliaire ou des deux. Les uvéites herpétiques représentent 5 à 10 % de l'ensemble des uvéites. [106]. Elle est surtout observée lors d'une récurrence de l'infection virale, mais elle reste possible lors d'une infection primaire. [97]

C'est une atteinte unilatérale. Le plus souvent, elle s'associe à une atteinte cornéenne, on parle donc de kérato-uvéite, mais peut, être isolée [87]

Une douleur oculaire, une photophobie et un larmoiement sont les principaux signes cliniques, s'ajoute à cela une baisse de l'acuité visuelle, des précipités rétro cornéens granulomateux diffus ou localisés, et un tyndall de chambre antérieure, visibles à l'examen par la lampe a fente [73].

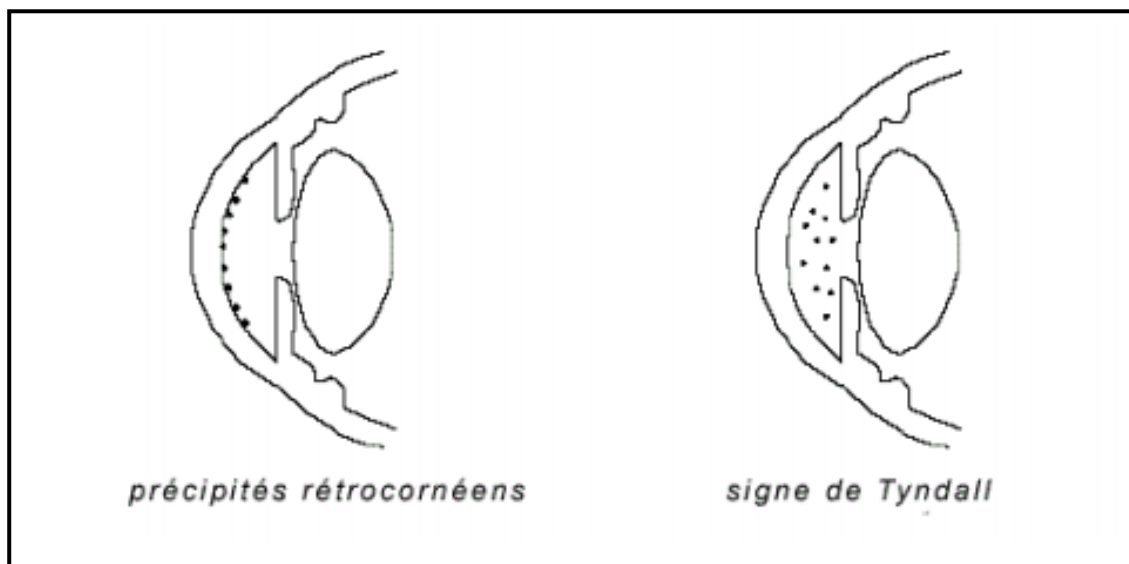


Figure 43: Précipités rétrocornéens et Tyndall de chambre antérieure [97]

II-1-1-6 / Nécrose rétinienne aiguë

Le virus HSV peut être responsable d'un syndrome de nécrose rétinienne aiguë. C'est une urgence diagnostique et thérapeutique, vu son caractère brutal, rapidement extensif, et le pronostic visuel qui est engagé [107]. Il présente généralement deux pics de fréquence : 20 ans et 50 ans [108].

L'atteinte de la rétine est unilatérale, mais une bilatéralisation secondaire reste fréquente. Les récurrences sur le même œil sont exceptionnelles [109] La nécrose rétinienne regroupe un ensemble de lésions nécrosantes , une vascularite rétinienne occlusive ainsi qu'une inflammation du vitré. A cela, s'ajoute une inflammation du segment antérieur de l'œil.

Le patient se présente cliniquement avec une baisse de l'acuité visuelle, une photophobie , une douleur oculaire ainsi que des myodésopsies <mouches volantes> , qui restent les principaux signes cliniques .[96]

Une inflammation générale du segment antérieur est observée à la lampe à fente regroupant une hyperhémie conjonctivale, des précipités rétro-cornéens, un phénomène de Tyndall antérieur et des synéchies irido-cristalliniennes. Le palper bi-digital ou la mesure du tonus oculaire retrouve une hypertonie. Une hyalite se voit à l'examen du segment postérieur[95] , avec des résidus fibrillaires ou cellulaires, flottant au niveau du corps vitré, et qui entraînent une sensation de « mouches volantes » [110] . Cette inflammation vitréenne peut provoquer des tractions vitréo-réiniennes, qui, en tirant sur la rétine, peuvent entraîner une déchirure rétinienne, et être à l'origine d'un décollement rétinien. Plusieurs foyers nécrosants se voient au niveau rétinien, sous forme d'opacités jaune-blanchâtre qui s'étendent rapidement. [96]



Figure 44: Précipités rétrocornéens [91]



Figure 45: Synéchies irido - cristalliniennes [91]



Figure 46: Foyers de nécrose rétinienne [96]

II-1-2 / Atteintes liées à VZV

L'œil peut être touché par ce virus de deux manières, à savoir la primo-infection ou lors d'une réactivation . Les atteintes de conjonctive liées au VZV sont très rares. Toutes les structures oculaires sont atteintes chez les sujets immunocompétents.

200 000 cas par an, est le nombre de personnes qui expriment le zona en France, dont 10 à 20 % touchent le dermatome de la branche ophtalmique du nerf V [111], [112] .

Complication	Fréquence (%)
Palpébrale (ptosis, ectropion)	13
Occlusion canaliculaire	2
Kératite	46
Sclérite, épisclérite	4
Uvéite	43
Glaucome	12
Cataracte	6
Neuro-ophtalmologique	8
Néuralgies postherpétiques	17

Tableau 8: Incidence des manifestations oculaires du zona [72], [81]

II-1-2-1 / Blépharite à VZV

Les vésicules zostériennes , un gonflement avec ptosis sont les manifestations cliniques du zona au niveau palpébral, pouvant être responsable d'une paupière altérée dynamiquement et entraîner une rétraction avec ectropion ou entropion, dans les formes délabrantes [72], [96], [113].

Dans ces cas, la cornée est très exposée vu son hypoesthésie per- et post-zostérienne, car la réplication virale est responsable d'une inflammation des fibres trigéminées [111].

Le virus VZV peut toucher les paupières dans la varicelle également [114], [115].



Figure 47: Femme atteinte de zona ophtalmique [96]

II-1-2-2 / Sclérite et épisclérite à VZV

La sclère et épisclère peuvent être touchées dans le cadre d'une varicelle ou d'un zona, sous forme de sclérite et épisclérite souvent nodulaires [112] . La progression vers le limbe scléro-cornéen est la tendance dans le zona, avec un tableau de sclérokératite engendrant une atrophie sclérale au décours [112], [116]. Cependant ; il existe un risque de chronicité, de récurrence et de cortico-dépendance non négligeable [96].

II-1-2-3 / Conjonctivite à VZV

La conjonctivite à VZV est fréquente dans le cadre d'une varicelle mais discrète, elle est souvent bilatérale [117] . Elle associe des phlyctènes sur le limbe scléro-cornéen à des vésicules cutanées sur les paupières, confirmant le diagnostic viral.

L'atteinte conjonctivale due au virus VZV, qui est en général folliculaire ou folliculo-papillaire, génère des modifications cicatricielles résiduelles. Celles-ci traduisent l'intensité de phénomènes inflammatoires anciens, et entraîneraient des symblépharons et des ectropions cicatricielles rétractiles sources de cécité cornéenne. Parmi les autres complications, sont les uvéites antérieures dans 25 % des cas [111].

Il existe des formes agressives avec fibrose conjonctivale et atrésie du point lacrymal [118]. Le chémosis, des fausses membranes, des pétéchies, voire des hémorragies conjonctivales sont possibles, traduction indirecte d'une atteinte sévère par le virus.

II-1-2-4 / Kératites à VZV

- Au cours de la varicelle :

La varicelle de même que le zona, sont responsables de lésions cornéennes similaires, qui sont souvent associées à d'autres atteintes antérieures de l'oeil comme des conjonctivites, épisclérites, sclérokératites, uvéite antérieures [112]. Ces lésions, au cours de la varicelle, tendent à récidiver et à donner une cortico dépendance, et restent moins fréquentes que dans le zona [119]. Les opacités de cornée résiduelles peuvent être responsables d'amblyopie.

- Au cours du zona :

Les sujets présentant le signe de Hutchinson qui se définit par la présence de vésicules au niveau de l'aile du nez (atteinte de la branche nasociliaire), développent souvent une lésion de la cornée épithéliale ou stromale, avec un risque de survenue d'une kératite neurotrophique [120], [121].

Présentation clinique	Fréquence (%)
Kératite pseudodendritique	51
Kératite ponctuée superficielle	51
Infiltrats stromaux antérieurs	41
Kérato-uvéite, endothélite	34
Kératite neurotrophique	25
Plaques muqueuses tardives	13
Kératite d'exposition	11
Kératite disciforme	10
Ulcérations serpigneuses	7
Sclérokératite	1
Vascularite limbique	<1

Tableau 9: Forme et fréquence des kératites zostériennes [83]

	Forme ponctuée superficielle	Forme micro dendritique	Forme stromale	Forme serpigneuse	Plaques muqueuses	Forme neurotrophique
Signes fonctionnels	Douleur modérée Sensation de piquûre, brûlures, etc.	Douleurs modérées à importantes	Douleurs modérées	Douleurs importantes	Douleurs modérées et chroniques	Syndrome de sécheresse oculaire Douleurs intermittentes .
Aspect de la cornée	Réduction du reflet cornéen	Ulcérations épithéliales avec bords soulevés mais transparents	Perte de la transparence cornéenne focale, multifocale ou diffuse, PRC si association avec une endothélite.	Ulcération périphérique, à bords soulevés, souvent associée à une kératite stromale et/ ou une uvéite antérieure	Plaque blanchâtre, terme. Association fréquente avec une atteinte stromale et/ou endothéliale	3 stades : kératite ponctuée superficielle, puis ulcération épithéliale et stromale,
Après instillation de fluorescéine : aspect précoce	Coloration ponctuée + fluorescéine repoussée en regard des cellules gonflées	Aspect en arbre mort, sans bulbe terminal et peu ulcéré. [122]	Aucune	Coloration de l' ulcération	Accrochage du colorant sur la plaque muqueuse	Fonction du stade : de la simple coloration ponctuée au remplissage de l' ulcération
Après instillation de fluorescéine : aspect tardif	Diffusion possible, mais très restreinte	Diffusion rapide sur les bords de l' ulcération : aspect d' arbre dans le brouillard	Aucune	Diffusion rapide sur les bords de l' ulcération	Pas de diffusion	Pas de diffusion

Tableau 10 : les différentes formes de kératites associées au Zona [101]

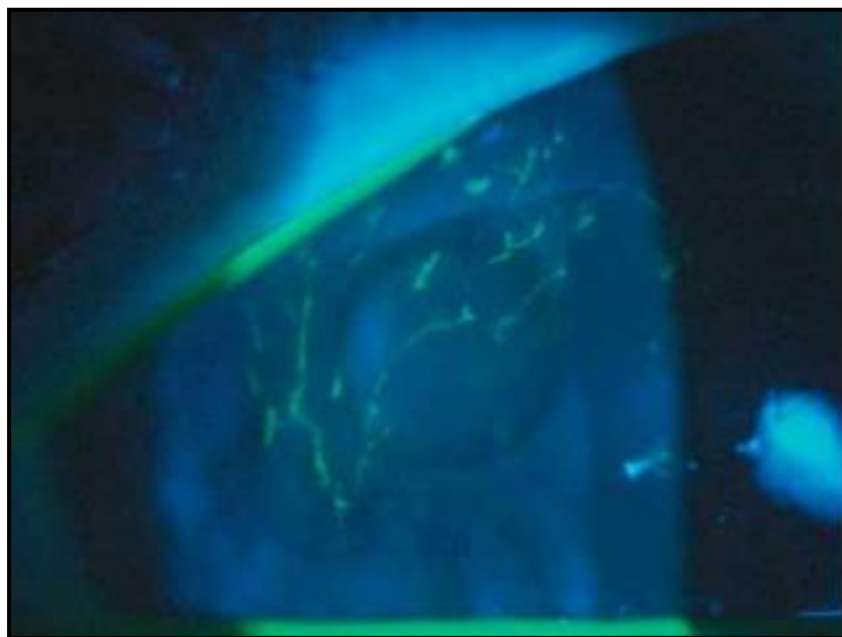


Figure 48: Kératite épithéliale dendritique dans le cadre du zona [101]

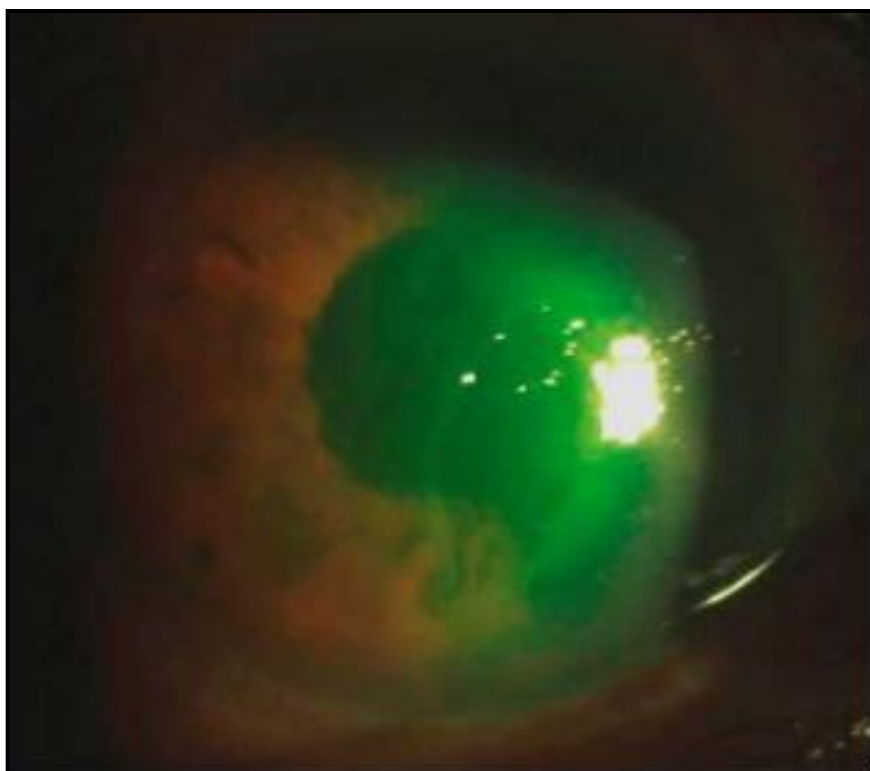


Figure 49: Kératite neurotrophique post-zostérienne [101]

II-2 / Hors herpès simplex virus et virus varicelle–zona

Pour les infections oculaires en dehors de virus de l'herpès (HSV) et du virus varicelle–zona (VZV), le traitement étiologique n'existe pas, mais il est nécessaire de rechercher au maximum l'agent viral causal car il est toujours important de rechercher les localisations infectieuses associés .

II-2-1 / Atteintes liées au virus d'Epstein Barr

Ce virus est responsable du syndrome de la mononucléose infectieuse . Parmi les atteintes oculaires de ce virus, on retrouve la conjonctivite folliculaire ou nodulaire souvent associée à une atteinte épithéliale ou sous épithéliale de la cornée [123] , ou à des opacités numulaires prêtant confusion avec une infection à adénovirus [124] . Les kératites stromales sont rares dans les atteintes au virus EBV , et peuvent être sous forme d'opacités stromales antérieures multifocales et bien limitées, ou sous forme d'opacités périphériques en tache et mal définies. [125]

Le syndrome oculo-glandulaire de Parinaud [121] se définit par l'association d'une conjonctivite unilatérale nodulaire à des adénopathies pré-auriculaires et/ ou sous- maxillaires homolatérales. Une uvéite ou épisclérite sont possibles, et des troubles de la motilité oculaires ont été décrits comme atteinte oculaire associée au virus EBV [8].

II-2-2 / Atteintes liées au cytomégalovirus

II-2-2-1 / Conjonctivites et kératites :

L'atteinte du segment antérieur de l'œil est peu décrit dans les lésions oculaires du virus CMV . La conjonctivite est observée dans le cadre du syndrome mononucléosique lié à une primo-infection par le cytomégalovirus, et peut aussi traduire un état d'immunodépression pour les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale [126] . La symptomatologie clinique repose sur une lésion unilatérale ou bilatérale, folliculaire ou catarrhale [127]. La kératite peut également être rencontrée, avec comme particularité des dendrites avec peu de branchements et rebelles aux traitements antiviraux de première génération. [128]

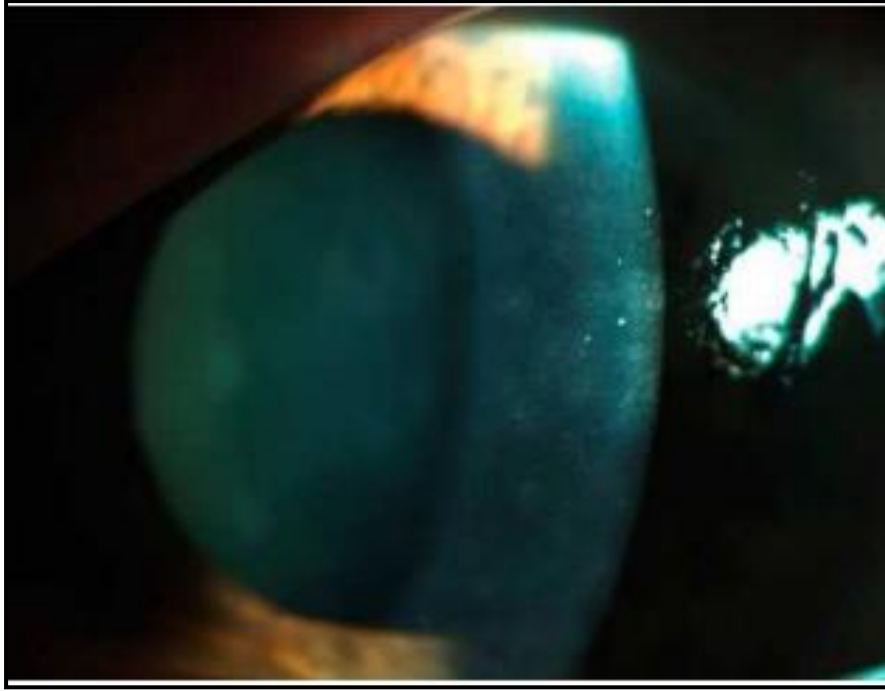


Figure 50: Opacités cornéennes nummulaires lors d'une primo-infection à CMV [101]

II-2-2-2 / Rétinite à CMV :

La rétinite est la localisation la plus fréquente du cytomégalovirus . Etant souvent asymptomatique, la symptomatologie de cette atteinte rétinienne se traduit par la perception de mouches volantes, avec brouillard et une baisse de l'acuité visuelle. La complication redoutable est le décollement rétinien qui se manifeste cliniquement par l'apparition d'un voile noir. [129]

Le diagnostic de cette atteinte est clinique par la pratique d'un fond d'œil. On peut avoir un oedème périvasculaire avec vascularite occlusive, ou alors un œdème rétinien sans hémorragies ni vascularites.



Figure 51: Rétinite à CMV [101]

L'atteinte au virus CMV, particulièrement la rétinite, est considérée comme l'une des infections opportunistes les plus fréquentes chez un patient HIV positif, avec un taux de 30% de patients . [130]

II-2-3 / Atteintes liées aux adénovirus

Les adénovirus sont responsables de plusieurs formes cliniques, avec un risque de développement de complications au niveau de la cornée comme des dépôts inflammatoires sous-épithéliaux , et un haut pouvoir contagieux. Une personne infectée par ce virus fait apparaître les signes inflammatoires après deux semaines, et une résorption trois semaines après. Les larmes continuent a sécréter le virus pendant une durée de 2 semaines [131].

Un patient infecté peut tout de même être porteur sain, et l'épisode infectieux par un sérotype viral confère l'immunité spécifique de ce sérotype (sachant qu'il y a plusieurs sérotypes d'adénovirus).

L'adénovirus est résistant à la dessiccation et au nettoyage simple car il s'agit d'un virus nu et à développement cellulaire. L'importance des mesures hygiénique est capitale car ce virus peut rester infectieux en dehors d'un corps humain pour une longue durée arrivant à dix jours en milieu sec et jusqu'à 20 jours dans un milieu humique [132] [133].

La symptomatologie clinique dépend du sérotype viral [38]. Par exemple, les sérotypes viraux 1, 2, 4 et 6 donnent une conjonctivite folliculaire, sans atteinte de la cornée. Par ailleurs, l'adéno-pharyngo-conjonctivite est spécifique des sérotypes 3, 4 et 7.

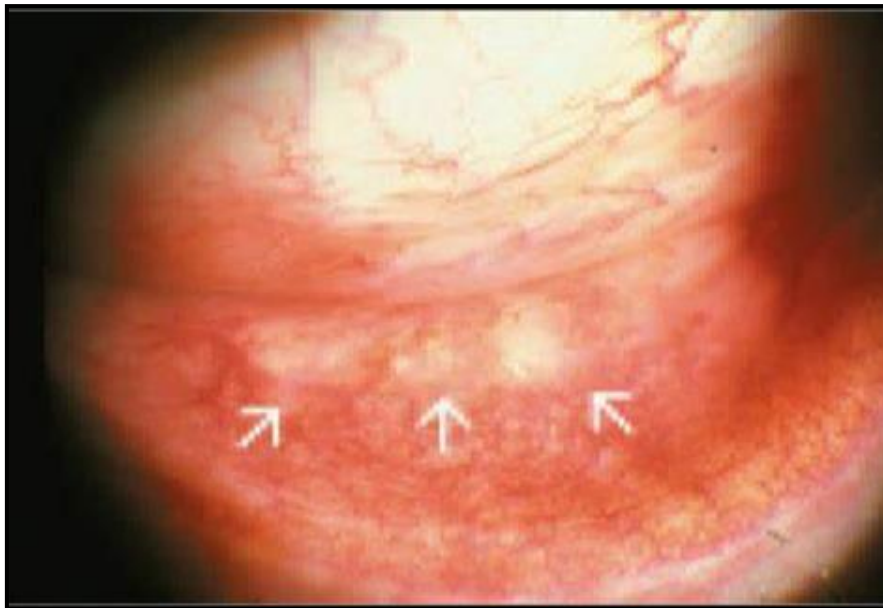


Figure 52: Conjonctivite folliculaire [101]

La kérato-conjonctivite épidémique serait spécifique des sérotypes 8, 19 et 37. Elle se manifeste, entre 1 à 3 semaines après un contage, par une sensation de corps étranger, de brûlures, et un larmoiement abondant. Sont associés un fébricule et des adénopathies pré-tragiennes ou sous-mandibulaires. Cette conjonctivite adénovirale peut être hémorragique, et persiste pendant une à deux semaines, puis apparait une kératite ponctuée superficielle [134][135]. Des infiltrats lymphocytaires en forme d'opacités sous épithéliales peuvent apparaitre après quelques jours et persistent plusieurs mois rendant la vision difficile. [136]

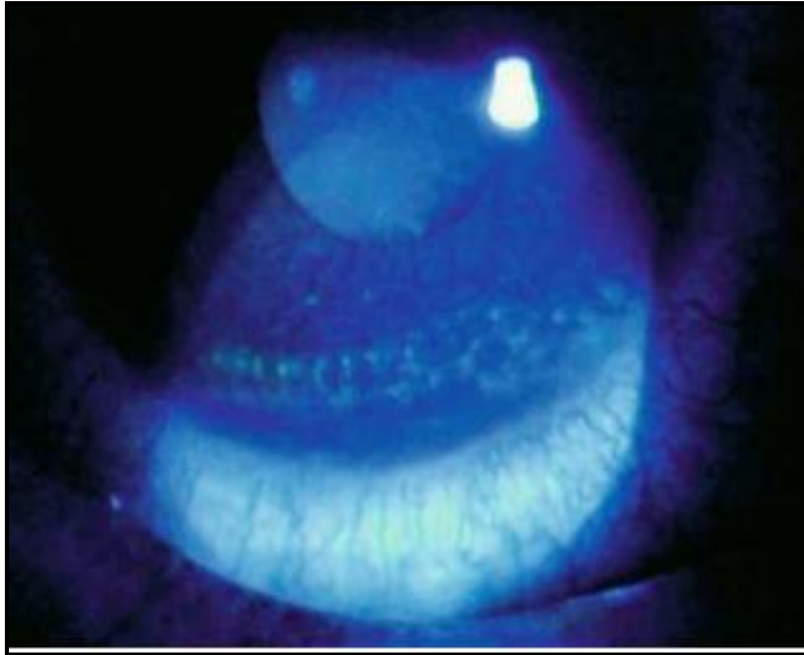


Figure 53: Kératite ponctuée superficielle. [101]

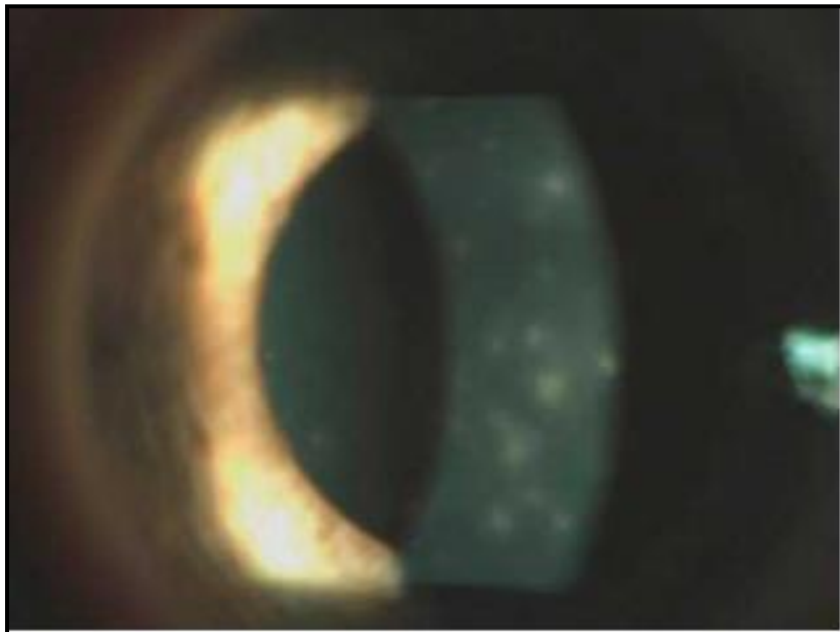


Figure 54: Opacités cornéennes lors d'une kératoconjonctivite adénovirale. [101]

Les formes habituelles d'infection à adénovirus provoquent un syndrome de sécheresse oculaire qui peut persister pendant plusieurs mois. Les formes sévères comme les formes pseudomembraneuses sont pourvoyeurs de complications à type de ptosis, symbléphon et un

blocage canaliculaire lacrymal [137].

II-2-4 / Atteintes liées aux entérovirus

L'entérovirus est le plus souvent responsable de la conjonctivite aiguë hémorragique. Le début est brutal après une incubation courte de 24 h, avec un œdème de paupières, un chémosis, et un larmoiement très manifeste. Elle est souvent bilatérale soit d'emblée ou après un intervalle libre. La caractéristique de la conjonctivite à entérovirus est la présence de follicules au niveau des culs-de-sac conjonctivaux. Des taches hémorragiques sont retrouvées au niveau de la conjonctive bulbaire supérieure, pouvant aller jusqu'à de larges placards hémorragiques.

Quand la cornée est atteinte, les signes fonctionnels sont très importants, avec sensation de corps étranger, des sensations de brûlures, et une photophobie. L'atteinte cornéenne se résume en une kératite ponctuée inférieure [90].



Figure 55: Opacités cornéennes sous-épithéliales lors d'une kératoconjonctivite entérovirale [91]

Les signes associés sont des adénopathies pré-tragiens douloureux d'apparition tardive, trois jours après le début de l'atteinte conjonctivale.

L'évolution est en général favorable après une semaine. La kérato-conjonctivite ne laisse que rarement des opacités cornéennes sous-épithéliales, contrairement aux atteintes adénovirales. Rares sont les complications inflammatoires à type d'iridocyclite hypertensive ou de névrite rétrobulbaire. [97]

II-2-5 / Atteintes liées aux papillomavirus humain

Les papillomes conjonctivaux secondaires à l'atteinte par ce virus, ont la forme d'une framboise, sont situés dans les culs-de-sac ou en regard du canthus interne, et peuvent donner une conjonctivite chronique d'allure réactionnelle. L'arborescence vasculaire visible à l'examen par la lampe à fente permet d'évoquer le diagnostic d'une atteinte au papillomavirus. [138]

Dans certains cas, l'aspect peut simuler un ptérygion, d'où l'utilité de la biopsie après exérèse qui va permettre de confirmer le caractère bénin et de donner le sérotype viral du virus HPV en cause. [139]

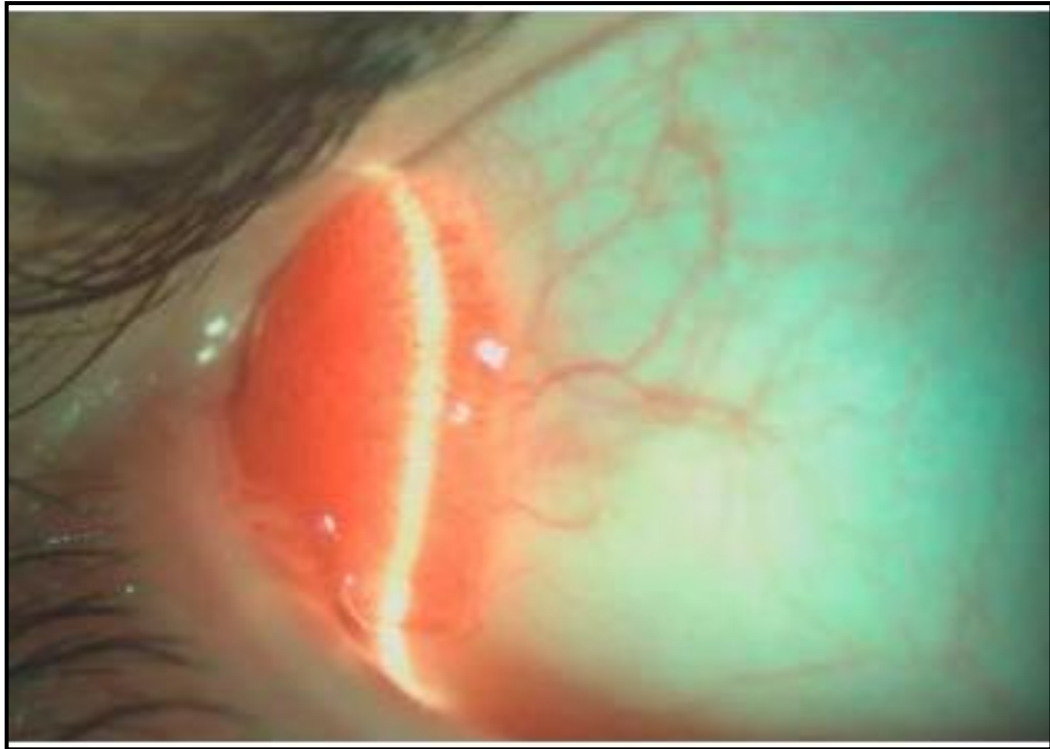


Figure 56: Tumeur conjonctivale bénigne liée à une infection à papillomavirus [138]

II-2-6 / Atteintes liées aux Poxviridae

Le virus du molluscum contagiosum est le chef de fil de ce groupe. Une petite tuméfaction de 1 à 2 mm de diamètre, centrée par une dépression est pathognomonique de ce virus .



Figure 57: Tuméfaction du molluscum contagiosum [102]

Ces lésions cutanées donnent souvent des atteintes réactionnelles de type conjonctivite chronique . Ainsi ; leur ablation permet la disparition de cette inflammation de conjonctive. Une kératopathie ponctuée épithéliale peut s'ajouter au tableau clinique [90].

Vu le risque de rechute, le traitement doit retirer toutes les lésions, pour éviter l'auto-inoculation à partir des lésions oculaires qui restent .



Figure 58: M olluscum contagiosum au niveau conjonctival chez un patient immunodéprimé [102]

II-2-7 / Atteintes liées aux Orthomyxoviridae

La conjunctivite catarrhale folliculaire se voit dans les atteintes par le virus de la grippe. L'association d'hémorragies sous conjonctivales, ou d'une atteinte de la cornée sous forme de KPS sont possibles [123].



Figure 59: Oedème stromal inférieur [102]

II-2-8 / Atteintes liées aux Paramyxoviridae

II-2-8-1 / Atteintes liées au virus de la rougeole

La symptomatologie clinique se manifeste quelques jours après incubation, sous forme catarrhale le plus souvent, avec parfois une tache de Koplick (qui est pathognomonique de la rougeole), directement visible en regard de la conjonctive. L'atteinte est souvent associée à une kératite, qui peut être une kératite ponctuée superficielle, ou avec des dépôts au niveau du stroma cornéen antérieur prenant la fluorescéine [140]. Les iridocyclites, choroidites ou la névrite optique sont rarement retrouvés dans les atteintes de la rougeole. [141]

Le pronostic reste mauvais pour les enfants ayant une hypovitaminose A [142] , et/ou en vivants en milieu défavorisé, vu que le tableau clinique associe des fausses membranes des ulcères de cornée, voire des perforations cornéennes. [143]

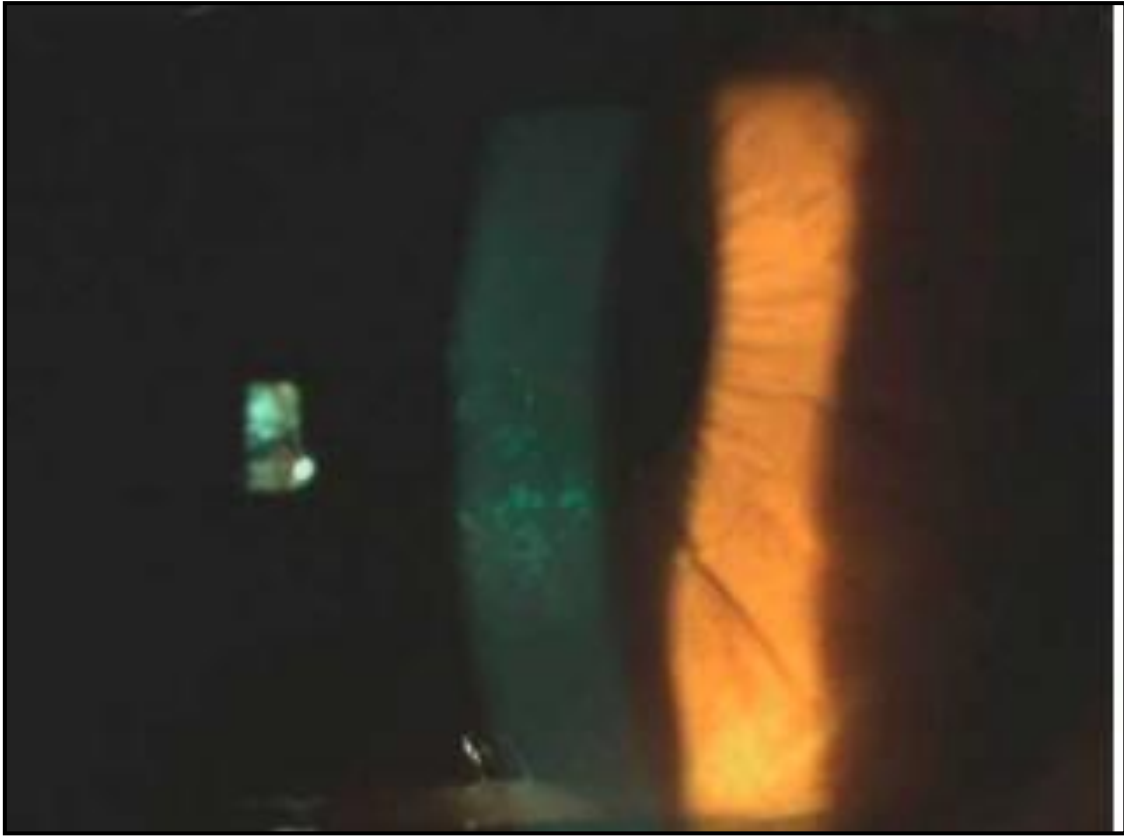


Figure 60: Lésions de rougeole avec atteintes épithéliales multiples, prenant légèrement le colorant, avec opacités stromales antérieures en regard [102]

II-2-8-2 / Atteintes liées au virus des oreillons

La conjonctivite folliculaire ou folliculo-papillaire, avec chémosis et des hémorragies sous conjonctivales sont l'atteinte la plus fréquente dans ce type de virus. Dans les formes sévères, une épisclérite, une sclérite, une uvéite antérieure, ou une dacryoadénite sont possibles [144]. A l'inverse, les kératites sont rares.

II-2-8-3 / Atteintes liées au virus de Newcastle

L'incubation est courte , de deux jours, puis apparait une conjonctivite folliculaire, dans un contexte de fébricule avec une adénopathie pré-tragienne. Les opacités sous épithéliales témoignent d'une atteinte cornéenne. La guérison est spontanée en 1 à 2 semaines. [145]

II-2-9 / Atteintes liées aux Togaviridae

Le chef de file chez l'homme est le virus de la rubéole, qui peut donner une conjonctivite folliculaire associée à une kératite ponctuée superficielle, durant la phase d'éruption chez un sujet adulte [146].

L'atteinte maternofoetale est responsable de malformations oculaires, principalement la cataracte, la rétinopathie, le glaucome , une microphthalmie [147] .



Figure 61: Rubéole congénitale avec atteinte du segment antérieur de l'œil [102]

II-2-10 / Atteintes liées aux arénavirus

Si une femme enceinte est infectée, le fœtus peut présenter des problèmes, tels qu'une hydrocéphalie, une chorioretinite et un déficit intellectuel. La chorioretinite peut provoquer une vision floue, une douleur oculaire, une sensibilité à la lumière et une cécité. Si une femme enceinte est infectée au cours du 1er trimestre, le fœtus peut mourir.

II-2-11 / Atteintes liées aux arbovirus

Les arbovirus sont transmis par des moustiques, tiques et phlébotomes.

II-2-11-1 / Virus Chikungunya

Il s'accompagne à la phase aiguë de douleurs rétro-orbitaires et d'une hyperhémie conjonctivale. Le virus Chikungunya provoque des inflammations importantes des tissus intraoculaires (uvéite antérieure granulomateuse ou non , associée parfois à une hypertonie oculaire) [148], par contre les conjonctivites et les épisclérites sont plus rares. Des cas de kératites, d'uvéites postérieures et de névrites optiques ont été rapportés. [149]

D'après une étude récente, les greffons cornéens peuvent transmettre le virus. [150]

II-2-11-2 / Virus de la dengue

Ce virus est responsable de pétéchies conjonctivales et d'une maculopathie inflammatoire touchant 8 % des malades, parfois associée à une uvéite antérieure. L'atteinte se manifeste par une baisse de vision bilatérale avec scotome central [149].

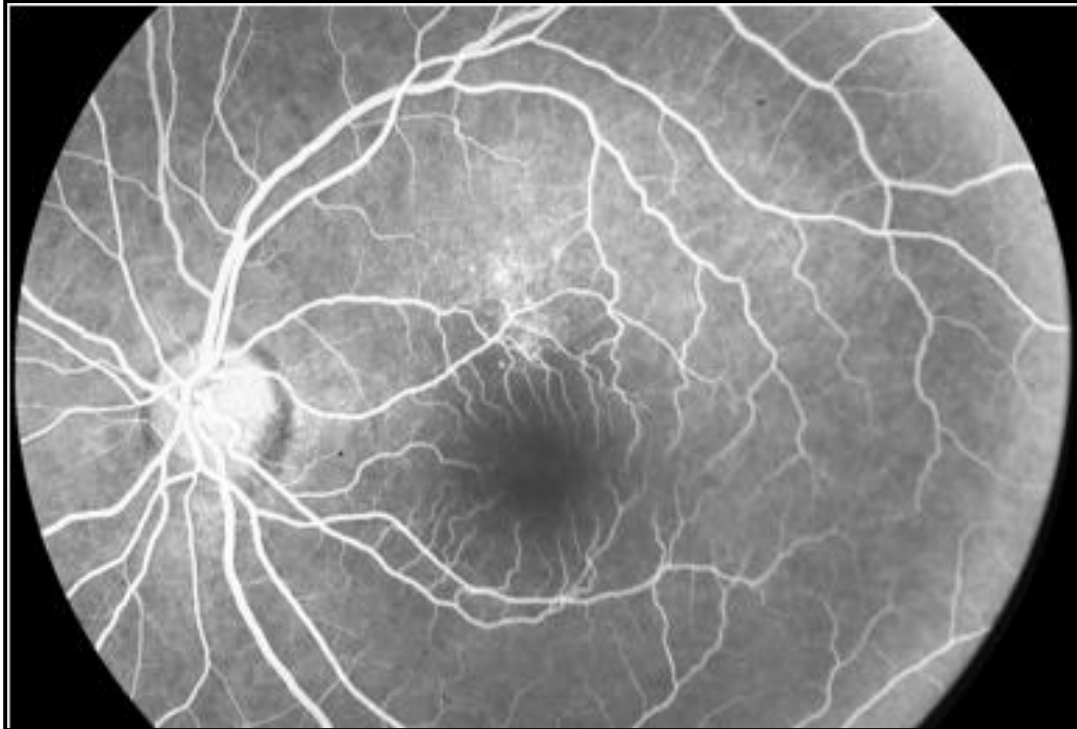


Figure 62: Maculopathie lié au virus de la Dengue [149]

II-2-11-3 / Virus zika (ZIKV)

À la phase aiguë, des conjunctivites aiguës non purulentes, avec hyperhémie conjonctivale et douleur rétro orbitaire, sont les manifestations oculaires fréquentes de ce virus [151]. Les infections congénitales entraînent des anomalies chorio-rétiniennes et papillaires atrophiques qui sont le plus souvent associées à une microcéphalie. Ainsi, un fond d'œil chez les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale à ZIKV, est recommandé.

Plus rarement, l'inflammation intraoculaire se manifeste par une uvéite antérieure ou postérieure. Il peut s'agir d'une uvéite antérieure bilatérale non granulomateuse avec hyperémie conjonctivale, apparaissant environ 8 jours après le début de la maladie. Cela peut aussi augmenter la pression intraoculaire et être indolore, sans rougeur oculaire mais accompagné d'un œdème cornéen modéré. [149]

Un cas d'uvéite non granulomateuse bilatérale, normotone et synéchiante a été rapporté chez un adulte jeune. Une maculopathie aiguë unilatérale a également été décrite chez un autre adulte dans un contexte d'infection aiguë à ce virus. [151]

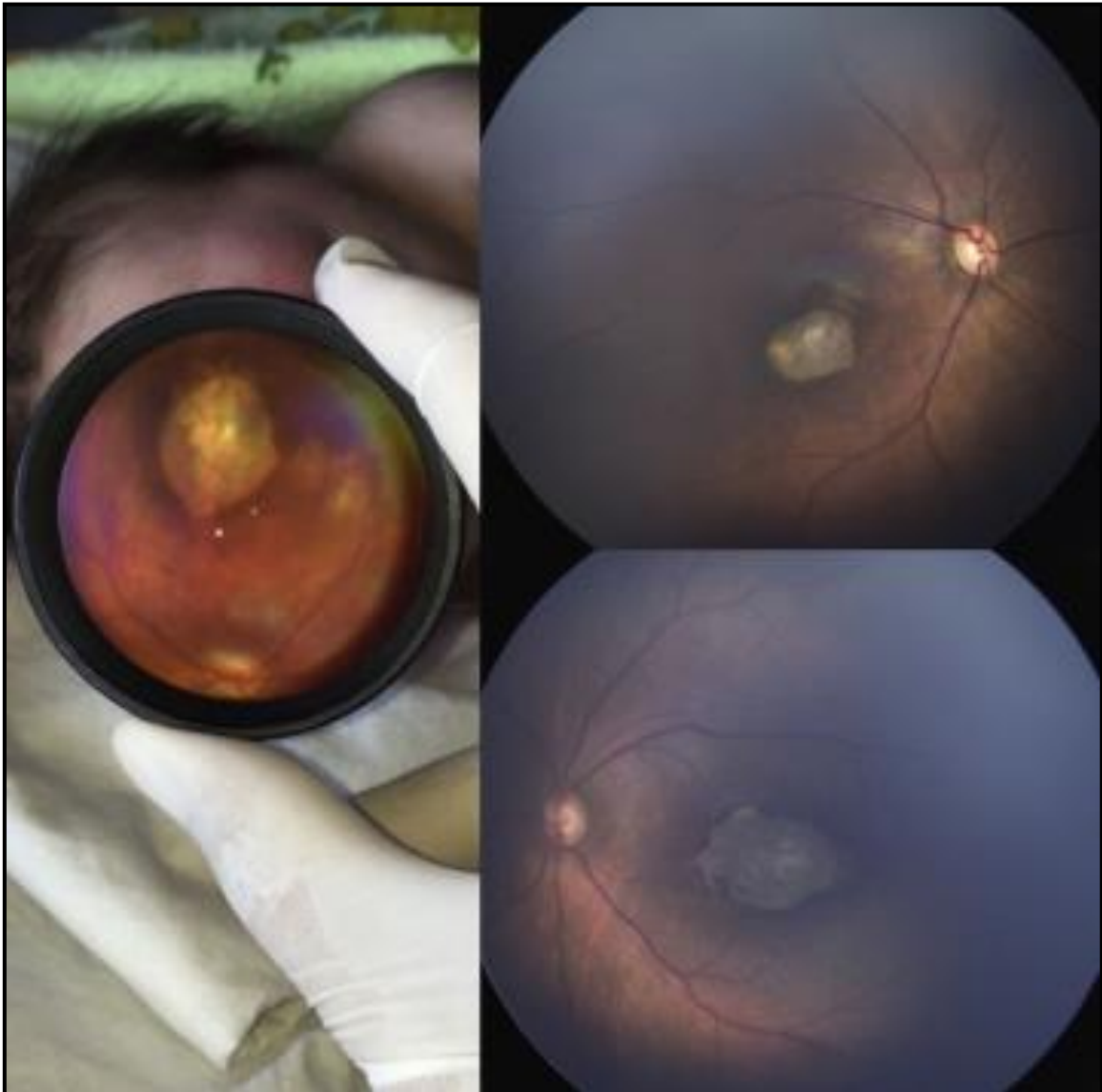


Figure 63: Atrophies choriorétiniennes maculaires à l'emportepièce chez des nouveau-nés microcéphales dans le contexte de l'épidémie à ZIKV [151]



Figure 64: Atrophie optique avec excavation papillaire majeure chez un nouveau-né microcéphale dans le contexte de l'épidémie à ZIKV [151]

II-2-11-4 / Virus de la fièvre jaune

Ce virus est responsable de conjonctivites dont la particularité est leur association à des hémorragies sous-conjonctivales sur un fond ictérique, avec un œdème des paupières et de la face [152]. La neuropathie optique unilatérale et une choroïdite sont des complications possibles [149] .

II-2-11-5 / Virus West Nile

La manifestation ophtalmique la plus fréquente est une chorioretinite multifocale bilatérale. La diminution de l'acuité visuelle est variable mais peut être réduite aux mouvements de la main. D'autres formes d'atteintes comprennent la vascularite rétinienne, l'uvéïte, la vascularite occlusive, et la neuropathie optique. Dans certaines séries, une rétinite et une neurorétinite, associées à une légère inflammation du vitré, apparaissent plus souvent. L'atteinte artérielle est plus importante que l'atteinte veineuse. [149] [153]

II-2-11-6 / Virus Ebola

Pendant la phase aigüe, les signes se résument à une hyperhémie conjonctivale ou une conjonctivite avec un larmoiement clair. Des conjonctivites hémorragiques, ainsi que des hémorragies sous-conjonctivales ont également été rapportées.

L'examen ophtalmologique, 10 semaines après le début de la maladie chez un patient, en période de convalescence, a objectivé une atteinte postérieure bilatérale avec des cicatrices chorio-rétiniennes pigmentées entourées d'un halo clair, avec hémorragie rétinienne, sans hyalite. L'évolution vers une panuvéite unilatérale avec hypertonie, a été observée, qui motivait à 14 semaines la réalisation d'une ponction de chambre antérieure avec mise en évidence d'ARN viral et culture virale positive alors que les écouvillons de la surface oculaire, ainsi que les prélèvements sanguins, étaient négatifs. [154]

II-2- 12 / Œil et Covid 19

L'atteinte de la surface oculaire notamment une conjonctivite a été rapporté, comme atteinte inaugurale chez un adulte de 27 ans qui a consulté pour œil rouge unilatéral, objectivant une hyperhémie conjonctivale, avant le début de la symptomatologie pulmonaire, chez qui le prélèvement naso pharyngé a été positif au virus. [155]

Un autre cas présentait une kérato-conjonctivite d'allure virale, comme atteinte inaugurale au premier plan. [156]

Les conjonctivites associées à la COVID-19 s'accompagnent d'une excrétion de particules virales infectieuses dans les larmes, qui peut servir de voie de contamination, d'où l'intérêt de la protection oculaire par visière ou lunettes. [157]



Diagnostic virologique



I / Circonstances de demande

Le diagnostic des infections oculaires virales du segment antérieur de l'œil (kérato-conjonctivites) est en général facile, mais le cas n'est pas similaire pour les infections du segment postérieur (uvéites, rétinites, chorioretinites) qui nécessitent le recours à des méthodes de prélèvement plus invasives.

Le diagnostic des infections oculaires virales du segment antérieur reste clinique et les examens complémentaires sont inutiles. Cependant, l'identification d'un germe demande en moyenne 48 à 72 heures en dehors des rares cas où celui-ci est identifié à l'examen direct.

A titre d'exemple, on sait qu'actuellement entre 85 et 95 % des conjonctivites répondent favorablement en 5 jours à un traitement antiviral. Il ne paraît donc pas raisonnable d'effectuer une telle recherche de façon systématique. Il faut toutefois ne pas négliger ces prélèvements qui peuvent être précieux dans certains cas (terrain, facteurs de risque, facteurs de gravité).

II / Phase pré-analytique

II-1 / Prélèvements

Les prélèvements virologiques doivent être faits le plus tôt possible après le début de l'infection, pendant la phase aiguë, quand l'excrétion virale est au maximum. Le site de prélèvement dépend de la symptomatologie clinique et du mode de transmission des virus qui ont été suspectés. Le résultat des analyses est conditionné par la méthode du prélèvement et la conservation, cependant le prélèvement est réalisé au niveau du laboratoire.

II-1-1 / Prélèvement conjonctival

On applique dans le cul de sac conjonctival inférieur un écouvillon stérile, qui va ramasser la flore conjonctivale saprophyte les germes qui seront identifiés par un examen direct puis par la culture. Il est à noter que le prélèvement doit être réalisé avant toute toilette faciale, au niveau de l'angle interne de l'œil.

II-1-2 / Les larmes

Le prélèvement des larmes se fait au niveau du cul de sac conjonctival inférieur, par une

pipette Pasteur émoussée à la flamme, ou à l'aide d'un tube capillaire. La sécrétion lacrymale peut évidemment être stimulée par inhalation du formol. Une étude a objectivé que l'ADN de l'HSV a été détecté tous les cas (total de 27 cas) avec kératite épithéliale et chez 8 sur 14 patients avec kératite stromale. [158]

II-1-3 / Le grattage de la conjonctive ou cornée

Réalisé après anesthésie locale, à l'aide de deux écouvillons. Le premier est utilisé pour l'isolement de l'agent pathogène. Le deuxième écouvillon va servir à faire des étalements sur lame, qui seront séchées par la suite, pour la recherche d'antigènes viraux intracellulaires (adénovirus et entérovirus, HSV-1, VZV, EBV, HSV-2). Le grattage est facile pour une lésion dendritique typique (les arborescences de la dendrite sont l'équivalence des vésicules, et donc riches en particules virales). Quand il s'agit d'une lésion cornéenne purement stromale, ou chronique, la scarification superficielle n'a aucune valeur diagnostique.

II-1-4 / Liquide vésiculaire

Quand il s'agit d'une éruption vésiculeuse, le liquide des vésicules et les cellules du plancher de ces dernières les plus fraîches sont prélevées à l'aide d'une seringue ou écouvillon d'une façon appuyée sans faire saigner pour ne pas fausser le diagnostic, et avant le stade de croûtes. L'écouvillon est mis dans le tube qui contient le milieu de transport, et qui doit être fermé hermétiquement. Il faut faire le prélèvement avant tout traitement local.

II-1-5 / La ponction de la chambre antérieure

La ponction de la chambre antérieure se fait à l'aiguille 20 G, dans un milieu stérile, après anesthésie topique. L'aiguille pénètre au limbe d'une façon parallèle au plan de l'iris et en direction de 6 heures. L'humeur aqueuse est prélevée doucement dans la seringue qui surmonte l'aiguille. Elle est très utile dans le diagnostic d'une atteinte herpétique.

En pratique clinique, la PCR est possible sur une ponction de chambre antérieure, mais des inhibiteurs naturels de la Taq polymérase sont présents à ce niveau, entraînant des faux négatifs. [159]

II-1-6 / La ponction du vitré

Elle se fait à l'aiguille 20 G et elle est effectuée sous contrôle ophtalmoscopique, sous

anesthésie topique, pour recueillir 0.5 ml de vitré.

II-1-7 / La biopsie tissulaire

La biopsie conjonctivale, la biopsie cornéenne peuvent être réalisés. La biopsie de l'iris et la biopsie chorio-rétinienne sont très difficiles à pratiquer.

II-1-8 / Le sérum

Idéalement deux prélèvements 10 à 15 jours d'intervalle.

II-2 / Conservation et transport

Les prélèvements doivent être immédiatement plongés dans un milieu de transport selon les indications du laboratoire, le but étant d'éviter sa dessiccation.

L'acheminement du prélèvement doit se faire le plus tôt possible vers le laboratoire. Quand ce n'est pas le cas, les conditions de conservation dépendent de la nature du prélèvement réalisé, de la fragilité des virus qui sont suspectés et des techniques qui seront utilisées. Cependant, parfois avec le caractère intracellulaire des antigènes viraux ou la faible charge virale, les règles de conservation et de transport déterminent la qualité du résultat ; une température comprise entre +4 et +8°C est nécessaire pour le stockage (qui doit être le plus court possible, au maximum jusqu'à 36 heures) et le transport.

Ainsi, le retard dans l'acheminement du prélèvement vers le laboratoire peut fausser le résultat, surtout devant la grande fragilité de certains virus ; le stockage est à éviter et le transport ne doit pas durer au-delà de 4 heures. Pour les prélèvements destinés aux méthodes de biologie moléculaire, le prélèvement est conservé à -80°C ou en carboglace si le délai de 4 heures ne peut pas être respecté [31].

Le milieu de transport contient des nutriments comme le glucose, des acides aminés, des minéraux et des vitamines. Il contient aussi des antifongiques et antibiotiques pour éviter les contaminations.

III / Phase analytique

III-1 / Diagnostic direct

C'est la détection du virus et/ou d'un ou plusieurs de ses constituants. Il faut qu'il soit privilégié à chaque fois que c'est possible.

III-1-1 / Culture

Il s'agit bien évidemment de la technique de référence du diagnostic de la majorité des virus, mais actuellement les méthodes d'amplification génique PCR sont de plus en plus utilisées.

Des échantillons d'un virus sont posés dans différentes lignées cellulaires que le même virus testé peut infecter, cette culture cellulaire est dite positive si les cellules inoculées développent des transformations.

Chaque virus présente un tropisme cellulaire particulier, ainsi, il n'y a pas de système universel de culture cellulaire. Quand un virus quelconque est inoculé en culture cellulaire, souvent plusieurs possibilités sont à craindre :

- L'absence de réplication : la nappe cellulaire reste dans ce cas, intacte.
- Réplication peu cytolytique, sans modifications morphologiques des cellules.
- Réplication cytolytique, la morphologie de la nappe cellulaire est altérée : on parle d'effet cytopathique dont l'aspect est souvent évocateur d'une catégorie de virus ou une autre.

La multiplication des virus entraîne souvent des modifications de la morphologie des cellules (cellules géantes, arrondissement des cellules, inclusions dans le noyau ou dans le cytoplasme), lesquelles sont qualifiées d'effet cytopathogène (ECP). **[160]**

Le diagnostic du virus responsable d'une infection oculaire virale, ou au moins de la famille ou du genre, est le plus souvent établi, selon le type de cellules sur lesquelles il s'est multiplié, les caractères de l'effet cytopathogène et leurs délais d'apparition, et l'origine du prélèvement. Le résultat de la culture cellulaire dépend évidemment de la qualité du prélèvement fait initialement. **[161]**

A titre d'exemple, la culture des virus Herpesviridae est faite sur un grand nombre de

cellules, dont les plus fréquemment utilisées sont les cellules diploïdes de fibroblastes humains MRC5. [160] . Une fois le prélèvement initial filtré, sa culture se fait dans des boites contenant les cellules (MRC5), puis l'incubation est réalisée à 37°C. L'effet cytopathogène apparait entre 24 heures et 15 jours, et dépend de la quantité de virus qui se trouve dans les lésions. À partir du liquide de vésicules fraîches, l'effet cytopathogène peut apparaitre en 24 heures. Il est fait de plages de cellules rondes qui s'empilent en grappe de raisin, et qui sont rapidement confluentes. Après coloration, le noyau est hypertrophié, par contre le nucléole disparaît, et la chromatine se distingue en mottes basophiles sur la membrane du noyau qui parait épaissie.

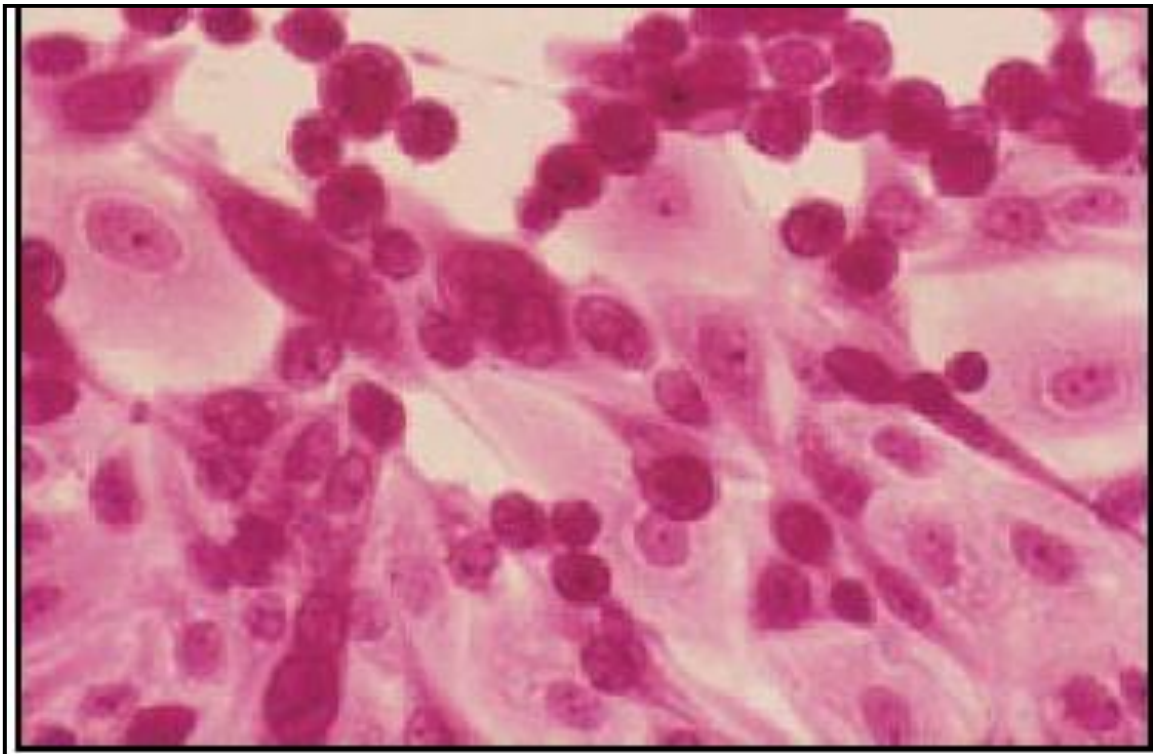


Figure 65: L'effet cytopathique du virus HSV [162].

L'infection par le virus varicelle -zona donne un effet cytopathique d'allure « sale », en provoquant une lyse du tapis cellulaire, avec des cellules rondes organisées en foyers [34].



Figure 66: L'effet cytopathique du virus VZV [160]

Concernant les adénovirus, ce sont les cellules humaines qui sont utilisées : A 549 et MRC 5 (cellules dendritiques diploïdes dérivées de fibroblastes embryonnaires humains) ; l'effet cytopathogène apparaît en 1 à 7 jours, et reste positif pendant 4 semaines.

La culture cellulaire reste la technique de référence, car c'est la plus spécifique. Elle permet d'identifier le caractère infectieux du virus, et également de typer les virus. Elle assure en outre le diagnostic des infections asymptomatiques. Cependant c'est une technique délicate et coûteuse qui requiert un personnel qualifié et spécialisé. Le délai du résultat est souvent long, dépend du virus en cause mais aussi de la qualité des prélèvements qui doivent être faits durant la phase aiguë de l'infection quand l'excrétion virale est au maximum. Cette technique est de plus en plus abandonnée au profit d'autres méthodes avec une sensibilité supérieure avec un résultat plus tôt [163].

III-1-2 / Microscopie électronique

Le microscope électronique est la seule méthode qui permet de visualiser les particules virales qui se présentent dans un prélèvement, mais il faut savoir que cet outil est coûteux et son entretien est difficile. Il est nécessaire d'avoir un nombre élevé de particules virale (105 à 106 particules/ml) dans le prélèvement, ce qui rend cette méthode peu sensible.

Il faut savoir qu'elle ne distingue les virus que selon leur forme et donc elle ne permet qu'un diagnostic de famille ; elle ne permet pas de différencier par exemple un virus VZV d'un virus HSV. Le traitement préalable du prélèvement avec un antisérum spécifique permet d'augmenter la sensibilité et la spécificité. Cet antisérum permet une agrégation des particules virales pour assurer leur identification et typage sérologique.

III-1-3 / Recherche de génome par PCR

Il s'agit d'un outil de diagnostic virologique direct qui assure la détection du génome à partir de prélèvements de vésicules et aussi bien de liquides (liquide amniotique ou autre). Les échantillons sont rapidement acheminés au laboratoire et sont étudiés soit de façon extemporanée, soit sont conservés à -200°C pour analyse ultérieure.

Pour le diagnostic direct, la technique PCR dépasse la culture cellulaire en terme de sensibilité. D'ailleurs, la PCR nécessite une faible quantité de prélèvement ce qui est reste intéressant pour les liquides intraoculaires puisque leur prélèvement est délicat et ramène de petites quantités de liquide (humeur aqueuse et vitré). Elle sert d'amplification importante de l'acide nucléique par l'utilisation de l'ADN polymérase et des amorces spécifiques.

Parmi les différentes méthodes d'amplification génique qui sont actuellement sur le marché : PCR en temps réel.

Le principe de la PCR en temps réel est d'amplifier un fragment de gène spécifique du virus recherché avec détection des amplicons en temps réel suite à l'extraction des acides nucléiques totaux à partir d'un échantillon biologique. L'amplification est réalisée à l'aide un milieu réactionnel qui contient :

- une enzyme de polymérisation de l'ADN, la Taq polymérase, qui a également une activité exonucléase 5' – 3'

- sel d'ion bivalent afin de stabiliser l'enzyme et les nucléotides
- des désoxynucléotides
- et une sonde marquée par un fluorochrome avec les amorces spécifiques pour la détection du gène recherché.

Ensuite, ce milieu réactionnel est incubé dans un appareil de PCR en temps réel et la fluorescence des sondes est mesurée au fur et à mesure. Cette amplification des produits de PCR se déroule en plusieurs étapes, répétées de façon cyclique :

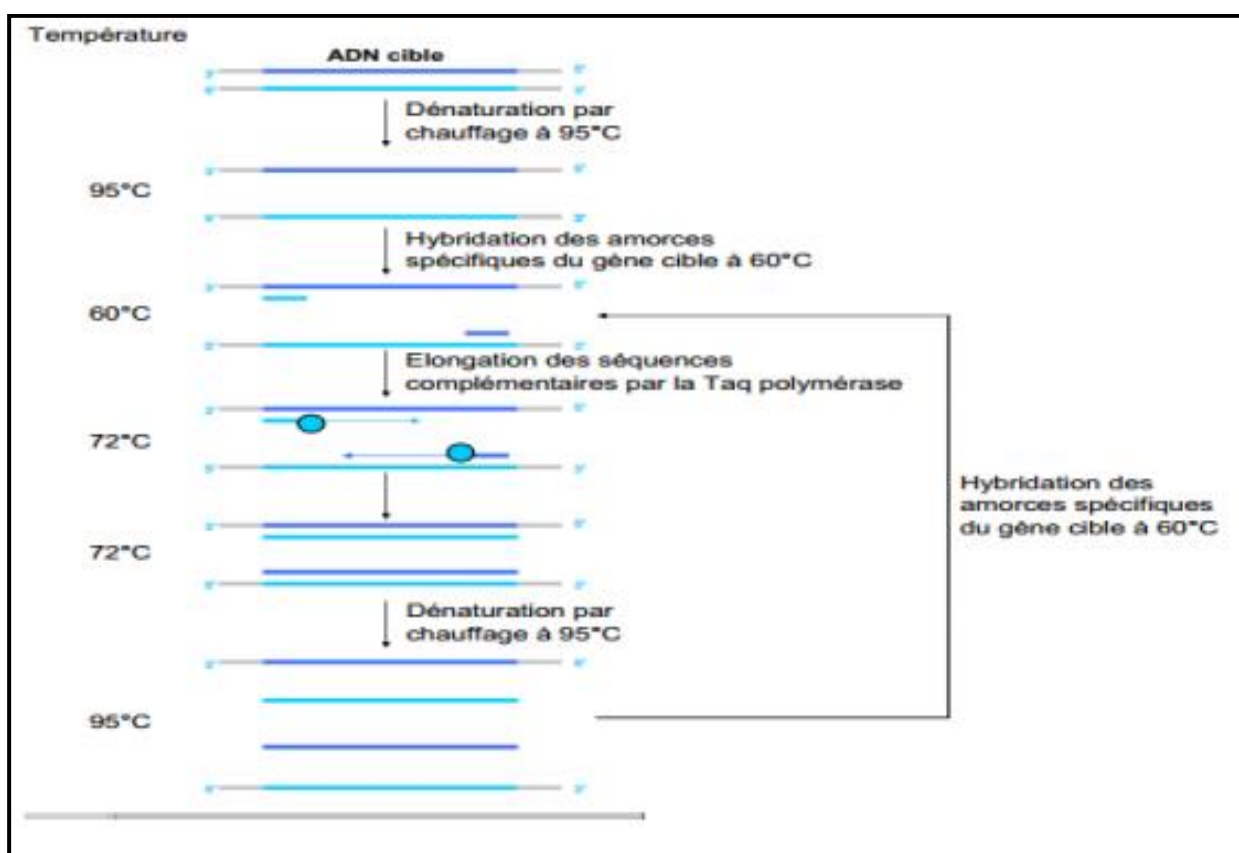


Figure 67: Principe de la PCR [164]

Le milieu réactionnel est mis à 95°C pour dénaturer les acides nucléiques, puis mis à 60°C pour que les amorces spécifiques du gène cible s'hybrident sur leur séquence complémentaire. Le milieu est par la suite chauffé à 72°C, pour que la Taq polymérase amplifie, à partir des

amorces, la séquence complémentaire du gène cible. Suite à cette amplification, le milieu réactionnel sera monté à 95°C pour dénaturer les acides nucléiques, pour une nouvelle hybridation des amorces lors de l'amplification suivante. Ainsi, à chaque cycle, le nombre de copies du gène ciblé est doublé.

La détection de l'amplification se base sur la technologie de la sonde 5' nucléase, laquelle est constituée d'une séquence d'acide nucléique collé à un quencher captant l'énergie de fluorescence d'un fluorophore (reporter), cette sonde va s'hybrider à une partie du gène cible.

Une fois l'élongation va se faire à partir des amorces, la sonde est dégradée par la Taq polymérase ce qui sépare le quencher du reporter, déclenchant une fluorescence. A la fin de chaque étape d'élongation, se fait une mesure de l'augmentation de la fluorescence, car la quantité des sondes hydrolysées est de plus en plus importante.

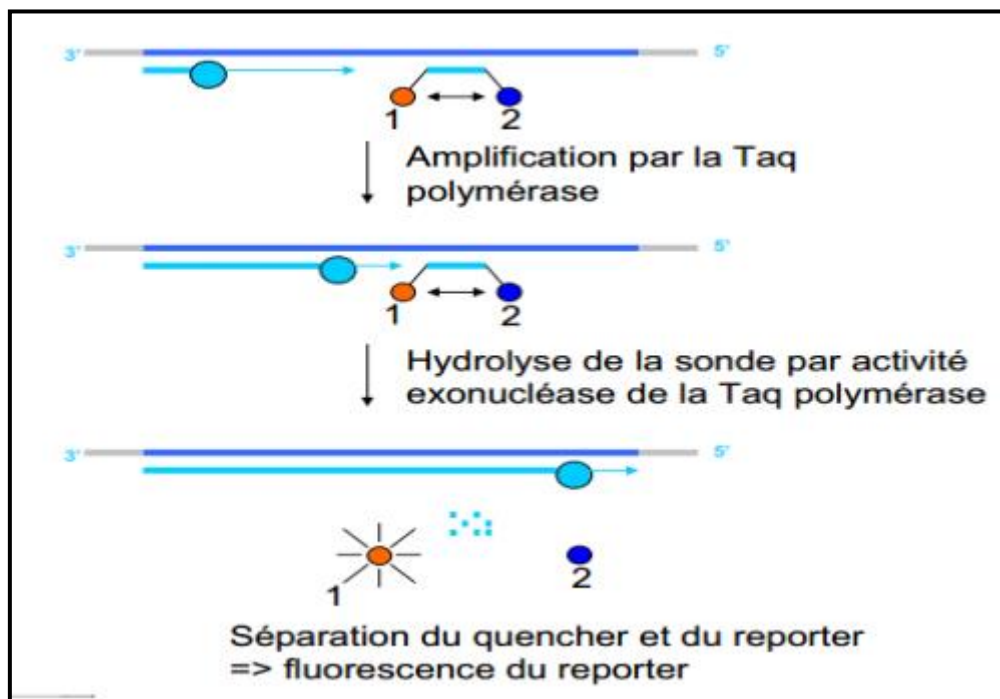


Figure 68: Principe de la technologie des sondes 5' nucléase [163]

Interprétation d'un prélèvement positif :

La PCR ne détecte que la partie de l'ADN viral comprise entre les amorces, qui peut être témoin d'une infection ancienne passée, alors qu'aucun virus n'est présent à l'état actif dans le prélèvement. Ainsi, la détection de l'ADN viral ne renseigne pas sur l'état du virus.

Interprétation d'un prélèvement négatif :

La PCR connaît des échecs, par la présence dans le prélèvement d'inhibiteurs de l'enzyme responsable de l'amplification génique, la Taq Polymérase. Cependant, il faut diluer systématiquement le prélèvement et pratiquer la PCR à l'aide d'amorces-témoin pour vérifier que la Taq polymérase fonctionne.

III-1-4 / Recherche d'Ag viraux

Elles permettent la détection d'antigènes viraux à l'aide d'anticorps spécifiques qui sont marqués par un fluorochrome (technique d'immunofluorescence) ou par une enzyme (technique immun enzymatique). La spécificité de ces techniques est augmentée par l'usage d'anticorps monoclonaux.

III-1-4-1 / Immunofluorescence

L'immunofluorescence est une technique d'immunomarquage, qui utilise des anticorps ainsi que des fluorochromes. L'immunofluorescence permet de révéler une protéine virale spécifique directement dans la cellule infectée, par émission de fluorescence. Elle permet donc de déterminer non seulement la présence, ou l'absence d'une protéine virale, mais aussi sa localisation dans la cellule. Le résultat est effectué d'une façon rapide ne dépassant en général les 24 heures.

C'est une méthode simple en un temps (immunofluorescence directe) ou en deux temps (immunofluorescence indirecte), avec un résultat qui ne dépasse pas deux heures, et qui permet la recherche simultanée de plusieurs virus sur la même lame.

A titre d'exemple, au niveau du noyau des polynucléaires circulants dans le sang des patients infectés, elle permet de détecter la présence d'une phosphoprotéine de matrice (pp65) qui est spécifique du virus CMV, et ce grâce à des anticorps spécifiques marqués par un fluorochrome. [162]

En pratique, pour ce qui est du virus VZV, le prélèvement devra être fluidifié, puis les cellules sont fixées à l'acétone sur lame ; l'incubation se fait avec un anticorps primaire dirigé contre un antigène du virus. Ensuite, après lavage, une seconde incubation se fait avec un anticorps secondaire couplé à un fluorochrome, spécifique du fragment constant de

l'anticorps primaire. Après le deuxième lavage, la lecture se fait par un microscope à fluorescence, en utilisant la lumière ultraviolette qui va stimuler le fluorochrome, ce qui servira dans l'indication de la présence du virus recherché, dans les cellules infectées [34]. De plus, l'état des lésions prélevées et la qualité du prélèvement conditionnent le résultat qui sera optimal quand le prélèvement se fait sur des vésicules et diminuera pour des lésions crouteuses, ou en cours de cicatrisation.

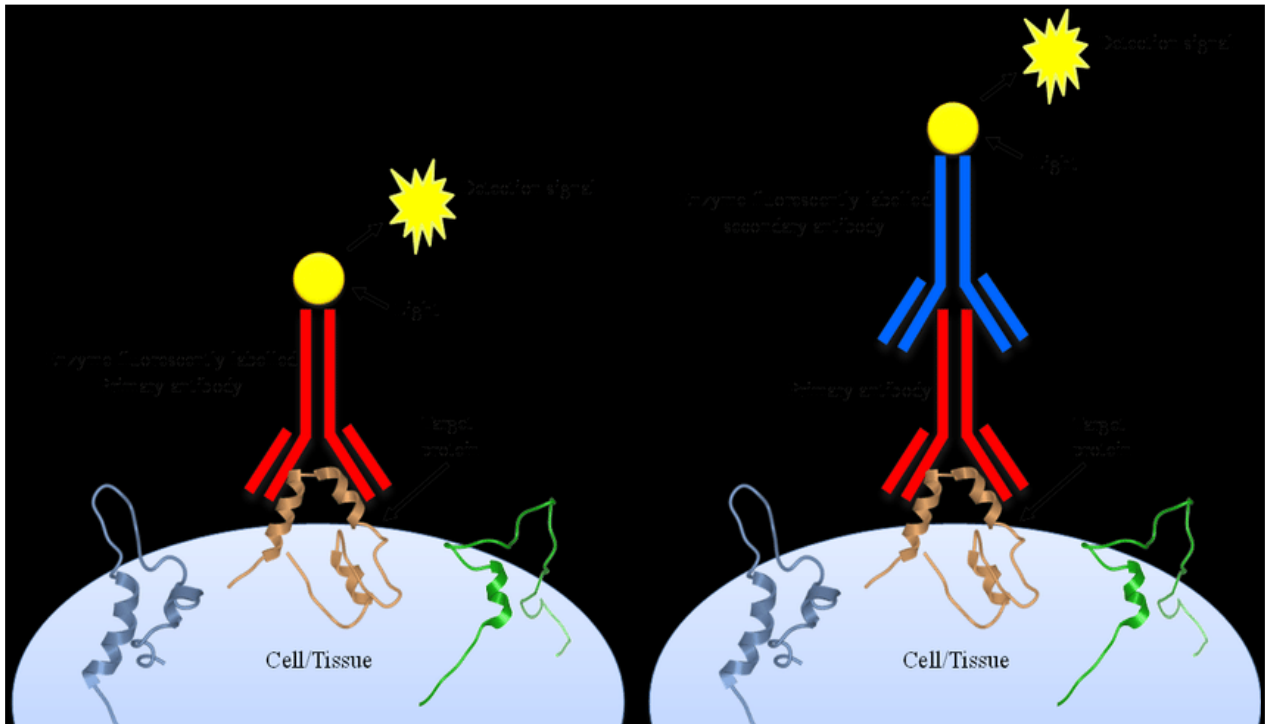


Figure 69: les deux techniques de l'immunofluorescence [165]

III-1-4-2 / Technique immuno- enzymatique type ELISA

La méthode utilise des anticorps dirigés contre un antigène viral, sur un support solide. L'antigène, présent dans l'échantillon, va se fixer spécifiquement sur ces anticorps. Par la suite, les immunoglobulines (Ig) conjugués à une enzyme et spécifiques de l'antigène servent à détecter le complexe antigène-anticorps (Ag-Ac) par transformation du substrat de l'enzyme en un matériel coloré mesurable par spectrométrie. En pratique, des kits commercialisés sont utiles pour le diagnostic des infections à HSV à partir du liquide des vésicules, à VRS, des infections à adénovirus.

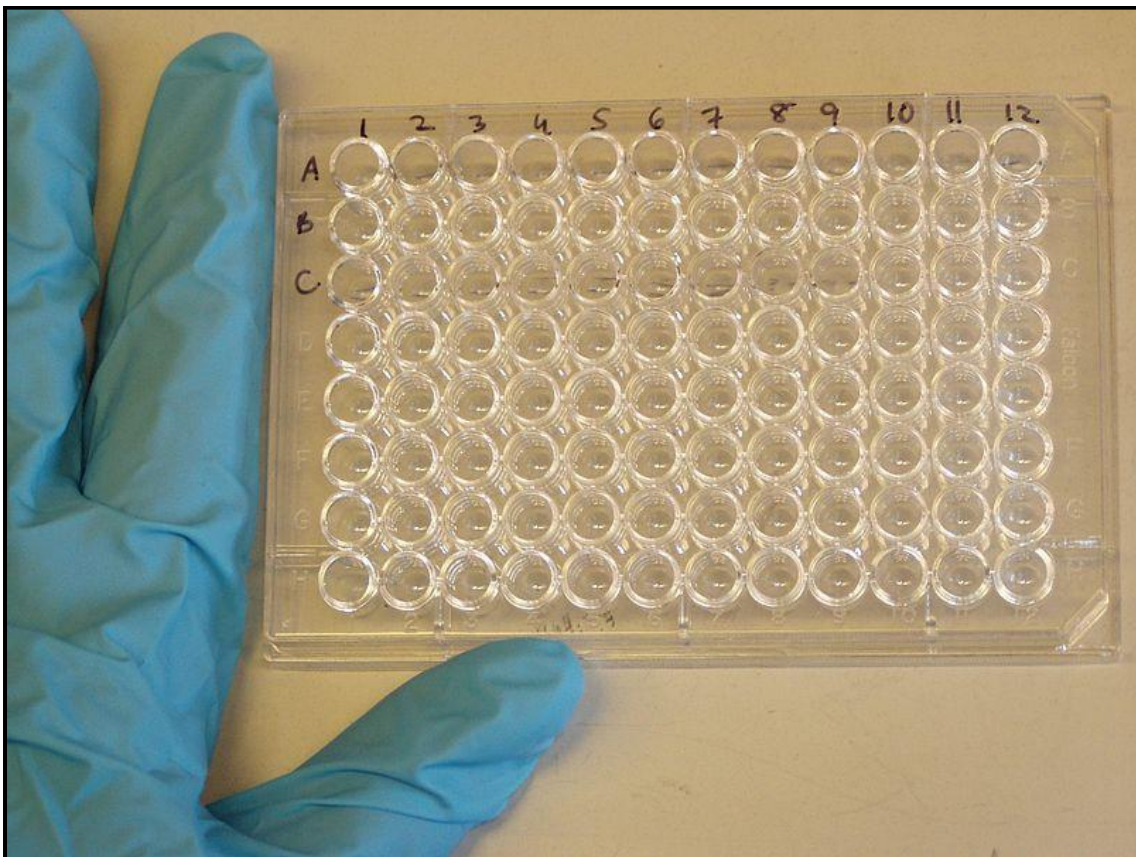


Figure 70: Une plaque de microtitrage, couramment utilisée pour les tests ELISA [162]

III-1-5 / Cytodiagnostic de Tzanck

C'est un examen dont la réalisation est simple, peu coûteuse et rapide, majoritairement spécifique de l'herpès virus mais dont la sensibilité est moyenne, qui permet, après une coloration au May-Grunwald-Giems des frottis, de montrer l'altération des kératinocytes, ainsi l'observation au microscope optique des cellules multinucléées ou ballonisantes anormales qui témoignent de l'effet cytopathogène du groupe du virus herpes sauf que cette méthode ne distingue entre ces virus.

III-2 / Diagnostic indirect

Les méthodes utilisées pour le diagnostic indirect sont nombreuses et ont comme but la détection d'anticorps spécifiques d'un virus X pour témoigner d'une infection ancienne ou récente.

III-2-1 / Type de prélèvement

Un sérum (prélèvement sur tube sec) sera nécessaire pour un diagnostic sérologique. [162]

III-2-2 / La sérologie

La sérologie devrait être réservée pour déterminer le statut immunitaire étant donné que son utilité est moindre dans le diagnostic des formes aiguës, car sa réalisation nécessite deux dosages à 15 jours d'intervalle pour détecter une séroconversion. D'ailleurs, une détection précoce d'IgM n'est que peu spécifique, et l'absence d'anticorps n'exclut le diagnostic. [162]

Cependant en pratique courante, le test ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) est le plus utilisé. Il a prouvé sa spécificité et sa sensibilité pour détecter l'immunité après une infection naturelle mais n'est pas assez sensible pour détecter l'immunité induite par le vaccin. Par exemple, les réactions entre le HSV type 1 et le VZV peut prêter à confusion vu la ressemblance au niveau de la séquence d'une glycoprotéine B.

En pratique, la sérologie herpétique n'a aucun intérêt comme test diagnostique, vu la présence d'anticorps anti- HSV dans le sang de manière fréquente (la séroprévalence de l'HSV est de 90 % dans la population de plus de 50 ans), sauf quand il s'agit d'une suspicion de primo-infection.

III-2-2-1 / ELISA

La méthode ELISA, à la fois à visée quantitative et qualitative, permet la recherche des anticorps anti-virus (exemple anti-VZV) au niveau du sérum. La détection d'IgM est utile pour le diagnostic d'une infection aiguë, la détermination des IgG est utile pour caractériser les infections récentes et anciennes, et l'immunité.

Par cette méthode, l'antigène approprié se trouve dans les puits de la microplaque, puis les anticorps spécifiques qui se trouvent dans l'échantillon du patient se fixent à cet antigène. Pour visualiser la réaction sérologique, des anticorps marqués par des phosphatases basiques, se lient à l'immunoglobuline humaine fixée à l'antigène. [34] Par la suite, une réaction enzyme-substrat se produit après l'ajout de ce dernier, ce qui donne un produit final jaune. L'intensité de cette coloration est proportionnelle à la concentration en anticorps spécifiques.

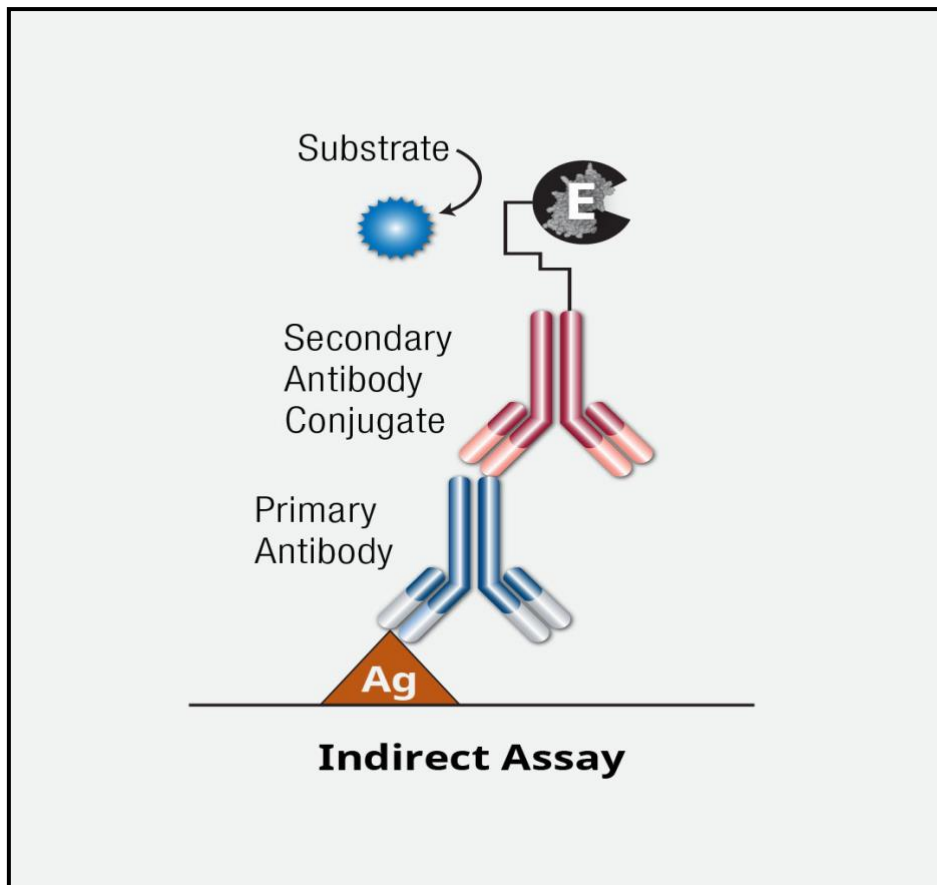


Figure 71: Schéma de la méthode ELISA [166]

III-2-2-2 / Technique d'agglutination au latex (LA)

Elle assure la détection rapide de l'anticorps spécifique au virus. Pour cela, elle se base sur l'agglutination des antigènes, liés à des particules sphériques de latex, avec l'anticorps viral spécifique. Les particules de latex, qui fixent à leurs surfaces des épitopes d'antigènes spécifiques, sont mélangées au sérum qui doit être dilué. Ainsi, les anticorps peuvent lier deux épitopes et forment donc des ponts entre les particules qui, à l'œil nu, seront visibles comme une agglutination dans 10-15min [163].

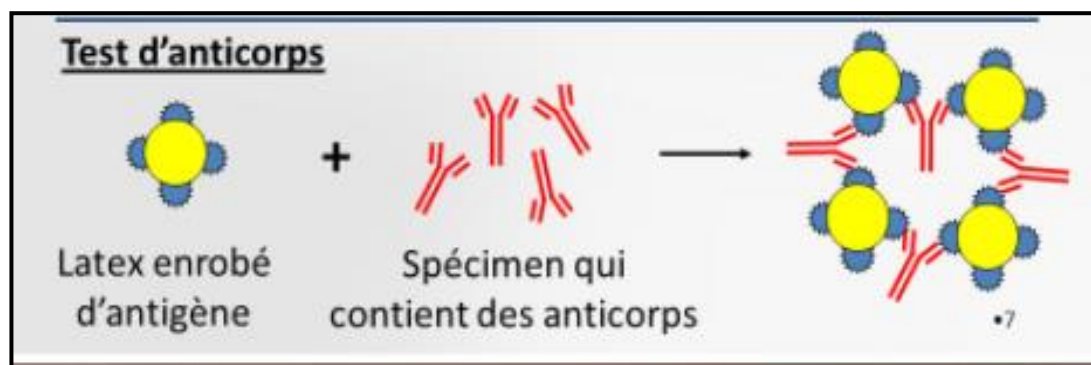


Figure 72: Schématisation de la technique d'agglutination au latex [165]

III-2-2-3 / Réaction de fixation du complément

En présence du complément, l'antigène viral spécifique et le sérum du patient dilué sont mélangés. Si les deux réagissent et forment des complexes immuns (antigène -anticorps), le complément se lie aux complexes immuns et se « fixe ». S'ils ne réagissent pas en cas d'absence de l'anticorps spécifique, la formation des complexes immuns n'est pas possible, et donc le complément reste libre. Par la suite, des érythrocytes s'ajoutent au mélange de la réaction. Si aucun complexe immun n'est formé et que le complément est libre, il se produit une lyse érythrocytaire. En d'autres termes, la « fixation » du complément par les complexes immuns empêche l'hémolyse, les érythrocytes restent cependant intacts et donnent après centrifugation un bouton caractéristique. En général le complément se lie plus efficacement à IgM qu'à l'IgG. [163]

Réaction de fixation du complément

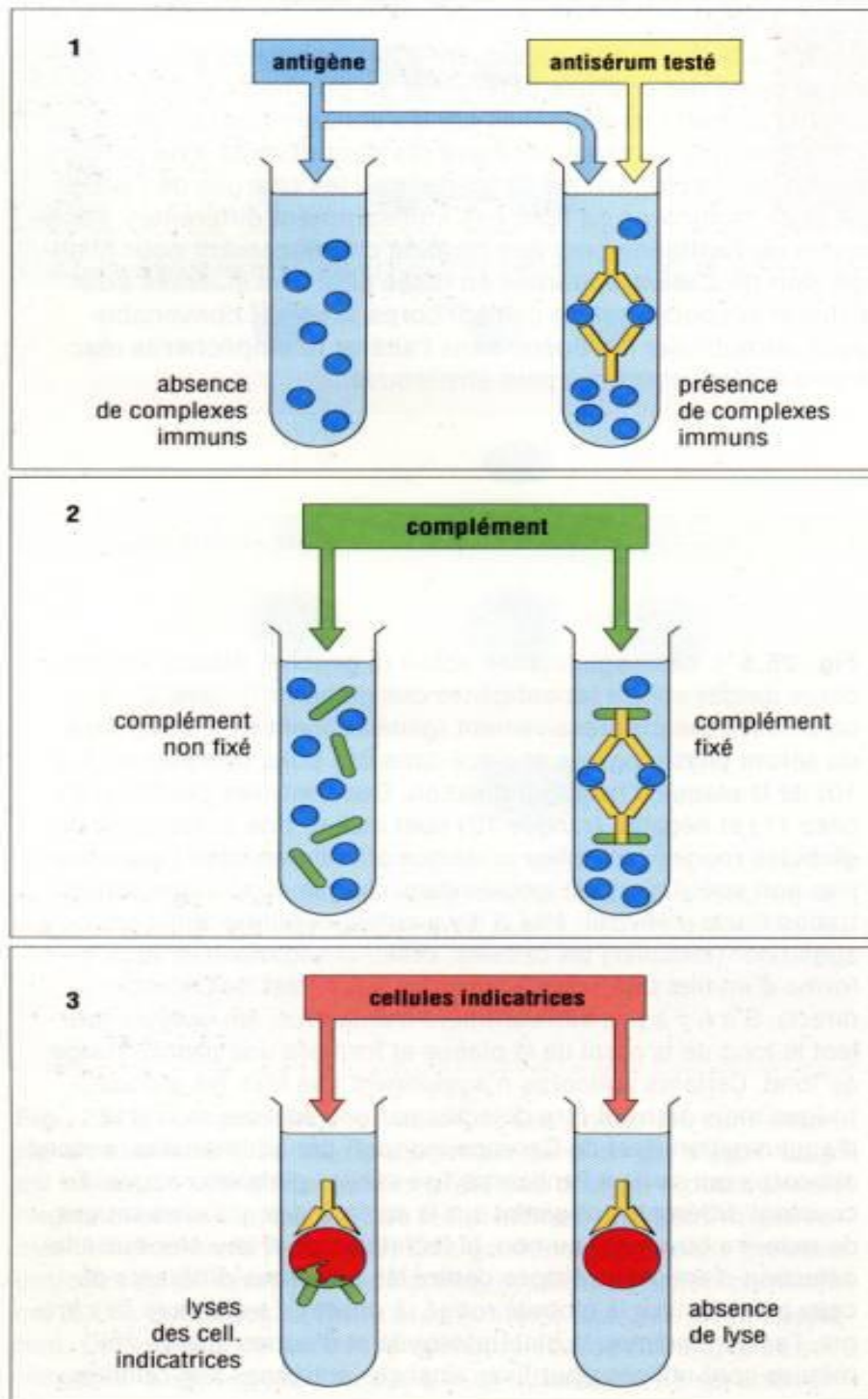


Figure 73: Schéma de la méthode de fixation du complément [162]

IV / Pratique courante

En pratique, il est logique d'utiliser la méthode diagnostique la plus sensible et la plus spécifique [167] qui fera preuve de l'atteinte infectieuse. L'immunofluorescence directe a fait preuve de beaucoup d'avantages et demeure la technique de choix, mais requiert un laboratoire qualifié. La culture cellulaire est de réalisation difficile avec un grand risque de faux négatifs, et présente un coût élevé, donc elle reste une technique non applicable en pratique quotidienne.

	Spécificité	Sensibilité	Facilité
Culture cellulaire	100 %	65 à 85 %	–
Immunofluorescence directe	81 à 99 %	80 à 99 %	++
Technique immuno-enzymatique (ELISA)	97 à 98 %	85 à 97 %	++
PCR	95 à 100 %	88 à 100 %	±

Tableau 11: Différence entre les différentes techniques de diagnostic virologique [167]



Traitement



I / Traitement médical

Pour les infections virales non liées à herpès simplex virus (HSV) et au virus varicelle–zona (varicella-zoster virus ou VZV), le traitement est en général purement symptomatique car il n'existe pas d'antiviral efficace sur ce type de virus.

Pour les infections à adénovirus ou entérovirus, il faut limiter les risques de contamination autour du patient source, vu la contagiosité de ces agents.

Pour les infections liées au virus varicelle–zona (varicella-zoster virus ou VZV) et herpès simplex virus (HSV), les antiviraux sont indiqués, par voie locale ou par voie générale. Les corticoïdes sont contre-indiqués quand l'épithélium cornéen est touché ou dans le cas de nécrose stromale. Ils sont nécessaires dans les kératites stromales non nécrosantes ou des endothélites.

I-1 / Antiviraux utilisés en ophtalmologie [168]

Les antiviraux utilisés sont utilisés par voie topique ou systémique. Ce sont des molécules virostatiques incapables de détruire le virus, leurs cibles étant le virus engagé dans son cycle de réplication, ces antiviraux n'ont pas d'activité sur les virus libres ou en latence. L'objectif se porte sur l'inhibition de la réplication virale sans la perturbation du fonctionnement de la cellule hôte ou des cellules saines.

Actuellement, l'ADN polymérase est la cible de tous les antiviraux.

I-1-1 / Anti viraux de première génération

Sont toxiques et peu efficaces. Le manque de pénétration intra-cornéenne limite leur usage aux formes qui sont superficielles : Idoxuridine (Iduviran), Vidarabine (Vira-A), l'iododéoxycytidine (Cébévir[®]). Le représentant de cette classe thérapeutique, la trifluridine (Virophtha[®]) a une efficacité supérieure à celle des molécules précédentes [169].

Des études ont montré que la trifluridine a une bonne diffusion au niveau de la cornée. De plus, elle est capable de traverser la cornée, vu qu'elle est retrouvée au niveau du stroma de la cornée et dans l'humeur aqueuse, mais en quantité faible. Pour exercer son action sur l'ADN polymérase virale, cette molécule doit être sous forme triphosphorilée. Disponible uniquement sous forme de collyre, elle est très toxique pour un usage systémique, avec des effets tératogènes, cytotoxiques, et mutagènes [170]. Ainsi, une sensation de brûlure ou de picotement est possible au moment de l'instillation du traitement.

Vu que l'ADN polymérase virale est la cible de ce groupe, une toxicité des cellules saines est possible, car ces antiviraux peuvent bloquer également l'ADN polymérase cellulaire, enzyme indispensable dans le cycle répliatif des cellules à renouvellement rapide. En effet, l'affinité est égale pour les deux ADN polymérase. [170] [171].

I-1-2 / Antiviraux de deuxième génération

La spécificité de leur action antivirale nécessite que ces antiviraux soient sous forme triphosphatée. Par ailleurs, la sélection de souches virales avec une thymidine-kinase « défailante » est possible, ce qui va entraîner des résistances aux antiviraux qui dépendent d'une phosphorylation par cette enzyme. Ces mutations sont fréquentes, favorisées par une utilisation répétée, prolongée ou insuffisante d'antiviraux, [172] et varient selon le statut immunitaire du patient (entre 0,1 et 0,4% chez les sujets immunocompétents et entre 5-6 % chez les sujets immunodéprimés)[173][174]. Leur toxicité est mineure sur l'épithélium sain de la cornée ou de la conjonctive [175].

Les molécules actuellement disponibles sont l'aciclovir (Zovirax*), Valaciclovir (Zelitrex*), le ganciclovir (Virgan *), et le famciclovir.

I-1-2-1 / Aciclovir

L'aciclovir est un analogue structural de la guanosine qui doit être sous forme triphosphatée pour être actif. Une enzyme spécifique qui est la thymidine kinase, présente dans les cellules infectées, assure la première phosphorylation. Par la suite, cette molécule se transforme en ACV di- puis triphosphate, à l'aide d'enzymes cellulaires. L'affinité de l'aciclovir triphosphate pour l'ADN polymérase virale est 10 à 30 fois supérieure que pour

l'ADN polymérase cellulaire.

Actuellement, l'aciclovir reste le traitement de choix des atteintes à HSV [176]. Plusieurs formes galéniques sont disponibles :

- voie, en comprimés et en suspension buvable, dosée à 800 mg, et 200 mg pour les enfants de plus de 2 ans.
- voie injectable en intra veineux , en flacons de 250 et 500 mg.
- voie ophtalmique en pommade 3%, qui peut être utilisée à tout âge.

Du point de vue cinétique, la pommade ophtalmique a une bonne biodisponibilité oculaire, car il est rapidement résorbé au niveau de l'épithélium et du stroma de la cornée. La résorption systémique est très faible et la tolérance de la molécule est bonne, ce qui explique des effets indésirables minimes et limités à la sphère oculaire. On décrit des picotements au moment de l'application, une kératite ponctuée superficielle, rarement une conjonctivite folliculaire. [170]

D'un point de vue pharmacocinétique, la biodisponibilité par voie orale est faible et la demi-vie pour que la molécule soit éliminée du plasma est de 2,5 heures. La demi-vie intracellulaire est de 1 à 2 heures. Donc pour obtenir une concentration efficace, il faut des prises orales répétées journalières, pour obtenir des concentrations efficaces. L'élimination de cette molécule se fait par le rein, d'où la nécessité d'adapter les doses chez l'insuffisant rénal, et la personne âgée, en maintenant un bon état d'hydratation du patient durant toute la phase du traitement.

La molécule traverse le placenta, et passe dans le lait maternel, mais aucun effet malformatif n'a été décrit pendant la période de grossesse. Par contre, l'allaitement reste à proscrire.

I-1-2-2 / Valaciclovir

Le valaciclovir (VACV) est une ester d'aciclovir, lui permettant une meilleure absorption, et donc, une biodisponibilité 3 à 5 fois meilleure que celle de l'ACV administré tel quel [177]. Cette propriété permet d'alléger le nombre de prises quotidiennes par rapport à l'aciclovir.

Le valaciclovir n'est disponible qu' en comprimés oraux de 500 mg, car il nécessite la

fonction d'une hydrolase particulière au niveau du foie qui va transformer la molécule en ACV. Sans cette enzyme, le VACV n'aurait aucun effet thérapeutique.

Les effets indésirables sont similaires à l'aciclovir. Toutefois, son utilisation chez l'enfant dont l'âge est inférieur à 12 ans n'est pas recommandée.

Les indications sont l'herpès de cornée et le zona ophtalmique. La dose est de 2 g/jour en cinq prises pour l'aciclovir [178], contrairement à 1 g de valaciclovir/jour en deux prises, pour la kératite herpétique en phase aiguë. Toutefois, ces doses peuvent s'avérer insuffisantes dans certaines formes sévères, nécessitant le recours à 4 g d'ACV /jour et 3 g De VACV /jour.

I-1-2-3 / Ganciclovir

Le ganciclovir (GCV) ne présente pas de différence par rapport à l'aciclovir sauf par l'addition d'un groupement hydroxyméthyl. Le mécanisme d'action est similaire à celui de l'ACV puisqu'il agit comme un inhibiteur compétitif de l'ADN polymérase virale. [179] [180]

Il est disponible en gel ophtalmique de 0.15% nommée Virgan®, et ne présente aucun excipient gras, donc il est soluble et toléré. D'un point de vue pharmacocinétique, la pénétration dans la cornée et le segment antérieur de l'œil est rapide. Les effets indésirables sont localisés au niveau de la zone d'administration. Ils sont similaires a ceux induits par l'aciclovir.

Dans les infections au virus CMV, notamment chez le sujet immunodéprimé, le ganciclovir peut être utilisée sous forme injectable. Quand il s'agit d'atteintes rétiniennes herpétiques graves, le GCV peut être donné à travers des injections intravitréennes afin d'assurer une concentration plus importante du produit, et plus rapide, et pour éviter les effets indésirables secondaires aux injections intraveineuses, comme la neutropénie, la thrombopénie et l'anémie. Toutefois, une cataracte, hémorragie de vitré et un décollement rétinien sont possibles avec ce mode d'administration [181].

Molécule	Trifluridine	Aciclovir	Ganciclovir
Spécialité	Virophtha®	Zovirax®	Virgan®
Concentration	1 %	2 %	0,15 %
Nombre d'applications	Toutes les 2 h (max de 9/j)	5/j	5/j
Type de formulation	Collyre	Pommade	Gel
Gêne visuelle après instillation	-	++++	+
Activité dépendante de la thymidine-kinase virale	Non	Oui (quasi exclusive)	Oui
Sélectivité	Non	Très forte	Forte
Toxicité épithéliale potentielle	+++	-	±
Efficacité sur les souches altérées pour la thymidine-kinase	++	-	+
Pénétration intracornéenne si épithélium sain	Très faible	Bonne	Bonne

Tableau 12: Comparaison des différentes présentations pharmaceutiques d'antiviraux topiques d'après Labetoulle [143]

I-1-2-4 / Famciclovir

Il dispose d'une AMM dans le zona (Oravir®, comprimés à 500 mg). Il a une bonne pénétration intracellulaire.

I-1-3 / Antiviraux de troisième génération : Cidofovir (CDV), Foscarnet.

Le foscarnet est une substance sous forme intraveineuse, sous la dénomination de Foscavir®, réservée à l'usage hospitalier. Il ne nécessite pas de phosphorylation pour être actif. Ainsi, son action est totalement indépendante de la TK virale, le rendant actif sur les virus résistants suite à une mutation génétique sur la thymidine kinase virale. [180]

Dans le cas d'atteinte rétinienne grave ou résistante à l'ACV, le foscarnet peut être administré directement dans l'humeur vitré, par injection intravitréenne. [180].

	Molécule	Voie d'administration	Virus
Première génération	Vidarabine	IV, locale	HSV
	Idoxuridine	Locale	HSV
	Trifluridine	Locale	HSV
Deuxième génération	Aciclovir	perOS, IV, locale	HSV, VZV, CMV
	Valaciclovir	perOs	HSV, VZV, CMV
	Famciclovir	IV, perOS	HSV, VZV
	Ganciclovir	IV, locale	CMV
Troisième génération	Cidofovir	IV	CMV
	Foscarnet	IV	CMV

Tableau 13: Les trois générations d'antiviraux utilisés

I-2 / Traitements associés aux antiviraux

I-2-1 / Le débridement épithélial

Le débridement épithélial permet de réduire la charge virale sur la surface de l'œil, de manière immédiate, en éliminant les cellules mortes, ou celles en réplication virale, qui ont d'ailleurs perdu leurs capacités adhésives, du fait de l'effet cytopathogène. En pratique, il se fait en consultation, à l'aide d'une lampe à fente, par une éponge microchirurgicale stérile. Il convient d'instiller un anesthésique en collyre avant le geste de débridement, puis de fluorescéine pour détecter toute la zone à gratter. L'instillation d'anesthésiques ou de colorants n'est pas recommandé si une recherche par technique de PCR est prévue [182]. Il a été démontré que le débridement épithélial agit en synergie avec l'action des antiviraux, pour garantir la cicatrisation épithéliale [183].

I-2-2 / Les larmes artificielles

Le lavage oculaire par larmes artificielles à des doses importantes (six à huit instillations/jour), permet de diminuer la charge virale de la surface oculaire. Il permet en outre de baisser la concentration locale en effecteurs inflammatoires mobilisés par l'infection, qui retardent la cicatrisation épithéliale [184].

I-2-3 / Les collyres mydriatiques

Permettent une dilatation pupillaire. On distingue deux classes : les collyres sympathomimétiques (Néosynéphrine®) et les collyres parasympholytiques (l'Atropine alcon®, et le Mydriaticum®)

Le but de l'utilisation de ces collyres est la prévention de la formation de synéchies irido-cristalliniennes ou de les libérer mais aussi, une action cycloplégique, à but antalgique, suite au relâchement du corps ciliaire. [185]

Lors de l'instillation de ces collyres, des sensations de picotements, d'irritation ou de brûlures sont possibles. Ces molécules qui entraînent une mydriase (cet effet est plus rapide avec le Mydriaticum* qu'avec l'atropine*) peuvent donner une photophobie suite au trouble de l'accommodation qu'ils provoquent.

I-2-4 / Les collyres hypotonisants

Ils diminuent la production de l'humeur aqueuse, et donc, permettent une baisse de la tension intraoculaire. Sont utilisés, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les β -bloquants, et les agonistes α -adrénergiques. [185]

L'utilisation de la classe des prostaglandines (latanoprost, bimatoprost) est déconseillée, car peut engendrer une réactivation virale ou un syndrome inflammatoire.

Ces collyres ont comme effets indésirables locaux des picotements, irritation avec sensation de brûlures, et peuvent parfois être à l'origine d'une blépharite ou d'une conjonctivite allergique.

I-3 / Mesures associées

Les antiseptiques peuvent prévenir la surinfection bactérienne, durant la phase aiguë d'une kératite épithéliale, en cas d'immunodépression ou chez les sujets vivants en milieu défavorisé.

Les antibiotiques ne sont pas indiqués, et peuvent retarder la cicatrisation épithéliale. [186]

I-4 / Thérapeutiques associés

I-4-1 / Corticothérapie

Ils sont contre-indiqués dans les conjonctivites et si l'atteinte cornéenne est épithéliale ou stromale nécrotique car il y a un risque de multiplication virale importante.

Ils sont indiqués dans l'atteinte non nécrotique de kératite stromale et dans les cas d'endothélite, et ce, après un traitement antiviral ayant fait preuve d'efficacité. La molécule la plus couramment utilisée est la dexaméthasone Dexafree® , avec une posologie de six à huit instillations par jour, avec l'avantage d'être sans conservateurs. Les injections sous-conjonctivales de corticoïdes, en évitant les formes retard, peuvent être associés.

Comme pour chaque collyre, le passage systémique est réduit par la compression des voies lacrymales lors de l'instillation.

L'usage des corticoïdes dans les kérato-conjonctivites à adénovirus reste controversé. Ils sont utilisés durant la phase aiguë, pour réduire la gêne fonctionnelle causée par les brûlures et démangeaisons [131]. L'inconvénient est l'augmentation du risque de transmission de la maladie occasionnée par une augmentation de la production virale [187]. Il a été montré qu'ils réduisaient l'inflammation et la conjonctivite chez l'animal, mais qu'ils augmentaient la réplication virale [188]. Au début de la maladie, les corticoïdes peuvent se justifier si signes de gravité, œdème cornéen ou fausses membranes. Quand les infiltrats sous-épithéliaux sont constitués, la prescription de corticoïdes locaux augmente le confort du patient et diminue le nombre des précipités. Quant à l'arrêt des corticoïdes, il s'avère difficile vu que rares sont les patients qui l'arrêtent sans la réapparition des signes d'irritation, démangeaisons et les modifications de la vision, avec effet rebond. D'où le problème d'une corticodépendance, malgré une décroissance lente, avec risque de complications graves, comme un glaucome cortisonique ou une cataracte. [189]

L'utilisation prolongée des corticoïdes peut donner un retard de cicatrisation au niveau de la cornée, ou encore faire apparaître une infection opportuniste.

À distance de l'épisode initial et devant des infiltrats en cours de transformation fibreuse, l'utilisation de corticoïdes n'a aucun intérêt.

I-4-2 / Les anti inflammatoires non stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne sont pas indiqués, car sont pourvoyeurs de toxicité épithéliale. Notamment dans les atteintes à adénovirus, l'épithélium récupère difficilement après l'agression virale et il ne semble pas logique d'aggraver son état par un traitement sans base scientifique. D'après des études, ils sont inefficaces dans les atteintes à virus HSV [190] et à adénovirus.

Effectivement, les expériences sur l'animal n'ont objectivé aucun effet sur la réplication virale ni la formation des infiltrats sous-épithéliaux. [189]

I-4-3 / La ciclosporine

La ciclosporine A est un immunosuppresseur, qui n'a pas d'intérêt au stade aigu des infections virales, vu son mode d'action lent. Elle est plutôt utilisée dans le cas de corti

codépendance ou d'intolérance aux corticoïdes. Sont disponibles sous forme de collyres à 2 %, et sont utiles dans les kératites stromales à HSV ou VZV devenues corticodépendantes [191] ou récidivantes [192], et les opacités sous-épithéliales séquellaires des infections à adénovirus.

I-4-4 / Thérapies anti-angiogéniques

Elles trouvent leur indication pour les néovaisseaux qui apparaissent dans les formes sévères de kératites stromales et d'endothélites [193]. Plusieurs essais étudient la place des anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), actuellement en cours de recherche.

I-4-5 / Sérum autologue

Il est utile en cas de trouble sévère de réépithélialisation de la cornée [51]. Il se comporte comme des larmes et apporte les facteurs de croissance qui se justifient importants dans la réparation épithéliale. Le principe étant simple, basé sur une prise de sang du patient, puis l'extraction du sérum, et le diluer de façon stérile, puis l'instiller trois à cinq fois par jour dans l'œil atteint, pendant une durée de deux à trois mois.

I-5 / Modalités sanitaires et sociales

Elles sont importantes pour les virus non enveloppés (adénovirus et entérovirus) vu leur contagiosité. A titre d'exemple, après son excrétion dans le milieu extérieur, l'adénovirus peut rester infectieux après 11 jours en milieu sec et 20 jours en atmosphère humide [189]. Dans ce cas, les surfaces d'un cabinet peuvent héberger ce virus pour une durée arrivant à six semaines après contamination par les sécrétions d'un patient infecté.

Ainsi, il est nécessaire d'appliquer certaines mesures d'hygiène simples qui sont efficaces en milieu hospitalier comme l'utilisation de gants et du matériel à usage unique, la réduction du temps d'attente dans un cabinet, puis le nettoyage systématique des surfaces avec un produit virucide.

I-6 / Modalités curatives des différentes atteintes

I-6-1 / Conjonctivites

Seules les conjonctivites herpétiques et à VZV, sont concernés par les antiviraux topiques, disponibles. Pour le reste des conjonctivites virales, il n'y a pas de traitement antiviral ayant prouvé son efficacité clinique. Plusieurs antiviraux ont été testés, pour les conjonctivites adénovirales, sans succès, comme l'aciclovir [173], le traitement de la phase aiguë reposant sur les collyres lubrifiants et les antiseptiques. Les complications inflammatoires peuvent nécessiter de la corticothérapie topique. [143]

Les études sur le cidofovir chez l'homme ont objectivé un faible index thérapeutique, contre une importante dose toxique épithéliale [194]. Le ganciclovir topique a été testé chez l'animal, objectivant son efficacité pour la préparation à 3 % [195], alors que le gel disponible est dosé à 0,15 %.

Les conjonctivites dues au virus du molluscum contagiosum sont considérées comme une réaction aux lésions cutanées, et donc cette conjonctivite disparaît après l'ablation de ces lésions, par curetage au bloc opératoire, sous anesthésie locale.

I-6-2 / Blépharites et sclérites

La prise en charge des blépharites virales associés aux infections éruptives ou assimilées (rougeole, rubéole, etc.) repose sur des soins d'hygiène cutanée afin d'éviter une surinfection bactérienne.

Les blépharites dues à HSV et VZV peuvent être traités par préparation antivirale à visée dermatologique.

L'association d'antiviraux oraux avec des corticoïdes topiques dans un 2ème temps, est le traitement des sclérites, souvent d'origine herpétique. Dans les formes douloureuses, les corticoïdes en intraveineux peuvent trouver leur indication.

I-6-3 / Kératites

I-6-3-1 / Kératites épithéliales

Un débridement épithélial est nécessaire, avec des larmes artificielles et une collyre cycloplégique. Ces mesures non spécifiques améliorent le confort du patient et accélèrent l'effet du traitement antiviral.

Les antiviraux sont donnés par voie topique ou orale, pour 7 à 15 jours selon la réponse clinique. La corticothérapie en collyre est contre-indiquée car elle peut majorer l'ulcère. Le pronostic est favorable. [183]

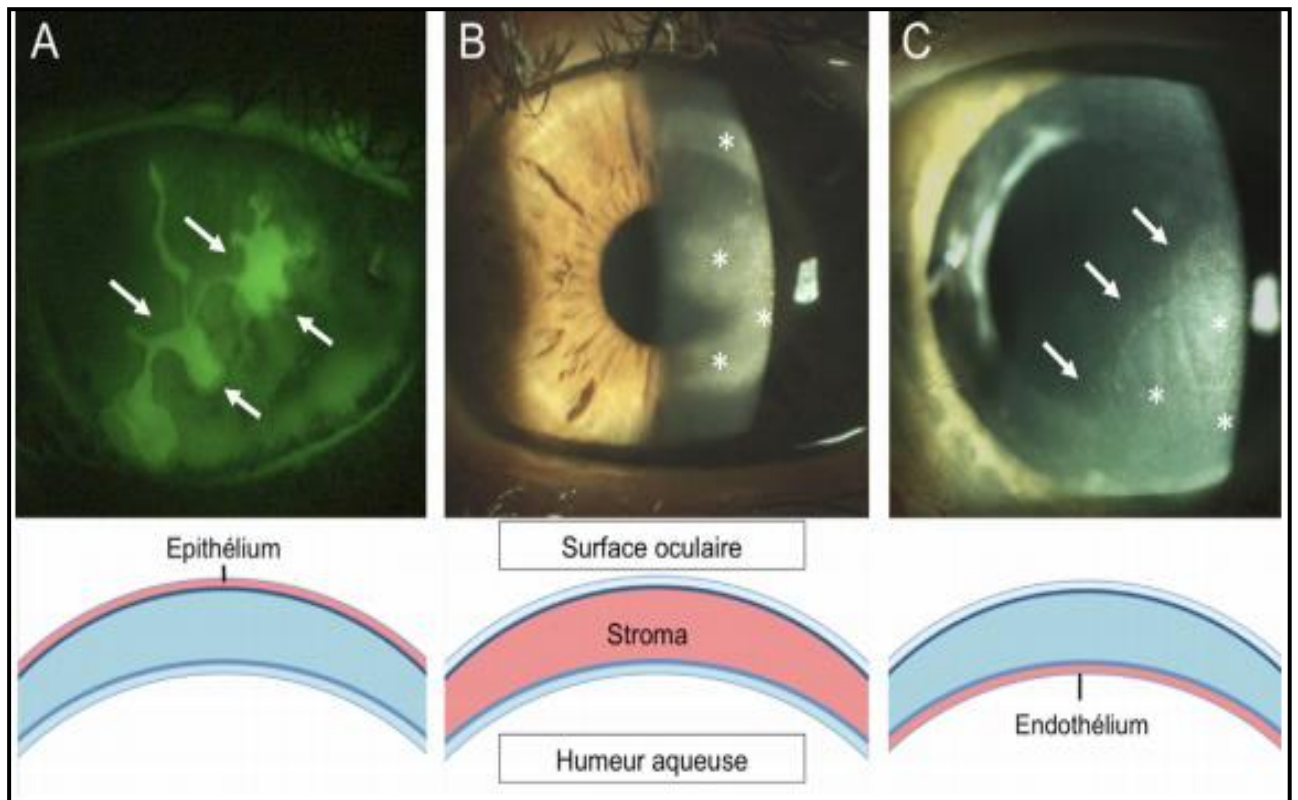


Figure 74: Formes cliniques des kératites herpétiques [143]

I-6-3-2 / Kératites stromales

- Kératite stromale avec nécrose

Le traitement antiviral par voie intraveineuse est l'idéal, par exemple l'aciclovir à la dose de 5 à 10 mg/kg chaque 8 heures, puis relais par voie orale, par le VACV à raison de 3g/jour [184]. La prévention des douleurs est utile, par des pansements oculaires occlusifs et de l'atropine en collyre à 1 %. L'utilisation des corticoïdes dans ce cas est contre-indiquée, mais peuvent être introduits, quand l'infection est maîtrisée. Durant l'utilisation de la corticothérapie, les antiviraux sont maintenus à dose efficace vu le risque de récurrence rapide.

- Kératite stromale sans nécrose

Les meilleurs résultats sont obtenus par les antiviraux par voie orale, plus que par voie topique, puis l'introduction des corticoïdes par voie topique [184].

I-6-3-3 / Kératites endothéliales

Pour les endothélites linéaires, le traitement antiviral doit être fait par voie intraveineuse (aciclovir) avec surveillance rapprochée. Les corticoïdes topiques sont utilisés rapidement, et ce après réduction des précipités rétroscémétiques. La dexaméthasone et les injections de corticoïdes en sous-conjonctival de corticoïdes peuvent être associés .

Pour les endothélites disciformes, la corticothérapie par voie topique est introduite après les antiviraux oraux à forte dose comme le valaciclovir 1 à 3 g/jour.

Pour les endothélites diffuses, la voie intraveineuse ou la voie orale des antiviraux est en fonction des signes associés. Les corticoïdes topiques sont démarrés quelques jours plus tard, après les premières améliorations.

I-6-4 / Zona ophtalmique [143]

Le traitement du zona ophtalmique impose le recours à des antiviraux systémiques, pendant une durée de 7 à 10 jours [196]. Les corticoïdes en collyre ou en injection péri-oculaire s'avèrent utiles si présence d'inflammation oculaire associée (uvéite, kératite stromale), mais sont contre-indiqués en cas de kératite épithéliale ou d'ulcère cornéen [197]. L'association de traitements hypotonisants, lubrifiants ou mydriatiques peut être utile selon le type d'atteinte. Le traitement pourrait diminuer l'incidence des complications oculaires, si le traitement est

instauré dans les 72 heures après le début des symptômes [178]. L'efficacité du valaciclovir est cependant comparable à celle de l'aciclovir [198]. La corticothérapie orale concomitante n'a pas prouvé de bénéfice [196].

Chez l'immunodéprimé, il est nécessaire d'utiliser un traitement antiviral par voie intraveineuse et à haute dose, car le zona ophtalmique est à risque majeur de complication [196].

I-6-5 / Rétinites nécrosantes

Le pronostic est sous la dépendance d'un traitement antiviral agressif [199]. Le traitement antiviral se fait par voie intraveineuse pendant deux à trois semaines, avec relais par voie orale au long cours. L'aciclovir est utilisé en première intention en raison de la prédominance de virus VZV et HSV.

Des auteurs préconisent de démarrer, dès stabilisation de la nécrose rétinienne, un traitement anti inflammatoire par voie systémique, soit 24 à 48 heures après le début du traitement antiviral, ou alors une corticothérapie par bolus de méthylprednisolone puis relais par oral à raison de 1 mg/kg avec dégression sur 4 à 6 semaines.

Le traitement anti-agrégant plaquettaire par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire HBPM améliore la perfusion rétinienne.

Les autres traitements associés sont les collyres mydriatiques et les hypotonisants.

Le traitement de la rétinite à CMV, qui se voit chez le sujet immunodéprimé, comprend une phase « d'attaque » qui repose sur le GCV par voie intraveineuse pendant deux à trois semaines, avec des injections intravitréennes de GCV. La phase d'entretien vient après arrêt de la progression de la rétinite [200].

Virus	Atteinte clinique	Traitement curatif	Traitement adjuvant
HSV	Kératite épithéliale	VACV po 500 mg 2×/j	Débridement, collyres cicatrisants, collyres antiseptiques
	Kératite stromale/endothéliale/uvéite	VACV 1 g 3 × /j ACV IV 10 mg/kg/8 h dans les formes sévères	Corticoïdes topiques/locaux /hypotonisants / mydriatiques
VZV	Zona ophtalmique	Immunocompétent VACV po 1 g 3×/j, Immunodéprimé ou atteinte oculaire sévère ACV IV 10 mg/kg/8 h	Antalgiques/corticoïdes per os/traitements des atteintes oculaires spécifiques
	Kératite épithéliale	VACV po 500 mg 2×/j	Débridement, collyres cicatrisants, collyres antiseptiques
	Kératite stromale/endothéliale/uvéite	VACV po 1 g 3×/j ACV IV 10 mg/kg/8 h dans les formes sévères	Corticoïdes topiques/locaux /hypotonisants/mydriatiques
CMV	Endothélite/uvéite antérieure/syndrome de Posner-Schlossman	VGCV po 900 mg 2×/j	Corticoïdes topiques/locaux /hypotonisants/mydriatiques

Po : per os ; IV : intraveineux ; ACV : aciclovir ; VACV : valaciclovir ; GCV : ganciclovir ; VGCV : valganciclovir ; FCV : famciclovir ; ND : non disponible.

Tableau 14 : Traitements des manifestations oculaires les plus communes des herpes virus. Les durées sont le plus souvent adaptées en fonction de l'évolution et de la sévérité. [143]

II / Traitement chirurgical

II-1 / Greffe de cornée

Un traitement chirurgical est dans certains cas, fortement recommandé, ou nécessaire. Les lésions de la cornée sont soit cicatricielles et donc responsables d'une baisse de l'acuité visuelle irréversible, ou dans le cas contraire, non cicatrisées, et sont dans ce cas douloureuses, entraînant dans certains cas une perforation de la cornée.

La greffe de cornée ou kératoplastie consistait à remplacer la cornée anormale par un greffon cornéen sain provenant d'un donneur. Cependant, la nouvelle méthode vise à remplacer de manière sélective la couche cornéenne atteinte. Cela permet de distinguer les greffes de pleine épaisseur, nommées transfixiantes, des greffes partielles, appelées lamellaires.

La greffe transfixante, se définit quand il s'agit d'un prélèvement de toute l'épaisseur de la cornée, sur environ 8mm de diamètre. Cette méthode, ancienne est aujourd'hui peu utilisée, puisqu'il est préférable de retirer que la partie cornéenne endommagée.[201]

La greffe lamellaire est la plus utilisée de nos jours, car elle remplace uniquement la partie altérée de la cornée par technique de trépanation tout en maintenant la partie saine. Le greffon du donneur est par la suite mis en place, puis suturé. Cette technique améliore le pronostic de la greffe en augmentant les résultats visuels pour les greffes endothéliales et en diminuant le risque de complications pour les greffes antérieures.[202]

Il faut savoir que la pratique de la greffe de cornée pour atteinte herpétique a diminué depuis l'avènement des traitements antiviraux efficaces.

L'indication d'une greffe cornéenne peut s'imposer à chaud quand il s'agit d'une perforation, ou cicatrisation défailante des lésions, malgré les traitements déjà en place, et qu'elles donnent des douleurs chroniques et invalidantes. Elle peut être indiquée à froid, quand les lésions entraînent des modifications sévères et irréversibles au niveau de la cornée, avec une baisse de l'acuité visuelle.

La récupération visuelle après la chirurgie est lente. Le traitement post-opératoire repose sur des antibiotiques en collyre les premières semaines, puis la corticothérapie en collyre, pendant plusieurs mois, avec une dégression posologique. Un traitement lubrifiant pourra être prescrit vu le risque de sécheresse oculaire. [203]

La principale complication est le rejet de greffe. La réactivation virale avec récurrence est considérée comme étant le risque majeur d'une greffe, suite à une kératite infectieuse surtout herpétique. Cependant, il s'avère important de débuter un traitement antiviral préventif sur plusieurs mois pour le prévenir. [204] Une hypertension oculaire, ou une surinfection bactérienne ou fongique, peuvent se voir suite à l'utilisation de corticoïdes.

Il faut savoir que ces techniques donnent rarement des acuités visuelles supérieures à 5/10e du fait des aberrations de l'interface et que le risque de complication n'est pas nul.

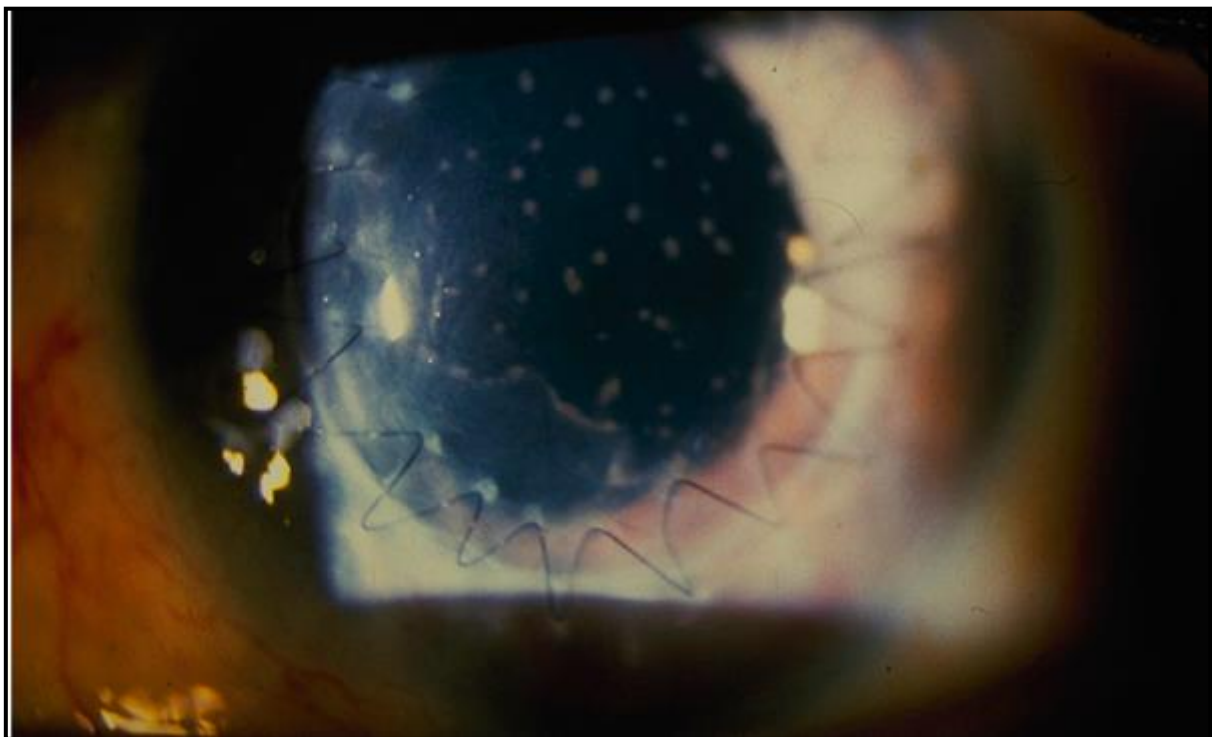


Figure 75: Rejet endothélial d'allogreffe de cornée avec ligne de rejet de Khodadoust et précipités rétrocornéens diffus.

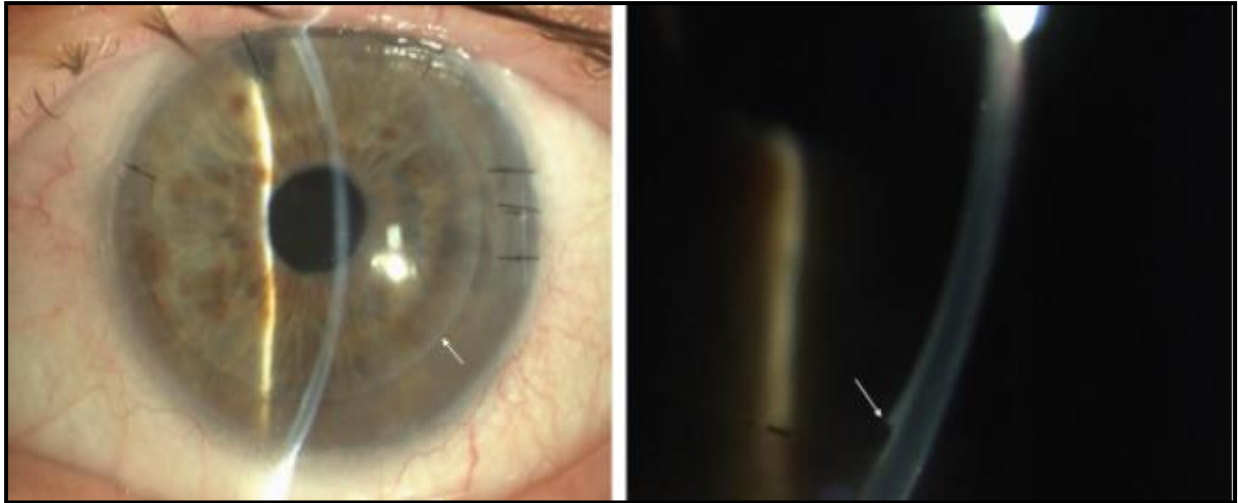


Figure 76: Le bord de la greffe est visible sur la face postérieure de la cornée (flèche).

II-2 / La greffe de membrane amniotique

La membrane amniotique est un tissu fin, translucide, mais résistant. Elle est riche en collagène, des substances cicatrisantes et du collagène, favorisant la ré-épithélialisation. Cette technique de greffe est intéressante quand il s'agit d'ulcérations chroniques de la cornée qui ne cicatrisent pas, tel est le cas des kératites neurotrophiques.

Le débridement de l'épithélium cornéen est nécessaire avant la mise en place du greffon, qui va au-delà de l'aire de la greffe, pour favoriser la croissance cellulaire de l'épithélium des berges saines de la cornée. La fixation de la membrane amniotique se fait par suture à la surface de l'œil. Trois modes de suture avec la cornée existent : [205]

- Le mode « patch » : quand la membrane greffée se comporte comme une lentille, qui recouvre la partie altérée, permettant sa cicatrisation.

- La greffe proprement dite, ou « inlay » : la surface lésée de la cornée est retirée, remplacée ensuite par la membrane amniotique, qui est suturée à l'épithélium cornéen non altéré.

- Le mode « comblement » où plusieurs couches de membrane amniotique se superposent pour combler une ulcération. Une lentille souple est posée en fin de chirurgie pour protéger la membrane.

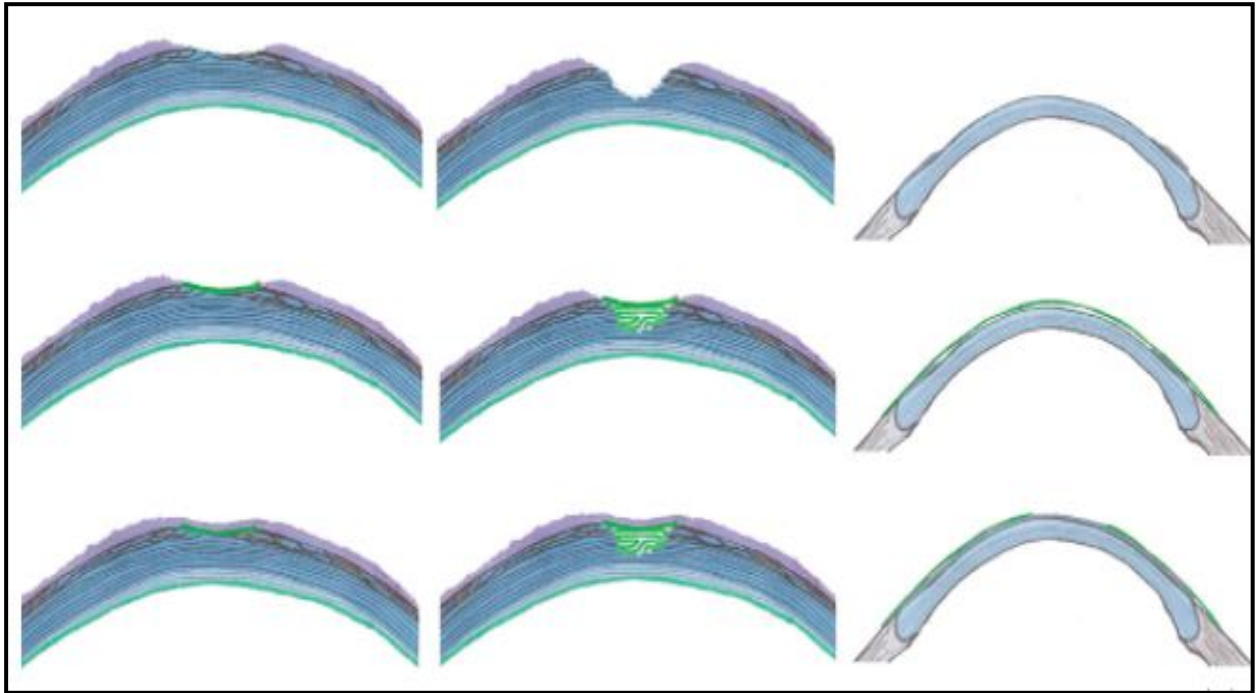


Figure 77: Utilisation des membranes amniotiques en chirurgie oculaire (en vert, la membrane amniotique et en violet, l'épithélium cornéen). [205]

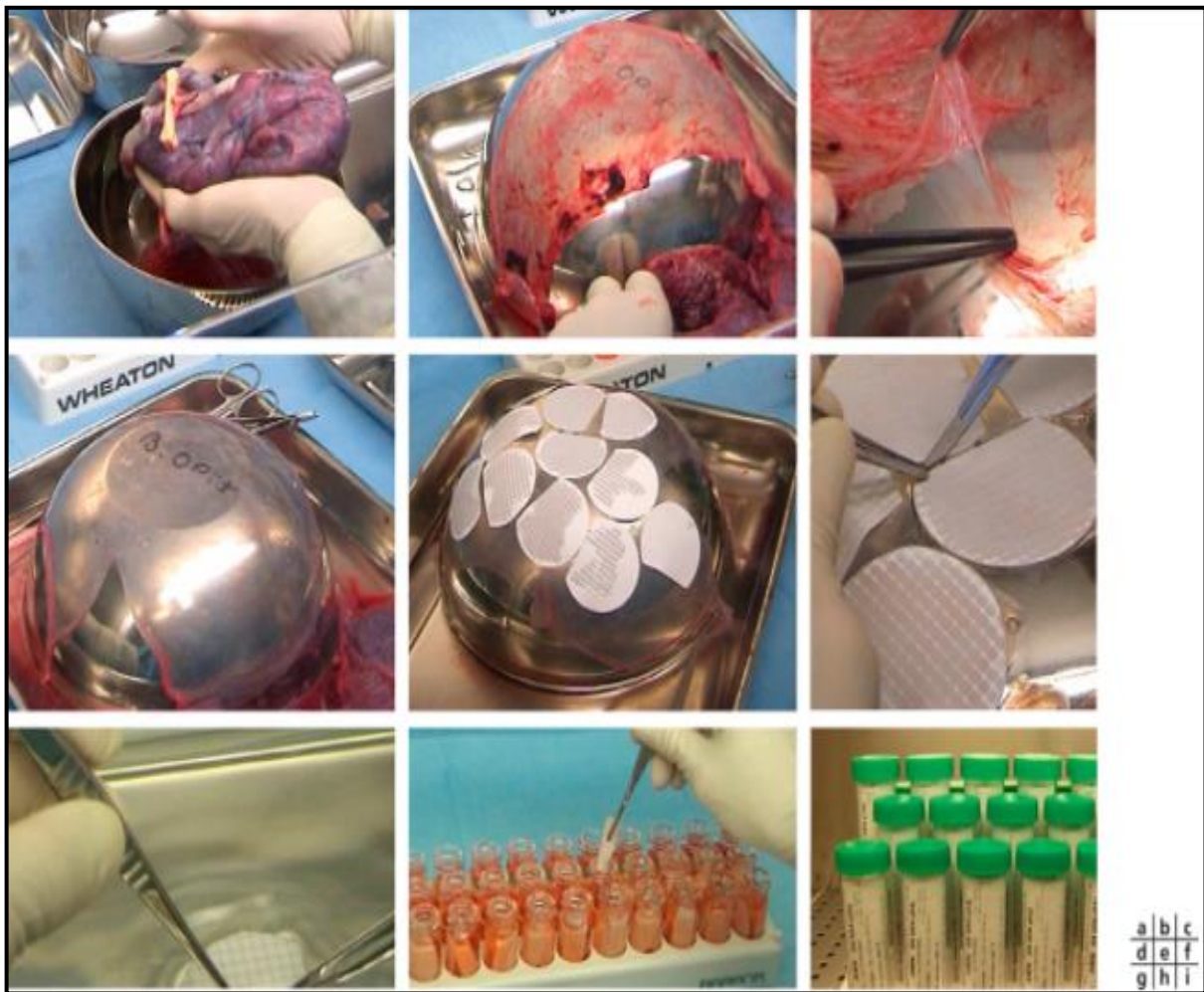


Figure 78: Préparation des membranes amniotiques. [205]

a. Placenta prélevé au bloc opératoire le jour de la césarienne. **b.** Chorion et amnios isolés sur un support. **c.** Séparation du chorion et de l'amnios. **d, e.** Amnios isolé, épithélium au contact du support. **e, f.** Disposition de supports en nitrocellulose. **g.** Découpe de la membrane amniotique autour de chaque support de nitrocellulose. **h.** Enroulement du support et du fragment de membrane amniotique ; introduction dans le flacon, conditionnement primaire, rempli de milieu et d'un cryoprotecteur. **i.** Étiquetage des conditionnements secondaires et stockage à -80°C dans un congélateur.

Cette méthode de greffe favorise la cicatrisation du tissu cornéen endommagé, de façon rapide (environ 15 jours). Un traitement antibiotique local est prescrit, qui peut être complété par des anti-inflammatoires et des lubrifiants

L'avantage est qu'il n'y a pas de risque de rejet de greffon, mais l'échec de cicatrisation est possible s'il s'agit d'une lésion très développée. La perte du greffon par arrachement ou défaut de fixation est possible. [206]

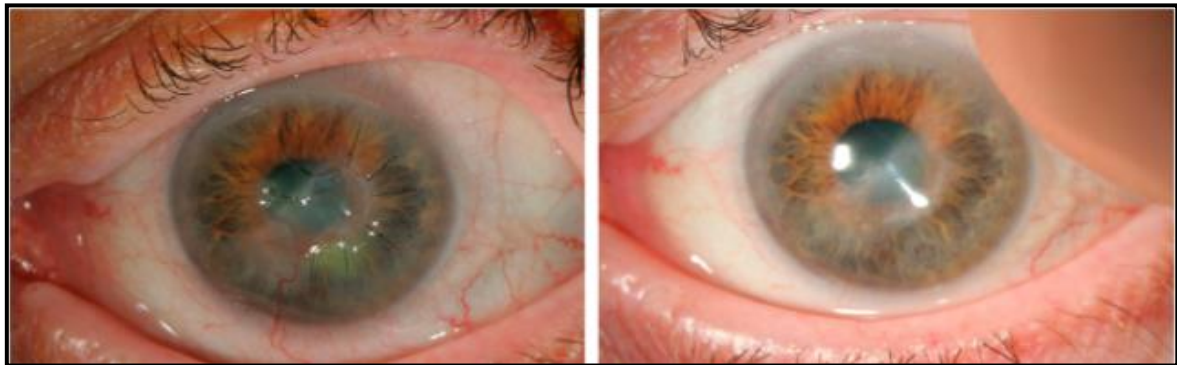


Figure 79: Aspect à 3 semaines puis à 3 mois après une greffe de membrane amniotique suturée. [205]

II-3 / Photoablation thérapeutique

La photoablation ou laser excimer donne une chance au remodelage d'une cornée altérée en visant une amélioration visuelle et/ou une résolution de la douleur. Le but étant de retarder ou éviter l'heure de la greffe de cornée.

Cette technique a apporté de bons résultats dans le traitement des patients qui présentent des opacités sous-épithéliales. Après quelques années, certains auteurs ont renoncé à son utilisation pour des opacités séquellaires dans le cas de conjonctivite à adénovirus. [207]

L'amélioration obtenue après une photoablation au laser est très partielle, avec un risque non négligeable d'opacité cicatricielle, et de réaction inflammatoire. Son indication doit être discutée avec le patient afin qu'il prenne sa décision.



Prévention



I / Mesures préventives générales

I-1 / En extrahospitalier

Des précautions d'hygiène simples sont à adopter au quotidien.

- Eviter des contacts rapprochés entre les sujets susceptibles d'être infectés
- Ne pas se frotter les yeux, ni toute autre partie du corps infectée
- Se laver régulièrement les mains pour éviter la dissémination de l'infection vers d'autres régions du corps.
- Ne pas emprunter les lentilles à d'autres personnes
- Eviter le partage du linge de toilette ou des produits de beauté
- Ne pas se maquiller les yeux durant toute la phase du traitement ophtalmique
- Ne pas utiliser un produit par voie oculaire sans avis médical

I-2 / En intra hospitalier

- Lavage des mains avant et après chaque patient.
- Port de gants à usage unique pour examiner un patient avec un syndrome infectieux ou un œil rouge, et les examiner dans un local spécifique si cela est possible.
- Nettoyer les matériels en contact avec le malade (lampe à fente) avant d'examiner le patient suivant.
- Information et éducation du personnel sur les risques de contagiosité du matériel.
- Utilisation des collyres diagnostiques en flacons à usage unique (anesthésiques, mydriatiques, fluorescéine).
- Eviction d'instruments médicaux dont le contact est direct sur l'œil (tonomètre).
- Désinfection des locaux, sol et surfaces en fin de journée.

Il est toujours nécessaire d'informer le patient sur les modalités de conservation. La durée de conservation des collyres ou pommades ophtalmiques varie entre 15 à 28 jours, après ouverture. En cas de traitement concomitant, il faut respecter une dizaine de minutes entre chaque instillation de produit. Toutefois, il faut s'assurer de la bonne observance du traitement, pour garantir une guérison complète, avec un risque de rechute minime.

II / Traitements préventifs des atteintes à Herpesviridae

Il a été démontré que l'aciclovir par voie orale, à raison de 400 mg deux fois par jour, permet de réduire les récurrences d'herpès oculaire. Par équivalence, le valaciclovir est donné à la posologie de 500 mg par jour [208]. La durée de la prophylaxie est de 6 à 12 mois. L'émergence de souches résistantes à l'ACV [209], suite à l'utilisation excessive des traitements anti-herpétiques, a favorisé les récurrences épithéliales sous traitement prophylactique bien conduit avec une bonne observance thérapeutique.

En plus de la prophylaxie antivirale, les récurrences stromales peuvent nécessiter le recours aux collyres immunosuppresseurs au long cours (ciclosporine ou tacrolimus) [210].

L'ACV et le VACV sont indiqués dans la prévention de la kératouveïte avec une dose de 800 mg pour l'aciclovir et de 500 mg pour le valaciclovir par jour, sur plusieurs mois.

Quand il s'agit d'une atteinte de l'uvéïte, il n'existe pas de consensus visant à mettre en place une prophylaxie antivirale. Celle-ci est recommandée si le sujet développe deux épisodes herpétiques ou plus dans la même année, ou si une lésion de la cornée lui est associée. [211]

Enfin, par manque d'études, la rétinite nécrosante aiguë herpétique ne possède pas de stratégie antivirale préventive standardisée. [97]

Le ganciclovir oral peut être prescrit à la dose de 3 g/j, assurant une diminution de 50 % l'incidence de l'infection à CMV [212].

Atteintes	Indications du traitement préventif	Durée du traitement	Médicament et posologie
Kératite épithéliale	≥ 3 épisodes par an	≥ 1 an	ACV 400 mg 2x/j VACV 500 mg 1x/j
Kératite stromale ou endothéliale ou uvéite	≥ 2 épisodes par an		
Exposition à un facteur de risque		Durée de l'exposition	

Tableau 15: Indications et posologies des traitements préventifs des récurrences herpétiques oculaires [143]

III / La vaccination

Concernant la varicelle, les vaccins Varivax® et Varilrix®, vaccins vivants atténués ont prouvé leur efficacité. L'administration se fait par voie sous cutanée au niveau de la région deltoïdienne pour le Varilrix® et par voie intramusculaire ou sous cutanée dans la région supérieure de la cuisse pour les enfants et dans la région deltoïdienne pour les adultes pour le Varivax®. Malgré l'absence d'études, l'injection n'est pas conseillée pour la femme enceinte ou allaitante.

Le vaccin Zostavax® a montré son efficacité concernant la prévention du zona et des douleurs post-zostériennes chez l'adulte. Il est donc recommandé chez les personnes âgées immunocompétents de 65 à 74 ans avec un schéma vaccinal d'une dose. Malheureusement ce vaccin n'est pas disponible au Maroc.

Aucun vaccin n'est actuellement disponible contre les entérovirus et adénovirus.



Conclusion



Les infections oculaires aux virus sont devenues très fréquentes, à cause du non-respect des mesures préventives générales et spécifiques, ainsi que l'augmentation du nombre de personnes immunodéprimés. Ces infections doivent être prises en charge le plus précocement possible afin d'éviter les complications, cela impose un diagnostic établi le plus rapidement possible, ce qui n'est pas toujours évident en raison du coût élevé, l'inaccessibilité et les réalisations délicates de certaines méthodes diagnostiques.

Peu importe la localisation de l'atteinte oculaire, les virus Herpesviridae restent la principale cause. Ceci dit, vu leur persistance dans un état latent, leur réactivation peut être responsable de séquelles majeures surtout chez les sujets immunodéprimés. D'autres virus peuvent être incriminés dans l'atteinte ophtalmique, soit dans l'atteinte du segment antérieur et/ou postérieur de l'œil.

Le diagnostic virologique repose sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques, depuis le prélèvement qui devra être acheminé rapidement vers le laboratoire jusqu'à l'interprétation des résultats.

L'apport des antiviraux, surtout ceux de deuxième génération, a eu un grand impact sur le pronostic des atteintes herpétiques en diminuant la durée d'évolution et la fréquence des récurrences. Ainsi, ces antiviraux, dont la principale molécule, l'aciclovir, n'agissent pas sur les virus à l'état latent, sans oublier l'apparition de souches mutantes qui sont résistantes.

A noter que des études de recherche sont en cours, notamment celles sur les vaccins qui préviennent la primo-infection herpétique, et celles sur les thérapeutiques qui peuvent agir au cours de l'état latent des virus.



Résumés



Résumé

Titre : Les viroses oculaires : aspects épidémiologiques et diagnostiques.

Auteur : HILALI Zineb

Mots clés : œil, infection virale, amplification génique, antiviraux.

Les infections virales oculaires, en particulier celles dues au virus HSV, sont un motif fréquent de consultation en ophtalmologie.

Pouvant toucher toutes les tuniques de l'œil, ces infections sont le résultat d'un désordre immunologique et d'une réplication virale, et peuvent être isolées sans autre atteinte ou s'installer dans un contexte systémique.

Vu leur incidence élevée et leur gravité allant d'une conjonctivite banale à une atteinte menaçante, les viroses oculaires nécessitent un diagnostic précoce, essentiellement clinique, qui reste difficile à établir dans certains cas, en raison des formes cliniques très différentes. La confirmation virologique, intéressante dans les cas atypiques ou lorsque l'évolution ne répond pas au traitement administré en première intention, se fait par un examen direct ou indirect, à partir d'un prélèvement oculaire ou sanguin. Le diagnostic virologique repose majoritairement sur la détection du virus par amplification génique ou son isolement grâce à la culture cellulaire, le principe étant d'utiliser la méthode diagnostique la plus sensible et la plus rapide.

Les pratiques thérapeutiques sont représentées essentiellement par les antiviraux locaux et systémiques, qui bloquent la réplication virale, en plus d'autres thérapeutiques associés. La précocité du traitement conduit à une bonne évolution de la fonction visuelle.

Les mesures hygiéniques généraux et les traitements antiviraux visant à limiter la fréquence des récurrences, sont considérés comme la principale arme préventive. Malgré les progrès de la vaccination, celle-ci reste encore moins développée pour la plupart des virus oculaires.

Abstract

Title : ocular viroses : epidemiological and diagnostic aspects

Author : HILALI Zineb

Keywords : eye, viral infection, gene amplification, antivirals.

Eye viral infections, especially those caused by the HSV virus, are a frequent reason for ophthalmic consultation.

These infections, which can affect all the tunics of the eye, are the result of an immunological disorder and viral replication, and can be isolated without further damage or develop in a systemic setting.

Given their high incidence and their severity ranging from banal conjunctivitis to threatening disease, ocular viroses require early diagnosis, mainly clinical, which remains difficult to establish in some cases, due to the very different clinical forms. Virological confirmation, which is useful in atypical cases or when the course does not respond to the treatment administered as first-line, is done by a direct or indirect examination, from an eye or blood sample. Virological diagnosis is mainly based on the detection of the virus by gene amplification or its isolation using cell culture, the principle being to use the most sensitive and fastest diagnostic method.

Therapeutic practices are mainly represented by local and systemic antivirals, which block viral replication, in addition to other associated therapies. The precocity of the treatment leads to a good evolution of the visual function.

General hygienic measures and antiviral treatments aimed at limiting the frequency of recurrence are considered the main preventive weapon. Despite the progress of vaccination, it remains even less developed for most eye viruses.

الملخص

العنوان: الفيروسات العينية: الجوانب الوبائية والتشخيصية

من طرف : الهيلالي زينب

الكلمات الأساسية : عين, عدوى فيروسية, تضخيم الجينات, مضادات الفيروسات

تعد الالتهابات الفيروسية للعين، وخاصة تلك التي يسببها فيروس الهربس، سببًا متكررًا لاستشارات طب العيون.

هذه الالتهابات، التي يمكن أن تؤثر على جميع أجزاء العين، هي نتيجة لاضطراب مناعي وتكاثر فيروسي، ويمكن عزلها دون مزيد من الضرر أو تطور في بيئة جهازية.

نظرًا لارتفاع معدل حدوثها وشدتها التي تتراوح من التهاب الملتحمة العادي إلى مرض خطير، تتطلب الفيروسات العينية تشخيصًا مبكرًا، سريريًا بشكل أساسي، والذي لا يزال من الصعب تحديده في بعض الحالات، بسبب الأشكال السريرية المختلفة جدًا. التأكيد الفيروسي، وهو مفيد في الحالات غير النمطية أو عندما لا يستجيب المريض للعلاج المعطى كخط أول، يتم عن طريق فحص مباشر أو غير مباشر، عن طريق تحليل العين أو عينة دم. يعتمد التشخيص الفيروسي بشكل أساسي على اكتشاف الفيروس عن طريق تضخيم الجينات أو عزله باستخدام زراعة الخلايا، والمبدأ هو استخدام طريقة التشخيص الأكثر حساسية والأسرع.

تمثل الممارسات العلاجية بشكل أساسي في الأدوية المضادة للفيروسات الموضعية والجهازية، والتي تمنع تكاثر الفيروس، بالإضافة إلى العلاجات الأخرى المرتبطة بها. تؤدي سرعة العلاج إلى تطور جيد في الوظيفة البصرية.

تعتبر التدابير الصحية العامة والعلاجات المضادة للفيروسات، التي تهدف إلى الحد من تكرار العدوى، السلاح الوقائي الرئيسي. على الرغم من تقدم التطعيم، إلا أنه لا يزال أقل تطورًا بالنسبة لمعظم فيروسات العين.



Bibliographie



- [1] M. Santallier, J. Péchereau, et A. Péchereau, *Anatomie de l'Œil*. Alain Péchereau, 2008.
- [2] M. Batterbury et B. Browling, *Ophthalmologie*. Paris: Elsevier, 2005.
- [3] L. Mella, « Herpès ophtalmique: manifestations cliniques et traitements », p. 147.
- [4] *Polycopié National du Collège des Ophthalmologistes Universitaires de France*. 2003.
- [5] E. BEAUBERT, F. PARIGUET, et S. TABOULOT, *Manuel de l'opticien.*, 2ème édition. Paris: Maloine, 2005.
- [6] G. LANG, *LANG G.K. atlas de poche en couleurs Ophthalmologie*. Paris : Maloine ; 2002, XVIII586p. Paris: Maloine, 2002.
- [7] Amélie, Elodie, et Salomé, « Les Larmes.: Une larme dans le système lacrymal. »
- [8] MEDIX, « Anatomie de la sclérotique ». .
- [9] G. Renard, *La cornée*. .
- [10] A. L. Kierszenbaum, *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur, 2006.
- [11] T. Dulaurent, « Physiologie comparée de l'angle iridocornéen du chien et de l'homme », p. 10, 2007.
- [12] D. Gatinel, « Le cristallin ». .
- [13] P. S. Norman, « Clinical aspects of immunology, 5th ed », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 96, n° 1, p. 136, juill. 1995, doi: 10.1016/S0091-6749(95)70047-1.
- [14] P. Brandtzaeg, « Role of secretory antibodies in the defence against infections », *International Journal of Medical Microbiology*, vol. 293, n° 1, p. 3-15, janv. 2003.
- [15] L. Bielory, « Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 106, n° 5, p. 805-816, nov. 2000.
- [16] T. E. F. e Arantes, R. F. Cavalcanti, M. de F. A. Diniz, M. S. Severo, J. Lins Neto, et C. M. M. B. de Castro, « Conjunctival bacterial flora and antibiotic resistance pattern in patients undergoing cataract surgery », *Arq. Bras. Oftalmol.*, vol. 69, n° 1, p. 33-36, févr. 2006.

- [17] C. T. de A. Moeller, B. C. Branco, M. C. Z. Yu, M. E. Farah, M. A. A. Santos, et A. L. Höfling-Lima, « Evaluation of normal ocular bacterial flora with two different culture media », *Can J Ophthalmol*, vol. 40, n° 4, p. 448-453, août 2005, doi: 10.1139/i05-014.
- [18] R. A. Sack, I. Nunes, A. Beaton, et C. Morris, « Host-defense mechanism of the ocular surfaces », *Biosci Rep*, vol. 21, n° 4, p. 463-480, août 2001, doi: 10.1023/a:1017943826684.
- [19] M. Zierhut, M. R. Dana, M. E. Stern, et D. A. Sullivan, « Immunology of the lacrimal gland and ocular tear film », *Trends in Immunology*, vol. 23, n° 7, p. 333-335, juill. 2002, doi: 10.1016/S1471-4906(02)02228-7.
- [20] P. A. Lozato, P. J. Pisella, et C. Baudouin, « [The lipid layer of the lacrimal tear film: physiology and pathology] », *Journal Francais D'ophtalmologie*, vol. 24, n° 6, p. 643-658, juin 2001.
- [21] G. Renier, « Immunologie de l'œil », *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, vol. 48, n° 4, p. 303-313, juin 2008.
- [22] E. Knop et N. Knop, « The role of eye-associated lymphoid tissue in corneal immune protection », *J Anatomy*, vol. 206, n° 3, p. 271-285, mars 2005, doi: 10.1111/j.1469-7580.2005.00394.x.
- [23] P. Brandtzaeg et F.-E. Johansen, « Mucosal B cells: phenotypic characteristics, transcriptional regulation, and homing properties », *Immunol Rev*, vol. 206, n° 1, p. 32-63, août 2005, doi: 10.1111/j.0105-2896.2005.00283.x.
- [24] R. L. Gregory et M. R. Allansmith, « Naturally occurring IgA antibodies to ocular and oral microorganisms in tears saliva and colostrum: evidence for a common mucosal immune system and local immune response », *Exp Eye Res*, vol. 43, n° 5, p. 739-749, nov. 1986, doi: 10.1016/s0014-4835(86)80005-7.
- [25] J. L. Preud'homme, I. Petit, A. Barra, F. Morel, J. C. Lecron, et E. Lelièvre, « Structural and functional properties of membrane and secreted IgD », *Mol Immunol*, vol. 37, n° 15, p. 871-887, oct. 2000, doi: 10.1016/s0161-5890(01)00006-2.
- [26] A. O. Vladutiu, « Immunoglobulin D: Properties, Measurement, and Clinical Relevance », *Clin Diagn Lab Immunol*, vol. 7, n° 2, p. 131-140, mars 2000.
- [27] J. H. Chang, P. J. McCluskey, et D. Wakefield, « Toll-like receptors in ocular immunity and the immunopathogenesis of inflammatory eye disease », *Br J Ophthalmol*, vol. 90, n° 1, p. 103-108, janv. 2006, doi: 10.1136/bjo.2005.072686.
- [28] S. Camelo, J. Kezic, et P. G. McMenamin, « Anterior chamber-associated immune deviation: a review of the anatomical evidence for the afferent arm of this unusual

- experimental model of ocular immune responses », *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 33, n° 4, p. 426-432, août 2005, doi: 10.1111/j.1442-9071.2005.01044.x.
- [29] null Koevary, « Ocular immune privilege: a review », *Clin Eye Vis Care*, vol. 12, n° 3-4, p. 97-106, déc. 2000, doi: 10.1016/s0953-4431(00)00041-2.
- [30] E. Pilly et Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales (France), *Maladies infectieuses et tropicales*. Paris: Alinéa Plus, 2016.
- [31] HURAUX J-M, *Traité de virologie médicale*. Paris: Estem, 2003.
- [32] M. Vincent, S. Michel, et N. Jean-Claude, *Les herpèsvirus humains, clinique, biologie, diagnostic*. Paris: Elsevier, 1999.
- [33] J. Bestman-Smith, « CARACTÉRISATION DES MUTATIONS DU VIRUS HERPÈS SIMPLEX IMPLIQUÉES DANS LA RÉSISTANCE AUX ANTIVIRAUX », p. 303, 2004.
- [34] Mammette A, *Virologie médicale / A. Mammette*. Lyon: Presses Universitaires de Lyon, 2002.
- [35] B. S et B. D, « Virus herpes simplex », *EM-Consulte*. .
- [36] J. Ostrove, « Molecular biology of varicella zoster virus », 1990. .
- [37] A. J. Davison et J. E. Scott, « The complete DNA sequence of varicella-zoster virus », *J Gen Virol*, vol. 67 (Pt 9), p. 1759-1816, sept. 1986, doi: 10.1099/0022-1317-67-9-1759.
- [38] G. Renard, « Kératoconjunctivites à adénovirus », 2010.
- [39] V. Molinier-Frenkel et P. Boulanger, « Les adénovirus : de la structure à la vectorisation de gènes et à la vaccinologie. I. Virologie des adénovirus et des adénovirus recombinants », *Virologie*, vol. 7, n° 4, p. 267-279, juill. 2003.
- [40] A. Bialasiewicz, « Adenoviral keratoconjunctivitis », *Sultan Qaboos Univ Med J*, vol. 7, n° 1, p. 15-23, avr. 2007.
- [41] E. Masson, « Entérovirus », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/267783/enterovirus>. (consulté le févr. 06, 2021).
- [42] A. Schlegel et K. Kirkegaard, « Cell Biology of Enterovirus Infection », in *Human Enterovirus Infections*, John Wiley & Sons, Ltd, 1995, p. 135-154.

- [43] N. Lévêque, J. Jacques, F. Renois, S. Mely, et L. Andréoletti, « Récepteurs et voies d'entrée des entérovirus dans la cellule cible », *Virologie*, vol. 12, n° 3, p. 175-185, mai 2008, doi: 10.1684/vir.2008.0170.
- [44] A. R. Falsey et A. R. Branche, « Rhinoviruses », in *International Encyclopedia of Public Health*, Elsevier, 2017, p. 363-369.
- [45] J. K. Muckelbauer *et al.*, « The structure of coxsackievirus B3 at 3.5 Å resolution », *Structure*, vol. 3, n° 7, p. 653-667, juill. 1995, doi: 10.1016/s0969-2126(01)00201-5.
- [46] B. Winther, « Rhinoviruses », in *International Encyclopedia of Public Health*, Elsevier, 2008, p. 577-581.
- [47] M.-C. Georges-Courbot, S. Baize, et D. Pannetier, « Arenaviridae ». .
- [48] H. PM et Knipe DM, *Fields virology (Livre, 2007) [WorldCat.org]*. .
- [49] N. Bouazzaoui, *Maladies infectieuses du nouveau-né du nourrisson et de l'enfant*. Paris, 1989.
- [50] Claire Deback, Jean-Marie Huraux, Henri Agut, A.-M. F. Calvez, et Vincent Thibault, *Virologie Niveau DCEM12006 – 2007*. .
- [51] sciensano, « Varicelle ». <https://www.wiv-isp.be/matra/fiches/varicelle.pdf>.
- [52] Perelman Roger., *Pédiatrie pratique tome 2 : maladies infectieuses, 2ieme édition*. Paris: Maloine, 1990.
- [53] D. W. Kimberlin et R. J. Whitley, « Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster », *N Engl J Med*, vol. 356, n° 13, p. 1338-1343, mars 2007.
- [54] K. J. Elliott, « Other neurological complications of herpes zoster and their management », *Ann Neurol*, vol. 35 Suppl, p. S57-61, 1994, doi: 10.1002/ana.410350717.
- [55] E. Masson, « Aspects cliniques dermatologiques des infections à VZV chez l'immunodéprimé ». <https://www.em-consulte.com/article/15229/aspects-cliniques-dermatologiques-des-infections-a> (consulté le févr. 06, 2021).
- [56] D. Floret, « Varicelle de l'enfant », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/38689/varicelle-de-l-enfant> (consulté le févr. 06, 2021).
- [57] E. G. Romanowski, K. A. Yates, et Y. J. Gordon, « Antiviral prophylaxis with twice daily topical cidofovir protects against challenge in the adenovirus type 5/New Zealand

- rabbit ocular model », *Antiviral Res*, vol. 52, n° 3, p. 275-280, déc. 2001, doi: 10.1016/s0166-3542(01)00166-8.
- [58] S. Ramia et M. Arif, « Isolation of enterovirus 70 (EV70) from patients with acute haemorrhagic conjunctivitis in two areas of Saudi Arabia », *Trans R Soc Trop Med Hyg*, vol. 84, n° 1, p. 139-140, févr. 1990, doi: 10.1016/0035-9203(90)90409-8.
- [59] C. D. Quentin et H. Reiber, « Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor », *Am J Ophthalmol*, vol. 138, n° 1, p. 46-54, juill. 2004, doi: 10.1016/j.ajo.2004.02.055.
- [60] H. J. Ingraham et D. B. Schoenleber, « Epibulbar molluscum contagiosum », *Am J Ophthalmol*, vol. 125, n° 3, p. 394-396, mars 1998, doi: 10.1016/s0002-9394(99)80155-x.
- [61] J. N. Longfield, R. E. Winn, R. L. Gibson, S. V. Juchau, et P. V. Hoffman, « Varicella outbreaks in Army recruits from Puerto Rico. Varicella susceptibility in a population from the tropics », *Arch Intern Med*, vol. 150, n° 5, p. 970-973, mai 1990.
- [62] C. K. Smith et A. M. Arvin, « Varicella in the fetus and newborn », *Semin Fetal Neonatal Med*, vol. 14, n° 4, p. 209-217, août 2009, doi: 10.1016/j.siny.2008.11.008.
- [63] F. Cowan *et al.*, « Seroepidemiological study of herpes simplex virus types 1 and 2 in Brazil, Estonia, India, Morocco, and Sri Lanka », *Sex Transm Infect*, vol. 79, n° 4, p. 286-290, août 2003, doi: 10.1136/sti.79.4.286.
- [64] « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100018.html (consulté le janv. 11, 2021).
- [65] S. Kaye et A. Choudhary, « Herpes simplex keratitis », *Prog Retin Eye Res*, vol. 25, n° 4, p. 355-380, juill. 2006, doi: 10.1016/j.preteyeres.2006.05.001.
- [66] Hoang-Xuan T., Faure JP, Bloch-Michel E, Lehoang P, et Vadot E, *Immunopathologie de l'infection oculaire. Le virus Herpes Simplex*. In : Faure JP, Bloch-Michel E, Lehoang P, Vadot E. Eds. *Immunopathologie de l'œil*. Paris: Masson, 1988.
- [67] S. Crépin, C. Picard, et M. Labetoulle, « Latence et réactivation de HSV1, LAT et ICP0 : les deux faces d'une seule médaille », 2006, doi: 10.1684/VIR.2006.0032.
- [68] T. J. Liesegang, L. J. Melton, P. J. Daly, et D. M. Ilstrup, « Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982 », *Arch Ophthalmol*, vol. 107, n° 8, p. 1155-1159, août 1989, doi: 10.1001/archophth.1989.01070020221029.
- [69] LABETOULLE Marc, *Herpès et zona oculaire, de la clinique au traitement* LABETOULLE Marc. Paris: Med'Com, 2009.

- [70] Valyi-Nagy T, Deshmane SL, et Dillner A, « Induction of cellular transcription factors in trigeminal ganglia of mice by corneal scarification, herpes simplex virus type 1 infection, and explantation of trigeminal ganglia. » <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC248848/> (consulté le févr. 06, 2021).
- [71] M. A. Nagel *et al.*, « Persistence of varicella zoster virus DNA in saliva after herpes zoster », *J Infect Dis*, vol. 204, n° 6, p. 820-824, sept. 2011, doi: 10.1093/infdis/jir425.
- [72] T. J. Liesegang, « Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 2 Suppl, p. S3-12, févr. 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.009.
- [73] Niessen F, *Embryofoetopathies virales*. Paris: Masson, 2000.
- [74] Negpal A, Vora R, Marglos TP, et Acharya NR, « Interstitial Keratitis Following Varicella Vaccination | Cornea | JAMA Ophthalmology | JAMA Network », 2009, Consulté le: févr. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/421100>.
- [75] K. Wang, T. Y. Lau, M. Morales, E. K. Mont, et S. E. Straus, « 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*, vol. 79, n° 22, p. 14079-14087, nov. 2005, doi: 10.1128/JVI.79.22.14079-14087.2005.
- [76] R. E. Hope-Simpson, « THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS », *Proc R Soc Med*, vol. 58, p. 9-20, janv. 1965.
- [77] Y. A. Bochkov *et al.*, « Cadherin-related family member 3, a childhood asthma susceptibility gene product, mediates rhinovirus C binding and replication », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 112, n° 17, p. 5485-5490, avr. 2015, doi: 10.1073/pnas.1421178112.
- [78] Herpes Zoster and Functional Decline Consortium, « Functional decline and herpes zoster in older people: an interplay of multiple factors », *Aging Clin Exp Res*, vol. 27, n° 6, p. 757-765, déc. 2015, doi: 10.1007/s40520-015-0450-0.
- [79] N. D. Viswalingam, « Adenovirus keratoconjunctivitis: an enigma », *Eye (Lond)*, vol. 7 (Pt 3 Suppl), p. 5-7, 1993.
- [80] F. Denis, *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant / sous la dir. scientifique de François Denis*. J. Libbey Eurotext. Montrouge, 1999.
- [81] « Racaniello VR. Picornaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, editors. Fields Virology. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p. 795-838.

- [82] J. B. Welch, K. McGowan, B. Searle, J. Gillon, L. M. Jarvis, et P. Simmonds, « Detection of enterovirus viraemia in blood donors », *Vox Sang*, vol. 80, n° 4, p. 211-215, mai 2001, doi: 10.1046/j.1423-0410.2001.00035.x.
- [83] A. Henke, N. Jarasch, et P. Wutzler, « Coxsackievirus B3 vaccines: use as an expression vector for prevention of myocarditis », *Expert Rev Vaccines*, vol. 7, n° 10, p. 1557-1567, déc. 2008, doi: 10.1586/14760584.7.10.1557.
- [84] A. C. Nicholls et M. Thomas, « Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction », *Lancet*, vol. 1, n° 8017, p. 883-884, avr. 1977, doi: 10.1016/s0140-6736(77)91203-x.
- [85] L. Andréoletti, N. Lévêque, C. Boulagnon, C. Brasselet, et P. Fornes, « Viral causes of human myocarditis », *Arch Cardiovasc Dis*, vol. 102, n° 6-7, p. 559-568, juill. 2009, doi: 10.1016/j.acvd.2009.04.010.
- [86] L. Royston et C. Tapparel, « Rhinoviruses and Respiratory Enteroviruses: Not as Simple as ABC », *Viruses*, vol. 8, n° 1, janv. 2016, doi: 10.3390/v8010016.
- [87] S. Baize, J. Kaplon, C. Faure, D. Pannetier, M.-C. Georges-Courbot, et V. Deubel, « Lassa virus infection of human dendritic cells and macrophages is productive but fails to activate cells », *J Immunol*, vol. 172, n° 5, p. 2861-2869, mars 2004, doi: 10.4049/jimmunol.172.5.2861.
- [88] S. L. Yoser, D. J. Forster, et N. A. Rao, « Systemic viral infections and their retinal and choroidal manifestations », *Surv Ophthalmol*, vol. 37, n° 5, p. 313-352, avr. 1993, doi: 10.1016/0039-6257(93)90064-e.
- [89] T. H. C. Tran *et al.*, « Clinical characteristics of acute HSV-2 retinal necrosis », *Am J Ophthalmol*, vol. 137, n° 5, p. 872-879, mai 2004, doi: 10.1016/j.ajo.2003.12.036.
- [90] Alvarenga L, Scarpi M, Mannis MJ, Krachmer JH, et Holland EJ, *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. MosbyElsevier, 2011.
- [91] Pierre-Jean Pisella, Christophe Baudouin, et Thanh Hoang-Xuan, *Rapport SFO 2015 - Surface oculaire*. .
- [92] P. V. Bhat, F. A. Jakobiec, K. Kurbanyan, T. Zhao, et C. S. Foster, « Chronic herpes simplex scleritis: characterization of 9 cases of an underrecognized clinical entity », *Am J Ophthalmol*, vol. 148, n° 5, p. 779-789.e2, nov. 2009, doi: 10.1016/j.ajo.2009.06.025.
- [93] L. A. Gonzalez-Gonzalez, N. Molina-Prat, P. Doctor, J. Tauber, M. T. Sainz de la Maza, et C. S. Foster, « Clinical features and presentation of infectious scleritis from herpes viruses: a report of 35 cases », *Ophthalmology*, vol. 119, n° 7, p. 1460-1464, juill. 2012, doi: 10.1016/j.ophtha.2012.01.033.

- [94] Togni B et Dawson CR, « Herpes simplex eye infections: clinical manifestations, pathogenesis and management », 1976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/988644/> (consulté le févr. 07, 2021).
- [95] E. Uchio, S. Takeuchi, N. Itoh, N. Matsuura, S. Ohno, et K. Aoki, « Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1 », *Br J Ophthalmol*, vol. 84, n° 9, p. 968-972, sept. 2000, doi: 10.1136/bjo.84.9.968.
- [96] Labetoulle M, *L'herpès et le zona oculaire en pratique*. Paris: Med'Com, 2009.
- [97] O. Hervé, *Oeil et virus*. Paris: Masson, 2000.
- [98] C. Dawson, B. Togni, et T. E. Moore, « Structural changes in chronic herpetic keratitis. Studied by light and electron microscopy », *Arch Ophthalmol*, vol. 79, n° 6, p. 740-747, juin 1968, doi: 10.1001/archopht.1968.03850040742016.
- [99] T. J. Liesegang, « Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis », *Cornea*, vol. 18, n° 2, p. 127-143, mars 1999, doi: 10.1097/00003226-199903000-00001.
- [100] W. J. O'Brien, J. Guy, et J. L. Taylor, « Pathogenesis of corneal oedema associated with herpetic eye disease », *Br J Ophthalmol*, vol. 74, n° 12, p. 723-730, déc. 1990, doi: 10.1136/bjo.74.12.723.
- [101] E. J. Holland et G. S. Schwartz, « Classification of herpes simplex virus keratitis », *Cornea*, vol. 18, n° 2, p. 144-154, mars 1999, doi: 10.1097/00003226-199903000-00002.
- [102] A. A. Khodadoust et A. Attarzadeh, « Presumed autoimmune corneal endotheliopathy », *Am J Ophthalmol*, vol. 93, n° 6, p. 718-722, juin 1982, doi: 10.1016/0002-9394(82)90466-4.
- [103] E. E. Gabison *et al.*, « Archipelago Keratitis », *Ophthalmology*, vol. 114, n° 11, p. 2000-2005, nov. 2007.
- [104] S. Amano, T. Oshika, Y. Kaji, J. Numaga, M. Matsubara, et M. Araie, « Herpes simplex virus in the trabeculum of an eye with corneal endotheliitis », *American Journal of Ophthalmology*, vol. 127, n° 6, p. 721-722, juin 1999.
- [105] T. J. Liesegang, « Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance », *Cornea*, vol. 20, n° 1, p. 1-13, janv. 2001, doi: 10.1097/00003226-200101000-00001.
- [106] ZEGUIDI H et BODAGHI B, « Les uvéites antérieures herpétiques et cytomégaliqes. Réalités ophtalmologiques. »
- [107] Weber M et Turpin C, « Nécroses rétinienne d'origine virale », 2008. .

- [108] ERRERA M H et PAQUES M, « Les nécroses rétiniennes virales - Réalités ophtalmologiques », *Réalités Ophtalmologiques*.
- [109] BIELEFELD P., *La revue de médecine interne - Vol 39 - n° 9 - .*
- [110] « Hyalite », *Mediris* .
- [111] LABETOULLE Marc et BOURCIER T, « Zona ophtalmique et atteintes du segment antérieur de l'œil » .
- [112] M. W. Ragozzino, L. J. Melton, L. T. Kurland, C. P. Chu, et H. O. Perry, « Population-based study of herpes zoster and its sequelae », *Medicine (Baltimore)*, vol. 61, n° 5, p. 310-316, sept. 1982, doi: 10.1097/00005792-198209000-00003.
- [113] S. C. Kaufman, « Anterior Segment Complications of Herpes Zoster Ophthalmicus », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 2, p. S24-S32, févr. 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.010.
- [114] G. Sungur, D. Hazirolan, S. Duran, B. Satana, I. Arikan, et S. Duman, « The effect of clinical severity and eyelid rash on ocular involvement in primary varicella infection », *Eur J Ophthalmol*, vol. 19, n° 6, p. 905-908, déc. 2009.
- [115] D. R. Jordan, L. P. Noel, et W. N. Clarke, « Ocular involvement in varicella », *Clin Pediatr (Phila)*, vol. 23, n° 8, p. 434-436, août 1984, doi: 10.1177/000992288402300803.
- [116] D. Pavan-Langston, « Herpes zoster antivirals and pain management », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 2 Suppl, p. S13-20, févr. 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.10.012.
- [117] H. B. Ostler et P. Thygeson, « The ocular manifestations of herpes zoster, varicella, infectious mononucleosis, and cytomegalovirus disease », *Surv Ophthalmol*, vol. 21, n° 2, p. 148-159, oct. 1976, doi: 10.1016/0039-6257(76)90092-8.
- [118] T. J. Liesegang, « Corneal complications from herpes zoster ophthalmicus », *Ophthalmology*, vol. 92, n° 3, p. 316-324, mars 1985, doi: 10.1016/s0161-6420(85)34034-4.
- [119] N. Ghaznawi *et al.*, « Herpes zoster ophthalmicus: comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years », *Ophthalmology*, vol. 118, n° 11, p. 2242-2250, nov. 2011, doi: 10.1016/j.ophtha.2011.04.002.
- [120] Harding SP, Lipton JR, et Wells JC, « Natural history of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. », 1987. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1041165/>.

- [121] Volker-Dieben HJ, Zaal MJ, et D'Amaro J, « Prognostic value of Hutchinson's sign in acute herpes zoster ophthalmicus », 2003. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12644941/>.
- [122] C. Starr et D. Pavanlangston, « Varicella-zoster virus: mechanisms of pathogenicity and corneal disease », *Ophthalmology Clinics of North America*, vol. 15, n° 1, p. 7-15, mars 2002, doi: 10.1016/S0896-1549(01)00006-2.
- [123] K. R. Wilhelmus, « Ocular involvement in infectious mononucleosis », *Am J Ophthalmol*, vol. 91, n° 1, p. 117-118, janv. 1981, doi: 10.1016/0002-9394(81)90358-5.
- [124] A. Y. Matoba et D. B. Jones, « Corneal subepithelial infiltrates associated with systemic Epstein-Barr viral infection », *Ophthalmology*, vol. 94, n° 12, p. 1669-1671, déc. 1987, doi: 10.1016/s0161-6420(87)33260-9.
- [125] A. Y. Matoba, « Ocular disease associated with Epstein-Barr virus infection », *Surv Ophthalmol*, vol. 35, n° 2, p. 145-150, oct. 1990, doi: 10.1016/0039-6257(90)90069-8.
- [126] J. Garau, S. Kabins, S. DeNosquo, G. Lee, et R. Keller, « Spontaneous cytomegalovirus mononucleosis with conjunctivitis », *Arch Intern Med*, vol. 137, n° 11, p. 1631-1632, nov. 1977.
- [127] F. Pour-Reza-Gholi, A. Labibi, F. Farrokhi, M. Nafar, A. Firouzan, et B. Einollahi, « Signs and symptoms of cytomegalovirus disease in kidney transplant recipients », *Transplant Proc*, vol. 37, n° 7, p. 3056-3058, sept. 2005, doi: 10.1016/j.transproceed.2005.07.051.
- [128] K. R. Wilhelmus, R. L. Font, R. P. Lehmann, et P. L. Cernoch, « Cytomegalovirus keratitis in acquired immunodeficiency syndrome », *Arch Ophthalmol*, vol. 114, n° 7, p. 869-872, juill. 1996, doi: 10.1001/archoph.1996.01100140083016.
- [129] J. H. Kempen, D. A. Jabs, J. P. Dunn, S. K. West, et J. Tonascia, « Retinal detachment risk in cytomegalovirus retinitis related to the acquired immunodeficiency syndrome », *Arch Ophthalmol*, vol. 119, n° 1, p. 33-40, janv. 2001.
- [130] J. H. Kempen, D. A. Jabs, L. A. Wilson, J. P. Dunn, S. K. West, et J. Tonascia, « Mortality Risk for Patients with Cytomegalovirus Retinitis and Acquired Immune Deficiency Syndrome », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 37, n° 10, p. 1365-1373, 2003.
- [131] H. E. Kaufman, « Treatment of viral diseases of the cornea and external eye », *Prog Retin Eye Res*, vol. 19, n° 1, p. 69-85, janv. 2000, doi: 10.1016/s1350-9462(99)00004-x.
- [132] Y. J. Gordon, R. Y. Gordon, E. Romanowski, et T. P. Araullo-Cruz, « Prolonged Recovery of Desiccated Adenoviral Serotypes 5, 8, and 19 from Plastic and Metal

- Surfaces In Vitro », *Ophthalmology*, vol. 100, n° 12, p. 1835-1840, déc. 1993, doi: 10.1016/S0161-6420(93)31389-8.
- [133] J. Dart *et al.*, « Identification and control of nosocomial adenovirus keratoconjunctivitis in an ophthalmic department », *The British journal of ophthalmology*, vol. 93, p. 18-20, sept. 2008, doi: 10.1136/bjo.2007.130112.
- [134] J. J. González-López, R. Morcillo-Laiz, et F. J. Muñoz-Negrete, « Adenoviral keratoconjunctivitis: an update », *Arch Soc Esp Oftalmol*, vol. 88, n° 3, p. 108-115, mars 2013, doi: 10.1016/j.oftal.2012.07.007.
- [135] S. Okumus *et al.*, « Cyclosporine a 0.05% eye drops for the treatment of subepithelial infiltrates after epidemic keratoconjunctivitis », *BMC Ophthalmol*, vol. 12, p. 42, août 2012, doi: 10.1186/1471-2415-12-42.
- [136] M. Tsagkatakaki, E. Trainor, L. C. Kaye, M. J. Hopkins, et S. B. Kaye, « Adenoviral keratoconjunctivitis associated with stromal oedema and keratic precipitates », *Clin Exp Ophthalmol*, vol. 41, n° 7, p. 715-716, oct. 2013, doi: 10.1111/ceo.12076.
- [137] L. H. Hammer, H. D. Perry, E. D. Donnenfeld, et E. K. Rahn, « Symblepharon formation in epidemic keratoconjunctivitis », *Cornea*, vol. 9, n° 4, p. 338-340, oct. 1990.
- [138] Hayek S, M'Garrech, et Troumiani Y, « Carcinome conjonctival épidermoïde invasif révélé après exérèse d'une lésion simulant un ptérygion ».
- [139] M. Piecyk-Sidor, M. Polz-Dacewicz, Z. Zagorski, et T. Zarnowski, « Occurrence of human papillomavirus in pterygia », *Acta ophthalmologica*, vol. 87, p. 890-5, avr. 2009, doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01372.x.
- [140] M. M'garrech *et al.*, « [Corneal manifestations of measles in the unvaccinated adult: two typical cases during an epidemic] », *J Fr Ophtalmol*, vol. 36, n° 3, p. 197-201, mars 2013, doi: 10.1016/j.jfo.2012.02.016.
- [141] Givens KT, *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2006.
- [142] R. J. C. Bowman, H. Faal, P. Dolin, et G. J. Johnson, « Non-trachomatous corneal opacities in the Gambia--aetiology and visual burden », *Eye (Lond)*, vol. 16, n° 1, p. 27-32, janv. 2002, doi: 10.1038/sj.eye.6700027.
- [143] M.-J. Devilliers *et al.*, « Atteintes ophtalmologiques des infections virales », *Rev Med Interne*, nov. 2020, doi: 10.1016/j.revmed.2020.08.022.
- [144] R. F. Meyer, J. H. Sullivan, et J. O. Oh, « Mumps conjunctivitis », *Am J Ophthalmol*, vol. 78, n° 6, p. 1022-1024, déc. 1974, doi: 10.1016/0002-9394(74)90819-8.

- [145] A. Mustaffa-Babjee, A. L. Ibrahim, et T. S. Khim, « A case of human infection with Newcastle disease virus », *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, vol. 7, n° 4, p. 622-624, déc. 1976.
- [146] J. Hara, F. Fujimoto, T. Ishibashi, T. Seguchi, et K. Nishimura, « Ocular manifestations of the 1976 rubella epidemic in Japan », *Am J Ophthalmol*, vol. 87, n° 5, p. 642-645, mai 1979, doi: 10.1016/0002-9394(79)90297-6.
- [147] K. T. Givens, D. A. Lee, T. Jones, et D. M. Ilstrup, « Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders », *Br J Ophthalmol*, vol. 77, n° 6, p. 358-363, juin 1993, doi: 10.1136/bjo.77.6.358.
- [148] P. Mahendradas *et al.*, « Ocular manifestations associated with chikungunya », *Ophthalmology*, vol. 115, n° 2, p. 287-291, févr. 2008, doi: 10.1016/j.ophtha.2007.03.085.
- [149] H. Merle *et al.*, « Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 41, n° 6, p. e235-e243, juin 2018.
- [150] T. Couderc *et al.*, « Chikungunya virus infection of corneal grafts », *J Infect Dis*, vol. 206, n° 6, p. 851-859, sept. 2012, doi: 10.1093/infdis/jis296.
- [151] R. Benzekri *et al.*, « Manifestations oculaires du virus Zika : où en sommes-nous ? », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 40, n° 2, p. 138-145, févr. 2017.
- [152] H. Noguchi, « ETIOLOGY OF YELLOW FEVER : II. TRANSMISSION EXPERIMENTS ON YELLOW FEVER », *J Exp Med*, vol. 29, n° 6, p. 565-584, juin 1919, doi: 10.1084/jem.29.6.565.
- [153] M. Khairallah et R. Kahloun, « Ocular manifestations of emerging infectious diseases »:, *Current Opinion in Ophthalmology*, vol. 24, n° 6, p. 574-580, nov. 2013.
- [154] A. Rousseau et M. Labetoulle, « Manifestations oculaires de la maladie à virus Ebola : les leçons de la dernière épidémie », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 38, n° 8, p. 758-763, oct. 2015.
- [155] A. Daruich, D. Martin, et D. Bremond-Gignac, « Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interest of telemedicine during the pandemic context », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 43, n° 5, p. 389-391, mai 2020, doi: 10.1016/j.jfo.2020.04.002.
- [156] M. Cheema *et al.*, « Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) », *Canadian Journal of Ophthalmology*, vol. 55, n° 4, p. e125-e129, août 2020.

- [157] F. Colavita *et al.*, « SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection », *Annals of Internal Medicine*, vol. 173, n° 3, p. 242-243, août 2020.
- [158] M. Fukuda, T. Deai, T. Hibino, S. Higaki, K. Hayashi, et Y. Shimomura, « Quantitative Analysis of Herpes Simplex Virus Genome in Tears from Patients with Herpetic Keratitis »:, *Cornea*, vol. 22, p. S55-S60, oct. 2003.
- [159] J. D. F. De Groot-Mijnes *et al.*, « Polymerase Chain Reaction and Goldmann-Witmer Coefficient Analysis Are Complimentary for the Diagnosis of Infectious Uveitis », *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141, n° 2, p. 313-318, févr. 2006, doi: 10.1016/j.ajo.2005.09.017.
- [160] C.Drobacheff-Thiébaud, D.Bettinger, et A.Coaquette, « Examens virologiques utiles en dermatologie », 2011, Consulté le: févr. 07, 2021. [En ligne].
- [161] A.Goffard, « Culture cellulaire et virologie. Intérêts et applications de la culture cellulaire en virologie », 2010.
- [162] E. DUMETZ, « COMPARAISON DE LA PCR EN TEMPS REEL ET DE LA TECHNOLOGIE LAMP POUR LA DETECTION DU GENOME DU VARICELLA ZOSTER VIRUS », Université de Lille 2, Lille, 2014.
- [163] V.Mathys *et al.*, « La PCR en temps réel : principe et application en infectiologie », 2007. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/131004/la-pcr-en-temps-reel-principe-et-application-en-i>.
- [164] S.Cardine, T.Bourcier, C.Chaumeil, O.Zamfir, V.Borderie, et L.Laroche, « Prise en charge clinique et pronostic des kératites amibiennes », 2002. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/111712>.
- [165] F. Al-Mubarak, J. Daly, D. Christie, D. Fountain, et S. P. Dunham, « Identification of morphological differences between avian influenza A viruses grown in chicken and duck cells », *Virus Research*, vol. 199, p. 9-19, mars 2015.
- [166] « Overview of ELISA - Types of ELISAs », *Cell Signaling Technology*. <https://www.cellsignal.de/applications/elisa/types-of-elisa-tests>.
- [167] A. R. Talley, F. Garcia-Ferrer, K. A. Laycock, M. Loeffelholz, et J. S. Pepose, « The use of polymerase chain reaction for the detection of chlamydial keratoconjunctivitis », *Am J Ophthalmol*, vol. 114, n° 6, p. 685-692, déc. 1992, doi: 10.1016/s0002-9394(14)74045-0.
- [168] « Rapport SFO 2015 - Surface oculaire ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100030.html .

- [169] D. J. Coster, B. R. Jones, et J. I. McGill, « Treatment of amoeboid herpetic ulcers with adenine arabinoside or trifluorothymidine. », *British Journal of Ophthalmology*, vol. 63, n° 6, p. 418-421, juin 1979.
- [170] G. Smolin, C. S. Foster, D. T. Azar, et C. H. Dohlman, *Smolin and Thoft's The Cornea: Scientific Foundations and Clinical Practice*. 2005.
- [171] A. Mammette, *Virologie médicale*. Presses Universitaires Lyon, 2002.
- [172] K. Wang *et al.*, « Diverse Herpes Simplex Virus Type 1 Thymidine Kinase Mutants in Individual Human Neurons and Ganglia », *Journal of Virology*, vol. 81, n° 13, p. 6817-6826, juill. 2007.
- [173] Y. J. Gordon, « The Evolution of Antiviral Therapy for External Ocular Viral Infections Over Twenty-five Years »:, *Cornea*, vol. 19, n° 5, p. 673-680, sept. 2000.
- [174] C. Danve-Szatanek *et al.*, « Surveillance Network for Herpes Simplex Virus Resistance to Antiviral Drugs: 3-Year Follow-Up », *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 42, n° 1, p. 242-249, janv. 2004.
- [175] M. Labetoulle, « Actualités thérapeutiques de l'herpès cornéen », *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 27, n° 5, p. 547-557, mai 2004.
- [176] A.-S. Gauthier et B. Delbosc, « Kératites interstitielles : mise au point », *Journal Français d'Ophthalmologie*, vol. 35, n° 9, p. 726-734, nov. 2012.
- [177] K. R. Beutner, « Valacyclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and clinical efficacy », *Antiviral Research*, vol. 28, n° 4, p. 281-290, déc. 1995.
- [178] L. M. Collum, P. McGettrick, J. Akhtar, J. Lavin, et P. J. Rees, « Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. », *British Journal of Ophthalmology*, vol. 70, n° 6, p. 435-438, juin 1986.
- [179] Netgen, « Infections à virus de l'herpès simplex : mise à jour pour le praticien », *Revue Médicale Suisse*. .
- [180] M. Schaechter, *Desk Encyclopedia of Microbiology*. Elsevier, 2003.
- [181] A.K. Gupta, « Clinical Ophthalmology: Contemporary Perspectives - Google Livres ».
- [182] M. Reyes, « Acyclovir-Resistant Genital Herpes Among Persons Attending Sexually Transmitted Disease and Human Immunodeficiency Virus Clinics », *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, n° 1, p. 76, janv. 2003.

- [183] K. R. Wilhelmus, « Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, janv. 2015.
- [184] A. Rousseau M. Labetoulle et T. Bourcier, « Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques ».
- [185] Bahram Bodaghi, Phuc LeHoang, « Uvéite ».
- [186] P.-Y. Robert, « Prescrire les antibiotiques par voie locale en ophtalmologie », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 30, n° 4, p. 417-422, avr. 2007.
- [187] E. G. Romanowski, K. A. Yates, et Y. J. Gordon, « Topical Corticosteroids of Limited Potency Promote Adenovirus Replication in the Ad5/NZW Rabbit Ocular Model »:, *Cornea*, vol. 21, n° 3, p. 289-291, avr. 2002.
- [188] E. G. Romanowski, « The Effects of Corticosteroids on Adenoviral Replication », *Arch Ophthalmol*, vol. 114, n° 5, p. 581, mai 1996.
- [189] G. Renard, « Kératoconjonctivites à adénovirus », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 33, n° 8, p. 586-592, oct. 2010.
- [190] R. B. Vajpayee *et al.*, « Evaluation of topical 0.03% flurbiprofen drops in the treatment of herpetic stromal keratitis », *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*, vol. 24, n° 2, p. 131-135, mai 1996.
- [191] S. N. Rao, « Treatment of Herpes Simplex Virus Stromal Keratitis Unresponsive to Topical Prednisolone 1% With Topical Cyclosporine 0.05% », *American Journal of Ophthalmology*, vol. 141, n° 4, p. 771-772, avr. 2006.
- [192] J. D. Sheppard, « Modalities to Decrease Stromal Herpes Simplex Keratitis Reactivation Rates », *Arch Ophthalmol*, vol. 127, n° 7, p. 852, juill. 2009.
- [193] P. S. Biswas, K. Banerjee, P. R. Kinchington, et B. T. Rouse, « Involvement of IL-6 in the paracrine production of VEGF in ocular HSV-1 infection », *Experimental Eye Research*, vol. 82, n° 1, p. 46-54, janv. 2006, doi: 10.1016/j.exer.2005.05.001.
- [194] L. Lenaerts et L. Naesens, « Antiviral therapy for adenovirus infections », *Antiviral Research*, vol. 71, n° 2-3, p. 172-180, sept. 2006.
- [195] M. D. Trousdale, P. L. Goldschmidt, et R. N?brega, « Activity of Ganciclovir Against Human Adenovirus Type-5 Infection in Cell Culture and Cotton Rat Eyes »:, *Cornea*, vol. 13, n° 5, p. 435-439, sept. 1994.

- [196] R. H. Dworkin *et al.*, « Recommendations for the Management of Herpes Zoster », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 44, n° Supplement_1, p. S1-S26, janv. 2007.
- [197] S. Vadoothker et B. H. Jeng, « Management of chronic complications associated with herpes zoster ophthalmicus », vol. 29, n° 4, p. 334-339, juill. 2018.
- [198] S. Tyring, « Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised aciclovir controlled study », *British Journal of Ophthalmology*, vol. 85, n° 5, p. 576-581, mai 2001.
- [199] S. D. Schoenberger *et al.*, « Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis », *Ophthalmology*, vol. 124, n° 3, p. 382-392, mars 2017.
- [200] Y. Shapira, M. Mimouni, et V. Vishnevskia-Dai, « Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients - associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy », *Acta Ophthalmologica*, vol. 96, n° 7, p. e761-e767, nov. 2018.
- [201] J. J. Ing, H. H. Ing, L. R. Nelson, D. O. Hodge, et W. M. Bourne, « Ten-year postoperative results of penetrating keratoplasty », *Ophthalmology*, vol. 105, n° 10, p. 1855-1865, oct. 1998.
- [202] P. Fournié, F. Malecaze, J. Couillet, et J.-L. Arné, « Variant of the big bubble technique in deep anterior lamellar keratoplasty »:, *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, vol. 33, n° 3, p. 371-375, mars 2007.
- [203] E. Masson, « Herpès cornéen : quoi de neuf ? », 2008. .
- [204] « Greffes de cornée | Clinique de la Vision ». <https://www.cliniquedelavision.com/greffes-de-corn%c3%a9e>.
- [205] M. Muraine, J. Gueudry, « Greffes de membranes amniotiques : indications et techniques ». https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100031.html.
- [206] Société Française d'Ophtalmologie., « Greffe de membrane amniotique. Fiche d'information n° 7 C », p. 3.
- [207] G. Renard, « Kératoconjunctivites à adénovirus », 2010.
- [208] M. Labetoulle et J. Colin, « Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques », *Journal Français d'Ophtalmologie*, vol. 35, n° 4, p. 292-307, avr. 2012, doi: 10.1016/j.jfo.2011.10.002.
- [209] M. van Velzen, D. A. M. C. van de Vijver, F. B. van Loenen, A. D. M. E. Osterhaus, L. Remeijer, et G. M. G. M. Verjans, « Acyclovir Prophylaxis Predisposes to Antiviral-Resistant Recurrent Herpetic Keratitis », *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 208, n° 9, p. 1359-1365, nov. 2013, doi: 10.1093/infdis/jit350.

- [210] A. Peyman, M. Nayebzadeh, M. Peyman, N. A. Afshari, et M. Pourazizi, « Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial », *Acta Ophthalmol*, vol. 97, n° 2, mars 2019, doi: 10.1111/aos.13913.
- [211] O. Hervé, *Oeil et virus*. Paris: Masson, 2000.
- [212] M.-C. Mazon, S. Alain, M. Leruez-Ville, et N. Schnepf, « Infections à cytomégalovirus », vol. 6, n° 2, p. 1-19, janv. 2009.

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 dès 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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

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 مريضى 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 بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



سنة : 2021
أطروحة رقم: 117

الفيروسات العينية: الجوانب الوبائية والتشخيصية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرفه

السيدة زينب الهيلالي

المزداة في 14 يونيو 1995 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : عين؛ عدوى فيروسية؛ تضخيم الجينات؛ مضادات الفيروسات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ميمون زوهدي
مشرف	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد توفيق دوبلالي
عضو	أستاذ في علم الأحياء الدقيقة السيد ياسر بوسليمان
عضو	أستاذ في علم السموم السيد مراد بوشريق أستاذ في علم الطفيليات والفطريات