Revues générales
Infectiologie

Mycoses oculaires : quand faut-il y penser ?

RÉSUMÉ : Les infections oculaires fongiques sont en constante augmentation en France. Si les facteurs de risques sont identifiés, le diagnostic est souvent retardé, notamment du fait de l'hétérogénéité des manifestations cliniques et des diagnostics différentiels possibles et/ou associés. La précocité de la mise en route du traitement est un élément déterminant pour le pronostic de ces atteintes graves.

→ G. KASWIN, M. LABETOULLE
Service d'Ophtalmologie,
CHU Bicêtre, Université Paris-Sud,
LE KREMLIN-BICETRE.

Les infections oculaires d'origine fongique sont relativement rares sous nos climats, mais beaucoup plus fréquentes dans les régions tropicales. Cependant, leur nombre a significativement augmenté lors des dernières décennies, possiblement en rapport avec l'augmentation des facteurs de risque (immunodépression, port de lentilles de contact, corticothérapie locale…).

Trois groupes de champignons peuvent être à l'origine des infections oculaires mycotiques [1] : les champignons filamenteux (*Fusarium, Aspergillus*), les levures (*Candida, Cryptococcus*) et, plus rarement, les champignons dimorphiques. Les champignons filamenteux sont ubiquitaires et présents sur les plantes et dans la terre. Les levures, également très répandues dans l'environnement, sont saprophytes de la peau et des muqueuses.

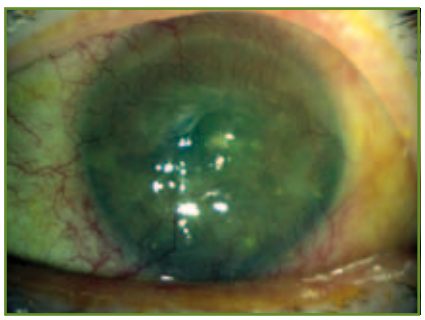

Fig. 1 : Kératite fongique (*Aspergillus*) initialement non diagnostiquée.

L'évolution des infections oculaires mycotiques est généralement lente et insidieuse, occasionnant des retards diagnostiques et thérapeutiques (***fig. 1***), mais elle peut aussi être explosive et très rapidement défavorable. Malgré l'avènement de nouveaux traitements, le pronostic de ces infections reste globalement réservé.

Kératites fongiques

Si leur incidence est faible en Europe (< 1% des infections cornéennes), les kératites fongiques pourraient constituer de 6 à 53 % des kératites dans certaines zones géographique [2]. En Asie, il s'agit de l'une des principales causes de cécité.

La survenue d'une infection mycotique intervient le plus souvent sur des cornées pathologiques dont les systèmes de défense sont préalablement altérés : pathologie palpébrale, atteinte de la surface oculaire et infections cornéennes. Un terrain d'immunodépression, général ou local, notamment induit par l'utilisation de plus en plus importante, et parfois inadaptée, des corticoïdes locaux, favorise le développement des champi-

Revues générales
Infectiologie

gnons (*Candida* notamment). Les kératomycoses sur cornée saine surviennent principalement dans les suites d'un traumatisme cornéen végétal ou tellurique (champignons filamenteux). Une infection fongique peut également se déclarer chez les porteurs de lentilles de contact. Il s'agit alors le plus souvent d'une infection associée à un autre germe (kératites bactériennes préalables). Enfin, une kératomycose peut survenir après tout geste chirurgical (cataracte, greffe de cornée, chirurgie réfractive…) et est notamment favorisée par l'utilisation de corticoïdes quasiment systématique en postopératoire.

La cinétique de l'infection dépend de la virulence du champignon, de la taille de l'inoculum et des défenses immunitaires de l'hôte [3]. Les premiers signes cliniques apparaissent généralement 24 à 36 heures après un traumatisme, mais du fait du développement relativement lent de certains champignons, notamment filamenteux, la maladie peut se déclarer insidieusement sur plusieurs jours, voire semaines, occasionnant un retard diagnostique sur les cornées pathologiques [4]. Cliniquement, les signes fonctionnels sont ceux d'une kératite (douleur, rougeur, baisse d'acuité visuelle). La surface épithéliale est "grise" et ulcérée. On retrouve la présence d'un infiltrat stromal à bords irréguliers d'aspect parfois duveteux et accompagné de lésions satellites disséminées dans toute la cornée (micro-abcès). L'évolution sans traitement peut aboutir à une fonte stromale, une perforation cornéenne ou une endophtalmie.

Le diagnostic microbiologique repose sur le grattage cornéen, avant tout traitement, pour examen direct après coloration de May-Grünwald-Giemsa et culture fongique sur milieu de Sabouraud, positive après 72 heures mais parfois plus. La PCR est encore en cours d'évaluation.

Les antifongigrammes sont d'interprétation parfois difficile car il existe des différences entres les tests in vitro et l'efficacité in vivo des molécules antifongiques [5].

La microscopie confocale est un examen très utile pour déterminer la présence de filaments mycéliens dans la cornée de patients atteints de kératites fongiques [6]. Elle permet également le suivi des kératites fongiques et aide à la décision de pratiquer une greffe de cornée [7].

Le traitement est généralement débuté en milieu hospitalier. Plusieurs agents antifongiques sont disponibles dans l'arsenal thérapeutique. Il est à noter que les différents traitements proposés sont hors AMM. En effet, il n'existe que peu d'études scientifiques contrôlées évaluant ces pratiques qui font seulement l'objet d'un consensus professionnel. Devant une kératomycose dont l'origine mycotique est suspectée, on peut débuter un traitement en collyre par amphotéricine B (2,5 mg/mL) et natamycine 5 % (ATU) en attendant l'identification des germes. Le traitement est débuté à raison d'une goutte toutes les heures, y compris la nuit, pendant 48 heures, avec une dose de charge d'une goutte toutes les 5 minutes la première heure. Ensuite, le traitement et la fréquence d'instillation sont adaptés en fonction du germe et de l'évolution clinique. Ainsi, si une levure est identifiée, l'amphotéricine B 2,5 mg/mL est le traitement de choix. Si c'est un champignon filamenteux, alors l'amphotéricine B (2,5 mg/mL) ou la natamycine 5 % peuvent être utilisées.

Lorsque la situation est grave, et bien que l'on connaisse assez mal la pénétration cornéenne des antifongiques systémiques, l'utilisation d'un traitement antifongique par voie générale peut être justifiée. En cas de mycose non identifiée ou de champignon filamenteux, un traitement par V-Fend (voriconazole) à la posologie de 400 mg x 2 le premier jour, puis 200 mg/jour, ou par Sporanox (itraconazole) 600 mg/jour peut être instauré. Si une levure est identifiée, on instaurera un traitement par Triflucan (fluconazole) à la posologie de 800 mg le premier jour, puis 400 mg par jour.

En cas d'évolution défavorable, d'autres options thérapeutiques peuvent être envisagées, telles que des injections sous-conjonctivales ou intrastromales d'antifongiques (fluconazole, miconazole). Un traitement par Cancidas IV (caspogungine) peut également être discuté en cas d'échec (actif sur *Aspergillus*, certains *Candida* et *Fusarium*, *Phoma*, *Scedosporium*) [8]. En cas d'endophtalmie, il est possible de réaliser des injections intra-camérulaires ou intravitréennes d'amphotéricine B (5 µg/0,1 mL).

Il faut parfois envisager un traitement chirurgical en urgence : le débridement régulier de l'ulcère permet la diminution de la charge infectieuse et l'élimination du matériel nécrotique ; une greffe de membrane amniotique permet de créer un réservoir d'antifongiques ; l'utilisation de colle cyanoacrylate est utile lors de perforations de petite taille ; la greffe de cornée "à chaud" peut être nécessaire lorsque l'intégrité du globe est menacée.

Dans tous les cas, les corticoïdes sont à proscrire à la phase aiguë de l'infection et ne doivent pas être envisagés avant plusieurs semaines. Le traitement antifongique est en général poursuivi pour une durée d'un à plusieurs mois selon la

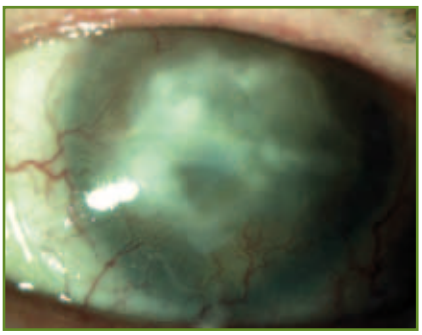

Fig. 2 : Evolution à un an de la kératite fongique présentée sur la ***figure 1***.

Revues générales
Infectiologie

gravité de l'atteinte et l'évolution sous traitement.

L'évolution des kératomycoses s'étale sur plusieurs semaines à plusieurs mois et l'inflammation peut être fluctuante. Le pronostic de ce type d'infection est très mauvais du fait de la virulence des germes concernés et une greffe de cornée est nécessaire dans 30 % des cas [9] (***fig. 2***).

Endophtalmies endogènes

Les endophtalmies endogènes, par embolie septique, représenteraient 2 à 15 % des endophtalmies et la moitié d'entre elles est due à une infection fongique [10]. L'atteinte oculaire résulte d'une dissémination métastatique d'un site infecté à distance, comme par exemple chez un patient atteint d'une endocardite. Le principal agent mycotique responsable d'endopthalmies mycotiques est le *Candida* dans près de 75 % des cas [12].

Les endophtalmies fongiques surviennent principalement sur des terrains à risque (immunodépression, antibiothérapie à large spectre IV, septicémie, alimentation parentérale, transplantation…) et chez les toxicomanes par voie intraveineuse [11].

Les signes fonctionnels sont les myodésopsies, la baisse d'acuité visuelle, la douleur et la photophobie. Ces manifestations peuvent être précédées d'une atteinte générale (fièvre, manifestations cutanées, ostéomyélites ou atteintes pulmonaires). Au fond d'œil, on retrouve un ou plusieurs foyers blancs crémeux, bien circonscrits, cotonneux, atteignant la rétine et la choroïde avec une hyalite en regard. L'extension se fait dans la cavité vitréenne avec l'apparition d'agrégats blancs le long des fibres vitréennes, donnant un abcès vitréen en champignon. L'atteinte bilatérale est fréquente.

Le traitement a longtemps reposé sur l'administration intraveineuse d'amphotéricine B. Sa toxicité systémique, ses effets secondaires et sa mauvaise pénétration oculaire lui font maintenant préférer l'utilisation du fluconazole, utilisable par voie orale [13]. Le traitement par voriconazole s'est révélé également efficace [14]. Il est généralement recommandé d'y associer des injections intravitréennes d'amphotéricine B [15]. En cas d'efficacité insuffisante, lorsque la macula est menacée ou que la hyalite est trop importante, une vitrectomie peut être discutée, apportant une valeur diagnostique grâce à la mise en culture du vitré et thérapeutique en diminuant la charge virale et en permettant l'obtention d'un antifongigramme [16]. De plus, cette intervention permet de réaliser le décollement postérieur du vitré, et ainsi de prévenir la cicatrisation rétractile de la hyaloïde postérieure et de la rétine.

Endophtalmies exogènes

Une endophtalmie fongique peut survenir par inoculation de l'œil après un traumatisme, une chirurgie intraoculaire ou une kératite fongique. Les patients atteints de ce type d'endophtalmie sont rarement parfaitement immunocompétents. Le traitement repose sur l'injection intravitréenne ou intracamérulaire d'amphotéricine B associée à un traitement systémique.

Conclusion

Si les atteintes oculaires d'origine mycotique restent rares, leur gravité impose leur évocation devant une kératite d'aspect ou d'évolution atypiques et devant toute endophtalmie endogène. L'utilisation de la corticothérapie locale doit être très prudente dans les cas de doute diagnostique.

POINTS **FORTS**

- L'évolution des infections oculaires mycotiques est généralement lente et insidieuse, mais elle peut aussi être explosive et très rapidement défavorable. Malgré l'avènement de nouveaux traitements, le pronostic de ces infections reste globalement réservé.
- Les corticoïdes sont à proscrire à la phase aiguë de l'infection et ne doivent pas être envisagés avant plusieurs semaines. Le traitement antifongique est en général poursuivi pour une durée d'un à plusieurs mois selon la gravité de l'atteinte et l'évolution sous traitement.
- Les endophtalmies fongiques surviennent sur des terrains à risque (immunodépression, antiobiothérapie à large spectre IV, septicémie, alimentation parentérale, transplantation…) et chez les toxicomanes par voie intraveineuse.
- L'utilisation de la corticothérapie locale doit être très prudente dans les cas de doute diagnostique.

Bibliographie

1. Bourcier T. Infections cornéenns. Diagnostic et traitement : Elsevier, 2004.
2. Kalkanci A, Ozdek S. Ocular fungal infections. *Curr Eye Res,* 2011 ; 36 : 179-189.
3. Bourcier T, Sauer A, Letscher-Bru V, Candolfi E. Kératites fongiques. *J Fr Ophtalmol,* 2011 ; 34 : 563-567.
4. Gaujoux T, Bourcier T. Kératites fongiques. *In :* Tristan Bourcier, Bahram Bodaghi, Alain Bron, ed. Infections oculaires. Rapport Annuel des Sociétés d'Ophtalmologie de France, Paris, 2010.
5. Rex JH, Pfaller MA. Has antifungal susceptibility testing come of age ? *Clin Infect Dis,* 2002 ; 35 : 982-989.

6. Brasnu E, Bourcier T, Dupas B *et al.* In vivo confocal microscopy in fungal keratitis. *Br J Ophthalmol,* 2007 ; 91 : 588-591.
7. Labbe A, Khammari C, Dupas B *et al.* Contribution of in vivo confocal microscopy to the diagnosis and management of infectious keratitis. *Ocul Surf,* 2009 ; 7 : 41-52.
8. Bourcier T, Chaumeil C. Prescrire les collyres antifongiques et antiamibiens. *J Fr Ophtalmol,* 2007 ; 30 : 431-435.
9. Rondeau N, Bourcier T, Chaumeil C *et al.* Les kératomycoses au Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts : étude rétrospective à propose de 19 cas. *J Fr Ophtalmol,* 2002 ; 25 : 890-896.
10. Kresloff MS, Castellarin AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol,* 1998 ; 43 : 193-224.
11. Miailhes P, Labetoulle M, Naas T *et al.* Unusual etiology of visual loss in an HIV-infected patient due to endogenous endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect,* 2001 ; 7 : 641-645.
12. Brod RD, Flynn HW Jr, Clarkson JG *et al.* Endogenous Candida endophthalmitis. Management without intravenous amphotericin B. *Ophthalmology,* 1990 ; 97 : 666-672.
13. Khan FA, Slain D, Khakoo RA. Candida endophthalmitis : focus on current and future antifungal treatment options. *Pharmacotherapy*, 2007 ; 27 : 1711-1721.
14. Breit SM, Hariprasad SM, Mieler WF *et al.* Management of endogenous fungal endophthalmitis with voriconazole and caspofungin. *Am J Ophthalmol,* 2005 ; 139 : 135-140.
15. Cassoux N. Mycoses intraoculaires. *In :* Bahram Bodaghi, Phuc LeHoang, ed. Uvéite. Paris : Elsevier, 2010.
16. Koch E, Duchateau N, Haddad L. Uvéites secondaires aux endophtalmies endogènes fongiques. *In :* Antoine Brézin, ed. Les Uvéites. Rapport de la SFO, 2010. Paris : Elsevier.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.