

■ Revues générales

Kératites infectieuses

RÉSUMÉ : Les kératites infectieuses bactériennes, mycotiques et amibiennes sont un motif fréquent de consultations aux urgences. Leur nombre est en constante augmentation ces dernières années, avec une croissance préoccupante des abcès d'origine mycotique. Elles représentent une des principales causes de cécité unilatérale dans le monde à cause des cicatrices cornéennes qu'elles induisent.

Le port de lentilles de contact souples est la principale cause d'abcès de cornée, avec une prédominance des abcès bactériens et notamment à *Pseudomonas aeruginosa*. Le diagnostic microbiologique reste difficile, bien que l'amélioration des techniques d'analyse permette une identification du germe en cause dans plus de 60 % des cas.

Un traitement doit être débuté en urgence, initialement orienté par la clinique, et doit être réévalué en cas de mauvaise évolution ou selon les résultats des prélèvements. Une hospitalisation reste nécessaire en cas de signes de gravité.



F. BABEAU, V. DAIEN
Service d'Ophtalmologie,
CHU de MONTPELLIER.

■ Épidémiologie

Les kératites d'origine bactérienne ont augmenté de plus de 400 % en 40 ans. On dénombre 500 000 cas/an dans le monde, dont environ 5 000 en France. Le staphylocoque, le streptocoque, *Pseudomonas* et les entérobactéries représentent 90 % des abcès bactériens [1]. Les abcès à bacille Gram négatif représentent 30 à 60 % des abcès

sous lentilles de contact pris en charge en milieu hospitalier [2]. Les kératites fongiques restent rares et représentent moins de 1 % des infections cornéennes [3]. Leur croissance constatée dans de nombreux pays du monde est préoccupante [4]. L'incidence des kératites amibiennes est de 1/30 000 porteurs de lentilles de contact/an, on ne recense que quelques dizaines de cas par an en France [5] (**tableau I**).

Année	Nombre de patients	Ayant nécessité une kératoplastie transfixiante	Ayant nécessité une kératoplastie lamellaire	Ayant nécessité une éviscération du bulbe oculaire	Total des patients avec complication postérieure
2010	1 922	153	9	47	304
2011	2 040	149	16	55	337
2012	2 237	163	8	55	355
2013	2 416	161	21	43	370
2014	2 631	175	9	58	389
2015	2 902	172	8	64	412
2016	2 844	140	11	47	392
2017	2 863	125	10	44	376
2018	2 943	112	9	53	354
2019	2 941	46	4	30	251

Tableau I : Données issues du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du nombre de patients hospitalisés pour abcès de cornée entre 2010 et 2019.

■ Revues générales

Cette augmentation globale du nombre de kératites infectieuses au plan national mais également international est entre autres liée à l'augmentation du nombre de porteurs de lentilles.

■ Pathogénie

L'altération de l'épithélium sert de point de départ à la surinfection. Celle-ci peut être secondaire à un traumatisme mécanique ou chimique, une exposition anormale de la surface oculaire, une anomalie du film lacrymal... Les lentilles de contact peuvent à la fois entraîner des microtraumatismes mais également servir de réservoir de germes. Les germes adhèrent ensuite à la surface épithéliale lésée et prolifèrent. Cette colonisation cornéenne peut être favorisée par une altération des systèmes de défense de la surface oculaire, suite à une immunodépression locale ou générale [6].

Les bactéries, champignons ou amibes se multiplient alors dans l'épithélium puis pénètrent dans le stroma grâce aux toxines et enzymes protéolytiques [1]. Une réponse inflammatoire de l'hôte, cellulaire et humorale, est concomitante de l'infection [7].

■ Facteurs de risque

Les facteurs de risque de kératites infectieuses sont nombreux [8]. Le port de lentilles de contact souples est le principal facteur de risque d'abcès [9].

Les autres facteurs sont les suivants :

- un traumatisme cornéen ;
- une pathologie de surface oculaire et une anomalie palpébrale ;
- une chirurgie oculaire (greffe, réfractive) ;
- une immunodépression générale (corticothérapie, diabète, VIH, dénutrition) ou locale (collyres corticoïdes, ciclosporine) ;
- une instillation de collyres au long cours.

■ Orientation clinique

L'analyse clinique initiale est essentielle afin de débiter un traitement adapté dans l'attente des résultats des prélèvements. Un début aigu et bruyant avec évolution rapide doit faire évoquer une origine bactérienne. Un début plus progressif ou émaillé de rechutes doit orienter vers une origine mycotique, amibienne ou une mycobactérie atypique. Après un traumatisme végétal, il faut penser au champignon ou à l'amibe. Concernant la douleur, elle est présente et importante d'emblée lors des abcès bactériens, modérée voire absente au début des abcès mycotiques, importante et contrastant avec la discrétion des signes cliniques dans les abcès amibiens.

Concernant l'aspect en lampe à fente, les abcès à staphylocoques sont généralement ronds, uniques, de couleur blanc-jaune avec infiltration du stroma antérieur ou moyen (**fig. 1**). *Propionibacterium acnes* donne des infiltrats uniques, blancs, à bords nets avec peu d'œdème périlésionnel (**fig. 2**). Chez le porteur de lentilles, *Pseudomonas*

aeruginosa (bacille Gram –) est le germe le plus fréquemment en cause. Dans ce cas, on retrouve souvent beaucoup de sécrétions, un infiltrat très blanc avec une nécrose stromale d'évolution rapide, la présence d'un anneau immunitaire et d'un hypopion associé (**fig. 3**). Enfin, les abcès à *Moraxella* présentent souvent un aspect piégeux pouvant faire évoquer un abcès d'origine mycotique, à savoir un infiltrat très blanc à bords flous duvetueux, une atteinte endothéliale, la présence d'un anneau immunitaire et d'un hypopion, et une évolution parfois défavorable sous traitement antibiotique avec des rechutes fréquentes (**fig. 4**) [1].

Les abcès fongiques présentent souvent des bords irisés, duveteux, l'infiltrat est dense panstromal avec une atteinte endothéliale et une effraction en chambre antérieure en cas d'atteinte évoluée (plaque de fibrine endothéliale). On peut observer la présence d'infiltrats satellites, d'un hypopion suspendu dense et d'un anneau immunitaire (**fig. 5 et 6**).



Fig. 1 : Abcès à *Staphylococcus aureus*.



Fig. 2 : Abcès à *Propionibacterium acnes*.



Fig. 3 : Abcès à *Pseudomonas aeruginosa*.



Fig. 4 : Abcès à *Moraxella*.

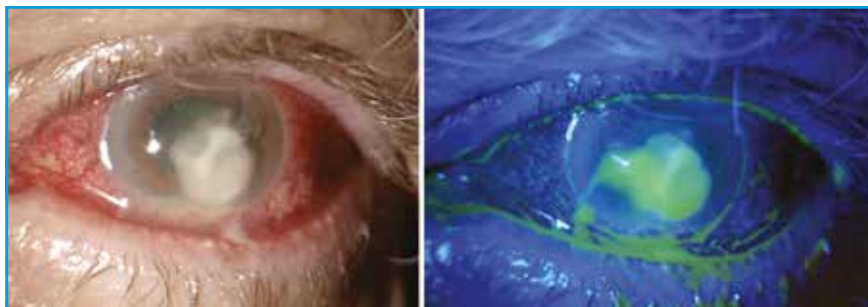


Fig. 5 : Abcès à *Fusarium*.



Fig. 6 : Abcès à *Candida* sur greffe.

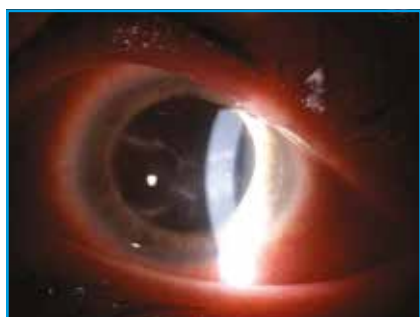


Fig. 7 : Kératonévrite radiaire.

Quant aux abcès amibiens, l'atteinte épithéliale peut se présenter sous forme de lésions pseudo-dendritiques, de défauts épithéliaux ou d'infiltrats épithéliaux en mottes, associés ou non à une kératonévrite radiaire (fig. 7 et 8). En cas d'atteinte stromale, on observe un ulcère persistant avec infiltrat stromal disciforme (anneau immunitaire), œdème cornéen important, infiltrats satellites et inflammation limbique marquée [10]. Toute dendrite sous lentille est une amibe jusqu'à preuve du contraire.



Fig. 8 : Kératite stromale amibienne.

L'évolution sous traitement permet également de s'orienter cliniquement. Au cours d'une infection bactérienne, l'évolution est généralement favorable en quelques jours sous traitement antibiotiques, sauf en présence de bactérie atypique. En cas de cause amibienne ou mycotique, l'évolution initiale sous antibiotiques peut être bonne les premiers jours et être à l'origine d'une errance diagnostique, mais avec rechute et aggravation secondairement. Les abcès mycotiques ou amibiens sont difficiles à traiter et peuvent évoluer défavorablement malgré un traitement adapté.

■ Critères d'hospitalisation

Ils sont répertoriés dans le **tableau II**.

■ Prélèvements

Le prélèvement d'un abcès de cornée représente le premier temps thérapeutique car cela permet de diminuer la charge infectieuse locale. De plus, l'identification du germe est essentielle pour guider la thérapeutique. En cas d'origine bactérienne, un germe est identifié dans 65-70 % des cas. Le port de gants est nécessaire afin de ne pas contaminer le prélèvement. Le grattage doit être profond, sur la base et les berges de l'infiltrat.

L'ordre suivant doit être respecté pour les prélèvements : mycologique en premier, bactériologique ensuite et enfin recherche d'amibe. Il est conseillé de ne pas instiller d'anesthésiant avant la réalisation des prélèvements.

Le prélèvement sera fait sur écouvillon avec, dans l'idéal, mise en culture sur boîtes directement par l'ophtalmologiste ayant réalisé le prélèvement avant envoi au laboratoire. La culture sera faite sur gélose sang et chocolat pour les bactéries, milieu de Sabouraud pour les champignons et milieu enrichi en *E. coli* pour les amibes. Concernant la recherche d'amibes, le grattage cornéen avec réalisation d'une PCR

Critères locaux	Critères généraux
● Règle des "1-2-3" : – Tyndall > 1 + – diamètre > 2 mm – < 3 mm de l'axe optique ● Sclérite, endophtalmie ● Perforation imminente ou avérée ● Suspicion de <i>Pseudomonas</i> ● Aggravation sous traitement > 24 h ● Atteinte bilatérale ● Abcès sur greffe de cornée	● Monophtalme ● Enfant ● Immunodéprimé ● Mauvaise observance thérapeutique

Tableau II : Critères d'hospitalisation.

Revue générale

est beaucoup plus rentable que la mise en culture (sensibilité 91 vs 9 %) [8, 11].

Traitements médicamenteux [12]

Lors d'une kératite infectieuse, le traitement doit être instauré en urgence. En cas de port de lentilles, un arrêt de celles-ci doit être imposé, également sur l'œil non infecté. L'éviction de tous les facteurs favorisants doit être réalisée (arrêt des collyres corticoïdes, traitement d'une blépharite...). En cas de malposition palpébrale avec défaut de fermeture, un geste chirurgical devra être envisagé une fois l'infection contrôlée. Des lavages oculaires pluriquotidiens, un lavage du visage au savon doux et une bonne hygiène des mains sont préconisés.

La première étape du traitement consiste en un débridement épithélial qui sera réalisé quotidiennement avec une ablation soigneuse des sécrétions. Cela permettra la bonne pénétration des collyres dans le stroma cornéen (**tableau III**).

Sans critères de gravité	Critères de gravité
● Ambulatoire ● Grattage cornéen ● Collyre d'officine : – quinolones (ciprofloxacine) ; – et aminoside (tobramycine) ou rifamycine ou macrolides (azithromycine) ; – 1 goutte/h pendant 48 h. ● Réévaluation à 48 h : – si amélioration : décroissance progressive sur 2 à 4 semaines ; – si pas d'amélioration : hospitalisation. ● Antalgiques + cycloplégiques ● Corticoïdes collyres : – à 72 h si Gram + ; – à 5-7 j si Gram – ; – contre-indiqués si kératite fongique ou amibe ; – contre-indiqués si risque perforatif.	● Hospitalisation ● Grattage cornéen ● Collyres renforcés : – vancomycine + ceftazidime ; – ou TGV (ticarcilline/gentamycine/vancomycine) ; – 1 goutte/h pendant 48 h ; – puis diminution progressive des doses sur 4 semaines. ● ATB IV (ciprofloxacine + imipénem anhydre-cilastatine) ou lévofloxacine : – si perforation imminente ou avérée ; – si endophtalmie. Préparation des collyres renforcés en pharmacie hospitalière à partir des AB pour voie IV : – ticarcilline : 7mg/mL ; – gentamycine : 15mg/mL ; – vancomycine : 50 mg/mL ; – ceftazidime : 20 mg/mL.

Tableau III : Traitements médicamenteux.

1. Kératite bactérienne

Il est généralement conseillé d'éviter les pommades à la phase aiguë au risque de diminuer la pénétration des collyres. Un intervalle de 5 min entre chaque collyre doit être respecté.

Les collyres corticoïdes seront débutés à la dose de 3 gouttes par jour ou plus en cas d'inflammation majeure, dès que l'ulcère est refermé ou dès que l'infection semble contrôlée après identification du germe, et prolongés pour une durée d'un mois environ. Il faut bien évidemment s'assurer de l'absence de co-infection mycotique, amibienne ou virale (virus *Herpes simplex*, virus varicelle-zona) avant de débiter ce traitement.

Les injections intrastromales d'antibiotiques sont en cours d'évaluation.

La surveillance au cours du traitement par corticoïdes doit être stricte devant le risque de réactivation infectieuse ou de retard de cicatrisation épithéliale.

2. Kératite mycotique

Toute suspicion d'origine mycotique doit entraîner la mise en place d'un traitement à l'hôpital. Comme pour les abcès bactériens, l'éviction des facteurs favorisants et le débridement de l'abcès forment la première étape du traitement.

En cas d'atteinte épithéliale isolée, un traitement par collyres seuls peut être suffisant. En cas de levure identifiée, un traitement par amphotéricine B ± fluconazole est préconisé. En cas de filament identifié, une bithérapie par amphotéricine B + voriconazole est recommandée.

Lors d'une atteinte stromale, une bithérapie comprenant des collyres associés à un traitement par voie orale est à proposer d'emblée :

- levure : amphotéricine B + fluconazole collyres + fluconazole *per os* ;
- filament : amphotéricine B + voriconazole collyres + itraconazole/voriconazole *per os*.

En cas d'endophtalmie ou d'évolution défavorable, les possibilités thérapeutiques sont les suivantes :

- ajout de natamycine collyre ;
- capsofungine IV ;
- injection intrastromale de voriconazole (50 µg/0,1 mL) ;
- injection intracaméculaire de voriconazole (100 µg/0,1 mL) ;
- injection intravitréenne ou intracaméculaire d'amphotéricine B (5 µg/0,1 mL) ;
- greffe "à chaud".

L'instillation des collyres doit être débutée à une fréquence horaire, avec une décroissance lente sur plusieurs mois. Le traitement *per os* doit également être maintenu minimum 6 mois. Une surveillance du bilan hépatique doit être réalisée et une attention particulière doit être portée sur les différentes interactions médicamenteuses de ces traitements antifongiques par voie générale.

Les collyres corticoïdes sont proscrits avant plusieurs semaines. En cas

d'inflammation majeure, la ciclosporine collyre peut être introduite ainsi qu'un traitement par corticoïdes par voie générale, mais seulement en cas de contrôle de l'infection par les antifongiques.

3. Kératite amibienne

Toute suspicion d'origine amibienne doit entraîner la mise en place d'un traitement à l'hôpital. Comme pour les abcès bactériens, l'éviction des facteurs favorisants et le débridement de l'abcès forment la première étape du traitement.

En cas d'atteinte épithéliale isolée, un traitement par collyres seuls est généralement suffisant :

- hexamidine di-iséthionate 0,1 % + picloxydine ;
- hexamidine di-iséthionate + polyhexaméthylène biguanide (PHMB) 0,02 % ;
- PHMB + propamidine iséthionate.

Les collyres seront instillés toutes les heures avec une décroissance lente, pour une durée de 2 à 4 mois.

En cas d'atteinte stromale, on ajoutera un traitement *per os* par fluconazole à la dose de 400 mg/j pour une durée de 4 à 6 mois, après une dose de charge de 800 mg le premier jour. Le voriconazole est également une option. Un bilan hépatique sera réalisé avant et pendant toute la durée traitement.

Comme pour les abcès mycotiques, les collyres corticoïdes sont proscrits avant plusieurs semaines. En cas d'inflammation majeure, la ciclosporine collyre peut être introduite ainsi qu'un traitement par corticoïdes par voie générale, mais seulement en cas de contrôle de l'infection.

Traitements chirurgicaux

1. Cross-linking [13]

Plusieurs études ont tenté d'évaluer l'intérêt du *cross-linking* dans le traitement des abcès de cornée mais les

résultats sont discordants et restent encore à confirmer. Avec l'augmentation de la résistance du stroma cornéen suite au *cross-linking*, la cornée serait moins sujette à l'effet des enzymes protéolytiques. Certaines études suggèrent également que ce dernier aurait une action anti-inflammatoire et antinociceptive en inhibant la synthèse de cytokines inflammatoires et que la libération massive de radicaux libres oxygénés induite par le traitement endommagerait les membranes cellulaires des pathogènes. À l'inverse, ce traitement pourrait diminuer la pénétration des collyres dans la cornée et induire un retard de cicatrisation.

Selon les études, le *cross-linking* seul pourrait être utilisé en monothérapie dans le traitement des kératites bactériennes sans critère de gravité et en traitement adjuvant pour les abcès plus sévères. Concernant les kératites fongiques, les résultats sont discordants selon les études, avec un risque de per-

POINTS FORTS

- Le port de lentilles de contact est le principal facteur de risque d'abcès avec une prédominance des abcès à *Pseudomonas*. Cependant, le nombre d'abcès d'origine mycotique est en augmentation, notamment chez les porteurs de lentilles.
- Toute dendrite sous lentille est une kératite amibienne jusqu'à preuve du contraire.
- Le débridement lors des prélèvements représente la première étape du traitement.
- Lors d'un abcès d'origine bactérienne, l'introduction des corticoïdes est autorisée seulement en cas de contrôle de l'infection. En cas d'abcès d'origine mycotique ou amibien, il est recommandé d'attendre plusieurs semaines avant de les débiter.
- En cas de mauvaise évolution sous traitement, une fenêtre thérapeutique avec de nouveaux prélèvements peut être réalisée. Il faut également envisager une co-infection avec ajout d'un traitement antifongique ou anti-amibien.
- Une kératoplastie "à chaud" doit être envisagée en cas d'infection non contrôlée malgré un traitement adapté.

foration et de fonte stromale en cas d'infiltrat profond. Quant au traitement des kératites amibiennes, les données sont trop peu nombreuses pour recommander ce traitement.

2. Greffe de cornée "à chaud" [14]

La greffe de cornée "à chaud" est indiquée en cas d'infection non contrôlée ou de perforation imminente ou avérée (**fig. 9**). Celle-ci doit être décidée après avoir tenté un traitement médical maximal. En effet, le pronostic de ces kératoplasties en urgence sur des yeux infectés est souvent mauvais, avec un risque majeur de rejet du greffon. De même, le risque de complications opératoires est plus élevé que lors d'une kératoplastie transfixiante "à froid", avec notamment un risque majoré d'expulsion.

Une greffe bouchon ± associée à de la colle cyanoacrylate peut être réalisée en cas de petite perforation (**fig. 10**).

Revue générale



Fig. 9 : Abscès perforé à *Pseudomonas* ayant nécessité une greffe transfixiante "à chaud".



Fig. 10 : Abscès fongique à *Pseudallescheria boydii* avec perforation secondaire et greffe bouchon.



Fig. 11 : Greffe de membrane amniotique *inlay* sur ulcère persistant post-kératite amibienne.

3. Greffe de membrane amniotique [15]

Grâce à son effet antalgique, anti-inflammatoire et pro-cicatrisant, une greffe de membrane amniotique peut être indiquée à la phase aiguë, en cas de surface très altérée après plusieurs jours de collyres antibiotiques, ou à distance, en cas de retard de cicatrisation ou d'amin-cissement cornéen (fig. 11).

BIBLIOGRAPHIE

1. BOURCIER T, CHAUMEIL C. Kératites bactériennes. In: BOURCIER T, CHAUMEIL C, BORDERIE V *et al.* *Infections cornéennes. Diagnostic et traitement*. Paris : Elsevier, 2004;39-63.
2. GREEN M, APEL A, STAPLETON F. Risk factors and causative organisms in microbial keratitis. *Cornea*, 2008;27:22-27.
3. TENA D, RODRÍGUEZ N, TORIBIO L *et al.* Infectious keratitis: microbiological review of 297 cases. *Jpn J Infect Dis*, 2019;72:121-123.
4. GOWER EW, KEAY LJ, OECHSLER RA *et al.* Trends in fungal keratitis in the United States, 2001 to 2007. *Ophthalmology*, 2010;117:2263-2267.
5. SEAL DV. Acanthamoeba keratitis update-incidence, molecular epidemiology and new drugs for treatment. *Eye*, 2003;17:893-905.
6. MCCLELLAN K, HOWARD K, MAYHEW E *et al.* Adaptive immune responses to Acanthamoeba cysts. *Exp Eye Res*, 2002; 75:285-293.
7. ARRANZ-VALSERO I, SCHULZE U, CONTRERAS-RUIZ L *et al.* Involvement of corneal epithelial cells in the Th17 response in an in vitro bacterial inflammation model. *Mol Vis*, 2013;19:85-99.
8. BOURCIER T, THOMAS F, BORDERIE V *et al.* Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol*, 2003;87:834-838.
9. SAUER A, GRETH M, LETSCH J *et al.* Contact lenses and infectious keratitis: from a case-control study to a computation of the risk for wearers. *Cornea*, 2020;39:769-774.
10. CHEW HF, YILDIZ EH, HAMMERSMITH KM *et al.* Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. *Cornea*, 2011;30:435-441.
11. YERA H, ZAMFIR O, BOURCIER T *et al.* Comparison of PCR, microscopic examination and culture for the early diagnosis and characterization of Acanthamoeba isolates from ocular infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007;26: 221-224.
12. PISELLA PJ, BAUDOUIN C, HOANG-XUAN T. *Surface oculaire*. Rapport SFO, Elsevier Masson, 2015.
13. ATIA R, JOUVE L, KNOERI J *et al.* Corneal collagen cross-linking to treat infectious keratitis. *J Fr Ophtalmol*, 2018;41: 560-568.
14. ANSHU A, PARTHASARATHY A, MEHTA JS. Outcomes of therapeutic deep lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty for advanced infectious keratitis: a comparative study. *Ophthalmology*, 2009;116:615-623.
15. BAREQUET IS, HABOT-WILNER Z, KELLER N *et al.* Effect of amniotic membrane transplantation on the healing of bacterial keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008;49:163-167.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.