



Année 2016

N°

Thèse
pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Etienne Bourdais
Né le 13 mai 1987 à Hennebont (Morbihan)

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2016

TITRE

Kératites infectieuses : étude rétrospective de 2013 à 2015 dans le service d'Ophtalmologie du CHRU de TOURS ; réalité de la situation et pistes pour en améliorer la prise en charge

Jury

Président de Jury :

Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine, Tours

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Patrick FRANCOIS, Neurochirurgie, Faculté de Médecine, Tours

Monsieur le Professeur Louis BERNARD, Maladies Infectieuses et Tropicales, Faculté de Médecine, Tours

Madame le Docteur Naoual TARFAOUI, Ophtalmologie, Faculté de Médecine, Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS

Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES
Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Philippe BOUGNOUX
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – P. RAYNAUD – A. ROBIER – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – J. THOUVENOT – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
MM.	BARON Christophe	Immunologie
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
	BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
	DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	EHRMANN Stephan	Réanimation d'urgence
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ;
médecine d'urgence		
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière

	GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la
reproduction		
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
	HANKARD Régis.....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
	HERBRETEAU Denis.....	Radiologie et imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
MM.	HUTEN Noël.....	Chirurgie générale
	LABARTHE François.....	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine
d'urgence		
	LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine interne, gériatrie
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
Mme	MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MM.	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
Mme	MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MM.	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
	PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique.....	Réanimation médical, médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la
		reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la
reproduction		
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick.....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
	WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M. LEBEAU Jean-Pierre
Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins Palliatifs
POTIER Alain Médecine Générale
ROBERT Jean..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ANGOULVANT Théodora Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
M. BAKHOS David Physiologie
Mme BERNARD-BRUNET Anne Cardiologie
M. BERTRAND Philippe..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
Mme BLANCHARD Emmanuelle Biologie cellulaire
BLASCO Hélène Biochimie et biologie moléculaire
M. BOISSINOT Éric..... Physiologie
Mme CAILLE Agnès..... Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
M. DESOUBEUX Guillaume Parasitologie et mycologie
Mmes DOMELIER Anne-Sophie..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane..... Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie . Anatomie et cytologie pathologiques
M. GATAULT Philippe Néphrologie
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM. HOARAU Cyrille Immunologie
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
LE GUELLEC Chantal..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine Anatomie et cytologie pathologiques
MM. PIVER Eric..... Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent..... Physiologie
Mme SAINT-MARTIN Pauline..... Médecine légale et droit de la santé
MM. SAMIMI Mahtab..... Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique

MAITRES DE CONFERENCES

Mmes AGUILLON-HERNANDEZ Nadia Neurosciences
ESNARD Annick Biologie cellulaire
M. LEMOINE Maël Philosophie
Mme MONJAUZE Cécile..... Sciences du langage - orthophonie
M. PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
Mme RENOUX-JACQUET Cécile Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M. IVANES Fabrice Cardiologie

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M. BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes BRUNEAU Nicole Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM. CHARBONNEAU Michel Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
COURTY Yves Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
GAUDRAY Patrick Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GILOT Philippe Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes GOMOT Marie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GRANDIN Nathalie Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
HEUZE-VOURCH Nathalie Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM. KORKMAZ Brice Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme MARTINEAU Joëlle Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM. MAZURIER Frédéric Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
RAOUL William Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme RIO Pascale Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M. SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme DELORE Claire Orthophoniste
MM. GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier
MONDON Karl Praticien Hospitalier
Mme PERRIER Danièle Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme LALA Emmanuelle Praticien Hospitalier
M. MAJZOUB Samuel Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

RESUME EN FRANÇAIS :

Kératites infectieuses : étude rétrospective de 2013 à 2015 dans le service d'ophtalmologie du CHRU de TOURS ; réalité de la situation et pistes pour en améliorer la prise en charge

Les kératites infectieuses ou abcès de cornée constituent un ensemble de pathologies potentiellement graves et cécitantes de la surface oculaire. Le but de notre étude a été d'analyser les abcès de cornée hospitalisés au CHRU de Tours ces 3 dernières années afin d'étudier les caractéristiques locales de ces abcès dans le but d'en améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

L'étude a consisté à recueillir de manière rétrospective les données démographiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des abcès de cornée hospitalisés ces 3 dernières années dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours. Les patients se présentant au service des urgences, bénéficiaient du diagnostic d'abcès de cornée grave (critères consensuels), de prélèvements microbiologiques. Le traitement probabiliste mis en place consistait en l'instillation de collyres renforcés antibiotiques en poly-thérapie à large spectre. En fonction de l'évolution clinique, certains patients pouvaient bénéficier de traitements complémentaires médicamenteux et ou chirurgicaux.

Entre le 01 janvier 2013 et le 31 décembre 2015, 36 patients (37 abcès) ont été hospitalisés. Sur l'ensemble, 19 abcès étaient d'origine bactérienne prouvée, 4 étaient fortement suspects d'être d'origine parasitaire (*Acanthamoeba* : aucun résultat positif) et 5 étaient suspects d'origine mycotique (1 seule preuve après culture : *Candida albicans*). Les 9 abcès restants ont tous guéri après traitement antibiotique local adapté. Les principaux facteurs de risque étaient : le port de lentilles de contact (13 cas), les pathologies de surface oculaire et palpébrales (7 cas), les traumatismes oculaires (6 cas), les antécédents de chirurgie du segment antérieur (5 cas), les co-morbidités générales (4 cas). Au décours du traitement, le gain moyen d'acuité visuelle étaient de $-0.6 \log\text{Mar}$ (écart type : -0.4).

La prise en charge thérapeutique des kératites infectieuses par instillation répétées de collyres renforcés antibiotiques semble être actuellement la meilleure. D'autres traitements médicamenteux (collyres renforcés de chlorhexidine, d'amphotéricine B) et chirurgicaux (cross-linking cornéen, greffe de membrane amniotique) peuvent se montrer utiles en cas de mauvaise évolution clinique. Il nous semble indispensable d'améliorer le rendement diagnostique pour les parasites. Cette étude a permis la réalisation d'un nouveau protocole afin d'optimiser la gestion de ces pathologies dans le service d'Ophtalmologie du CHRU de Tours.

Mots clés : Kératite – Infection – Abcès – Cornée – Protocole

ABSTRACT IN ENGLISH :

Infectious keratitis: retrospective study from 2013 to 2015 at the tertiary referral ophtalmology service of Tours's hospital; reality and how improve their management

Infectious keratitis or corneal abscess represent a group of serious and blinding ocular diseases. The aim of our study was to analyse the characteristics of all the corneal abscess hospitalized at Tours's hospital the last 3 years in order to improve their diagnostic and therapeutic management.

The study consisted in compile demographic, clinical, diagnostic and therapeutic data from all abscesses hospitalized the last 3 years at Tours. Patients consulted at our emergencies, had the diagnosis of severe infectious keratitis (consensual criterias) and microbiological samples were collected. The probabilistic treatment undergone was a polytherapy of fortified antibiotic eye drops. Some patients could have complementary medical or surgical treatments if they needed to.

Beetween the 1st of january 2013 and the 31st of december 2015, 36 patients (37 abscesses) were hospitalized. 19 abscesses had a bacterial proof, 4 were suspected of being caused by a parasite (*Acanthamoeba* : none positive result) and 5 were suspected of being fungus keratitis (1 only proof after cultivation : *Candida albicans*). The 9 other abscesses all recovered after antibiotic treatment. Main risk factors were : contact lens wear (13 patients), ocular surface and eye-lid diseases (7 patients), ocular traumas (6 patients), anterior segment previous surgeries (5 patients), comorbidities (4 patients). After treatment, the meaning saving of visual acuity was – 0,6 logMar (standard deviation -0,4).

Therapeutic management of infectious keratitis by scheduled eyedrop instillation seems to be the best. Other medical (eyedrops of chlorexhidine, Amphotericin B) and surgical (corneal croos-linking, amniotic membrane graft) treatments are usefull in cases of bad clinical courses. In our experience, we have to improve parasites diagnostic efficiency. This study leads to the fulfilment of a new protocol in an effort to optimize the management of this diseases at the ophtalmology service of Tours's hospital.

Keywords : Keratitis – Infection – Abscess – Cornea - Protocole

REMERCIEMENTS:

A Monsieur le Professeur Pierre Jean Pisella : vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir laissé travailler sur ce sujet et de m'avoir accepté au sein de votre service depuis 2010. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Patrick François : vous me faites l'honneur de votre présence aujourd'hui. Je vous témoigne une grande admiration et de profonds sentiments amicaux. J'ai énormément apprécié mon semestre dans le service de Neurochirurgie. Je comprends désormais l'énorme travail que peut représenter l'éducation de jumeaux lorsque l'on est jeune médecin.

A Monsieur le Professeur Louis Bernard : vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Madame le Docteur Naoual Tarfaoui : merci d'avoir accepté de diriger ce travail. Le cheminement fut complexe mais tu as su rapidement me conseiller de prévoir ce travail « de secours » au cas où notre premier travail sur les verres scléaux ne serait pas réalisable. J'ai adoré travailler avec toi lors des 2x3 mois où j'ai été ton binôme. Tu fais preuve de beaucoup de pédagogie et de patience, tant au bloc opératoire que lors des consultations de contactologie. J'ai énormément progressé grâce à toi. C'est un honneur de reprendre ton poste. Je te souhaite énormément de bonheur pour ta vie future à Poitiers.

Aux personnes ne pouvant être présentes aujourd'hui mais qui m'ont donné de leur temps et d'excellents conseils pour la rédaction de ce travail :

- M. le Professeur Marc Muraine, Mme le Docteur Julie Gueudry, Mme le Docteur Agnès Delcampe du service d'ophtalmologie du CHU de Rouen
- M. le Professeur Tristan Bourcier du service d'ophtalmologie du CHU de Strasbourg
- M. le Professeur Vincent Lanotte du service de bactériologie du CHRU de Tours
- M. le Docteur Guillaume Desoubieux du service de parasitologie du CHRU de Tours
- M. le Professeur Gilles Nevez du service de parasitologie du CHU de Brest
- M. Frédéric Bachelé des laboratoires LAO
- M. François Corteval et M. Didier Renault des laboratoires Théa
- M. Guillaume Flury, DRCI à la cellule d'aide au montage des projets CHRU de Tours

A ma femme, Aurélie : depuis près de 5 ans déjà, tu partages ma vie et ce n'est, malgré les aléas que l'on a pu rencontrer, que du bonheur depuis ce mois de novembre 2011. Il n'est pas aisé de livrer un message émouvant et sincère à la personne que l'on aime sur une page qui sera lu par de nombreuses personnes qui pour certaines te sont étrangères. Respectant ta pudeur, je ne m'étalerai pas trop et lorsque je pense à toi en écrivant ces lignes, je n'ai que de bons souvenirs : nos voyages dont le plus beau reste celui en Italie, notre mariage et nos deux adorables enfants.

A mes deux enfants chéris : Charles et Jeanne, vous êtes arrivés le 24 novembre 2015 et depuis nos vies ont changé. Vous êtes des enfants extraordinaires, si différents mais tellement attachants. Toi, ma petite blonde aux yeux bleus et toi mon brun costaud aux yeux noisettes. Sachez mes petits Twix que je vous aime.

A mes parents et frères et sœurs (Antoine et Julie), leurs époux (Solenn et Adrien) et leurs enfants (Manon, Arthur, Titouan, Octave et Augustine) : merci de m'avoir soutenu durant toutes ces années de dur labeur entremêlées de moments festifs (parfois un peu trop selon vous). Il est agréable et génial d'avoir une famille soudée, cela m'a permis de grandir avec plein d'amour, d'attention et d'écoute. Je suis arrivé à ce moment de ma vie grâce à vous tous et vous en remercie du fond du cœur.

A ma famille nombreuse : grands parents, oncles et tantes, cousins. Je regrette, pour certains, votre absence et particulièrement celle de mes grands parents : la distance géographique nous sépare mais je sais que vous pensez fort à moi. Je vous embrasse.

A mes beaux parents Catherine et Hubert et ma belle-sœur Alvina et son mari Romain ; vous m'avez accueilli à bras ouverts dans votre famille et c'est avec plaisir que je viens chez vous profitez du soleil normand !

A mes amis peu importe l'horizon sous lequel l'on s'est rencontrés : Camille B*** mon BAE, on partage les galères de médecine depuis plus de 12 ans, sache que bien que la distance nous sépare on trouvera bien un petit moment à Las Vegas entre deux pour se poser autour d'un Cosmopolitan, Guillaume M le récent marié avec qui je partagerai bientôt mon aventure lochoise, Paul le roux-cool, Damien la baronne chinoise, Fredo la castagne, Max la boulette, Guillaume J aka Dark-Kiki : la nana est-elle prête à nous préparer le déjeuner tous les jeudis ? Nicolas je viens de comprendre qu'en hémato, on analysait pas de selles dans des boîtes de Pétri désolé pour toutes ces blagues lourdes, nan en fait je vais continuer, Romain reparti sous le soleil de Nouméa, Olivier D le dentiste pour gens de petite taille, François et les bains dans le port de PG, Olivier V si tu lis ce message c'est que tu es bien présent, LMT le professeur du cerveau et son encens pour les HSD, Marie Pauline, Marine C, Pauline, Laura, Hélène, Julie, Mélissa, Kellie, Anaïs, Annick : à nos longues soirées de foot multiplexes passées ensemble les filles !!! Momo notre colocataire blonde au grand cœur et son chéri Yoann. La liste est longue je citerai donc seulement les prochains ne vous vexez pas je vous aime : Aurélie D et Anthony, Jean Ed et Julie, Camille et Julien, Armand et Gwen, Steph et Evan, Thomas et Camille, Benoît, Thibaut, Steven et Carole, Sophie T, Johanne G, Arnaud et Cindy.

Au Docteur Sophie Arsène, je te témoigne par ce message ma plus grande affection. Tu m'as pris sous ton aile tel un mentor et tu as su me mettre le pied à l'étrier ou plutôt sur la pédale du microscope : « XY Etienne ! » C'est un honneur de travailler à tes côtés. Tes compétences chirurgicales égalent ton relationnel humain, tu es un chaperon et une oreille attentive pour beaucoup d'entre nous. Tout simplement : MERCI !

Au Docteur Marie Laure Le Lez, je tiens à te remercier pour ton dévouement et ta pédagogie qui nous permettent, internes, d'apprendre une partie de ton immense savoir clinique. C'est un privilège d'exercer à tes côtés.

Au Docteur Jean Rateau, je tiens à souligner que ta bonne humeur et ton humour nous permettent à tous de sourire lors des copieuses journées de consultation ou de bloc ; ne change pas. PS : les CXL paraissent moins longs quand tu es là !

Au Docteur Emmanuel Lala, j'ai beaucoup apprécié le trimestre à tes côtés, ton humeur est toujours joviale et constante et tes connaissances en pédiatrie et ton contact avec les enfants sont un modèle dont j'essaie de m'inspirer au quotidien.

Au Docteur Sadi Majzoub et à ses Majzoubettes : si l'on ne sait pas, c'est toi que l'on vient voir. Tu ne nous vois pas forcément arriver d'un bon œil mais c'est toujours avec le sourire que tu nous sauves de cas désespérés. On ne peut pas ne pas citer ton équipe fidèle des explos : Christine, Marie Laure, Sylvie.

A mes deux chefs de cliniques : Flavien et Guillaume ; c'est un plaisir de travailler avec vous 2, les échanges sont simples, et parfois franchement drôles. J'attends avec impatience de revoir la danse de l'amour...

A mes co-internes que je ne vais pas oublier sous peine de finir fouetté en place publique : Léa, Tiphanie, Yasmine, Amar, Sonia, Sophie, Guillaume, Marianne, Kannav, Nassim, Talal, Heba et ce bon vieux Jean Gab'

Aux anciens co-internes et chef de cliniques ou assistants du service avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Gildas, Marine, Anne, Arnaud, Axel et Mathilde.

Aux orthoptistes du service qui savent se rendre toujours disponibles et qui nous dispensent de précieux conseils : Martine, Béatrice, Marie, Nathalie et Sylvie

A Mme Najwa Salamé et aux étudiants orthoptistes qui nous rendent de très précieux services

A l'équipe du bloc opératoire devenue trop féminine : Elisabeth, Julie, Nathalie, Renata, Valérie, Diane et celui disparu trop tôt : Bernard !!!!!

A l'équipe de chirurgie ambulatoire, ce n'est pas parce que l'on passe peu que l'on ne pense pas à vous, merci pour tout les filles !!

A toute l'équipe du service d'hospitalisation du 3^{ème} étage du B3, si vous n'étiez pas là, les astreintes de soirs et de week-ends seraient moroses (pas de goûters, ni d'apéros sans alcool évidemment).

A l'équipe féminine de la bulle de consultation du B3 (cinq fois championnes olympiques de franche rigolade) : les titulaires : Eliane, Muriel, Frédérique, Graziella et celles qui ont pris leur retraite internationale : Dominique et Marie Andrée.

A l'équipe du petit accueil de la consultation et des archives (« alors la feuille est à déposer en repartant au niveau du comptoir, m'voyez ?? »)

A toutes les secrétaires de consultation et de programmation, promis je ne parlerai plus dans ma barbe sur les cassettes, promis je signerai mes courriers avant de partir en vacances, promis je rappellerai les patients et promis je remplirai les fiches d'Ambulatoire : Josette, Claudia, Stéphanie, Christine, Marie-Christine, Valérie et Sylvie.

Au Docteur Pierre Bonicel et à l'ensemble du service d'Ophtalmologie du CHR d'Orléans, c'est dans ce service et à votre contact que j'ai appris les rudiments de l'ophtalmologie. Je n'oublierai jamais cette année riche sur le plan humain. Désormais, je ne prends plus le train sans réveil programmé avant le départ.

Au Docteur Jean Marie Baudet et à l'ensemble du service d'Ophtalmologie du CH de Bourges, j'ai passé 6 mois très agréables et très utiles pour ma formation. Je n'ai malheureusement pas encore visité votre nouveau service mais je vais m'y rendre très bientôt, afin de retrouver des souvenirs de ma vie de château.

Au Professeur Velut et à l'ensemble du service de Neurochirurgie de Tours, j'ai passé de très bons moments dans votre service. J'ai gardé quelques très bons contacts.

Au Professeur Autret-Leca et à l'ensemble du service de Pharmacovigilance de Tours pour le semestre de médecine passé dans ce service

Aux Docteurs Jean Michel Bosc et Pierre Yves Santiago, vous faites partie de mes racines nantaises et c'est avec plaisir que je vous retrouve en congrès ou à l'extérieur quelques fois par ans

A Messieurs Jean Paul Caumont et Benjamin Kabbazzi et Madame Valérie Esteban, vous m'avez permis de prendre de la hauteur.... J'ai plaisir à travailler régulièrement avec vous.

A Messieurs Richard Legras et David Rio qui m'ont fait le plaisir de m'accepter au laboratoire Aimé Cotton pour un stage de 6 mois fort enrichissant sur le plan personnel et professionnel. L'optique adaptative et les aberrations optiques n'ont plus de secret pour moi désormais.

LISTE DES ABREVIATIONS :

BGN : Bacille Gram Négatif

BGP : Bacille Gram Positif

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CIM-10 : Classement International des Maladies (10ème édition)

CMI : Concentration Moyenne Inhibitrice

CMC : Catégorie Clinique Moyenne

DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge

FDA : Food and Drug Association

IL-6 : Interleukine de type 6

IPP : Identifiant Permanent Patient

LAO : Laboratoire d'Appareillage Optique

LASIK : LASer In situ Keratomileusis

MAR : Angle Minimum de Résolution

MGG : May Grunwald Giemsa

MIP-2 : Macrophage Inflammatory Protein de type 2

OCT : Tomographie à Cohérence Optique

PCR : Polymerase Chain Reaction

RSS : Résumé Sortie Standardisé

SPOT : Scléral Perméable à l'Oxygène de Thonon

STAPH METI-S : Staphylocoque Sensible à la méticilline

UV-A : Ultraviolets de type A

VEGF : Vaso-Endothelial Growth Factor

TABLE DES MATIERES

I. GENERALITES

1. Historique
2. Les kératites infectieuses
 - a. Kératites bactériennes
 - b. Kératites fongiques
 - c. Kératites amibiennes
3. Diagnostic clinique
4. Diagnostic microbiologique
5. Prise en charge thérapeutique médicamenteuse
6. Complications et leurs prises en charge

II. RATIONNEL ET OBJECTIF DE L'ETUDE

III. MATERIEL ET METHODES

1. Critères d'inclusion et d'exclusion
2. Analyses statistiques des données

IV. RESULTATS

1. Caractéristiques démographiques des patients
2. Durée d'hospitalisation
3. Facteurs de risque et comorbidités
4. Résultats des prélèvements
5. Traitement pharmacologique réalisé
6. Traitements complémentaires réalisés
7. Résultats anatomiques et fonctionnels

V. DISCUSSION

1. Comparaison des résultats avec la littérature
2. Examens complémentaires récents
 - a. Microbiologie
 - b. Imagerie
3. Perspective de thérapeutiques complémentaires nouvelles
 - a. Injection intra-stromale d'antibiotique
 - b. Verres scl raux
4.  l ments de prise en charge à améliorer
5. Proposition d'un nouveau protocole de prise en charge

VI. CONCLUSION

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

I. GENERALITES :

1. Historique :

Les kératites infectieuses ou plus vulgairement les abcès de cornée constituent un ensemble de pathologies potentiellement graves de la surface oculaire.

Avant le 18^{ème} siècle, leur description était purement anatomique et leur physiopathologie était méconnue. On les nommait *ulcère*, *achlys*, *calygo* ou encore *albugo* cornéens sans vraiment suspecter leur caractère infectieux (1).

Le premier ouvrage qui évoque le terme d'abcès de cornée est le Nouveau Traité des maladies oculaires de Charles de Saint Yves, en 1786 (2) qui décrit de manière précise les différents types d'abcès ainsi que les traitements possibles à l'époque (traitements locaux par application d'eau distillée de Camphre froide ou chaude, de dissolution de *pierre divine* et d'*eau commune* et dans les cas les plus graves paracentèses cornéennes avec plus ou moins de réussite et traitements généraux par saignées ou cataplasmes).

D'autres oculistes célèbres (Demours, Soemmering, Bouillet et Weller) vont reprendre, au début du 19^{ème} siècle, dans leurs traités des maladies des yeux, ces différentes notions et traitements (3–5).

Ce n'est qu'à partir de la fin du 19^{ème} siècle et du début du 20^{ème} siècle, avec l'avènement de la microbiologie grâce notamment à Lagenbeck (identification d'un champignon dans le muguet buccal 1839), Pasteur (identification des levures comme organisme vivant 1857), Koch (description du bacille 1882) et Berkhout (description des *Candidae* 1923), que l'on soupçonne les infections comme étant causées par des micro-organismes : bactéries, levures et filaments mycéliens.

La découverte de la pénicilline par Fleming en 1928 va révolutionner la prise en charge des infections en général et donc des infections oculaires. En 1930, l'un

de ses étudiants et confrères, Cecil George Paine, traite avec succès 4 nouveaux nés atteints de conjonctivite néonatale grâce à un collyre contenant de la pénicilline. En 1932, Fleming traite un ami, le Dr K Rodgers atteint de conjonctivite à pneumocoque avec ce même collyre (6).

En 1939, Oxford découvre la griséofulvine (antifongique obtenue à partir d'actinomycètes) et Gentles l'applique rapidement pour la thérapeutique humaine (7).

En 1943 aux Etats Unis, Albert Schatz un étudiant du professeur Waksman, découvre la streptomycine (famille des aminosides) et cède la licence aux laboratoires Merck. En 1946, Jean Chibret, pharmacien français, visite ces laboratoires et met au point, à son retour, les premiers collyres contenant ce nouvel antibiotique.

En 1951, Dutcher, Gold, Pagano et VanDePutte découvre l'amphotéricine et en 1957, apparaît le premier antifongique de synthèse (8).

Grâce à ces nouvelles méthodes, la découverte de dizaines de nouveaux antibiotiques et antifongiques chaque année va faire exploser le nombre de collyres en dérivant (gentamycine, ciprofloxacine, rifamycine, amphotéricine B pour les plus utilisés en ophtalmologie). Rapidement, ils vont être utilisés dans le traitement des kératites infectieuses.

FH Theodore, dans les années 70, eut l'idée de réaliser des collyres fortifiées à haute concentration à partir de préparation parentérale afin d'augmenter l'efficacité des traitements antibiotiques sur les kératites infectieuses (9).

Jusqu'en 1973, on pensait que les infections cornéennes n'étaient dues qu'à des bactéries ou des organismes fongiques. Le premier cas de kératite amibienne a été décrit cette année-là aux États Unis. L'incidence de l'infection était très rare jusqu'au milieu des années 1980 à 1990. La plupart de ces cas n'étaient pas liés au port des lentilles de contact mais à des traumatismes cornéens suivis de contacts aquatiques. Depuis 1985, l'incidence croissante de la kératite amibienne s'explique

par l'utilisation massive des lentilles de contact, souvent délivrées sans contrôle ophtalmologique chez des patients mal informés (10).

Dans les années 70 et 80, Baum et Glasser évoque la notion de thérapies combinées pour augmenter le spectre anti-infectieux du traitement. Il évoque également la nécessité d'une forte concentration dans la cornée et dans l'humeur aqueuse par instillation de gouttes horaires afin d'augmenter l'efficacité des collyres (11,12). Koch en 1976 étudie la stabilité de ces solutions antibiotiques et leur durée de conservation avant péremption(13).

A la même période, différents traitements adjuvants sont essayés sans grande efficacité : antibiotiques parentéraux, anesthésiques locaux,... (14).

La notion de germes résistants apparaît vers les années 1980 et ne cesse de prendre de l'ampleur au fil des années, conduisant dès lors à réaliser un protocole antimicrobien à large spectre (trithérapie locale ou plus) pour traiter les kératites infectieuses. Par exemple, Chaudhry *et al.* ont décrit une multiplication d'un facteur 10 de la résistance à la ciprofloxacine des *Pseudomonas aeruginosa* isolés au cours de prélèvements oculaires effectués avant et après 1994 (15).

2. Les kératites infectieuses :

Ces infections correspondent à une prolifération de micro-organismes dans la cornée survenant le plus souvent sur un ulcère épithélial sous jacent. Il existe également une part inflammatoire importante conduisant à une destruction tissulaire : d'abord une érosion épithéliale, puis une invasion et une prolifération microbienne, voire une fonte stromale allant jusqu'à la perforation cornéenne (16). Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique du fait des conséquences anatomiques et fonctionnelles potentiellement graves qui peuvent survenir. Nous ne traiterons pas dans ce travail des kératites virales considérées à part d'un point de vue clinique et thérapeutique.

a. Les kératites bactériennes :

Un grand nombre de bactéries peuvent entraîner des abcès de cornée mais 4 grands groupes sont responsables de 90% des kératites bactériennes : les staphylocoques, les streptocoques les *Pseudomonas* et les entérobactéries (Tableau 1). Les bactéries à Gram négatif sont en constante augmentation du fait de l'utilisation croissante et par conséquent du mésusage des lentilles de contact. Il existe dans de rares cas des co-infections bactériennes ou des bactéries associés à d'autres germes que nous allons étudier par la suite (17,18).

Bactéries	Aérobie	Anaérobie
Cocci Gram positif	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epidermidis</i> et autres <i>Streptococcus pneumonia</i> et autres Entérocoques	
Cocci Gram négatif	<i>Branhamella</i> <i>Neisseria gonorrhea</i> et autres	
Bacille Gram positif	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i>	<i>Propionibacterium</i> <i>Actinomyces</i>
Bacille Gram négatif	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> et autres Entérobactéries (<i>Serratia</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia</i> ,...) <i>Haemophilus</i> <i>Acinetobacter</i>	<i>Fusobacterium</i>
Coccobacille Gram négatif	<i>Moraxella</i>	

Tableau 1 : Principales bactéries retrouvées après grattage cornéen en cas de kératites bactériennes sévères (d'après Bourcier et al.)

On retrouve le plus souvent ces bactéries dans la flore commensale oculaire, au niveau de ses annexes ou des organes de voisinage (muqueuse nasale, buccale,...). Dans le cas de pathologies post-opératoires ou post-traumatiques, on retrouve des germes plus inhabituels provenant de l'environnement ou de corps étrangers (18).

Comme on l'évoquait plus haut, il faut que les défenses naturelles de l'œil soient altérées pour que les bactéries s'installent et se développent : une lésion épithéliale, une cornée pathologique par exemple avec hypoesthésie, un mauvais clignement palpébral, une altération du film lacrymal sont des facteurs de risque. Tout ceci entraîne une diminution des protéines antibactériennes sur la surface cornéenne (lysozyme, complément, immunoglobulines A,...) et permet l'adhésion et la prolifération bactérienne (19). Les bactéries pénètrent rapidement, en moins de 48 heures, dans le stroma cornéen grâce aux toxines et enzymes protéolytiques qu'elles produisent. Les souches les plus virulentes sont les plus retrouvées statistiquement après résultats des prélèvements microbiologiques. Certaines bactéries (*Neisseria*, *Listeria*, *Haemophilus* entre autres) peuvent grâce à leurs protéases pénétrer un épithélium cornéen intact et entraîner un abcès de cornée profond.

b. Les kératites fongiques :

On peut les appeler également kératomycoses. Elles sont dues essentiellement à des levures (organismes unicellulaires) ou à des filaments (organismes multicellulaires), exceptionnellement à des champignons di-morphiques à composante mixte : levure et filament (Tableau 2).

Filaments		Levures
Non pigmentés	Pigmentés	
<i>Fusarium</i>	<i>Cladosporium</i>	<i>Candida</i>
<i>Aspergillus</i>	<i>Curvularia</i>	<i>Cryptococcus</i>
<i>Acremonium</i>	<i>Bipolaris</i>	
<i>Penicillium</i>		

Tableau 2 : Principaux champignons retrouvés après grattage cornéen en cas de kératomycoses (d'après Jurkunas et al.)

On retrouve ces germes essentiellement dans l'environnement extérieur (sol, terre, plantes, nourriture,..) mais certains comme les *Candidae* sont saprophytes du tube digestif. Les kératomycoses à filaments surviennent également plus volontiers dans des zones à climat tropical (Amérique du Sud, Afrique, Moyen Orient, Asie) où

l'incidence de ces pathologies est beaucoup plus élevée. Les atteintes liées aux levures surviennent plus souvent dans des zones tempérées sur des terrains immunodéprimés (infection à VIH, hémopathies, cancers,...) ou des yeux fragilisés .

Les champignons pénètrent donc une surface oculaire déjà altérée (traumatisme végétal, sécheresse,...). Leur développement dépend de leurs réplifications, des mycotoxines et des enzymes protéolytiques sécrétées et des antigènes fongiques. Les champignons peuvent pénétrer toutes les couches de la cornée dont la membrane de Descemet et entraîner une endophtalmie. La cascade d'inflammation initiée va entraîner le relargage de cytokines : IL6, Macrophage Inflammatory Protein 2 (MIP2),... grâce aux polynucléaires neutrophiles et aux macrophages notamment. On comprend aisément pourquoi les corticoïdes et autres immuno-suppresseurs locaux ou généraux vont favoriser le développement de ces infections. Ils favorisent la diminution de la transcription des cytokines et de l'adhésion des polynucléaires neutrophiles, et la réduction de l'activité anti-infectieuse des macrophages (20).

Il existe rarement des cas de kératomycoses chez les porteurs de lentilles. Entre 2004 et 2006, une épidémie mondiale de kératomycoses à *Fusarium* a été imputée au produit d'entretien Renu-Moisture-Loc® par instabilité du principe actif à certaines températures, ce produit a depuis été retiré du marché (21).

c. Les kératites amibiennes :

Ces atteintes sont rares mais extrêmement graves. Il s'agit d'une pathologie à la fois infectieuse et immunologique. Cette pathologie est d'évolution lente et très douloureuse. Elle entraîne généralement des séquelles locales très importantes.

Les amibes sont des protozoaires ne requérant pas d'hôte et seul le genre *Acanthamoeba* est retrouvé dans les kératites infectieuses. Les amibes sont ubiquitaires dans l'environnement et surtout dans l'eau douce quelle qu'elle soit. Les *Acanthamoeba* existent sous forme de kystes (la forme résistante) et de trophozoïtes (la forme invasive et mobile). Lorsque les conditions locales deviennent défavorables, le trophozoïte se transforme de manière réversible en kyste et peut

ainsi survivre longtemps, ce qui explique la difficulté de traitement de ces pathologies. Elles sont classées depuis quelques années selon leurs génotypes. Sur les 17 identifiés, le génotype T4 est le plus fréquemment retrouvé dans les kératites amibiennes (22).

Le potentiel pathogène de l'amibe est important. Celle-ci peut produire des protéases, élastases et peroxydases et adhérer aux membranes basales des kératocytes. Elle va par la suite entraîner une dissolution des membranes basales, une cytolyse, une apoptose des kératocytes et une dissolution du collagène stromal. L'implication de l'immunité humorale et cellulaire est mal connue (23).

Le principal facteur de risque est le port de lentilles de contact souples ou rigides et le mésusage du porteur : baignade en eau douce, entretien avec de l'eau du robinet, de la salive, ou des solutions « maison », port prolongé,... Il est retrouvé dans 83 à 100% des cas dans les pays industrialisés (24,25). Le trophozoïte adhère à la surface de la lentille puis pénètre dans la cornée par les micro-traumatismes induits par le port de lentilles. L'autre facteur de risque est le traumatisme cornéen avec ou sans corps étranger et avec la notion d'exposition à de l'eau douce, de la boue ou de la nourriture. On le retrouve dans 2 à 30% des cas selon les séries (24).

3. Diagnostic clinique :

L'intensité des symptômes dépend du germe en cause et de l'état de la surface oculaire avant l'infection.

L'interrogatoire retrouve la notion de traumatisme, de port de lentilles de contact, de symptômes en rapport avec une atteinte oculaire : photophobie, rougeur, baisse d'acuité visuelle, blépharospasme. La rapidité d'installation des symptômes dépend du germe en cause. L'atteinte visuelle dépend de la situation du foyer infectieux par rapport à l'axe visuel.

L'examen clinique va rechercher des signes d'inflammation oculaire : œdème palpébral, hyperhémie conjonctivale, cercle périkeratique, sécrétions conjonctivales. L'examen biomicroscopique permet de décrire également l'ulcère ou les ulcères

infiltrés de manière diffuse ou non, de mesurer ses dimensions (indispensable pour le suivi), de caractériser ses bords, sa profondeur, l'épaisseur et l'aspect de la cornée sous jacente (plis de Descemet, précipités rétro-descémétiques), de rechercher une inflammation de segment antérieur, un hypopion (correspondant le plus souvent à une réaction inflammatoire stérile) et des complications développées plus loin dans ce travail (26).

En fonction du type de germe ou d'atteinte, nous allons développer quelques situations caractéristiques :

- les **cocci Gram positif** : il s'agit d'abcès ronds ou ovales, centraux, à bords nets, rapidement progressifs. Les infections cornéennes à Staphylocoques surviennent sur des cornées pathologiques ou des terrains débilisés. Les abcès à Streptococques surviennent après traumatisme ou chirurgie de surface oculaire et entraînent des infiltrations profondes avec des plis descémétiques radiaires, et une réaction de chambre antérieure importante pouvant aller jusqu'aux dépôts rétro-endothéliaux de fibrine (Figure 1).

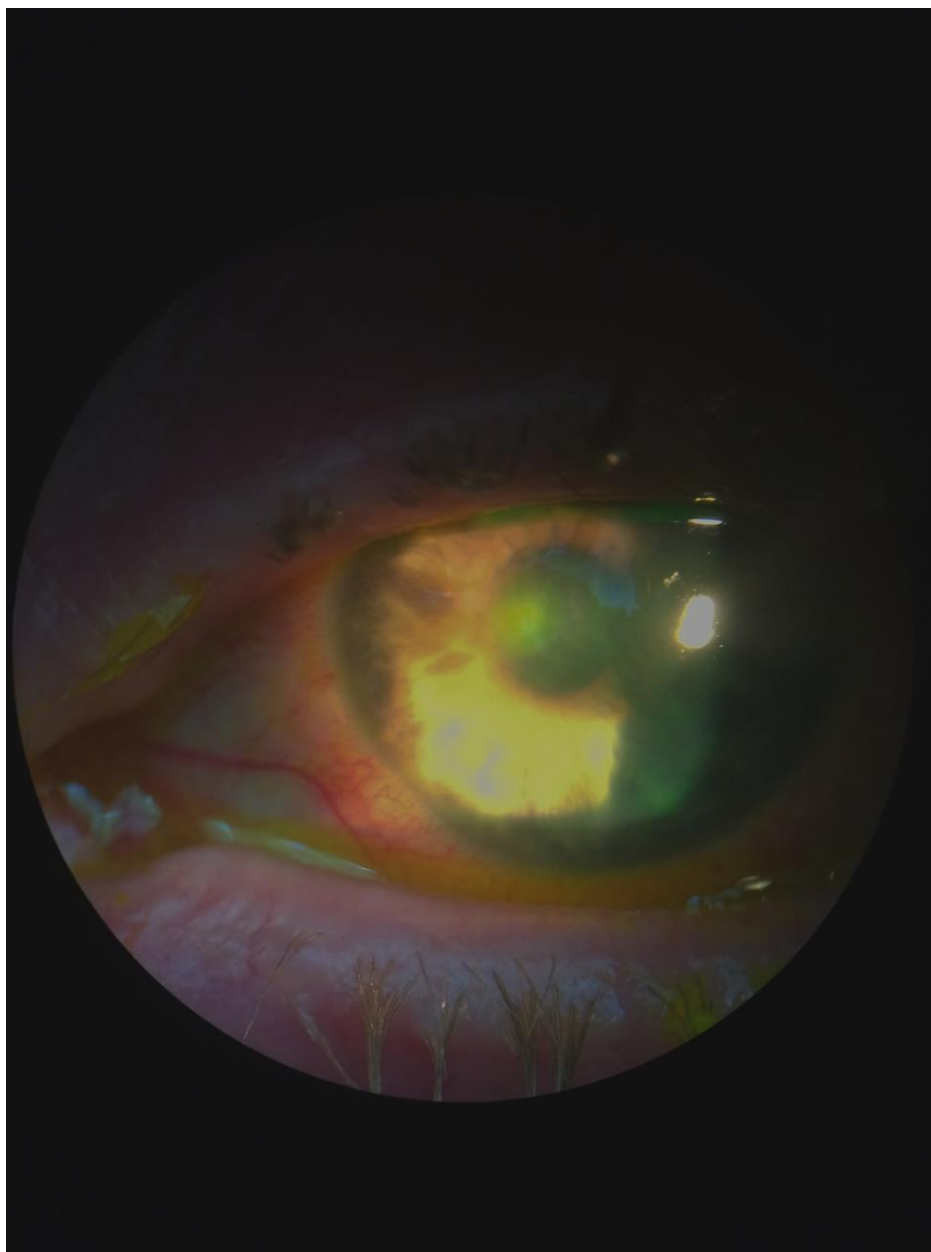


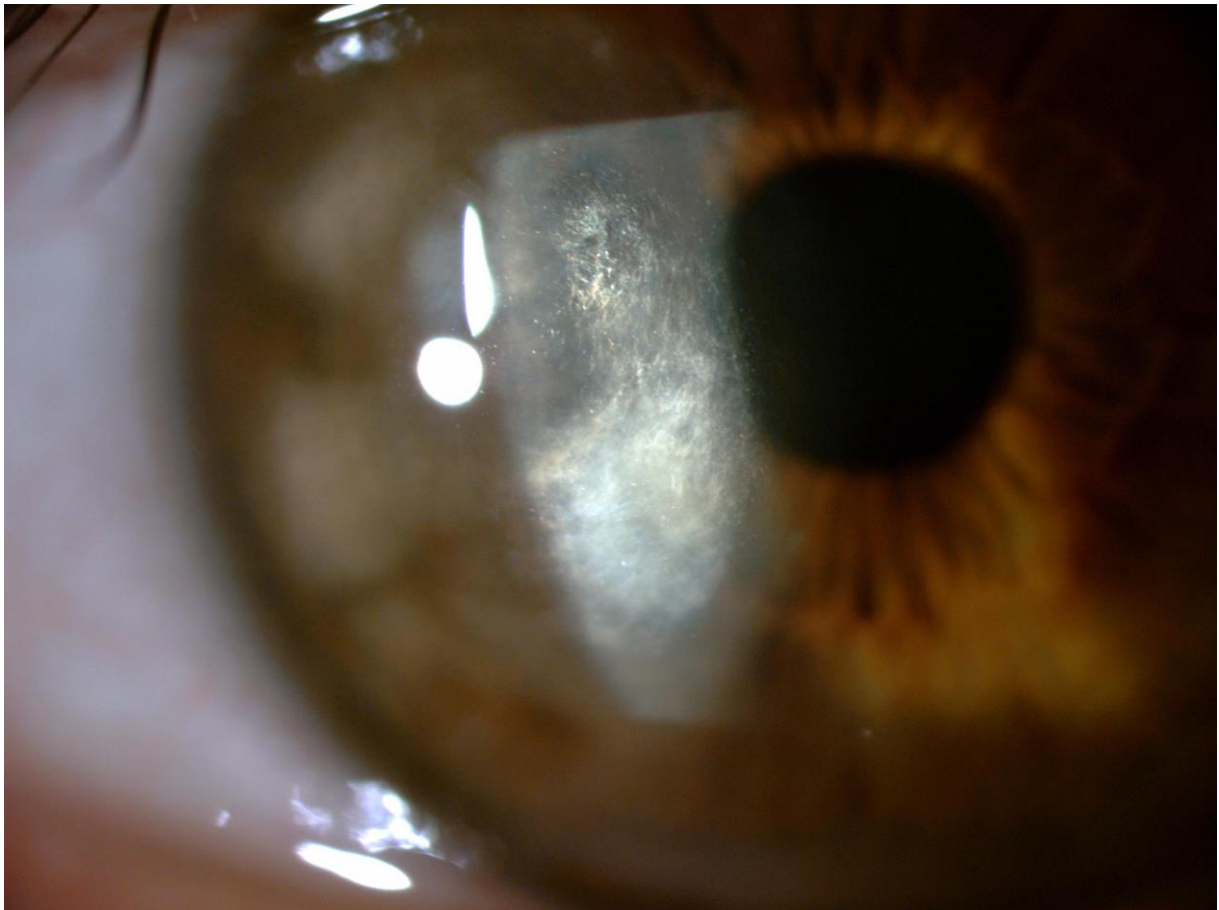
Figure 1 : Abscès à streptocoques avec visualisation d'un infiltrat à bord flou et des plis descémétiques radiaires (photographie appartenant au service du CHRU de Tours)

- les **bactéries Gram négatif** et surtout le *Pseudomonas* : ces abcès sont d'évolution centrifuge extrêmement rapide entourés d'un œdème périlésionnel stromal important. Ils s'accompagnent de sécrétions purulentes très abondantes et peuvent entraîner une fonte stromale rapide sur quelques jours. (Figure2)



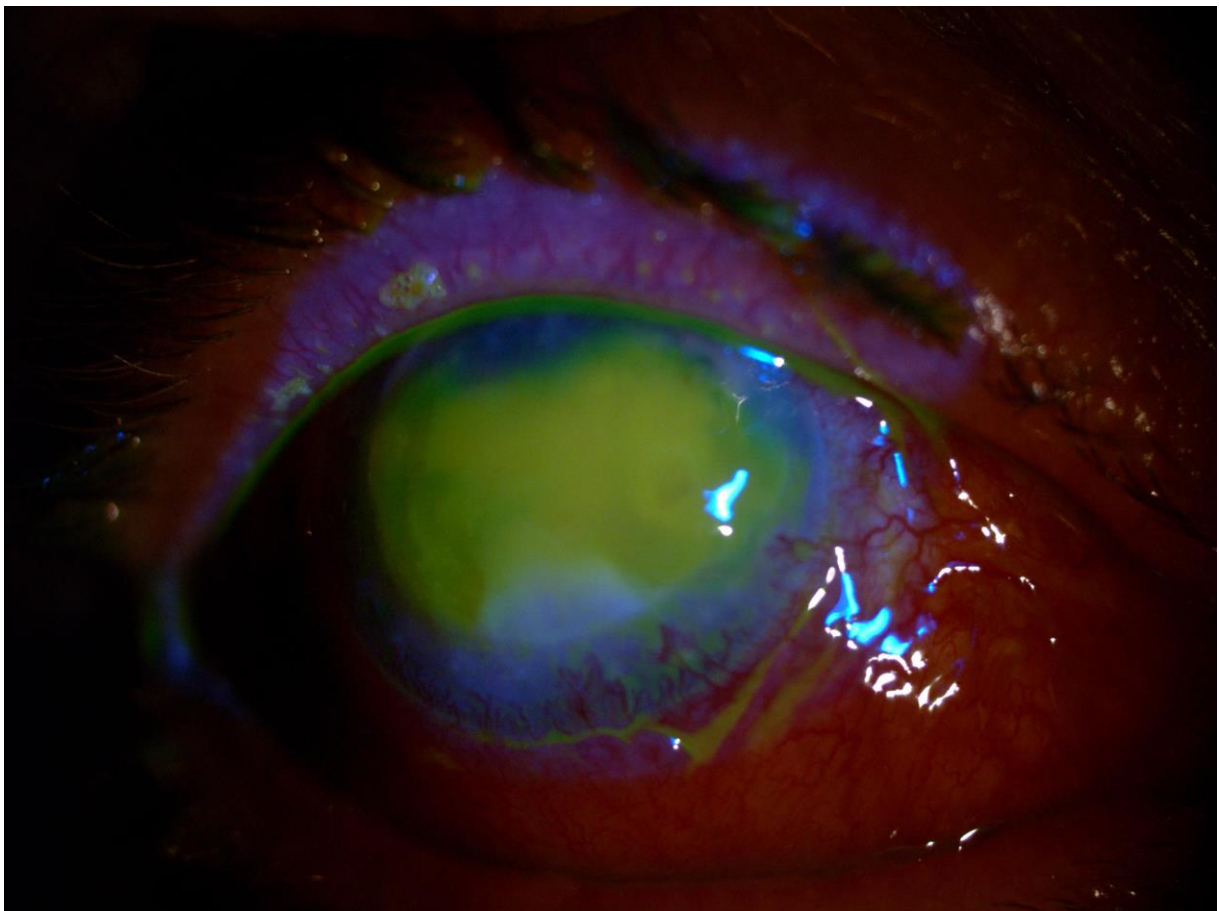
*Figure 2 : Abcès cornéen à *Pseudomonas aeruginosa* après nettoyage des sécrétions abondantes : abcès entouré d'un œdème péri lésionnel et d'un hypopion (photographie appartenant au service du CHRU de Tours)*

- la **kératopathie microcristalline** : il s'agit d'une entité à part pouvant être due à de nombreux germes (*Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Candidae*,...). Elle se définit par une infiltration stromale spiculée blanche à bords cristallins et d'évolution chronique. (Figure 3)



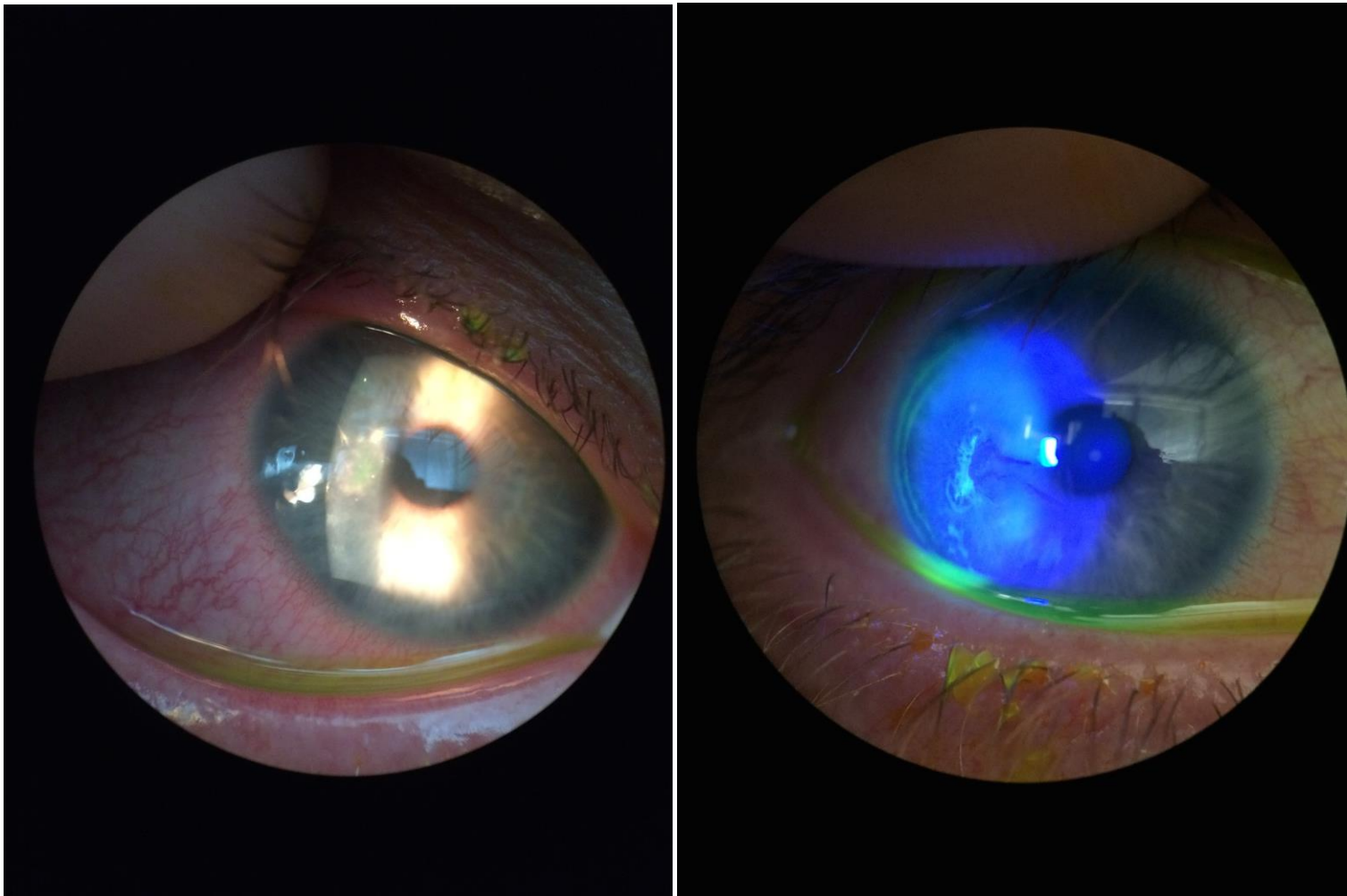
*Figure 3 : Kératopathie microcristalline : germe non retrouvé
(photographie appartenant au service du CHRU de Tours)*

- les **kératomycoses** : l'aspect de la lésion est grise, floconneuse, à bords flous et mal limités. Le stroma est infiltré de façon irrégulière avec une atteinte variable de la chambre antérieure. Il existe fréquemment des micro-abcès satellites. Si le germe est filamenteux pigmenté, on peut retrouver des pigments au fond de l'ulcère. (Figure 4)



*Figure 4 : Kératomycose à *Candida albicans* sur kératoplastie transfixiante
(photographie appartenant au service du CHRU de Tours)*

- **les kératites amibiennes** : le signe clinique le plus évocateur est la douleur souvent majeure alors que la lésion observée est minime. Le tableau clinique est polymorphe ce qui conduit souvent au retard diagnostic. On peut retrouver une kératite ponctuée superficielle, une irrégularité épithéliale, des infiltrats épithéliaux, un aspect de pseudo-dendrite. Le seul signe pathognomonique est l'observation d'une kératonévrite. Si la lésion est chronique on peut observer autour de l'infiltrat un anneau dysimmunitaire. (Figure 5 et 6)



*Figure 5 : Kératite amibienne avec infiltrat irrégulier vue en lumière blanche et aspect pseudo-dendritique en lumière bleue avec fluorescéine
(photographie appartenant au service du CHRU de Tours)*

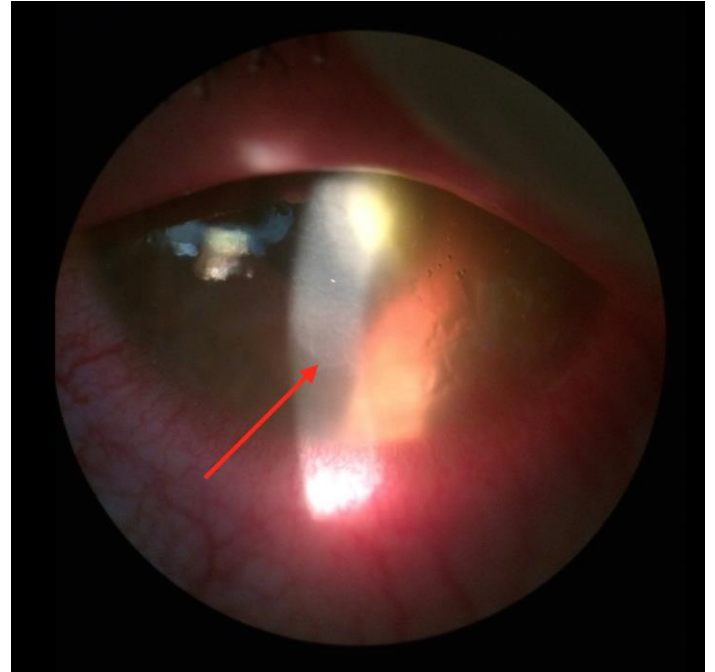
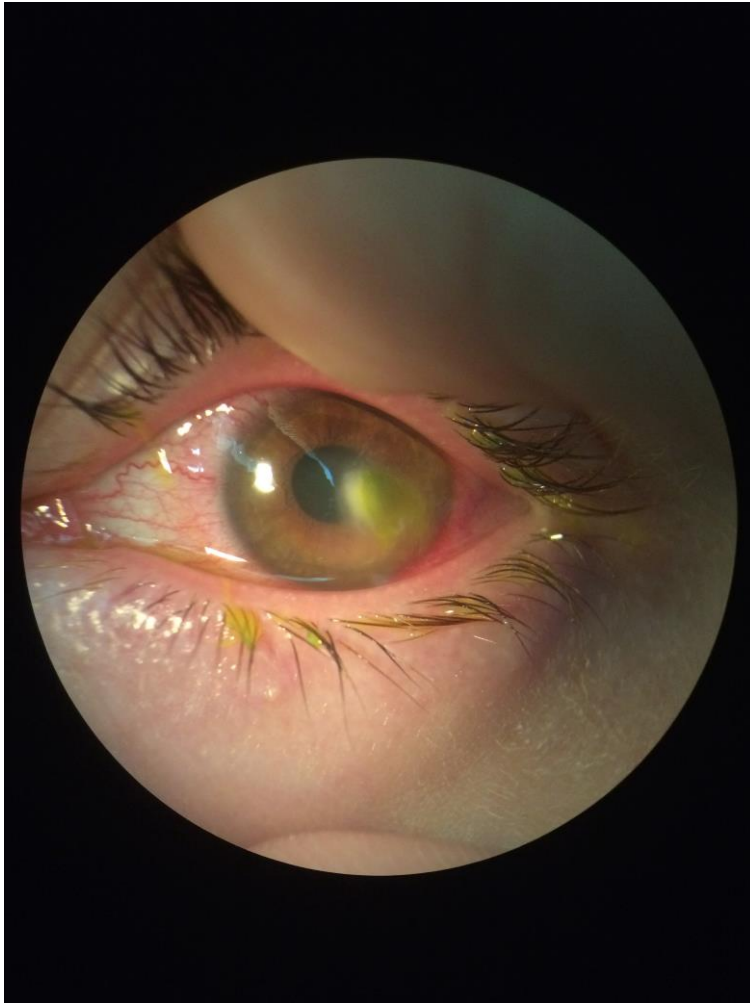


Figure 6 : Kératite amibienne avec infiltrat irrégulier vue en lumière naturelle et aspect de kératonévrite au niveau de la flèche rouge (photographie appartenant au service du CHRU de Tours)

Des critères précis conduisent à décider de l'hospitalisation du patient et de la mise en route d'une thérapeutique agressive. Il existe des facteurs locaux et des facteurs généraux. Il s'agit notamment de la règle des 1,2,3 décrite par Vital *et al.* en 2007 (27). Ils sont détaillés dans le tableau 3.

Critères Locaux	Critères généraux
Abscès et règle 1, 2, 3 : - Effet Tyndall>1+ - diamètre>2mm - situé à moins de 3mm de l'axe optique Endophtalmie associée Perforation cornéenne imminente ou avérée Suspicion de <i>Pseudomonas</i> ou <i>Neisseria</i> Aggravation malgré un traitement adapté de 24h Atteintes bilatérales	Enfant Monophtalme Immunodéprimé Non observance possible en ambulatoire Œil opéré (greffe de cornée, trabéculéctomie,...)

Tableau 3 : Critères locaux et généraux d'hospitalisation des kératites infectieuses (d'après Vital)

4. Diagnostic microbiologique :

En cas de critères de gravité cités ci-dessus, il est nécessaire de réaliser un examen microbiologique en urgence, avant tout traitement, au biomicroscope après anesthésie topique par un collyre sans conservateur (oxybuprocaine, tétracaïne,...). Il nécessite le port de gants stériles sans talc en vue des examens de biologie moléculaire, ainsi que le rinçage de la surface oculaire au sérum physiologique stérile afin d'éliminer les traces d'anesthésiant et de fluorescéine. Le kit est détaillé dans la figure 7. On effectue plusieurs grattages cornéens (bactériologie, parasitologie et mycologie) des berges et du fond de l'abcès à l'aide de lame 15 stériles, et l'on dispose le produit de grattage sur un écouvillon sec pour les examens nécessitant un ensemencement et une mise en culture. Le rôle du grattage cornéen est aussi de réduire la charge microbienne et de faciliter la pénétration des traitements locaux (16,18,19,26,28).

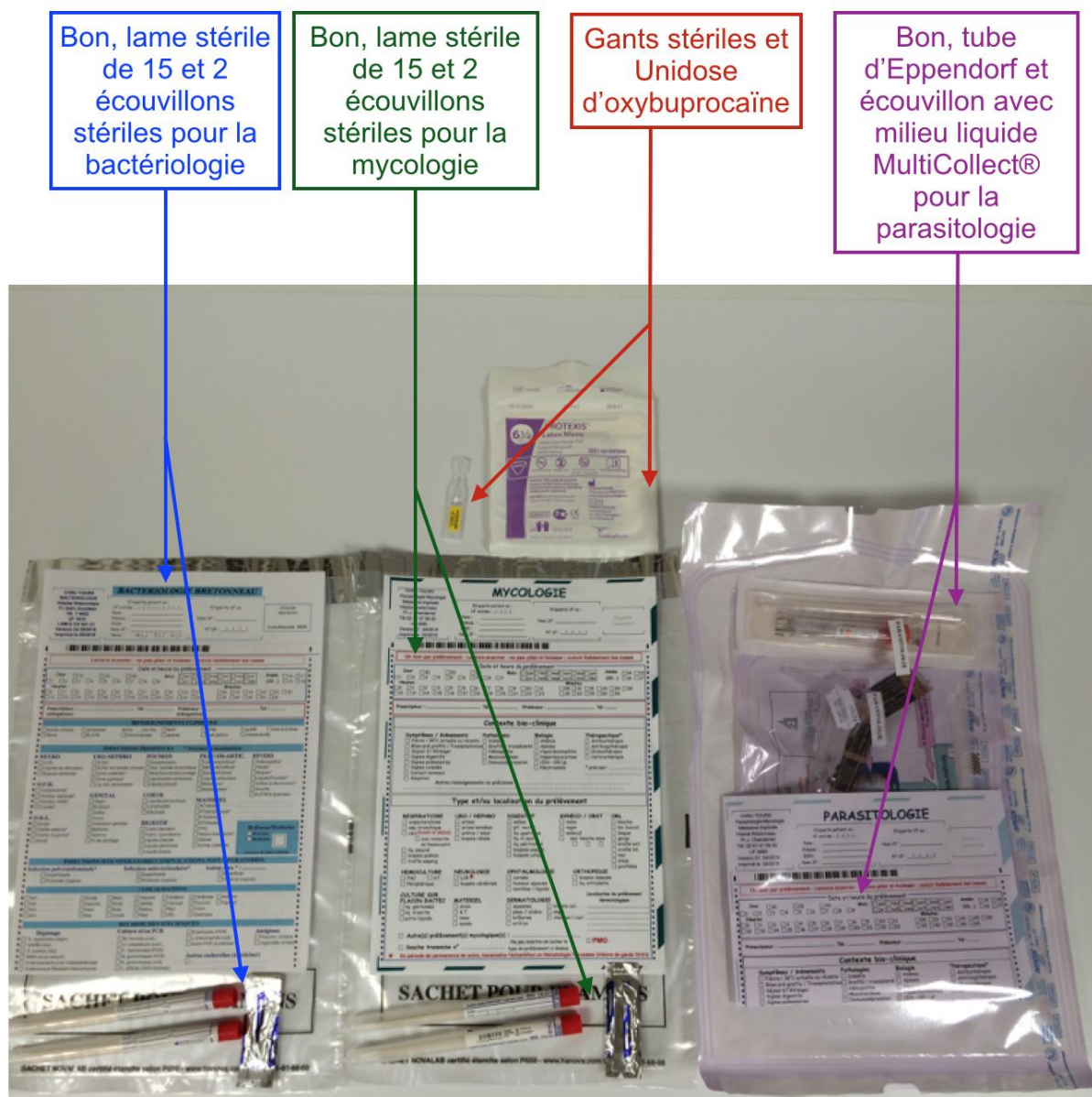


Figure 7 : Kit de prélèvement actuel du service d'Ophtalmologie du CHRU de Tours

Lesensemencements et mises en culture ne sont pas réalisés par les ophtalmologistes. On peut également envoyer aux différents laboratoires, les étuis et les produits d'entretien des porteurs de lentilles de contactou effectuer un prélèvement après soulèvement du capot en cas d'infection post-LASIK. On ne doit pas ponctionner en chambre antérieure, il existe un risque d'endophtalmie et l'hypopion visualisé dans certains cas est le plus souvent stérile.

En bactériologie, l'examen direct au May-Grunwald-Giemsa lent (MGG) ou au Gram permet une réponse rapide : présence ou non de bactéries, cocci ou bacilles, gram positif ou négatif. Après mise en culture, la présence de bactéries est décelée dans les 48 heures et l'antibiogramme est délivré dans les 72 heures. Cela permet de tester in vitro la sensibilité de la souche identifiée à différents antibiotiques et de connaître les CMI (concentrations minimales inhibitrices). Celles ci ne sont pas très utiles pour des traitements topiques mais permettent d'éviter certaines classes d'antibiotiques dont les CMI seraient élevées (29).

En mycologie, l'examen direct se fait au MGG lent ou au Grocott. Il est ensuite réalisé des cultures sur milieu de Sabouraud par exemple. L'anti-fongigramme et la PCR ne sont pas systématiques car leur interprétation est délicate.

En parasitologie, l'examen direct se fait également au MGG lent permettant de visualiser kystes et trophozoïtes. Un milieu liquide enrichi en *Escherichia coli* permet la mise en culture. Alors qu'une lame placée dans un tube Eppendorf pour réaliser une PCR *Acanthamoeba* est une technique extrêmement sensible à la recherche du génome le plus fréquent : T4 (22).

Il est utile d'envoyer des prélèvements à ces trois unités, le pourcentage de co-infections allant jusqu'à 30% (30).

5. Prise en charge thérapeutique médicamenteuse :

Concernant la prise en charge médicale, il s'agit d'une urgence thérapeutique. Juste après les prélèvements, une poly-antibiothérapie doit être mise en place plus ou moins associé à un antiseptique adapté disponible en première intention au rythme d'une goutte par heure. Il sera adapté en fonction de l'orientation clinique, de l'évolution clinique, des résultats des examens directs, des cultures, de la PCR.

Il n'existe actuellement aucun consensus réel pour la prise en charge des kératites infectieuses. De nombreux collyres du marché sont disponibles en pharmacie hospitalière. Ils sont immédiatement disponibles, peu toxiques et efficaces en attendant les collyres renforcés. Les collyres renforcés sont préparés sous hotte

aspirante par les pharmaciens hospitaliers et permettent d'obtenir des concentrations cornéennes et intra-oculaires nécessaires au traitement des kératites sévères. Cependant, ils sont plus toxiques pour la surface oculaire (pH faible, hyperosmolarité), ne peuvent être délivrés que sur prescription hospitalière et sont de courte durée de conservation, au maximum quelques jours au réfrigérateur (31,32).

La dose de charge nécessite d'instiller une goutte toutes les 5 minutes la première heure puis une goutte horaire pendant 48 heures (intervalle de 5 minutes entre chaque substance si poly-thérapie). Au delà, la fréquence diminue afin d'empêcher la toxicité cornéenne des collyres. La durée du traitement est variable selon le germe en cause et l'évolution.

Comme traitement adjuvant, des collyres cycloplégants (à visée antalgique), ou hypotonisants peuvent être utilisés. Il semble nécessaire de réaliser des rinçages oculaires fréquents au sérum physiologique afin d'enlever les sécrétions de la surface oculaire. L'utilisation de traitement par voie générale ne se fait qu'en cas d'endophtalmie, de perforation ou de kératomycose.

Pour les antibiotiques, aux Etats-Unis, les quinolones en monothérapie ont obtenu l'agrément de la FDA (Food and Drug Association), mais certains auteurs déconseillent ce traitement du fait de résistances croissantes des bactéries, ou les réservent pour des kératites peu sévères (33,34). La figure 8 rassemble les collyres antibiotiques industriels disponibles à l'hôpital et les collyres renforcés utilisés au CHRU de TOURS.



Figure 8 : Collyres industriels (en haut : Rifamycine Chibret®, Tobrex®, Ciloxan® et Désomédine Bausch et Lomb®) et renforcés (en bas : ceftazidime, vancomycine et amikacine) disponibles au CHRU de Tours

Pour les antifongiques, il n'existe que des collyres renforcés. Les polyènes et les azolés sont les plus utilisés. L'amphotéricine B possède un spectre large sur les levures et plus variable sur les filaments. Les azolés sont peu solubles et volontiers toxiques en application topique alors qu'ils ont une bonne diffusion et une bonne biodisponibilité cornéenne par voie générale. On utilise le plus souvent l'itraconazole et le voriconazole sur les filaments et le fluconazole sur les levures. Le traitement des kératomycoses comporte donc de l'amphotéricine B en collyre associé à un antifongique par voie systémique.

Pour les antiparasitaires, il n'existe pas de consensus. Il est préconisé de réaliser un traitement agressif et long pour détruire les trophozoïtes mais surtout les kystes, très résistants. Le traitement consiste à associer des molécules anti-amibiennes : biguanide et diamidine aromatique en traitement local (1 goutte par heure les deux premiers jours puis diminution progressive) et parfois du fluconazole par voie générale en fonction de l'évolution. La durée du traitement est d'au moins 6 semaines pour les atteintes les moins sévères (tableau 4).

Antibiotiques	-collyres industriels	azithromycine 15mg/g rifamycine 10000UI/mL tobramycine 0,3% ciprofloxacine 0,3% ofloxacine 1,5mg/0,5mL	Cocci et certaines BGN Gram + BGN, BGP Staph Meti -S, BGN Staph Meti -S, BGN
	-collyres renforcés	amikacine 20mg/mL gentamycine 25mg/mL vancomycine 25mg/mL ticarcilline 6,6mg/mL ceftazidime 25mg/mL	BGN, BGP BGN, BGP Cocci Gram + Streptocoques, BGN Staph Meti-S, + /- BGN
Antifongiques	- collyre	amphotéricine B 5mg/mL	levures+/- filaments
	- généraux	Polyènes (amphoB)	levures+/- filaments
		Imidazolés (kétaconazole, éconazole, miconazole)	filaments+/-levures
		Triazolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole)	filaments+/-levures
Antiparasitaires	- collyres	Biguanides (PHMB, chlorhexidine, picloxydine)	AntiTropho/Kysticide ++
		Diamidines Aromatiques (hexamidine, propamidine)	AntiTropho/Kysticide ++
	- généraux	fluconazole	AntiTropho/Kysticide +

Tableau 4 : Principaux traitements locaux et généraux utilisés dans le traitement de kératites infectieuses hospitalisées en France (amphoB : amphotéricine B, antiTropho : actif sur le trophozoïte amibien)

6. Complications et leurs prises en charge :

Il existe de nombreuses complications gravissimes fonctionnelles et anatomiques :

- les complications fonctionnelles : les leucomes ou taies cornéennes, la persistance d'infiltrats sous épithéliaux, l'astigmatisme résiduel, les néovaisseaux cornéens, l'hypertonie oculaire, les kératalgies récidivantes et chroniques (amibes).
- les complications anatomiques : le descemetocèle, voire la perforation cornéenne, et plus exceptionnellement : les sclérites, l'endophtalmie, la cellulite orbitaire, la fonte purulente de l'œil.

L'utilisation de lentilles rigides perméables au gaz ou de verres scléaux peut permettre de réduire l'incidence de l'astigmatisme résiduel (35).

Les douleurs résiduelles peuvent être prise en charge par des traitements médicamenteux allant des antalgiques de différents paliers jusqu'aux antidépresseurs. En cas de persistance, on pourra envisager les injections latéro-bulbaires de xylocaïne/chlorpromazine voire l'énucléation en cas de douleurs intolérables sur œil non fonctionnel (36).

Pour les hypertonies réfractaires au traitement médicamenteux, on pourra proposer une trabéculéctomie présentant néanmoins de grands risques d'échec avec une escalade thérapeutique allant jusqu'au cyclo-affaiblissement à la cryode ou au laser diode (23)

En cas de taies ou d'infiltrats gênants à distance de l'épisode aigu, une greffe transfixiante ou lamellaire antérieure cornéenne peut être indiquée selon les couches cornéennes atteintes. Pour les menaces de perforation ou dans le cas de perforation récente, il peut être réalisé une greffe à chaud présente de hauts risque d'échec (environ 50% des cas) et peut nécessiter une deuxième greffe. Des greffes de membrane amniotique peuvent permettre de surseoir à la kératoplastie transfixiante (37,38).

En cas de kératites infectieuses résistantes au traitement, avec menace à court ou moyen terme de fonte stromale, le cross linking cornéen peut apporter un complément de prise en charge. Après instillation répétée de riboflavine 0,2% sur une cornée d s pith li s e, on réalise une irradiation aux UV-A de 9 minutes à 3mW/cm². Cela semble avoir un effet stabilisateur sur les fibres de collagène du stroma en cas d'ulcération peu importante. Il semblerait peut être qu'il y ait une action anti-infectieuse mais cela n'est pas démontré. Ce traitement est à éviter en cas de kératites amibiennes (39 41).

II. RATIONNEL ET OBJECTIF DE L'ETUDE :

Les kératites infectieuses sont une urgence diagnostique et thérapeutique. Leur prise en charge est parfois complexe et hétérogène du fait de l'intervention de beaucoup de personnels médicaux et paramédicaux dans les différents services travaillant en collaboration (urgences ophtalmologiques, service d'hospitalisation, pharmacie hospitalière et les différents laboratoires de microbiologie). Il nous a semblé nécessaire de réaliser un état des lieux de la situation au CHRU de Tours afin d'identifier les points positifs et négatifs dans la prise en charge et de tenter d'améliorer ces derniers.

L'objectif de notre travail est donc double :

- réaliser une étude épidémiologique rétrospective descriptive à propos des kératites infectieuses sévères hospitalisées dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours ces trois dernières années

- rédiger un nouveau protocole de prise en charge diagnostique et thérapeutique grâce aux constats réalisés par l'analyse des données issues de cette étude afin d'améliorer nos pratiques quotidiennes et d'harmoniser notre prise en charge de façon durable.

III. MATERIEL ET METHODES :

1. Critères d'inclusion et d'exclusion :

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés dans le service d'ophtalmologie du CHRU de TOURS du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2015 pour kératite infectieuse sévère.

Ces patients ont été recherchés dans le logiciel de gestion des hospitalisations CASTOR/WINNIX® de Hewlett-Packard™. Nous avons recherché l'ensemble des séjours dont le code diagnostic était H163 : kératite interstitielle et profonde sur le résumé de sortie standardisé (RSS). Ce code figure dans la catégorie

clinique majeure 14 (CMC-14) de la dixième édition du classement internationale des maladies (CIM-10).

Après récupération du dossier papier via les identifiants permanents patient (IPP), les cotations fausses avec une erreur de diagnostic ont été exclues du recueil de données.

2. Recueil des données et analyse statistique :

Pour chacun des patients, les données suivantes ont été recueillies :

- âge,
- sexe,
- latéralité de l'œil concerné,
- durée d'hospitalisation,
- prélèvements microbiologiques réalisés et résultats,
- traitement médical réalisé,
- présence ou non de port de lentilles de contact,
- co-morbidités locales et générales associées,
- traitement complémentaire médical et chirurgical réalisé.

Les meilleures acuités visuelle initiale et finale ont été transcrites a posteriori de l'échelle décimale au logMar (figure 9).

MAR (minute d'arc)	Acuité visuelle décimale (/10)	Acuité visuelle logarithmique LogMAR
100	0,1	– 2
20	0,5	– 1,3
10	1	– 1
7,94	1,3	– 0,9
6,31	1,6	– 0,8
5	2	– 0,7
3,98	2,5	– 0,6
3,33	3	– 0,52
2,5	4	– 0,4
2	5	– 0,3
1,67	6	– 0,22
1,58	6,3	– 0,2
1,43	7	– 0,16
1,25	8	– 0,1
1,11	9	– 0,05
1	10	0

*Figure 9: Comparaison des échelles d'acuité visuelle décimale et logarithmique
(d'après B. Cochener, Rapport SFO Presbytie 2012)*

Nous avons réalisé nos statistiques descriptives grâce au logiciel Excel® de Microsoft™. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Les données quantitatives ont été analysées à l'aide d'un test de Student apparié.

IV. RESULTATS :

1. Caractéristiques démographiques des patients :

44 dossiers (45 yeux), avaient comme diagnostic de séjour RSS, kératite interstitielle et profonde (H163).

8 dossiers (8 yeux) ont été exclu car les patients ne présentaient pas de kératite infectieuse remplissant nos critères : 5 patients hospitalisés pour kératoplastie transfixiante (2 ulcères perforés, 2 dystrophies de cornée et 1 taie post infectieuse), 2 patients hospitalisés pour greffe de membrane amniotique pour ulcères cornéens pré-perforants et une patiente hospitalisée pour kérato-uvéite virale compliquée d'inflammation intra-oculaire avec nécrose rétinienne aigue. Les caractéristiques démographiques des patients sont résumées dans le tableau 5.

Année d'hospitalisation	2013 : 7 patients/7yeux	2014 : 9 patients/9yeux	2015 : 20 patients/21 yeux
Sexe des patients	Homme : 16 (44%) Femme : 20 (56%)		
Age	52 ans \pm 23		
Côté	Droit : 15	Gauche : 20	Atteinte bilatérale: 1

Tableau 5 : Caractéristiques démographiques des patients hospitalisés pour kératites infectieuses de janvier 2013 à décembre 2015 au CHRU de Tours

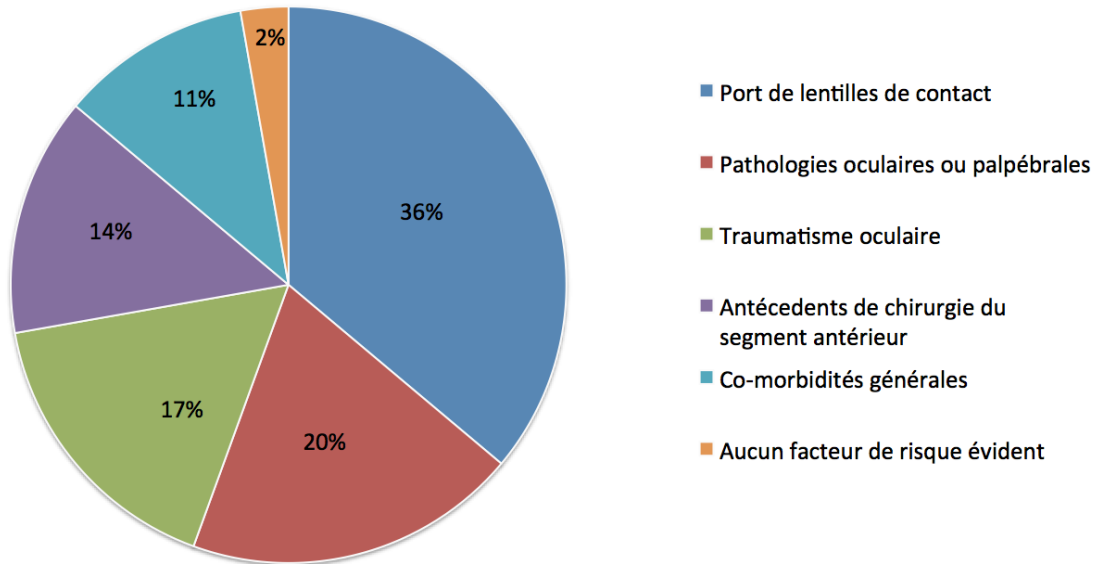
2. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation dans notre service a été de 8 ± 5 jours. La durée minimum était de 2 jours et maximum de 23 jours.

3. Facteurs de risque et co-morbidités :

97% des patients hospitalisés pour kératites infectieuses dans le service (35/36) présentaient des facteurs de risque. Ils sont résumés dans le graphique 1.

Une seule patiente de 84 ans ne présentait aucun facteur de risque évident mis à part son âge avancé.



Graphique 1 : Répartition en pourcentage des facteurs de risque chez les patients hospitalisés pour kératites infectieuses en 3 ans au CHRU de Tours

Le facteur de risque principal est **le port de lentilles de contact** (13/35 cas). Il s'agit exclusivement de lentilles souples, les informations sur leur type de renouvellement ou le matériau n'étaient que très rarement disponibles. Pour chaque patient, il a été retrouvé un mésusage : port prolongé au delà des recommandations, port nocturne, topping-off (non-vidange de l'étui et ré-utilisation de l'étui non nettoyé), baignade en piscine ou eau douce, nettoyage des lentilles avec de l'eau du robinet ou pire, de la salive.

Les 7 pathologies oculaires et/ou palpébrales retrouvées étaient une kératite zostérienne, une kéralgie récidivante, un œil en phytose sur glaucome au stade terminal, une dystrophie cornéenne post glaucome néovasculaire compliquant une occlusion ischémique de la veine centrale de la rétine, un ulcère de cornée traité par anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques, un floppy eye-lid syndrome, une blépharite chronique.

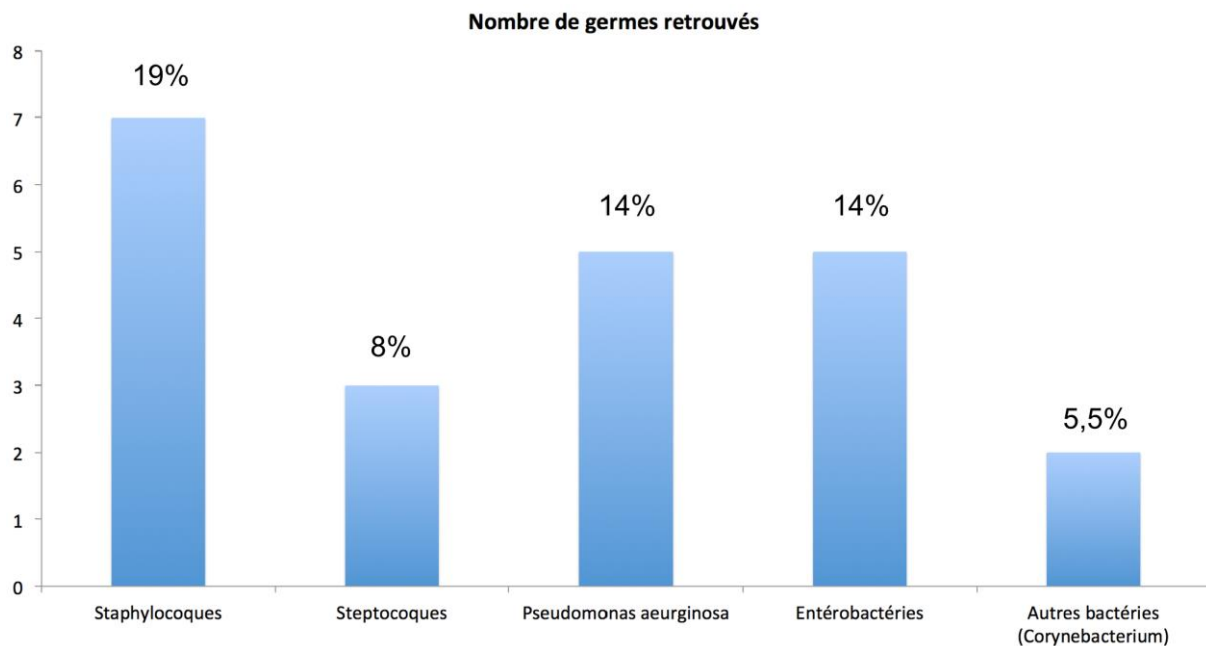
Les traumatismes cornéens étaient des traumatismes végétaux dans la moitié des cas (3/6), corps étrangers métalliques (2/6), un traumatisme par un ongle (1/6).

Les antécédents de chirurgie du segment antérieur étaient dominés par les kératoplasties transfixiantes (3/5 cas), puis on notait un cas de décompensation de cornea guttata post implantation en chambre antérieure (1/5 cas), et un cas de chirurgie réfractive par Lasik avec abcès sur les 2 yeux chez une femme enceinte (1/5 cas).

Les co-morbidités générales étaient des diabètes déséquilibrés (2/4 cas), un éthyisme chronique avec mauvais état général, une patiente en état grabataire post-Alzheimer avec rareté du clignement.

4. Résultats des prélèvements :

Tous les patients ont bénéficié d'un grattage cornéen avec mise du prélèvement sur écouvillon sec et envoi du prélèvement au laboratoire de bactériologie. Une bactérie au moins a été retrouvée dans **53% des cas** (19/36 cas). La répartition des bactéries est résumée dans le graphique 2.



Graphique 2 : Répartition des résultats des prélèvements bactériologiques (de gauche à droite : Staphylocoques, Streptocoques, Pseudomonas aeruginosa, Entérobactéries et autres bactéries)

Pour les staphylocoques, 5/7 sont des *S. aureus* (à coagulase positive) et 2/7 appartiennent à la famille de *S. epidermidis* (*S. epidermidis* et *S. warneri* à coagulase négative). Ces 2 derniers germes font partie de la flore commensale de la surface oculaire et ont été retrouvé chez des patients ayant des facteurs de risque locaux et/ou généraux.

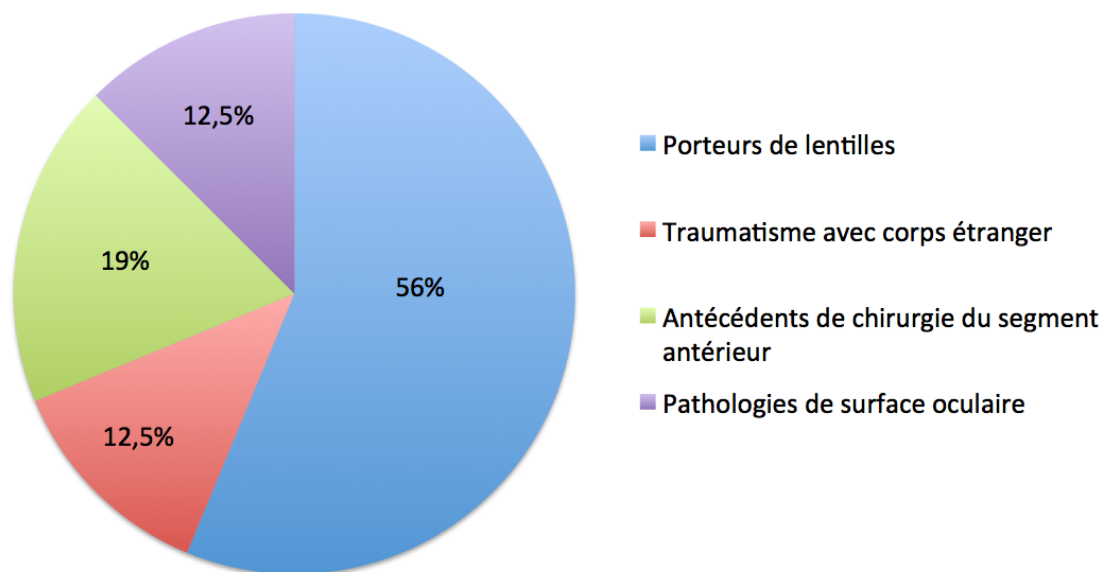
Les 3 cas ayant un *Streptococcus pneumoniae* avaient pour 2 d'entre eux un antécédent de chirurgie du segment antérieur (greffe de cornée et Lasik) et le dernier présentait un diabète déséquilibré.

5 prélèvements ont été positifs pour des entérobactéries : 4/5 sont des *Moraxella* (*lacunata* x2, *non liquefaciens* et *spp*) et une *Klebsiella oxytoca*. Ces patients présentaient également des facteurs de risque : antécédents de chirurgie du segment antérieur (2/5), corps étranger (1/5), mauvais état général (1/5), pathologie de surface (1/5).

Les 5 cas avec *Pseudomonas aeruginosa* positif étaient tous des porteurs de lentilles de contact.

On retrouve plusieurs bactéries dans 2 cas (6%) : association *Staphylococcus aureus* - *Corynebacterium macginleyi* avec dans un cas un troisième germe retrouvé : *Moraxella spp.* Les *Corynebacterium* sont des bactéries gram + commensales de la surface oculaire pouvant être pathogènes lorsque la surface oculaire est lésée.

Concernant les prélèvements à la recherche d'amibes (*Acanthamoeba*), il a été réalisé chez 16/ 36 (44%) des patients. Ces prélèvements ont été réalisés chez 9/13 (69%) des porteurs de lentilles. **Sur l'ensemble des prélèvements, il n'y a eu aucun examen direct positif, aucune culture positive, aucune PCR *Acanthamoeba* positive** (11 patients). 5 prélèvements ont été jugés non conforme par le laboratoire de parasitologie. Les caractéristiques des patients prélevées pour recherche d'amibes sont résumées dans le graphique 3.



Graphique 3 : Facteurs de risque des patients prélevés pour recherche d'amibes au CHRU de Tours

Un seul cas a eu un prélèvement mycologique positif (15 prélèvements) ; le germe était *Candida albicans*, ce patient présentait une malposition palpébrale (floppy eye-lid syndrome) responsable d'un ulcère de cornée chronique.

5. Traitement pharmacologique réalisé:

Parmi les patients hospitalisés, **83% ont reçu des collyres renforcés** d'antibiotiques (protocole ceftazidime-vancomycine-amikacine) au cours de l'hospitalisation et dès réception de ceux-ci. En attendant la réception de ces collyres, ils recevaient en instillation horaire : tobramycine et ciprofloxacine en association. La durée moyenne du traitement par collyres renforcés était de 7 ± 4 jours.

L'adaptation du traitement en cas d'antibiogramme disponible, était correctement réalisée sauf dans un cas. Ce patient présentait un ulcère cornéen traité par anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques. Cet ulcère s'est compliqué d'une kératite bactérienne à *Staphylococcus aureus* résistant à la tobramycine et à l'ofloxacine. Ce patient a eu comme traitement antibiotique local de la tobramycine et de la rifamycine. Malgré réception de l'antibiogramme, le traitement n'a pas été adapté a posteriori. Ce cas a nécessité un greffe de membrane amniotique à J10 ; cela a permis la guérison avec une remontée d'acuité visuelle satisfaisante (de -1,3 à -0,5 logMAR).

Tous les porteurs de lentilles de contact ont bénéficié d'un traitement local par Désomédine® (hexamidine) même si la suspicion clinique était faible. Chez les cas à forte suspicion d'amibes, les 4 patients (11%) ont reçu de la Désomédine® et 2 patients ont bénéficié d'un traitement par collyre renforcé de Chlorhexidine® (0,02%). Chez ces patients, il n'a pas été retrouvé de traitements au long cours par collyres antiparasitaires à partir de la sortie d'hospitalisation.

Chez 5 patients, devant la mauvaise évolution clinique, il a été rajouté au cours de l'hospitalisation un collyre renforcé d'amphotéricine B (5mg/mL) ; d'une durée de 4 à 30 jours. Un seul de ces patients avait une preuve microbiologique de la présence d'un champignon. Seulement 2 d'entre eux (dont le patient avec preuve mycologique) ont reçu en plus un traitement par itraconazole per os 200mg/jour pendant 10 jours

6. Traitements complémentaires réalisés:

En cas de menace de perforation cornéenne, il a été réalisé deux traitements complémentaires différents:

- un cross linking cornéen chez 5 patients (14%) entre J3 et J11 à partir du début de l'hospitalisation.
- une greffe de membrane amniotique chez 7 patients (20%) entre J2 et J19 à partir du début de l'hospitalisation.

Un patient a nécessité un cross linking cornéen à J10 puis une greffe de membrane amniotique à J22 devant l'absence de cicatrisation cornéenne. Un autre a bénéficié d'une première greffe de membrane amniotique à J15 et d'une deuxième greffe de membrane amniotique à distance (J65) devant la récurrence d'une ulcération positive à la fluorescéine au cours du suivi.

Aucun patient n'a nécessité de greffe cornéenne transfixiante « à chaud » dans notre série.

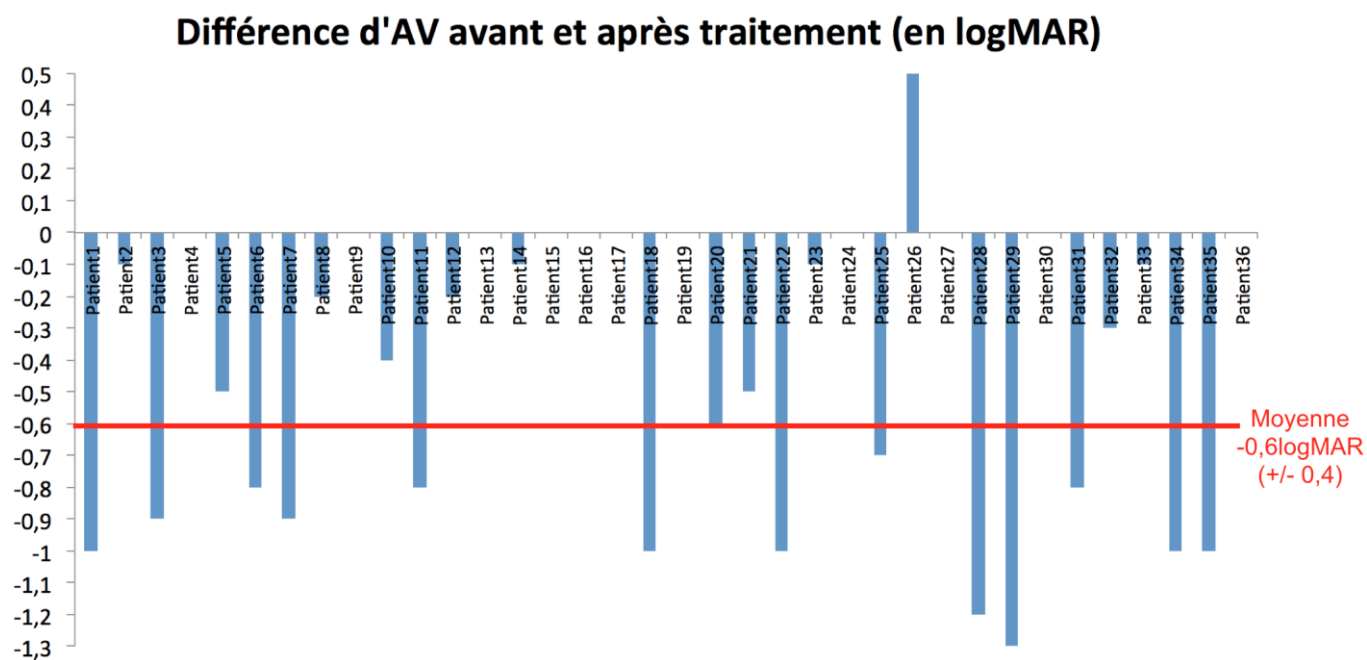
7. Résultats anatomiques et fonctionnels:

Les patients sortaient du service lorsque l'intégrité de l'épithélium cornéen était restituée et que l'examen à la fluorescéine ne montrait plus de prise de colorant en lumière bleue à la lampe à fente.

Les 10 patients (28%) ayant séjournés plus de 10 jours, présentaient des cornées pathologiques (antécédents de greffe, surface dystrophique,...) et/ou ont nécessité les traitements chirurgicaux complémentaires sus cités.

Sur le plan fonctionnel, 9 yeux étaient non voyants (AV décimale $< 1/20^{\text{ème}}$ ou AV = -1,3 logMAR) avant la prise en charge. Un seul patient a présenté une baisse d'acuité visuelle au cours de la prise en charge, il s'agit du patient avec la kératomycose prouvée microbiologiquement. Deux patients ont conservé une acuité visuelle maximum. Concernant l'ensemble des patients, le gain moyen d'acuité

visuelle était de $-0,6 \pm 0,4$ logMAR. La différence est significative ($p < 0,001$) (graphique 4).



Graphique 4 : Gain d'acuité visuelle en logMAR chez les 36 patients. La moyenne de gain d'acuité visuelle figure en rouge sur le graphique

V. DISCUSSION :

1. Comparaison de nos résultats avec la littérature :

Notre série de 36 patients sur 3 ans est comparable aux séries de la littérature tant en terme d'âge que de sexe (17,30,42–45).

Les facteurs de risque retrouvés sont dans l'ordre croissant : port de lentilles de contact, pathologies de surface oculaire et/ou palpébrale, traumatismes cornéens, antécédents de chirurgie du segment antérieur et terrains débilisés. Le facteur de risque principal retrouvé dans la littérature est également le port de lentilles de contact souples (de 36 à 50% des cas). Les mésusages constituent une part très importante dans la survenue de kératites infectieuses chez les porteurs de lentilles. Les autres facteurs de risque ont des répartitions différentes selon les zones géographiques étudiées (17,42–45).

Comme dans les grandes séries d'abcès de cornée bactériens, les germes retrouvés sont à plus de 90% des staphylocoques, des streptocoques, *Pseudomonas* et entérobactéries (graphique 2). Contrairement à la grande série de 513 patients de Yera, et *al.* (2,3% des patients avec prélèvement positif pour *Acanthamoeba*), nous n'avons obtenu aucun prélèvement positif pour *Acanthamoeba*. Les facteurs limitants sont la faible quantité de matière cornéenne disponible dans le prélèvement et la difficulté technique de culture et de PCR. En effet, au CHRU de Tours, il est réalisé au total 3 grattages cornéens voire plus ce qui diminue pour chaque laboratoire de microbiologie la quantité de matière exploitable. En mycologie, un seul prélèvement fut positif, ceci est explicable par la faible prévalence des kératomycoses dans les pays tempérés : de 5 à 30% environ (23,24,36,42,46,47).

Sur le plan thérapeutique, 83% de nos patients ont nécessité un traitement par collyres renforcés.

Sur les 17% n'ayant pas eu de collyres renforcés, le critère d'hospitalisation était principalement la localisation centrale de l'abcès. Ils présentaient tous un abcès de petite taille sans complications initiales

Un seul patient n'a pas bénéficié d'une antibiothérapie secondairement adapté ce qui a conduit à réaliser une greffe de membrane amniotique. Ceci est une erreur de notre part, le dossier n'ayant pas reçu d'avis de médecin sénior avant 9 jours de prise en charge

Pour les 4 patients à forte suspicion d'amibes, seuls 2 ont eu un traitement par collyres renforcés de Chlorexhidine® en plus de la Désomédine®. De plus, ils n'ont pas bénéficié de ce traitement au long cours comme conseillé ce qui a conduit un de ces patients à consulter à distance pour récurrence. Notre prise en charge ne semble donc pas en accord avec les recommandations qui préconise une prise en charge longue avec au moins 6 semaines de traitement local (48).

Le patient avec une preuve formelle d'infection fongique a bénéficié comme recommandé d'un traitement local et général. Les délais de traitement sont variables car ils dépendent de l'évolution clinique au cas par cas.

En conclusion sur le plan de la prise en charge thérapeutique, notre équipe prend en charge des infections cornéennes semblables à celles de la littérature. Des enseignements sur la prise en charge au sein des différentes équipes doivent être réédités à chaque semestre. Nos courts traitements post hospitalisation des kératites amibiennes peuvent également s'expliquer par un défaut de « seniorisation » ou d'information.

2. Examens complémentaires récents :

Certains examens complémentaires semblent utiles en cas de germes atypiques pour tenter d'augmenter le niveau de preuve diagnostique.

a. Microbiologie :

En cas de kératite infectieuse avec infiltrat stromal progressant malgré un traitement médical adapté, il semble licite de réaliser une biopsie cornéenne. En effet, cet examen a un très bon rendement microbiologique ; 82% dans la série d'Alexandrakis en 2000 (49). En cas de mauvaise évolution, si cet examen est réalisé rapidement, il pourrait éviter des traitements complémentaires lourds aux conséquences visuelles et anatomiques certaines. Les patients de notre série n'ont

pas bénéficié de cet examen mais il semble tout à fait pertinent de le réaliser en cas de mauvaise évolution.

b. Imagerie :

Ces différents modules sont disponibles dans notre service mais ils sont coûteux et peu démocratisés pour l'instant dans les services non spécialisés.

La microscopie confocale n'a jamais été réalisée pour les patients de notre série (module disponible depuis 2014). L'utilité de cette technique est pourtant majeure. En cas de suspicion d'atteinte parasitaire ou fongique, il est démontré que l'on observe des éléments pathogènes au sein de la cornée et de la conjonctive : visualisation de nombreux kystes amibiens au niveau de l'abcès et sur la surface oculaire en cas d'atteinte parasitaire et de filaments en cas de kératomycose filamenteuse. Cependant ces examens sont de réalisation délicate et nécessite un opérateur et un examinateur expérimentés. En effet, cet examen nécessite un contact cornéen (embout jetable) pouvant être douloureux sur une surface inflammatoire et plus encore en cas d'atteinte amibienne. Il est souhaitable chez les porteurs de lentilles ou en cas de traumatisme avec corps étranger de le réaliser au tout début de l'hospitalisation afin d'augmenter le rendement diagnostique. Par contre, l'absence de visualisation de kystes n'élimine pas le diagnostic, cet examen est, comme déjà signalé ci-dessus, difficile à réaliser et à interpréter (50,51).

L'OCT (tomographie à cohérence optique) Visante® de segment antérieur permet la visualisation de l'infiltrat nerveux en cas de kératonévrite amibienne. Ceci ne constitue qu'un examen supplémentaire car ce diagnostic est clinique et pathognomonique de la kératite amibienne. Il n'a pas été réalisé chez les patients de notre série et ne semble pas être pertinent pour la prise en charge des patients.

3. Perspective de thérapies complémentaires nouvelles à explorer :

a. Injection intra-stromale :

Khan *et al.* ont décrit un cas de kératopathie microcristalline résistante au traitement local classique ayant complètement récupérée après injection intra stromale de céfuroxime (0,1mL diluée à 10mg/mL). Liang *et al.* ont décrit un cas de kératite bactérienne ayant nécessité une injection intra stromale d'antibiotique avec succès. Sharma *et al.* ont réalisé 3 injections intra stromale de voriconazole (50 microgrammes dans 0,1mL) et cela a permis une réduction de la taille des abcès fongiques. Cette technique reste pour l'instant marginale et de dernier recours, il existe un risque théorique de taie ou de perforation cornéenne (52–54).

b. Verres scléaux :

Les verres scléaux connaissent depuis le début des années 2000, un véritable renouveau et ce surtout depuis le remboursement en France des verres scléaux SPOT® de LAO en 2007 par la Haute Autorité de Santé (figure 10). En effet, ces lentilles de grand diamètre s'appuie uniquement sur la sclère et permettent de créer un réservoir liquidien entre le verre et la cornée. Ils ont de nombreuses indications optiques mais aussi thérapeutiques (sécheresse oculaire sévère, séquelles de syndrome de Lyell ou de brûlures oculaires, kératopathie bulleuse) (55).

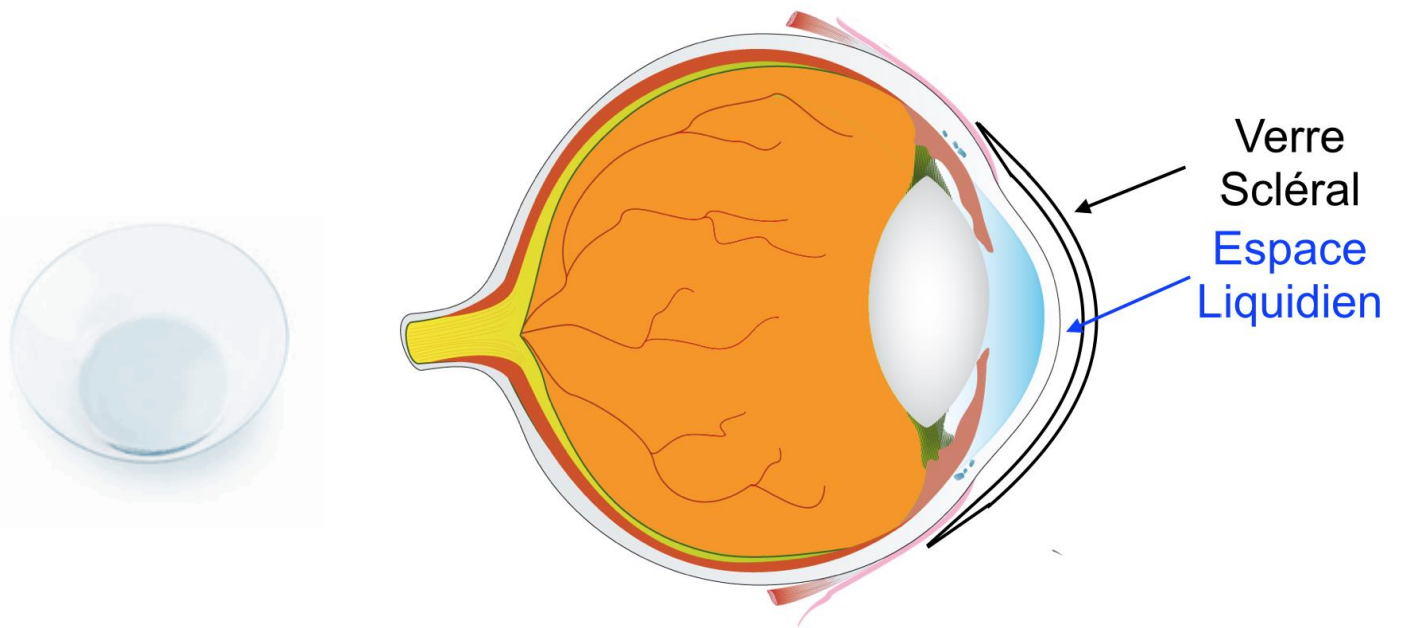


Figure 10 : Photographie d'un verre scléral et schéma de profil de l'œil montrant les appuis scléaux du verre et la zone réservoir permettant la répartition du liquide sous le verre sans contact cornéen

Certains auteurs ont utilisé le réservoir liquidien comme réservoir thérapeutique en ajoutant au sérum physiologique certaines molécules. Le bevacizumab, par exemple, est un anti VEGF (vaso-endothelial growth factor) utilisé dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Son utilisation dans le réservoir liquidien du verre scléral par Rosenthal *et al.* ont permis chez 5 patients atteints de pathologies de surface avec une néovascularisation cornéenne importante d'obtenir une régression des néovaisseaux, une amélioration de l'acuité visuelle (allant au maximum de moins de 1/20^{ème} à 5/10^{ème}), après seulement quelques mois de port et sans effet secondaire notable (56).

Chez les animaux, il a été placé dans le verre scléral de 2 lapins des antibiotiques (quinolones) afin d'en étudier la pharmacocinétique. Après quelques heures de port, la biodisponibilité du principe actif en intra-camérulaire est de 9 à 10 fois plus importante qu'en instillation horaire et la toxicité semble minime (kératite ponctuée superficielle) (57).

L'idée d'utiliser le verre scléral comme réservoir d'antibiotiques afin de traiter les abcès de cornée bactériens semblait donc séduisante. Cependant, cette idée s'est heurtée à des obstacles théoriques et pratiques. Tout d'abord, l'obtention d'un volume fixe de principe actif dans le verre scléral est difficile. En effet, le volume d'une goutte instillée varie énormément à la sortie du flacon ; de 20 à 80 microlitres (58,59). Deuxièmement, le choix de l'association de principes actifs pose également question : les collyres renforcés sont préparés pour un patient hospitalisé et ne sont jamais disponibles *a priori*. De plus, il est prouvé que la vancomycine et la ceftazidime précipitent lorsque ces deux molécules sont associées (60,61). Concernant les collyres industriels, la majorité contiennent des conservateurs potentiellement toxiques pour la surface cornéenne d'autant plus en cas de contact permanent avec la cornée dans un verre scléral, et ceux sans conservateurs sont rares (aminosides : azithromycine, quinolones : ofloxacine).

Une adaptation chez un patient hospitalisé pour kératite infectieuse d'allure bactérienne n'ayant reçu aucun traitement antibiotique, informé par oral et par écrit après obtention de son consentement, a malgré cela pu être tentée. Un verre d'essai SPOT® M4 (dimensions moyennes) a été choisi, sans modification des bords afin d'avoir un effet ventouse diminuant la clairance du liquide sous le verre pendant au moins dix heures. A l'intérieur de celui-ci 2 gouttes de tobramycine et 2 gouttes de ciprofloxacine (produits industriels avec conservateur) ont été instillées. L'adaptation a été très simple et la pose du verre également (figure 11). Après seulement 6 heures de port, le liquide du réservoir sous le verre était blanchâtre et contaminé et le patient présentait des douleurs majorées. La taille de la lésion n'était pas modifiée mais la réaction inflammatoire en segment antérieur se majorait. Il a donc été décidé par sécurité d'arrêter l'adaptation et de repasser à un traitement classique par collyres renforcés. Le patient a complètement guéri après cette prise en charge. *A posteriori*, le germe était un *Pseudomonas aeruginosa* sensible à la tobramycine et à la ciprofloxacine.



Figure 11 : Visualisation du verre scléral sur la surface oculaire d'un patient présentant un abcès de cornée supérieur avec hypopion (les appuis périphériques avec blanchiment conjonctival et scléral sont volontaires) (photographie appartenant au service du CHRU de Tours)

Cette expérience malheureuse peut s'expliquer par le rôle de détergent mécanique des paupières en cas de kératites infectieuses grâce à leur mouvement « essuie-glace ». Le verre scléral posée sur une surface infectée, bien que non en contact avec la cornée et rempli d'antibiotiques, semble être un incubateur pour le germe en maintenant une certaine température au contact de la cornée infectée et en permettant le développement du germe et non sa destruction. Cette technique doit être repensée et améliorée afin d'obtenir sa place dans l'arsenal thérapeutique des abcès de cornée.

Du fait de la physiopathologie des kératites amibiennes, cette technique peut sembler intéressante si le diagnostic de kératite amibienne est certain. De la Désomédine® dans le réservoir du verre scléral aurait alors un contact permanent avec les kystes amibiens. Cependant, cela nécessite de vérifier l'inocuité de la Désomédine® au contact permanent de l'épithélium cornéen par exemple au cours d'une étude sur un modèle animal.

4. Eléments de prise en charge à améliorer :

Au vu des résultats obtenus, des données issues de la littérature et des entretiens avec les différents médecins des services de microbiologie, voici quelques propositions pour améliorer la prise en charge des kératites infectieuses au CHRU de Tours :

- sur le plan diagnostique : afin d'augmenter le rendement, nous proposons de réaliser un prélèvement conjoint pour les laboratoires de bactériologie et de parasitologie : grattage cornéen à la lame 15 stérile et inoxydable puis application sur un écouvillon stérile et mise de celui-ci dans le milieu de conservation stérile Eswab®. Ce milieu liquide peu couteux, permet une meilleure conservation des germes que l'écouvillon sec (environ 48 heures) et une meilleure disponibilité de matériel après centrifugation du prélèvement, que les deux laboratoires peuvent se partager pour l'examen direct et la mise en culture (62,63). L'obtention de ce milieu en pratique courante au CHRU de Tours est proche. Il va être utile à de nombreux services : médecine, chirurgie, bloc opératoire.

Si le porteur de lentilles vient avec ces lentilles et/ou son boîtier, l'examineur devra placer les lentilles dans des flacons stériles remplis de sérum physiologique stérile (volume de 2mL), et réaliser un écouvillonnage du boîtier placé dans une solution Eswab® afin de l'envoyer aux laboratoires.

En ce qui concerne la PCR *Acanthamoeba*, en cas de suspicion de kératite amibienne, il semble nécessaire de réaliser un grattage généreux de l'abcès à la lame 15 stérile et inoxydable et de l'envoyer dans un tube Eppendorf. La technique de PCR *Acanthamoeba* réalisée dans le service de parasitologie du CHRU de Tours est celle recommandée par Goldschmidt, elle semble être la plus efficace à ce jour pour la détection du génome de ce germe (64). Un examen par microscopie

confocale, dans les 48 heures, à la recherche de kystes amibiens au sein des couches cornéennes, semble souhaitable.

En cas de mauvaise évolution clinique sous traitement bien conduit, il sera réalisé, au bloc opératoire, une biopsie cornéenne avec envoi du ou des prélèvements aux différents laboratoires concernés.

- sur le plan thérapeutique : en cas de bactérie, il semble indispensable d'adapter rapidement le traitement en fonction du germe retrouvé à l'examen direct ou après culture et de l'antibiogramme si disponible. Cela permet de réduire la toxicité éventuelle de ces collyres agressifs pour la surface cornéenne et éviter la sélection de mutants résistants.

L'utilisation de collyres renforcés de Chlorexhidine® semble indispensable en cas de forte suspicion de kératite amibienne. Une bithérapie par Chlorexhidine® et Désomédine® semble nécessaire au début de la prise en charge. Au décours de l'hospitalisation, un traitement prolongé par Désomédine® (1 goutte 4 fois par jour) d'au moins 6 semaines est indispensable. Si il existe une atteinte sévère, on rajoutera du fluconazole 100mg par jour pendant 10 jours.

5. Proposition d'un nouveau protocole de prise en charge :

A l'issue de ce travail, il est proposé, pour le mois de novembre prochain, en attente d'accord des responsables des services concernés (microbiologie et pharmacie hospitalière) et du Professeur Pisella : chef de service d'ophtalmologie du CHRU de Tours ; un nouveau protocole de prise en charge des kératites infectieuses graves nécessitant une hospitalisation dans le service.

Une formation des internes à chaque début de semestre semble indispensable pour améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique (annexe 1).

VI. CONCLUSION :

Ce travail a permis de réaliser un état des lieux de la prise en charge des kératites infectieuses, au CHRU de TOURS. Dans l'ensemble, la population étudiée est comparable avec celle des pays tempérés et la prise en charge diagnostique et thérapeutique est satisfaisante.

Il semble nécessaire d'insister sur certains éléments afin d'optimiser nos pratiques. L'utilisation du milieu Eswab® pour le transport des grattages cornéens, la réalisation systématique de recherches de kystes amibiens en microscope confocale et la conduite d'un traitement adapté en cas de suspicion d'amibes sont 3 éléments essentiels à améliorer. Il pourra être fait appel à des pratiques marginales mais efficaces si besoin (biopsie cornéenne, injection intra-stromale de substance pharmacologique).

Ce travail constitue une évaluation des pratiques professionnelles concernant les abcès de cornée au CHRU de Tours. Il va également pouvoir être exploité par les différents services de microbiologie à des buts statistiques ou comme base de nouveau travail.

ANNEXE 1 : PROPOSITION DE PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES ABCES DE CORNEE



Protocole de prise en charges des abcès de cornée
dans le service d'Ophtalmologie du CHRU de Tours
Octobre 2016

FORMATION DES INTERNES A CHAQUE DEBUT DE SEMESTRE

Aux urgences ophtalmologiques, diagnostic de **kératite infectieuse sévère** :

CRITERES D'HOSPITALISATION (confirmation de l'hospitalisation par un **médecin sénior**) :

Critères Locaux	Critères généraux
Abcès et règle 1,2,3 : <ul style="list-style-type: none">- Tyndall>1+- diamètre>2mm- situé à moins de 3mm de l'axe optique Endophtalmie associée Perforation cornéenne imminente ou avérée Suspicion de <i>Pseudomonas</i> Aggravation malgré un traitement adapté de 24h Atteintes bilatérales	Enfant Monophtalme Immunodéprimé Non observance possible en ambulatoire Œil opéré (greffe de cornée, trabéculéctomie,...)

REALISATION DES PRELEVEMENTS (nécessite le kit de prélèvement disponible dans le service):

Avant tout traitement !

Après instillation d'une goutte d'anesthésique local (oxybuprocaine) et rinçage de la surface oculaire au sérum physiologique stérile 0,9%.

Lavage des mains à la solution hydroalcoolique et mise de gants stériles sans talc (Protexis®).

Grattage cornéen à l'aide de lames de bistouri stériles inoxydables T15 puis :

- disposition du prélèvement sur l'écouvillon stérile du milieu Eswab® fourni dans le kit, envoi du prélèvement en bactériologie (prélèvement mutualisé avec la parasitologie) pour examen direct et mise en culture



- en cas de port de lentilles de contact, de traumatisme cornéen, de suspicion clinique (évolution lente, échec d'un traitement antibiotique local, douleur importante, kératonévrite, anneau dysimmunitaire,...) : réalisation d'un deuxième prélèvement avec disposition de la lame 15 dans un tube Eppendorf pour PCR *Acanthamoeba*.



- en cas de suspicion de kératomycose (traumatisme végétal): prélèvement à l'écouvillon sec stérile et envoi de l'échantillon en mycologie.



ENVOI DES ECHANTILLONS DANS LES 2 HEURES AUX LABORATOIRES CONCERNES
(Ouverture du lundi au samedi de 8h30 à 17h30, le dimanche de 8h00 à 13h) DECT: 79190

EN CAS D'IMPOSSIBILITE (astreintes de nuits et dimanches après midi) : conservation rapide des prélèvements au réfrigérateur +4°C et envoi secondairement aux laboratoires.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Si suspicion d'amibes : de port de lentilles de contact (même ponctuel), de traumatisme cornéen, de suspicion clinique (évolution lente, échec d'un traitement antibiotique local, douleur importante, kératonévrite, anneau dysimmunitaire,...) :

Réalisation d'une microscopie confocale dans les 48 heures après le diagnostic (à réaliser par Mme Burel ou Mme Marotte et à interpréter par un médecin sénior formé)

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

Prescription de collyres en instillation répétées (toutes les 5 minutes pendant une heure puis instillation horaire) via le DPP en attendant les collyres renforcés :

Tobrex®, Ciloxan® + /- Désomédine®

Prescription des collyres renforcés (réalisé sous 24 heures).

Demande disponible dans le box d'urgence au 3^{ème} étage :

- à envoyer par fax à la pharmacie Clocheville au 76946 en semaine
- à envoyer par fax à la pharmacie logipôle de Trousseau au 76016 les weekends et jours fériés

Vancomycine 25mg/mL dans 10mL de NaCl 0,9%

Ceftazidime 20mg/mL dans 10mL de NaCl 0,9%

Amikacine 20mg/mL dans 10mL de NaCl 0,9%

+/- Chlorhexidine® 0,02% dans 10mL de NaCl 0,9% (maintenir la Désomédine® en cas de suspicion amibienne) +/- fluconazole PO 100mg/j (10 jours)

+ /- amphotéricine B 5mg/mL dans 10mL de G5% et itraconazole 200mg/j per os (de 10 à 21 jours)

Rythme d'instillation :

1 goutte toutes les 5 minutes pendant une heure puis
1 goutte par heure pendant au moins 48 heures puis
1 goutte par deux heures la journée pendant 48 heures.

Adaptation de l'antibiothérapie en fonction du germe retrouvé à l'examen direct ou après culture et de l'antibiogramme si disponible.

En cas d'amibes ou de forte suspicion :

Maintenir la **Désomédine®** à 1 goutte 4 fois par jour **au moins 6 semaines** au décours de l'hospitalisation.

EN CAS DE MAUVAISE EVOLUTION AU COURS DE LA PRISE EN CHARGE :

Discussion obligatoire et rapide du dossier avec un médecin sénior.

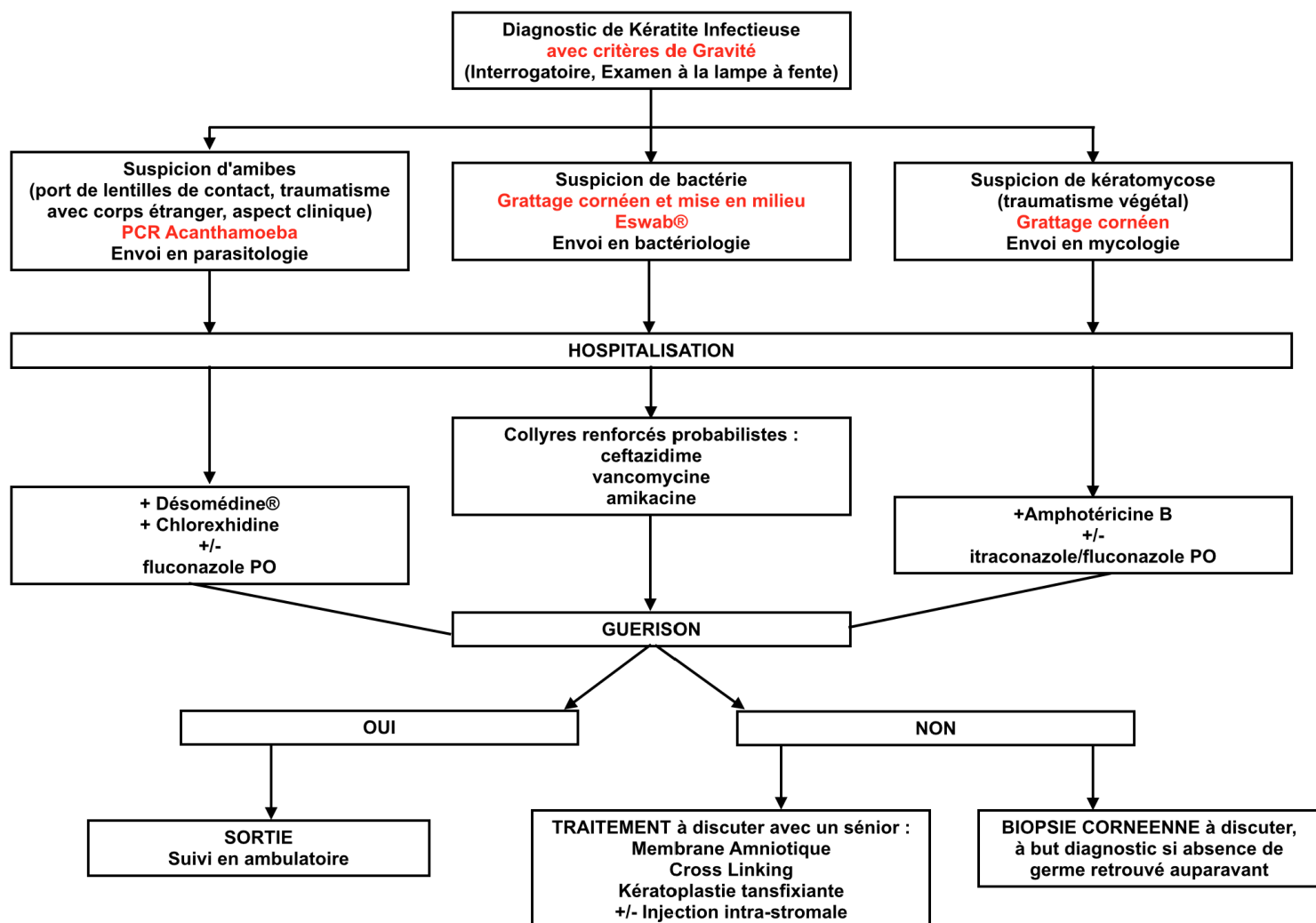
-sur le plan diagnostique : discuter l'intérêt de réaliser une **biopsie cornéenne** sous anesthésie locale au bloc opératoire avec examen bactériologique, parasitologique ou mycologique.

-sur le plan thérapeutique :

En cas de menace pour l'intégrité du globe discuter l'intérêt de réaliser un **cross linking cornéen** afin de solidifier le lit stromal restant ou la **greffe de membrane amniotique**. Si perforation du globe, nécessité de réaliser une **kératoplastie transfixiante** « à chaud ».

Si preuve microbiologique après grattage cornéen ou biopsie, discuter l'intérêt de réaliser une **injection intra-stromale** (par exemple de céfuroxime : 0,1mL à la dilution de 10mg/mL si Cocci Gram + ou de voriconazole : 50 microgrammes dans 0,1mL si *Candida*).

ARBRE DECISIONNEL :



VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Jan AM. Traite des maladies de l'oeil, et des remedes propres pour leur guerison. chez Le Breton, premier imprimeur ordinaire du Roi; 1740. 574 p.
2. Saint-Yves C de. Nouveau traité des maladies des yeux. Arkstée & Merkus; 1767. 394 p.
3. Demours A-P, Soemmerring ST von. Traité des maladies des yeux. Crochard; 1818. 530 p.
4. Bouillet A (Dr). Étude comparative du traitement des abcès de la cornée par la chaleur et le froid. 1890.
5. Weller CH. Traité théorique et pratique des maladies des yeux. Germer-Baillière; 1832. 756 p.
6. Wainwright M. The history of the therapeutic use of crude penicillin. Med Hist. janv 1987;31(1):41- 50.
7. Gentles JC. The Treatment of Ringworm with Griseofulvin.*. Br J Dermatol. 1 déc 1959;71(12):427- 33.
8. Dutcher JD, William G, Pagano JF, John V. Amphotericin b, its production, and its salts [Internet]. US2908611 A, 1959 [cité 17 août 2016]. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/US2908611>
9. Baum JL. Initial therapy of suspected microbial corneal ulcers. Surv Ophthalmol. 1 sept 1979;24(2):97- 105.
10. Jones BR, McGill JI, Steele AD. Recurrent suppurative kerato-uveitis with loss of eye due to infection by Acanthamoeba castellani. Trans Ophthalmol Soc U K. juill 1975;95(2):210- 3.
11. Baum JL, Barza M, Weinstein L. Preferred routes of antibiotic administration in treatment of bacterial ulcers of the cornea. Int Ophthalmol Clin. 1973;13(4):31 - 7.
12. Glasser DB, Gardner S, Ellis JG, Pettit TH. Loading Doses and Extended Dosing Intervals in Topical Gentamicin Therapy. Am J Ophthalmol. 1 mars 1985;99(3):329- 32.
13. Koch P, Osborn E, Baum JL, Ernst C. The Stability of Ten Antibiotics in Artificial Tear Solutions. Am J Ophthalmol. 1 nov 1976;82(5):775- 80.
14. Badenoch PR, Coster DJ. Antimicrobial activity of topical anaesthetic preparations. Br J Ophthalmol. 6 janv 1982;66(6):364- 7.
15. Chaudhry NA, Flynn Jr HW, Murray TG, Tabandeh H, Mello Jr MO, Miller D.

Emerging ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Ophthalmol*. oct 1999;128(4):509- 10.

16. Seal DV, Pleyer U. *Ocular Infection: Investigation and Treatment in Practice*. CRC Press; 2007. 402 p.

17. Shah A, Sachdev A, Coggon D, Hossain P. Geographic variations in microbial keratitis: an analysis of the peer-reviewed literature. *Br J Ophthalmol*. 6 janv 2011;95(6):762- 7.

18. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. *Br J Ophthalmol*. 7 janv 2003;87(7):834- 8.

19. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. *J Fr Ophtalmol*. juin 2011;34(6):362- 8.

20. Zhong W, Yin H, Xie L. Expression and potential role of major inflammatory cytokines in experimental keratomycosis. *Mol Vis*. 2009;15:1303- 11.

21. Bullock JD, Warwar RE, Elder B, Northern WI. Temperature instability of renu with moistureloc: A new theory to explain the worldwide fusarium keratitis epidemic of 2004-2006. *Arch Ophthalmol*. 10 nov 2008;126(11):1493- 8.

22. Zamfir O, Yera H, Bourcier T, Batellier L, Dupouy-Camet J, Tourte-Schaeffer C, et al. Diagnostic par PCR des kératites à *Acanthamoeba* spp. *J Fr Ophtalmol*. 1 nov 2006;29(9):1034- 40.

23. Bouheraoua N, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie VM. Prognostic Factors Associated With the Need for Surgical Treatments in *Acanthamoeba* Keratitis: Cornea. févr 2013;32(2):130- 6.

24. Chew HF, Yildiz EH, Hammersmith KM, Eagle RC, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Clinical Outcomes and Prognostic Factors Associated With *Acanthamoeba* Keratitis: Cornea. avr 2011;30(4):435- 41.

25. Lim N, Goh D, Bunce C, Xing W, Fraenkel G, Poole TRG, et al. Comparison of Polyhexamethylene Biguanide and Chlorhexidine as Monotherapy Agents in the Treatment of *Acanthamoeba* Keratitis. *Am J Ophthalmol*. janv 2008;145(1):130- 5.

26. Jeng BH, McLeod SD. Microbial keratitis. *Br J Ophthalmol*. 7 janv 2003;87(7):805- 6.

27. Vital MC, Belloso M, Prager TC, Lanier JD. Classifying the Severity of Corneal Ulcers by Using the 1, 2, 3 Rule. *Cornea*. janv 2007;26(1):16- 20.

28. Chaumeil C, Maubon D, Paugam A, Yera H. Infections oculaires. In: REMIC 2015. SFM; 2015. p. 247- 262p. (SFM; vol. 5ème Edition).
29. Chaumeil C, Malet F. Complications infectieuses. In: Rapport SFO : Les lentilles de contact. Paris: Masson; 2009. p. 873- 932.
30. Yeh DL, Stinnett SS, Afshari NA. Analysis of Bacterial Cultures in Infectious Keratitis, 1997 to 2004. *Am J Ophthalmol.* déc 2006;142(6):1066- 8.
31. Chédru-Legros V, Fines-Guyon M, Chérel A, Perdriel A, Albessard F, Debruyne D, et al. Stabilité à – 20°C des collyres antibiotiques renforcés (amikacine, ceftazidime, vancomycine). *J Fr Ophtalmol.* oct 2007;30(8):807- 13.
32. Chiquet C, Romanet J-P. Prescrire les collyres fortifiés. *J Fr Ophtalmol.* avr 2007;30(4):423- 30.
33. Hanet M-S, Jamart J, Pinheiro Chaves A. Fluoroquinolones or fortified antibiotics for treating bacterial keratitis: systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* déc 2012;47(6):493- 9.
34. Mesplié N, Kérautret J, Léoni S, Dubois V, Colin J. Kératites bactériennes sévères et sensibilité des germes aux fluoroquinolones. *J Fr Ophtalmol.* avr 2009;32(4):273- 6.
35. Schein OD, Rosenthal P, Ducharme C. A Gas-Permeable Scleral Contact Lens for Visual Rehabilitation. *Am J Ophthalmol.* 1 mars 1990;109(3):318- 22.
36. Awwad ST, Heilman M, Hogan RN, Parmar DN, Petroll WM, McCulley JP, et al. Severe Reactive Ischemic Posterior Segment Inflammation in *Acanthamoeba* Keratitis: A New Potentially Blinding Syndrome. *Ophthalmology.* févr 2007;114(2):313- 20.
37. Barequet IS, Habot-Wilner Z, Keller N, Smollan G, Ziv H, Belkin M, et al. Effect of Amniotic Membrane Transplantation on the Healing of Bacterial Keratitis. *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 1 janv 2008;49(1):163.
38. Bourcier T, Patteau F, Borderie V, Baudrimont M, Rondeau N, Bonnel S, et al. Intérêt de la greffe de membrane amniotique dans le traitement des kératites amibiennes sévères. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol.* 1 oct 2004;39(6):621- 31.
39. Berra M, Galperín G, Boscaro G, Zarate J, Tau J, Chiaradia P, et al. Treatment of *Acanthamoeba* Keratitis by Corneal Cross-linking: Cornea. *févr 2013;32(2):174- 8.*
40. Price MO, Tenkman LR, Schrier A, Fairchild KM, Trokel SL, Price FW. Photoactivated Riboflavin Treatment of Infectious Keratitis Using Collagen Cross-

linking Technology. J Refract Surg. 1 oct 2012;28(10):706- 13.

41. Alio JL, Abbouda A, Valle D, del Castillo JM, Fernandez JA. Corneal cross linking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. J Ophthalmic Inflamm Infect. 2013;3(1):47.
42. Saeed A, Arcy FD, Stack J, Collum LM, Power W, Beatty S. Risk Factors, Microbiological Findings, and Clinical Outcomes in Cases of Microbial Keratitis Admitted to a Tertiary Referral Center in Ireland: Cornea. avr 2009;28(3):285- 92.
43. Schaefer F, Bruttin O, Zografos L, Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study. Br J Ophthalmol. 7 janv 2001;85(7):842- 7.
44. Bourcier T, Thomas F, Borderie V, Chaumeil C, Laroche L. Bacterial keratitis: predisposing factors, clinical and microbiological review of 300 cases. Br J Ophthalmol. 7 janv 2003;87(7):834- 8.
45. Limaiem R, Mghaieth F, Merdassi A, Mghaieth K, Aissaoui A, Matri LE. Les abcès graves de la cornée : à propos de 100 cas.
/data/revues/01815512/00300004/374/ [Internet]. 8 mars 2008 [cité 16 août 2016]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/113438>
46. Yera H, Zamfir O, Bourcier T, Ancelle T, Batellier L, Dupouy-Camet J, 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. 15 févr 2007;26(3):221 - 4.
47. Jurkunas U, Behlau I, Colby K. Fungal Keratitis: Changing Pathogens and Risk Factors: Cornea. juill 2009;28(6):638- 43.
48. Oldenburg CE, Keenan JD, Cevallos V, Chan MF, Acharya NR, Gaynor BD, et al. Microbiological cure times in acanthamoeba keratitis. Eye. sept 2011;25(9):1155- 60.
49. Alexandrakis G, Haimovici R, Miller D, Alfonso EC. Corneal biopsy in the management of progressive microbial keratitis. Am J Ophthalmol. mai 2000;129(5):571 - 6.
50. Labbé A, Khammari C, Dupas B, Gabison E, Brasnu E, Labetoulle M, et al. Contribution of In Vivo Confocal Microscopy to the Diagnosis and Management of Infectious Keratitis. Ocul Surf. 1 janv 2009;7(1):41 - 52.
51. Rezaei Kanavi M, Naghshgar N, Javadi MA, Sadat Hashemi M. Various confocal scan features of cysts and trophozoites in cases with Acanthamoeba

keratitis. Eur J Ophthalmol. 2012;22(Suppl. 7):46- 50.

52. Khan IJ, Hamada S, Rauz S. Infectious Crystalline Keratopathy Treated With Intrastromal Antibiotics: Cornea. oct 2010;29(10):1186- 8.

53. Liang SY-W, Lee GA. Intrastromal injection of antibiotic agent in the management of recalcitrant bacterial keratitis. J Cataract Refract Surg. mai 2011;37(5):960- 2.

54. Sharma N, Agarwal P, Sinha R, Titiyal JS, Velpandian T, Vajpayee RB. Evaluation of intrastromal voriconazole injection in recalcitrant deep fungal keratitis: case series. Br J Ophthalmol. 12 janv 2011;95(12):1735- 7.

55. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS. Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. Am J Ophthalmol. juill 2000;130(1):25- 32.

56. Lim M, Jacobs DS, Rosenthal P, Carrasquillo KG. The Boston Ocular Surface Prosthesis as a Novel Drug Delivery System for Bevacizumab. Semin Ophthalmol. 1 janv 2009;24(3):149- 55.

57. Laballe R, Vigne J, Denion E, Lemaitre F, Goux D, Pisella P-J. Preclinical assessment of scleral lens as a reservoir-based ocular therapeutic system. Contact Lens Anterior Eye [Internet]. 2016 [cité 16 août 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S136704841630025X>

58. German EJ, Hurst MA, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? Eye. janv 1999;13(1):93- 100.

59. Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. Surv Ophthalmol. mars 2004;49(2):197- 213.

60. Lifshitz T, Lapid-Gortzak R, Finkelman Y, Klemperer I. Vancomycin and ceftazidime incompatibility upon intravitreal injection. Br J Ophthalmol. 1 janv 2000;84(1):117- 117.

61. Mclellan C, Papadopoulos A. Precipitate formation after subconjunctival administration of ceftazidime and vancomycin. Hosp Pharm. 2005;40(2):154- 5.

62. Horn KGV, Audette CD, Sebeck D, Tucker KA. Comparison of the Copan ESwab System with Two Amies Agar Swab Transport Systems for Maintenance of Microorganism Viability. J Clin Microbiol. 5 janv 2008;46(5):1655- 8.

63. Nys S, Vijgen S, Magerman K, Cartuyvels R. Comparison of Copan eSwab with the Copan Venturi Transystem for the quantitative survival of Escherichia coli, Streptococcus agalactiae and Candida albicans. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 4

mars 2010;29(4):453- 6.

64. Goldschmidt P, Degorge S, Benallaoua D, Saint-Jean C, Batellier L, Alouch C, et al. New tool for the simultaneous detection of 10 different genotypes of *Acanthamoeba* available from the American Type Culture Collection. *Br J Ophthalmol.* 8 janv 2009;93(8):1096- 100.

Etienne Bourdais

Thèse n°

55 pages – 5 tableaux – 11 figures – 4 graphiques

Résumé :

Les kératites infectieuses ou abcès de cornée constituent un ensemble de pathologies potentiellement graves et cécitantes de la surface oculaire. Le but de notre étude a été d'analyser les abcès de cornée hospitalisés au CHRU de Tours ces 3 dernières années afin d'étudier les caractéristiques locales de ces abcès dans le but d'en améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique.

L'étude a consisté à recueillir de manière rétrospective les données démographiques, cliniques, diagnostiques et thérapeutiques des abcès de cornée hospitalisés ces 3 dernières années dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Tours. Les patients se présentant au service des urgences, bénéficiaient du diagnostic d'abcès de cornée grave (critères consensuels), de prélèvements microbiologiques. Le traitement probabiliste mis en place consistait en l'instillation de collyres renforcés antibiotiques en poly-thérapie à large spectre. En fonction de l'évolution clinique, certains patients pouvaient bénéficier de traitements complémentaires médicamenteux et ou chirurgicaux.

Entre le 01 janvier 2013 et le 31 décembre 2015, 36 patients (37 abcès) ont été hospitalisés. Sur l'ensemble, 19 abcès étaient d'origine bactérienne prouvée, 4 étaient fortement suspects d'être d'origine parasitaire (*Acanthamoeba* : aucun résultat positif) et 5 étaient suspects d'origine mycotique (1 seule preuve après culture : *Candida albicans*). Les 9 abcès restants ont tous guéri après traitement antibiotique local adapté. Les principaux facteurs de risque étaient : le port de lentilles de contact (13 cas), les pathologies de surface oculaire et palpébrales (7 cas), les traumatismes oculaires (6 cas), les antécédents de chirurgie du segment antérieur (5 cas), les co-morbidités générales (4 cas). Au décours du traitement, le gain moyen d'acuité visuelle étaient de $-0.6 \log\text{Mar}$ (écart type : -0.4).

La prise en charge thérapeutique des kératites infectieuses par instillation répétées de collyres renforcés antibiotiques semble être actuellement la meilleure. D'autres traitements médicamenteux (collyres renforcés de chlorhexidine, d'amphotéricine B) et chirurgicaux (cross-linking cornéen, greffe de membrane amniotique) peuvent se montrer utiles en cas de mauvaise évolution clinique. Il nous semble indispensable d'améliorer le rendement diagnostique pour les parasites. Cette étude a permis la réalisation d'un nouveau protocole afin d'optimiser la gestion de ces pathologies dans le service d'Ophtalmologie du CHRU de Tours.

Mots clés : Kératite – Infection – Abcès – Cornée – Protocole

Jury :

Président : *Professeur Pierre-Jean PISELLA, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours*
Membres : *Professeur Patrick FRANCOIS, Neurochirurgie, Faculté de Médecine – Tours*
Professeur Louis BERNARD, Maladies Infectieuses et Tropicales, Faculté de Médecine – Tours
Docteur Naoual TARFAOUI, Ophtalmologie, Faculté de Médecine – Tours

Date de soutenance : 14 octobre 2016