

scle

r

pression oculaire

it diminuer la PIO jusqu'à
ions imposées par les
e. Xalatan® s'utilise à raison
présente aucune contre-
maintient son activité
certains individus, il arrive

iveau mécanisme d'action:
écoulement uvéoscléral.

Diminution de la PIO
jusqu'à 35%.

as de perte d'efficacité
à long terme.

ence de contre-indications
cardiopulmonaires.

ie seule goutte par jour.



pression... en douceur.

CAS D'UN ULCERE A EXOPHIALA DERMATITIDIS

GERARD C,¹ DUCHESNE B,¹
HAYETTE MP,² LAVALLEYE B,¹
MARECHAL-COURTOIS C¹

RESUME

Les auteurs présentent un cas d'ulcère cornéen à *Exophiala dermatitidis*.

Ce cas permet d'envisager la classification des mycoses cornéennes ainsi que leurs fréquences. L'histoire clinique et l'aspect biomicroscopique permettent de mettre en évidence les critères diagnostiques des infections mycotiques. L'intérêt et la technique des prélèvements seront discutés. L'analyse anatomopathologique après greffe de cornée confirme le diagnostic et nous rappelle la place essentielle de cet examen trop souvent négligé.

L'attitude thérapeutique tant médicale que chirurgicale sera discutée.

SUMMARY

The authors present one case of corneal *Exophiala dermatitidis* ulceration. This case is analyzed in the field of corneal mycosis infection.

Classification, rate, clinical history, biomicroscopy aspects will be discussed. Technical samples will be described. Anatomopathologic slides will be discussed. Finally the medical or surgical treatment will be considered.

MOTS CLES

Mycoses oculaires, *Exophiala dermatitidis*,
Ulcère cornéen.

KEY WORDS

Ocular mycosis, *Exophiala dermatitidis*,
Corneal ulcer.

.....

¹ Service d'Ophtalmologie, Prof. A. Galand, CHU
Sart-Tilman, Liège.

² Service de Microbiologie, Prof. De Mol, CHU
Sart-Tilman, Liège.

CAS CLINIQUE

Un patient âgé de 23 ans est adressé aux urgences ophtalmologiques du CHU de Liège en novembre 1994 par son ophtalmologue traitant, pour un ulcère cornéen infecté de l'oeil gauche, évoluant depuis une semaine. Aucune amélioration n'avait été obtenue malgré un traitement par Néomycine + Polymyxine B + Dexametasone + Atropine pendant 4 jours puis Tobramycine + Aciclovir + Atropine pendant 3 jours.

Dans ses antécédents on note une perforation de l'oeil gauche des suites d'un accident sur la voie publique en juillet 1994.

De plus ce patient a subi une ablation de corps étranger métallique cornéen en septembre 94.

L'examen ophtalmologique d'admission révèle une acuité visuelle de 10/10 à l'oeil droit et compte les doigts à 2 mètres à l'oeil gauche.

L'examen biomicroscopique du segment antérieur de l'oeil gauche montre une ulcération cornéenne profonde à bords surélevés, paracentrale et supérieure, avec un large infiltrat stromal blanchâtre, une injection mixte (++), un œdème cornéen (++), un signe de Tyndall (++).

Après prélèvement bactériologique (frottis à l'écouvillon et grattage au couteau), un traitement par antibiotique Ciprofloxacine (une goutte toutes les heures) et cycloplégique est instauré.

Après 72 heures, l'examen ne montre pas d'amélioration.

Les résultats bactériologiques mettent en évidence une infection fongique due à un champignon filamenteux de la famille des Dématées. Les cultures bactériologiques et virales restent négatives.

L'ulcération évoluera vers la perforation (soit 5 jours après son admission) et malgré un nou-

veau traitement local conduit depuis 48 heures (Miconazole + Ofloxacine + Atropine) et général (Itraconazole 100 mg × 2).

Le patient sera greffé. Le traitement post-opératoire est composé de Natamycine + Ofloxacine + Atropine + Dexaméthasone + Itraconazole cp. L'analyse de sa cornée confirmera bien l'infection par un champignon filamenteux et la culture l'identifiera comme étant *Exophiala dermatitidis* sensible au Kétoconazole, au Miconazole, à l'Itraconazole, à l'Amphotéricine B et résistant au Fluconazole, à la 5 Fluorocytosine.

DISCUSSION

FACTEURS DE RISQUE

Parmi les facteurs jouant un rôle dans le développement des kératomycoses, on retiendra:

- Le traumatisme cornéen. Le risque est accru en cas de traumatisme en rapport avec un végétal.
- L'usage de façon intempestive et prolongée de corticoïdes et d'antibiotiques locaux augmentent la fréquence des kératomycoses par modification de la flore et des défenses oculaires.
- Les lentilles de contact souples hydrophiles seraient pourvoyeuses de mycoses.
- L'immunodépression systémique intervient mais moins dans les infections superficielles que profondes.
- Les modifications coméennes rencontrées dans la kératite sèche, dans la kératite d'exposition lors d'une lagophtalmie ou dans les kératites herpétiques, font le lit de mycose (1,5,6,7).

AGENT CAUSAL

LES CHAMPIGNONS DANS LES INFECTIONS OCULAIRES

Parmi les champignons, on distingue classiquement trois groupes: les levures, les champignons filamenteux et les dimorphiques. Le dernier groupe principalement rencontré en milieu tropical, l'est peu souvent en Europe.

Parmi les champignons filamenteux, les dermatophytes ne sont pratiquement jamais responsables d'infection oculaire.

Il faut savoir que la plupart des champignons sont rencontrés dans la flore normale de l'oeil et que seulement 1% des kératites sont d'origine fongique (1,5), cfr. tableau I.

Parmi les agents fongiques le plus souvent rencontrés dans les kératites, on trouve en tout premier lieu les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les *Candida* (1,5,7), cfr. tableau II.

Peu de cas de kératites dues à des dématées sont rapportés dans la littérature. On a retrouvé deux cas d'abcès cornéen dûs à *E. dermatitidis* (8,9), cfr. tableau III.

C'est un champignon filamenteux de la famille des dématées (Phaeohyphomycètes). Ces champignons sont responsables de phaeohyphomycoses caractérisées par des atteintes sous-cutanées et systémiques. Ils sont présents au niveau du sol, du bois et des débris végétaux et ils pénètrent dans l'organisme à la faveur d'un traumatisme. La maladie peut s'exprimer longtemps après la contamination et cette quiescence du champignon dépend de la localisation de l'infection.

DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE

Le diagnostic repose sur l'examen direct, l'histologie et la culture. En effet, une culture positive ne permet pas à elle seule de poser le diagnostic de kérato-mycose puisque la flore normale de l'oeil non infecté héberge des champignons de façon transitoire et en renouvellement constant. La présence de ces champignons dépend de l'environnement (saison, climat, poussières).

Aussi la mise en évidence de filaments mycéliens à l'examen direct ou à l'examen histologique est essentielle pour affirmer le rôle pathogène d'un champignon dans une infection oculaire. La mise en évidence en culture sur au moins deux prélèvements distincts a également une grande valeur prédictive positive.

Chez notre patient, une biopsie réalisée au niveau de l'ulcère cornéen montrera une infiltration de filaments mycéliens septés et ramifiés. La biopsie a été mise en culture sur milieux bactériologiques classiques et sur milieu de Sabouraud (milieu spécifique pour la croissance des champignons) et incubée à 35°C. Après 4 jours d'incubation, des petites colonies brunes d'aspect levuriformes et brillantes sont apparues. L'examen microscopique de ces colonies

es champignons normale de l'oeil atites sont d'ori- au I.

plus souvent ren- ouve en tout pre- *Fusarium* et les II.

à des dématiées ure. On a retrou- dûs à *E. derma-*

eux de la famille cètes). Ces cham- phaeohyphomy- teintes sous-cu- t présents au ni- bris végétaux et à la faveur d'un s'exprimer long- et cette quies- d de la localisa-

JE

nen direct, l'his- une culture posi- de poser le dia- que la flore nor- ge des champi- renouvellement champignons dé- on, climat, pous-

filaments mycé- examen histolo- rmer le rôle pa- ns une infection en culture sur au ncts a également positive.

e réalisée au ni- rera une infiltra- ptés et ramifiés. sur milieux bac- ir milieu de Sa- ur la croissance à 35°C. Après 4 colonies brunes ntes sont appa- de ces colonies

Tab. I: Principaux champignons potentiellement pathogènes pour les yeux.

Isolément	Rôle pathogène	Flore normale transitoire
Levures		
<i>Candida albicans</i>	++	+
<i>Cryptococcus</i>	+	+
Filamenteux		
<i>Acremonium</i>	+	+
<i>Alternaria</i>	+	+
<i>Aspergillus</i>	+++	+
<i>Cladosporium</i>	+	+
<i>Cryptococcus</i>	+	+
<i>Curvularia</i>	+	+
<i>Exophiala</i>	+	non connu
<i>Fusarium</i>	+++	+
<i>Paecilomyces</i>	+	+
<i>Scedosporium</i>	+	non connu
Dimorphique		
<i>Sporothrix schenckii</i>	+	-

(+) peu fréquent, (++) fréquent, (+++) très fréquent.

Tab. II: Agents les plus fréquents de kératomycoses

Filamenteux	Fréquence
<i>Aspergillus</i> (<i>A. fumigatus</i>)	+++
<i>Fusarium</i> (<i>F. solani</i>)	++
Levures	
<i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>)	++

a montré la présence de cellules ovales à rondes ressemblant à des levures.

Après 3 à 4 semaines, les colonies se couvrent en périphérie d'un fin mycélium vert-olive. Le revers est noir. L'examen microscopique du mycélium montre la présence d'hyphes septés, pigmentés ou non, et la présence de conidies produites par des phialides sans colerette, qui s'accumulent à l'apex ou le long des hyphes. L'aspect microscopique des colonies, l'étude de la croissance à diverses températures et l'étude biochimique de l'utilisation de divers substrats permettent d'identifier l'espèce en cause.

EXAMEN CLINIQUE

L'oeil est habituellement très enflammé avec une réaction conjonctivale importante, ainsi qu'une hypoesthésie cornéenne.

Tab. III: Agents plus rares de kératomycoses

Familles	Genres
Filamenteux	
Hyalohyphomycètes (mycelium hyalin)	Cephalosporium Paecilomyces Scedosporium
Phaeohyphomycètes ou Dématiées (mycelium pigmenté)	Alternaria Curvularia Exophiala Cladosporium
Levures	Cryptococcus
Dimorphiques	Sporothrix

L'ulcération cornéenne est profonde, non homogène, s'étend lentement avec un large infiltrat stromal blanchâtre, parfois surélevé, à configuration géographique. Ses bords sont flous et effilochés. C'est un cratère avec une tendance à la formation de lésions satellites sur ses bords. Lorsque ces dernières sont présentes, elles sont pathognomoniques.

Plus tardivement on observe une réaction de la chambre antérieure avec des plis de Desce-met et un hypopion (fréquent, horizontal au départ, il devient convexe, en forme de pyramide) qui paraît disproportionné par rapport à la taille de l'ulcération.

Dans les formes évoluant depuis longtemps, le stroma cornéen opacifié peut être bordé de néo-vaisseaux.

L'évolution lente et torpide se fait souvent vers la perforation et l'endophtalmie (remarquable par l'intensité de la hyalite).

L'aspect clinique, l'anamnèse, l'échec des traitements topiques et l'évolution torpide orienteront vers le diagnostic de kératomycose (1,2,5,10).

IMPORTANCE DU PRÉLÈVEMENT

Un écouvillonnage des culs-de-sac conjonctivaux, de l'oeil atteint et de l'oeil adelphe, des berges et du fond de l'ulcère doivent être réalisés. La biopsie cornéenne peut être envisagée, mais n'est pas dénuée de risque. Les prélèvements précités ainsi que l'analyse de la cor-née après greffe permettent de recueillir les or-

ganismes reconnaissables à l'examen direct et qui pousseront sur des milieux de culture appropriés. L'établissement d'un antifongigramme permet de modifier le traitement de première intention et met en évidence les résistances (1,3,5,7,9).

HISTOLOGIE

Le site initial s'étend avec la formation de zones de nécroses satellites. Elles sont composées de cellules inflammatoires et de lames de collagène altérées. Les organismes rarement découverts dans ce tissu nécrotique sont retrouvés dans le stroma environnant. Les différents abcès convergent pour former un séquestre nécrotique isolé des tissus voisins. Le degré de nécrose dépend de la toxicité et de l'antigénicité de la souche de champignon rencontrée.

La membrane de Descemet joue temporairement le rôle de barrière. Cependant, certains champignons passent librement dans la chambre antérieure.

Comme avec les ulcères bactériens, la formation d'un descemetocèle et la perforation cornéenne surviennent après une atteinte profonde du stroma ou la caséification du séquestre nécrotique.

Les antifongiques conduisent à la cicatrisation avec la formation d'un leucôme (8,10).

TRAITEMENT

A) TRAITEMENT MEDICAL

Il est essentiellement local bien que certains auteurs l'associent avec un traitement général. Nous préférons l'usage d'antifongiques par voie générale lorsque la kératomycose se complique d'une endophtalmie.

Le traitement des infections fongiques oculaires est souvent décevant. Cela provient au départ d'une erreur diagnostique et d'une indisponibilité sur le marché de substances antimycotiques adéquates.

L'inconvénient de ces drogues résulte de leur mauvaise pénétration dans les tissus infectés et de leur lenteur d'action sur l'organisme responsable de l'infection.

Le poids moléculaire de ces substances a un intérêt particulier car l'épithélium cornéen ne

laisse pénétrer que les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 500 Daltons (D) (2).

POIDS MOLECULAIRES DE CERTAINS ANTIMYCOTIQUES EN D

Amphotéricine B	924,11
Fluconazole	306,30
5-fluorocytosin	129,09
Kétoconazole	531,44
Miconazole	416,12
Nystatin	926,11
Natamycine	665,75

Il n'existe pas à ce jour de préparation ophtalmologique locale prête à l'emploi disponible en Belgique. La pratique quotidienne oblige à détourner des produits à destinée systémique pour en faire des collyres, des pommades, des produits pour injections sous-conjonctivales ou intraoculaires (1,2,5,7,8).

Les antifongiques se conservent mal en milieu liquide (mauvaise stabilisation, inactivation rapide).

Ils sont toxiques localement.

La pénétration oculaire reste faible, nécessitant des doses cumulatives.

Les imidazolés sont mieux tolérés que les polyènes.

Les diverses préparations possibles sont les suivantes:

- ANTIFONGIQUES NATURELS

Natamycine ou Pimaricine (Pimaricine®)

C'est le seul collyre commercialisé aux USA (suspension à 5%), mais pas en Belgique. Il est habituellement bien toléré, mais sa pénétration intraoculaire est médiocre. Son spectre reste relativement étroit (actif surtout sur *fusarium*).

Nystatin (Nystatine®)

Sa tolérance est bonne, on peut l'utiliser localement. Il est actif sur *Candida* et *Aspergillus*. 20 ml NaH_2PC_4 (8.0 gr dans 1.000 ml H_2O) et 80 ml NaH_2PO_4 (9.47 g dans 1,000 ml H_2O) sont mélangés. NaCl (0,44 g) est ajouté et la solution est stérilisée. 100.000 IU pures de nystatine sont mélangées avec 5 ml de solution isotonique de phosphate isohydrrique.

molécules d'un poids
(D) (2).

DE CERTAINS

924,11
306,30
129,09
531,44
416,12
926,11
665,75

réparation ophthal-
mologie disponible en
diagnostique oblige à dé-
tection systémique pour
diagnostics, des pro-
cedures conjonctivales ou in-

vent mal en milieu
aqueux, inactivation ra-

tion.
toxicité faible, nécessi-
taires tolérés que les pos-

sibles sont les sui-

ELS

(Pimafucine®)

commercialisé aux USA
et en Belgique. Il est
efficace mais sa pénétra-
tion est faible. Son spectre res-
semble surtout sur fusa-

Il peut l'utiliser loca-
lement (*Candida* et *Aspergillus*).
100.000 IU (dans 1.000 ml H₂O)
100.000 IU (dans 1.000 ml
H₂O, 0,44 g) est ajouté
à 100.000 IU pures
et avec 5 ml de so-
lution isohydrique.

Amphotéricine B (Fungizone®)

Appartient au groupe des polyènes actifs sur un grand nombre de champignons (*Candida sp.* ++++, *Aspergillus sp.* +++, *Cryptococcus*, *Wangiella sp.* +/-).

La diffusion intraoculaire est médiocre; pour l'augmenter, un débridement épithélial est nécessaire.

La tolérance locale est mauvaise: brûlure et toxicité épithéliale. Les injections sous-conjonctivales sont déconseillées du fait du risque de nécrose locale.

Prendre 50 mgr de poudre injectable et diluer dans 10 cc de sérum physiologique (5 mg par ml = 0,5%).

Préparer à température ambiante pour éviter la précipitation du produit. Conserver à l'abri de la lumière 15 jours.

Sulfadiazine argentique (Flamazine®)

C'est une pommade à 1%, à la fois antibiotique et antifongique. Couramment utilisée en dermatologie contre les brûlures. Son large spectre, sa bonne tolérance locale, sa bonne pénétration en font un produit efficace de premier choix d'après certains auteurs. Elle sera appliquée 5 fois par jour.

- ANTIFONGIQUES SYNTHÉTIQUES

5-fluorocytosine = Flucytosine

La tolérance locale et la diffusion sont satisfaisantes mais le spectre est faible (levures), nécessitant une association avec l'amphotéricine B.

Miconazole (Daktarin®)

Le spectre est large (*Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*), mais la tolérance locale est variable. Les ampoules IV (200 mgr dans 20 ml) sont utilisables telles quelles.

Ketoconazole (Nizoral®)

Son spectre est très large, la diffusion est excellente et la tolérance locale est bonne. Les injections en sous-conjonctival sont possibles. Un comprimé de 200 mgr est broyé dans 5 ml d'acide borique à 4,5%, le tout étant mélangé à 5 ml d'hydroxy-propyl-méthyl-cellulose (goniosol®).

Fluconazole (Diflucan®)

Il est actif sur la plupart des *Candida* et le *Cryptococcus*. La tolérance est bonne (légère épithéliotoxicité), il pénètre dans la chambre antérieure sans abrasion de l'épithélium cornéen. Le collyre est préparé directement à partir de la solution injectable (100 mgr de fluconazole dans 50 ml de solution, c'est à dire 0,2%).

Quelle que soit la molécule choisie, nous préconisons au départ une instillation d'une goutte toutes les heures. Cette fréquence sera diminuée progressivement. Si aucune amélioration n'apparaît, il faut penser à changer d'antifongique, si possible sur base de l'antifongogramme. La durée totale du traitement semble varier de 6 à 12 semaines et celui-ci doit être poursuivi 15 jours après la cicatrisation. Certains auteurs associent un traitement par voie générale.

Par voie systémique, l'Amphotéricine B pénètre bien dans l'humeur aqueuse et le corps vitré. Elle est souvent combinée avec la flucytosine (à la dose de 100 à 200 mg par kilo par jour), pour diminuer les résistances. Une surveillance de l'hémogramme, de l'ionogramme, des fonctions rénales et hépatiques est nécessaire.

Les imidazolés (ketoconazole, miconazole, fluconazole) ont une bonne pénétration intraoculaire, ils peuvent également être proposés en association avec un traitement local. Une surveillance des fonctions hépatiques est nécessaire.

B) TRAITEMENT CHIRURGICAL

La kératoplastie transfixiante est préférée à la kératoplastie lamellaire. En effet elle a l'avantage de retirer la totalité du matériel infectieux stromal. Elle est indiquée dans les cas torpides qui réagissent mal au traitement médical. Elle peut s'avérer nécessaire d'emblée dans les formes aiguës.

Localement, un traitement par antifongique sera suivi plusieurs jours après la chirurgie, associé à une corticothérapie locale dont le but est de diminuer les réactions immunologiques du patient.

Une alternative thérapeutique peut être envisagée avec la photoablation au laser excimer 193 nm. Celle-ci semble prometteuse. Cepen-

dant, d'autres études sont nécessaires pour obtenir plus d'information sur ce traitement local qui reste encore expérimental.

CONCLUSION

Les kératomycoses restent une affection relativement rare mais non exceptionnelle en Belgique, pour lesquelles le diagnostic reste difficile et souvent tardif, posant alors un problème thérapeutique difficile. Les kératomycoses les plus fréquentes sont celles à *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* et *Fusarium*. Le traumatisme cornéen reste l'étiologie la plus rencontrée dans notre expérience et il est préférable de s'abstenir d'une corticothérapie locale au départ. Les prélèvements sont impératifs pour le diagnostic des kératomycoses, ils permettent l'examen direct et histologique, la mise en culture et la réalisation d'un antifongogramme. La rareté de cette infection explique sans doute la non commercialisation de préparations locales antifongiques. Le traitement sera long (les produits sont fongistatiques et non fongicides), et devra être instauré devant l'évolution lente et torpide d'un ulcère cornéen résistant aux traitements classiques. Cela devra être entrepris sans perdre de temps car dans les formes évoluées on observe un taux d'énucléation de 50%.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ADENIS, J., DENIS, F., BRON, A., COLIN, A., FRANCO, J.-L., MOUNIER, M. – Infections et inflammations du segment antérieur de l'oeil. MSD médicales ed. Paris, 1989.
- (2) BERHENS-BAUMANN, W. – Topical antimycotics in Ophthalmology. *Ophthalmologica* 1997; 211 (suppl. 1): 33-38.
- (3) BORDERIE, V.M., BOURCIER, T.M., POIROT, J.-L.P., PRUDHOMME DE SAINT-MAUR, P., LAROCHE, L. – Endophthalmitis after *Lasioidiplodia theobromae* corneal abscess. *Graefe's Arch Clin Ophthalmol* 1997; 235: 259-261.
- (4) DOUGMAN, D.J. – Fungal flora from diabetic and nondiabetic human donor corneas. *Cornea* 1984; 3: 281-284.
- (5) GHIPPONI, J.-P., BOUAT, C., LAWANI, R., BOITTE, J.P., RAULT, J.-P. – Les antifongiques locaux en 1996. *Vision internationales* 1996; 66: 28-31.
- (6) HO, R.H.T., BERNARD, P., McCLELLAN, A. – *Phialophora mutabilis*. Keratomycosis. *Am J Ophthalmology* 1991; 112: 728-729.
- (7) LEGEAIS, J.M., BLANC, V., BASSET, D., et al. – Kératomycoses sévères. Diagnostic et traitement. *J.Fr. Ophtalmol* 1994; 17 (10): 568-573.
- (8) LEVENSON, J.E., GARDENER, S.K., DUFFIN, R.M., PETTIT, T.H. – Deamatiaceous fungal keratitis following penetrating keratoplasty. *Ophthalmic Surgery* 1984; 15: 578-582.
- (9) POSPISIL, L., SKORKOVSKA, S., MOSTER, M. – Corneal *Phaeoophomycosis* Caused by *Wangiella dermatidis*. *Ophthalmologica* 1990; 201: 128-132.
- (10) SPENCER, W. – *Ophthalmic pathology*. An atlas and textbook. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1996.

....
Tirés à part:
Dr. Gerard Christophe
Service d'Ophtalmologie
CHU Sart-Tilman B35
B-4000 Liège