



## Kératites amibiennes

Nacim Bouheraoua, Juliette Knoeri, Vincent Borderie

**L**a kératite amibienne représente une cause rare d'infection cornéenne même si son incidence est croissante depuis les années 1980-1990, allant de pair avec l'utilisation des lentilles de contact, principal facteur de risque dans les pays développés. Elle peut entraîner de très lourdes séquelles visuelles, ce qui rend impératif, comme pour toutes les kératites infectieuses, un diagnostic précoce et un traitement adapté.

### Épidémiologie

Il existe des variations dans l'incidence des kératites amibiennes (KA) allant de 1 à 10. On retrouve ainsi des incidences allant de 0,15 par million d'habitants aux États-Unis à 1,4 par million d'habitants au Royaume-Uni. Elles représentent 4 % à 8 % des cas de kératites infectieuses dans les pays où les lentilles de contact sont d'utilisation commune. Par comparaison, en Inde où l'utilisation des lentilles de contact est peu répandue, les KA représentent 1 % des cas de kératites infectieuses.

- Chez les non-porteurs de lentilles de contact : elles sont souvent négligées et donc diagnostiquées tardivement alors qu'elles représentent 3 % à 15 % des cas au Royaume-Uni ou aux États-Unis. Elles sont généralement associées à un traumatisme et à l'exposition à l'eau ou à une contamination tellurique, souvent chez des agriculteurs ou des artisans.
- Chez les porteurs de lentilles de contact : dans les pays où il existe une prévalence élevée d'utilisation des lentilles de contact, 85 % à 88 % des cas surviennent chez des utilisateurs de lentilles de contact.
- Types de lentilles de contact : les lentilles souples sont responsables d'un risque plus élevé de KA que les lentilles rigides, en partie pour des raisons liées à l'hygiène et au nettoyage quotidien.

### Un diagnostic précoce et une initiation rapide d'un traitement médical sont essentiels

Si la mise en route d'un traitement est retardée de trois semaines ou plus, le pronostic s'aggrave. La KA devrait être suspectée dans tous les cas de traumatisme cornéen associé à une exposition tellurique ou par de l'eau contaminée, et chez tous les porteurs de lentilles de contact. Ceci est particulièrement vrai lorsque le début est lent et que les signes cliniques ne sont pas typiques de kératites virales, bactériennes ou fongiques. De plus, le diagnostic doit être envisagé devant l'échec d'un traitement antibactérien ou antiviral (*Herpes simplex*, HSV), même en cas de culture positive pour un autre organisme. En effet, dans 10 % à 23 % des cas de KA, il existe une infection polymicrobienne ou plus rarement une co-infection à HSV.

### Les caractéristiques cliniques des KA sont assez variables

Généralement, les caractéristiques cliniques des KA varient selon le délai avant la consultation.

Au cours du premier mois, l'affection est caractérisée par une épithéliopathie incluant une kératite ponctuée superficielle, des pseudo-dendrites, des infiltrats épithéliaux ou sous-épithéliaux et des infiltrats périnerveux (*figure 1*). L'anneau immunitaire (*figure 2*) ne se rencontre que chez moins de 20 % des patients. L'uvéite antérieure est rare à ce stade. L'infiltrat périnerveux est quasi pathognomonique de la KA et est retrouvé dans plus de 63 % des cas diagnostiqués dans les six semaines.

Après un mois, la maladie se caractérise par des infiltrats en anneau, des ulcérations et une inflammation de chambre antérieure, parfois avec un hypopion. Les infiltrats périnerveux sont moins fréquents à ce stade de la maladie.

Service d'ophtalmologie 5, Centre hospitalier national d'ophtalmologie des Quinze-Vingts.

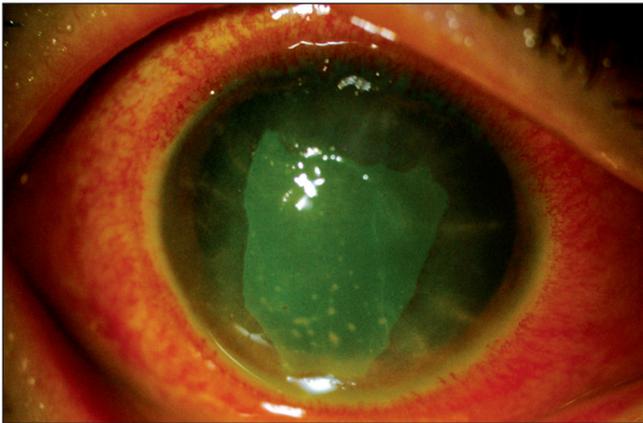


Figure 1. Kératonévrite radiaire.



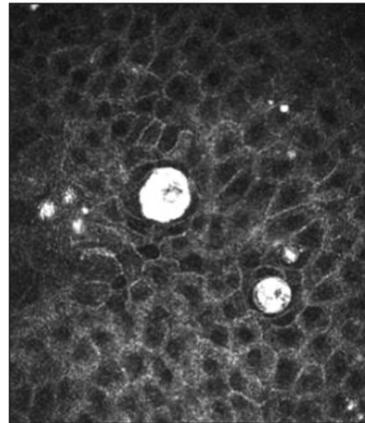
Figure 2. Anneau immunitaire.

Les KA ont ainsi été classées en cinq stades de gravité :

- stade 1 : épithélite,
- stade 2 : épithélite avec kératonévrite radiaire,
- stade 3 : atteinte stromale antérieure,
- stade 4 : atteinte stromale profonde,
- stade 5 : anneau immunitaire et sclérite.

**La microscopie confocale *in vivo* posséderait une sensibilité et une spécificité diagnostique supérieure à 90 % dans les KA**

Cependant, peu d'études bien menées ont réellement évalué la sensibilité et la spécificité de la microscopie confocale par rapport à l'examen direct du grattage sur lame, à la culture, à l'analyse histologique ou à leur



recherche par PCR. La microscopie confocale *in vivo* permet d'effectuer le diagnostic en identifiant des images rondes ou ovales hyperréfléctives de 15 à 30  $\mu\text{m}$  de diamètre correspondant aux kystes amibiens (figure 3).

Figure 3. Kystes amibiens vus en microscopie confocale.

### Diagnostic tissulaire

Un diagnostic définitif de KA ne sera fait que par la culture, l'analyse histologique, ou l'identification de la présence d'ADN d'*Acanthamoeba* par PCR. Le prélèvement cornéen est obtenu par grattage de la cornée à l'aide de lames de bistouri inoxydables et stériles. La PCR est réalisée sur le produit de grattage cornéen recueilli sur lame de bistouri stérile. La PCR en temps réel a également été évaluée récemment : elle permet de quantifier le nombre de copies d'ARN 18S obtenu après amplification, ce nombre de copies apparaissant corrélé à la gravité de la maladie au moment du diagnostic.

## Traitement

### Traitement médical

Le traitement des KA est instauré une fois les prélèvements cornéens réalisés, sur la base d'un interrogatoire et de signes cliniques compatibles avec le diagnostic, en particulier lorsqu'une kératonévrite est présente et soutenue par les résultats de microscopie confocale *in vivo* lorsque ces derniers sont disponibles.

### Thérapeutique anti-amibienne

Les KA doivent être traitées par médicaments kysticides, la forme enkystée étant plus résistante au traitement que la forme trophozoïte. La thérapie est habituellement débutée avec un biguanide (PHMB à 0,02 % ou chlorhexidine à 0,02 %) et une diamidine (hexamidine à 0,1 % ou propamidine à 0,1 %). Les gouttes de PHMB à 0,02 % et d'hexamidine sont administrées toutes les heures, jour et nuit, pendant 48 heures au début, suivies par un traitement horaire aux heures d'éveil pendant 72 heures supplémentaires. La toxicité épithéliale est fréquente si la posologie est maintenue à cette intensité. Pour cette raison, la fréquence du traitement est réduite après 5 jours

à une goutte toutes les 2 heures pendant 1 à 2 semaines, puis adaptée à chaque cas selon la réponse. Ces traitements anti-amibiens sont diminués avec l'objectif de maintenir un traitement topique 4 fois par jour pendant plusieurs semaines.

#### Autres traitements

Récemment, des cas réfractaires ont été traités avec succès par l'adjonction de triazolés associés aux biguanides et aux diamidines. Bang *et al.* ont reporté en 2009 l'amélioration de trois patients traités par voriconazole à 1 % en topique en association aux biguanides et diamidines [1]. De même, une étude plus récente a montré en 2010, des résultats similaires par l'utilisation de voriconazole *per os* à 200 mg [2]. La miltéfosine a également montré récemment une activité synergique en association aux biguanides.

#### Corticostéroïdes topiques

Le traitement par corticostéroïdes est souvent inutile dans la plupart des cas où le diagnostic est précoce car ceux-ci répondent habituellement rapidement aux anti-amibiens. Toutefois, une inflammation persistante (sclérite antérieure, douleurs sévères, ulcères cornéens, inflammation cornéenne ou inflammation de chambre antérieure) peut répondre favorablement à l'ajout, même à faible dose, d'une corticothérapie, par exemple la prednisolone à 0,5 % 4 fois par jour. Ce traitement ne sera pas commencé avant un minimum de deux semaines de traitement efficace par biguanide afin que la majorité des micro-organismes ait été tuée. Le traitement médical anti-amibien sera maintenu après l'arrêt du traitement anti-inflammatoire pour contrôler la récurrence d'une infection active par des kystes encore viables.

#### Traitements chirurgicaux

##### Cross-linking

Le cross-linking est une nouvelle option thérapeutique récemment utilisée pour traiter les KA. Bien que les études *in vitro* n'aient pas montré d'effet de la riboflavine combinée à l'exposition aux UVA, certaines études semblent rapporter un effet positif de ce traitement sur les KA. Garduno *et al.* ont ainsi décrit la guérison d'un patient exclusivement traité par cross-linking du collagène, leur hypothèse étant que le collagène deviendrait alors plus résistant aux enzymes des acanthamibes [3].

##### Photokératectomie thérapeutique

Kandori *et al.* ont rapporté quatre cas de patients présentant des KA au stades 1 et 2, et traités par biguanides et diamidines associés à une PKT [4]. Ceux-ci ont été trai-

tés avec succès et sans récurrence de la maladie. La PKT est cependant limitée en cas d'infiltration cornéenne plus profonde.

##### Greffe de cornée lamellaire

En 2007, Parthasarathy *et al.* ont décrit le cas d'un patient présentant une KA traitée par greffe lamellaire profonde [5]. Por *et al.* ont également publié une série de 11 patients ayant bénéficié d'une greffe lamellaire avec une seule récurrence nécessitant une greffe transfixiante [6]. L'avantage de cette technique était l'absence d'ouverture de la chambre antérieure, ce qui réduit la pénétration intraoculaire des acanthamibes et le respect de l'endothélium, augmentant ainsi la survie de la greffe.

##### Kératoplastie transfixiante thérapeutique

Depuis l'introduction des biguanides, la kératoplastie transfixiante n'est plus recommandée comme traitement de la phase aiguë des KA. La kératoplastie thérapeutique devrait donc être réservée aux cas de perforation cornéenne ou d'abcès de cornée fulminants.

#### Pronostic

Les facteurs pronostiques les plus importants sont la gravité de la maladie au moment du diagnostic et l'intervalle entre l'apparition des symptômes et le début d'une thérapie efficace. Un délai de plus de trois semaines est associé à un plus mauvais pronostic. Récemment, l'étude d'Ikeda *et al.* a montré qu'un nombre élevé de copies d'ARN 18S après PCR était également un facteur de mauvais pronostic et était directement corrélé au stade de la kératite au moment du diagnostic [7].

#### Conclusion

Le principal défi pour les patients atteints de KA, et leurs médecins, est d'obtenir un diagnostic et de commencer un traitement approprié par biguanides, associé à des diamidines dans les trois semaines suivant l'apparition des symptômes. L'usage des corticoïdes est réservé aux cas d'inflammation sévère. La chirurgie est nécessaire pour les cas résistants à tout traitement médical et les greffes lamellaires semblent donner de bons résultats tout en limitant le risque de rejet et de pénétration des micro-organismes dans l'oeil. Le cross-linking nécessite encore des études plus complètes afin de déterminer au mieux ses indications.

La microscopie confocale *in vivo* reste une technique

complémentaire à la détection de l'ADN des acanthamibes par PCR qui a une sensibilité de 80 % ou plus et semble être très précise et doit être préférée à la recherche par culture. Elle n'est cependant pas systématiquement disponible. La réalisation de PCR en routine serait aussi une avancée pour la prise en charge de la maladie. Enfin, une prévention plus efficace (éducation des patients, normes plus sévères des produits de lentilles, protection des travailleurs) permettrait d'éviter de nombreux cas.

### Bibliographie

1. Bang S, Edell E, Eghrari AO, Gottsch JD. Treatment with voriconazole in 3 eyes with resistant Acanthamoeba keratitis. *Am J Ophthalmol.* 2010;149(1):66-9.
2. Tu EY, Joslin CE, Shoff ME. Successful treatment of chronic stromal Acanthamoeba keratitis with oral voriconazole monotherapy. *Cornea.* 2010;29(9):1066-8.
3. Garduño-Vieyra L, Gonzalez-Sanchez CR, Hernandez-Da Mota SE. Ultraviolet-a light and riboflavin therapy for Acanthamoeba keratitis: a case report. *Case Rep Ophthalmol.* 2011;2(2):291-5.
4. Kandori M, Inoue T, Shimabukuro M *et al.* Four cases of Acanthamoeba keratitis treated with phototherapeutic keratectomy. *Cornea.* 2010;29(10):1199-202.
5. Parthasarathy A, Tan DT. Deep lamellar keratoplasty for Acanthamoeba keratitis. *Cornea.* 2007;26(8):1021-3.
6. Por YM, Mehta JS, Chua JL *et al.* Acanthamoeba keratitis associated with contact lens wear in Singapore. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):7-12.
7. Ikeda Y, Miyazaki D, Yakura K *et al.* Assessment of real-time polymerase chain reaction detection of Acanthamoeba and prognostic determinants of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1111-9.

### Pour en savoir plus

- Bouheraoua N, Labbé A, Chaumeil C *et al.* Acanthamoeba keratitis. *J Fr Ophtalmol.* 2014;37(8):640-52.
- Bouheraoua N, Gaujoux T, Goldschmidt P *et al.* Prognostic factors associated with the need for surgical treatments in Acanthamoeba keratitis. *Cornea.* 2013;32(2):130-6.
- Dart JK, Saw VP, Kilvington S. Acanthamoeba keratitis: diagnosis and treatment update 2009. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(4):487-99.
- Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JK. Therapeutic and optical keratoplasty in the management of Acanthamoeba keratitis: risk factors, outcomes, and summary of the literature. *Ophthalmology.* Sept 2014. [Epub ahead of print]
- Iovieno A, Gore DM, Carnt N, Dart JK. Acanthamoeba sclerokeratitis: epidemiology, clinical features, and treatment outcomes. *Ophthalmology.* 2014;121(12):2340-7.
- Robaei D, Carnt N, Minassian DC, Dart JK. The impact of topical corticosteroid use before diagnosis on the outcome of Acanthamoeba keratitis. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1383-8.