

# Kératite provoquée par *Curvularia* : Un champignon parmi nous

Sophia Leung, OD, FAAO,  
FCCSO, dipl ABO, dipl AAO  
Spécialiste, Segment antérieur  
Seema Eye Care Center  
Calgary, Alberta, Canada

## RÉSUMÉ

**BUT :** Ce cas présente une kératite fongique moins fréquente causée par des espèces du type *Curvularia* et met en évidence la norme de soin actuelle pour la kératite fongique.

**ÉTUDE DE CAS :** Une femme caucasienne de 48 ans a été aiguillée, souffrant depuis deux semaines d'un œil droit rouge, douloureux et d'une vision floue. Lors d'un examen biomicroscopique, la présence d'un infiltrat blanc focalement élevé à bords flous irréguliers, d'un défaut épithélial sus-jacent et de lésions satellites a mené à un diagnostic clinique de kératite fongique. Les résultats de la culture ont suggéré que *Curvularia* était l'organisme causal le plus probable. Ce rapport présente un examen de la kératite fongique, y compris des stratégies de traitement fondées sur des tests de susceptibilité et un raisonnement fondé sur des données probantes.

**CONCLUSION :** La kératite fongique est une maladie qui peut initialement être mal diagnostiquée, et les retards dans le traitement peuvent avoir une incidence importante sur les résultats en matière de vision. La combinaison de solides connaissances cliniques, de la communication avec les laboratoires de microbiologie locaux et de la capacité d'ajuster les stratégies de traitement pendant le suivi peut contribuer à gérer efficacement cette maladie.

**MOTS CLÉS :** kératite fongique, *Curvularia*, voriconazole, posaconazole, culture

## INTRODUCTION

La kératite fongique peut représenter plus de 50 % des cas de kératite microbienne selon le lieu. Bien que les résultats en matière de vision varient, la kératite fongique a tendance à avoir un pronostic plus pessimiste que la kératite bactérienne<sup>1</sup>. Cette étude de cas met en évidence certains facteurs importants à prendre en compte dans la gestion de la kératite fongique, notamment la reconnaissance des caractéristiques cliniques, l'utilisation de la culture et le lancement d'un traitement empirique pouvant être facilement adapté au besoin.

## ÉTUDE DE CAS

### Visite 1

Une femme caucasienne de 48 ans a été aiguillée, souffrant depuis deux semaines d'un œil droit rouge, douloureux et d'une vision floue. Elle a déclaré qu'elle avait utilisé du Tobradex (tobramycine à 0,3 % et dexaméthasone à 0,1 % en solution ophtalmique) QID OD pendant quelques jours — elle avait obtenu ce médicament à la suite d'une infection antérieure quelques années auparavant. Son fournisseur de soins ophtalmiques primaires a fait cesser l'administration de Tobradex et lui a prescrit du Maxitrol (dexaméthasone/néomycine/sulfate de polymyxine B) QID et de l'Ocuflox (solution ophtalmique d'ofloxacine à 0,3 %) QID OD. La patiente a déclaré avoir assisté à un festival de jardinage quelques semaines auparavant, mais elle a nié tout traumatisme oculaire. Ses antécédents oculaires personnels comprenaient le port prolongé de lentilles de contact souples. Les antécédents médicaux personnels de la patiente comprenaient un problème cardiaque chronique, aucune intervention chirurgicale antérieure, aucun médicament systémique et aucune allergie médicamenteuse connue. Elle était bien orientée (temps, personne et lieu).

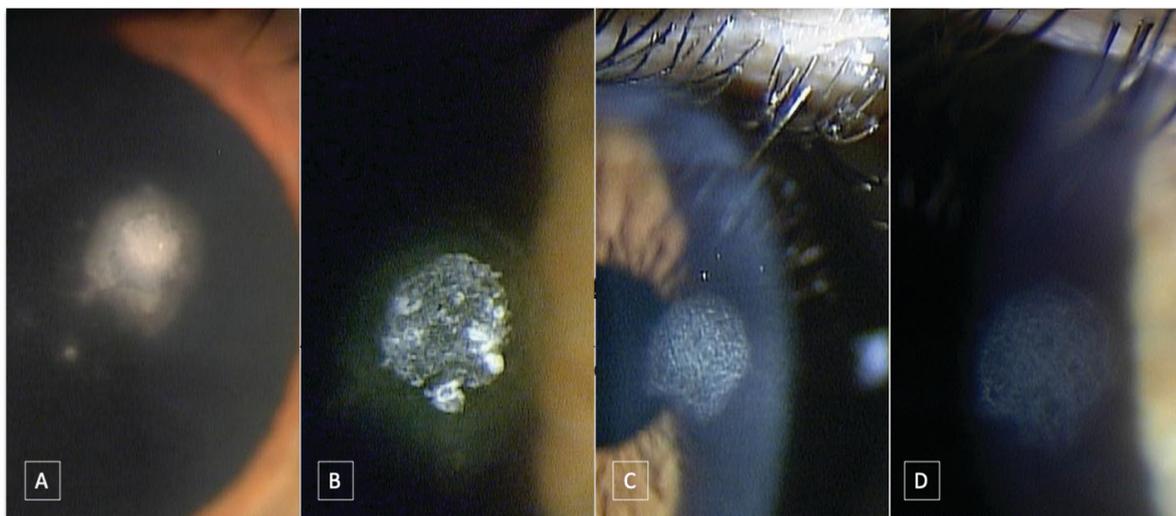
L'acuité visuelle assistée par des lunettes était de 20/30 OD PHNI et de 20/20 OS. Les pressions intraoculaires mesurées par aplation étaient de 10 mmHg OD et 12 mmHg OS. Les résultats cliniques pertinents pour l'œil droit comprenaient une lésion cornéenne de 1,65 mm horizontalement par 1,75 mm verticalement située au milieu de la périphérie nasale avec bordures blanches ondulées, une légère élévation stromale, et un défaut épithélial sus-jacent mesurant 1,5 mm verticalement et 1,3 mm horizontalement, teinté par la fluorescéine (Figure 1). Deux lésions satellites présentant une coloration ponctuée minimale, inférieure à celle de la lésion plus importante avec des bordures similaires, ont également été observées dans l'œil droit. Un œdème cornéen de grade 1 et une opacité cornéenne étaient présents dans l'OD. La chambre antérieure de l'OD était calme et profonde. Les observations du segment antérieur de l'OS et du segment postérieur (évaluées avec la dilatation) ont démontré que l'OD et l'OS étaient sans particularité.

Une kératite fongique OD a été soupçonnée. Un prélèvement par grattage du plus gros ulcère a été effectué et une culture a été menée sur quatre plaques support pour milieu de croissance, soit la gélose au sang, la gélose chocolat, la gélose MacConkey et la gélose à inhibition de moisissures avec gentamicine. Le traitement au Maxitrol a été interrompu et la patiente s'est vue prescrire une suspension ophtalmique de natamycine topique à 5 % OD toutes les heures durant la période d'éveil et toutes les deux heures durant la nuit. La posologie d'Ocuflox a été ajustée à toutes les deux heures OD pendant la période d'éveil. Le port des lentilles cornéennes a été interrompu. Un suivi a été prévu le lendemain.

### Visite 2

Le jour 2, la patiente a signalé une vision et des symptômes semblables; il n'y avait pas eu d'aggravation. L'acuité visuelle assistée par des lunettes était de 20/30 OD. L'examen du segment antérieur a révélé un infiltrat stromal dans la zone médiane de la couronne périphérique nasale, à une distance de 1,75 mm verticalement et de 1,65 mm horizontalement, avec un défaut épithélial sus-jacent mesurant 1,6 mm verticalement et 1,5 mm horizontalement, lequel s'est teinté lors de l'instillation de fluorescéine (plus grand que celui noté initialement en raison du grattage de la cornée), avec précipité blanc de natamycine topique dans le défaut épithélial OD (Figure 1). Des lésions satellites présentant une coloration de fluorescéine ponctuée minimale étaient toujours présentes dans l'OD. Aucun résultat de culture n'avait été reçu du laboratoire de microbiologie à ce moment-là.

**Figure 1 :** A. Ulcère fongique avec lésions satellites le jour 1. B. Précipité de natamycine topique dans l'ulcère fongique le jour 2. C. Pâlisement de l'infiltration stromale sans défaut épithélial sus-jacent au jour 15. D. Cicatrice stromale antérieure au suivi final le jour 70.



Le plan de traitement a été maintenu et un suivi a été prévu deux jours plus tard.

### Visite 3

Le jour 4, la patiente a signalé une légère aggravation de ses symptômes, y compris une sensation de présence de corps étranger et une irritation de l'OD. Elle a signalé un bon respect de son traitement topique. L'acuité visuelle assistée était OD 20/40-3 PHNI. L'examen du segment antérieur a révélé un infiltrat stromal de 1,8 mm verticalement et 1,25 mm horizontalement avec un défaut épithélial sus-jacent de 0,75 mm verticalement et de 1,0 mm horizontalement. L'infiltrat

semblait s'être estompé par rapport à la visite initiale, et le défaut épithélial était plus petit. Des lésions satellites étaient présentes, mais elles avaient aussi un aspect pâli. Aucun résultat de culture n'était disponible à ce moment-là.

Afin de réduire la toxicité cornéenne des médicaments topiques, on a réduit la posologie de natamycine topique à toutes les deux heures durant la période d'éveil et à toutes les 4 heures OD durant la nuit. La posologie d'Ocuflox a été réduite à TID OD. Un suivi a été prévu le lendemain.

#### Visites 4 et 5

Les deux visites suivantes visaient à s'assurer que la kératite fongique présumée ne s'aggravait pas et que les symptômes de la patiente s'amélioraient. La patiente a signalé une diminution lente de l'inconfort, mais un changement minime de sa vision. Les résultats antérieurs étaient inchangés. Aucune croissance bactérienne n'a été signalée et n'a été jugée concluante à ce stade par le laboratoire. Aucune croissance fongique n'a été signalée. Cependant, comme la croissance fongique peut prendre plus de temps, ce rapport a été considéré comme un rapport préliminaire. La posologie de natamycine topique a été diminuée à toutes les 3 heures OD seulement pendant les heures d'éveil. Un suivi a été prévu trois jours plus tard.

#### Visite 6

Le jour 11, la patiente a déclaré qu'elle se sentait beaucoup mieux et que sa vision s'était considérablement améliorée. L'acuité visuelle assistée était de 20/25 OD. L'examen du segment antérieur a révélé un infiltrat stromal de 1,8 mm verticalement et de 1,2 mm horizontalement, sans défaut épithélial. De petites lésions satellites à l'apparence pâlisante sans coloration épithéliale ont subsisté. Les résultats préliminaires de laboratoire ont révélé une croissance fongique positive – *Curvularia* ou *Bipolaris*. D'autres essais de spéciation et de susceptibilité ont été demandés.

En raison de préoccupations liées à une infection stromale persistante, la posologie de natamycine topique a été augmentée à toutes les deux heures durant la période d'éveil plus toutes les 3 heures OD durant la nuit. L'administration d'Ocuflox TID OD a continué. Les médicaments antifongiques oraux ont fait l'objet de discussions comme option pour offrir une couverture plus vaste. La patiente a indiqué qu'elle voulait réduire au minimum la possibilité d'effets indésirables systémiques pour le choix des médicaments, et du posaconazole oral (200 mg BID PO) a été prescrit. Un suivi a été prévu quatre jours plus tard.

#### Visite 7

Le jour 15, la patiente a signalé qu'elle avait épuisé sa réserve de natamycine topique. La vision était stable, mais une légère démangeaison a été signalée OD. L'acuité visuelle assistée était de 20/25-1 OD. Le segment antérieur présentait un infiltrat stromal pâli de 1,75 mm verticalement et 1,2 mm horizontalement sans coloration épithéliale sus-jacente (Figure 1). Les lésions satellites qui s'étaient estompées en cicatrices sont restées de taille similaire. Les valeurs de concentration minimale inhibitrice (CMI) du laboratoire de microbiologie ont montré que les espèces cultivées étaient plus sensibles à l'amphotéricine B et au voriconazole. On soupçonnait qu'il s'agissait probablement de *Curvularia*, mais aucune autre spéciation n'était possible en laboratoire.

De l'amphotéricine topique B à 0,15 % préparée par une pharmacie spécialisée en préparations magistrales a été prescrite pour une prise toutes les deux heures durant la période d'éveil et toutes les 3 heures OD durant la nuit. L'administration de posaconazole oral (200 mg BID PO) et d'Ocuflox TID OD topique ont continué. L'administration de natamycine topique a été abandonnée. Un suivi a été prévu deux jours plus tard.

#### Visite 8

Le jour 17, la patiente a signalé des symptômes semblables et une bonne observance du traitement. L'acuité visuelle assistée était de 20/30 OD. L'apparence de la cornée OD n'a pas changé. La posologie d'amphotéricine B topique a été réduite à toutes les 3 heures pendant la nuit, et tous les autres traitements ont été poursuivis sans changement. Un suivi a été prévu quatre jours plus tard.

#### Visite 9

Le jour 21, la patiente a déclaré que son œil droit allait beaucoup mieux et qu'elle pensait pouvoir reprendre ses activités normales. L'acuité visuelle assistée était de 20/25 OD. Les observations du segment antérieur comprenaient une cicatrice stromale OD pâlie de 1,75 mm verticalement et de 1,2 mm horizontalement ainsi que des cicatrices satellites plus petites, sans défauts épithéliaux ni coloration. La PIO était de 16 mmHg OD et de 17 mmHg OS.

La posologie d'amphotéricine topique B a été réduite à toutes les 4 heures, y compris pendant la nuit, celle d'Ocuflox a été réduite à BID, et celle de Lotemax SM (gel ophtalmique d'étabonate de loteprednol à 0,38 %) BID OD a été

lancé pour réduire l'inflammation stromale. L'administration de posaconazole orale a continué. Un suivi a été prévu une semaine plus tard.

#### Visite 10

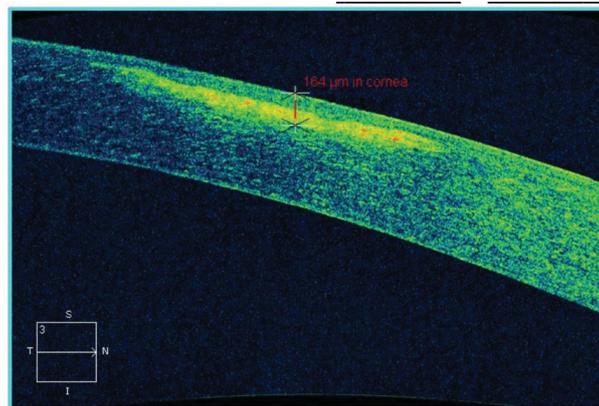
Le jour 28, la patiente n'a signalé aucun changement; elle estimait que son œil droit allait bien. L'acuité visuelle assistée était de 20/20-1 OD et de 20/20-2 OS. L'apparence cornéenne OD était stable.

La réduction de la posologie de tous les médicaments a été amorcée — l'amphotéricine topique B OD a été ramenée à QID pendant une semaine, puis à TID pendant une autre semaine, à BID pour une autre semaine et à QD pour une autre semaine avant d'être abandonnée. L'administration d'Ocuflox a été abandonnée. L'administration de Lotemax SM BID OD a continué. Du posaconazole par voie orale, 200 mg QD, a été recommandé pour une autre période de 2 mois. Un suivi a été prévu deux semaines plus tard.

#### Visite 11

Le jour 42, la patiente n'a signalé aucun changement de vision ou de confort, et un bon respect du traitement. L'acuité visuelle assistée est demeurée identique OD et OS. La cornée semblait stable, avec des signes de lésions causées par l'infection fongique, comme des cicatrices stromale antérieure et sous-épithéliale (Figure 2). Tous les autres résultats, y compris le segment postérieur, n'ont rien révélé de particulier. La réduction des posologies médicamenteuses s'est poursuivie, à l'exception de celle de Lotemax SM, qui s'est poursuivie BID pour être abandonnée après un mois. Un suivi a été prévu un mois plus tard.

**Figure 2 :** Trame de 5 lignes du segment antérieur OCT à travers une cicatrice stromale OD le jour 42. Hyperréflexivité des couches stromales antérieures correspondant à un collagène irrégulier provenant de lésions mycosiques.



#### Visite 12

Le jour 70, la patiente est revenue pour son suivi final. Elle a déclaré qu'elle n'avait subi aucun changement de vision ou de confort au cours du dernier mois et qu'elle avait bien respecté son traitement; elle avait terminé la réduction de toutes ses posologies. L'acuité visuelle assistée était de 20/25+1 OD et de 20/20-1 OS. L'aspect cornéen était stable (Figure 1).

L'hygiène du port de lentilles cornéennes a été examinée, y compris en offrant une mise en garde contre l'utilisation nocturne et une recommandation d'opter pour des lentilles cornéennes jetables quotidiennes. La patiente a été aiguillée vers son fournisseur de soins oculovisuels primaires pour une mise à jour de la prescription de lentilles et des soins oculovisuels de routine.

### DISCUSSION

Bien qu'elle soit généralement considérée comme relativement rare, la kératite fongique peut représenter jusqu'à 50 % des cas de kératite microbienne selon le lieu<sup>1,2</sup>. Elle est plus fréquente dans les climats tropicaux, tandis que son incidence est relativement plus faible aux États-Unis et vraisemblablement au Canada<sup>1</sup>. La kératite fongique est généralement associée à l'utilisation à long terme de corticostéroïdes, au port chronique de lentilles cornéennes ou à un traumatisme lié à l'exposition à de la matière végétale<sup>1</sup>. Dans certaines études, cette affection est plus fréquente dans

les régions agricoles et chez les jeunes hommes<sup>3</sup>. Bien qu'elle soit moins courante que la kératite bactérienne aux États-Unis et vraisemblablement au Canada, des études ont montré que le pronostic en matière de vision est plus pessimiste avec la kératite fongique, ce qui en fait une maladie importante à diagnostiquer et à traiter de façon appropriée<sup>1,4,5</sup>.

Les diagnostics différentiels importants comprennent la kératite bactérienne, d'autres kératites microbiennes ou des infiltrats stériles. Des aspects précis de l'apparence clinique de la lésion peuvent éclairer le diagnostic différentiel, et le reste de cette discussion mettra en évidence les informations de pratique importantes que les cliniciens peuvent utiliser pour s'orienter dans le diagnostic et la prise en charge de cette affection.

## CLASSIFICATION

Les trois classifications morphologiques des champignons en pratique clinique sont les formes filamenteuses, levure et dimorphiques<sup>4</sup>.

### Filamenteux

Les champignons filamenteux, que l'on trouve le plus souvent dans les plantes et le sol, sont des organismes multicellulaires qui ont des hyphes ramifiés<sup>4</sup>. Dans les tissus, la mycélie fongique filamenteuse s'étend le long des lamelles cornéennes et peut potentiellement pénétrer la membrane de Descemet, ce qui entraîne une infection intracornéale<sup>4</sup>. Il s'agit de la cause la plus courante de kératite mycosique, en particulier dans les climats tropicaux, et on a signalé qu'elle causait plus de 90 % des cas de kératite fongique<sup>6</sup>. *Fusarium* et *Aspergillus* sont les champignons filamenteux les plus répandus qui causent la kératite mycosique (plus de 50 % des cas), et les espèces pigmentées dematiacées, y compris *Bipolaris* et *Curvularia*, causent entre 16 % et 19 % des infections<sup>7,8</sup>.

Le traumatisme est le facteur le plus souvent associé à la kératite fongique filamenteuse, et on le retrouve dans 40 à 60 % des cas<sup>3</sup>. Dans le cas de la kératite provoquée par *Curvularia* en particulier, un traumatisme a été signalé dans 72 % des cas<sup>8</sup>. Les espèces du type *Curvularia* sont les spores fongiques aéroportées les plus répandues, surtout dans les climats chauds et secs<sup>8</sup>. *Curvularia* peut également se développer sur des matériaux de lentilles cornéennes souples. Pour les besoins de la culture, il a été démontré que les espèces de type *Curvularia* croissent en 2 à 4 jours, en moyenne, avec un milieu de croissance semi-synthétique<sup>8</sup>. La pathophysiologie de la kératite provoquée par *Curvularia* n'est pas claire<sup>8</sup>. Cependant, en ce qui concerne les particules fongiques aéroportées, on soupçonne que les antigènes spécifiques impliqués dans la sinusite allergique associée aux champignons peuvent provoquer une inflammation cornéenne, ce qui décompose l'épithélium dans le cadre du processus inflammatoire initial, et induit la formation d'un ulcère mycosique à la suite d'une exposition continue à des particules fongiques<sup>8</sup>.

### Levure

Les champignons de type levure sont unicellulaires. Ils peuvent former des pseudohyphes (bourgeoisement allongé) ou des hyphes vrais dans les tissus. Le type le plus courant de levure impliquée dans la kératite mycosique est l'espèce *Candida*<sup>4</sup>. Bien que moins courants en général que les formes filamenteuses, les *Candida* constituent plus souvent un facteur de causalité dans les climats tempérés que dans les climats plus chauds<sup>9</sup>. La kératite causée par les levures est souvent associée à une maladie préexistante de la surface oculaire, à un compromis épithélial avec la contamination par les lentilles cornéennes et à des problèmes systémiques comme le diabète et l'immunodépression<sup>3,4</sup>. Dans le cadre des endophtalmies fongiques, les espèces de *Candida* représentent la cause la plus courante<sup>10</sup>.

### Dimorphique

Les formes de champignons dimorphiques se reproduisent durant leur phase de levure dans les tissus, mais croissent durant leur phase mycélienne dans les milieux de culture. Aucun document n'atteste que cette forme constitue une cause de kératite, mais elle est plus souvent associée à une inflammation du segment postérieur. Les espèces *Histoplasma* représentent un exemple de champignon dimorphique<sup>4</sup>.

## DIAGNOSTIC

La kératite fongique est habituellement à progression lente, mais peut avoir un développement infiltratif rapide selon l'organisme responsable et la présence de lésions cornéennes préexistantes<sup>4,11</sup>. Un diagnostic provisoire est généralement posé cliniquement, en combinant la présentation clinique et la prise en compte des facteurs de risque susmentionnés. L'aspect classique des ulcères fongiques comprend des bords flous irréguliers ou dentelés, une lésion épithéliale ou un infiltrat élevé et une coloration non jaune<sup>3,4</sup>. Dans le diagnostic clinique, la présence de l'une de ces trois caractéristiques donne une spécificité de 63 %, tandis que les trois caractéristiques combinées donnent une spécificité de 83 %<sup>3</sup>. Les lésions satellites suggèrent également fortement une kératite fongique<sup>1</sup>. L'injection conjonctivale, la réaction de la chambre antérieure et l'œdème cornéen peuvent être minimes aux premiers stades, mais l'hypopyon et la suppuration focale peuvent être présents aux stades avancés. La kératite fongique est le plus souvent mal diagnosti-

quée en tant que kératite bactérienne ou kératite secondaire par *Acanthamoeba* ou par herpès simplex.<sup>11</sup>

Un diagnostic définitif de kératite fongique nécessite une confirmation par des tests de laboratoire, les plus fiables étant le grattage cornéen ou la culture. Avec le grattage cornéen, la coloration à l'argent de méthénamine de Grocott-Gomori permet la meilleure identification des organismes fongiques<sup>4</sup>. Les milieux de culture des organismes fongiques comprennent la gélose modifiée Sabouraud, la gélose dextrosée à la pomme de terre, le milieu cœur – cervelle et la gélose au sang<sup>4</sup>. Certaines études ont révélé que la gélose à inhibition de moisissures avec gentamicine peut être plus efficace que la gélose modifiée Sabouraud pour isoler la croissance fongique dans le cadre de la kératite polymicrobienne<sup>8,12</sup>. Habituellement, la croissance des organismes fongiques peut être démontrée en quelques jours, mais comme certains organismes fongiques croissent relativement lentement en culture, il est impératif d'attendre deux semaines avant de confirmer une culture négative ou l'absence de croissance fongique.<sup>4,8</sup> Bien qu'il ait été démontré que *Curvularia* s'est développé dans divers milieux de culture en quelques jours, il est intéressant de noter que les résultats pour la patiente dans cette étude de cas ne sont pas revenus avant le jour 11 ; le laboratoire de microbiologie n'a pas été en mesure d'expliquer pourquoi il en a été ainsi.

Le taux de positivité de la culture est d'environ 50 % pour la kératite microbienne en général et d'environ 75 % pour la kératite fongique<sup>13</sup>. Les taux de positivité pour le grattage cornéen n'ont pas été déclarés de façon uniforme dans les études<sup>1,4</sup> et, par conséquent, dans notre pratique, les cultures sont pratiquées plus souvent que le grattage. De façon anecdotique, la croissance microbienne la plus élevée se trouve à la base de l'ulcère et aux bords d'attaque de l'infiltrat, en tenant compte de tout amincissement de la cornée pour éviter toute perforation iatrogène<sup>14</sup>. Ce ne sont pas tous les laboratoires de microbiologie locaux qui effectuent des tests de susceptibilité. S'il y a lieu, il est impératif de demander un test de susceptibilité de suivi, même s'il a été commandé au départ; de nombreux laboratoires n'effectueront pas d'autres tests de susceptibilité à moins d'en avoir fait la demande, probablement parce que cette étape doit être externalisée. Le laboratoire de microbiologie n'a pas été en mesure d'expliquer pourquoi la redondance dans la demande de tests de susceptibilité a été nécessaire. Même si les résultats de susceptibilité n'ont été obtenus qu'au jour 15, ils ont tout de même joué un rôle important dans l'élaboration du plan de traitement pour cette patiente pendant le suivi, car cela a entraîné un changement de médicaments, ce qui a permis une meilleure réponse au traitement.

D'autres essais en laboratoire portent sur les techniques de réaction en chaîne de la polymérase, la microscopie confocale *in vivo* ainsi que la biopsie cornéenne si les tissus cornéens ont été ré-épithélialisés sur les lésions fongiques et si des couches stromales plus profondes sont impliquées<sup>4</sup>. Dans ce cas, l'intervention stromale était très superficielle et les couches épithéliales sus-jacentes n'étaient pas intactes à la présentation.

### **Kératite provoquée par *Curvularia***

La kératite provoquée par *Curvularia* a tendance à progresser beaucoup plus lentement que la kératite provoquée par *Fusarium*, plus fréquemment étudiée, et à présenter beaucoup moins d'inflammation que les autres kératites fongiques<sup>6,7</sup>. Wilhelmus et Jones ont observé que les diagnostics typiques de kératite provoquée par *Curvularia* peuvent prendre plus d'une semaine à partir du moment de l'infection en raison des retards des patients dans la recherche de soins<sup>8</sup>. Ses symptômes se développent relativement lentement et de façon plus insidieuse, bien que les emplacements cornéens périphériques des ulcères provoqués par *Curvularia* présentent une augmentation de la suppuration qui peut imiter la kératite bactérienne<sup>8</sup>. Dans les cas chroniques et avancés, il peut également y avoir présence de pigments dans les ulcères fongiques en raison de la présence de mélanine dans les parois cellulaires de *Curvularia* (ne pas oublier qu'il s'agit d'un champignon pigmenté dematiacé)<sup>8</sup>. Bien que certaines caractéristiques cliniques puissent éclairer le diagnostic, la confirmation en laboratoire est extrêmement utile pour orienter le traitement.

Cette patiente ne présentait aucun antécédent de traumatisme. Toutefois, sa visite récente d'un jardin, ses antécédents de port prolongé de lentilles cornéennes, l'apparence clinique de son affection et les résultats des cultures ont contribué au diagnostic définitif de kératite fongique, probablement une kératite provoquée par *Curvularia*.

### **TRAITEMENT**

Il existe deux catégories principales de médicaments antifongiques, les polyènes et les azoles; les autres médicaments moins couramment utilisés comprennent la flucytosine (pyrimidine) et les échinocandines<sup>2</sup>. La lutte contre la kératite fongique implique le plus souvent un traitement topique, car le rôle des antifongiques oraux n'a pas été clairement défini<sup>2</sup>.

### **Polyènes**

Les polyènes attaquent les parois cellulaires fongiques et sont particulièrement efficaces contre les formes filamenteuses et levures<sup>2</sup>. Cependant, à des doses thérapeutiques, il existe une toxicité pour les tissus humains<sup>2,4</sup>. La natamycine et l'amphotéricine B en sont des exemples<sup>2</sup>.

La natamycine topique à 5 % a une couverture à large spectre qui dépend de la dose et est le seul médicament topique approuvé par la FDA pour la kératite mycosique<sup>2</sup>. Il s'agit du médicament de prédilection pour la kératite fongique filamenteuse<sup>4</sup>. La dose recommandée est d'abord d'une fois toutes les heures ou toutes les deux heures dans l'œil affecté, dose diminuée par la suite en fonction de la réponse thérapeutique<sup>2,4</sup>. Comme le produit n'a aucun effet sur les bactéries, il faut envisager d'utiliser des antibiotiques topiques en cas de kératite polymicrobienne<sup>4</sup>. Les effets indésirables connus comprennent une légère irritation, une rougeur, une sensation de corps étranger et l'apparition de précipités ou de particules en suspension dans l'épithélium, ce qui a été démontré dans ce cas<sup>2</sup>. Il y a eu très peu d'études sur l'utilisation de natamycine orale pour la kératite fongique.

L'amphotéricine B topique à 0,15 % est très efficace contre les levures, mais moins contre les espèces filamenteuses<sup>4</sup>. Il s'agit du médicament de prédilection pour la kératite associée à *Candida*<sup>4</sup>. L'amphotéricine B administrée par voie orale n'atteint pas le niveau thérapeutique oculaire et a des effets secondaires systémiques, notamment une insuffisance rénale et une hépatotoxicité, ce qui limite son utilisation systématique pour la kératite fongique<sup>2,4</sup>. Cependant, comme les effets secondaires de l'amphotéricine B par voie orale dépendent de la dose et peuvent être gérés, il s'agit d'un médicament de catégorie B et du médicament antifongique par voie orale le plus sûr approuvé par la FDA durant la grossesse<sup>2,4</sup>. Fait intéressant, les essais de susceptibilité dans ce cas ont révélé que les espèces de *Curvularia* isolées étaient plus sensibles à l'amphotéricine B et au voriconazole qu'à la natamycine.

Une des principales limites des polyènes topiques est une mauvaise pénétration dans une cornée intacte<sup>2</sup>. Dans de tels cas, un débridement épithélial, des antifongiques oraux, ou encore une injection sous-conjonctivale ou intracamerale de médicaments peut être nécessaire, selon la gravité de l'infection. Cependant, les études sur ces étapes supplémentaires n'ont pas été concluantes.

### Azoles

Les azoles inhibent la synthèse de la paroi cellulaire fongique<sup>2</sup>. Des exemples de cette classe comprennent le kétoconazole, le fluconazole, le voriconazole et le posaconazole<sup>2,4</sup>.

Le voriconazole est un médicament antifongique à large spectre; son efficacité dépend de la dose, mais il est fongicide à faibles concentrations<sup>2,4</sup>. Il est particulièrement efficace contre *Aspergillus*, les levures et les champignons dimorphiques. Il a une bonne pénétration cornéenne et constitue une bonne alternative si la natamycine topique entraîne une réponse limitée<sup>2,4</sup>. Le voriconazole oral est approuvé par la FDA pour les infections par des champignons filamenteux invasives et réfractaires<sup>2</sup>. Les effets indésirables comprennent des changements de vision (quelque peu hallucinogène), des changements cardiaques comme l'allongement du QT, la toxicité osseuse et l'hépatotoxicité<sup>2</sup>. Il s'agit d'un médicament de catégorie D et la fonction hépatique doit être surveillée pendant son utilisation<sup>2</sup>. Dans l'essai sur le traitement des ulcères mycosiques, partie II, l'ajout de voriconazole oral à la natamycine topique pour la kératite provoquée par *Fusarium* n'a pas été associé à une amélioration statistiquement significative par rapport à la natamycine topique seule; toutefois, une analyse de sous-groupe a montré une perforation cornéenne moindre lorsque le voriconazole oral était inclus dans le plan de traitement<sup>2</sup>. Par conséquent, la norme de soins pour la kératite provoquée par *Fusarium* est la natamycine topique et le voriconazole oral dans certains cas, par exemple lorsque la guérison épithéliale est lente ou minimale, en cas d'inflammation stromale persistante, s'il y a présence de comorbidités oculaires en surface comme la sécheresse oculaire, la kératite rosacée et la kératite herpétique<sup>2,4</sup>.

Par ailleurs, l'utilisation du voriconazole topique pour la kératite fongique est considérée comme non indiquée sur l'étiquette, bien que cet usage ait été accepté comme une bonne solution de rechange dans les cas qui ne répondent pas à la natamycine topique<sup>2</sup>. Toutefois, dans la majorité des cas, la natamycine topique a donné de meilleurs résultats en matière de vision et des taux de perforation plus faibles que le voriconazole topique pour la kératite provoquée par *Fusarium* dans l'essai sur le traitement des ulcères mycosiques, partie I<sup>4</sup>.

Le posaconazole est un azole de deuxième génération semblable au voriconazole. Il s'agit d'un médicament à large spectre et à l'efficacité non inférieure à celle des autres médicaments de sa catégorie<sup>2</sup>. Il a été démontré que le posaconazole par voie orale est efficace pour la kératite fongique, y compris dans les cas de non-réponse ou de résistance à la natamycine, au voriconazole et à l'amphotéricine B<sup>2</sup>. Il a des propriétés de libération différée et a été étudié à une dose de 200 mg PO de QD jusqu'à QID<sup>2</sup>. Les effets indésirables systémiques comprennent la fièvre, la diarrhée, les nausées et les maux de tête; l'hépatotoxicité et l'allongement du QT sont également possibles, mais sont moins fréquents qu'avec l'utilisation du voriconazole par voie orale<sup>15</sup>. Il s'agit d'un médicament de catégorie C dont la consommation chronique est bien tolérée<sup>2,15</sup>. Cependant, il a tendance à être plus coûteux que le voriconazole oral<sup>2,15</sup>. Dans ce cas, la patiente s'est dite préoccupée par les effets secondaires indésirables connus du voriconazole et a plutôt choisi de prendre du posaconazole. La décision d'administrer des antifongiques oraux supplémentaires a été prise en tenant compte du

délai de deux semaines entre l'apparition des symptômes et le diagnostic ainsi que de l'amélioration stromale relativement lente. Le choix s'est porté sur un azole par voie orale plutôt que sur un polyène par voie orale afin de permettre une couverture plus vaste, car les résultats de culture n'avaient pas été reçus au moment de la prescription.

### **Autres médicaments antifongiques**

L'échinocandine et la flucytosine sont des exemples d'autres catégories de médicaments antifongiques qui ont des applications pour les infections fongiques systémiques, bien que leur utilisation topique pour la kératite fongique soit limitée à l'heure actuelle<sup>2</sup>. Plus précisément, le flucytosine a peu d'effet sur les espèces filamenteuses<sup>2</sup>.

### **RECOMMANDATIONS DE TRAITEMENT**

Il est impératif que le traitement empirique soit lancé et poursuivi en attendant les résultats de la culture. La natamycine topique fréquemment administrée, avec l'utilisation de voriconazole oral ou de posaconazole envisagée dans les cas d'infection stromale, est de plus en plus acceptée comme norme de soins pour la kératite fongique. La durée du traitement est beaucoup plus longue que pour les autres infections cornéennes; en général, le traitement de la kératite fongique peut durer 12 semaines, tandis que les cas de kératite provoquée par *Curvularia* sont traités pour une durée moyenne de 40 jours<sup>4,8</sup>. Cette patiente a été traitée pendant 70 jours, mais son état était stable au jour 42.

Le rôle des stéroïdes topiques dans le traitement de la kératite provoquée par *Curvularia* est mal défini, car les études n'ont pas été concluantes<sup>8</sup>. Bien que ce ne soit pas recommandé aux premiers stades de l'infection active, un jugement clinique prudent peut être utilisé pour déterminer si l'inflammation stromale persiste après que les signes et les symptômes indiquent que l'infection active s'est résorbée. Dans ce cas, il est difficile de dire si l'apparence finale de la cicatrice stromale résiduelle aurait été très différente avec ou sans l'ajout du Lotemax SM.

Dans 15 à 20 % des cas typiquement plus graves, la prise en charge médicale échoue et une kératectomie lamellaire ou une kératoplastie thérapeutique peut être nécessaire<sup>4,8</sup>. La mise au point de nouvelles options d'administration de médicaments, comme les nanoparticules et des méthodes d'essai améliorées, comme le séquençage de nouvelle génération, pourraient permettre un traitement plus efficace, ainsi que des tests de spéciation et de susceptibilité plus rapides<sup>1</sup>.

### **CONCLUSION**

La kératite fongique peut facilement être mal diagnostiquée et mal traitée si elle n'est pas correctement évaluée et suivie. Bien qu'elle soit relativement rare, elle peut entraîner une morbidité oculaire importante et les cicatrices visuelles importantes peuvent être permanentes. Ce cas de kératite provoquée par *Curvularia* a démontré l'avantage de combiner les connaissances cliniques, les tests de laboratoire appropriés et la capacité d'ajuster les plans de traitement pendant le suivi, ce qui a mené à un résultat positif pour la patiente.

Il est d'une importance vitale de reconnaître le comportement de la cicatrization normale de toutes les couches de la cornée. Un ulcère mycosique peut ré-épithélialiser avec une réponse stromale restante malgré une infection active. La surveillance judicieuse de la réponse clinique, l'ajustement rapide du traitement, la culture cornéenne et les pratiques d'aiguillage efficaces peuvent faire la différence pour sauver la vue d'un patient. Les cas de kératite fongique ne se terminent pas tous aussi bien que celui-ci, et il n'est pas impossible de rencontrer un champignon dans l'exercice quotidien. ●

---

### **DIVULGATIONS**

**CONTRIBUTEURS** : Tous les auteurs ont contribué à la conception de l'œuvre, à l'acquisition, à l'analyse ou à l'interprétation des données. Tous les auteurs ont participé à la rédaction et à la formulation de commentaires sur le document et ont approuvé la version finale.

**FINANCEMENT** : Cette étude n'a bénéficié d'aucune subvention spécifique de la part d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

**INTÉRÊTS CONCURRENTS** : Tous les auteurs ont rempli le formulaire de divulgation uniforme de l'ICMJE et n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts.

**APPROBATION ÉTHIQUE** : Non requis pour ce type d'article.

**AUTEUR-RESSOURCE** : Sophia Leung — [sophialeung.od@gmail.com](mailto:sophialeung.od@gmail.com)

## RÉFÉRENCES

1. Ung L, Bispo PJM, Shanbhag SS, Gilmore MS, Chodosh J. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):255-271. doi:10.1016/j.survophthal.2018.12.003
2. Sahay P, Singhal D, Nagpal R, et al. Pharmacologic therapy of mycotic keratitis. *Surv Ophthalmol*. 2019;64(3):380-400. doi:10.1016/j.survophthal.2019.02.007
3. Thomas PA, Kaliyamurthy J. Mycotic keratitis: Epidemiology, diagnosis and management. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):210-220. doi:10.1111/1469-0691.12126
4. Keenan JD, Mcleod SD. *4.13 - Fungal Keratitis*. Fifth Edit. Elsevier Inc.; 2019. doi:10.1016/B978-0-323-52819-1.00215-2
5. Prajna N V., Srinivasan M, Mascarenhas J, et al. Visual Impairment in Fungal Versus Bacterial Corneal Ulcers 4 Years After Successful Antimicrobial Treatment. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:124-129. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.010
6. Thomas PA. Fungal infections of the cornea. *Eye*. 2003;17(8):852-862. doi:10.1038/sj.eye.6700557
7. Brandt ME, Warnock DW. Epidemiology, Clinical Manifestations, and Therapy of Infections Caused by Dematiaceous Fungi. 2003.
8. Wilhelmus KR, Jones DB, Gottsch JD. Curvularia keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:111-132.
9. Manikandan P, Abdel-Hadi A, Randhir Y, et al. Antifungal Susceptibilities of Fusarium and Aspergillus Isolates from Corneal Scrapings. 2019;2019. doi:10.1155/2019/6395840
10. Durand ML. Bacterial and fungal endophthalmitis. *Clin Microbiol Rev*. 2017;30(3):597-613. doi:10.1128/CMR.00113-16
11. Stagner AM, Jakobiec FA, Eagle RC, Charles NC. Infections of the Eye and Its Adnexa. *Diagnostic Pathol Infect Dis*. 2018:648-685. doi:10.1016/B978-0-323-44585-6.00021-7
12. Scognamiglio T, Zinchuk R, Gumpeni P, Larone DH. Comparison of inhibitory mold agar to sabouraud dextrose agar as a primary medium for isolation of fungi. *J Clin Microbiol*. 2010;48(5):1924-1925. doi:10.1128/JCM.01814-09
13. Mahdy RA, Nada WM, Wageh MM. Topical amphotericin B and subconjunctival injection of fluconazole (Combination Therapy) versus topical amphotericin B (Monotherapy) in treatment of keratomycosis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010;26(3):281-285. doi:10.1089/jop.2010.0005
14. Robinson J, Ellen J, Hadel B, Lighthizer N. Collecting a corneal culture. Review of Optometry. <https://www.reviewofoptometry.com/article/collecting-a-corneal-culture>. Published 2016. Accessed November 18, 2019.
15. Tang L, Yang XF, Qiao M, et al. Posaconazole vs. voriconazole in the prevention of invasive fungal diseases in patients with haematological malignancies: A retrospective study. *J Mycol Med*. 2018;28(2):379-383. doi:10.1016/j.mycmed.2017.11.003

**IFILE**  
*Cloud*  
Practice Management Software

**One or Multiple Offices  
Connect from Anywhere!**

**Works on PCs, Macs and Tablets**

**As low as \$142.03/month  
(1-3 Workstations)**

**\$24.76 for each additional workstation**

**MSF Computing Inc.,  
(519) 749-0374  
[www.msfc.com](http://www.msfc.com)**

*Includes  
Updates & Backups  
No support fees*

*No More  
Computer Hassles*