

Facteurs de risque et diagnostic de laboratoire des kératites fongiques: à propos de trois cas.**Risk factors and Laboratory Diagnosis of Fungal Keratitis : about three cases****Dorbani Sourour^{1,2}, M.Madani ², Benmouma F/ Z², S.Baiche^{1,2}, D.Yala^{1,3}****Laboratoire central de biologie médicale, CHU Bénimessous¹, Faculté de pharmacie d'Alger ², Faculté de médecine d'Alger³****Résumé**

Les atteintes oculaires d'origine fongique sont des affections graves, parmi ces atteintes, nous retrouvons la kératomyose qui est potentiellement cécitante, difficile à diagnostiquer et à traiter et dont la fréquence est sous-estimée. Nous rapportons:

-Un cas de kératomyose à *Fusarium* sp survenant suite à un traumatisme oculaire par un objet végétal et conduisant à l'éviscération de l'œil devant la non réponse thérapeutique vis-à-vis le voriconazole (VCZ).

-Un cas d'abcès cornéen à *Fusarium* sp survenant suite à un traumatisme oculaire par le ciment, et un cas de Kératite fongique diagnostiqué grâce à la microscopie confocale et l'examen direct mycologique et dont l'évolution était favorable sous traitement antifongique.

Mots clés: *Fusarium* sp, Examen direct, traumatisme, objet végétal, voriconazole (VCZ), résistance aux traitements, éviscération.

Abstract

Fungal keratitis or keratomycosis is a severe ocular infection and a common cause of monocular blindness in the world, Because Fungal keratitis, as with other fungal ulcers, can resemble bacterial keratitis, it is not possible to make a firm diagnosis based on clinical presentation. We report 03 cases :

-A case of *Fusarium* sp keratomycosis following ocular trauma by a plant object, leading to evisceration of the eye in the face of a lack of therapeutic response to voriconazole (VCZ).

-One case of fungal keratitis to *Fusarium* sp following ocular trauma by cement, and a third case of keratitis to an unidentified fungus, which progressed favorably on antifungal treatment.

Key words: *Fusarium* sp, direct examination, trauma, plant object, voriconazole (VCZ), treatment resistance, evisceration.

Cas clinique

Introduction

Les kératites fongiques ou les kératomycoses (qui se manifestent par un ulcère cornéen, un hypopion ou les deux) sont connues depuis le rapport de Leber de 1897 sur un patient dont l'hypopion a été attribué à *Aspergillus* sp [1]. Ces infections sont graves survenant généralement dans un contexte d'immunodépression locorégionale ou suite à un traumatisme oculaire. Elles peuvent se déclarer chez des porteurs de lentilles de contact. De nombreux champignons peuvent être à l'origine de kératomycoses, à savoir *Fusarium* sp, *Aspergillus* sp, levures du genre *Candida* et dematiés (*Curvularia*, *Alternaria*,...). Entre 2004 et 2006, une importante épidémie mondiale de kératites à *Fusarium* a été reliée à un produit d'entretien pour lentilles [2].

Les kératomycoses sont difficiles à traiter, d'où la nécessité d'un diagnostic rapide et de l'instauration d'un traitement efficace.

Nous rapportons 03 cas de kératomycoses afin de dégager les facteurs de risque, les conduites diagnostiques et thérapeutiques les mieux adaptées :

Observation 1

Il s'agit d'un homme âgé de 47 ans sans antécédents pathologiques notables, admis au service d'ophtalmologie pour prise en charge d'un abcès de cornée de l'œil gauche résistant aux antibiotiques (néomycine et ciprofloxacine en collyre) et au traitement antiviral (aciclovir per os), évoluant depuis 5 jours survenant suite à un traumatisme oculaire par le bois de coffrage de sa maison. Le patient a été mis sous collyres fortifiés de vancomycine, ceftazidime et fosfomycine et un grattage cornéen et des sécrétions oculaires ont été adressés pour étude mycologique. L'examen direct du grattage au grossissement x40 a révélé la présence de filaments mycéliens régulièrement septés. La culture du matériel de grattage sur milieu Sabouraud-Chloramphenicol (SC) incubé à 25 °C et à 37°C a donné des colonies blanches duveteuses d'un verso clair, l'ensemble des éléments microscopiques et macroscopiques concordait avec le *Fusarium* sp (Fig.1). Le patient a été mis sous VCZ par voie IV et en collyres fortifiés.

Suite à la non amélioration de la lésion, un 2^{ème} grattage cornéen a été adressé pour étude mycologique révélant des filaments mycéliens à l'état frais, et des colonies similaires aux premières de *Fusarium* sp.

Malgré le traitement antifongique administré par voie IV et en collyres, l'évolution de l'abcès était défavorable et s'est compliqué d'un hypopion, suite à cela, 3 autres prélèvements (cils, grattage cornéen et sécrétions oculaires) ont été envoyés au laboratoire pour étude microbiologique. Les cils et les sécrétions oculaires sont revenus négatifs sur le plan microbiologique mais le grattage cornéen a donné le même résultat : des filaments mycéliens à l'examen direct et des colonies de *Fusarium* sp sur gélose au sang cuit. L'évolution était défavorable et s'est aggravée par une nécrose cornéenne. L'éviscération de l'œil gauche (segment antérieur) était inévitable. Un corps étranger d'origine végétal a été retiré.

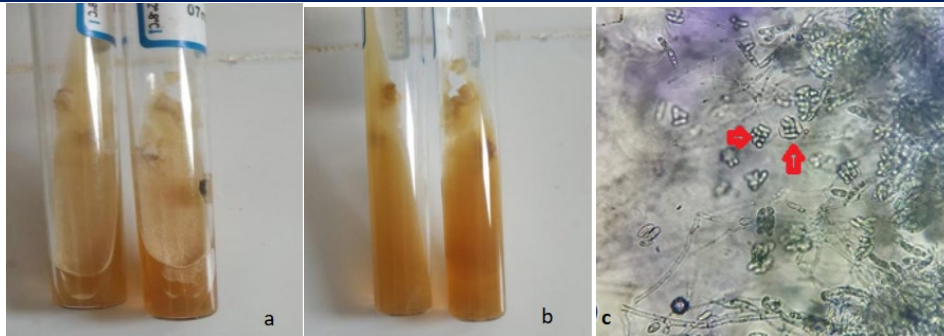
Cas clinique

Fig.1 : a .Culture positive de *Fusarium* sp recto /b.verso (unité de mycologie , CHU de Béni-messous)

c.Aspect microscopique montrant des conidies en fuseau disposées en bouquet caractéristiques de *Fusarium* sp

Observation 2

Patient âgé de 50 ans, originaire de M'sila a été admis pour la prise en charge d'un abcès cornéen total , le début remonte à un mois avant l'hospitalisation où il a signalé un accident de travail (projection de ciment dans l'œil gauche) avec automédication par les corticoïdes ,devant la flambée des signes et l'apparition d'un abcès , il a été hospitalisé. Le patient a été mis sous traitement par voie IV à base de Fortum, Vancomycine et Flagyl et collyres fortifiés (Fortum et vancomycine) .L'examen mycologique des prélèvements cornéens associant écouvillonnages et grattages a permis de mettre en évidence des filaments mycéliens à l'examen direct et *Fusarium* sp en culture sur milieu Sabouraud-Chloramphénicol .

Le patient a été mis sous traitement per os à base de VCZ Cp 200mg 2×j, Daimox cp 250 mg 1/2 3×j et Kaligon 1c à s 3×j, et un traitement local à base d'Amphotéricine B à 5 µg/0,1 ml en collyre fortifié, d'atropine 1% 2×/j, Desomidine 0,1 % 6×/j et Fluidabak 1,5 % 6×/j. Après un mois d'hospitalisation, l'état du patient est resté stationnaire.Une éducation thérapeutique a été instaurée à savoir le maintien des collyres fortifiés d'antibiotiques et les agents mouillants afin d'éviter l'auto-eviscération de l'oeil.

Observation 3

Il s'agit d'un homme âgé de 52 ans, originaire de Bejaïa, présentant un abcès de la cornée unilatéral résistant aux antibiotiques (collyres fortifiés d'antibiotiques non identifiés à interrogatoire du malade). L'examen ophtalmologique par microscopie confocale était en faveur d'un abcès cornéen d'allure fongique,le patient a été hospitalisé et un grattage cornéen a été adressé au laboratoire pour étude mycologique pour la confirmation de l'atteinte mycosique.Le prélèvement cornéen a servi à l'examen direct après coloration au bleu de lactophénol au G×40 et l'ensemencement sur milieu SC et incubation à 25°C et à 37°C. L'examen direct après coloration a révélé la présence de filaments mycéliens(Fig.2), mais la culture est restée négative.

Cas clinique

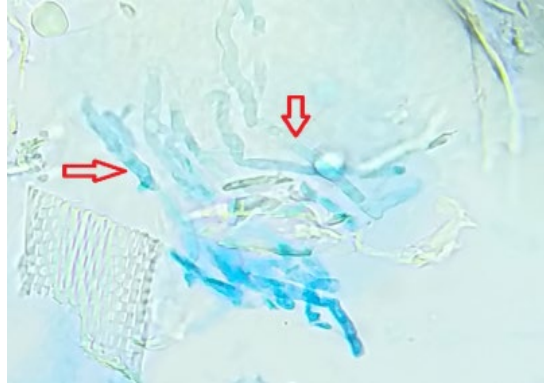


Fig.2 : Grattage cornéen, examen direct coloré au Bleu de lactophénol: nombreux filaments mycéliens.

Suite aux résultats de l'examen ophtalmologique et de l'examen direct mycologique, le patient a été mis sous :

- Traitement antifongique (VCZ) par voie locale sous forme de collyres fortifiés et par voie systémique.
- Traitement antibiotique (Gentamycine, Imipenem /Cilastatine,Céfazoline) par voie locale sous forme de collyres fortifiés et par voie systémique et Ciloxan sous forme de collyre et pommade topique.
- Des agents antiseptiques (Hexamidine di-isétionate), mouillants (Hyfresh) et antihistaminiques (Alimémazine) ont été prescrits afin de soulager les symptômes.

Bien que l'espèce fongique en cause n'ait pas pu être identifiée, le patient a eu une évolution favorable sous traitement antifongique.

Discussion

La kératomycose représente l'une des principales causes de kératites infectieuses, pouvant induire de graves complications oculaires comme la kératocèle, la perforation et l'endophtalmie, et causer une perte de la vision en absence de traitement.

Le diagnostic de kératomycose a été retenu suite aux résultats positifs de l'examen direct et/ou de la culture et leur concordance avec l'examen clinique et bio macroscopique.

Sur le plan mycologique, nous avons isolé le genre *Fusarium* pour deux cas sur trois, c'est l'agent fongique le plus incriminé dans les kératomycoses. En effet des études réalisées au Ghana, l'Inde et la Chine ont également rapportées la prédominance du genre *Fusarium* dans les kératomycoses avec des pourcentages de 52.11%, 47.1% et 64.95% respectivement [3-5]. Le pouvoir pathogène de *Fusarium* serait lié à la production de substances appelées adhésines permettant la pénétration du champignon dans les couches cornéennes ou à la sécrétion de toxines provoquant des lésions. Le pouvoir « angio-invasif » du champignon serait également à l'origine de sa virulence potentielle[6].

Les facteurs de risque dégagés sont la notion de traumatisme cornéen par le bois pour le premier malade, le ciment pour le deuxième malade avec usage de corticoïdes en automédication. Le ciment contient généralement des substances alcalines très caustiques pour les tissus de l'œil,

Cas clinique

les spores fongiques se développent facilement sur une cornée abrasée, ce qui aggrave l'état de l'œil après traumatisme.

Dans la littérature, d'autres facteurs de risque sont retrouvés à savoir : le port de lentilles de contact, le diabète et les chirurgies de surface oculaires [7-10].

L'évolution défavorable d'un patient sur 03 revient à la faible sensibilité du *Fusarium* vis-à-vis les antifongiques. À ce jour, en raison de la faible efficacité des autres polyènes et azolés, la natamycine (NAT), l'amphotéricine B (AMB) et le voriconazole (VCZ) sont les médicaments les plus couramment utilisés dans la kératite à *Fusarium* [11].

Une revue systématique a passé en revue 163 cas de kératites à *Fusarium* sp diagnostiqués entre 1969 et 2023, mettant en avant la complexité clinique de la kératite à *Fusarium* sp [12] et la multirésistance de ce dernier aux antifongiques [13-15].

Dans un rapport publié nous avons trouvé un total de 6 cas décrivant un traitement réussi de la kératite à *Fusarium* avec l'utilisation du posaconazole par voie orale [16-20].

Conclusion

Le diagnostic et le traitement des kératites fongiques sont semés d'embûches. Le retard de diagnostic de la kératomycose est fréquent, en raison de sa rareté et de sa similarité clinique avec d'autres infections.

L'analyse de ces 03 cas a permis de mettre en évidence l'importance de l'évocation précoce du diagnostic de kératite fongique devant tout abcès d'évolution traînante chez des patients présentant certains facteurs de risque.

La microscopie confocale, l'étude mycologique (Examen direct et/ou la culture) permettent de poser le diagnostic de certitude d'une atteinte oculaire fongique.

Le voriconazole et l'amphotéricine B par voie orale et topique font partie intégrante de l'arsenal thérapeutique antifongique à notre disposition, mais certaines espèces de *Fusarium* résistent à ces derniers.

Enfin, il est primordial d'identifier les espèces impliquées dans l'infection oculaire fongique à l'aide de méthodes moléculaires, et d'étudier la sensibilité aux antifongiques et cela en raison du nombre limité d'antifongiques disponibles et de l'émergence d'espèces résistantes.

Références bibliographiques :

1. Brown, L., Leck, A. K., Gichangi, M., Burton, M. J., & Denning, D. W. (2021). The global incidence and diagnosis of fungal keratitis. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(3), e49–e57. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30448-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30448-5)
2. Bullock, J. D., & Khamis, H. J. (2010). A Retrospective Statistical Analysis of the *Fusarium* Keratitis Epidemic of 2004–2006. *Ophthalmic Epidemiology*, 17(4), 179–184. doi:10.3109/09286581003749975.

Cas clinique

3. Hagan, M., Wright, E., Newman, M., Dolin, P., & Johnson, G. (1995). Causes of suppurative keratitis in Ghana. *The British journal of ophthalmology*, 79(11), 1024–1028. <https://doi.org/10.1136/bjo.79.11.1024>
4. Xie, L., Dong, X., & Shi, W. (2001). Treatment of fungal keratitis by penetrating keratoplasty. *The British journal of ophthalmology*, 85(9), 1070–1074. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.9.1070>
5. Gopinathan, U., Garg, P., Fernandes, M., Sharma, S., Athmanathan, S., & Rao, G. N. (2002). The epidemiological features and laboratory results of fungal keratitis: a 10-year review at a referral eye care center in South India. *Cornea*, 21(6), 555–559. <https://doi.org/10.1097/00003226-200208000-00004>
6. Guarro, J., Rubio, C., Gené, J., Cano, J., Gil, J., Benito, R., Morandier, M. J., & Miguez, E. (2003). Case of keratitis caused by an uncommon *Fusarium* species. *Journal of clinical microbiology*, 41(12), 5823–5826. <https://doi.org/10.1128/JCM.41.12.5823-5826.2003>
7. Nielsen, S. E., Nielsen, E., Julian, H. O., Lindegaard, J., Højgaard-Olsen, K., Ivarsen, A., Hjortdal, J., & Heegaard, S. (2015). Incidence and clinical characteristics of fungal keratitis in a Danish population from 2000 to 2013. *Acta Ophthalmologica*, 93(1), 54–58. <https://doi.org/10.1111/aos.12440>
8. Walther, G., Stasch, S., Kaerger, K., Hamprecht, A., Roth, M., Cornely, O. A., Geerling, G., Mackenzie, C. R., Kurzai, O., & von Lilienfeld-Toal, M. (2017). *Fusarium* Keratitis in Germany. *Journal of clinical microbiology*, 55(10), 2983–2995. <https://doi.org/10.1128/JCM.00649-17>
9. Cho, C. H., & Lee, S. B. (2019). Clinical analysis of microbiologically proven fungal keratitis according to prior topical steroid use: a retrospective study in South Korea. *BMC ophthalmology*, 19(1), 207. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1212-0>
10. Buchta, V., Feuermannová, A., Váša, M. *et al.* Outbreak of Fungal Endophthalmitis Due to *Fusarium oxysporum* Following Cataract Surgery. *Mycopathologia* 177, 115–121 (2014). <https://doi.org/10.1007/s11046-013-9721-5>
11. Szaliński, M., Zgryźniak, A., Rubisz, I., Gajdzis, M., Kaczmarek, R., & Przeździecka-Dołyk, J. (2021). *Fusarium* Keratitis—Review of Current Treatment Possibilities. *Journal of Clinical Medicine*, 10(23), 5468. <https://doi.org/10.3390/jcm10235468>
12. Cintra, M. E. C., da Silva Dantas, M., Al-Hatmi, A. M. S., Bastos, R. W., & Rossato, L. (2024). *Fusarium* Keratitis: A Systematic Review (1969 to 2023). *Mycopathologia*, 189(5), 74. <https://doi.org/10.1007/s11046-024-00874-x>
13. Sara, S., Sharpe, K., & Morris, S. (2016). Multidrug-resistant *Fusarium* keratitis: diagnosis and treatment considerations. *BMJ case reports*, 2016, bcr2016215401. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-215401>

Cas clinique

14. Edelstein, S. L., Akduman, L., Durham, B. H., Fothergill, A. W., & Hsu, H. Y. (2012). Resistant *Fusarium* keratitis progressing to endophthalmitis. *Eye & contact lens*, 38(5), 331–335. <https://doi.org/10.1097/ICL.0b013e318235c5af>.
15. Antequera, P., Garcia-Conca, V., Martín-González, C., & Ortiz-de-la-Tabla, V. (2015). Multidrug resistant *Fusarium* keratitis. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*, 90(8), 382–384. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2014.04.008>.
16. Sponsel, W. E., Graybill, J. R., Nevarez, H. L., & Dang, D. (2002). *Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive Fusarium solani keratitis and endophthalmitis*. *British Journal of Ophthalmology*, 86(7), 829–830. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.7.829-a>
17. Tu, E. Y., McCartney, D. L., Beatty, R. F., Springer, K. L., Levy, J., & Edward, D. (2007). Successful treatment of resistant ocular fusariosis with posaconazole (SCH-56592). *American journal of ophthalmology*, 143(2), 222–227. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.10.048>.
18. Altun, A., Kurna, S. A., Sengor, T., Altun, G., Olcaysu, O. O., Aki, S. F., & Simsek, M. H. (2014). Effectiveness of posaconazole in recalcitrant fungal keratitis resistant to conventional antifungal drugs. *Case reports in ophthalmological medicine*, 2014, 701653. <https://doi.org/10.1155/2014/701653>
19. T. Bourcier, A. Sauer, V. Letscher-Bru, E. Candolfi, Kératites fongiques, *Journal Français d'Ophtalmologie*, Volume 34, Issue 8, 2011, Pages 563-567, ISSN 0181-5512. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2011.03.001>.
20. Soleimani, M., Salehi, Z., Fattahi, A., Lotfali, E., Yassin, Z., Ghasemi, R., ... & Mirkalantari, S. (2020). Ocular fungi: Molecular identification and antifungal susceptibility pattern to azoles. *Jundishapur J Microbiol*, 13(3), e99922. <https://doi.org/10.5812/jjm.99922>