



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉdecine

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Kératopathie en « paille de fer » : signature morphologique
multimodale, cadre physiopathologique, à travers une série
de cas**

Présentée et soutenue publiquement le 24 octobre à 14H
au *Pôle Formation*
par **Baptiste DANEL**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Claude Alain Maurage

Monsieur le Docteur Edouard BLANCKAERT

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Léa Pitoun

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Avertissement.....	2
1 Introduction.....	9
2 Contexte et justification de l'étude.....	12
3 Méthodologie et objectif de l'étude.....	13
4 Épidémiologie.....	15
4.1 Données générales.....	15
4.2 États-Unis.....	15
4.3 France et Europe.....	16
4.4 Pays en développement.....	16
4.5 Tendances évolutives.....	16
4.6 HSV-2 et formes néonatales.....	17
5 Virus de l'herpès simplex (HSV).....	18
5.1 Classification et structure du virus.....	18
5.1.1 Génome.....	18
5.1.2 Capside icosaédrique.....	19
5.1.3 Tégument interne.....	19
5.1.4 Enveloppe lipidique.....	19
5.1.5 Répartition et tropisme.....	19
6 Mécanisme d'infection.....	20
6.1 Voie d'entrée.....	20
6.2 Cycle de réplication.....	21
6.2.1 Attachement et pénétration.....	22
6.2.2 Décapsidation et délivrance du génome viral.....	22
6.2.3 Réplication et expression des gènes viraux.....	22
6.2.4 Assemblage.....	23
6.2.5 Acquisition du tégument et enveloppement final.....	23
6.2.6 Libération des virions.....	24
7 Latence.....	25
7.1 Latence dans le ganglion trigéminal.....	25
7.2 Principaux mécanismes impliqués.....	25
7.3 Hypothèse d'une latence cornéenne.....	26
8 Réactivation.....	27
8.1 Facteurs déclenchants.....	27
8.2 Mécanismes moléculaires et cellulaires.....	27
8.3 Conséquences.....	28
9 Rappel anatomique et fonctionnel pertinent.....	28
9.1 Le stroma.....	29
9.2 L'innervation.....	29
9.3 Immunité cornéenne.....	30
10 Pathogénie de l'infection herpétique stromale.....	30

10.1	Reconnaissance de l'infection & signalisation initiale.....	31
10.1.1	Cascade de signalisation initiale.....	31
10.1.2	Récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR).....	31
10.1.3	Cytokines.....	32
10.1.4	Chimiokines.....	34
10.1.5	Rôle de l'héparanase (HPSE).....	35
10.2	Réponse immunitaire innée.....	35
10.2.1	Neutrophiles.....	36
10.2.2	Macrophages.....	36
10.2.3	Cellules NK.....	37
10.2.4	Cellules dendritiques.....	37
10.3	Réponse immunitaire adaptative.....	38
10.3.1	Activation et présentation antigénique.....	38
10.3.2	Lymphocytes T CD4 ⁺	38
10.3.3	Lymphocytes T CD8 ⁺	39
10.3.4	Lymphocytes B et anticorps.....	39
10.3.5	Mémoire immunitaire et récurrences.....	39
10.4	Régulation de la réponse immunitaire.....	40
10.4.1	Cytokines immunorégulatrices.....	40
10.4.2	Effecteurs régulateurs.....	40
10.4.3	Checkpoints immunitaires.....	41
10.4.4	Freins métaboliques.....	41
11	<i>Mécanismes de formation des néovaisseaux cornéens.....</i>	41
11.1	Régulation physiologique de l'angiogenèse.....	41
11.2	Perturbation de l'équilibre et mécanismes.....	42
12	<i>Kératopathie lipidique (KL).....</i>	44
12.1	Définition et caractéristiques de la KL.....	44
12.2	Physiopathologie.....	44
12.3	Lien avec KPF.....	45
12.4	Pourquoi toutes les KL secondaires n'évoluent-elles pas vers une KPF ?....	45
13	<i>Mécanisme dans la kératopathie en paille de fer.....</i>	48
13.1	Hypothèses mécanistiques majeures.....	48
13.2	Cicatrisation stromale pathologique.....	50
13.2.1	Déclencheur.....	51
	Dans un contexte de récurrences herpétiques, une persistance antigénique/virale à bas bruit (micro-réactivations trigéminales) ainsi que l'hypoxie induite par l'inflammation renforce d'emblée la dérive pro-angiogénique [93].....	51
13.2.2	Importance de la membrane basale épithéliale (MBE).....	51
13.2.3	Médiateurs.....	51
13.2.4	Effecteurs.....	52
14	<i>Aspect en OCT du segment antérieur (OCT-SA).....</i>	53
14.1	Profil OCT dans la KHS.....	53
14.2	Signatures OCT-SA de la KPF.....	53
15	<i>Aspect en microscopie confocale in vivo (MCIV).....</i>	54
15.1	Profil MCIV dans la KHS.....	54
15.1.1	Épithélium.....	54
15.1.2	Plexus nerveux sous-basal.....	55
15.1.3	Stroma.....	55

15.1.4	Endothélium.....	56
15.2	Signature MCIV dans la KPF.....	56
16	Tableau récapitulatif de la kératopathie en paille de fer.....	57
17	Tableau résumé du lien kératopathie lipidique/paille de fer.....	61
18	Étude de cas.....	63
18.1	Présentation du cas n°1.....	63
18.1.1	Données cliniques.....	63
18.1.2	Examen ophtalmologique.....	63
18.1.3	OCT du segment antérieur / topographie.....	64
18.1.4	MCIV.....	65
18.2	Présentation du cas n°2.....	70
18.2.1	Données cliniques.....	70
18.2.2	Examen ophtalmologique.....	70
18.2.3	OCT segment antérieur.....	73
18.2.4	MCIV.....	73
18.3	Présentation du cas n° 3.....	77
18.3.1	Données cliniques.....	77
18.3.2	Examen ophtalmologique.....	78
18.3.3	OCT.....	79
18.3.4	MCIV.....	79
18.4	Présentation du cas n°4.....	82
18.4.1	Données cliniques.....	82
18.4.2	Examen ophtalmologique.....	82
18.4.3	OCT segment antérieur.....	83
18.4.4	MCIV.....	84
18.5	Présentation du cas n°5.....	87
18.5.1	Données cliniques.....	87
18.5.2	Examen ophtalmologique.....	87
18.5.3	OCT du segment antérieur.....	89
18.5.4	MCIV.....	89
19	Traitements et prise en charge.....	92
19.1	Options thérapeutiques.....	92
19.1.1	Antiviraux.....	92
19.1.2	Corticostéroïdes.....	93
19.1.3	Ciclosporine.....	93
19.2	Limites des approches thérapeutiques actuelles.....	94
19.2.1	Cible virale : latence et résistance :.....	94
19.2.2	Cible inflammatoire : corticothérapie et immunomodulation :.....	95
19.2.3	Angiogenèse : bénéfices partiels.....	95
19.2.4	Fibrose : absence de traitement « disease-modifying ».....	95
20	Discussion.....	96
20.1	De la KHS à la « paille de fer » : un continuum inflammatoire-fibrotique.....	96
20.2	Apports de notre série et corrélations clinico-imagerie.....	99
20.3	Confrontation avec la littérature : Steel Wool Keratopathy.....	101
20.4	Limites et perspectives.....	103
20.5	Conclusion.....	104

Abréviations

KPF/SWK : kératopathie en paille de fer, Kératopathie en laine d'acier, Steel Wool

Keratopathy

KHS : kératite herpétique stromale

HSV : Virus herpès simplex

KL : kératopathie lipidique

OCT-SA : tomographie en cohérence optique du segment antérieur

MCIV : microscopie confocale in vivo

IL : interleukine

VEGF-A : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A

sVEGFR-1 : récepteur soluble du VEGF-A1 (VEGFR-1-soluble)

VEGFR-2/3 : récepteurs du VEGF (2 : vasculaire ; 3 : lymphatique)

HIF-1 α : facteur induit par l'hypoxie

IFN : interféron

MMP : métalloprotéinase de la matrice

Treg : lymphocytes T régulateurs

gK : glycoprotéine K

UL20 : protéines virales UL20

NK1R : récepteur de la neurokinine 1

miR : microARN

1 Introduction

La kératopathie dite en « paille de fer » (KPF) — synonyme « laine d'acier », en référence à la *Steel Wool Keratopathy* décrite dans la littérature — correspond à un phénotype stromal cicatriciel rare. Son lien avec une étiologie herpétique (HSV-1/VZV) est fortement suspecté, sans exclure pour autant la possibilité d'une inflammation stromale chronique d'une autre origine[1]. Dans ce travail, nous adoptons ce cadre interprétatif pour discuter des mécanismes plausibles et des signatures morphologiques potentielles, tout en maintenant une prudence d'analyse causale.

Sur le plan conceptuel, la KPF est envisagée comme un phénotype cicatriciel tardif où convergent une persistance antigénique à bas bruit (micro-réactivations trigéminales ou antigènes résiduels) réactivant l'inné, une dysrégulation de l'équilibre effecteurs/régulateurs, une angiogenèse pathologique maintenant une perméabilité vasculaire élevée, une neuropathie du plexus sous-basal et un remodelage pro-fibrotique[2–4].

L'ensemble constitue une boucle auto-entretenu entre inflammation ↔ angiogenèse ↔ fibrose — parfois compliquée d'une composante lipidique[2,3,5]. Ce cadre demeure hypothétique et procède d'extrapolations issues de la kératite herpétique stromale (KHS) et de modèles expérimentaux ; sa transposition à l'humain doit donc rester prudente[2,3].

Le HSV-1 est un pathogène à forte séroprévalence ; après une primo-infection le plus souvent asymptomatique durant l'enfance, il migre dans le ganglion trigéminal où il établit une latence[6]. Chez les individus de plus de cinquante ans, la majorité présentent une persistance virale sous forme silencieuse[7,8]. Bien que la plupart des infections restent bénignes, environ 1 % des sujets infectés développeront une atteinte

oculaire liée à HSV-1 au cours de leur vie, avec un risque de récurrence atteignant 50 % à long terme[9].

Les atteintes oculaires herpétiques (HSV/VZV) présentent une grande variabilité clinique, allant des formes superficielles (kératite épithéliale dendritique) aux atteintes plus profondes, comme la kératite stromale immunitaire, la kératite nécrosante, la kératite endothéliale ou encore la kératite neurotrophique[8,10].

Parmi ces manifestations, la kératite herpétique stromale (KHS) revêt une importance particulière en raison de sa sévérité et de ses conséquences fonctionnelles. Elle constitue l'une des premières causes de cécité cornéenne d'origine infectieuse dans les pays industrialisés[9]. Sa physiopathologie repose sur une interaction complexe entre l'infection virale et la réponse immunitaire de l'hôte : la réaction inflammatoire, bien qu'indispensable au contrôle du virus, participe activement à la dégradation stromale et à l'opacification progressive de la cornée[2,11]. La persistance du virus sous forme latente dans les neurones sensitifs explique la possibilité de réactivations récurrentes tout au long de la vie. La majorité des cas rencontrés en pratique clinique sont ainsi secondaires à ces réactivations[8,9].

Au sein des complications stromales chroniques, la KPF représente une entité rare et particulière, décrite pour la première fois en 2006[1,12]. Elle se caractérise par des remaniements stromaux profonds conférant à la cornée un aspect strié « métallique », évoquant la laine d'acier aussi appelée paille de fer[1]. Bien que son ancrage herpétique soit fortement suspecté l'évolution vers cette forme cicatricielle tardive reste rare[1].

Au-delà de ce tableau cicatriciel, un continuum est suggéré entre la kératopathie lipidique (KL) secondaire et la KPF. La KL se définit par la présence de dépôts lipidiques intra-stromaux au contact des néovaisseaux immatures et perméables. Lorsque l'inflammation de bas bruit et la perméabilité vasculaire persistent, le stroma tend à un remodelage fibro-lipidique plus diffus, rejoignant la morphologie de la KPF [5]. Des observations cliniques et des convergences en imagerie entre ces deux entités suggèrent donc que la KL pourrait représenter une étape intermédiaire dans un processus évolutif conduisant, dans certains cas, à la KPF. En effet, toutes les KL n'évoluent pas vers la KPF, et toutes les KPF ne s'accompagnent pas de lipides[5].

En pratique, la prise en charge repose surtout sur la corticothérapie topique sous couverture antivirale[13,14]. Dans les formes cicatricielles établies, l'efficacité reste limitée et aucun traitement n'a démontré inverser les remaniements stromaux caractéristiques de la KPF. D'où l'importance de la prévention des récives et l'intérêt de pistes en évaluation (anti-angiogéniques, anti-fibrotiques)[13–15].

Pour cette étude, l'objectif principal est de décrire les caractéristiques morphologiques communes et les variations interindividuelles de la KPF en s'appuyant sur l'examen biomicroscopique à la lampe à fente, la tomographie en cohérence optique du segment antérieur (OCT-SA) et la microscopie confocale in vivo (MCIV). Nous chercherons également à éclairer le lien possible entre la KL et la KPF. Enfin, nous tenterons d'explorer les facteurs qui pourraient expliquer pourquoi seule une minorité de KHS évoluent vers ce phénotype cicatriciel tardif.

2 Contexte et justification de l'étude

La KPF (*Steel Wool Keratopathy*) est une complication cicatricielle rare, caractérisée par une inflammation stromale chronique et fortement suspectée d'être rattaché au spectre herpétique (HSV/VZV). Elle a été décrite pour la première fois par Seitzman et al en 2006, à travers une petite série de quatre cas publiés dans *Cornea* sous le titre « *Steel Wool Keratopathy: a clinical sign of chronic inflammation* »[1]. Cette description, purement clinique, n'avait toutefois pas bénéficié des apports des techniques modernes d'imagerie cornéenne.

Or, l'imagerie du segment antérieur a considérablement progressé au cours des dernières décennies. L'OCT du segment antérieur (OCT-SA) permet une analyse fine et non invasive de la cornée : localisation et profondeur de l'atteinte, cartographie d'épaisseur, caractère net vs flou des limites lésionnelles, et visualisation indirecte des néovaisseaux. Son intérêt est démontré dans le diagnostic et le suivi des kératites infectieuses, avec une reproductibilité supérieure à l'examen clinique seul[16,17].

De son côté, la microscopie confocale in vivo (MCIV) apporte elle une résolution micrométrique permettant de qualifier la cellularité stromale, la texture fibreuse et surtout les altérations du plexus nerveux sous-basal (rareté, atrophie, tortuosité, aspect en chapelet), considérées comme caractéristiques des kératites herpétiques chroniques[4,18].

Combiner OCT-SA et MCIV ouvre la voie à une signature morphologique multimodale de la KPF, en articulant remaniements stromaux et altérations trophiques nerveuses. Cette approche est également pertinente pour documenter la composante lipidique et tester l'hypothèse d'un continuum entre KL et KPF[5,19]. En comblant le déficit de

descriptions intégrant clinique + OCT-SA + MCIV, notre étude vise à préciser la place de la KPF dans le spectre des séquelles post-herpétiques et à fournir des repères opérationnels pour la pratique.

3 Méthodologie et objectif de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique et descriptive d'une série de cas, menée au sein du service d'ophtalmologie de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille.

Population :

Cinq patients présentant une KPF ont été inclus

- Quatre patients ont été diagnostiqués lors d'une première consultation spécialisée pour une kératopathie stromale chronique, dont deux cas associés à une KL post-inflammatoire d'origine herpétique.
- Un patient était suivi depuis plusieurs années pour des épisodes de kératite interstitielle et dendritique herpétique, ayant évolué vers un aspect typique de KPF.

Les critères d'inclusion étaient :

- Présence d'une kératopathie stromale unilatérale avec aspect clinique de KPF,
- Antécédents documentés ou fortement suspectés d'infection herpétique oculaire.

Chaque patient a bénéficié d'une évaluation complète comprenant :

- un examen biomicroscopique à la lampe à fente, documentant l'aspect clinique de la cornée, la localisation et l'étendue des opacités, la présence éventuelle de néovascularisation et de dépôts lipidiques ;
- une tomographie en cohérence optique du segment antérieur (OCT-SA), permettant d'analyser la topographie et la profondeur des remaniements stromaux ainsi que l'épaisseur cornéenne ;
- une microscopie confocale in vivo, destinée à explorer la trame stromale, la cellularité inflammatoire et les modifications du plexus nerveux sous-basal.

Les objectifs de cette étude sont de décrire la signature morphologique de la kératopathie en « paille de fer » (KPF) en combinant l'examen biomicroscopique, l'OCT du segment antérieur et la microscopie confocale in vivo, afin d'en préciser à la fois les caractéristiques communes et la variabilité interindividuelle. Nous cherchons également à clarifier le lien entre kératopathie lipidique (KL) et KPF, dans l'hypothèse d'un continuum évolutif chez certains patients. Enfin, nous explorons les facteurs susceptibles d'expliquer pourquoi seule une minorité de KHS évoluent vers ce phénotype cicatriciel tardif.

En documentant ces différents aspects, l'étude vise à enrichir la compréhension de la KPF et à améliorer les approches diagnostiques et thérapeutiques pour cette affection rare et intrigante.

4 Épidémiologie

4.1 Données générales

L'impact mondial du HSV oculaire reste difficile à quantifier en raison du manque de systèmes de surveillance spécifiques. Néanmoins, des estimations récentes situent l'incidence annuelle de la kératite herpétique entre 1,7 et 1,8 million de cas, soit environ 18 à 25 pour 100 000 personnes-années[20]. Parmi eux, près de 230 000 patients présenteraient chaque année une déficience visuelle unilatérale sévère[20].

La récurrence constitue une caractéristique majeure de la maladie : elle survient chez environ 27 % des patients à un an, 50 % à cinq ans et plus de 60 % à vingt ans[21,22]. La kératite stromale herpétique, présente dans 20 à 48 % des cas récurrents, est la principale responsable de la perte visuelle à long terme par opacification et néovascularisation cornéennes[7].

4.2 États-Unis

Aux États-Unis, l'herpès oculaire touche environ 400 000 à 500 000 personnes, avec près de 58 000 épisodes annuels. L'incidence est estimée à 11,8 cas pour 100 000 habitants par an[21,23]. Le coût annuel du traitement des cas nouveaux et récurrents avoisine 17,7 millions de dollars, soulignant l'impact économique de la maladie[24].

4.3 France et Europe

En France, une étude multicentrique prospective réalisée en 2002 a rapporté une incidence de 31,5 cas pour 100 000 personnes-années, dont 13,2 pour les nouveaux cas et 18,3 pour les récurrences. Les formes les plus fréquentes étaient la kératite dendritique (56,3 %), la kératite stromale (29,5 %) et la kératite géographique (9,8 %). Ces résultats, toujours d'actualité faute d'études plus récentes, sont comparables à ceux observés dans d'autres pays européens[25].

4.4 Pays en développement

Dans les pays en développement, les données restent fragmentaires, souvent issues d'études monocentriques. L'incidence réelle demeure inconnue, mais la morbidité visuelle est probablement plus élevée en raison de l'accès limité aux soins spécialisés et aux antiviraux favorisant la survenue de formes cicatricielles sévères[21].

4.5 Tendances évolutives

Dans les pays industrialisés, l'amélioration des conditions d'hygiène et la baisse de la séroprévalence HSV-1 ont entraîné un recul de l'âge de séroconversion. Aux États-Unis, la séroprévalence chez les enfants de moins de 5 ans est passée de 29 % à 7 % entre les années 1980 et 2000, tandis qu'elle a augmenté chez les jeunes adultes (41 % à 64 %). Cette exposition plus tardive semble associée à une augmentation des

formes symptomatiques et sévères, contribuant à un alourdissement paradoxal de la morbidité oculaire[26,27].

4.6 HSV-2 et formes néonatales

Si le HSV-1 reste le principal agent responsable des atteintes cornéennes, le HSV-2 joue un rôle non négligeable, notamment dans les infections néonatales et les nécroses rétiniennes aiguës. La prévalence mondiale du HSV-2 chez les 15–49 ans est estimée à plusieurs centaines de millions (536) de personnes[28]. Aux États-Unis, 63 % des femmes enceintes sont séropositives pour le HSV-1, 22 % pour le HSV-2 et 13 % pour les deux[29]. Les manifestations oculaires touchent environ 13 à 20 % des nouveau-nés infectés par le HSV[30] et plusieurs séries suggèrent que le HSV-2 est une cause importante de nécrose rétinienne aiguë chez les sujets de moins de 25 ans[31].

5 Virus de l'herpès simplex (HSV)

Sauf mention contraire, nous employons *herpétique* au sens large (HSV-1/VZV). Les éléments ci-dessous sont principalement documentés pour HSV-1 et servent de cadre général.

5.1 Classification et structure du virus

Le virus de l'herpès simplex (HSV) appartient à la famille des *Herpesviridae*, sous-famille des *Alphaherpesvirinae*. Celle-ci regroupe trois membres : le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), le virus de l'herpès simplex de type 2 (HSV-2) et le virus de la varicelle-zona (VZV). HSV-1 et HSV-2 présentent une homologie génomique et structurale importante, mais leurs tropismes diffèrent : HSV-1 est principalement associé aux atteintes oro-faciales et oculaires, tandis que HSV-2 est plus fréquemment responsable d'infections génitales. Le VZV, quant à lui, est l'agent de la varicelle et du zona[32,33].

5.1.1 Génome

Les *herpèsvirus* sont de gros virus enveloppés (120 à 300 nm de diamètre), renfermant un ADN bicaténaire linéaire. Leur centaine de protéines couvre les fonctions de réplifications, de contrôle transcriptionnel, d'évasion immunitaire et de propagation cellulaire[34].

5.1.2 Capside icosaédrique

Le génome viral est empaqueté dans une capside icosaédrique hautement organisée et résistante (162 capsomères). Cette capside constitue le noyau central du virus[35].

5.1.3 Tégument interne

Entre la capside et l'enveloppe, le tégument apporte d'emblée des régulateurs viraux (protéines/ARN), qui amorcent la réplication et modulent l'immunité de l'hôte. [36].

5.1.4 Enveloppe lipidique

L'enveloppe lipidique issue des membranes cellulaires de l'hôte porte des glycoprotéines membranaires (gB, gC, gD, gH, gL, etc.), assurant attachement, fusion et entrée — cibles majeures des anticorps[37].

5.1.5 Répartition et tropisme

Sur le plan anatomique, HSV-1 est principalement associé aux infections situées au-dessus de la ceinture (oro-faciales, pharyngées, oculaires, atteintes du système nerveux central), tandis que HSV-2 prédomine dans les infections génitales. HSV-1 est de loin le type le plus impliqué dans les infections oculaires, notamment dans les kératites. Toutefois, HSV-2 peut également provoquer des atteintes oculaires, en particulier dans les formes néonatales transmises lors d'un accouchement par voie basse en présence d'une infection maternelle active[33].

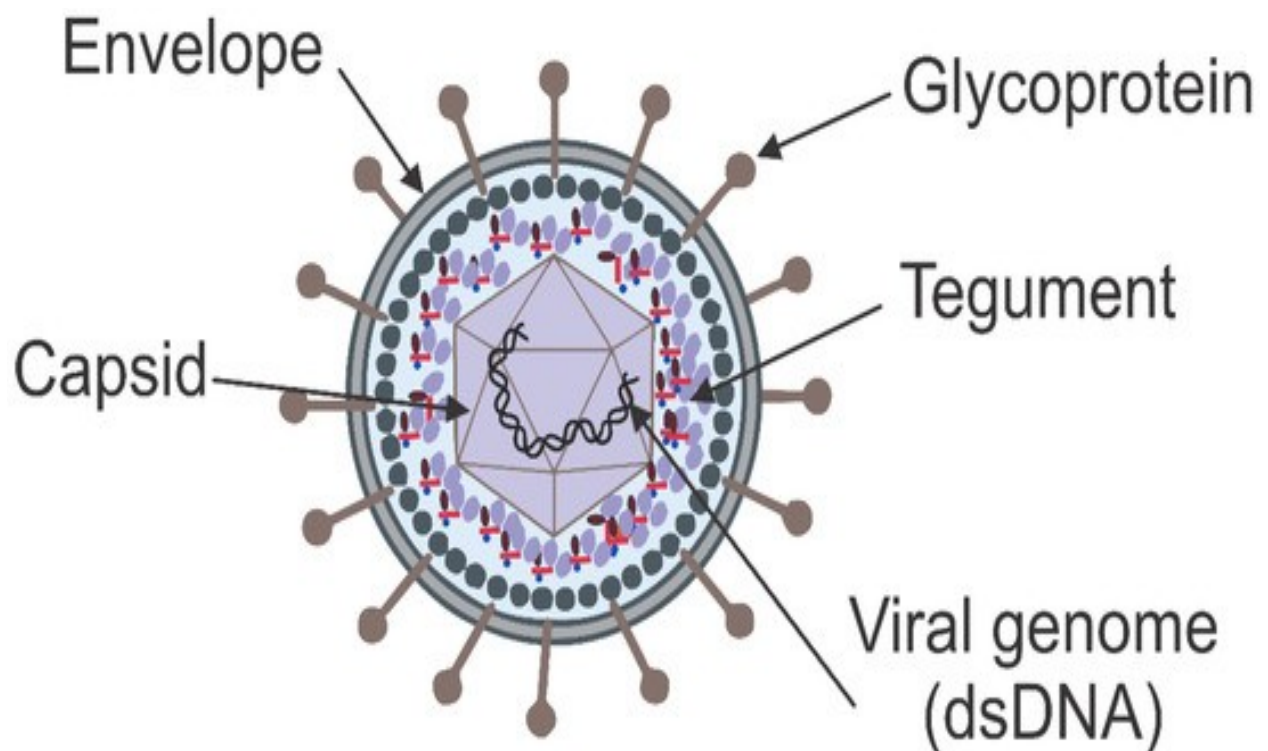


Figure 1 — Structure schématique d'un herpèsvirus (enveloppe, glycoprotéines, tégument, capsid, génome dsDNA). Adapté de : Kamel MS, Munds RA, Verma MS. Int J Mol Sci. 2023;24:16112. doi:10.3390/ijms242216112. Licence CC BY 4.0. Modifications : traduction des libellés.

6 Mécanisme d'infection

6.1 Voie d'entrée

La primo-infection par le virus de l'herpès simplex (HSV) correspond au premier contact de l'hôte avec le virus. Elle survient le plus souvent durant l'enfance et demeure généralement asymptomatique. Dans ce contexte, le sujet infecté peut néanmoins excréter du virus de façon intermittente, en l'absence de signes cliniques, et ainsi assurer la transmission.

La contamination se fait principalement par contact direct avec les sécrétions biologiques (salive, larmes, sécrétions oculaires), les muqueuses infectées ou les lésions cutanées d'un individu porteur, qu'il soit symptomatique ou non[37,38].

La transmission peut également être verticale, de la mère à l'enfant, lors d'un accouchement par voie basse en cas d'infection génitale active. Dans ce contexte, le HSV-2 est le plus souvent en cause et peut entraîner une atteinte oculaire néonatale, parfois sévère[37].

Lorsque la primo-infection à HSV se manifeste au niveau oculaire elle survient chez l'enfant ou le jeune adulte, le plus souvent après un contact direct avec des sécrétions contaminées. Elle se présente le plus souvent sous la forme d'une conjonctivite associée à des vésicules palpébrales.

La grande majorité des infections oculaires observées en pratique sont cependant liées non pas à une primo-infection, mais à la réactivation d'un virus latent au sein du ganglion trigéminal, avec excrétion virale secondaire au niveau de la cornée[39].

6.2 Cycle de réplication

Nous présentons ci-dessous le schéma commun aux alphaherpesvirus utile pour la KPF.

Une fois en contact avec la surface oculaire, le virus pénètre dans les cellules épithéliales cornéennes essentiellement par fusion de son enveloppe virale avec la membrane plasmique. Une voie alternative d'endocytose a également été décrite,

l'enveloppe fusionnant alors avec les endosomes. L'entrée dépend de l'interaction coordonnée de glycoprotéines de l'enveloppe virale (gB, gD, gH/gL), qui interagissent avec des récepteurs et co-récepteurs de la surface cellulaire tels que l'héparane sulfate, les nectines ou encore HVEM (*herpesvirus entry mediator*)[37,38].

6.2.1 Attachement et pénétration

L'interaction initiale entre glycoprotéines virales et récepteurs cellulaires facilite la fusion et le relargage du contenu viral. L'enveloppe est alors perdue et la majorité des protéines du tégument est libérée dans le cytoplasme. Certaines d'entre elles (pUS3, pUL36, pUL37) restent associées à la nucléocapside, où elles jouent un rôle crucial dans sa mobilité intracellulaire. La nucléocapside est ensuite transportée vers le noyau le long des microtubules[40,41].

6.2.2 Décapsidation et délivrance du génome viral

Au niveau du pore nucléaire, la nucléocapside interagit avec les nucléoporines grâce à la protéine tégumentaire pUL36. Ce mécanisme permet le relargage de l'ADN viral double brin dans le noyau de la cellule hôte[41].

6.2.3 Réplication et expression des gènes viraux

Programme d'expression du génome en trois temps :

- Les gènes immédiats précoces (α) pour la régulation.

- Les gènes précoces (β) pour les enzymes de répliquations.
- Les gènes tardifs (γ) pour les protéines structurales.

La réplication de l'ADN viral s'appuie donc sur la polymérase virale et sur certains facteurs cellulaires, permettant une amplification massive du génome[39].

6.2.4 Assemblage

Dans le noyau, les nouvelles capsides icosaédriques s'assemblent autour de l'ADN viral. Elles acquièrent une enveloppe primaire en bourgeonnant à travers la membrane nucléaire interne, puis la perdent en fusionnant avec la membrane nucléaire externe. Le passage de la nucléocapside à travers l'enveloppe nucléaire est facilité par le nuclear egress complex (NEC) formé par les protéines pUL31 et pUL34[40].

6.2.5 Acquisition du tégument et enveloppement final

Dans le cytoplasme, les capsides recrutent progressivement les protéines du tégument (plus de 20 protéines virales et de nombreuses protéines cellulaires) avant d'acquérir une enveloppe secondaire issue des membranes du réseau trans-Golgi. Ce processus génère des virions enveloppés matures. Les particules ainsi formées sont ensuite transportées le long des microtubules jusqu'à la périphérie cellulaire[40].

6.2.6 Libération des virions

Enfin, sortie par exocytose. Les glycoprotéines virales, en particulier gC, interagissent avec les protéoglycanes de type héparane sulfate (HSPG) à la surface cellulaire, ce qui peut maintenir transitoirement les virions attachés à la cellule. L'héparanase, une enzyme clivant les HSPG, permet leur détachement et la diffusion locale[37].

Figure 2 — (1) Liaison initiale via gD à des récepteurs cellulaires spécifiques (ex. nectines, HVEM). (2) Fusion enveloppe–membrane plasmique, entrée de la capside et libération des protéines du tégument. (3–4) Transport de la capside le long des microtubules et accostage au pore nucléaire. (5–6) Injection de l'ADN viral dans le noyau puis circularisation. (7–9) Transcription séquentielle des gènes α (immédiats précoces), β (précoces) et γ (tardifs). (10) Export des ARN et traduction dans le cytoplasme ou au niveau du réticulum endoplasmique. (11) Assemblage des capsides dans le noyau. (12) Acquisition d'une enveloppe primaire par bourgeonnement à la membrane nucléaire interne. (13) Translocation via RE/Golgi et maturation par ré-enveloppement. (14) Exocytose des virions

Adapté de : Scanlan H. et al., **Frontiers in Oncology** (2022) 12:940019, **CC BY 4.0**. Created with BioRender.com.

7 Latence

7.1 Latence dans le ganglion trigéminal

Au cours de la primo-infection oculaire, l'herpèsvirus atteint les terminaisons nerveuses sensorielles de la cornée. La nucléocapside est ensuite transportée par flux axonal rétrograde jusqu'aux neurones sensitifs du ganglion trigéminal, où le virus s'établit sous forme latente [41]. Durant cette phase, le virus persiste à vie dans l'organisme sans entraîner de symptômes cliniques[39].

7.2 Principaux mécanismes impliqués

- Persistance du génome viral sous forme épisomale : l'ADN double brin du virus n'est pas intégré au génome de l'hôte mais maintenu comme un épisode associé à des histones, adoptant une organisation chromatiniennne compacte[39,42].
- Régulation épigénétique : des complexes de répression transcriptionnelle, tels que le *Human Silencing Hub*(HUSH), et l'association aux corps nucléaires PML, inhibent l'expression des gènes précoces nécessaires à la réplication[43,44].
- Transcrits associés à la latence (LAT) : produits abondamment à partir du locus LAT, ils correspondent essentiellement à des ARN non codants qui empêchent l'apoptose des neurones infectés et participent au maintien du silence viral[42].

- Contrôle immunitaire local : des lymphocytes T CD8⁺ et des macrophages résidents établissent des contacts étroits avec les neurones infectés. Cette surveillance immunitaire freine la réplication virale mais peut également influencer les conditions de réactivation[45].

7.3 Hypothèse d'une latence cornéenne

Le ganglion trigéminal demeure le réservoir principal des herpèsvirus impliqués dans les kératites cornéennes. Néanmoins, plusieurs travaux suggèrent que, dans certaines circonstances, la cornée pourrait héberger du matériel viral : ADN HSV et/ou transcrits de type LAT ont été détectés dans des cornées humaines au passé herpétique, et des observations indirectes (rares transmissions via greffon, détection d'ADN hors poussée) vont dans le même sens[46,47]. Prudence toutefois : la cornée ne contenant pas de corps neuronaux une véritable latence neuronale y est improbable. Les signaux détectés pourraient plutôt refléter :

- un acheminement antérograde depuis le ganglion avec persistance transitoire dans des cellules cornéennes ;
- une persistance antigénique à bas bruit, suffisante pour entretenir l'inflammation ;
- des traces virales issues de terminaisons nerveuses infectées[46].

Il est plus cohérent de parler de persistance locale/antigénique susceptible d'alimenter une inflammation de bas grade, en complément des micro-réactivations d'origine trigéminal.

8 Réactivation

La réactivation du virus à partir de son état latent dans les neurones sensitifs du ganglion trigéminal est un processus multifactoriel qui permet au virus de reprendre un cycle lytique productif[48].

8.1 Facteurs déclenchants

Plusieurs stimuli environnementaux ou physiologiques peuvent perturber l'équilibre entre le virus et l'hôte et favoriser une réactivation :

- Stress psychologique ou physique,
- Exposition aux rayonnements ultraviolets (UV)[49],
- Modifications hormonales,
- Immunodépression (infection, traitement immunosuppresseur, vieillissement) [48].

Ces conditions diminuent l'efficacité de la surveillance immunitaire locale et créent un environnement favorable à la reprise d'activité du virus.

8.2 Mécanismes moléculaires et cellulaires

- Rôle des cytokines pro-inflammatoires : Une élévation de cytokines pro-inflammatoires accompagne la sortie de latence ; l'IL-1 β peut suffire à déclencher la réactivation via l'hyperexcitabilité neuronale[50]. L'IL-6 est également impliquée selon les modèles[48].

S'agissant du TNF- α , des données expérimentales anciennes suggèrent qu'il peut favoriser la réactivation dans certains paradigmes, tandis que d'autres travaux indiquent un rôle plutôt protecteur ; son effet paraît donc dépendant du modèle et du contexte[51,52].

- Activation de la voie JNK (c-Jun N-terminal kinase) : cette cascade intracellulaire aboutit à la phosphorylation de c-Jun, un facteur de transcription essentiel pour l'induction des gènes viraux immédiats précoces et la sortie de latence[53].
- Remaniement épigénétique : la phosphorylation des histones répressives entraîne une ouverture de la chromatine virale, la rendant accessible aux facteurs de transcription et permettant ainsi l'initiation du cycle lytique[53].

8.3 Conséquences

Une fois la réplication enclenchée, de nouveaux virions infectieux sont produits dans le neurone. Ceux-ci sont ensuite transportés par flux axonal antérograde vers les terminaisons nerveuses périphériques, notamment la cornée, où ils peuvent induire une nouvelle infection locale et déclencher un épisode clinique de kératite herpétique récurrente.

9 Rappel anatomique et fonctionnel pertinent

La cornée est une structure transparente, avasculaire et hautement innervée qui assure l'essentiel de la puissance réfractive de l'œil. Toute atteinte de sa transparence, notamment au niveau du stroma, peut donc entraîner une perte visuelle majeure[54].

9.1 Le stroma

Le stroma cornéen représente environ 90 % de l'épaisseur cornéenne. Il est constitué de lamelles parallèles de collagène (types I, V et VI) organisées de façon régulière, séparées par une matrice extracellulaire riche en glycosaminoglycanes[54]. Les kératocytes, cellules résidentes du stroma, assurent le maintien de cette organisation et peuvent se transformer en fibroblastes ou myofibroblastes en cas de lésion, participant alors à la fibrose cicatricielle[55]. Cette architecture unique est indispensable à la transparence cornéenne ; sa désorganisation lors d'une kératite stromale (inflammation, dépôts lipidiques, néovascularisation) explique l'opacification et la baisse d'acuité visuelle[54].

9.2 L'innervation

La cornée est l'un des tissus les plus densément innervés de l'organisme. Les fibres sensibles issues des branches ciliaires longues du nerf trijumeau pénètrent au limbe et cheminent dans le stroma avant de former un plexus sous-basal juste sous l'épithélium[56]. Cette innervation assure une sensibilité extrême, déclenchant des réflexes protecteurs (clignement, sécrétion lacrymale), mais joue aussi un rôle trophique : les nerfs cornéens libèrent des facteurs de croissance nécessaires au maintien de l'intégrité épithéliale et stromale[56]. Dans les atteintes herpétiques, cette innervation est altérée : raréfaction des fibres, tortuosité accrue et aspect en perles sont des anomalies caractéristiques observées en microscopie confocale in vivo[4].

9.3 Immunité cornéenne

Bien que dépourvue de vaisseaux sanguins, la cornée possède une immunité locale complexe. L'épithélium forme une barrière mécanique renforcée par les larmes, riches en molécules antimicrobiennes (lysozyme, lactoferrine, IgA). Des cellules immunitaires résidentes (cellules dendritiques, macrophages) sont présentes dans le stroma et participent à la surveillance immunitaire[57]. Cette immunité est finement régulée pour préserver la transparence cornéenne (concept de « privilège immunitaire »). Lors des infections herpétiques, cet équilibre est rompu : l'activation de la réponse immunitaire, indispensable au contrôle viral, induit en parallèle des lésions stromales irréversibles par inflammation, fibrose et néovascularisation[58].

10 Pathogénie de l'infection herpétique stromale

La réponse immunitaire cornéenne aux herpèsvirus (HSV/VZV) s'organise classiquement en deux temps. Phase précoce (innée) : la détection du virus par des récepteurs sentinelles de l'hôte déclenche la production d'interférons et de cytokines/chimiokines, qui recrutent rapidement neutrophiles, cellules NK et macrophages dans le stroma afin de contenir la réplication virale[7]. Phase clinique/chronique (adaptative) : alors que la charge virale est faible ou absente, la réponse menée par les lymphocytes T CD4⁺ (notamment Th1/Th17) devient prédominante et orchestre l'immunopathologie (opacification stromale, néovascularisation, atteinte nerveuse). Les CD8⁺ contribuent à l'élimination des

cellules infectées et modulent l'angiogenèse, tandis que les lymphocytes B/anticorps jouent un rôle plus discret[11,59].

Une part importante de ces connaissances provient de modèles animaux et doit être replacée dans le contexte humain. Sur le plan clinique, l'enjeu est d'équilibrer le contrôle antiviral et la limitation des lésions de l'hôte, déterminantes pour la morbidité visuelle[7].

10.1 Reconnaissance de l'infection & signalisation initiale

10.1.1 Cascade de signalisation initiale

Lorsqu'une infection herpétique se produit, les cellules épithéliales, kératocytes et CPA cornéennes détectent un herpèsvirus via des PRR et activent différentes voies de signalisation (NF- κ B, IRF3/7 et des MAPK dont JNK), initiant l'expression d'interférons, de cytokines et de chimiokines [7].

10.1.2 Récepteurs de reconnaissance des motifs (PRR)

Les cellules immunitaires reconnaissent les composants viraux, comme l'ADN viral, via des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR) tels que les récepteurs Toll-like (TLR). Les TLR sont des protéines transmembranaires de type I qui détectent des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) activant des voies de signalisation. Dans le contexte de l'infection herpétique cornéenne, les TLR2, TLR3 et TLR9 jouent un rôle crucial[60,61] :

- TLR2 : Récepteurs membranaires qui reconnaît les glycoprotéines virales présentes à la surface du HSV, telles que gH/gL et gB, induisant une réponse inflammatoire via la voie MyD88.
- TLR3 : Localisé dans les endosomes, il détecte l'ADN double brin viral, activant la production d'interférons de type I et de cytokines inflammatoires.
- TLR9 : Également situé dans les endosomes, il reconnaît l'ADN viral contenant des motifs CpG non méthylés, induisant la production d'interféron α par les cellules dendritiques plasmacytoïdes.

→ L'activation coordonnée de ces PRR constitue un événement précoce essentiel à la clairance virale.

10.1.3 Cytokines

Les cytokines produites lors de la réponse immunitaire innée conditionnent la réponse adaptative et l'équilibre entre défense antivirale et immunopathologie. Elles sont sécrétées par divers types cellulaires (cellules épithéliales, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes T) et exercent leurs effets en activant, différenciant ou recrutant d'autres cellules immunitaires.

Dans la kératite herpétique, leur timing, leur niveau et leur compartiment (épithélium vs stroma) déterminent le pronostic tissulaire.

Parmi les cytokines clés dans la réponse à l'infection herpétique cornéenne, on trouve :

- Facteur de nécrose tumorale (TNF- α) : Rapidement exprimé par les macrophages et cellules épithéliales cornéennes après activation des TLR. Il favorise l'activation des cellules immunitaires innées et participe à la régulation

de l'angiogenèse. Son rôle est contextuel : utile très tôt pour l'alerte, mais délétère s'il persiste (immunopathologie stromale accrue)[7,62].

- Interférons de type I (IFN- α et IFN- β) : produits précocement par les cellules épithéliales et les cellules dendritiques ils induisent l'expression des gènes stimulés par les interférons (ISG), établissant un état antiviral et stimulant les cellules NK[7,60].
- Interféron de type II (IFN- γ) : produit par les lymphocytes T CD4⁺ Th1, CD8⁺ cytotoxiques et cellules NK ; amplifie l'immunité antivirale via l'activation macrophagique, l'augmentation du CMH-I/II et le recrutement des neutrophiles, mais contribue aussi à l'immunopathologie stromale[11]
- Interféron de type III ($\lambda 1-3$) : ciblent préférentiellement les cellules épithéliales ; induisent un état antiviral similaire aux IFN-I, mais avec moins d'effets inflammatoires systémiques, jouant ainsi un rôle protecteur dans la cornée[60].
- IL-1, IL-6 : interleukine clés du recrutement (activation des cellules, expression de molécules d'adhésion) et de la cascade inflammatoire[2,7].
- L'IL-17 : moteur de l'infiltration de neutrophiles et régule la production de VEGF, contribuant à la néovascularisation cornéenne[59].

→ Dans la KHS, l'équilibre entre les cytokines protectrices et pro-inflammatoires est fragile. Une production contrôlée limite la réplication virale, tandis qu'une expression excessive ou prolongée favorise la fibrose, la néovascularisation et les cicatrices irréversibles.

En résumé : IFN-I/IFN- λ = plutôt **protecteurs** (contrôle de la réplication, limitation des neutrophiles) ; IFN- γ /Th1 et IL-17/Th17 = **indispensables** mais **pathogènes** si prolongés ; **TNF- α** = **ambivalent** ; IL-1/IL-6 = **accélérateurs** de l'inflammation ; IL-10/TGF- β = **freins** de l'immunopathologie.

10.1.4 Chimiotiques

Les chimiotiques sont de petites protéines apparentées aux cytokines, dont la fonction principale est de recruter et diriger les leucocytes vers les sites d'infection et d'inflammation. Dans la KHS, elles constituent un moteur essentiel du recrutement cellulaire massif responsable de l'immunopathologie.

Parmi les chimiotiques clés dans la réponse à l'infection herpétique cornéenne, on trouve :

- Chimiotiques neutrophiliques (CXCL1, CXCL2) Produites par les cellules épithéliales et les macrophages en réponse à l'infection, elles se lient au récepteur CXCR2 et assurent l'attraction rapide des neutrophiles dans le stroma[7].
- Chimiotiques lymphocytaires (CXCL9, CXCL10, CXCL11) Induites par l'IFN- γ , elles se lient au récepteur CXCR3 exprimé par les lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺. Leur rôle est central dans le recrutement des lymphocytes effecteurs dans la cornée au stade chronique. CXCL10 est la première chimiotique détectée dans la cornée infectée et persiste longtemps après la clairance virale[63,64].

→ Dans la kératite stromale herpétique, les chimiotiques assurent un double rôle. Indispensables au contrôle précoce de l'infection, elles participent également à l'entretien de l'infiltrat inflammatoire et à l'amplification des lésions tissulaires.

10.1.5 Rôle de l'héparanase (HPSE)

L'héparanase (HPSE) est une endoglycosidase produite par les cellules hôtes. Longtemps considérée uniquement comme une enzyme de remodelage tissulaire, elle est aujourd'hui identifiée comme un acteur central de la pathogenèse herpétique cornéenne. Parmi ses différents rôles on trouve :

- Propagation virale : En clivant les chaînes d'héparane sulfate présentes à la surface cellulaire, l'HPSE facilite la libération des virions nouvellement formés et leur dissémination vers les cellules adjacentes.
- Dégradation tissulaire : L'HPSE fragilise la matrice extracellulaire stromale, favorisant les altérations structurales et contribuant à la perte d'intégrité cornéenne.
- Angiogenèse et inflammation : L'activité enzymatique de l'HPSE libère des facteurs pro-angiogéniques tels que le VEGF, et augmente la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α). Ce mécanisme entretient un microenvironnement propice à l'inflammation chronique et à la néovascularisation.

→ Par son rôle simultané dans la dissémination virale, les lésions stromales et la dérégulation immuno-angiogénique, l'HPSE représente un pivot physiopathologique et une cible thérapeutique prometteuse dans la kératite stromale herpétique[37,65].

10.2 Réponse immunitaire innée

Le contrôle de l'infection herpétique cornéenne ne repose pas seulement sur ces interactions moléculaires : il mobilise une réponse immunitaire innée complexe, qui constitue la première ligne de défense avant la mise en place de l'immunité adaptative.

Cette réponse précoce a un double rôle : contenir l'infection le temps que la réponse adaptative se mette en place, et orienter cette dernière par le biais de cytokines et chimiokines produites localement[2,66].

10.2.1 Neutrophiles

Ils représentent la majorité des cellules recrutées dans les premiers jours post-infection (jusqu'à 70–80 % des infiltrats). Leur afflux se déroule en deux vagues successives : la première, transitoire, intervient entre J2 et J5 ; la seconde, concomitante aux symptômes cliniques, est beaucoup plus délétère pour les tissus[66,67]. En libérant protéases, radicaux libres et médiateurs inflammatoires, les neutrophiles participent à la destruction du stroma cornéen et à la perte de transparence. Par ailleurs, des données expérimentales indiquent que l'intensité de l'infiltration neutrophilique corrèle avec la sévérité des lésions plutôt qu'avec la clairance virale, soulignant leur rôle délétère dans la phase clinique[66,68].

10.2.2 Macrophages

Les macrophages infiltrent rapidement la cornée infectée, en grande partie via le récepteur CCR2. Ils se différencient préférentiellement vers un phénotype pro-inflammatoire M1, sécrétant TNF- α , IL-6 et IL-12 et générant des espèces réactives de l'oxygène, ce qui contribue à la défense antivirale. A contrario, une transition vers un phénotype M2 orienté vers la réparation tissulaire est parfois observée, soulignant leur rôle ambivalent. Leur présence dans le stroma cornéen en situation basale suggère également une fonction de sentinelle dans la surveillance immunitaire[66,69].

10.2.3 Cellules NK

Les cellules NK sont essentielles pour la maîtrise initiale de l'herpèsvirus. Leur activité cytotoxique est amplifiée par l'IFN- α sécrété précocement. Elles détectent les cellules infectées grâce à l'absence ou à la diminution de l'expression du CMH-I, mécanisme d'échappement viral qui déclenche paradoxalement leur activation. Une fois activées, elles induisent l'apoptose des cellules infectées par libération de perforines et granzymes, et produisent de l'IFN- γ et du TNF- α , contribuant ainsi à la clairance virale et au recrutement d'autres cellules immunitaires[66,70].

10.2.4 Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques cornéennes assurent un rôle pivot entre immunité innée et adaptative. Elles captent le virus, migrent vers les ganglions lymphatiques et présentent les antigènes aux lymphocytes T, amorçant la réponse spécifique. Sur place, elles produisent aussi cytokines et chimiokines qui modulent le recrutement des autres cellules immunitaires. Leur activité est donc double : déclencher la réponse adaptative et réguler l'intensité de l'inflammation locale[70,71].

En définitive, la réponse innée dans la cornée face à une étiologie herpétique est rapide et puissante, mais son efficacité a un prix : si elle limite la réplication virale, elle contribue aussi largement à l'immunopathologie et aux séquelles cicatricielles observées dans la KPF.

Il convient néanmoins de souligner que la plupart des infections cornéennes correspondent à des récurrences, survenant alors qu'une réponse immunitaire adaptative est déjà installée.

10.3 Réponse immunitaire adaptative

La réponse immunitaire adaptative joue un rôle essentiel dans la gestion des infections herpétiques cornéennes, notamment lors des épisodes récurrents où elle devient un déterminant majeur de l'atteinte tissulaire. Cette réponse est orchestrée principalement par les lymphocytes T qui assurent une défense spécifique et mémorielle contre le virus[11,66].

10.3.1 Activation et présentation antigénique

Lors des réactivations, les cellules dendritiques cornéennes capturent le HSV, migrent vers les ganglions régionaux et présentent les peptides viraux : via CMH II aux T CD4⁺ et par présentation croisée (CMH I) aux T CD8⁺. Cette étape déclenche l'expansion de clones T spécifiques et leur recrutement ciblé vers la cornée[72,73].

10.3.2 Lymphocytes T CD4⁺

Véritables orchestrateurs de l'inflammation stromale, les CD4⁺ s'installent dans la cornée après présentation antigénique. Le profil Th1 domine souvent au début : par l'IFN- γ (et l'IL-2), il active macrophages et cellules présentatrices d'antigènes, augmente l'expression du CMH et aide à contenir le virus, au prix d'une pression inflammatoire stromale[11,66].

À mesure que l'inflammation persiste, un contingent Th17 s'y associe : l'IL-17 favorise le recrutement de neutrophiles et stimule l'angiogenèse (axe VEGF), ouvrant la voie — de manière indirecte — à la néovascularisation et aux dépôts lipidiques

secondaires. Le couple Th1/Th17, lorsqu'il est mal régulé, pousse vers la fibrose lamellaire et l'opacification progressive[59,66].

10.3.3 Lymphocytes T CD8⁺

Les CD8⁺ cytotoxiques éliminent les cellules cornéennes infectées. Ils exercent un rôle protecteur vis-à-vis de l'extension lytique et peuvent moduler la néovascularisation selon le contexte inflammatoire. En l'absence de CD8⁺, on observe classiquement davantage d'opacification et de néovaisseaux[73,74].

10.3.4 Lymphocytes B et anticorps

Sous l'influence des CD4⁺, les B produisent des Ig spécifiques anti-HSV (principalement IgG) détectables localement (humeur aqueuse). Leur contribution clinique est plus discrète que celle des T, mais participe au contrôle de la réplication et à la neutralisation virale[66].

10.3.5 Mémoire immunitaire et récurrences

Après l'épisode initial, des lymphocytes mémoire (circulants et tissulaires résidents) persistent. Ils permettent une réponse plus rapide lors des réactivations, mais au prix d'un risque d'immunopathologie récurrente (réponses Th1/Th17 "prêtes à l'emploi"), expliquant des poussées peu virémiques mais inflammatoires[75].

Dans la KHS, la phase adaptative domine souvent alors que la charge virale cornéenne est faible : l'essentiel des lésions (fibrose lamellaire, néovascularisation, neuropathie cornéenne) résulte d'une réponse T exacerbée plus que d'une cytolysse virale continue[66].

10.4 Régulation de la réponse immunitaire

Alors que de nombreuses cytokines produites dans la kératite HSV sont pro-inflammatoires et favorisent l'infiltration des leucocytes et les lésions tissulaires, la cornée dispose de freins destinés à contenir la réponse et à limiter les dégâts tissulaires[2,76].

10.4.1 Cytokines immunorégulatrices

- IL-10 : produite par les cellules cornéennes résidentes, les macrophages M2 et surtout les T régulateurs (Treg), elle freine NF- κ B, réduit IL-1/TNF- α /IL-6 et favorise un micro-environnement anti-inflammatoire[2].
- TGF- β : abondant à la surface oculaire, il participe à l'immunotolérance locale et à la résolution de l'inflammation[2,76].

10.4.2 Effecteurs régulateurs

- Treg : limitent les réponses Th1/Th17 via IL-10/TGF- β et par des contacts cellule-cellule, maintenant l'homéostasie[2,77].
- Macrophages M2 : orientent la résolution/réparation, diminuent les cytokines pro-inflammatoires et sécrètent des facteurs pro-résolutifs[2,78].

- NK : leur activité est autolimitée par l'expression de PD-1 en contexte d'inflammation chronique, ce qui réduit la cytotoxicité et la sécrétion de cytokines[79].

10.4.3 Checkpoints immunitaires

- Axe PD-1/PD-L1 : PD-1 sur T/NK, PD-L1 exprimé par l'épithélium et l'endothélium cornéens bride l'activation excessive locale[79,80].
- CTLA-4 : molécule inhibitrice produite par les Treg diminuant la co-stimulation et freinant l'expansion des T effecteurs[2].

10.4.4 Freins métaboliques

- Enfin, des freins métaboliques, tels que l'activité IDO (indoléamine) et la voie de l'adénosine atténuent l'activation lymphocytaire et amortissent l'inflammation locale, renforçant ainsi la tolérance cornéenne[76].

11 Mécanismes de formation des néovaisseaux cornéens

11.1 Régulation physiologique de l'angiogenèse

La cornée est une structure unique par sa transparence et son absence de vascularisation, deux caractéristiques indispensables à sa fonction optique. Cette particularité repose sur le maintien d'un « privilège angiogénique », assuré par un

équilibre dynamique entre facteurs pro- et anti-angiogéniques. Plusieurs mécanismes concourent à ce privilège. Le récepteur soluble VEGFR-1 agit comme un leurre en captant le VEGF-A, empêchant son interaction avec VEGFR-2 et inhibant ainsi l'hémangiogenèse[81]. De manière similaire, le VEGFR-3 non vasculaire se lie au VEGF-C et au VEGF-D, limitant la lymphangiogenèse[82,83]. Les cellules épithéliales basales contribuent également à cet équilibre en produisant des facteurs anti-angiogéniques, tels que l'angiostatine et la néostatine, dérivées de la dégradation du collagène XVIII par certaines métalloprotéinases. Enfin, les cellules souches limniques jouent un rôle majeur en constituant une barrière fonctionnelle et biologique contre l'invasion vasculaire[84,85].

11.2 Perturbation de l'équilibre et mécanismes

Lors d'une agression infectieuse ou inflammatoire, l'équilibre cornéen entre facteurs pro- et anti-angiogéniques bascule vers l'angiogenèse[3]. Dans la KHS, deux événements nodaux s'additionnent :

1. Induction de VEGF-A par les cellules cornéennes infectées, via l'activation transcriptionnelle par des facteurs viraux[3,85].
2. Rupture du « piège » anti-angiogénique : le récepteur soluble sVEGFR-1 est diminué et/ou clivé (notamment par des MMP), libérant un VEGF-A biologiquement actif[86].

VEGF-A se lie alors à VEGFR-2 et déclenche l'activation, la prolifération et la migration des cellules endothéliales, tout en augmentant la perméabilité vasculaire[3]. En parallèle, la lymphangiogenèse est stimulée : VEGF-C/D → VEGFR-3, mais, dans la

KHS, VEGF-A induit aussi la lymphangiogenèse[3,87]. Le bFGF (FGF-2) lui, potentialise ces signaux et facilite le remodelage matriciel[88].

Le compartiment immunitaire amplifie ce programme pro-angiogénique :

Les cellules épithéliales lésées et les CPA produisent IL-1/IL-6/TNF- α , activant l'endothélium et recrutant des effecteurs myéloïdes.

Les macrophages constituent une source majeure de VEGF et d'enzymes matricielles, tandis que les neutrophiles fournissent des MMP, en particulier MMP-9, qui dégradent la matrice[89].

L'axe Th17/IL-17 renforce l'afflux neutrophilique et augmente l'expression de VEGF, connectant l'inflammation chronique à l'angiogenèse[59].

À l'inverse, l'IFN- γ (NK/Th1) a des effets plutôt antiviraux et anti-angiogéniques.

Sous cet environnement pro-angiogénique, les cellules endothéliales rompent leur membrane basale (MMP, autres protéases), migrent et s'assemblent en tubes. Les néovaisseaux formés sont immatures, hyperperméables et mal péricytés (maintien de VEGF, anomalies de membrane basale), ce qui crée un cercle vicieux : fuite de médiateurs et de cellules → inflammation chronique, progression vasculaire et opacification stromale[88].

La néovascularisation cornéenne induite par l'infection herpétique stromale n'est pas un simple phénomène associé, mais constitue un mécanisme pathogénique majeur.

12 Kératopathie lipidique (KL)

12.1 Définition et caractéristiques de la KL

La KL est une affection caractérisée par l'accumulation de dépôts lipidiques dans le stroma cornéen, responsables d'une opacification progressive et d'une baisse d'acuité visuelle. Elle peut être idiopathique (rare) ou secondaire à une pathologie préexistante, le plus souvent inflammatoire ou infectieuse, notamment l'herpès cornéen. La forme secondaire est habituellement unilatérale et associée à une néovascularisation cornéenne anormale[5,90].

12.2 Physiopathologie

La physiopathologie de la KL repose sur la néovascularisation cornéenne, condition presque toujours nécessaire à sa formation. Les néovaisseaux nouvellement formés, immatures et perméables, permettent le passage de lipoprotéines plasmatiques (notamment le cholestérol) dans le stroma. Ces lipides sont captés par les fibroblastes cornéens, transformés et partiellement stockés sous forme de gouttelettes intracellulaires. En cas de surcharge, les fibroblastes subissent une nécrose, libérant ces dépôts lipidiques dans le stroma, parfois sous forme cristalline. Ce processus déclenche une réaction inflammatoire secondaire, qui entretient la néovascularisation et favorise encore l'accumulation lipidique. Il en résulte une opacification progressive et irréversible de la cornée[5,90,91].

12.3 Lien avec KPF

Dans le cadre de l'herpès oculaire, la KL secondaire peut représenter une étape intermédiaire dans un continuum évolutif.

- Au stade initial, les dépôts lipidiques intra-stromaux liés à la perméabilité vasculaire définissent la KL.
- Lorsque l'inflammation stromale se répète, ces dépôts s'associent à une fibrose et un remodelage cicatriciel du stroma.
- L'opacification devient alors plus diffuse, irrégulière et prend l'aspect typique en « paille de fer ».

Ainsi, la KPF peut être comprise comme l'évolution chronique et cicatricielle d'une KL post-herpétique, dans laquelle l'accumulation lipidique initiale se combine à un processus fibro-inflammatoire prolongé[1,5,92].

12.4 Pourquoi toutes les KL secondaires n'évoluent-elles pas vers une KPF ?

Toutes les KL secondaires partagent un dénominateur commun — la néovascularisation cornéenne et la perméabilité vasculaire —, mais l'évolution vers une KPF suppose la persistance d'un microenvironnement fibro-inflammatoire capable de transformer des dépôts lipidiques localisés en une opacité stromale diffuse et fibreuse. Dans les contextes aigus et autolimités (post-traumatiques, post-bactériens contrôlés), la perméabilité vasculaire et le dépôt de lipides peuvent se stabiliser

lorsque l'inflammation s'éteint et que les vaisseaux se maturent (recrutement de péricytes, membrane basale plus continue), réduisant l'extravasation et interrompant le cercle vicieux angiogenèse-inflammation-lipides[5,11].

À l'inverse, l'herpès stromal se caractérise par des récurrences qui réactivent périodiquement l'inflammation et l'angiogenèse. Chaque poussée favorise un nouvel afflux de lipoprotéines, une nécrose kératocytaire et un remodelage stromal. Sous l'effet de médiateurs pro-fibrotiques (notamment TGF- β) et de la signalisation persistante du VEGF, les kératocytes se différencient en myofibroblastes, déposent une matrice extracellulaire désorganisée et s'associent aux dépôts lipidiques pour constituer une cicatrice fibro-lipidique diffuse[2,55].

Ce passage du « voile lipidique » relativement circonscrit de la KL à l'opacification striée et hétérogène de la KPF reflète cette addition cumulative de fibrose au composant lipidique initial[5,55].

Des particularités immunitaires propres à l'herpès renforcent ce continuum : une réponse T CD4⁺ à prédominance Th1/Th17 (IFN- γ , IL-17) entretient l'inflammation stromale, stimule l'angiogenèse et freine la résolution tissulaire[2,11].

La dénervation cornéenne induite par un herpèsvirus altère par ailleurs l'homéostasie épithéliale et stromale (perte des influences trophiques nerveuses), ce qui perpétue la vulnérabilité aux rechutes et au remodelage[4].

À ces déterminants s'ajoutent des modulateurs individuels (durée d'évolution, densité et profondeur des néovaisseaux, délai et intensité du contrôle anti-inflammatoire/antiviral, statut lipidique systémique) qui orientent la balance vers la stabilisation de la KL ou, au contraire, vers l'organisation cicatricielle de type KPF[2,5].

En résumé, la KPF semble se situer plutôt en périphérie du spectre descriptif des KL : elle ne surviendrait que dans un sous-ensemble de KL secondaires —dans la suite d'une kératite interstitielle — où convergent récurrences inflammatoires, persistance de néovaisseaux immatures et perméables, et réponse fibro-proliférative du stroma ; l'association KL/KPF y est inconstante. Elle représente l'issue chronique et cicatricielle d'un processus initialement lipidique lorsque le contrôle de l'angiogenèse et de l'inflammation n'interrompt pas le cycle auto-entretenu à l'origine de l'opacification progressive

Figure 3 — *Physiopathologie de la kératopathie lipidique. Reproduit de : Hall MN, Moshirfar M, Amin-Javaheri A, et al. Lipid Keratopathy: A Review of Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Management. Ophthalmol Ther. 2020;9(4):833-852. doi:10.1007/s40123-020-00309-y. Licence CC BY-NC 4.0[5]*

13 Mécanisme dans la kératopathie en paille de fer

Les éléments ci-dessous relèvent d'un modèle explicatif hypothétique, élaboré par extrapolation de mécanismes établis dans la KHS et de données issues de modèles animaux. Leur transposition à l'humain doit donc être faite avec prudence[2,7].

La kératopathie en « paille de fer » correspond vraisemblablement à un phénotype cicatriciel tardif d'atteinte stromale herpétique. Sa physiopathologie pourrait s'expliquer par la convergence de trois axes :

- persistance antigénique/virale à bas bruit[93],
- réponse immunitaire mal régulée[11],
- remodelage stromal pro-fibrotique et pro-angiogénique[3].

13.1 Hypothèses mécanistiques majeures

La KPF pourrait résulter de la convergence de plusieurs processus qui se renforcent mutuellement.

Même lorsque la réplication virale est faible ou indétectable, des antigènes HSV peuvent persister dans le stroma ou être réintroduits par micro-réactivations trigéminales ; cette exposition répétée réactive l'immunité innée, entretient une production tonique de cytokines/chimiokines et dévie la réparation vers une cicatrisation désorganisée—la charge et la durée de la réplication initiale conditionnant d'ailleurs la sévérité ultérieure[93]. En parallèle, l'équilibre immunitaire bascule vers des **réponses Th1/Th17** (IFN- γ , IL-17) au détriment des freins Treg/IL-10, tandis

qu'une **polarisation macrophagique M1 prolongée** (TNF- α , IL-6, MMP) entretient l'inflammation et les lésions ; à l'inverse, une transition suffisante vers M2 favorise la résolution[11].

La rupture du couple VEGF-A/sVEGFR-1 favorise une angiogenèse immature et perméable, amplifiant l'afflux cellulaire et le bruit cytokinique[3].

L'hypoxie stromale chronique (activation HIF-1 α), la bascule glycolytique et l'accumulation de lactate agissent comme signaux pro-angiogéniques et reprogramment les cellules myéloïdes vers des phénotypes pro-vasculaires, corrélant l'intensité de l'hypoxie à la densité de l'infiltrat[94].

La neuropathie cornéenne (rareté et tortuosité du plexus sous-basal) rompt l'homéostasie épithéliale ; la substance P/NK1R stimule migration kératocytaire et recrutement neutrophilique et, si l'activation persiste, oriente la réparation vers une fibrose lamellaire[4,95].

Des déterminants viraux (p. ex. glycoprotéine K en interaction avec UL20) et des **microARN** (miR-155 côté T CD4⁺, miR-132 côté VEGF/angiogenèse) modulent l'expression de gènes clés de l'inflammation et de l'angiogenèse, facilitant le passage de l'aigu au chronique fibrosant[2,7,96].

Enfin, une **défaillance régulatrice** (fréquence/fonction Treg insuffisante et IL-10 inopérante) permet la chronicisation de l'inflammation et verrouille le cercle inflammation ↔ angiogenèse ↔ fibrose[11].

Au total, persistance antigénique, biais effecteurs, angiogenèse perméable, hypoxie métabolique, neuropathie et déterminants viraux/épigénétiques se potentialisent pour aboutir au phénotype cicatriciel observé ; ce modèle demeure hypothétique et

largement extrapolé de la KHS et de modèles animaux, appelant des corrélations anatomo-cliniques et imagerie-tissu dédiées pour être confirmé[2,7].

Figure 4 — Modèle hypothétique de la KPF, inspiré de la KHS et de modèles animaux.

13.2 Cicatrisation stromale pathologique

La KPF illustre une cicatrisation cornéenne dévoyée : au lieu d'une réparation régénérative, le stroma entre dans un programme pro-fibrotique entretenu par l'inflammation et l'angiogenèse[55]. Trois ingrédients dominant ce basculement :

- La persistance de signaux pro-fibrotiques (IL-1, TGF- β , PDGF) relayés par des effecteurs tissulaires (MMP, héparanase)[55,65].
- L'irruption de néovaisseaux immatures[55].
- L'activation séquentielle des cellules stromales (kératocytes → fibroblastes → myofibroblastes)[55].

13.2.1 Déclencheur

Dans un contexte de récurrences herpétiques, une persistance antigénique/virale à bas bruit (micro-réactivations trigéminales) ainsi que l'hypoxie induite par l'inflammation renforce d'emblée la dérive pro-angiogénique[93].

13.2.2 Importance de la membrane basale épithéliale (MBE)

La régénération complète de MBE est essentielle pour une cicatrisation transparente. Une MBE mature filtre l'entrée des facteurs de croissance, tels que le TGF- β et le PDGF, dans le stroma. Une MBE défectueuse permet une pénétration continue de ces facteurs, favorisant la différenciation des myofibroblastes et la fibrose. Ainsi, la restauration efficace de la MBE est cruciale pour limiter la fibrose et promouvoir une cicatrisation régénérative[97,98].

13.2.3 Médiateurs

Trois chefs d'orchestre dominant : IL-1, TGF- β et PDGF.

- IL-1 cytokine pro-inflammatoire et pro fibrotique majeure qui induit la production de facteurs de croissance et de métalloprotéinases matricielles (MMPs)[55].
- TGF- β est le commutateur vers le phénotype fibro-myofibroblastique et prolonge la survie des myofibroblastes[98].

- PDGF stimule migration et prolifération fibroblastiques[99].

13.2.4 Effecteurs

Sous l'action de ces médiateurs, les kératocytes quittent l'état quiescent pour un phénotype fibroblaste, puis myofibroblaste α -SMA⁺, contractile et sécréteur d'une matrice extracellulaire (MEC) dense mais désalignée (collagènes I/III, protéoglycanes). Le déséquilibre MMP/TIMP, fragilise et reconfigure la MEC. La contractilité des myofibroblastes réoriente les fibres de collagène de façon irrégulière en faisceaux entrelacés[55].

14 Aspect en OCT du segment antérieur (OCT-SA)

14.1 Profil OCT dans la KHS

L'OCT-SA est particulièrement utile pour documenter la localisation, la profondeur et l'étendue des remaniements cornéens, et permet le suivi des phases actives et cicatricielles [100].

- Phase active : foyers hyperréfectifs stromaux à bords flous, avec œdèmes segmentaire parfois irrégularités épithéliales sus-jacentes[17,101].
- Phase cicatricielle : hyperréfectivité organisée (plaques/stries), contours plus nets, régression de l'œdème, remodelage épithélial (souvent épaissement focal sus-cicatriciel) parfois amincissement stromal séquellaire[17,101]. Les mesures utiles incluent : épaisseur cornéenne centrale, épaisseur au site lésionnel, profondeur (tiers antérieur/médian/postérieur), pourcentage d'extension de surface, et épaisseur épithéliale au-dessus de la lésion.

14.2 Signatures OCT-SA de la KPF

Dans la KPF, l'OCT du segment antérieur met plus volontiers en évidence des marqueurs chroniques que des signes d'activité aiguë. On observe typiquement une hyperréflexivité stromale hétérogène disposée en trames/stries, traduisant une fibrose lamellaire et une désorganisation du réseau stromal, avec une prédominance au stroma intermédiaire à profond[17,100,101].

L'épithélium sus-jacent présente de façon inconstante un remodelage avec épaississement zonal au-dessus des cicatrices. Les néovaisseaux cornéens sont visualisés indirectement sous forme de fins trajets/tubules. L'épaisseur stromale est fréquemment diminuée par atrophie fibro-cicatricielle mais peut parfois être augmentée en cas de reliquat œdémateux. L'interface postérieure (Descemet/endothélium) demeure globalement respectée[17,100,101].

15 Aspect en microscopie confocale in vivo (MCIV)

15.1 Profil MCIV dans la KHS

Cette méthode offre une résolution micrométrique, permettant d'observer les structures cellulaires et tissulaires avec une grande précision et d'ainsi corréler l'atteinte anatomique (lampe à fente) à l'atteinte histologique.

15.1.1 Épithélium

- Superficiel : hypertrophie cellulaire, diminution de densité, cellules hyperréflexives desquamantes (aspect de métaplasie squameuse)[102].
- Basal : présence fréquente de cellules dendritiformes hyperréflexives (cellules dendritiques/Langerhans), parfois persistantes après la résolution clinique[102,103].

Les variations de densité épithéliale basale rapportées sont inconstantes d'une étude à l'autre (pas toujours significatives)[102].

15.1.2 Plexus nerveux sous-basal

- Baisse de densité/longueur des fibres, tortuosité accrue, aspect en perles, terminaisons nerveuses dystrophiques ; ces anomalies expliquent l'hypoesthésie[4].
- Atteinte parfois décrite aussi dans l'œil adelphe cliniquement sain (données hétérogènes selon les séries)[4].

15.1.3 Stroma

- Phase active : kératocytes activés (noyaux agrandis/hyperréflexifs), points/traits hyperréflexifs correspondant à des cellules inflammatoires (neutrophiles, macrophages)[18,102].

- Phase cicatricielle : trames/stries hyperréfectives (fibrose lamellaire), désorganisation matricielle ; densité kératocytaire variable[102].

15.1.4 Endothélium

- En règle, préservé dans la KHS isolée ; des irrégularités (polym gathisme /pleomorphisme) peuvent être observées dans les formes anciennes/étendues, sans spécificité[18].

15.2 Signature MCIV dans la KPF

Dans la KPF, la signature confocale prolonge celle de la KHS avec prédominance de signes cicatriciels[4,102].

On observe le plus souvent au sein du stroma intermédiaire/profond une hyperréflectivité hétérogène organisée en aiguilles/stries sur un haze stromal un aspect évocateur de fibrose lamellaire. S'y associe des foyers hyperr flectifs de formes et tailles variables témoignant de séquelles inflammatoires[102].

Le plexus nerveux sous-basal apparaît appauvri, constitué de fibres fines et sinueuses, ponctuées de varicosités conférant un aspect en « perles ». Les terminaisons, souvent épaissies et hyperréfléchissantes, s'interrompent parfois brutalement et présentent par endroits de courtes arborisations en T/Y. Ce phénotype rappelle celui décrit dans certaines neuropathies cornéennes/sécheresses (micron vrome), sans que l'on puisse l'affirmer formellement en l'absence de corrélat histologique[4,104].

L'épithélium sus-jacent traduit un remodelage avec anisocytose/hypertrophie, diminution de la densité cellulaire et présence de cellules desquamantes hyperréfléchissantes, suggérant un renouvellement accéléré. On observe par ailleurs des amas/agrégats hyperréfléchissants, incluant par endroits des cellules à morphologie dendritiforme (type cellules dendritiques/Langerhans), pouvant persister au-delà de la résolution clinique et évoquant une activité inflammatoire de bas bruit[18,102].

Selon les cas, une composante lipidique s'ajoute, sous forme de cristaux ou granules hyperréfléchissants volontiers juxta-néovasculaires[5].

En règle, l'endothélium est indemne ; d'éventuelles anomalies morphométriques non spécifiques peuvent apparaître dans les formes anciennes[102].

En pratique, la KPF se lit en MCIV comme une fibrose organisée marquée, émaillée de stigmates d'inflammation chronique et parfois de dépôts lipidiques, configuration cohérente avec son statut de cicatrice évoluée plutôt que de lésion active[4,102].

16 Tableau récapitulatif de la kératopathie en paille de fer

En définitive, la KPF résulte d'un continuum auto-entretenu composé d'inflammation chronique à faible intensité, d'angiogenèse active et de cicatrisation fibrosante[2,105]. À l'examen à la lampe à fente, elle se caractérise par de fins filaments argentés et enchevêtrés, rappelant la texture de la laine d'acier, généralement à prédominance

paracentrale avec une extension progressive, entretenue par une néovascularisation stromale profonde. Des plages juxta-vasculaires denses et jaunâtres traduisent la présence d'une composante lipidique et d'un phénotype mixte KPF/KL[1,5].

En OCT du segment antérieur, on observe une hyperréflexivité stromale hétérogène sous forme de trames ou stries traduisant une fibrose lamellaire. La cartographie permet de définir avec exactitude l'extension et la profondeur des lésions. Un remodelage épithélial sus-cicatriciel, sous forme d'épaississement focal, peut être observé mais reste inconstant. L'épaisseur stromale est le plus souvent réduite en raison de l'atrophie fibro-cicatricielle ; toutefois, elle peut être augmentée transitoirement lors d'une poussée active[17,100,101].

En microscopie confocale in vivo (MCIV), Le stroma montre surtout des aiguilles/stries hyperréfléchissantes sur un haze de fond, avec des foyers punctiformes compatibles avec des séquelles inflammatoires[102].

Le plexus sous-basal apparaît appauvri, constitué de fibres fines, sinueuses, peu ramifiées, ponctuées de varicosités (aspect en « perles »)[4].

Les terminaisons présentent des remaniements dystrophiques : arrêts nets, renflements bulbeux hyperréfléchissants, renflements aux points de bifurcation, et courtes arborisations en T/Y. Parfois, cet ensemble peut évoquer des "microneurômes" tels que décrits dans les douleurs cornéennes neuropathiques, mais cette interprétation doit rester prudente[4,104].

L'épithélium montre un remodelage (hypertrophie superficielle, cellules desquamantes hyperréfléchissantes) et, dans certains cas, des cellules dendritiformes basales persistantes[18,102].

Selon les situations, des cristaux/granules juxta-néovasculaires témoignent d'une composante lipidique[5].

L'endothélium est généralement préservé[102].

Ainsi, au-delà de la seule exposition virale initiale, c'est la dynamique entre inflammation, angiogenèse et remodelage tissulaire qui façonne la morphologie observée sur ces trois modalités et l'évolution vers une cicatrice organisée.

Axe / Élément	Lampe à fente	OCT-SA	MCIV
Signature globale	Filaments fins et argentée évoquant la « laine d'acier » ; aspect fibro-cicatriciel	Hyperréflexivité stromale hétérogène en stries/trames	Aiguilles/stries hyperréflexives(fibrose lamellaire) + haze stromal + neuropathie du PNSB
Topographie	Souvent paracentrale → centrale avec extension progressive	Localisation tiers (méd./post.); cartographie de l'extension en %	Cartographie focale vs diffuse par champs Visualisation couche par couche (épithélium, stroma, nerfs, endothélium)
Néovascularisation	Présente (souvent anarchique) ; afférences limbiques profonde	Indices indirects : lignes/tubules hyperréflexifs + ombres portées	Parois hyperréflexives avec lumière sombre, flux intraluminal ; infiltration inflammatoire périvasculaire
Composante lipidique	± plages jaunâtres denses près des vaisseaux (phénotype mixte KL/KPF)	Foyers hyperréflexifs ponctuels	Cristaux ou granules hyperréflexifs intrastromaux (si composante lipidique)
Épithélium	Surface irrégulière possible	Remodelage épithélial : épaissement sus-cicatriciel	Hypertrophie superficielle, métaplasie squameuse ; cellules dendritiformes
Nerfs	Hypoesthésie clinique	—	Raréfaction plexus sous-

Axe / Élément	Lampe à fente	OCT-SA	MCIV
	fréquente		basal, tortuosité, varicosité, terminaisons dystrophiques
Œdème / épaisseur	Œdème absent au stade séquellaire	↓ si atrophie fibro-cicatricielle vs Épaisseur locale : ↑ si composante œdémateuse,	Haze + densification stromale ; densité kératocytaire variable (activation vs séquelles)
Activité / cicatrice	Bords des opacités nets(cicatrice) vs plus flous si poussée	Bords nets + hyperréflexivité organisée = cicatrice ; bords flous + œdème = activité	Points/traits hyperréflexifs, haze diffus, kératocytes activés (activité) vs trames denses, faible cellularité (cicatrice)
Apport spécifique	Phénotype clinique, cartographie grossière et vaisseaux visibles	Quantifie localisation/profondeur/étendue, suit l'évolution objective	Micro-structure : nerfs, cellules inflammatoires, fibrose lamellaire, cristaux lipidiques
Limites	Profondeur mal estimée ; sous-détection des micro-remaniements	Ne qualifie pas le flux vasculaire ; ombres portées ; segmentation variable	Champ restreint, dépend de l'opérateur ; interprétation contextuelle nécessaire

17 Tableau résumé du lien kératopathie lipidique/paille de fer

Axe	Kératopathie lipidique (KL) secondaire	KPF (SWK)	Lien/Continuum
Contexte	Post-inflammatoire/ infectieux (souvent HSV), unilatérale	Stade chronique fibro-lipidique	La KL peut constituer l'étape initiale d'un processus évolutif
Prérequis	Néovascularisation cornéenne indispensable	Néovaisseaux persistants, immatures, perméables	Persistance/immaturité vasculaire → extravasation durable
Mécanisme clé	Passage de lipoprotéines → dépôts lipidiques stromaux	Dépôts lipidiques + fibrose stromale (myofibroblastes, TGF- β)	Inflammation récurrente transforme « lipidique » → « fibro-lipidique »
Inflammation	Souvent atténuée si cause contrôlée	Chronique, auto-entretenu (Th1/Th17, cytokines)	Récurrences HSV entretiennent angiogenèse et fibrose
Aspect clinique (lampe à fente)	Plages jaunâtres cristallines/amorphes près des néovaisseaux	Opacité diffuse, striée, « laine d'acier »	Extension et organisation cicatricielle progressive
OCT-SA	Hyperréflexivité localisée intra-stromale, proche des vaisseaux	Épaississement/ hyperréflexivité stromale plus diffuse, désorganisation	Du focal au diffus avec remaniement
Confocale in vivo	Cristaux/granules hyper-réflexifs ;	Fibrose, matrice dense ; raréfaction nerveuse plus marquée	Perte trophique nerveuse favorise la chronicité
Évolution	Parfois stabilisable si inflammation/flux	Tendance à l'irréversibilité (cicatrice	Contrôle précoce = freine le basculement

Axe	Kératopathie lipidique (KL) secondaire	KPF (SWK)	Lien/Continuum
	lipidique maîtrisés	dense)	vers KPF
Facteurs favorisant la progression	Néovaisseaux immatures, cholestérol élevé, contrôle tardif	Récurrences HSV, TGF- β , VEGF persistant, dénerivation	Somme d'inflammation récurrente + angiogenèse + fibrose
Impact visuel	Baisse d'AV variable	Baisse d'AV souvent majeure, durable (opacité diffuse)	La fibrose diffuse explique la morbidité visuelle de la KPF

18 Étude de cas

18.1 Présentation du cas n°1

18.1.1 Données cliniques

Patiente de 50 ans, sans antécédents généraux notables, adressée pour avis spécialisé devant une kératite stromale herpétique étendue de l'œil gauche (OG) et essai d'adaptation en lentille rigide. Suivi de longue date pour récurrences stromales avec corticodépendance. Devant la persistance des poussées malgré un traitement médical bien conduit, un test de résistance à l'Aciclovir a mis en évidence une mutation de la thymidine-kinase (PCR HSV-1 + avec mutation T354P, PCR HSV-2 et VZV neg). Un switch thérapeutique vers l'Amenamévir (Amenalief®) a été instauré, associé à une corticothérapie topique faible dose et à une ciclosporine topique. Depuis, absence de nouvelle poussée inflammatoire.

18.1.2 Examen ophtalmologique

- Acuité visuelle : 4/10 (OG).
- PIO : normale aux deux yeux.
- Lampe à fente (OG) : opacification stromale centrale faite de trames fines, enchevêtrées, à reflet métallique, évoquant une KPF. Amincissement stromal inférieur avec néovascularisation profonde remontant jusqu'à la zone d'aspect « paille de fer ». En lumière bleue après fluorescéine : effet "pull-in" au niveau de la zone amincie inférieure.

Figure 1/Cas 1 Lampe à fente (OG). A. Vue diffuse : opacification stromale centrale–paracentrale. B. Coupe : détails rapprochés infiltrats quasi pan stromal, C. Détail : fils/stries enchevêtrés à reflet métallique, aspect typique en « paille de fer ». D. Secteur inférieur : néovascularisation stromale profonde progressant vers la zone d’opacité ; en regard de la zone amincie. E. Fluorescéine : effet “pull-in” dans le secteur inférieur aminci, sans prise épithéliale franche. Crédit image : Pr Labalette, Service d’Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

18.1.3 OCT du segment antérieur / topographie

- Topographie : astigmatisme irrégulier avec asymétrie supérieure/inférieure. La pachymétrie révèle un amincissement infero-central (apex $\approx 488\ \mu\text{m}$, zone la plus fine $\approx 373\ \mu\text{m}$), concordant avec la clinique.
- OCT-SA : bande stromale hyperréfléctive au niveau de la zone cicatricielle, traduisant une fibrose lamellaire (perte d’architecture stromale normale).

- Amincissement stromal inférieur avec remodelage épithélial compensatoire sus-jacent (hyperplasie/épaississement épithélial)

Figure 2/Cas 1. OCT-SA et topographie (œil gauche) A. OCT-SA : *bande hyperréflexive intra-stromale au niveau de la cicatrice, en faveur d'une fibrose lamellaire ; amincissement du stroma en inférieur*. B. Topographie : *astigmatisme irrégulier avec asymétrie S/I ; pachymétrie montrant un amincissement infero-central (apex $\approx 488 \mu\text{m}$; zone la plus fine $\approx 373 \mu\text{m}$)*. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

18.1.4 MCIV

Épithélium basal :

Mosaïque polygonale avec hypertrophie et hyper-réflexivité des cellules basales, zones de desquamation. Présence de points/amas hyper-réfléchissants intra-épithéliaux ; certains foyers semblent avoir un aspect dendritiforme, compatibles avec des cellules de Langerhans activées, sans que des prolongements soient visibles sur toutes les coupes.

Figure 3/Cas 1. MCIV —épithélium. (~24–25 µm). B. Wing cells : hypertrophie avec hyper-réflexivité et zones de desquamation. C. Épithélium basal : amas hyper-réfléchissants intra-épithéliaux (± aspect dendritiforme compatible cellules de Langerhans activées). Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophthalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Plexus nerveux sous-basal :

On observe une diminution nette de la densité des fibres (plages paucinévritiques), avec des troncs fins à moyen calibre au trajet tortueux et un aspect en chapelet marqué des fibres. Les ramifications distales sont raréfiées. L'ensemble évoque une réinnervation aberrante sur perte axonale post-herpétique.

Figure 4/Cas 1. MCIV — plexus sous-basal (~50 μ m) A-B aspect de raréfaction du réseau nerveux avec tortuosité et varicosités marqués ; ramifications distales diminuées. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Terminaisons nerveuses sous-basales :

On observe des fibres nerveuses amincies et tortueuses, associées à des terminaisons dystrophiques (extrémités tronquées ou bulbeuses) et à des renflements au niveau des bifurcations. Ces anomalies évoquent des remaniements post-lésionnels ; une lecture comme « microneurômes » est possible mais doit rester prudente. L'ensemble est compatible avec une réinnervation désorganisée sur perte axonale en contexte herpétique.

Figure 5/Cas 1. MCIV — terminaisons nerveuses sous-basales (OG, ~37 μ m). A. Fibre tortueuse avec varicosités et extrémités tronquées. B. Renflements bulbaires hyper réfléchissants aux extrémités et aux bifurcations. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Stroma :

Le stroma présente une hétérogénéité de densité. On observe des kératocytes activés : corps cellulaires hyper-réfléchissants, contours fusiformes, sur un fond stromal hyper-réfléchissant (haze) suggérant un remaniement matriciel/fibrose. De petites ponctuations rondes très brillantes éparses peuvent correspondre à des cellules inflammatoires intrastromales. L'ensemble est compatible avec une activation kératocytaire (fibroblastes/myofibroblastes) dans le contexte de KHS chronique

Figure 6/Cas 1. MCIV — kératocytes stromaux (OS). A (~216 μm) et B (~188 μm). Foyers de kératocytes activés fusiformes/stellaires sur haze stromal ; ponctuations compatibles infiltrat leucocytaire. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Stroma moyen à profond :

À mesure qu'on se rapproche de la zone lésionnelle apparaissent des structures hyper-réfléchissantes fines, linéaires, entrelacées en faisceaux orientés dans plusieurs axes. Les « aiguilles » s'agrègent en amas compacts avec zones de croisement et superpositions, réalisant un motif en paille de fer. Le fond stromal est hyper-réfléchissant (haze). Cet aspect est compatible avec des dépôts intrastromaux d'origine fibro-cicatricielle dans un contexte de néovascularisation chronique post-herpétique, et concorde avec l'hyper-réflexivité lamellaire observée en OCT-SA et les fins filaments métalliques vues à la lampe à fente.

Figure 7/Cas 1. MCIV — « paille de fer » (OG). A et B: réseau diffus d'« aiguilles » fines qui se densifie et s'entrelace à mesure que l'on progresse vers le cœur de la lésion. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Jonction stroma postérieur- endothélium :

Mosaïque endothéliale qualitativement préservée. Un point hyper-réfléchissant isolé est visible sur la coupe endothéliale, compatible avec un petit précipité rétro-déscémétique adhérent.

Figure 8/Cas 1. MCIV — jonction stroma–endothélium et endothélium (OG, ~502–504 μm). A. Jonction stroma/Descemet. B. Mosaïque endothéliale sans anomalie morphologique franche ; punctum hyper-réfléchissant isolé compatible précipité kératique. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.2 Présentation du cas n°2

18.2.1 Données cliniques

Homme de 64 ans adressé pour kérato-uvéite granulomateuse hypertone de l'œil gauche (OG). Pas d'antécédent notable.

- Acuité visuelle initiale : 3/10.
- La pression intra oculaire est mesurée à 34 mmHg.
- Biomicroscopie en lampe à fente : kératite interstitielle sans atteinte épithéliale, précipités rétro-cornéens (PRC) granulomateux, néovascularisation stromale profonde anarchique.

Prise en charge : corticoïde topique, hypotenseurs et valaciclovir per os permettant une régression quasi complète et une récupération visuelle à 10/10.

Évolution : récurrences dans les 2 ans, favorisées par des interruptions de traitements.

Consultation récente : kératite épithélio-stromale active avec ulcération dendritique centrale, infiltrat quasi pan-stromal et néovaisseaux profonds. Après cicatrisation, mise en évidence d'un aspect débutant en "paille de fer"

18.2.2 Examen ophtalmologique

- Conjonctive/sclérotique : hyperhémie, cercle péri kératique marqué.
- Cornée – biomicroscopie :

- Haze stromal diffus au centre et para-central temporal (kératite interstitielle), sans prise épithéliale.
- Néovascularisation stromale profonde anarchique depuis le limbe temporal, progressant vers l'axe visuel.
- Précipités rétro-cornéen (PRC) concordants avec la composante uvéitique antérieure.
- Chambre antérieure : Tyndall cellulaire modéré.
- PIO : élevée (hypertension associée à l'inflammation)

Figure 1/Cas2 Lampe à fente – cas n°3 (OG). A. Hyperhémie conjonctivale diffuse et infiltrat stromal. B. Coupe optique : détails rapprochés de la kératite interstitielle. C. Néovaisseaux stromaux profonds en « éventail » issus du limbe temporal. D. PRC, témoignant de l'uvéite antérieure associée. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Figure 2/Cas2. Récidive épithélio-stromale. A. Lumière blanche : défaut épithéliale imprégné de fluorescéine. B. Fluorescéine : ulcération dendritique centrale arborisée avec bulbes terminaux. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Figure 3/Cas2 « paille de fer débutante » A. coupe oblique : stade précoce de KPF avec un infiltrat du stroma moyen et postérieur. B : détail de la zone centrale/paracentrale mettant en évidence quelques filaments hyperréfectifs très fins, court, entrelacés de façon lâche. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.2.3 OCT segment antérieur

- Stroma médian : semis de micro-foyers hyperréfectifs coalescents, compatible avec une fibrose lamellaire débutante, pas d'œdème intrastromal, interface endothéliale membrane descemet préservée.
- Épithélium sus-jacent : impression d'épaississement / remodelage compensatoire
- Temporal (droite de l'image) : bande hyperréfective linéaire bien délimitée, en faveur de la cicatrice de l'incision principale de phakoémulsification.

Figure 4/Cas2.OCT-SA, coupe horizontale passant par la zone d'opacité « paille de fer » : hyperréfectivité en nappe du stroma moyen. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.2.4 MCIV

Jonction épithélium superficielle-basale et cellules basales :

Mosaïque de cellules épithéliales superficielles polygonales bien individualisées mais hétérogène en réflectivité. Alternance de cellules hyperréfléchissantes, parfois desquamantes, et de cellules hyporéfléchissantes au cytoplasme plus pâle, en faveur d'un renouvellement épithélial accéléré sur terrain inflammatoire post-herpétique. Au plan basal, petites cellules à contours très marqués avec discrète anisocytose. On note également la présence d'amas de cellules inflammatoires hyperréfléchissantes, suggérant une activité immuno-inflammatoire.

Figure 5/Cas2. MCIV, épithélium superficielle/basale A. Jonction épithéliale superficielle–basale : mosaïque superficielle avec alternance des cellules hyper et hypo réfléchissantes en périphérie du champ. B. Épithélium basal : anisocytose et hyperréflexivité par endroits en lien avec des agrégats de cellules inflammatoires. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Plexus nerveux sous basal et terminaisons nerveuses :

Le plexus sous-basal présente une densité appauvrie, constitué de fibres fines, légèrement tortueuses avec un discret aspect en chapelet et peu de ramifications. Les terminaisons nerveuses montrent de multiples extrémités bulbeuses avec courtes arborisations ; au voisinage, on distingue possiblement quelques cellules

dendritiformes hyperréfléchissantes. L'ensemble est compatible avec un processus de dénervation suivi d'une réinnervation aberrante post inflammatoire.

Figure 6/Cas2 — MCIV, plexus nerveux sous-basal et terminaisons. A. Fibre sous-basale éparses, tortueuse, avec varicosités en chapelet et segments hyperréfléchissants ; peu de ramifications. B et C. Terminaisons nerveuses en bulbes avec ramifications courtes, possibles cellules dendritiques associées suggérant une atteinte/repousse axonale au bord de la lésion. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Stroma :

Les champs stromaux montrent un voile granuleux diffus. On observe de nombreux kératocytes hyperréfléchitifs, de morphologie fusiforme à allongée, regroupés en petits amas. Un tronc nerveux stromal bien individualisé parcourt une zone riche en kératocytes activés.

Également, une granularité punctiforme diffuse, faite de points hyperréfléchitifs disséminés, suggère une infiltration inflammatoire de bas grade. L'ensemble est compatible avec une activation kératocytaire sur fond de remodelage matriciel en cours.

Figure 7/Cas2 — MCIV, kératocytes. A. Tronc nerveux stromal hyperréfléchissant, à calibre régulier entouré de kératocytes activés. B. Stroma moyen parsemé de dépôts punctiformes hyperréfléchissantss et de kératocytes activés, traduisant une activité inflammatoire. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Stroma — aspect « paille de fer » :

Champ stromal montrant un réseau d'aiguilles hyperréfléchissantes formant des faisceaux entrecroisés à angles variables. Le fond stromal est globalement hyperréfléchissant (haze). Présence d'agrégats inflammatoires disséminées. Sous la forme de petites structures hyperréfléchissantes de formes variées. L'ensemble traduit un remodelage fibro-cicatriciel du stroma entretenu par une inflammation chronique de bas grade.

Figure 8/Cas2 — MCIV, “paille de fer”. A–B. Fibrilles hyperréfléchissantes entremêlées et discontinues et foyers inflammatoires épars. Crédit image : Pr Labalette, Service d’Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

18.3 Présentation du cas n° 3

18.3.1 Données cliniques

Patient de 74 ans, adressé pour baisse d’acuité visuelle de l’œil droit (OD) liée à une cicatrice cornéenne centrale blanche. Antécédents d’épisodes d’œil rouge douloureux quelques années auparavant, ayant nécessité un traitement antiviral per os et par collyres. Absence de suivi récent ; consultation motivée par l’apparition d’une « tache blanche » centrale.

18.3.2 Examen ophtalmologique

- Lampe à fente (OD) : L'examen montre une opacification stromale centrale blanc-jaunâtre, à contours flous et texture feutrée, alimentée par des néovaisseaux profonds issus du secteur inférieur. Pas d'atteinte épithéliale active. En périphérie de la plaque, on distingue des fins filaments polychromatiques à reflets métalliques, évoquant un motif "paille de fer » (remaniements fibro-lipidiques intra-stromaux)
- Diagnostic retenu : KL secondaire post-herpétique, avec extension fibro-cicatricielle de type « paille de fer » en bordure.

Figure 1/Cas3. Lampe à fente — Cas 2 (OD). A. Vue diffuse : plaque stromale centrale blanc-jaunâtre avec néovaisseaux profonds provenant de l'inférieur. B. Détail rapproché : filaments hyperréfectifs fins à la périphérie, aspect "paille de fer". *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.3.3 OCT

18.3.4 MCIV

Épithélium superficiel :

La mosaïque polygonale des cellules superficielles est visible, avec variabilité de réflectivité. Plusieurs cellules hyper-réfléchissantes (desquamantes) alternent avec des cellules hypo-réfléchissantes (cytoplasme plus pâle), traduisant un renouvellement accéléré et une souffrance de surface sur terrain inflammatoire post-herpétique.

Figure 2/Cas3. MCIV — Épithélium superficiel. A. Mosaïque polygonale avec cellules hyper-réfléchissantes éparses (desquamation). B. Zone voisine montrant une réflectivité hétérogène, sans perte épithéliale nette. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Épithélium basal et plexus sous-basal :

Au plan intermédiaire/basal, présence de cellules hypertrophiques avec foyers hyper-réfléchissants, compatibles avec une souffrance épithéliale sur fond inflammatoire post-herpétique chronique.

Au plan sous-basal, fibres nerveuses raréfiées, tortueuses, à extrémités tronquées.

Présence possible de cellules dendritiformes hyper-réfléchissantes, évoquant des cellules de Langerhans activées au voisinage des fibres. Ensemble compatible avec une neuropathie cornéenne post-HSV.

Figure 3/Cas3. MCIV — Épithélium basal et plexus sous-basal. A. Plan intermédiaire/basal : cellules hypertrophiques avec points hyper-réfléchissants (stress/turn-over accru). B. Plexus sous-basal : fibres raréfiées /tortueuses avec extrémités tronquées, cellules dendritiformes possible (activation immunitaire). *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Plexus sous-basal et terminaisons nerveuses :

Diminution de la densité des fibres avec désorganisation du réseau nerveux. Les troncs résiduels sont tortueux à calibre irrégulier. Multiples terminaisons tronquées et quelques bourgeons terminaux (bulbes hyper-réfléchissants) au point d'arrêt des fibres. On note aussi de courtes ramifications anarchiques à partir des fibres lésées.

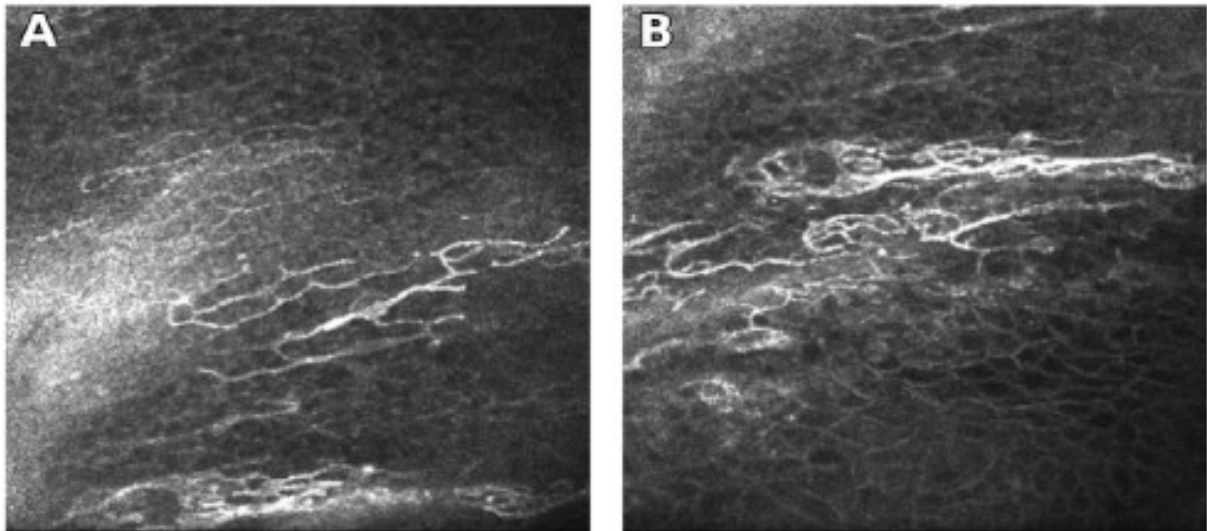


Figure 4/Cas3. MCIV — Terminaisons nerveuses sous-basales. A. Fibres tortueuses, extrémités tronquées. B. Réseau raréfié, ramifié et anarchique. L'ensemble est compatible avec une neuropathie cornéenne post-HSV. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Stroma — aspect « paille de fer » :

Présence de multiples structures linéaires hyper-réfléchissantes, fines, en aiguilles, disposées en faisceaux entrelacés avec angles variés compatible avec une réorganisation fibrotique avancée. On retrouve quelques plages hyper-réfléchissantes (probables foyers de fibrose/lipides). De petits points hyper-réfléchissants épars sont visibles (cellules inflammatoires/débris).

Figure 5/Cas3. MCIV — Stroma, aspect « paille de fer ». A. aiguilles hyper-réfléchissantes en faisceaux entrelacés, foyers d'hyper-réflexivité. B. confluence fasciculaire avec noyau hyper-réfléchissant (fibrose stromale marquée). *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.4 Présentation du cas n°4

18.4.1 Données cliniques

Patiente de 57 ans, adressée pour taie cornéenne de l'OG, juxta-axiale, non hypertonisante. Traitement initié en ville : fluorométholone topique et valaciclovir per os. Antécédent notable : cancer du sein métastatique (hépatique, osseuse) traité par Taxol

18.4.2 Examen ophtalmologique

- Œil calme (pas d'hyperémie majeure, pas de douleur franche rapportée).
- Épithélium sus-jacent intact.
- Stroma : Opacité arrondi paracentral nasal atteignant en partie l'axe visuel décomposable en multiples filaments à reflet métallique, donnant un aspect en "plumeau / laine d'acier".
- Néovascularisation stromale afférente, progressant depuis la périphérie vers la lésion.
- PIO normale

Figure 1/Cas4. — Patient 4 : Photographies en lampe à fente (OG) A. Vue globale : voile stromal diffus paracentrale nasal, bords légèrement émoussés ; surface épithéliale d'aspect continu. B. Fente optique centrée : plaque stromale, atténuation de la transparence du stroma, sans ulcération visible. C. Fort grossissement de la zone lésionnelle : nombreux filaments d'aspect métallique entrelacés donnant cet aspect « paille de fer », avec néovaisseaux stromaux afférents. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation

18.4.3 OCT segment antérieur

- Plaque hyperréflexive intra-stromale : sur les deux coupes, épaississement hyperréflexif continu, centro-/paracentral, siégeant au stroma intermédiaire, à contours nets.
- Épithélium : continu et régulier, sans remodelage ni irrégularité évidente.
- Endothélium / Descemet : aspect conservé ; pas de plis de Descemet, pas d'œdème stromal diffus.

Ensemble compatible avec une fibrose stromale séquellaire, en faveur d'une KPF en phase quiescente.

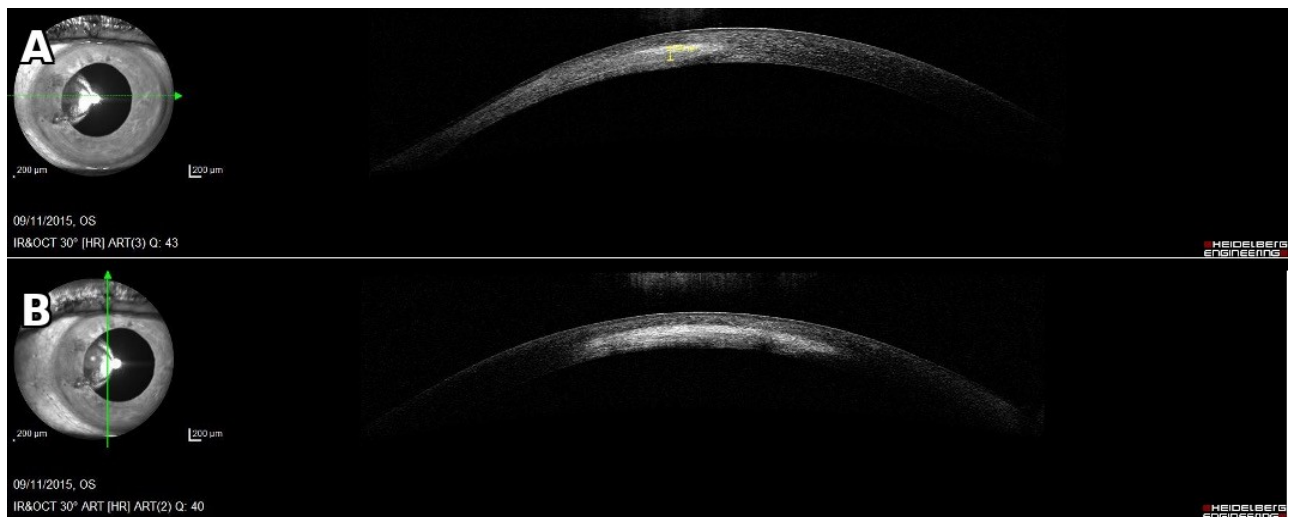


Figure 2/Cas4. A. Coupe horizontale ; B. coupe verticale orthogonale. Plaque hyperréfléctive intra-stromale centro-/paracentrale, continue, à contours nets, localisée au stroma intermédiaire. Pas de remodelage épithélial. Descemet/Endothélium d'aspect conservé Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

18.4.4 MCIV

Épithélium basal et stroma antérieur :

La mosaïque basale apparaît globalement régulière et respectée, avec quelques foyers punctiformes hyper-réfléchissants compatibles avec de petits amas de cellules inflammatoires. En regard de la lésion, on observe une plaque sous-épithéliale/stromale antérieure hyper-réfléchissante avec ombrage des plans profonds et adjacent à des cellules basales d'aspect conservé. L'ensemble évoquant une désorganisation/fibrose de la Bowman et du stroma antérieur

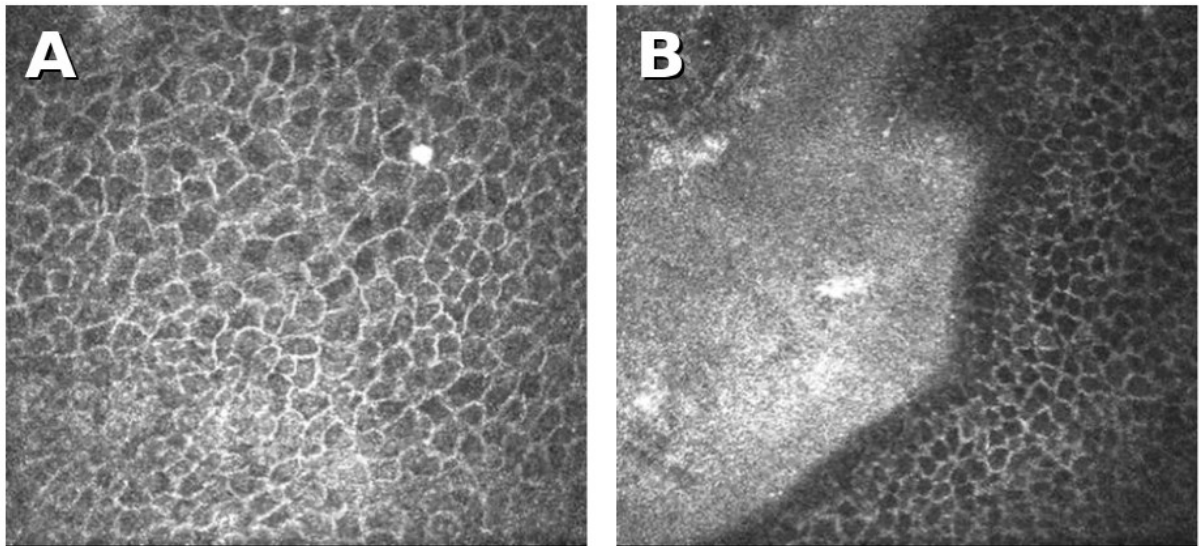


Figure 3/Cas4. MCIV — Épithélium basal et stroma antérieur

A. Épithélium basal : mosaïque régulière à contours cellulaires hyper-réfléchissants, agrégats inflammatoires. B. Mosaïque épithéliale sous basale à droite au contact d'une plaque hyper-réfléchissante sous-épithéliale/stromale antérieure avec ombre portée, compatible avec une fibrose superficielle (atteinte de Bowman/stroma antérieur). *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

Plexus nerveux sous basal :

Aspect en mosaïques de cellules épithéliales basales au contact d'une bandes sous épithéliales hyperréfléchissantes correspondant à la membrane de Bowman.

Plexus nerveux sous-basal : plusieurs troncs nerveux traversent la zone avec de rares bifurcations. Quelques terminaisons nerveuses apparaissent tronquées avec possible micronévrome (à droite). Aspect compatible avec un plexus basal remanié au voisinage de la membrane de Bowman.

Figure 4/Cas4. — MCIV, plexus sous-basal. A. Fibres raréfiées. B. Terminaisons nerveuses tronquées avec renflements bulbaires hyper réfléchissants (à droite) Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Stroma :

On observe un gradient lésionnel à mesure que l'on s'en rapproche. A distance, quelques kératocytes hyperréfléchissants demeurent individualisables. En se rapprochant de la lésion, le fond devient plus hyperréfléchissant et se strie, avec l'apparition de spicules linéaires en aiguilles qui s'orientent en faisceaux entrecroisés. Au cœur de la zone remaniée, ces aiguilles dominent l'image avec une anisotropie marquée, tandis que l'aspect des kératocytes s'estompe. L'ensemble traduit une fibrose lamellaire organisée croissante à mesure que l'on se rapproche de la lésion,

typique du phénotype paille de fer.

Figure 5/Cas4. MCIV — stroma cornéen (A–C). A. Stroma antérieur : kératocytes activés (petites structures ovoïdes hyper-réfléchissantes) et trajet d'un tronc nerveux stromal. B–C. Aspect « paille de fer » : faisceaux d'aiguilles hyper-réfléchissantes entrelacées, parfois en bouquets, avec foyers punctiformes hyper-réfléchissants évoquant des amas de cellules inflammatoires. *Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.*

18.5 Présentation du cas n°5

18.5.1 Données cliniques

Femme de 70 ans, adressée pour « dystrophie cornéenne » de l'œil droit responsable d'une baisse d'acuité visuelle évoluant depuis plus de 2 ans. A l'interrogatoire on retrouve des épisodes itératifs d'œil rouge et douloureux. Antécédents notables : cancer du sein traité par radiothérapie et hormonothérapie ; hypercholestérolémie.

18.5.2 Examen ophtalmologique

- AV : OD 1,6/10
- PIO normale.

- Lampe à fente OD : œil calme au jour de l'examen ; opacité quasi pan-stromale centrale constituée de multiples filaments fins, argentés, entrecroisés donnant un aspect en laine d'acier. En supérieur : plages jaunâtres évoquant une dégénérescence lipidique stromale, alimentée par une néovascularisation stromale profonde. Épithélium continu, pas d'ulcération.

Tableau compatible avec une kératopathie lipidique secondaire, post inflammatoire avec extension fibro cicatricelle type paille de fer (contexte herpétique possible)

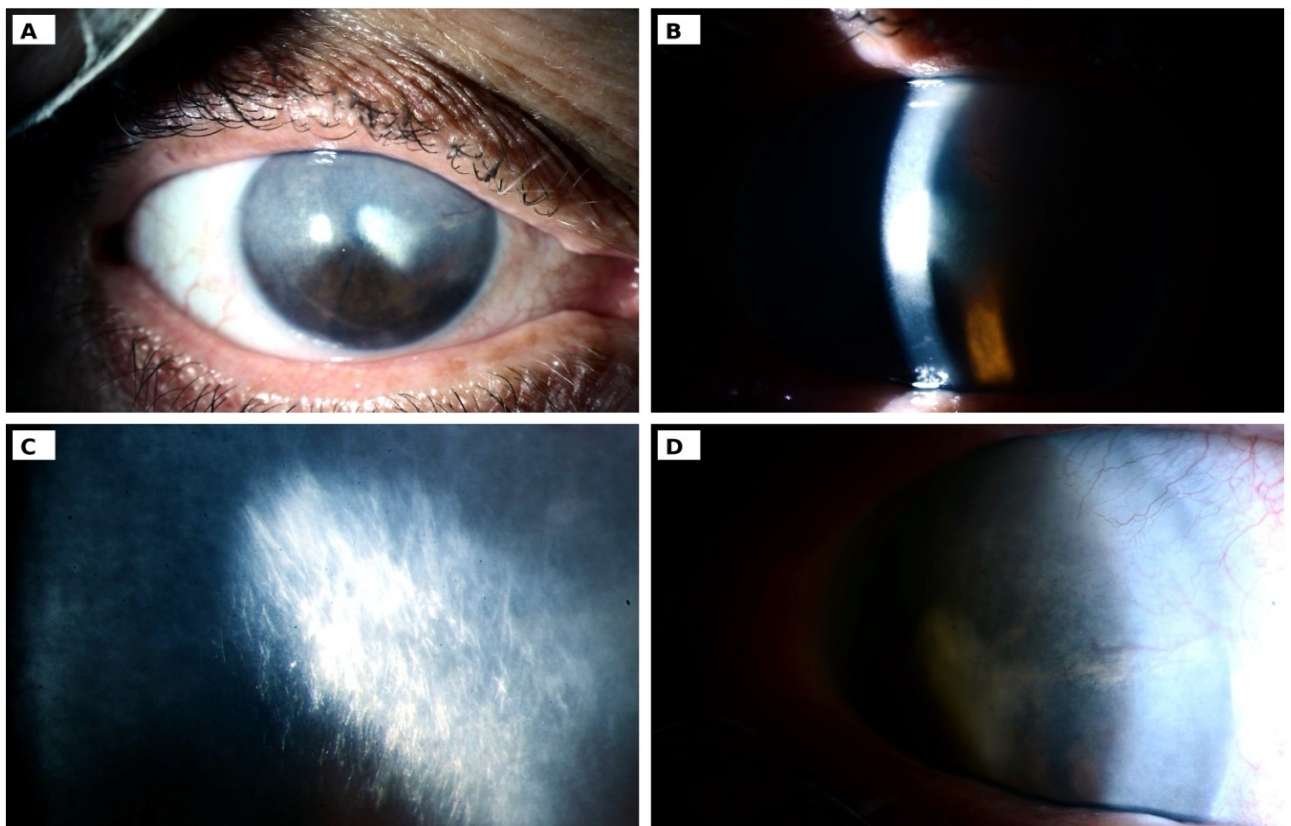


Figure 1/Cas5. — Photographies en lampe à fente OD. A. Vue large : opacité blanchâtre centrale œil calme, sans ulcération. B. Fente optique : infiltrat quasi pan stromal C. Fort grossissement : nombreux filaments argentés en faisceaux entrecroisés D. Hémicornée supérieure : plages jaunâtres en regard d'une néovascularisation stromale profonde afférente compatibles avec une kératopathie lipidique.

18.5.3 OCT du segment antérieur

L'OCT du segment antérieur met en évidence, sur des coupes orthogonales, une plaque hyperréflexive épaisse et continue, localisée du stroma intermédiaire à postérieur avec contours nets. Absence d'œdème stromale. L'épithélium est d'épaisseur régulière, sans remodelage compensateur. La membrane de Descemet et l'endothélium sont d'aspect conservé.

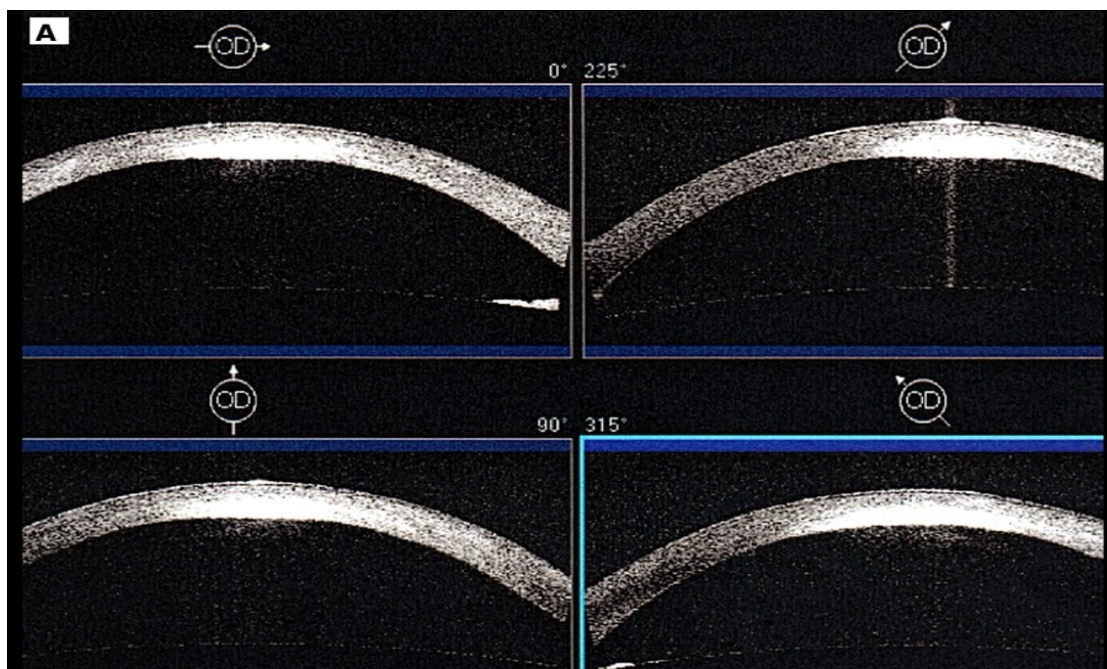


Figure 2/Cas5. —OCT du segment antérieur Plaque hyperréflexive située au stroma intermédiaire/postérieur, continue et à contours nets, entraînant un voile stromal sous-jacent sans œdème diffus. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

18.5.4 MCIV

Épithélium basal - plexus nerveux sous basal :

La microscopie confocale in vivo met en évidence, au niveau épithélial basal, une mosaïque de petites cellules polygonales parsemée d'agrégats hyperréflexifs (activité inflammatoire de bas bruit). Au niveau du plexus nerveux sous-basal on observe de

longues fibres, sinueuses, amincies, ponctuées de varicosités. Elles se terminent par des renflements bulbaires hyper réfléchissants ainsi que de courtes arborisations en T/Y faisant penser à des micronévromes. L'ensemble suggérant une neuropathie cornéenne avec repousse désorganisée sur terrain inflammatoire/cicatriciel.

Figure 3/Cas5. — MCIV Épithélium basal et plexus nerveux sous basal A. Épithélium basal : mosaïque régulière avec agrégat de cellules inflammatoires. B. Plexus nerveux sous-basal : longue fibres nerveuses amincies et peu ramifié prenant un aspect en chapelet. C Terminaisons nerveuses dystrophiques et possible cellules dendritiques

Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

Stroma et aspect en paille de fer :

À distance de la lésion principale, le stroma est d'allure plutôt conservée, ponctué de kératocytes activés : cellules fusiformes ou ovoïdes hyper-réfléchissantes, parfois groupées en petits foyers, témoignant d'une activité inflammatoire/cicatricielle de bas grade. Sur ces champs périphériques, on aperçoit quelques structures linéaires hyper-réfléchissantes isolées. Leur nature est ambivalente : il peut s'agir soit de courtes "aiguilles" précoces (petits faisceaux fibrillaires hyper-réfléchissants), soit d'un tronc nerveux stromal profond.

Lorsque l'on se rapproche de la zone d'intérêt, le paysage confocal se modifie progressivement : les structures linéaires hyper-réfléchissantes deviennent plus nombreuses, plus longues et plus épaisses. Leur orientation se diversifie (oblique, radiaire), avec des croisements de plus en plus fréquents jusqu'à composer une trame entrelacée. Au cœur de la lésion, l'ensemble prend l'aspect caractéristique dit de « paille de fer » : faisceaux hyper-réfléchissants multidirectionnels, entrecroisés et parfois quasi confluents, traduisant une réorganisation lamellaire fibrotique de la matrice stromale (éventuellement majorée par des dépôts lipidiques).

Figure 4/Cas5. — MCIV du stroma (A–C), évolution vers l'aspect « paille de fer ». A. Champ périphérique : kératocytes activés (foyers hyper-réfléchissants) ; rares lignes hyper-réfléchissantes pouvant correspondre à courtes “aiguilles” ou à un tronc nerveux stromal. B. Zone intermédiaire (rapprochement de la lésion) : multiples faisceaux hyper-réfléchissants, plus nombreux et plus longs, orientation multidirectionnelle, croisements débutants. C. Cœur de la lésion : trame fibrillaire dense et entrelacée en « paille de fer » et effacement de la trame kératocytaire sous-jacente, compatible avec une fibrose lamellaire stromale. Crédit image : Pr Labalette, Service d'Ophtalmologie, CHU Lille — reproduction avec autorisation.

19 Traitements et prise en charge

La prise en charge des kératites herpétiques stromales poursuit deux objectifs indissociables : d'une part, contrôler l'activité virale et prévenir les récives ; d'autre part, maîtriser l'inflammation stromale afin de limiter la fibrose, la néovascularisation et, in fine, l'apparition ou l'aggravation de la « paille de fer »[13–15].

Dans les formes cicatricielles quiescentes, une prophylaxie antivirale au long cours est habituellement maintenue, tandis que de faibles doses de corticoïdes topiques, parfois relayées ou associées à un immunomodulateur (p. ex. ciclosporine), permettent de stabiliser l'inflammation résiduelle[13–15,106,107]. Toute la difficulté consiste à trouver un équilibre entre efficacité antivirale et iatrogénie inflammatoire : ajuster finement les stéroïdes, sécuriser leur utilisation par une couverture antivirale, et privilégier des stratégies d'épargne cortisonique lorsque la corticodépendance menace[13,14,106–108].

19.1 Options thérapeutiques

19.1.1 Antiviraux

L'ACICLOVIR est un analogue nucléosidique de la guanine. Une fois administré, il est converti en aciclovir triphosphate, sa forme active, par une série de réactions enzymatiques. La première étape de cette activation est catalysée par la thymidine kinase virale, une enzyme présente principalement dans les cellules infectées par le virus. Cette spécificité permet à l'aciclovir de s'accumuler préférentiellement dans les cellules infectées, réduisant ainsi les effets indésirables sur les cellules saines.

L'aciclovir triphosphate inhibe compétitivement l'ADN polymérase virale, empêchant l'élongation de la chaîne d'ADN viral et bloquant ainsi la réplication du virus.

Le VALACICLOVIR est l'ester L-valine de l'aciclovir. Après administration orale, il est rapidement et presque entièrement métabolisé en aciclovir et en valine par l'enzyme hydrolase valaciclovir. Cette conversion permet au valaciclovir d'avoir une biodisponibilité orale supérieure à celle de l'aciclovir. Une fois converti en aciclovir, le mécanisme d'action est identique à celui de l'aciclovir.

En pratique dans la KPF : intérêt surtout préventif (quiescence), moins d'impact sur une fibrose établie ; utiles en péri-opératoire et lors de toute montée en charge des stéroïdes[14,15,108].

19.1.2 Corticostéroïdes

Dans les formes cicatricielles calmes (pas d'ulcération, pas d'œdème évolutif), les corticoïdes ne réduisent pas la cicatrice. Leur intérêt est de contenir à bas bruit l'inflammation résiduelle et l'activité néovasculaire, afin de prévenir de nouveaux remaniements stromaux. L'usage doit viser la plus faible dose efficace et toujours sous prophylaxie antivirale. Une surveillance régulière (clinique, PIO) est recommandée[13,14].

19.1.3 Ciclosporine

La ciclosporine A, inhibiteur de la calcineurine, diminue l'activation des lymphocytes T (↓ IL-2) et module l'inflammation chronique. Dans les formes cicatricielles quiescentes, elle a un rôle stéroïdo-épargnant : elle n'efface pas la fibrose, mais stabilise l'activité stromale résiduelle et freine indirectement la néovascularisation (↓ cytokines pro-

angiogéniques), permettant de réduire la charge cortisonée. Elle doit être utilisée sous couverture antivirale. Latence d'efficacité : 4–8 semaines ; réévaluation à 8–12 semaines. Une surveillance des effets locaux (picotements, hyperémie, irritation/allergie) est nécessaire[106,107].

19.2 Limites des approches thérapeutiques actuelles

Les traitements actuels visent surtout la réplication virale et l'inflammation. Ils stabilisent la maladie mais n'inversent pas les remaniements stromaux caractéristiques de la « paille de fer ». Plusieurs limites expliquent cette inertie cicatricielle.

19.2.1 Cible virale : latence et résistance :

- Latence non éradiquée : aucune molécule disponible n'élimine le réservoir trigéminal/cornéen ; d'où des micro-réactivations possibles malgré la prophylaxie[42].
- Diffusion tissulaire : les antiviraux topiques pénètrent peu le stroma profond ; l'efficacité repose souvent sur la voie systémique[14,15].
- Résistance : des mutations UL23 (thymidine-kinase) et UL30 (ADN polymérase) réduisent l'activité de l'aciclovir/valaciclovir. Prévalence faible chez l'immunocompétent (~0,5 %), élevée chez l'immunodéprimé (~3 à 10 %)[109].

19.2.2 Cible inflammatoire : corticothérapie et immunomodulation :

- Corticoïdes : indispensables pour contrôler l'inflammation mais corticodépendance fréquente ; risques PIO, cataracte, retards de réépithélialisation et surinfections. Ils n'atténuent pas une fibrose constituée[13,14].
- Ciclosporine / autres épargneurs : effet lent ($\geq 4-8$ semaines), tolérance parfois limitée (picotements, hyperémie), répondeurs hétérogènes ; ne remodelent pas la cicatrice[14].

19.2.3 Angiogenèse : bénéfices partiels

Les approches anti-angiogéniques (topiques/subconjonctivales) peuvent blanchir ou rétracter des néovaisseaux actifs, mais la récurrence est fréquente si l'inflammation persiste[110].

19.2.4 Fibrose : absence de traitement « disease-modifying »

Aucun anti-fibrotique validé n'a démontré la régression des bandes hyper-réfléctives stromales ou des trames en paille de fer. L'essentiel du bénéfice reste préventif (éviter de nouvelles poussées)[55].

Les traitements actuels stabilisent plus qu'ils ne réparent : ils réduisent le risque de poussées et freinent l'inflammation/angiogenèse, mais la fibrose lamellaire et la paille de fer restent essentiellement séquellaires. L'amélioration passera par des stratégies anti-fibrotiques et anti-angiogéniques ciblées.

20 Discussion

20.1 De la KHS à la « paille de fer » : un continuum inflammatoire-fibrotique

La KHS résulte d'un dialogue prolongé entre la cornée et une étiologie herpétique où la réponse immunitaire de l'hôte, d'abord protectrice, devient la principale source de dommage tissulaire. Les réactivations à partir du ganglion trigéminal constituent le déterminant clinique majeur, car elles entretiennent une inflammation de bas bruit et reprogramment la cicatrisation stromale[2,3]. Dans ce cadre, les lymphocytes T — en particulier les sous-ensembles CD4⁺ Th1/Th17 — orchestrent l'infiltration cellulaire, l'angiogenèse et le remodelage matriciel, tandis que les mécanismes régulateurs (Treg/IL-10, checkpoints) conditionnent l'ampleur et la durée des lésions. Lorsque l'équilibre penche vers les réponses effectrices (Th1/Th17), les opacités surviennent plus tôt et sont plus sévères ; à l'inverse, une dominance régulatrice s'associe à des atteintes plus discrètes et transitoires[2,3,77].

La KPF apparaît comme un phénotype cicatriciel tardif de KHS, survenant après des années d'évolution/récidives[1]. Sa physiopathologie exacte reste incomplètement élucidée, mais au moins cinq conditions semblent devoir converger : (1) une charge antigénique résiduelle avec micro-réactivations trigéminales maintenant un bruit cytochimio-kinique de fond [93]; (2) une dysrégulation immunitaire (biais Th1/Th17, freins Treg/IL-10 insuffisants, polarisation M1)[2] ; (3) une angiogenèse stromale profonde, immature et perméable, parfois amplifiée par l'hypoxie[3]; (4) une neuropathie du plexus sous-basal avec réinnervation désorganisée (densité ↓, tortuosité, terminaisons dystrophiques)[4] ; (5) une défaillance persistante de la membrane basale épithéliale,

laissant diffuser TGF- β /PDGF et verrouillant la différenciation myofibroblastique[97,98]. Surtout, l'émergence du motif « paille de fer » paraîtrait soumise à un effet de seuil temporel cumulatif — produit des réactivations $\times$ durée $\times$ intensité — que de nombreuses KHS n'atteindraient pas. L'ensemble s'auto-entretient selon une boucle : inflammation $\leftrightarrow$ angiogenèse/perméabilité $\leftrightarrow$ recrutement leucocytaire $\leftrightarrow$ activation kératocytaire/myofibroblastique $\leftrightarrow$ fibrose lamellaire et désorganisation nerveuse $\leftrightarrow$ persistance/réactivations antigéniques, expliquant qu'une partie seulement des KHS évoluent vers la KPF[2,3]. Une composante lipidique peut se greffer (dépôts juxta-néovasculaires), sans être ni nécessaire ni suffisante à l'émergence du phénotype[5].

Pourquoi ce phénotype resterait-il rare ? Au regard du cadre physiopathologique proposé, la rareté relative de la KPF s'expliquerait moins par un mécanisme isolé que par la conjonction peu fréquente des conditions (1) à (5), modulées par des facteurs additionnels et par la dimension temporelle/seuil évoquée ci-dessus — beaucoup de KHS n'atteignant jamais ce point de bascule[2,11]. Côté hôte, certains terrains pourraient entretenir la chronicité : des déséquilibres immunitaires (biais Th1/Th17, réponses régulatrices insuffisantes) prolongeraient l'inflammation[11]. ; une immunodépression iatrogène ou liée à une comorbidité favoriserait des réactivations brèves, pauci symptomatiques (moins repérées cliniquement et donc plus susceptibles d'entretenir, à bas bruit, l'inflammation et le remodelage stromal)[93]. — dans notre série, deux patientes avec cancer du sein, cas 4 et 5. Il est plausible que des comorbidités métaboliques (diabète, dyslipidémie) exacerbent la perméabilité des néovaisseaux immatures — bien que la démonstration spécifique en cornée reste incomplète[87]. Enfin, des éléments du micro-environnement cornéen (neuropathie préexistante, sécheresse sévère, dysfonction meibomienne, MBE fragilisée,

traitements topiques sous-optimaux) pourraient faire basculer la cicatrisation vers une dérivation fibro-angiogénique[4]. Côté virus, la rareté du phénotype pourrait tenir à des caractéristiques peu fréquentes de certaines souches herpétiques : un profil de latence « chaude » générant des micro-réactivations répétées mais paucisymptomatiques[111] ; des variations de glycoprotéines modulant tropisme, entrée et évasion[105] ; une propension accrue à induire VEGF/MMP-9/HPSE/TGF- β favorisant l'angiogenèse et la fibrose[65,87] ; une évasion immunitaire suffisamment efficace pour maintenir une activité à bas bruit[105] ; et, plus rarement, des épisodes de résistance antivirale (cas 1) ou des recombinaisons particulières [109]. La conjonction de ces traits — vraisemblablement inhabituelle — pourrait conditionner l'émergence de la « paille de fer » chez un sous-ensemble restreint d'infections herpétiques oculaires.

Par ailleurs, la fenêtre phénotypique paraît étroite : il s'agit d'un stade tardif dont l'expression suppose une néovascularisation stromale profonde et une exposition inflammatoire cumulée. Si l'inflammation est maîtrisée précocement, le motif ne se constitue pas.

S'ajouterait un biais de détection : bien que l'aspect en « paille de fer » soit souvent saisissable à la lampe à fente, il resterait sous-reconnu par méconnaissance — faute de description formalisée et de terminologie partagée —, ce qui diluerait sa mention dans les dossiers et publications[1].

20.2 Apports de notre série et corrélations clinico-imagerie

La littérature dédiée à la KPF est parcellaire (petite série, description essentiellement clinique)[1,5,92]. Notre cohorte, strictement liée à des antécédents herpétiques, précise un triptyque morphologique multimodal :

- Lampe à fente (LAF) : fins filaments enchevêtrés à reflet métallique et motif plumeux, alimentés par des néovaisseaux ; topographie souvent centrale / paracentrale, allant de quelques brins à une trame dense[1].
- OCT du segment antérieur (OCT-SA) : bandes hyperréfléctives intrastromales (souvent médio-profondes) traduisant une fibrose lamellaire ; amincissement localisé du stroma et possible hyperplasie épithéliale sus-jacente (remodelage compensatoire)[101].
- Microscopie confocale in vivo (MCIV) : stroma en aiguilles hyperréfléchissantes sur haze de fond ± foyers/amas punctiformes ; plexus sous-basal appauvri, peu ramifié, fibres tortueuses à aspect en « perles » avec terminaisons dystrophiques (parfois renflements bulbeux évoquant prudemment des « microneurômes ») ; épithélium remanié (hypertrophie, cellules desquamantes ± dendritiformes basales) ; dépôts lipidiques juxta-néovasculaires possibles ; endothélium le plus souvent préservé[4,102,104].

À notre connaissance, peu de travaux ont simultanément articulé ces trois niveaux d'analyse chez des patients avec une KPF avérée. Si nos observations renforcent l'association avec HSV, elles n'excluent pas que l'aspect « paille de fer » puisse, plus largement, refléter la mémoire d'une inflammation stromale chronique[1,12,92] — le contexte clinique, l'unilatéralité et la chronologie restant déterminants pour orienter l'étiologie.

Pourquoi pensons-nous que c'est HSV-induit ? Dans notre série, tous les patients présentaient des antécédents herpétiques documentés ou, à défaut, une forte présomption clinique (récidives typiques, réponse/dépendance aux antiviraux, voire épisodes de résistance à l'aciclovir), ce qui cadre l'interprétation[109]. Plusieurs indices convergent ensuite vers une étiologie herpétique : la lecture croisée LAF/OCT-SA/MCIV retrouve, d'un patient à l'autre, un motif stromal en « paille de fer » reproductible[1] ; ce phénotype s'accompagne presque toujours d'une neuropathie du plexus sous-basal (appauvrissement, tortuosité, terminaisons dystrophiques) bien documenté dans la KHS[4]. De façon générale, plus un motif morphologique est spécifique et se répète chez des patients partageant un contexte clinique homogène (ici des antécédents herpétiques), plus le rapport de vraisemblance penche en faveur de cette étiologie. De plus, la cohérence spatio-temporelle renforce l'argument. Sur le plan spatial, le motif en « paille de fer » s'épaissit au contact des néovaisseaux stromaux profonds, en accord avec une exsudation locale et un recrutement leucocytaire. Sur le plan temporel, on retrouve la séquence attendue de KHS : poussées d'activité stromale → angiogenèse avec vaisseaux immatures et perméables → structuration progressive d'une trame lamellaire. Le cas 2, suivi longitudinalement, illustre cette trajectoire[105].

À l'inverse, dans d'autres kératites stromales chroniques pourtant cicatricielles un tel dessin en « paille de fer » ne semblerait pas décrit à ce jour ;[1,92] toutefois, nous ne l'avons pas démontré de manière systématique et la spécificité de ce motif resterait à établir.

Enfin, bien que plausible, l'inscription de ce phénotype dans le cadre physiopathologique de la KHS — boucle inflammation–angiogenèse–fibrose— devrait être confirmée par des études dédiées[105].

Corollaire testable : si notre lecture immuno-médiée est correcte, le motif devrait montrer une relative stabilité sous contrôle thérapeutique : arrêt de densification juxta néovasculaire (LAF), arrêt extension des bandes lamellaires (OCT-SA), stabilité des « aiguilles » et plexus sous basal (MCIV). Ce point mérite une documentation longitudinale (p. ex. cas 1 et 2 après ajustements)

20.3 Confrontation avec la littérature : Steel Wool Keratopathy

À bien des égards, notre travail rejoint la description princeps de *Steel Wool Keratopathy* : pris isolément, les signes de kératite stromale chronique restent peu spécifiques (cicatrice, amincissement, néovascularisation +/- dépôts lipidiques) et c'est donc la dynamique spatio-temporelle du pattern « paille de fer » qui oriente l'étiologie. Nous reconnaissons également le motif linéaire, blanchâtre/gris métallisé, plumeux, à miroitement polychromatique, avec un spectre de sévérité allant de quelques fins filaments à des plages denses. Comme eux, nous l'observons volontiers dans des formes chroniques rattachées au contexte herpétique, et nous soulignons le déficit de preuves histologiques qui appelle des corrélations tissulaires dédiées[1]. Par ailleurs, à l'instar des auteurs, nous ne pouvons pas exclure que ce signe représente des séquelles d'une inflammation chronique/récurrente plutôt qu'une réponse spécifique aux antigènes herpétiques. Nous convergeons avec la description princeps sur la possibilité d'un parcours « kératopathie lipidique post-herpétique → cicatrice »[1] :

dans certains cas, la KPF pourrait représenter l'aboutissement cicatriciel d'une KL secondaire où l'accumulation initiale de lipides serait relayée par un processus fibro-inflammatoire prolongé[5].

Sur le plan nosologique, nous partageons l'idée que la « paille/laine de fer » est un signe descriptif inscrit dans le spectre des KL. L'article princeps rapproche le motif par analogie clinique à la dystrophie cristalline de Schnyder[112], tout en reconnaissant l'absence de confirmation histologique[1]. Notre contribution nuance ce cadre en situant le motif plutôt en périphérie de ce spectre : il partage les déterminants de la KL (néovaisseaux immatures et perméables, inflammation chronique) et peut en dériver, mais son expression est principalement dégénérative/fibrotique, de sorte que des dépôts lipidiques ne sont ni nécessaires ni constants[5]. Dans cette perspective, la KL serait plutôt un maillon optionnel — ni nécessaire ni suffisant — au sein d'un continuum inflammatoire-angiogénique-fibrotique[105]. À noter que les auteurs n'excluent pas que la lésion relève d'une dégénérescence stromale focale (et non d'un dépôt lipidique) « *focal region of stromal degeneration ... associated with chronic inflammation* », ce qui rend compatible notre lecture fibrotique avec leur cadre interprétatif[1].

En résumé, dans le prolongement de l'article princeps, la “paille/laine de fer” pourrait s'inscrire dans le spectre des kératopathies lipidiques, sans exclure une dégénérescence stromale liée à l'inflammation chronique[1]. Nos données suggèrent toutefois une prédominance fibrotique médio-profonde, les dépôts lipidiques étant inconstants[5].

20.4 Limites et perspectives

Limites : Notre étude est limitée par un effectif restreint, un dessin rétrospectif et un recrutement monocentrique, exposant à des biais de sélection (cas plus anciens et/ou sévères, données manquantes, suivis hétérogènes). Un cas (n° 2) a été suivi longitudinalement, éclairant l'évolution morphologique et la réponse thérapeutique, sans compenser le caractère globalement rétrospectif. Par ailleurs, l'absence de comparateur non herpétique (cornées cicatricielles avec néovascularisation d'autre étiologie) empêche d'affirmer la spécificité du phénotype « paille de fer » vis-à-vis d'une étiologie herpétique. De plus, l'évaluation repose majoritairement sur des critères d'imagerie qualitatifs, faute de métriques quantitatives reproductibles. Sur le plan mécanistique, l'argumentation s'appuie encore en partie sur des modèles animaux centrés sur l'infection primaire plus que sur la réactivation, limitant l'extrapolation au contexte clinique étudié. Enfin, l'absence de validation histochimiques ciblée des dépôts et l'absence de typage virologique systématique (HSV-1/VZV) imposent une prudence interprétative quant au lien exact entre dépôts, néovascularisation et inflammation résiduelle[1,5].

Perspectives : **Affirmer une spécificité à HSV.** Elle pourrait être étayée par, une étude comparative en aveugle opposant KHS et kératites stromales non HSV, afin d'estimer la valeur discriminante du motif « paille de fer » et vérifier qu'il s'accompagne régulièrement d'une neuropathie du plexus sous-basal et d'une hypoesthésie cornéenne plus marquées que chez les comparateurs[4] ; la détection intermittente d'HSV (PCR larmes/écouvillons) au moment de l'apparition ou de la progression du motif, pour établir une temporalité crédible[111] ; et, enfin, par la mise en évidence d'une empreinte virale résiduelle sur tissu prélevé dans la zone du motif (PCR/ISH).

Arbitrer lipidique vs fibrose (contrepoint à « *Steel Wool Keratopathy* »). Alors que la description princeps rapproche le motif de « laine d'acier » d'une kératopathie lipidique, notre lecture privilégie une fibrose lamellaire médio-profonde [1]. Pour trancher, une corrélation clinico-anatomo-pathologique ciblée est nécessaire : sur tissu cryoconservé appliquer un double panel — lipides (Oil Red O, Sudan Black B, filipine pour cholestérol non estérifié)[113] vs fibrose (colorations picrosirius + polarisation et trichrome de Masson ; immunomarquages α -SMA et collagènes I/III)[5,55,114,115].

Clarifier la terminologie et standardiser le phénotype. Parce que ce motif demeure peu connu — y compris parmi les ophtalmologistes — nous proposons de clarifier la terminologie et de standardiser le phénotype. Retenir l'appellation « kératopathie en paille de fer » (KPF) comme terme pivot (synonymes : « laine d'acier », *Steel Wool Keratopathy*) et adopter un descriptif minimal fondé sur l'imagerie multimodale (lampe à fente, OCT-SA, MCIV). Cette harmonisation vise à améliorer la reconnaissance clinique, faciliter la comparabilité des séries et réduire les biais de détection[1].

20.5 Conclusion

Nos observations soutiennent que la KPF (« paille de fer » / « laine d'acier ») constitue un phénotype cicatriciel tardif d'un continuum inflammatoire-angiogénique-fibrotique auto-entretenu d'origine probablement herpétique (HSV-1/VZV)[2,3,55]. Le profil multimodal — fils métalliques à la LAF, bandes hyperréfectives lamellaires en OCT-SA, / aiguilles en MCIV avec neuropathie sous-basale — forme une signature cohérente[1,4,101]. L'émergence de la KPF à partir de la KHS semblerait requérir un seuil cumulatif dépendant du caractère répété des réactivations, de leur persistance

temporelle et de leur intensité inflammatoire. Ce seuil pourrait être modulé par des facteurs individuels du côté de l'hôte et du virus, ce qui contribuerait à la rareté apparente du phénotype et à sa sous-reconnaissance. Dans ce cadre, la kératopathie lipidique peut s'y greffer, sans être ni nécessaire ni suffisante ; la trame dominante observée est celle d'une fibrose lamellaire. En pratique, repérer précocement l'activité stromale résiduelle et la néovascularisation, puis traiter de façon ciblée, demeure le levier le plus tangible pour limiter la morbidité, en attendant de confirmer la spécificité relative à HSV-1/VZV, de préciser la part respective des dépôts et du remodelage stromal, et de standardiser le phénotype[13–15].

REFERENCES

1. Seitzman GD, Strauss EC, Margolis TP. "Steel Wool Keratopathy": A Clinical Sign of Chronic Inflammation. *Cornea*. juill 2006;25(6):742-4.
2. Wang L, Wang R, Xu C, Zhou H. Pathogenesis of Herpes Stromal Keratitis: Immune Inflammatory Response Mediated by Inflammatory Regulators. *Front Immunol*. 13 mai 2020;11:766.
3. Giménez F, Suryawanshi A, Rouse BT. Pathogenesis of herpes stromal keratitis--a focus on corneal neovascularization. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013;33:1-9.
4. Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, Zheng L, Shahatit BM, Bayhan HA, et al. Corneal Sensation and Subbasal Nerve Alterations in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology*. oct 2010;117(10):1930-6.
5. Hall MN, Moshirfar M, Amin-Javaheri A, Ouano DP, Ronquillo Y, Hoopes PC. Lipid Keratopathy: A Review of Pathophysiology, Differential Diagnosis, and Management. *Ophthalmol Ther*. déc 2020;9(4):833-52.
6. Bartimote C, Foster J, Watson S. The Spectrum of Microbial Keratitis: An Updated Review. *TOOPHTJ*. 31 déc 2019;13(1):100-30.
7. Lobo AM, Agelidis AM, Shukla D. Pathogenesis of herpes simplex keratitis: The host cell response and ocular surface sequelae to infection and inflammation. *The Ocular Surface*. janv 2019;17(1):40-9.
8. Ahmad B, Gurnani B, Patel BC. Herpes Simplex Keratitis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 29 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545278/>
9. Farooq AV, Shukla D. Herpes Simplex Epithelial and Stromal Keratitis: An Epidemiologic Update. *Survey of Ophthalmology*. sept 2012;57(5):448-62.
10. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of Herpes Simplex Virus Keratitis. *Cornea*. mars 1999;18(2):144.
11. Rajasagi NK, Rouse BT. The Role of T Cells in Herpes Stromal Keratitis. *Front Immunol*. 19 mars 2019;10:512.
12. Wang K, Gonzales J, Pawar V, Cheewaruangroj N, Seitzman GD. Multimodal Imaging Report of Crystalline Keratopathy in Relapsing Polychondritis. *Cornea*. juill 2019;38(7):918-20.
13. Herpetic Eye Disease Study Group, Wilhelmus KR. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1883-95.
14. White ML, Chodosh J. Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline [Internet]. American Academy of Ophthalmology; 2014. Disponible sur: <https://www.aao.org/education/preferred-practice-pattern/herpes-simplex-virus-keratitis-treatment-guideline>
15. The Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med*. 1998;339(5):300-6.
16. Di Staso F, Rullo D, Di Pippo M, Di Staso S, Abdolrahimzadeh S. Optical Diagnostics in Herpetic Keratitis. *Photonics*. 23 mars 2023;10(4):349.
17. Rodriguez-Garcia A, Alfaro-Rangel R, Bustamante-Arias A, C. Hernandez-Camarena J. In Vivo Corneal Microstructural Changes in Herpetic Stromal Keratitis: A Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Analysis. *JOVR*. 29 juill 2020;15(3):279-88.

18. Mocan MC, Irkeç M, Mikropoulos DG, Bozkurt B, Orhan M, Konstas AGP. *In Vivo* Confocal Microscopic Evaluation of the Inflammatory Response in Non-epithelial Herpes Simplex Keratitis. *Current Eye Research*. déc 2012;37(12):1099-106.
19. Gu SF, Gao S, Wang HK, He LH, Peng RM, Xiao GG, et al. Three-dimensional in vivo evaluation of the cornea in patients with unilateral posterior interstitial keratitis. *Front Med*. 21 août 2023;10:1180208.
20. McCormick I, Young RC, Pavan-Langston D, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis and other ocular disease: global review and estimates. *Ophthalmology*. 2022;129(1):35-44.
21. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH, Butterfield LM, Patel SV. The Incidence, Recurrence and Outcomes of Herpes Simplex Virus Eye Disease in Olmsted County, Minnesota, 1976 through 2007: The Impact of Oral Antiviral Prophylaxis. *Ophthalmology*. 2010;117(1):37-42.
22. Liesegang TJ. Natural history of ocular herpes simplex. Long-term studies in Rochester, Minn, and St. Paul, Minn. *Archives of Ophthalmology*. 1989;107(8):1160-5.
23. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minnesota, 1950 through 1982. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2001;99:61-78.
24. Lairson DR, Begley CE, Reynolds TF, Wilhelmus KR. Prevention of herpes simplex virus eye disease: a cost-effectiveness analysis. *Archives of Ophthalmology*. 2003;121(1):115-6.
25. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, Crochard A, Daniloski M, Bouée S, et al. Incidence of Herpes Simplex Virus Keratitis in France. *Ophthalmology*. mai 2005;112(5):888-895.e1.
26. Bradley H, Markowitz LE, Gibson T, McQuillan GM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2—United States, 1999–2010. *The Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(3):325-33.
27. Xu F, Sternberg MR, Kottiri AM, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias A, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-73.
28. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection in 2003. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008;86(10):805-12.
29. Xu F, Markowitz LE, Gottlieb SL, Berman SM. Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 in pregnant women in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;196(1):43.e1-43.e6.
30. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(1):1-13.
31. Mapelli S, Gerli GC, Toniati D, Alessandrini M, Semeraro F, Parolini B. Herpes viruses and acute retinal necrosis: A review of the literature (1996–2022). *Frontiers in Pediatrics*. 2022;10:1039954.
32. Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, Szpara ML, Vaz PK, Benkő M, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. *Journal of General Virology*. 2021;102(10):001673.
33. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *The Lancet*. 2001;357(9267):1513-8.
34. Smith S, Reuven N, Mohni KN, Schumacher AJ, Weller SK. Structure of the Herpes Simplex Virus 1 Genome: Manipulation of Nicks and Gaps Can Abrogate Infectivity and Alter the Cellular DNA Damage Response. *Journal of Virology*. 2014;88(17):10146-56.
35. Brown JC, Newcomb WW. Herpesvirus capsid assembly: insights from structural analysis. *Current Opinion in Virology*. 2011;1(2):142-9.
36. Owen DJ, Crump CM, Graham SC. Tegument Assembly and Secondary Envelopment of Alphaherpesviruses. *Viruses*. 2015;7(9):5084-114.

37. Madavaraju K, Koganti R, Volety S, Yadavalli TT, Shukla D. Herpes Simplex Virus Cell Entry Mechanisms: An Update. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;10:617578.
38. Heldwein EE, Krummenacher C. Entry of herpesviruses into mammalian cells. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2008;65(11):1653-68.
39. Knipe DM, Cliffe A. Chromatin control of herpes simplex virus lytic and latent infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2008;6(3):211-21.
40. Johnson DC, Baines JD. Herpesviruses remodel host membranes for virus egress. *Nature Reviews Microbiology*. 2011;9(5):382-94.
41. Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, Douglas MW, Cunningham AL. Transport and egress of herpes simplex virus in neurons. *Reviews in Medical Virology*. 2008;18(1):35-51.
42. Nicoll MP, Proença JT, Efsthathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency. *FEMS Microbiology Reviews*. 2012;36(3):684-705.
43. Glass M, Everett RD, et al. Components of promyelocytic leukemia nuclear bodies (ND10) act cooperatively to repress herpesvirus infection. *Journal of Virology*. 2013;87(24):13290-305.
44. Roubille S, Pichard S, Dupuy JW, et al. The HUSH epigenetic repressor complex silences PML nuclear body-associated HSV-1 quiescent genomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2024; Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39589886/>
45. Verjans GMGM, Remeijer L, van Binnendijk RS, Cornelissen JG, Missotten TDM, Watertor E, et al. Selective retention of herpes simplex virus-specific T cells in latently infected human trigeminal ganglia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104(9):3496-501.
46. Farooq AV, Shukla D. Corneal latency and transmission of herpes simplex virus-1. *FEMS Microbiology Letters*. 2011;318(1):1-9.
47. Remeijer L, Duan R, van Dun JM, Wefers Bettink MA, Osterhaus ADME, Verjans GMGM. Herpes simplex virus 1 transmission through corneal transplantation. *The Lancet*. 2001;357(9254):442-4.
48. Suzich JB, Cliffe AR. Strength in Diversity: Understanding the Pathways of Herpes Simplex Virus Reactivation. *Virology*. 2018;522:81-91.
49. Yin XT, Hartman A, Sirajuddin N, Shukla D, St Leger A, Keadle TL, et al. UVB induced reactivation leads to HSV1 in the corneas of virtually all latently infected mice and requires STING to develop corneal disease. *Scientific Reports*. 2024;14(1):6859.
50. Cuddy SR, Schinlever AR, Dochnal S, Seegren PV, Suzich JB, Kundu P, et al. Neuronal hyperexcitability is a DLK-dependent trigger of herpes simplex virus reactivation that can be induced by IL-1. *eLife*. 2020;9:e58037.
51. Walev I, Podlech J, Falke D. Enhancement by TNF- α of reactivation and replication of latent herpes simplex virus from trigeminal ganglia of mice. *Archives of Virology*. 1995;140(6):987-92.
52. Minami M, Kita M, Yan XQ, Yamamoto T, Iida T, Sekikawa K, et al. Role of IFN- γ and tumor necrosis factor- α in herpes simplex virus type 1 infection. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2002;22(6):671-6.
53. Cliffe AR, Arbuckle J, Vogel J, Geden M, Rothbart S, Cusack C, et al. Neuronal Stress Pathway Mediating a Histone Methyl/Phospho Switch Is Required for Herpes Simplex Virus Reactivation. *Cell Host & Microbe*. 2015;18(6):649-58.

54. Meek KM, Knupp C. Corneal structure and transparency. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2015;49:1-16.
55. Wilson SE. Corneal myofibroblasts and fibrosis. *Experimental Eye Research*. 2020;191:107781.
56. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TMT. Corneal nerves: structure, contents and function. *Experimental Eye Research*. 2003;76(5):521-42.
57. Hamrah P, Liu Y, Zhang Q, Dana MR. The corneal stroma is endowed with a significant number of resident dendritic cells. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2003;44(2):581-9.
58. Pisella PJ, Baudouin C, Hoang-Xuan T. Surface oculaire — Rapport SFO 2015 [Internet]. Société Française d'Ophtalmologie; 2015. Disponible sur: <https://www.sfo-online.fr/rapport/surface-oculaire-rapport-sfo-2015>
59. Suryawanshi A, Veiga-Parga T, Rajasagi NK, Reddy PBJ, Sehrawat S, Sharma S, et al. Role of IL-17 and Th17 cells in herpes simplex virus-induced corneal immunopathology. *The Journal of Immunology*. 2011;187(4):1919-30.
60. Ren J, Williams JE, Rowe AM, Suryawanshi A, Channappanavar R, Carr DJJ. Role of Innate Interferon Responses at the Ocular Surface in Herpes Simplex Virus-1 Infection. *Pathogens*. 2023;12(3):437.
61. Kumar A, Zhang J, Yu FS. Toll-like receptor 3 agonist poly(I:C)-induced antiviral response in human corneal epithelial cells. *Immunology*. 2006;117(1):11-21.
62. Keadle TL, Usui N, Laycock KA, Miller JK, Pepose JS, Stuart PM. IL-1 and TNF- α Are Important Factors in the Pathogenesis of Murine Recurrent Herpetic Stromal Keratitis.
63. Carr DJJ, Chodosh J, Ash J, Lane TE. Effect of anti-CXCL10 monoclonal antibody on herpes simplex virus type 1 keratitis and retinal infection. *Journal of Virology*. 2003;77(18):10037-46.
64. Shen FH, Wang SW, Yeh TM, Tung YY, Hsu SM, Chen SH. Absence of CXCL10 aggravates herpes stromal keratitis with reduced primary neutrophil influx in mice. *Journal of Virology*. 2013;87(15):8502-10.
65. Agelidis AM, Hadigal SR, Jaishankar D, Shukla D. Viral Activation of Heparanase Drives Pathogenesis of Herpes Simplex Virus-1. *Cell Reports*. 2017;20(2):439-50.
66. Rowe AM, St. Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Progress in Retinal and Eye Research*. janv 2013;32:88-101.
67. Tumpey TM, Chen SH, Oakes JE, Lausch RN. Neutrophil-mediated suppression of virus replication after herpes simplex virus type 1 infection of the murine cornea. *J Virol*. févr 1996;70(2):898-904.
68. Divito SJ, Hendricks RL. Activated Inflammatory Infiltrate in HSV-1-Infected Corneas without Herpes Stromal Keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 avr 2008;49(4):1488.
69. Lee DH, Jaggi U, Ghiasi H. CCR2+ migratory macrophages with M1 status are the early-responders in the cornea of HSV-1 infected mice. Suvas S, éditeur. *PLoS ONE*. 18 avr 2019;14(4):e0215727.
70. Frank GM, Buela KAG, Maker DM, Harvey SAK, Hendricks RL. Early Responding Dendritic Cells Direct the Local NK Response To Control Herpes Simplex Virus 1 Infection within the Cornea. *The Journal of Immunology*. 1 févr 2012;188(3):1350-9.
71. Kwon MS, Carnt NA, Truong NR, Pattamatta U, White AJR, Samarawickrama C, et al. Dendritic cells in the cornea during Herpes simplex viral infection and inflammation. *Survey of Ophthalmology*. 2018;63(4):565-78.

72. Buela KAG, Hendricks RL. Cornea-infiltrating and lymph node dendritic cells (DCs) contribute to CD4+ T cell expansion after herpes simplex virus (HSV)-1 ocular infection. *Journal of Immunology*. 2014;194(1):379-87.
73. Gurung HR, Carr MM, Carr DJJ. Cornea Lymphatics Drive the CD8+ T Cell Response to Herpes Simplex Virus-1. *Immunology and Cell Biology*. 2017;95(1):87-98.
74. Conrady CD, Zheng M, Stone DU, Carr DJJ. CD8+ T Cells Suppress Viral Replication in the Cornea but Contribute to VEGF-C-Induced Lymphatic Vessel Genesis. *Journal of Immunology*. 2012;189(1):425-32.
75. Knickelbein JE, Khanna KM, Yee MB, Baty CJ, Kinchington PR, Hendricks RL. Noncytotoxic lytic granule-mediated CD8+ T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency. *Science*. 2008;322(5899):268-71.
76. Taylor AW. Ocular Immune Privilege and Transplantation. *Frontiers in Immunology*. 2016;7:37.
77. Veiga-Parga T, Suryawanshi A, Mulik S, Giménez F, Sharma S, Sparwasser T, et al. On the role of regulatory T cells during viral-induced inflammatory lesions. *Journal of Immunology*. 2012;189(12):5924-33.
78. Lee DH, Ghiasi H. Roles of M1 and M2 Macrophages in Herpes Simplex Virus 1 Infectivity. Longnecker RM, éditeur. *J Virol*. août 2017;91(15):e00578-17.
79. Hori J. Immune Checkpoints Contribute Corneal Immune Privilege. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(11):3962.
80. Sugita S, Usui Y, Horie S, Futagami Y, Yamada Y, Ma J, et al. Human corneal endothelial cells expressing programmed death-ligand 1 (PD-L1) suppress PD-1+ T helper 1 cells by a contact-dependent mechanism. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(1):263-72.
81. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, Takeda A, Jani PD, Suthar T, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*. 26 oct 2006;443(7114):993-7.
82. Cursiefen C, Chen L, Saint-Geniez M, Hamrah P, Jin Y, Rashid S, et al. Nonvascular VEGF receptor 3 expression by corneal epithelium maintains avascularity and vision. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 25 juill 2006;103(30):11405-10.
83. Singh N, Jani PD, Suthar T, Amin S, Ambati BK. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 3 is essential for corneal alymphaticity. *Blood* [Internet]. 16 mai 2013;121(20). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23426950/>
84. Kenyon BM, Voest EE, Chen CC, Flynn E, Folkman J, D'Amato RJ. A model of angiogenesis in the mouse cornea. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. juill 1996;37(8):1625-32.
85. Chang JH, Gabison EE, Kato T, Azar DT. Corneal neovascularization.
86. Suryawanshi A, Mulik S, Sharma S, Reddy PBJ, Sehrawat S, Rouse BT. Ocular neovascularization caused by herpes simplex virus type 1 infection results from breakdown of binding between vascular endothelial growth factor A and its soluble receptor. *Journal of Immunology*. 15 mars 2011;186(6):3653-65.
87. Wuest TR, Carr DJJ. VEGF-A expression by HSV-1-infected cells drives corneal lymphangiogenesis. *Journal of Experimental Medicine*. 18 janv 2010;207(1):101-15.
88. Chang JH, Garg NK, Lunde E, Han KY, Jain S, Azar DT. Corneal neovascularization: An update on pathophysiology, investigations & management. *Survey of Ophthalmology*. sept 2012;57(5):415-29.

89. Lee SJ, Zheng M, Deshpande S, Gasper J, Tal-Singer R, Rouse BT. Role of matrix metalloproteinase-9 in angiogenesis caused by ocular infection with herpes simplex virus. *Journal of Clinical Investigation*. 15 oct 2002;110(8):1105-11.
90. Knez N, Walkenhorst M, Haeri M. Lipid Keratopathy: Histopathology, Major Differential Diagnoses and The Importance of Clinical Correlation. *Diagnostics*. 4 mai 2023;13(9):1628.
91. Jack RL, Luse SA. Lipid keratopathy: An electron microscopic study. *Archives of Ophthalmology*. 1970;83(6):678-91.
92. Ullman MA, Rathe P, Galor A. A « shining » example of interstitial keratitis. *American Journal of Ophthalmology Case Reports*. 2021;21:101006.
93. Zhu S, Viejo-Borbolla A. Pathogenesis and virulence of herpes simplex virus. *Virulence*. déc 2021;12(1):2670-702.
94. Azher TN, Yin XT, Stuart PM. Corneal neovascularization: Updates on pathophysiology, investigations & management. *Survey of Ophthalmology*. nov 2019;64(11):856-79.
95. Twardy BS, Gaddipati S, Patel S, Stuart PM. Substance P in the Corneal Stroma Regulates the Severity of Herpetic Stromal Keratitis Lesions. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* [Internet]. 2011;52(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3208408/>
96. Jaggi U, Wang S, Tormanen K, Matundan H, Ljubimov AV, Ghiasi H. Role of Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1) Glycoprotein K (gK) Pathogenic CD8+ T Cells in Exacerbation of Eye Disease. *Front Immunol*. 7 déc 2018;9:2895.
97. Torricelli AAM, Santhanam A, Wu J, Singh V, Wilson SE. The Corneal Epithelial Basement Membrane: Structure, Function, and Disease. *Experimental Eye Research*. 2013;116:28-40.
98. Saika S. TGF-beta Pathobiology in the Eye. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2006;25(4):397-424.
99. Kaur H, Chaurasia SS, Agrawal V, Suto C, Wilson SE. Corneal stroma PDGF blockade and myofibroblast development after photorefractive keratectomy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2009;50(7):3080-6.
100. Abdelghany AA, D'Oria F, Alio Del Barrio JL, Alio JL. The Value of Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Different Types of Corneal Infections: An Update. *Journal of Clinical Medicine*. 27 juin 2021;10(13):2841.
101. Soliman W, Nassr MA, Abdelazeem K, Al-Hussaini AK. Appearance of herpes simplex keratitis on anterior segment optical coherence tomography. *International Ophthalmology*. déc 2019;39(12):2923-8.
102. Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, Shahatit BM, Bayhan HA, Dana R, et al. Cellular Changes of the Corneal Epithelium and Stroma in Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology*. sept 2012;119(9):1791-7.
103. Rosenberg ME, Tervo TMT, Moilanen JAO, Vesaluoma MH. Microscopie confocale in vivo après une kératite herpétique. 2002;21(3).
104. Moein HR, Akhlaq A, Dieckmann G, Abbouda A, Pondelis N, Salem Z, et al. Visualization of Micro-Neuromas by Using In Vivo Confocal Microscopy: An Objective Biomarker for the Diagnosis of Neuropathic Corneal Pain? *Ocul Surf*. oct 2020;18(4):651-6.
105. Giménez F, Suryawanshi A, Rouse BT. Pathogenesis of herpes stromal keratitis — a focus on corneal immunopathology. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2013;33:1-9.

106. Peyman A, Rahimi B, et al. Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97(8):e1100-6.
107. Heiligenhaus A, Li H, Koch JM, Steuhl KP. Treatment of HSV-1 stromal keratitis with topical cyclosporine A. *Cornea*. 1999;18(3):255-63.
108. Herpetic Eye Disease Study Group, Barron BA. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1871-82.
109. Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Clinical Microbiology Reviews*. 2011;24(1):128-52.
110. Papathanassiou M, Theodoropoulou S, Analitis A, Tzonou A, Theodossiadis PG. Vascular endothelial growth factor inhibitors for treatment of corneal neovascularization: a meta-analysis. *Cornea*. 2013;32(4):435-44.
111. Kaufman HE, Azcuy AM, Varnell ED, Sloop GD, Thompson HW, Hill JM. HSV-1 DNA in Tears and Saliva of Normal Adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 janv 2005;46(1):241.
112. Weiss JS, Rapuano CJ, Seitz B, Busin M, Kivelä TT, Bouheraoua N, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies—Edition 3. 2024;43(4).
113. Knez N, Walkenhorst M, Haeri M. Lipid Keratopathy: Histopathology, Major Differential Diagnoses and The Importance of Clinical Correlation. *Diagnostics*. 4 mai 2023;13(9):1628.
114. Rittié L. Method for Picrosirius Red-Polarization Detection of Collagen Fibers in Tissue Sections. In: Rittié L, éditeur. *Fibrosis* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017 [cité 12 oct 2025]. p. 395-407. (Methods in Molecular Biology; vol. 1627). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7113-8_26
115. Wilson SE. Corneal myofibroblast biology and pathobiology: Generation, persistence, and transparency. *Experimental Eye Research*. juin 2012;99:78-88.

AUTEUR(E) : Nom : DANIEL Prénom : Baptiste
Date de soutenance : 24/10/2025

Titre de la thèse : Kératopathie « paille de fer » : signature morphologique multimodale, cadre physiopathologique, à travers une série de cas

Thèse - Médecine - Lille 2025
Cadre de classement : *Ophthalmologie*
DES + FST/option : *Ophthalmologie*

Mots-clés : Kératopathie « paille de fer », HSV-1, kératite herpétique stromal (KHS), angiogenèse, fibrose stromale lamellaire, OCT du segment antérieur, microscopie confocale in vivo, Plexus nerveux sous basal, kératopathie lipidique.

Contexte. La kératopathie « paille de fer » (KPF, dite aussi « laine d'acier » / Steel Wool Keratopathy) est un phénotype stromal cicatriciel rare, encore sous-décrit. La littérature demeure fragmentaire, centrée sur la biomicroscopie, avec une terminologie hétérogène et peu de corrélations d'imagerie multimodale. L'étiologie herpétique (HSV-1/VZV) est fortement suspectée, sans signature robuste.

Objectifs. (i) Décrire une signature multimodale (LAF, OCT-SA, MCIV) ; (ii) positionner KPF par rapport à la kératopathie lipidique ; (iii) proposer un modèle physiopathologique expliquant la rareté du phénotype et sa progression.

Méthodes. Série rétrospective de 5 cas consécutifs (dont 1 suivi longitudinalement). Recueil standardisé (anamnèse, LAF, OCT-SA, MCIV) et analyse descriptive des constantes/variations.

Résultats. Nous décrivons une signature morphologique multimodale cohérente, compatible avec une fibrose lamellaire (lipides optionnels), et alignée avec un continuum inflammation → angiogenèse → fibrose ; ces éléments soutiennent une spécificité relative HSV à confirmer. Ce phénotype paraît rare car il n'émerge qu'au-delà d'un effet de seuil cumulatif (réactivations × durée × intensité), modulé par des facteurs individuels du côté de l'hôte et du virus

Conclusion. La KPF apparaît comme un phénotype cicatriciel tardif d'un continuum inflammation → angiogenèse → fibrose, plus que la simple empreinte d'une cytolysse virale. Son émergence semblerait dépendre d'un effet de seuil cumulatif (réactivations × durée × intensité) et de modulateurs individuels du côté de l'hôte et du virus, ce qui contribue à sa rareté et à une détection encore inégale. Les lipides peuvent se greffer (juxta-néovaisseaux), mais ne sont ni nécessaires ni suffisants ; la trame dominante est fibrotique. Un repérage précoce de l'activité stromale et de la néovascularisation, suivi d'une prise en charge ciblée, pourrait infléchir la trajectoire fibrotique et préserver la fonction visuelle.

Perspectives. Priorités pratiques : affirmer une spécificité HSV (comparateurs non-HSV, PCR larmes/écouvillons, empreinte virale tissulaire) ; arbitrer lipides vs fibrose par corrélations clinico-anatomo-pathologiques sur tissu cryoconservé ; clarifier et standardiser le phénotype (terminologie harmonisée et critères LAF/OCT-SA/MCIV) afin d'améliorer la visibilité du motif.

Composition du Jury :

Président : Professeur Pierre LABALETTE

Assesseurs : Professeur Pierre LABALETTE, Professeur Claude-Alain MAURAGE, Docteur Edouard BLANCKAERT

Directeur de thèse : Docteur Léa PITOUN