



Par la docteure Rossana Popdoneva
Optométriste

ARTICLE 1
.....

La kératite herpétique bilatérale

La majorité des humains seront exposés au virus de l'herpès simplex (HSV), lequel persistera à l'état latent dans leurs ganglions nerveux, le plus souvent dans le ganglion trigéminal. En cas de réactivation, le virus peut atteindre l'œil en parcourant la branche ophtalmique (V1) du nerf trijumeau. Par ailleurs, la kératite herpétique est la principale cause infectieuse de cécité cornéenne dans le monde. Le virus de l'herpès simplex de type 1 est le plus souvent à l'origine d'une atteinte oculaire. Le HSV-1 se transmet par contact direct ou par gouttelettes et se manifeste généralement par des boutons de fièvre autour de la bouche. Généralement, les atteintes oculaires seront unilatérales. Dans de rares cas, les patients peuvent présenter une kératite herpétique bilatérale.

RAPPORT DE CAS

Première consultation :

Une femme caucasienne de 22 ans s'est présentée le 5 août 2024 pour un examen d'urgence, se plaignant principalement d'une vision floue de l'œil droit depuis deux mois. La patiente n'a signalé aucune douleur, photophobie ou rougeur, ni aucun écoulement aqueux.

Dans son dossier, on observe un antécédent oculaire de kératite herpétique droite en mai 2024. La patiente ne rapporte aucun antécédent d'herpès buccal. Lors de sa première visite à notre clinique en mai, elle a été traitée par un collègue avec du valacyclovir oral à 1000 mg deux fois par jour pendant deux semaines, puis à 500 mg deux fois par jour pendant un mois. Elle a aussi reçu de l'Eyezirgan (gel ophtalmique à base de ganciclovir) cinq fois par jour pendant une semaine. On a prescrit le Pred Forte 1 % topique lors du premier suivi, avec un sevrage étalé sur 5 semaines. Elle ne s'est jamais présentée à son deuxième suivi, mais a déclaré avoir terminé le traitement comme prescrit à ce moment.

À l'examen oculaire, ses meilleures acuités visuelles corrigées sont de 20/25 OD et 20/20 OS avec une faible prescription hypermétropique. Les pupilles sont égales, rondes et réactives à la lumière, sans défaut pupillaire afférent relatif OU. L'examen à la lampe à fente révèle des paupières saines et une conjonctive bulbaire et palpébrale claire et lisse bilatéralement. Sur la cornée droite, on observe des microkystes épithéliaux centraux avec une opacification stromale cornéenne (« haze cornéen ») de grade 1+ recouvrant la zone pupillaire. La cornée gauche est claire. La chambre antérieure droite est profonde et de rares cellules sont observées, tandis que la chambre antérieure gauche est calme. Aucun effet de Tyndall (« flare ») ni précipité kératique n'est noté. L'iris est plat et ne présente aucun nodule inflammatoire ni atrophie. De la fluorescéine sodique est instillée dans les deux yeux. Aucune coloration cornéenne n'est observée. Les pressions intraoculaires obtenues à l'aide du tonomètre Goldmann sont de 12 mm Hg OD et 13 mm Hg OS.

La présence de microkystes épithéliaux indique une kératite épithéliale active. Puisqu'un antécédent de kératite herpétique à l'œil droit est connu, une réactivation du virus est à suspecter. Le traitement doit donc inclure une couverture antivirale.

On prescrit un traitement de Pred Forte 1 % QID x 1 semaine OD, réduit progressivement à TID, BID et DIE pendant un total de quatre semaines. On ajoute du Valtrex 1000 mg PO BID pendant deux semaines, puis 500 mg BID pendant deux semaines supplémentaires avant d'atteindre une dose finale de 500 mg DIE pendant une période prolongée de six mois. Un suivi d'une semaine est recommandé.

1^{er} suivi

La patiente ne s'est jamais présentée à son suivi d'une semaine. Elle est revue pour la deuxième fois près de quatre semaines après sa visite en urgence. Elle rapporte avoir été malade la semaine précédente et ressentir un nouvel inconfort, une sensation de corps étranger et une vision floue dans son œil gauche depuis quelques jours. Elle assure d'avoir bien suivi le traitement qui lui a été prescrit. Son acuité visuelle corrigée est de 20/20 OD et 20/20 OS. Elle confirme l'amélioration de la vision de son œil droit. L'examen à la lampe à fente de l'œil droit révèle la présence de nouveaux microkystes épithéliaux paracentraux en nasal. Le haze stromal central est moins dense. L'examen de l'œil gauche met en évidence une lésion dendritique épithéliale bien définie traversant le centre de la cornée, sans haze ni œdème cornéen associé. La conjonctive de l'œil droit est claire, contrairement à une légère hyperémie bulbaire à l'œil gauche. La chambre antérieure droite est calme, tandis que de rares cellules sont observées à gauche. À l'instillation de fluorescéine, une coloration épithéliale est notée au niveau du quadrant nasal de la cornée droite, correspondant aux nouveaux microkystes. À gauche, une prise de fluorescéine dendritique est observée. Les pressions intraoculaires sont de 15 mm Hg OD et 18 mm Hg OS.

En raison des nouvelles prises de fluorescéine à la cornée droite, on arrête immédiatement le sevrage de Pred Forte 1 %. La dose orale de valacyclovir est augmentée à 1000 mg deux fois par jour pendant deux semaines supplémentaires.

2^e suivi

Lors du suivi deux semaines plus tard, la patiente rapporte une amélioration bilatérale de sa vision estimée à environ 85 % et une sensation intermittente de brûlement oculaire. Son acuité visuelle est de 20/20 OD et 20/20 OS. L'examen à la lampe à fente ne révèle aucune hyperémie bulbaire ou palpébrale. L'iris est toujours sain, sans atrophie ni signe d'inflammation. La chambre antérieure est calme dans les deux yeux. Lors de l'examen de la cornée à la fluorescéine, une coloration subtile persiste au niveau des lésions dendritiques épithéliales refermées des deux yeux. On observe un haze cornéen sous-épithélial le long de celles-ci.

On entreprend un traitement topique de Pred Forte 1 % dans les deux yeux, à raison de trois fois par jour pendant une semaine, puis deux fois par jour la semaine suivante, et une fois par jour une troisième semaine. Le traitement oral de valacyclovir 1000 mg BID est poursuivi pendant deux semaines supplémentaires. Pour soulager la sensation de brûlure, du I Drop Pur QID est prescrit.

3^e suivi

Lors de son troisième suivi un mois plus tard, la patiente note un retour à la normale complet de sa vision et l'absence de nouveaux symptômes. Son acuité visuelle reste stable. L'examen à la lampe à fente révèle des dendrites fantômes bilatérales avec un haze cornéen léger, sans microkystes ou coloration à la fluorescéine. La chambre antérieure est calme dans les deux yeux. La dose de maintien est augmentée à 500 mg BID, compte tenu des nombreuses récurrences, pour une durée de six mois.

4^e suivi

On revoit la patiente 7 mois plus tard. On ne note aucun changement à sa condition. On lui recommande de poursuivre le traitement prophylactique de Valtrex 500 mg BID à long terme et de consulter son médecin de famille annuellement pour surveiller sa fonction hépatique et rénale.

Diagnostic différentiel

Généralement, le diagnostic d'herpès simplex est posé cliniquement, sans recourir à des tests de laboratoire. Par conséquent, des erreurs de diagnostic peuvent se produire. L'herpès oculaire est surnommé le « grand imitateur », car ses signes et symptômes miment souvent d'autres affections oculaires. La kératite herpétique unilatérale ou bilatérale peut être confondue avec une kératite virale, une érosion cornéenne, une lésion chimique, une kératopathie neurotrophique, un port excessif de lentilles de contact souples, une kératite toxique, une kératite ponctuelle superficielle de Thygeson, une ligne de régénération cornéenne après une abrasion ou certaines dystrophies cornéennes. L'inverse est également possible. En effet, selon la littérature, la kératite à Acanthameoba est le plus souvent diagnostiquée à tort comme une kératite herpétique unilatérale qui ne répond pas au traitement antiviral¹. D'autres données publiées montrent qu'un nombre important de patients diagnostiqués avec une kératite herpétique bilatérale souffraient en fait d'une kératite cornéenne causée par un adénovirus, un cytomégalovirus, un entérovirus, le virus d'Epstein-Barr ou le virus varicelle-zona^{6, 11}.

Si nécessaire, le HSV peut être confirmé par réaction en chaîne par polymérase (PCR). On peut aussi procéder à une culture virale. D'autres tests diagnostiques sont disponibles, tels que l'immunofluorescence directe (DFA) ou la sérologie^{6, 11}.

Discussion :

L'herpès simplex est l'une des infections oculaires les plus courantes et l'une des principales causes de cécité dans le monde. Au Canada, 89 % de la population a été exposée au HSV-1 qui provoque généralement des lésions buccales. Le virus se transmet principalement par contact direct avec les muqueuses infectées, les lésions cutanées ou les sécrétions de patients symptomatiques ou asymptomatiques. La kératite herpétique bilatérale est beaucoup moins fréquente, avec une incidence similaire chez les hommes et les femmes, variant de 1,3 % à 12 %⁶.

Lors du premier contact du HSV-1 avec l'œil, généralement pendant l'enfance, le virus pénètre l'épithélium cornéen par des récepteurs spécifiques et se réplique. L'infection primaire reste non diagnostiquée chez deux tiers des patients. Parmi le tiers restant, l'infection oculaire initiale se manifeste par une conjonctivite dans 84 % des cas, une blépharite avec éruption de vésicules palpébrales dans 38 % des cas et une kératite dans 15 % des cas. La primo-infection est généralement autolimitante. Dès le premier contact, le virus migre le long des branches sensorielles du nerf trijumeau jusqu'au ganglion trigéminal où il entre alors dans un état latent et stocke son génome dans les cellules hôtes. En cas de réactivation, le virus se réplique et retourne vers la cornée^{6, 11}.

L'herpès simplex oculaire peut se manifester sous différentes formes. Chaque couche de la cornée peut être affectée. La kératite épithéliale est l'une des manifestations les plus courantes. Elle est causée par le virus HSV qui se réplique activement dans les cellules épithéliales de la cornée, provoquant des lésions ponctuelles ou dendritiques pouvant entraîner des ulcères géographiques. Des microkystes épithéliaux peuvent également être observés. La kératite stromale se divise en deux formes principales : la kératite interstitielle, également appelée kératite immunitaire ou non nécrosante, et la kératite stromale nécrosante. La forme immunitaire n'est pas associée à une réplication virale active dans la cornée. Elle résulte d'un mécanisme immunitaire qui entraîne une opacification stromale par infiltration de globules blancs. On peut aussi observer un œdème stromal. La forme nécrosante est une réaction immunitaire combinée à une réplication virale active provoquant une destruction tissulaire directe et une ulcération. Les deux formes de kératites stromales s'accompagnent souvent d'une néovascularisation. La réaction inflammatoire de l'endothélium causée par le HSV est appelée endothélite. Elle se caractérise par un œdème stromal associé à des précipités kératiques sur l'endothélium sous-jacent et une réaction de la chambre antérieure. L'endothélite se divise en trois sous-groupes : disciforme, diffuse ou linéaire. La pression intraoculaire est aussi élevée en cas de trabéculette^{6, 11, 14}.

Les symptômes rapportés par les patients sont souvent l'œil rouge, l'épiphora, une irritation, une sensation de corps étranger ou une photophobie. La vision peut également être affectée.

La kératite herpétique est généralement unilatérale. L'atteinte cornéenne bilatérale est rare et plus fréquente chez les patients immunodéprimés. Néanmoins, certains patients immunocompétents peuvent présenter des lésions herpétiques bilatérales.

L'immunodéficience est un facteur de risque majeur d'infection bilatérale par le HSV. Ses causes sont nombreuses : maladies auto-immunes, infections virales, transplantations d'organes, etc. Effectivement, les maladies auto-immunes résultent d'une réaction excessive du système immunitaire entraînant une attaque des tissus sains par les cellules immunitaires. Les patients sont souvent traités avec des médicaments immunosuppresseurs qui réduisent l'activité du système immunitaire afin de limiter les lésions tissulaires. Cependant, ces traitements augmentent le risque d'infections opportunistes virales, bactériennes ou fongiques⁷. Les corticostéroïdes sont couramment utilisés à long terme chez les patients atteints de maladies auto-immunes ou chez les receveurs de greffes d'organes qui sont également plus susceptibles de développer une kératite herpétique bilatérale. Les corticostéroïdes affaiblissent l'immunité en diminuant la production de cytokines, ce qui réduit notamment l'activation des lymphocytes et des macrophages⁸. Le HSV étant un virus opportuniste, les récurrences sont donc plus fréquentes. La kératite herpétique peut également être plus difficile à traiter dans ces cas. Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) présentent aussi un risque accru de kératite herpétique bilatérale tout comme certains patients atteints d'un cancer. L'âge est un autre facteur qui influence le risque de développer une atteinte bilatérale. En effet, de nombreux cas ont été signalés chez les enfants. Ce phénomène n'est pas encore bien compris, mais les infections par le HSV sont généralement plus graves chez les enfants et les lésions bilatérales sont plus fréquentes, tout comme les récurrences¹¹. Un dépistage et un traitement précoces sont importants, car cette population est plus susceptible de cicatrisation cornéenne et d'amblyopie^{9,11}. L'âge avancé est aussi associé à un risque accru d'infection bilatérale, car le système immunitaire s'affaiblit avec la sénilité⁶.

Les patients atteints d'atopie présentent généralement une kératite herpétique oculaire plus grave et un risque accru d'atteinte bilatérale. L'atopie désigne la prédisposition génétique à développer des affections allergiques, de l'asthme et de l'eczéma. Le système immunitaire de ces patients réagit de manière excessive aux antigènes environnementaux qui n'affectent pas la majorité de la population. Un système immunitaire instable les rend plus vulnérables à la kératite herpétique¹¹.

Certains médicaments ophtalmiques, notamment les analogues de prostaglandines, ont été associés à un risque accru de réactivation de la kératite herpétique, possiblement via une augmentation de l'inflammation intraoculaire. La littérature ne fait pas de distinction entre les différentes marques d'analogues de prostaglandines existantes, suggérant qu'elles peuvent toutes présenter un risque de réactivation. Ces données sont controversées. Certains auteurs suggèrent que les réactivations seraient plutôt secondaires à la toxicité cornéenne liée à un usage à long terme de gouttes contenant des agents de conservation. L'utilisation d'analogues de prostaglandines n'est pas une contre-indication définitive chez les patients ayant des antécédents de HSV oculaire^{6,10}.

Le diabète sucré s'est avéré être un facteur de risque pour le HSV oculaire, en particulier chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique. Les patients diabétiques peuvent avoir un système immunitaire affaibli qui les prédispose aux infections opportunistes¹¹.

Les chirurgies oculaires peuvent présenter un risque de réactivation du HSV ou de kératite bilatérale à HSV. Les chirurgies réfractives au laser (LASIK/PRK) sont associées à un faible taux de récurrence. Seuls quelques cas ont été rapportés. En revanche, les chirurgies oculaires pénétrantes sont un facteur de risque connu. Le traumatisme cornéen et l'inflammation consécutive aux procédures, associés à l'administration postopératoire de corticostéroïdes, favorisent le développement d'infections virales opportunistes. Un traitement antiviral prophylactique par voie orale est recommandé pour les patients ayant des antécédents d'HSV¹¹. Le crosslinking cornéen (CXL) est une procédure utilisant le rayonnement ultraviolet A pour stabiliser la progression d'ectasies cornéennes telle que le kératocône. Les UVA réduisent la fonction immunitaire en créant une réaction de stress et en déclenchant la sécrétion de protéines immunosuppressives telles que l'interleukine IL-10. Par conséquent, un traitement antiviral prophylactique est également recommandé⁶.

Les infections des voies respiratoires supérieures et la fièvre ont également été associées à la réactivation de l'herpès simplex. De nombreux mécanismes sont impliqués, notamment le stress thermique et l'inflammation systémique. D'autres facteurs de stress tels que les rayons UV du soleil, le stress émotionnel et les menstruations sont également associés aux récurrences de kératite herpétique^{6,11,12}.

La patiente dont il est question dans ce cas clinique ne présentait aucun facteur de risque spécifique de kératite herpétique bilatérale, à l'exception de symptômes grippaux et de fièvre, qui coïncidaient avec chaque récurrence.

Traitement :

Les traitements actuels réduisent la réplication virale et diminuent le risque de complications, mais aucun traitement ne permet de guérir complètement une personne infectée. Une fois contracté, le virus de l'herpès simplex restera latent pendant toute la vie du patient. Les traitements oculaires varient en fonction des couches cornéennes touchées. En cas de kératite épithéliale, on peut prescrire des gouttes antivirales topiques (ganciclovir ou trifluridine) ou des médicaments antiviraux oraux (acyclovir, valacyclovir ou famciclovir). Le choix entre un traitement topique ou oral doit être adapté au patient. Les gouttes topiques sont à privilégier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, sous traitement immunosuppresseur, ainsi que chez les femmes enceintes ou qui allaitent. En revanche, les antiviraux oraux sont préférés chez les patients souffrant de maladies de surface oculaire, telles que la sécheresse oculaire, ou qui ont des difficultés à mettre des gouttes. Il est essentiel d'éviter les corticostéroïdes topiques, car ils ralentissent le système immunitaire, ce qui favorise la réplication du HSV. En revanche, en cas de kératite stromale, l'étude HEDS a prouvé que les corticostéroïdes topiques sont bénéfiques. On recommande une diminution progressive sur plusieurs semaines. L'étude HEDS suggère au moins 10 semaines de corticothérapie topique. Un traitement antiviral prophylactique topique ou oral devrait être ajouté, l'option privilégiée étant les antiviraux oraux. Le traitement de la kératite endothéliale est similaire à celui de la kératite stromale^{1,11,15}. En cas de doute sur le diagnostic, compte tenu de la forte prévalence du HSV-1, l'ajout d'un médicament antiviral est recommandé chez les patients présentant une kératite suspecte.

Les épisodes récurrents de kératite herpétique sont associés à un risque accru de réactivations supplémentaires. L'étude HEDS a conclu que l'utilisation à long terme d'antiviraux oraux diminue les risques de récurrences. Dans le cadre de cette étude, 400 mg d'acyclovir ont été administrés deux fois par jour aux patients pendant un an, ce qui a entraîné une réduction de 45 % des récurrences. Il est important de garder en tête que dès l'arrêt du traitement, le risque revient à son niveau préthérapeutique. La prise d'antiviraux à long terme comporte peu de risques. Comme ils sont métabolisés par le foie et excrétés par les reins, il est important de vérifier la fonction hépatique et rénale une fois par an^{11,15}.

Conformément à ces recommandations, lors de sa première visite, notre patiente a été traitée par antiviraux oraux. Le valacyclovir a été préféré à l'acyclovir en raison de sa meilleure biodisponibilité et de son schéma posologique moins demandant. Le valacyclovir a été progressivement réduit à mesure que l'état de la patiente s'améliorait. Lorsque l'épithélium s'est complètement refermé, des corticostéroïdes topiques ont été ajoutés afin de réduire la cicatrisation, puisqu'elle présentait une atteinte visuelle. En raison de ses antécédents de récurrences rapprochées, un traitement prophylactique à long terme de valacyclovir a été instauré et aucune nouvelle récurrence n'a été observée depuis.

Conclusion :

La kératite herpétique bilatérale est une affection rare causée par la réactivation du virus HSV latent dans les ganglions trigéminaux. Le HSV oculaire se manifeste généralement sous forme de blépharoconjonctivite ou de kératite unilatérale. Les patients immunodéprimés, atopiques ou atteints de maladies auto-immunes présentent un risque accru d'atteinte bilatérale. D'autres facteurs, tels que le stress émotionnel et la fièvre, constituent également des facteurs de risque de kératite herpétique. Le traitement de la kératite bilatérale est le même que celui de la kératite unilatérale. Il dépend des couches cornéennes affectées. La kératite épithéliale est causée par un virus actif qui se réplique dans l'épithélium cornéen et nécessite un traitement antiviral topique ou oral. Les corticostéroïdes doivent être évités dans un premier temps. En revanche, les kératites stromales et endothéliales sont à médiation immunitaire et nécessitent des corticostéroïdes en plus du traitement antiviral. Un traitement antiviral prophylactique oral à long terme est recommandé à faible dose si le patient présente de multiples récurrences. 

BIBLIOGRAPHIE :

1. Bronner Aaron. (2017, March 15). Dendrites: Misdiagnosis Not Permitted. Review of cornea & contact lenses. <https://www.reviewofcontactlenses.com/article/dendrites-misdiagnosis-not-permitted#:~:text=HSV%20keratitis%20is%20the%20most%20frequent%20initial%20misdiagnosis%20of%20Acanthamoeba,ulcerated%20and%20may%20have%20perineuritis>
2. BC Center for Disease Control. Herpes: A Patient's Guide. <http://www.bccdc.ca/resource-gallery/Documents/Educational%20Materials/STI/Herpes%20Patient%20Guide.pdf>
3. Staff. (2007, August 15). Acanthamoeba Keratitis Often Mistaken for Herpes Simplex. Review of optometry. <https://www.reviewofoptometry.com/article/acanthamoeba-keratitis-often-mistaken-for-herpes-simplex>
4. M Nijm, L., Feldman, B. H., Kozak, A., Chang, V., Doss, Mallika., Bunya, V. Y., Hossain, K., Vannadil, H., Gurnani, B., Allee, L. (2025, May 9). Herpes Simplex Epithelial Keratitis. American academy of ophthalmology. https://eyewiki.org/Herpes_Simplex_Epithelial_Keratitis#:~:text=The%20differential%20diagnoses%20of%20HSV,soft%20contact%20lens%20overwear%2C%20microbial
5. Agence de la santé publique au Canada. (2011). Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Herpes simplex virus. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosurete-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-herpes-simplex.html>
6. Chaloulis, S. K., Moustakis, G., Tsaousis, K. T. (2022, June 7). Incidence and Risk Factors of Bilateral Herpetic Keratitis: 2022 Update. PubMed. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9229676/>
7. Cleveland Clinic. (2023, August 1). Immunosuppressants. Cleveland Clinic. <https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/10418-immunosuppressants>
8. Yasir, M., Goyal, A., Sonthalia, S. (2023, July 3). Corticosteroid Adverse Effects. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531462/#:~:text=By%20altering%20the%20cytokine%20production,neutrophils%2C%20eosinophils%2C%20and%20basophils>
9. Vadooker, S., Andrews, L., Jeng, B., Levin, M., (2018, September). The pediatric Infectious Disease Journal. (vol. 44, p. 949-951) https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2018/09000/Management_of_Herpes_Simplex_Virus_Keratitis_in.22.aspx?generateEpub=Article%7Cpidj:2018:09000:00022%7C10.1097/inf.0000000000002114%7C
10. Shokoohi, S., Iovieno, A., Etminan, M., Yeung, S. Effect of topical anti-glaucoma drugs on the incidence of herpetic simplex keratitis. iovs. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2742551>
11. White, M. L., Chodosh, J. (2014). Herpes Simplex Virus Keratitis: A Treatment Guideline. Harvard Medical School. <file:///Users/rossanapopdoneva/Downloads/HSV%20Keratitis%20Treatment%20Guideline%20Harvard.pdf>
12. Suzich, J. B., Cliffe, A. R. (2018, September). Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation. ScienceDirect, 522, 81-91. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0042682218302137#s0025>
13. Kaye, K. M., (2023 December). Herpes Simplex Virus (HSV) Infections. MSD Manual. <https://www.msdmanuals.com/home/infections/herpesvirus-infections/herpes-simplex-virus-hsv-infections>
14. Knickelbein, J. M., Bunya, V. Y., Woodward, M. A., Weissbart, S. B. (2025, January 10). Herpes Simplex Virus Stromal keratitis and Endotheliitis. American academy of ophthalmology. https://eyewiki.org/Herpes_Simplex_Virus_Stromal_Keratitis_and_Endotheliitis
15. Burling, L., Asbell, P. A., Cohen, E. J., Tuli S. S. (2021, July 1). Key Cornea Trials: The Legacy of HEDS, the Promise of ZEDS. American academy of ophthalmology. <https://www.aao.org/eyenet/article/key-cornea-trials-legacy-of-heds-promise-of-zeds>