



Facteurs prédictifs de chirurgie mutilante oculaire dans les cas d'abcès cornéens graves.

Predictive factors of ocular mutilating surgery in cases of severe corneal abscess.

A L RACHID^{(1)*}, O L RAHARIMANANTSOA⁽¹⁾, R RAFANOMEZANTSOA⁽²⁾, E M VOLAMAMY⁽¹⁾, F A RAZAKARIVONY⁽¹⁾,
E M RAZANABELO⁽¹⁾, N A R J NOMENTSOA⁽¹⁾, L RAOBELA^(1,3)

(1) USFR Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar

(2) USFR Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire Andohatapenaka, Antananarivo, Madagascar

(3) Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

Soumis le 20 Décembre 2023
Accepté le 11 Mars 2024

RESUME

Introduction : Les abcès cornéens constituent un problème majeur de santé publique. Les complications et les séquelles sont non négligeables et pourraient mettre en péril le pronostic visuel. Le but de ce travail est d'analyser les facteurs qui prédisposent à la réalisation de chirurgie mutilante dans le traitement des abcès cornéens graves. **Méthode :** il s'agissait d'une étude rétrospective analytique de type cas-témoins sur les abcès cornéens graves vus au Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona du janvier 2017 à juillet 2022. Les cas étaient représentés par les abcès cornéens graves compliqués d'endophtalmie, de perforation cornéenne, et des staphylomes et les témoins par les abcès cornéens graves sans autres complications. **Résultats :** nous avons recensé 41 cas et 82 témoins. Les principaux facteurs prédictifs de complication étaient la provenance dans des zones rurales ($p < 0,0005$ et OR = 3,66 [1,61-8,29]), le délai de consultation supérieur à une semaine ($p < 0,0005$ et OR = 6,53 [2,32-18,39]), une acuité visuelle à l'entrée limitée en une absence de perception lumineuse ($p = 0,01$ et OR = 3,73 [1,13-12,26]), la taille de l'abcès supérieure à 5 mm ($p < 0,0005$ et OR = 7,43 [3,19-17,33]) et dans le traitement instauré, une absence d'anti-infectieux par voie générale ($p = 0,0006$ et OR = 6,2 [1,75-21,97]). **Conclusion :** Les abcès cornéens constituent encore une source importante de morbidité oculaire dans les pays en voie de développement.

Mots clés : Abcès; Chirurgie; Cécité; Complications; Cornée.

ABSTRACT

Background: Corneal abscesses are a major public health problem. Complications and sequelae are not negligible and could jeopardise visual prognosis. The aim of this study was to analyse the factors that predispose patients to undergo mutilating surgery in the treatment of severe corneal abscesses. **Method:** This was a retrospective and analytical case-control study of severe corneal abscesses seen at the Joseph Ravoahangy Andrianavalona University Hospital from January 2017 to July 2022. Cases were severe corneal abscesses complicated by endophthalmitis, corneal perforation and staphyloma, and controls were severe corneal abscesses without other complications. **Results:** We identified 41 cases and 82 controls. The main predictive factors of complication were rural origin ($p < 0,0005$ and OR = 3.66 [1.61-8.29]), consultation delay of more than one week ($p < 0,0005$ and OR = 6.53 [2.32-18.39]), visual acuity limited to absence of light perception ($p = 0,01$ and OR = 3.73 [1.13-12.26]), abscess size greater than 5 mm ($p < 0,0005$ and OR = 7.43 [3.19-17.33]) and, in the treatment instituted, an absence of systemic anti-infectives ($p = 0.0006$ and OR = 6.2 [1.75-21.97]). **Conclusion:** Corneal abscesses are still a major source of ocular morbidity in developing countries.

Keywords : Abscess; Cornea; Blindness; Complications; Surgery.

INTRODUCTION

Un abcès cornéen est une suppuration cornéenne d'origine infectieuse. Les étiologies sont variables ; essentiellement bactérienne mais aussi fongique, amibienne, parfois polymicrobienne. Les abcès cornéens sont graves et peuvent conduire à une perte fonctionnelle voire anatomique de l'œil. Il s'agit donc d'une urgence diagnostique et thérapeutique. Les complications les plus fréquentes sont la perforation cornéenne et la diffusion intra-oculaire de l'infection ou l'endophtalmie [1]. En Europe, ses complications sont rares. En Tunisie, 5 % des abcès cornéens graves étaient compliqués [2] ; et à Madagascar : elle représentait 17,78% des cas d'abcès cornéens graves [3]. Lorsque l'infection n'est pas contrôlée, un abcès cornéen grave peut conduire le praticien à réaliser une chirurgie mutilante oculaire, afin de limiter l'extension de l'infection. Dans le cas d'abcès cornéen, la technique la plus utilisée est l'éviscération, qui consiste en une ablation du contenu oculaire en laissant en place la sclère. Le but de ce travail est d'analyser les facteurs qui prédisposent à la réalisation de chirurgie mutilante

oculaire au cours du traitement des abcès cornéens graves.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective analytique de type cas-témoins. Nous avons étudié les dossiers des patients hospitalisés dans le service d'ophtalmologie du centre hospitalier universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU JRA) pour abcès cornéens graves de janvier 2017 à juillet 2022. Le diagnostic d'abcès cornéen était posé cliniquement, à la lampe à fente devant la présence d'infiltrat de pus dans l'épaisseur cornéenne sous-jacente à un ulcère épithélial.

Du Service d'Ophtalmologie,
CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo

*Auteur correspondant :

Dr. Abdou Latif RACHID

Adresse : USFR Ophtalmologie,
CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona
Antananarivo, Madagascar

Téléphone : -

E-mail : abdoulatif.rachid@gmail.com

Les signes de gravité sont décrits dans le tableau I.

Tableau I : Critères de gravité devant un abcès cornéen [1].

Critères locaux	Critères généraux
Règle des « 1-2-3 » : abcès ou kératite <ul style="list-style-type: none"> • accompagné d'un tyndall>1+ • De diamètre > 2mm • Situé à moins de 3mm de l'axe optique 	Monophtalme
Sclérite, endophtalmie associée	Enfant
Perforation imminente ou avérée	Immunodéprimé
Susicion de <i>Pseudomonas</i>, <i>Neisseria</i>	Mauvaise observance thérapeutique
Aggravation malgré un traitement antibiotique de 24 heures	Patient opéré (greffe de cornée, chirurgie réfractive)
Atteintes bilatérales	-

Nous avons réparti les patients en deux groupes : un groupe cas représenté par les patients admis pour abcès cornéens graves et qui présentaient des complications nécessitant une chirurgie mutilante oculaire telles que les endophtalmies réfractaires aux traitements conservateurs (c'est-à-dire, sans amélioration après au moins 3 séries d'injection intravitréenne, la vitrectomie étant non disponible dans les hôpitaux publics, est difficilement accessible dans les établissements privés à cause de son coût); les perforations cornéennes et les staphylomes cornéens. Le groupe témoin était représenté par les cas d'abcès cornéens graves, dont les traitements conservateurs, médical ou chirurgical avaient suffi pour contrôler l'infection.

Nous avons inclus dans l'étude, tous les patients hospitalisés pour abcès cornéens graves durant la période d'étude, sans distinction d'âge. Nous avons exclu de l'étude les dossiers incomplets inexploitable.

Tous nos patients avaient bénéficié d'un interrogatoire détaillé (circonstance d'apparition, évolution, facteurs de risque, antécédents), un examen ophtalmologique complet, incluant la mesure de l'acuité visuelle de loin avec l'échelle de Monoyer placée à 5m, et l'examen à la lampe à fente afin de caractériser l'abcès avec mesure précise sa taille en mm.. Un grattage cornéen était réalisé chez tous nos patients, et les autres bilans biologique ou morphologique ont été demandés selon la clinique. Les principes du traitement d'un abcès cornéen étaient l'hospitalisation en chambre seule ; la réalisation d'un grattage cornéen ; et selon la suspicion clinique, l'utilisation des collyres antibiotiques renforcés actifs sur les bactéries gram positif et négatif associés ou non à des antifongiques renforcés, débuté après grattage cornéen, et adapté secondairement au germe et à l'antibiogramme. Les

traitements adjuvants étaient les agents mouillants, l'atropine collyre, les antalgiques. Une antibiothérapie par voie générale était indiquée devant une menace de perforation cornéenne ou devant une perforation avérée, une sclérite, une endophtalmie. Un antifongique par voie générale était indiqué devant une kératite fongique suspectée ou avérée avec atteinte stromale. Les traitements chirurgicaux étaient indiqués lorsque les traitements médicaux étaient dépassés ou en cas d'aminçissement cornéen, de descémétocèle, et de perforation cornéenne (image 1).



Figure 1 : abcès cornéen grave, perforé avec hernie de l'iris

Ces traitements étaient : la greffe de la membrane amniotique, le recouvrement conjonctival, l'éviscération ou l'énucléation lorsque tous les traitements conservateurs ont échoué.

Nous avons évalué dans cette étude les paramètres socio-démographiques : âge (classé par tranche d'âge), genre, secteur d'activité, provenance dans les zones urbaines (la grande ville) et dans les zones rurales (la campagne) ; les paramètres cliniques : le délai de consultation, les facteurs de risque d'abcès cornéens (les traumatismes oculaires, les traitements traditionnels oculaires, les corticothérapies, les pathologies chroniques de la surface oculaire, les lentilles de contact, le diabète, l'infection par le virus d'immunodéficience acquise, la malnutrition) et la taille initiale de l'abcès ; les paramètres biologiques : donnée du résultat du grattage cornéen ; les paramètres thérapeutiques : l'utilisation ou non d'anti-infectieux par voie générale.

Nous avons saisi et analysé les données à partir de « EPI-info[®] ». Nous avons utilisé comme test statistique le test du Chi-deux (χ^2) et le test exact de Fisher. Le seuil de significativité est estimé à un p-value (p) inférieur à 0,05. Un facteur est dit facteur de risque, si l'odds ratio (OR) est supérieur à 1, et facteur protecteur si l'Odds-ratio est inférieur à 1, à condition que l'intervalle de confiance à 95 % n'englobe pas le 1 dans les deux cas. L'analyse a été univarié dans tous les cas.

RESULTATS

Nous avons recensé 41 cas de chirurgie mutilante sur 155 cas d'abcès cornéens graves hospitalisés dans le service d'ophtalmologie sur 5 ans et 6 mois, soit une

fréquence de 26,4 % d'éviscération. La tranche d'âge de 21 à 40 ans dominait à 46,3 %. Le genre masculin était retrouvé dans 51,2 % des cas. L'exercice dans le secteur primaire prédominait dans 43,9 % des cas. La provenance en zone rurale était retrouvée chez 73 % des patients. La majorité des patients soit, 87,8 % était venue consulter chez un ophtalmologiste plus d'une semaine après le début des symptômes. Les facteurs de risque les plus retrouvés étaient le traumatisme oculaire (46,3 %) et les traitements traditionnels (29,5 %).

A l'entrée, les patients « voyaient bouger la main » (VBLM) dans 39,1 % des cas. La taille de l'abcès était supérieure à 5 mm chez 73,2 % des patients. Le grattage cornéen était prescrit à tous les patients, mais était réalisé chez 18 patients sur 41, soit 43,9 % des cas ; et pour 11 patients, le grattage cornéen était revenu négatif. La chirurgie mutilante pratiquée était l'éviscération dans tous les cas. Tous nos patients avaient bénéficié des collyres anti-infectieux renforcés. L'absence d'utilisation d'anti-infectieux par voie générale était notée chez 71,3 % des patients.

En analysant ces données avec 82 témoins qui n'avaient pas eu recours à la chirurgie mutilante : cette dernière n'avait pas d'association significative avec l'âge, la profession, les facteurs de risque d'abcès cornéen, la réalisation ou non du grattage cornéen ; tandis qu'une association significative était retrouvée chez les personnes de genre féminin (40,8 % chez les cas, 26,8 % chez les témoins, p à 0,002 et Odds-ratio à 3,14 [1,43-6,87]), la provenance en zone rurale (73,2 % chez les cas, 42,7% chez les témoins, p à 0,0007 et Odds-ratio à 3,66 [1,61-8,29]), le délai de consultation supérieur à 1 semaine (87,8 % chez les cas, 52,4 % chez les témoins, $p < 0,0005$ et Odds-ratio à 6,3 [2,32-18,30]), l'acuité visuelle limitée à l'absence de perception lumineuse (19,5 chez les cas, 6,1 % chez les témoins, p à 0,01 et Odds-ratio à 3,73 [1,13-12,24]), la taille de l'abcès supérieur à 5 mm (73,2 % chez les cas, 26,7 % chez les témoins, $p < 0,0005$ et Odds-ratio à 7,43 [3,19-17,32]) et dans son traitement, l'absence d'utilisation d'anti-infectieux par voie générale (92,7 % chez les cas, 32,9 % chez les témoins, $p < 0,0005$ et Odds-ratio à 25,80 [7,30-91,18]) (tableau II).

DISCUSSION

Les abcès cornéens restent un défi thérapeutique. Ils constituent encore une source importante de morbidité oculaire dans les pays en voie de développement, notamment à Madagascar [4]. En effet, les abcès cornéens représentent encore un motif fréquent d'hospitalisation, avec un taux de 26,4 % de chirurgie mutilante, proportion élevée comparée à celle d'une étude réalisée à Marrakech en 2009, où le taux de chirurgie mutilante était de 11,53 % [5], comparé à la littérature européenne, selon Darugar et al, en France, sur une série de 111 kératites bactériennes, seul un patient était éviscéré, soit 0,9 % [6]. En absence de traitement urgent et adéquat, les abcès cornéens évoluent rapidement vers la perforation cornéenne, une endophtalmie, et voir une perte anatomique définitive du globe [7]

Plusieurs facteurs peuvent influencer le pronostic de cette pathologie. La tranche d'âge concernée étaient celle de la population active, aussi bien dans les pays développés que les pays en voie de développement, sans préjuger de l'étiologie [6,8,9].

Tableau II : Analyse des facteurs prédictifs de chirurgie mutilante au cours du traitement des abcès cornéens graves

Variable	Cas n=41	Témoins n=82	OR [IC95%]	p
Age (années)				
0—10	4	10	0,77 [0,22-2,16]	0,35
11—20	2	12	0,29 [0,06-1,40]	0,05
21—40	19	29	1,50 [0,70-3,22]	0,14
41—60	11	20	1,10 [0,46-2,58]	0,41
>60	5	11	0,89 [0,28-2,77]	0,43
Genre masculin				
Masculin	21	60	0,38 [0,17-0,84]	0,009
Féminin	20	22	3,14 [1,43-6,87]	0,009
Habitation				
Zone rurale	18	29	1,43 [0,66-3,07]	0,18
Zone urbaine	5	3	3,65 [0,82-16,1]	0,04
Délai de consultation				
<1semaine	5	39	0,15 [0,05-0,42]	<0,005
>1semaine	36	43	6,30 [2,32-18,3]	<0,005
Facteurs de risque				
Traumatisme	19	49	0,58 [0,27-1,23]	0,08
Traitements traditionnels	13	35	0,56 [0,25-1,23]	0,07
Corticothérapie	11	29	0,17 [0,29-1,53]	0,17
Pathologie chronique de surface oculaire	5	15	0,62 [0,20-0,83]	0,20
Lentille de contact	0	0	-	-
Diabète	2	4	1,00 [0,17-5,69]	0,48
Infection par VIH	1	1	2,02 [0,20-3,01]	0,32
Malnutrition	2	4	1,00 [0,17-5,69]	0,38
Acuité visuelle				
Absence de perception lumineuse	8	5	3,73 [1,13-12,2]	0,01
Perception lumineuse	10	13	1,71 [0,67-4,32]	0,13
Voit bouger la main	19	44	0,55 [0,25-1,18]	0,06
Compte les doigts	1	11	0,16 [0,02-1,29]	0,02
1/10 et plus	1	9	0,64 [0,16-2,50]	0,27
Taille en mm				
<2mm	1	30	0,00 [0,00-0,33]	<0,005
3—4mm	10	31	0,53 [0,22-1,23]	0,07
>5mm	30	22	7,43 [3,19-17,3]	
Grattage cornéen				
Oui	18	49	0,50 [0,24-1,12]	0,05
Non	23	33	1,89 [0,99-4,05]	0,05
Germe retrouvé				
Bactérie	4	16	0,44 [0,13-1,44]	0,08
Champignon	2	3	1,35 [0,21-8,41]	1,35
Amibe	1	2	1,00 [0,08-11,3]	0,48
Anti-infectieux par voie générale				
Non	38	27	25,8 [7,30-91,1]	<0,005
Oui	3	55	0,01 [0,01-0,13]	<0,005

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

Selon Bourcier *et al.*, l'âge avancé est un facteur de mauvais pronostic, du fait des pathologies chroniques de la surface oculaire [1] ; ceci n'était pas mis en avant dans notre étude, du fait de la jeunesse de la population générale malgache. La gravité des abcès cornéens est liée d'une part, à la virulence et prolifération du micro-organisme dans la cornée et d'autre part, à l'inflammation qui serait responsable d'une rapide destruction tissulaire cornéenne [1], inflammation qui semble plus importante chez le genre féminin [10]. La profession des patients hospitalisés pour abcès cornéen grave dans notre étude était celle du secteur primaire. Il s'agit du secteur le plus développé à Madagascar, et ces patients travailleraient sans protection oculaire. En effet, les facteurs de risque d'abcès cornéen le plus fréquent dans notre étude était le traumatisme cornéen, ce qui est un facteur de risque constant dans la littérature, aussi bien dans les pays en voie de développement que dans les pays développés. Cependant, les microtraumatismes causés par les lentilles de contact sont prépondérants dans les pays développés entre autres traumatismes [6]. Par ailleurs, les patients exerçant dans le secteur primaire ne résideraient pas à proximité d'une formation sanitaire, à fortiori, dispensant des soins ophtalmologiques, et ceci constituerait une cause de retard de consultation. Pourtant tout retard de prise en charge altère le pronostic final. Mise à part la distance par rapport à une formation sanitaire, les patients résidant dans des zones rurales et exerçant dans le secteur primaire ont généralement un faible niveau d'instruction. En effet, la préférence des pratiques traditionnelles par rapport à la médecine conventionnelle est encore d'actualité. Ces pratiques traditionnelles seraient essentiellement des lèchages oculaires, des instillations oculaires de produits végétaux, des instillations oculaires de lait maternel, favorisant une pullulation polymicrobienne et retardant la consultation chez un ophtalmologiste [3]. Cependant, une consultation précoce est primordiale car pour une kératite bactérienne, la multiplication des germes est maximale au cours des premières 24-48 heures [1], et pour les kératites fongiques, une perforation pourrait survenir dans les 48 premières heures [11]. En effet, dans le groupe qui était éviscéré, un délai de consultation supérieur à une semaine était associé à la survenue de complications graves. L'autre problème à Madagascar serait le manque de personnel compétent en ophtalmologie, ce qui allonge encore plus le délai de consultation chez un ophtalmologiste.

La baisse de l'acuité visuelle au cours des abcès cornéens est variable en fonction des gravités. Pour les abcès cornéens graves, les acuités visuelles sont généralement effondrées ; toutefois, une acuité visuelle limitée à une perception lumineuse voire une absence de perception lumineuse était un facteur prédictif de chirurgie mutilante dans notre série [1]. En effet, une absence de perception lumineuse est souvent associée à un abcès de cornée total ou une atteinte du segment postérieur concomitante et serait par conséquent de mauvais pronostic. Dans la littérature, plus la taille de l'abcès est grande, plus le pronostic est mauvais [1]. Dans notre étude, nous avons cherché et défini une taille d'abcès cornéen associée aux complications graves, et nous avons pu déterminer qu'une taille d'abcès supérieure à 5 mm était un facteur prédictif de chi-

urgie mutilante, tandis qu'une taille inférieure à 2 mm serait un facteur protecteur. Une grande taille serait due soit à un retard de prise en charge, soit à une grande virulence des germes.

Concernant la prise en charge des abcès cornéens graves, elle repose sur l'hospitalisation en chambre seule, et à l'administration des collyres anti-infectieux renforcés après grattage cornéen en vue d'un examen microbiologique [7]. Les anti-infectieux par voie générale gardent une indication au cours des abcès cornéens graves : les antibiothérapies par voie générale sont indiqués en cas de menace de perforation ou de perforation avérée, de sclérite, ou d'endophtalmie associées [3]. Les antifongiques par voie générale sont également indiqués devant toute kératite fongique suspectée ou avérée avec une atteinte stromale [11]. L'absence de leur prescription dans les kératites infectieuses sévères était associée à la survenue des complications sévères dans notre série. Ces anti-infectieux ne seraient pas prescrits par manque de formation continue de certains praticiens. Il est indispensable de renforcer la connaissance des praticiens ophtalmologistes sur la prescription des anti-infectieux par voie générale.

CONCLUSION

Les facteurs prédictifs de chirurgie mutilante dans notre étude étaient le genre féminin, le retard de consultation, l'acuité visuelle limitée à l'absence de perception lumineuse, la taille de l'abcès supérieure à 5mm et l'absence d'utilisation des anti-infectieux par voie générale. Pour Madagascar qui est un pays pauvre, qui manque de ressources humaines et matérielles en ophtalmologie, la prévention est avant tout primaire. La lutte contre le retard de consultation constitue à son tour, l'essentiel de la prévention secondaire, celle qui consiste à éviter l'apparition de la sévérité et des complications irréversibles de la maladie. Cette série de prévention primaire et secondaire fait appel non seulement aux médecins ophtalmologistes, mais aussi aux médecins généralistes, qui sont les premiers en contact avec la population générale, et les premiers à recevoir les patients.

REFERENCES

1. Bourcier T, Sauer A, Saleh M, Dory A, Prévost G, Labetoulle M. Kératites bactériennes. EMC - Ophtalmologie 2013; 10(4): 1—9 [Article 21—200—D—22].
2. Baklouti K, Ayachi M, Mhiri N, Mrabet A, Ben Ahmed N, Ben Turkia R. Les abcès cornéens présumés d'origine bactérienne. Bull Soc Belge Ophtalmol 2007; 305: 39—44.
3. Ranaivohaja HMZ. Difficultés de la prise en charge des abcès cornéens graves. [thèse]. Médecine humaine: Antananarivo; 2012.
4. Raobela L, Ralibert JN, Andriatsilavo RR, Randrianarisoa HL, Volamarin RF, Bernardin PL. Les abcès cornéens graves présumés d'origine bactérienne vus au Centre Hospitalier Universitaire d'Antananarivo. Rev Anesth-Réanim Med Urgence 2015; 7(1): 10—4.
5. Ouaggag B, Jellab B, Moussaoui K, Baha Ali TB, Moutaouakil A. Abcès graves de la cornée: difficultés diagnostiques et thérapeutiques à Marrakech. J Fr Ophtalmol 2009; 32(Suppl1): 1S125.

6. Darugar A, Gaujoux T, Goldschmidt P, Chaumeil C, Laroche L, Borderie V. Caractéristiques cliniques, microbiologiques et thérapeutiques d'une série de 111 kératites bactériennes sévères. *J Fr Ophtalmol* 2011; 34(6): 362—8.
7. Bourcier T. Abcès de cornée : que faire ou ne pas faire en urgence. *Réal Ophtalmol* 2012; 191: 1—3.
8. Sonnenmoser F, Schneider C, Mura F, Villain M. Étude rétrospective de 103 cas de kératites infectieuses sévères. *J Fr Ophtalmol*. 2009; 32(Suppl1): 1S123.
9. Abry F, Sauer A, Brisard M, Vabres B, Beynat J, Garcher C, et al. Abcès cornéens sous lentilles de contact. Caractéristiques épidémiologiques des patients et étude des facteurs de risque environnementaux, du profil des porteurs et de leurs habitudes en matière de contactologie. *J Fr Ophtalmol*. 2009; 32 (Suppl1): 1S60.
10. Dragin N, Panse RL, Berrih-Aknin S. Prédilection aux pathologies auto-immunes - Les hommes ne manquent pas « d'Aire ». *médecine/sciences* 2017; 33(2): 169—75.
11. Bourcier T, Letsch J, Sauer A, Aboubacar A, Labetoulle M, Candolfi E. Kératites amibiennes. *EMC - Ophtalmologie* 2013; 10(3): 1—7 [Article 21—200—D—25].