



## Antiviraux et surface oculaire : indications et prescriptions

Mohammed M'Garrech, Marc Labetoulle

**L**es affections virales de la surface oculaire représentent un motif de consultation fréquent en ophtalmologie. Elles sont dominées par l'herpès oculaire et les kérato-conjonctivites à adénovirus. Les atteintes herpétiques du segment antérieur constituent actuellement la cause infectieuse la plus fréquente de cécité cornéenne dans les pays industrialisés.

Le traitement anti-herpétique est efficace à la phase aiguë et utilisé, dans certaines situations, en traitement de fond pour diminuer le risque des récurrences et par conséquent améliorer le pronostic visuel des patients herpétiques.

Cet article détaille les différentes indications des antiviraux dans les pathologies de la surface oculaire.

### Un rappel virologique oculaire

Les virus les plus fréquemment incriminés dans les pathologies de surface oculaire sont dominés par la famille des *Herpesviridæ* et des *Adenoviridæ*. Les *Herpesviridæ* regroupent un vaste ensemble de virus, de transmission strictement interhumaine, qui comprend l'herpès simplex virus 1 et 2 (HSV1, 2), cytomégalovirus (CMV), le virus varicelle-zona (VZV), d'Epstein-Barr (EBV), humain herpès virus 6 (HHV6), humain herpès virus 7 (HHV7) et humain herpès virus 8 (HHV8). En pratique, ce sont surtout le HSV1 et le VZV qui sont responsables de pathologies oculaires.

Les adénovirus sont spécifiques de l'être humain. Leur transmission interhumaine est aérienne et ils se localisent dans la conjonctive, la cornée et la gorge; près de 50 types sérologiques ont été décrits.

### Les antiviraux ne sont actifs que sur les *Herpesviridæ*

En ophtalmologie, les antiviraux actuellement disponibles ne sont actifs que sur les virus de la famille des *Herpesviridæ*. Ils sont commercialisés sous forme d'un traitement local ou général.

### Les antiviraux topiques

Les antiviraux commercialisés sont tous des inhibiteurs nucléosidiques de l'ADN polymérase virale. Leurs associations exposent à un risque majoré de toxicité épithéliale.

Chronologiquement, il existe deux générations d'antiviraux en fonction de leurs sites d'action. Les antiviraux de première génération sont directement actifs sur l'ADN polymérase virale. Leur avantage est qu'ils sont actifs sur toutes les souches de l'HSV; les souches ayant des modifications génétiques de l'ADN polymérase pour devenir résistantes sont finalement très peu virulentes et sans incidence clinique. Leur inconvénient est qu'en inhibant l'ADN polymérase cellulaire, ces antiviraux sont toxiques sur les cellules à renouvellement rapide, en particulier les cellules épithéliales. On retrouve dans cette catégorie l'idoxuridine (Iduviran®), l'iodo-déoxycytidine (Cébévir®) et la vidarabine (Vira-A®) qui ne sont plus commercialisées en France. On y retrouve aussi la trifluridine, toujours dans le commerce sous forme de collyre (Virophtha®) et dont l'efficacité est supérieure à celle des molécules précédentes.

Les antiviraux de deuxième génération ne deviennent actifs qu'après une triple phosphorylation dont la première est réalisée par la thymidine kinase virale. Ceci explique la sélectivité de ce groupe sur les cellules infectées. La toxicité sur les cellules non infectées est donc théoriquement minimale. Dans cette catégorie d'antiviraux, les deux molécules qui bénéficient actuellement d'une

Conflits d'intérêts : Aucun.

Service d'ophtalmologie, CHU du Kremlin-Bicêtre

# Dossier

AMM dans l'herpès oculaire sont l'aciclovir et le ganciclovir, disponibles en France respectivement sous forme de pommade (Zovirax<sup>®</sup>, pommade ophtalmique) et de gel (Virgan<sup>®</sup>).

La comparaison des trois antiviraux disponibles en France (trifluridine, aciclovir et ganciclovir) ne montre pas de différence significative en termes de rapidité de cicatrisation dans le cadre des kératites épithéliales [1]. Cependant, aucune étude n'a encore comparé les rapports efficacité/tolérance ou efficacité/modalités d'utilisation des différentes présentations. Une synthèse des données disponibles dans la littérature est donnée dans le *tableau I*.

**Tableau I.** Antiviraux topiques [1].

Molécule	Trifluridine	Aciclovir	Ganciclovir
Nom commercial	Virophta <sup>®</sup>	Zovirax <sup>®</sup>	Virgan <sup>®</sup>
Nombre moyen d'applications	7/j	5/j	5/j
Présentation pharmaceutique	Collyre	Pommade	Gel
Sélectivité aux cellules infectées	Non	Très forte	Forte
Toxicité épithéliale potentielle	++++	-	±
Efficacité sur les souches altérées pour la thymidine kinase	++	-	+

**Tableau II.** Les antiviraux systémiques.

Classe	Molécule	Voies d'administration	Virus cibles	Effets secondaires majeurs
Analogues nucléosidiques	Aciclovir (Zovirax <sup>®</sup> )	Per os, intraveineuse	HSV, VZV	Néphropathie tubulaire si mauvaise hydratation
	Valaciclovir (Zelitrex <sup>®</sup> )	Per os	HSV, VZV	Idem aciclovir
	Famciclovir (Oravir <sup>®</sup> )	Per os, intraveineuse	HSV, VZV	
	Ganciclovir (Cymevan <sup>®</sup> ) Valganciclovir (Roalcyte <sup>®</sup> )	Intraveineuse, per os	HSV, VZV, CMV	Neutropénie, thrombopénie, anémie
Analogue de pyrophosphate	Foscarnet (Foscavir <sup>®</sup> )	Intraveineuse	HSV, VZV, CMV	Toxicité rénale

## Les antiviraux systémiques

Deux antiviraux par voie générale bénéficient d'une AMM en France : l'aciclovir (Zovirax<sup>®</sup>) par voie orale et intraveineuse et le valaciclovir (Zelitrex<sup>®</sup>) par voie orale. Malgré la spécificité de l'aciclovir pour les cellules infectées, il convient de suivre certaines règles pour une prescription adéquate, notamment l'adaptation des posologies en fonction de la créatinémie. Par ailleurs, il peut exister des modifications du bilan hépatique, exceptionnellement sévères, et de la formule sanguine (thrombopénie). Il est donc logique d'organiser une surveillance biologique en début de traitement, à un mois puis tous les deux à trois mois (fonction rénale, enzymes hépatiques et numération-formule sanguine). Les effets indésirables de l'aciclovir systémique sont en général modérés ; les plus courants sont : nausées, troubles digestifs, fatigue, céphalées, sensation d'ébriété, voire très rarement hallucinations.

Un autre antiviral oral peut être intéressant dans l'herpès cornéen, mais il ne bénéficie pas encore d'une AMM en France pour l'herpès oculaire. Il s'agit du famciclovir (Oravir<sup>®</sup>), qui est une prodrogue du penciclovir, dont le mode d'action est proche de l'aciclovir. L'intérêt de cette molécule réside dans sa très bonne biodisponibilité et la meilleure sensibilité de certaines souches de HSV par rapport à l'aciclovir [2]. D'autres antiviraux actifs sur le CMV sont cités dans le *tableau II*.

## Prescription des antiviraux dans les pathologies de la surface oculaire

### Traitement curatif (*tableau III*)

La confirmation biologique de l'origine herpétique des atteintes du segment antérieur n'est pas indispensable pour la prise en charge thérapeutique. Les signes cliniques

très évocateurs dans la plupart des cas imposent une mise en route du traitement le plus souvent urgente.

### Conjonctivite et blépharite virale

Les conjonctivites et les blépharites virales ne nécessitent un traitement spécifique que dans les cas d'infection d'origine herpétique ou zostérienne. Les seuls antiviraux indiqués dans ce cas sont les antiviraux topiques. Parmi les trois commercialisés en France seul Virophtha® a une indication officielle dans les conjonctivites herpétiques. Dans le cadre des complications oculaires du zona ou de la varicelle, le traitement par voie orale (aciclovir ou valaciclovir) permet d'obtenir une concentration suffisante d'antiviral dans les larmes pour couvrir une simple conjonctivite. Pour les infections à adénovirus, aucun traitement antiviral n'a fait la preuve de son efficacité, même si des études expérimentales chez l'animal suggèrent que le ganciclovir topique pourrait être utile, à forte concentration et/ou en instillations répétées.

### Zona ophtalmique

La posologie de l'aciclovir oral dans le zona est de 4 g/j en 5 prises orales. D'après les études cliniques, cette posologie maintenue pendant 7 jours réduit le risque de complications oculaires comme les ulcérations cornéennes dendritiques en phase aiguë et les inflammations oculaires semi-retardées [3]. Les patients les plus âgés, particulièrement exposés aux complications tardives, pourraient bénéficier d'un traitement plus long. Un retard de traitement antiviral expose à une augmentation du risque de complications oculaires. Le libellé de l'AMM de l'aciclovir oral ou du valaciclovir à la dose de 3 g/j en 3 prises conseille d'ailleurs de prescrire les antiviraux dans les 72 premières heures du rash. De même, l'AMM conseille de poursuivre le traitement pendant 7 jours.

### Sclérite antérieure et épisclérite virale

L'origine infectieuse des sclérites et des épisclérites est retrouvée dans 9,4% des cas dont les trois quarts sont représentées par des infections herpétiques : HSV ou VZV. L'effet des antiviraux est très rapide, mais la durée du traitement, en fonction de l'évolution, est en moyenne de quelques mois, ce qui permet de diminuer le risque des récurrences [4].

### Kératite virales

- Les **kératites épithéliales herpétiques** peuvent être traitées soit par voie locale soit par voie générale. Les deux types de traitement ont une efficacité équivalente et il n'y a pas lieu de les associer [5].

Le choix de la voie d'administration des antiviraux dépend de plusieurs paramètres. Chez un adulte obser-

vant ayant une bonne qualité de l'épithélium cornéen, il faut privilégier le traitement topique. En revanche, chez un sujet avec une bonne fonction rénale, non observant ou ayant une mauvaise qualité de l'épithélium cornéen, un traitement général est préférable. Chez l'enfant, le traitement oral est aussi particulièrement adapté compte tenu de la mauvaise compliance habituelle aux traitements topiques. L'aciclovir, seul antiviral autorisé avant l'âge de 12 ans, est alors utilisé à la même posologie que chez l'adulte (sauf si le poids est inférieur à 25 kg), le plus souvent administré sous forme de sirop. La durée est variable en fonction de la réponse thérapeutique mais la durée moyenne est de 7 à 15 jours. La posologie du traitement topique est citée au *tableau III*. Les doses d'aciclovir oral dans l'herpès cornéen sont officiellement de 5 prises de 400 mg (2 cp à 200 mg). Une consultation de contrôle est nécessaire dans un délai de 5 à 10 jours pour vérifier l'efficacité clinique du traitement et en adapter la durée.

- L'objectif principal du traitement des **kératites stromales** varie en fonction de la forme clinique.

*Les formes nécrosantes* sont une urgence médicale pour laquelle la logique est de proposer une hospitalisation pour mettre en place un traitement par aciclovir intraveineux (5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures) [5]. Le relais des antiviraux par voie orale peut être envisagé lorsqu'il n'existe plus de tissu nécrotique, en pratique avec du valaciclovir à pleine dose (1 g x3/j). Des corticoïdes peuvent être éventuellement utilisés au décours de l'épisode aigu.

*Les formes non nécrosantes* répondent à un traitement associant antiviraux et corticoïdes. Il consiste à commencer par bloquer la réplication virale avec un traitement antiviral systémique à doses importantes, généralement par voie orale, poursuivi pendant plusieurs semaines en fonction de l'évolution avant de traiter la part inflammatoire de la maladie.

### Traitement préventif

Le traitement préventif des infections virales de la surface oculaire intéresse uniquement les infections d'origine herpétique ou zostérienne. Les outils que nous avons à disposition permettent toutefois de réduire de façon très significative le nombre de récurrences, et par là même le risque de perte d'acuité visuelle au long cours et la réduction de la qualité de vie qui y sont associés.

Les antiviraux oraux sont l'outil de premier choix dans la conduite préventive contre l'herpès oculaire. L'aciclovir a obtenu en 2000 une AMM, à la posologie de 800 mg/j en deux prises, dans l'indication de la prévention des récurrences herpétiques chez les patients ayant vécu au moins trois épisodes de kératite épithéliale ou deux épisodes

# Dossier

de kératite stromale en moins de 12 mois [6].

Les études de bioéquivalence entre aciclovir et valaciclovir ont conduit en 2001 à l'AMM du valaciclovir à la dose de 500 mg/j en une prise, pour le même type de patients. Une étude non randomisée a suggéré qu'un traitement plus long que 12 mois continue d'être efficace, en particulier chez les patients avec une histoire herpétique particulièrement lourde [7].

Certaines situations (chirurgie oculaire, surtout cornéenne, traitement par des prostaglandines, corticothérapie, exposition à des ultraviolets ou au froid, fièvre...) favorisent les récurrences de l'herpès oculaire. Dans ces situations, il est logique de poursuivre le traitement antiviral tant que persiste le facteur de réactivation herpétique potentielle.

## Conclusion

Les antiviraux disponibles dans les pathologies de la surface oculaire nous permettent de traiter de façon efficace presque toutes les infections d'origine herpétique. Pour atteindre cet objectif, plusieurs protocoles thérapeutiques adaptés à la forme clinique des infections herpétiques sont décrits dans la littérature. Ces antiviraux permettent aussi de préserver la fonction visuelle de ces patients en diminuant le risque des récurrences.

Pour les infections virales non herpétiques, on ne dispose pas d'antiviraux spécifiques, mais, heureusement, leurs manifestations cliniques sont moins sévères et elles ont généralement un meilleur pronostic.

**Tableau III.** Traitement antiviral de première intention des infections herpétiques de la surface oculaire à la phase aiguë.

Pathologies	Molécules	Voies d'administration	Fréquence	Durée du traitement
Blépharite, conjonctivite	Virophtha®	Topique	7 gouttes/j	7 jours
	Zovirax®	Topique	5 applications/j	5 jours
	Virgan®	Topique	5 applications/j	5 jours
Sclérite	Zovirax®	Per os	4 g/j (800 mg x 5/j)	3 à 4 semaines à forte dose puis plusieurs mois à dose entretien
	Zelitrex®	Per os	3 g/j (1 g x 3/j)	
Zona ophtalmique	Zovirax®	Per os	4 g/j (800 mg x 5/j)	7 jours : à commencer dans les 72 heures suivants l'éruption cutané
	Zelitrex®	Per os	3 g/j (1 g x 3/j)	
Kératite épithéliale	Zovirax®	Per os ou topique	2 g/j (400 mg x 5/j) ou 5 applications /j	7 à 15 jours
	Virgan®		5 applications /j	7 à 15 jours
	Zelitrex®	Per os	3 g/j (formes graves) ou 1 g/j (500 mg x 2/j) (formes simples)	7 à 15 jours
Kératite stromale nécrosante	Zovirax®	Intraveineux	5 à 10 mg/kg toutes les 8 heures	15 jours à 3 semaines
Kératite stromale non nécrosante	Zovirax®	Per os	2 g/j (400 mg x 5/j)	2 à 4 semaines
	Zelitrex®	Per os	3 g/j (1 g x 3/j)	

## Références

1. Labetoulle M, Colin J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. *J Fr Ophtalmol.* 2012;35(4):292-307.
2. Field HJ, Vere Hodge RA. Recent developments in anti-herpesvirus drugs. *Br Med Bull.* 2013;106:213-49.
3. Hoang-Xuan T, Buchi ER, Herbort CP *et al.* Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 1992;99(7):1062-70.
4. Bhat PV, Jakobiec FA, Kurbanyan K *et al.* Chronic herpes simplex scleritis: characterization of 9 cases of an underrecognized clinical entity. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(5):779-89.
5. Labetoulle M, Offret H, Colin J. Traitement des kératites herpé-

tiques (formes métaboliques exclues). In: Labetoulle M, ed. *L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention.* Paris : Med'Com Editions, 2009.

6. The Herpetic Eye Disease Study Group. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol.* 2000;118(8):1030-6.

7. Uchoa UB, Rezende RA, Carrasco MA *et al.* Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(12):1702-4.