

Infections oculaires herpétiques : quel traitement ?

Marc Labetoulle

Les infections herpétiques peuvent toucher l'appareil ophtalmique de plusieurs manières. Pour les ophtalmologistes, les kératites herpétiques en sont la manifestation la plus représentative. Cependant, les études épidémiologiques suggèrent que les conjonctivites sont en réalité plus fréquentes, même si elles sont souvent méconnues en tant qu'infection herpétique et donc souvent traitées comme des conjonctivites infectieuses non spécifiques [1]. Les atteintes intraoculaires (uvéites antérieures et rétinites) sont plus sévères, mais heureusement plus rares que les affections de la surface. Les uvéites antérieures peuvent être isolées, ou associées à une kératite stromale. Quand aux rétinites, elles sont exceptionnelles mais représentent une véritable urgence médicale compte tenu du pronostic visuel très engagé à court terme.

Les conjonctivites herpétiques

L'aspect clinique des conjonctivites herpétiques est très rarement évocateur de leur origine. On peut retenir en faveur de ce diagnostic l'atteinte unilatérale et la présence d'un ganglion prétragien palpable et douloureux, signes d'ailleurs non pathognomoniques. Plus évocatrice est la présence, rare, d'une ulcération géographique ou dendritique de la surface épithéliale, objectivée par instillation d'un collyre à la fluorescéine. En cas de suspicion de conjonctivite herpétique, il convient bien évidemment d'éviter les stéroïdes sous peine d'aggraver la situation. La guérison simple des conjonctivites herpétiques est la règle, en associant des collyres mouillants et un antiviral topique (collyre à la trifluridine ou pommade à l'aciclovir ou gel au ganciclovir). En réalité, de nombreux cas de conjonctivite herpétique sont méconnus et finalement guérissent avec un traitement non spécifique : collyres mouillants et/ou antiseptiques [2,3].

Les kératites herpétiques

La prise en charge thérapeutique des kératites herpétiques dépend de la forme clinique. De façon schématique, on distingue les kératites épithéliales (dendritiques,

géographiques, voire simplement ponctuées), les kératites stromales (en faisant la différence entre les formes nécrotiques et non nécrotiques) et les endothélites (qui peuvent être disciformes, diffuses ou linéaires) [4,5].

Les kératites dendritiques ou géographiques (figure 1)

On peut choisir d'utiliser les antiviraux par voie topique ou orale. Cependant, il est conseillé dans tous les cas de prescrire des larmes artificielles en instillations répétées pour rincer l'œil et limiter la charge virale sur la surface de la cornée. Lors de la consultation initiale, on peut aussi réaliser un débridement de la dendrite pour accélérer le processus de cicatrisation. En pratique, cela est réalisé à la lampe à fente, après anesthésie locale par collyre, en pelant l'épithélium situé sur les bords de l'ulcération.

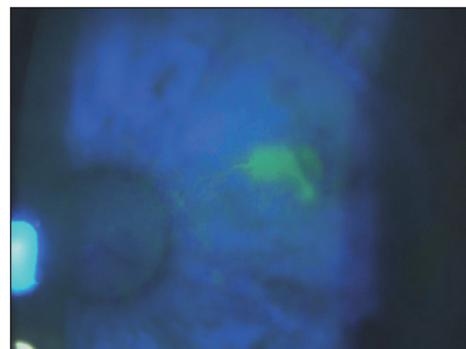


Figure 1.
Aspect de kératite épithéliale d'origine herpétique.

Service d'ophtalmologie, CHU Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre – Laboratoire de virologie moléculaire et structurale, CNRS, Gif-sur-Yvette

Si le choix est fait d'un traitement antiviral par voie topique, trois présentations sont actuellement disponibles : un collyre à la trifluridine (Virophtha®), une pommade à l'aciclovir (Zovirax®) ou un gel au ganciclovir (Virgan®). Les modalités d'application et la tolérance varient en fonction de la spécialité pharmaceutique : plus de gêne visuelle avec la pommade, moindre tolérance épithéliale et nombre plus important d'instillations avec la trifluridine.

Si le choix est fait d'un traitement par voie orale, on peut utiliser l'aciclovir (10 comprimés à 200 mg de Zovirax® par jour en 5 prises) ou le valaciclovir (2 comprimés de Zelitrex® par jour en 2 prises). Les données de la littérature suggèrent que l'efficacité de ces différentes présentations d'antiviraux est équivalente. Le choix repose donc sur les modalités pratiques et la surveillance (vérifier l'absence d'insuffisance rénale pour les traitements oraux). Il est en revanche inutile d'associer différents antiviraux topiques car la cible métabolique finale est la même (redondance des effets), de même qu'il est illogique d'associer les antiviraux par voie topique et orale [6,7].

Les kératites stromales non nécrotiques

Ce sont les plus fréquentes des atteintes stromales. Le traitement habituel associe des antiviraux oraux (à des doses au moins équivalentes à celles décrites ci-dessus) et des corticoïdes topiques (par exemple dexaméthasone en collyre, 4 à 8 applications par jour en traitement d'attaque). Ils sont débutés en général après que les antiviraux aient fait la preuve de leur efficacité (en pratique au bout de 24 à 48 heures). Lorsque l'inflammation intrastromale commence à diminuer, on peut alors réduire progressivement les doses de corticoïdes jusqu'au sevrage. Les paliers de décroissance des corticoïdes doivent être suffisamment longs et de faible amplitude pour limiter le risque d'effet rebond. Ce risque est d'autant plus faible que les antiviraux sont poursuivis par voie orale pendant cette période, aux mêmes doses que celles utilisées pour la prévention au long cours en cas de récurrences trop fréquentes (4 comprimés à 200 mg de Zovirax® par jour en 2 prises ou 1 comprimé de Zelitrex® par jour). Malgré cette conduite thérapeutique, certains patients présentent une corticodépendance avec reprise de l'inflammation à chaque tentative de sevrage en corticoïdes. Il convient alors de se poser la question d'un maintien de doses antivirales plus importantes et/ou de l'utilisation chronique d'un collyre à 2 % de cyclosporine pour obtenir le sevrage en stéroïdes [6,8].

Les kératites nécrotiques

Elles doivent être considérées comme une urgence médicale compte tenu du risque de fonte cornéenne. En conséquence, il est licite d'hospitaliser le patient pour la

mise en place d'un traitement antiviral par voie intraveineuse (aciclovir 10 mg/kg/8h). L'adaptation du traitement est affaire de spécialiste, en fonction de la réponse clinique [6,8]. Dans les formes préperforantes, on peut s'aider d'une greffe de membrane amniotique pour l'apport des facteurs de croissance, l'effet antalgique et les propriétés anti-inflammatoires [9]. Le but est d'éviter la perforation, pour laquelle le traitement est la kératoplastie transfixiante à chaud, dont le but est essentiellement architectonique compte tenu de la perte fréquente de transparence du greffon sur ce terrain.

Les endothélites disciformes et diffuses

Leur prise en charge est généralement celle des kératites stromales non nécrotiques, en sachant que les formes diffuses sont souvent plus sévères et résistantes au traitement antiviral que les atteintes disciformes. Les endothélites linéaires sont plus rares que les deux formes précédentes, mais aussi plus agressives. Elles doivent être prises en charge selon les mêmes modalités que les kératites stromales nécrotiques car la destruction endothéliale peut être rapide [2].

Les uvéites antérieures herpétiques

L'observation d'une uvéite antérieure d'origine herpétique présumée doit tout d'abord faire rechercher une rétinite associée par l'examen soigneux du fond d'œil périphérique. Par ailleurs, elles sont souvent associées à une hypertonie, très évocatrice devant ce tableau d'uvéite antérieure aiguë unilatérale [10]. La réduction de la pression intraoculaire repose sur le traitement de la cause (par les antiviraux) et les collyres hypotonisants. Toutes les classes d'antiglaucomeux peuvent être utilisées, à l'exception des prostaglandines car elles favorisent la réplication du virus de l'herpès.

Le traitement étiologique varie dans son intensité en fonction du degré d'inflammation. Selon les cas, on peut choisir d'utiliser les doses correspondant :

- à l'AMM dans l'herpès : 10 comprimés à 200 mg de Zovirax® par jour en 5 prises ou 2 comprimés de Zelitrex® par jour en 2 prises,
- ou celles de l'AMM pour le zona : 5 comprimés à 800 mg de Zovirax® par jour en 5 prises ou 6 comprimés de Zelitrex® par jour en 3 prises,
- voire la voie intraveineuse : aciclovir 10 mg/kg/8 h.

La surveillance clinique régulière permet de détecter les signes d'efficacité du traitement, notamment la normalisation de la pression intraoculaire et la réduction de l'effet Tyndall. On peut alors introduire un traitement

corticoïde, essentiellement par voie locale. Là encore, la surveillance doit être rigoureuse car l'effet proviral des corticoïdes peut aggraver brutalement la situation. Il convient d'ailleurs de toujours garder une couverture antivirale pendant toute la durée de la corticothérapie, qui doit ensuite être diminuée de façon progressive pour réduire le risque d'effet rebond, comme décrit précédemment avec les kératites stromales non nécrotiques [11,12].

Les rétinites herpétiques

Les rétinites herpétiques sont la complication la plus sévère de l'herpès oculaire. Elles peuvent toucher les patients sans immunodépression franche sous la forme dite du syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN syndrome) [13]. En l'absence de traitement adapté, le risque de décollement de rétine est de 75 % et celui d'acuité visuelle finale inférieure à 1/10 de 70 %. Ces chiffres sont d'autant plus mauvais que le risque d'atteinte bilatérale est de 65 %, essentiellement dans les quatre semaines qui suivent l'atteinte du premier œil [14].

Un traitement optimal à l'hôpital avec une surveillance quotidienne

La simple suspicion de rétinite herpétique doit donc pousser à la mise en place du traitement optimal, dans le cadre d'une hospitalisation. Historiquement, l'aciclovir par voie intraveineuse (10 mg/kg/8 h) a prouvé son efficacité pour réduire le taux de bilatéralisation et le taux de complication dans les yeux déjà atteints. Cependant, pour gagner en efficacité, il est licite de proposer un traitement plus puissant, associant du foscarnet par voie intraveineuse et une injection intravitréenne de ganciclovir, au moins pendant les premiers jours. Ce protocole, calqué sur celui des rétinites à cytomégalovirus (CMV) observées au cours du sida, est justifié par la gravité de la situation et la possibilité d'observer le même tableau avec des virus moins sensibles à l'aciclovir que le virus *Herpes simplex*, en pratique le virus varicelle-zona et même parfois le cytomégalovirus, malgré l'absence d'immunodépression [15]. Comme toujours dans ce type de situation, la surveillance est quotidienne. Les anti-inflammatoires stéroïdiens sont aussi utilisés par voie intraveineuse (méthylprednisolone 500 mg/j pendant 3 jours) après que les premiers signes de cicatrisation rétinienne aient été observés (arrêt de la progression des zones de nécroses et réduction de l'opacité rétinienne dans les zones touchées). Le traitement antiviral intraveineux à fortes doses est en général maintenu pendant au mois 10 jours après le début des signes d'amélioration clinique, avant un relais par voie orale à forte doses (souvent 6 comprimés de Zelitrex® par jour en 3 prises).

Un traitement prolongé pour éviter la bilatéralisation

Afin de couvrir toute la période de risque maximal de bilatéralisation de l'atteinte, ces fortes doses sont maintenues pendant un à trois mois puis sont réduites pendant une période d'au moins un an [16]. Compte tenu du pronostic très sévère dans ce type d'atteinte rétinienne, certaines équipes proposent de maintenir le traitement antiviral à doses préventives pendant plusieurs années, même si le patient n'a finalement dû faire face qu'à un seul épisode d'herpès oculaire.

Prévenir les récurrences

La maladie herpétique oculaire se caractérise par sa tendance à récidiver. Chaque épisode d'herpès cornéen expose au risque de perte de transparence du stroma (figure 2), de même que chaque poussée d'uvéite antérieure peut entraîner une perte endothéliale. Il convient donc de proposer un traitement préventif chez les patients présentant des récurrences fréquentes. Cette attitude a été validée par une étude multicentrique portant sur plus de 700 patients traités pendant un an par aciclovir *versus* placebo. Les patients traités développaient deux fois moins de récurrences pendant la durée du traitement sans pour autant présenter de rebond à l'arrêt du traitement [17,18].

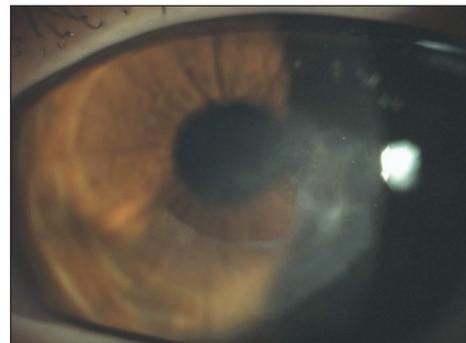


Figure 2.
Aspect de séquelle de kératite stromale.

Les critères retenus en France pour une prise en charge par la Sécurité sociale est la succession de trois épisodes de kératite épithéliale ou deux épisodes de kératite stromale en moins de 12 mois. Ce dernier critère peut aussi s'appliquer par extension aux uvéites antérieures.

La posologie correspondant à l'AMM dans cette indication est de 4 comprimés à 200 mg d'aciclovir (Zovirax®) par jour en 2 prises ou 1 comprimé de valaciclovir (Zelitrex®) par jour. Si cette posologie n'est pas suffisante pour obtenir une réduction significative de la fréquence des récurrences, on peut proposer un doublement des doses. Cependant, cette attitude ne rentre pas encore dans le cadre de l'AMM.

La durée du traitement préventif n'est pas clairement établie dans les textes d'AMM. Six ou douze mois sont en pratique la durée minimale avant de tenter un arrêt du traitement préventif, mais nombre de patients récidivent assez rapidement après le sevrage. On peut alors proposer un traitement plus long, sur plusieurs années, avant de pouvoir stopper tout traitement préventif [6].

Bibliographie

1. Labetoulle M, de Monchy I, Offret H. Epidémiologie de la maladie herpétique oculaire. In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com 2009;3:51-66.
2. Colin J, Labetoulle M. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites : formes cliniques. In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com 2009;5:79-96.
3. Pogorzalek N, Labetoulle M. Conjonctivites virales. In: Bourcier T, Bodaghi B, Bron A. Les infections oculaires. Ed DEDL, 2011:93-100.
4. Colin J, Dhermy P. Les kératites superficielles herpétiques. In: Pouliquen Y, Colin J, Aymard M *et al.* L'herpès oculaire. Lamy, 1983:153-66.
5. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999;18:144-54.
6. Labetoulle M, Offret H, Colin J. Traitement des kératites herpétiques (formes métaherpétiques exclues). In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com 2009;7:105-24.
7. Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD002898.
8. Colin J. Pathologies de la cornée et de la conjonctive. Atteintes herpétiques. Zona ophtalmique. In: Offret H. Œil et virus. Paris : Masson, 2000:219-40.
9. Heiligenhaus A, Bauer D, Meller D, Steuhl KP, Tseng SC. Improvement of HSV-1 necrotizing keratitis with amniotic membrane transplantation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:1969-74.
10. Pogorzalek N, de M I, Gendron G, Labetoulle M. Uvéites et hypertension : à propos de 103 patients. *J Fr Ophtalmol* 2011;34:157-63.
11. Ducos de Lahitte G, Bodaghi B. Uvéites antérieures à HSV et VZV. In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com 2009;11:159-72.
12. Kaswin G, Labetoulle M. Uvéites antérieures herpétiques (HSV et VZV). In: Bourcier T, Bodaghi B, Bron A. Les infections oculaires. Ed DEDL, 2011:239-48.
13. Tran TH, Bodaghi B, Rozenberg F, Cassoux N, Fardeau C, LeHoang P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des rétinites nécrosantes herpétiques. *J Fr Ophtalmol* 2004;27:223-36.
14. Labetoulle M, Offret H, Haut J, Bloch-Michel E, Ullern M, Monin C. Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë. Etude rétrospective à propos de 14 yeux de 11 patients. *J Fr Ophtalmol* 1995;18:777-87.
15. Tran TH, Rozenberg F, Fillet AM, Bodaghi B. Diagnostic and therapeutic management of a severe aciclovir-resistant acute retinal necrosis in a young child. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243:266-8.
16. Ducos de Lahitte G, Bodaghi B. Rétinites herpétiques à HSV et VZV, nécrosantes et non-nécrosantes. In: Labetoulle M. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com Editions 2009;12:173-92.
17. The Herpetic Eye Disease Study Group. Aciclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339:300-6.
18. The Herpetic Eye Disease Study Group. Oral aciclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1030-6.