



Cas de kératite herpétique résistante

Alexandra Santoni^{1,2}, Thomas Cornut¹, Thibaut Gaboriau¹, Sarah Koudsié¹, David Touboul¹, Antoine Robinet-Perrin¹

Un patient de 43 ans consulte en urgence pour une baisse d'acuité visuelle brutale associée à une rougeur et à une douleur de l'œil gauche. Ce patient avait bénéficié d'une kératoplastie transfixiante 11 ans auparavant pour une taie cornéenne séquellaire d'une kératoconjonctivite. Trois années après la greffe, il avait présenté une kératite dendritique à cheval sur le greffon et l'anneau de cornée réceptrice. Cette kératite n'avait pas été documentée par des prélèvements cornéens.

L'acuité visuelle à la consultation ophtalmologique des urgences est mesurée à 10/10 à droite et limitée à 2/10 à gauche. L'examen à la lampe à fente de l'œil gauche (figure 1) retrouve une kératite dendritique à fond propre, située en périphérie inférieure à cheval sur le greffon et l'anneau récepteur, sans signe de rejet. Un discret infiltrat stromal périlésionnel évoque une atteinte stromale ou une cicatrice de première poussée. Devant l'aspect clinique évocateur de kératite à *herpes simplex virus* (HSV), un prélèvement cornéen par écouvillonage Virocult® est réalisé pour analyse virologique : son résultat sera positif à HSV 1 en PCR. Après débridement cornéen, un traitement systémique par valaciclovir oral à dose curative (500 mg, 2 comprimés 3 fois par jour) est débuté en urgence. En prévention du rejet de la greffe et de la surinfection locale, du fait de l'atteinte stromale et du terrain greffé, une corticothérapie et une antibiothérapie locale sont également instaurées à la posologie de 3 gouttes par jour.

Évolution

L'évolution est marquée par l'absence d'amélioration clinique malgré une bonne observance thérapeutique. À 8 jours du début de la prise en charge, on note une extension des dendrites (figure 2).

De multiples modifications thérapeutiques antiherpétiques sont ensuite prescrites pendant 2 mois sans amélioration ni aggravation : aciclovir oral, puis association aciclovir oral et ganciclovir local, puis association aciclovir oral et trifluridine local, puis association valaciclovir oral et trifluridine local. Il est finalement suspecté une résistance de la souche d'HSV 1, imposant la réalisation

1. CHU de Bordeaux, hôpital Pellegrin, service d'ophtalmologie. 2. Interne, 10^e semestre.

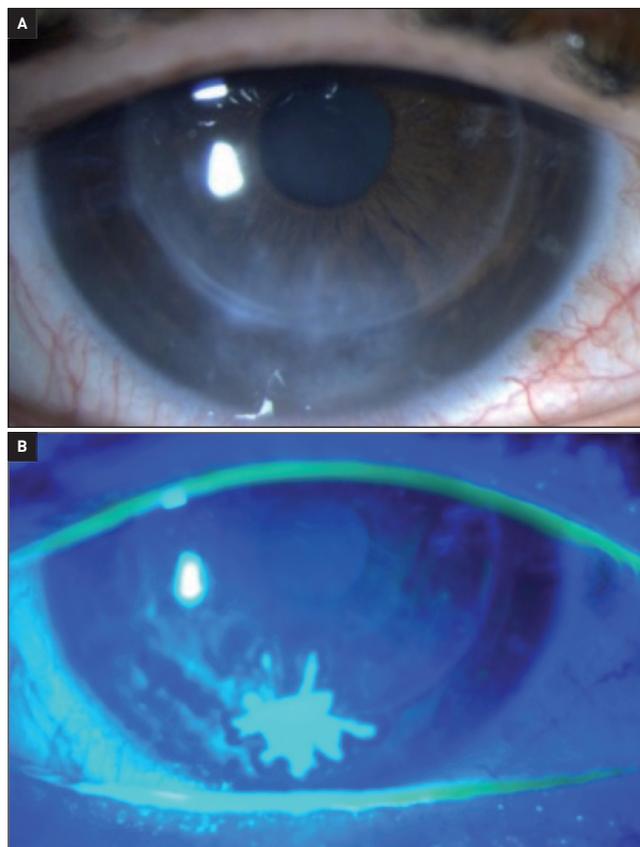


Figure 1. Photographie de l'examen initial de l'œil gauche (A), puis en lumière bleue après l'instillation d'une goutte de fluorescéine (B).

d'un nouveau grattage cornéen à la recherche de mutations génétiques virales. La méthode consiste en une amplification et un séquençage des gènes viraux codant pour la thymidine kinase et pour l'ADN impliqué dans les mécanismes de résistance vis-à-vis de l'aciclovir. Elle fut réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière*.

En l'attente des résultats, un traitement intraveineux par Foscavir® (80 mg/kg/j) est instauré en milieu hospitalier, avec une surveillance renforcée de la fonction rénale. Quatre jours après cette modification thérapeutique, soit à 2 mois du diagnostic initial, la guérison clinique est enfin obtenue (figure 3).

*AP-HP, CHU Pitié-Salpêtrière, service de virologie.

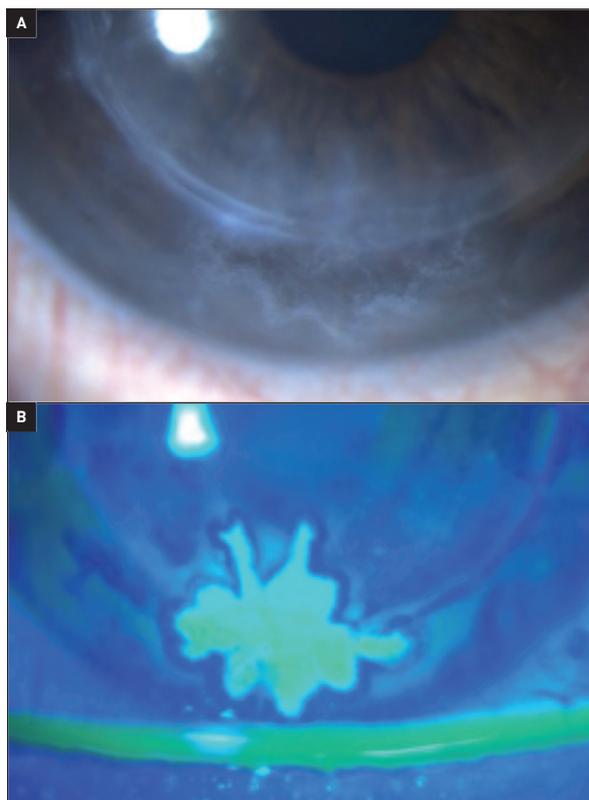


Figure 2. Photographie de l'œil gauche à 8 jours de la prise en charge (A), puis en lumière bleue après l'instillation d'une goutte de fluorescéine (B).

Dans les 10 jours qui suivront, les analyses génétiques identifieront effectivement une mutation de la thymidine kinase virale (*L340R*), dont l'implication dans la résistance phénotypique à l'aciclovir sera validée par le test de résistance *in vitro*. Cette mutation est identifiée pour la première fois à notre connaissance.

Discussion

Les mutations d'HSV connues conférant une résistance à l'aciclovir sont situées au niveau du gène *UL23* codant pour l'activation de l'enzyme thymidine kinase et au niveau du gène *UL30* codant pour l'enzyme virale ADN polymérase [1]. Elles représentent respectivement 95 et 5% des mutations identifiées. La première induit habituellement, du fait de son mécanisme d'action, une résistance aux antiviraux thymidine kinase dépendants (valaciclovir/aciclovir, valganciclovir/ganciclovir et trifluridine) ; la seconde induit une résistance à tous les antiviraux existants, incluant le Foscavir® et le cidofovir.

Ainsi, dans notre cas clinique, l'identification de la mutation *L340R* de la thymidine kinase virale est compatible

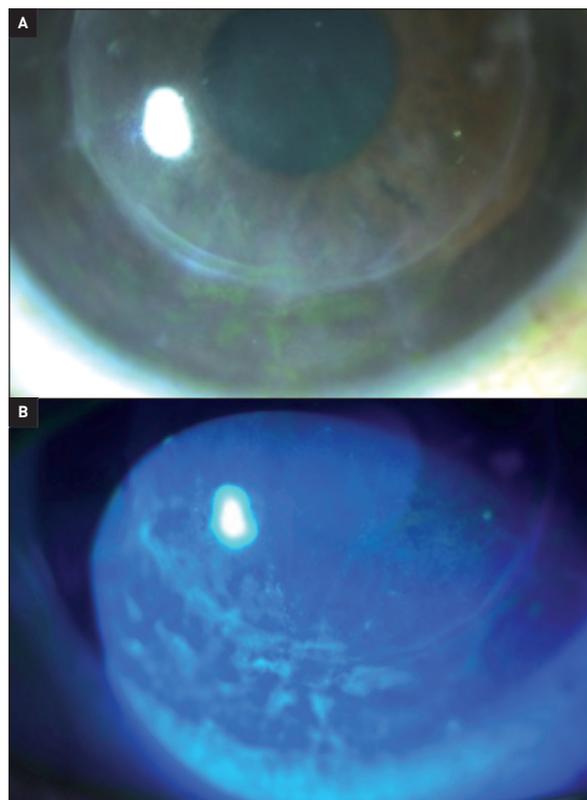


Figure 3. Photographie de l'œil gauche à 4 jours du début du traitement par foscavir intraveineux (A), puis en lumière bleue après l'instillation d'une goutte de fluorescéine (B).

avec l'efficacité rapide du Foscavir®, suite aux échecs de multiples traitements antiviraux. Par ailleurs, l'immunosuppression locale due au traitement antirejet et une prophylaxie antivirale prolongée parfois sous-dosée peuvent avoir constitué chez notre patient des facteurs de risque d'émergence d'une souche virale résistante.

Conclusion

Devant une kératite herpétique typique, l'absence de réponse à un traitement antiviral de première intention ou la récurrence sous prophylaxie bien conduite imposent de rechercher activement une souche virale résistante, afin de proposer une molécule efficace dans les plus brefs délais.

Référence bibliographique

[1] Piret J, Boivin G. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):459-72.