

# Traitement des kératites herpétiques : quels buts et quels outils ?

**RÉSUMÉ :** Le traitement des kératites herpétiques peut varier d'une situation très simple à d'autres bien plus complexes. En pratique, le premier temps est l'analyse sémiologique de la forme clinique à laquelle le médecin doit faire face. Cette analyse sémiologique doit être complétée par un interrogatoire précis de l'histoire de la maladie, car une première atteinte ne se prend pas en charge de la même façon qu'un nouvel épisode d'une suite de récurrences. En fonction de ces éléments, l'ophtalmologiste doit choisir le traitement le plus adapté. Nous proposons dans cette revue de détailler les différents outils thérapeutiques à la disposition du praticien, en insistant sur les aspects pratiques et la logique de leur utilisation.



→ **M. LABETOULLE**<sup>1, 2</sup>,  
**T. BOURCIER**<sup>3</sup>

1. Service d'Ophtalmologie,  
Hôpital Bicêtre, Université Paris Sud,  
LE KREMLIN-BICÊTRE.

2. Laboratoire de Virologie  
Moléculaire et Structurale, UMR 3296,  
CNRS, GIF-SUR-YVETTE.

3. Service d'Ophtalmologie,  
Nouvel Hôpital Civil et Université,  
STRASBOURG.

**L**es kératites herpétiques (KH), essentiellement dues au type 1 des virus *Herpes simplex* (HSV-1), sont une source récurrente de questionnement pour le praticien car les formes cliniques sont diverses, de même que les antécédents des patients. Il n'est donc pas possible d'avoir une attitude parfaitement standardisée et valable quel que soit le cas présenté. Cependant, il existe des grandes lignes, simples à mettre en œuvre, pour obtenir des résultats satisfaisants pour un grand nombre de patients.

## Pourquoi et comment est-on atteint par le virus HSV-1 ? Quel risque réel ?

La contamination par HSV-1 passe dans la plupart des cas par une primo-infection dans les voies aéro-digestives supérieures pendant l'enfance, l'adolescence ou les premières années de la vie adulte [1]. Lors de ce premier épisode infectieux, les atteintes oculaires sont possibles, mais restent cependant très rares (une blépharite et une kératite sont souvent associées). Dans tous les cas, le virus se propage dans le système ner-

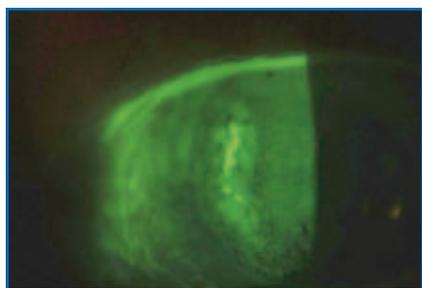
veux pour y entrer en latence. On estime qu'environ 20 % des sujets de 20 ans et la presque totalité des sujets de 60 ans hébergent du virus à l'état latent dans les voies nerveuses responsables de l'innervation sensitive de la face, en particulier le ganglion trigéminal [2].

Sous l'effet de facteurs divers, comme les immunodépresseions locales (collyres corticoïdes) ou générales (fièvre, infection intercurrente), ou encore sous l'effet de l'agression des terminaisons nerveuses par traumatisme (chirurgie de l'œil, ultraviolets, voire combinaison des deux comme en chirurgie réfractive) ou par inflammation (rôle des prostaglandines), le virus peut quitter cet état de latence et reprendre un cycle réplicatif, conduisant à la fabrication de nouvelles particules infectieuses. Lorsque ce phénomène est poussé à son terme, le patient déclare une kératite herpétique qui peut toucher tous les tissus de la cornée, seuls ou de façon combinée. Dans certains cas, la réplication virale est massive, comme dans les formes épithéliales géographiques ou les formes stromales nécrotiques, alors qu'elle est plus limitée dans les dendrites simples ou les formes stromales non nécrotiques. Dans ce dernier cas, c'est

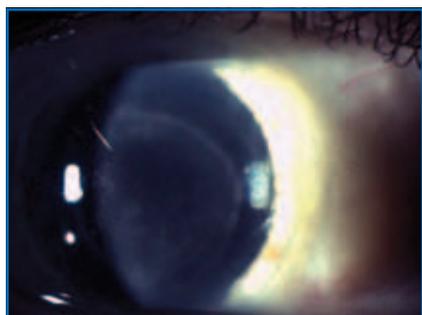
surtout la réponse immunitaire antivirale qui explique les signes cliniques.

Même lors d'un épisode herpétique sévère, le système immunitaire ne permet pas la destruction des virus en état de latence dans le système nerveux, et les antiviraux actuels n'ont pas non plus cette capacité. Cela explique qu'un patient qui a fait une fois un herpès a de grandes chances d'en faire un second. Ce risque est en moyenne de 10 % à 1 an, 20 à 30 % à 2 ans, 40 % à 5 ans et 60 à 70 % à 20 ans [3, 4].

En France, le nombre total d'épisodes d'herpès oculaire est estimé à 18 000 par an [5] et le nombre de patients ayant été concernés au moins une fois par l'herpès est de 90 000. Au total, le risque de développer au moins un épisode d'herpès oculaire pour une vie d'homme est de l'ordre de 1 % [6]. Si dans les formes épithéliales pures (**fig. 1**) le pronostic à court terme est excellent, le risque est de développer secondairement un nouvel épisode, dans la plupart des cas de type stromal (**fig. 2**), c'est-à-dire avec des



**FIG. 1 :** Kératite herpétique épithéliale.



**FIG. 2 :** Kératite herpétique stromale.

risques de perte visuelle à terme. Sur un suivi de 30 ans d'une population nord-américaine, Young *et al.* ont estimé le risque d'acuité visuelle inférieure à 1/10 à environ 10 % dans les 20 années qui suivent le premier épisode herpétique cornéen [6].

## Les outils de la prise en charge

### 1. Les moyens non spécifiques mais pourtant très utiles

#### ● Le débridement

C'est le moyen le moins dispendieux et pourtant l'un des plus judicieux dans la prise en charge des kératites épithéliales. Il participe à la réduction de la charge virale locale et à l'accélération de la cicatrisation, même sous antiviral adapté [7]. Il peut être réalisé à la lampe à fente, sous anesthésie topique, à l'aide d'une éponge microchirurgicale stérile. Il permet en outre d'adresser le prélèvement au laboratoire pour confirmer le diagnostic, lorsque cette technique est disponible.

#### ● Les larmes artificielles

Elles permettent aussi de réduire la charge virale à la surface de l'ulcération dans la phase aiguë des formes épithéliales. Elles permettent en outre de diluer les effecteurs inflammatoires, ce qui favorise le phénomène de cicatrisation. Chez les patients sujets à des récurrences fréquentes, l'application régulière de larmes artificielles semble efficace pour réduire le rythme des récurrences [8].

#### ● La cyloplégie (atropine 1 %)

Elle est appréciée des patients, notamment en cas de kératite épithéliale, car elle réduit nettement les douleurs d'origine ciliaire. Le pansement occlusif est aussi utile à la période aiguë pour réduire la gêne à la lumière [9].

#### ● Les antiseptiques

Ils sont prescrits par certains pour éviter une surinfection bactérienne, mais cette complication est rare. Les antibiotiques proprement dits ne sont pas indiqués.

#### ● Les corticostéroïdes

Ils peuvent être utilisés sous forme de collyre, de pommade, d'injections sous-conjonctivales, ou encore par voie orale, voire intraveineuse. On connaît leur contre-indications formelles dans l'herpès cornéen : ils ne doivent pas être utilisés dans les atteintes épithéliales, sous peine d'aggraver le tableau (par exemple en transformant une simple dendrite en une atteinte géographique), et ils ne doivent pas non plus être utilisés en cas d'atteinte nécrotique, car ils pourraient faciliter une fonte cornéenne. En revanche, ce sont des outils précieux dans la gestion des complications inflammatoires de l'infection herpétique, notamment dans les formes stromales non nécrotiques et/ou endothéliales, mais à condition de n'être introduits qu'une fois la réplication virale maîtrisée. En pratique, il convient d'attendre plusieurs jours après le début des antiviraux, et de les débiter une fois qu'est observé un début d'amélioration, ou au moins une stabilisation des lésions.

### 2. Les traitements spécifiques et indispensables : les antiviraux

#### ● Par voie topique

Tous les anti-herpétiques qui ont fait l'objet d'une mise sur le marché agissent finalement sur la réplication du virus en bloquant l'enzyme clef pour cette étape, à savoir l'ADN polymérase. On distingue deux générations d'anti-herpétiques :  
– ceux qui sont directement actifs ;  
– et ceux qui requièrent la présence d'une enzyme codée par le virus HSV (ou VZV), nommée "thymidine kinase", pour devenir actifs [10]. L'avantage de cette seconde génération est une

meilleure sélectivité des cellules infectées (moindre toxicité sur les cellules épithéliales saines), mais en revanche une plus grande sensibilité aux éventuelles mutations sélectionnées pour échapper à la pression antivirale.

Trois antiviraux sont actuellement disponibles en France: le Virophtha (collyre à la trifluridine), le Zovirax (pommade à l'aciclovir) et le Virgan (gel de ganciclovir) [11, 12]. Ils agissent tous en bloquant la même enzyme indispensable à la réplication du virus, mais l'aciclovir et la ganciclovir ont besoin de la thymidine kinase pour devenir actifs. Cela explique leur grande sélectivité sur les cellules infectées, et donc leur moindre toxicité sur les cellules épithéliales non encore infectées (moins de risque de kératite toxique).

La méta-analyse des données publiées ne montre pas de supériorité d'une de ces trois spécialités pharmaceutiques pour la vitesse de réépithélialisation des KH de forme dendritique ou géographique [7], mais aucune de ces études n'a pris en compte la tolérance et les aspects pratiques. A titre de comparaison rapide, rappelons que la posologie du Virophtha est de 7 applications par jour et que le Zovirax est une pommade, donc plus gênante pour la vue que les autres présentations [13].

#### ● Par voie générale

Deux antiviraux bénéficient actuellement d'une AMM en France pour l'herpès oculaire: l'aciclovir (Zovirax), sous forme de comprimé et de poudre pour solution injectable, et le valaciclovir (Zelitrex) destiné à une prise orale. En effet, le valaciclovir n'est autre qu'une prodrogue de l'aciclovir, qui le devient après avoir passé la barrière digestive. Le principal avantage du Zelitrex est la plus grande reproductibilité des doses d'aciclovir finalement dans le sang, par rapport au Zovirax. De plus, cette modification de la molécule ingérée augmente le temps de demi-vie, ce qui permet de

réduire le nombre de prises orales tout en obtenant une meilleure couverture du nycthémère [10]. Ainsi, la dose de 3 g/j en trois prises de Zelitrex est bioéquivalente à la dose de 4 g/j en cinq prises de Zovirax, et respectivement 500 mg en une prise par rapport à 800 mg en deux prises. Pour la forme intraveineuse d'aciclovir, elle est surtout utile dans les atteintes stromales nécrotiques et certaines formes d'endothélites [13].

### 3. Les outils d'exception : à réserver aux formes complexes

#### ● La ciclosporine en collyre à 2 % (préparation magistrale par pharmacie hospitalière)

Elle est utile pour prendre en charge les kératites stromales non nécrotiques pour lesquelles il ne semble pas possible de réaliser un sevrage complet en corticoïdes sans observer de récurrence inflammatoire. La ciclosporine à 2 % permet alors de passer cette période difficile. Elle est aussi intéressante dans les formes spontanément récidivantes, probablement en réduisant l'inflammation résiduelle, elle-même source de réaction virale.

#### ● Les greffes de membrane amniotique (GMA)

Elles sont devenues en quelques années le traitement de choix des kératites neurotrophiques sévères, et peuvent aussi être utiles dans les formes nécrotiques par leur effet antalgique et l'apport de facteurs de croissance [14, 15].

#### ● Le sérum autologue

Préparé à 20 % par une pharmacie hospitalière autorisée (salle blanche), le collyre au sérum autologue apporte une partie des facteurs de croissance nécessaires au processus de réparation épithéliale. Il est utile pour traiter les formes modérées de kératites neurotrophiques (métaherpétiques) [14].

#### ● Les thérapies anti-angiogéniques

Elles ont beaucoup suscité d'intérêt il y a quelques années par leur capacité à réduire la néovascularisation cornéenne après administration topique (injections sous-conjonctivales ou intrastromales de 5 mg ou 2,5 mg de bevacizumab, hors AMM) [16]. Leur effet semble cependant limité aux néovaisseaux mineurs. Dans les formes majeures, le risque est de déclencher ou d'aggraver une kératite neurotrophique sous-jacente [13].

### Bibliographie

1. LIESEGANG TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea*, 2001; 20: 1-13.
2. WANG K, LAU TY, MORALES M *et al.* Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. *J Virol*, 2005; 79: 14079-14087.
3. LIESEGANG TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol*, 1989; 107: 1160-1165.
4. LABETOUILLE M, DE MONCHY I, OFFRET H. Épidémiologie de la maladie herpétique oculaire. In: Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions, 2009.
5. LABETOUILLE M, AUQUIER P, CONRAD H *et al.* Incidence of herpes keratitis in France. *Ophthalmology*, 2005; 112: 888-895.
6. YOUNG RC, HODGE DO, LIESEGANG TJ *et al.* Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol*, 2010; 128: 1178-1183.
7. WILHELMUS KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database-Syst Rev*, 2010: CD002898.
8. SHEPPARD JD, WERTHEIMER ML, SCOPER SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127: 852-856.
9. COLIN J. Pathologies de la cornée et de la conjonctive. Atteintes herpétiques. Zona ophtalmique. In: Offret H, ed. *Cil et virus*. Paris: Masson, 2000.
10. DEBACK C, AGUT H. Alphaherpesvirinae II: virus varicelle-zona et mode d'action des anti-viraux. In: Labetoulle M, ed. *Herpès et zona oculaire: de la clinique au traitement*. Paris: Med'Com Editions, 2009.

## LE DOSSIER

### Œil et herpès

11. COLIN J, HOH HB, EASTY DL *et al.* Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan; 0.15 %) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea*, 1997; 16: 393-399.
12. COLIN J, LABETOULLE M. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites: formes cliniques. *In* : Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions, 2009.
13. LABETOULLE M, COLIN J. Current concepts in the treatment of herpetic keratitis. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. *J Fr Ophthalmol*, 2012; 35: 292-307.
14. BOURCIER T, SEMOUN O. Kératites métaherpétiques. *In* : Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions, 2009.
15. MURAINÉ M. Réhabilitation visuelle chirurgicale après kératite herpétique. *In* : Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique: clinique, thérapeutique et prévention. Paris: Med'Com Editions, 2009.
16. BENAYOUN Y, ADENIS JP, CASSE G *et al.* Effects of subconjunctival bevacizumab on corneal neovascularization: results of a prospective study. *Cornea*, 2012; 31: 937-944.

---

L'auteur déclare avoir réalisé des expertises et travaux en rapport avec un des sujets développés dans l'article, soutenus par les Laboratoires Thea.