LE DOSSIER
Œil et herpès

Les nécroses rétiniennes virales

RÉSUMÉ : La nécrose rétinienne aiguë (ARN) est une entité rare causée par les virus du groupe Herpès. Chez les patients immunodéprimés, les complications de l'ARN syndrome conduisent souvent à une perte d'acuité visuelle. La confirmation de ce diagnostic dès la découverte de la maladie par la réaction de polymérase en chaîne (PCR) et par le coefficient de charge immunitaire (CCI) le plus souvent par ponction d'humeur aqueuse permet d'optimiser la prise en charge en diminuant le temps nécessaire à une confirmation diagnostique. L'ARN syndrome est de très mauvais pronostic spontané. Le traitement antiviral combiné par voie systémique et intravitréenne avec les molécules suivantes : l'aciclovir, le foscarnet et le ganciclovir permet d'améliorer ce pronostic. Nous présentons ici les caractéristiques démographiques, le tableau clinique, les examens à réaliser, la prise en charge qui nous semble appropriée et l'évolution des yeux atteints de cette affection d'après une revue de la littérature et notre propre expérience de centre tertiaire dans cette discipline.

→ **M.H. ERRERA, M. PAQUES**
Service d'Ophtalmologie IV,
Centre Hospitalier National
des Quinze-Vingts,
PARIS.

L'ARN syndrome est un syndrome uvéitique rare mais dévastateur pour la vue. Il a été rapporté pour la première fois par Urayama *et al.* en 1971 [1]. Dans leur série de 6 patients, les auteurs ont décrit la triade : panuvéite, vascularite rétinienne, et de larges zones de nécrose rétinienne. En 1982, Culbertson *et al.* [2] ont montré la présence de particules d'Herpès virus en microscopie électronique dans un œil énuclé atteint de l'ARN syndrome. En 1986, ils étaient capables de cultiver le VZV depuis un œil atteint.

Les critères de diagnostic standardisés de l'*American Uveitis Society* [3] sont (***fig. 1***) :
– un ou plusieurs foyers de nécrose rétinienne à limites distinctes ;
– une progression de la maladie en l'absence de traitement ;
– la présence d'une vasculopathie occlusive ;
– une réaction inflammatoire dans le vitré ou dans la cavité vitréenne.

Les virus herpès connus pour causer le ARN sont le *varicella-zoster virus* (VZV), l'*Herpes Simplex 1 and 2* (HSV-1, HSV-2), et moins souvent, le *cytomegalovirus* (CMV), rarement l'*Epstein-Barr*

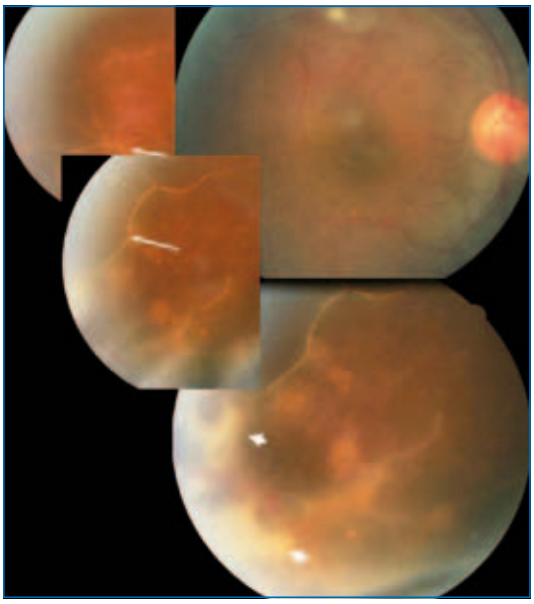

FIG. 1 : ARN à VZV chez un patient immunocompétent. Noter la hyalite visible au niveau de la rétinophoto couleur du pôle postérieur. En périphérie inférieure et temporale, des zones de nécrose rétinienne jaunes sont visibles (flèches épaisses) et les vascularites rétiniennes (flèches fines). Evolution favorable après traitement aciclovir intraveineux et injections intravitréennes de foscarnet.

virus (EBV). Le PORN ou *Progressive outer retinal necrosis* est décrit comme un syndrome similaire avec une inflammation oculaire minime chez des immunodéprimés.

Le syndrome ARN a une distribution bimodale avec des pics de survenue à 20 et 50 ans. Bien qu'il n'y ait pas d'association claire avec les origines géographiques, certains individus pourraient être immunologiquement prédisposés à développer ce syndrome. Holland *et al.* [4] ont trouvé que plus de 50 % des patients atteints d'ARN présentent l'antigène HLA-DQw7 comparés avec 19 % de leurs sujets contrôles. De plus, 16 % des patients avec un ARN expriment le phénotype HLA-Bw62DR4 comparé avec 2,6 % de leur population contrôle.

Démographie

Une étude récente recensant tous les cas d'ARN syndrome en Grande-Bretagne a permis de calculer l'incidence de cette affection. Quarante-cinq nouveaux cas d'ARN dans cette population d'outre-Manche ont été identifiés en 14 mois entre septembre 2007 et novembre 2008, ce qui correspond à une incidence de 0,63 cas par million d'habitants par an [5]. Parmi les 52 yeux affectés, 30,8 % ont développé un décollement de la rétine (DR), la majorité (75 %) étant apparue entre la 4e et la 11e semaine après le début de la maladie. Les patients ayant présenté un DR avaient une vision (AV) statistiquement plus mauvaise à 6 mois (moyenne d'AV 1,67 logMAR vs 0,95 logMAR). En fait, 60 % des yeux ayant eu un DR avaient une AV finale inférieure à 1/10e comparés avec 39,3 % des yeux sans DR. Le taux de décollement de la rétine dans les yeux qui ont eu un prélèvement de vitré (11/25, 44 %) n'était pas différent de ceux qui n'en avaient pas bénéficié (5/19, 26 %).

Cette étude a confirmé que l'ARN affecte les groupes de tous âges, et que le HSV-2 est identifié chez les jeunes patients tandis que le VZV et le HSV-1 le sont chez les patients plus âgés.

Diagnostic

L'étude BOSU britannique a montré que la biopsie de vitré est plus à même de confirmer le diagnostic que la ponction de chambre antérieure (PCA) [5]. Cependant, la PCA est moins pourvoyeuse de complications et plus aisée d'obtention. Dans la pratique courante, nous réalisons une PCA. Des études récentes ont montré que réaliser une PCA donne des résultats biologiques positifs dans 86,4 % des cas [6, 7]. Cependant, le délai de prélèvement semble important dans le pourcentage de positivité ; en effet, un prélèvement effectué très tôt dans l'évolution de la maladie pourrait contenir moins d'ADN que le vitré et cela est important pour les réactions d'amplifications par PCR [5].

Dans la littérature, les groupes de patients atteints d'ARN ont un diagnostic étiologique positif par PCR dans près de 90 % des cas [7, 8]. Nous avons montré dans les uvéites postérieures herpétiques que la sensibilité et la valeur prédictive positive (PPV) sont meilleures avec la PCR qu'avec le CCI avec respectivement 46 % vs 20 % pour la sensibilité et 85 % vs 60 % pour la PPV [9]. Chez les patients atteints d'ARN, les résultats de la PCR étaient positifs entre 24 heures et 10 semaines après présentation et le CCI était positif après au moins 1 semaine et jusqu'à 3 mois après le début de la maladie.

Etiologies

L'étude BOSU a confirmé que le VZV est l'agent causal le plus fréquent dans l'ARN syndrome, suivi par le HSV. Les auteurs ont également identifié 5 cas d'encéphalite herpétique dans l'année précédant un ARN syndrome. L'incidence d'apparition d'un ARN syndrome dans les 12 mois après avoir diagnostiqué une encéphalite herpétique est donc de 4 à 8 % [5].

Traitement

Les buts du traitement sont d'accélérer la résolution de l'infection dans l'œil infecté et de prévenir l'atteinte controlatérale. L'aciclovir intraveineux a les effets secondaires suivants : augmentation des taux sériques de créatinine, calculs urinaires, élévation des enzymes hépatiques et toxicité au niveau du système nerveux central (léthargie, délire, crises épileptiques). Le traitement standard pour traiter l'ARN a été défini par Palay *et al.* et consiste en l'aciclovir intraveineux (IV) (500 mg/m^2 administré 3 fois par jour ou 10 mg/kg toutes les 8 heures) pendant 7 à 10 jours, suivi par de l'aciclovir oral (800 mg 5 fois par jour) pendant 6-12 semaines après le traitement initial ; cependant, aucune étude randomisée contrôlée de ce schéma n'a été conduite [10, 11]. Notre pratique est d'utiliser ce schéma intraveineux avec le valaciclovir oral (1 g 3 fois par jour) en relais pendant 6 semaines après le traitement initial, puis à la dose de 500 mg x 3 pendant 5 mois. Nous utilisons ce traitement à vie à visée prophylactique chez les patients monophtalmes.

En plus des injections intravitréennes de foscarnet (1,2-2,4 mg par 0,1 mL) ou de ganciclovir, des corticoïdes par voie topique et parfois systémiques sont utilisés comme thérapie adjuvante. Une étude a montré que l'utilisation de foscarnet en intravitréen entraîne une incidence moindre de décollements de la rétine [12]. En pratique générale, nous utilisons en premier lieu la combinaison avec les injections intravitréennes de foscarnet que nous répétons deux fois la première semaine en fonction de la réponse clinique.

Il est à noter que l'ARN syndrome à CMV ne répond pas à l'aciclovir et

requiert l'utilisation de ganciclovir ou de foscarnet par voie IV [13]. Des études récentes ont montré que la thérapie orale antivirale (valaciclovir, famciclovir et valganciclovir) et intravitréenne sans traitement intraveineux initial est un traitement efficace de l'ARN [14].

Les concentrations sanguines sont similaires à celles obtenues avec administration IV, car ces molécules ont une pharmacocinétique qui leur permet d'atteindre des taux sériques thérapeutiques quand ils sont convertis dans leur forme active. Dans cette étude, aucune différence d'acuité visuelle n'était trouvée entre la forme intraveineuse et la forme orale. Cependant, les cliniciens doivent être prudents, car bien que les publications suggèrent une efficacité comparable entre le valaciclovir oral à la dose de 1 g 3 fois par jour et l'aciclovir intraveineux, il n'existe pas d'essais contrôlés ayant comparé ces deux voies d'administration. Guex-Crosier *et al.* [15] ont récemment suggéré qu'une dose plus forte de valaciclovir oral (2 g 4 fois par jour) pourrait représenter une bonne alternative à l'aciclovir intraveineux.

Il est certain que cette modalité est séduisante, car le valaciclovir oral est moins cher que la thérapeutique standard et a des avantages de délivrance. Cependant, les cas graves sont en priorité traités dans notre centre par le traitement standard intraveineux associé aux injections intravitréennes.

Laser prophylactique

L'utilisation de lasers confluents prophylactiques pour prévenir un décollement de la rétine est controversée. Il semble dans les études de la littérature que les atteintes les plus sévères ne permettant pas la visualisation du fond d'œil ne bénéficient pas de laser, tandis que les cas les moins sévères sont "lasérisés". Il s'ensuit donc un biais d'interprétation des résultats [16, 17]. Lightman *et al.* recommandent de réaliser un laser prophylactique dans les deux premières semaines pour diminuer le risque de décollement de la rétine [16] et nous suivons ces recommandations au CHNO des Quinze-Vingts.

Suivi des patients

Nous recommandons la réalisation de rétinophotos couleur fréquentes afin de permettre d'apprécier l'évolution sous traitement.

PORN

Le PORN (*progressive outer retinal necrosis*) est un cas particulier. Engstrom *et al.* [18] en 1994 ont réalisé une étude descriptive sur les PORN. Ils ont montré que cette condition est dévastatrice, car 2/3 des yeux atteints évoluent vers la non-perception de la lumière en 4 semaines après présentation. La responsabilité du VZV a été incriminée. Cette condition apparaît chez les patients profondément immunodéprimés, les caractéristiques sont des lésions multifocales avec une atteinte rétinienne profonde parfois incluant des zones confluentes ; les lésions sont localisées en rétine périphérique avec ou sans atteinte maculaire. La progression est extrêmement rapide et se présente classiquement par une inflammation oculaire minimum ou absente. Une étude récente a montré cependant que 80 % et 57 % des patients présentent une inflammation de segment antérieur et vitréenne chiffrée à 1+ ou moins. Les hyalites peuvent donc être présentes dans le PORN et leur sévérité augmente en rapport avec les taux de lymphocytes T-CD4 [19].

Il semble que dans cette condition la combinaison d'antiviraux intraveineux et intravitréens donne les meilleurs résultats, 42 % des patients atteignant une AV ≥ 20/80. Malgré cette thérapeutique, 13 % des yeux perdent la perception de la lumière [19].

Remerciements : Pr Bahram Bodaghi, Dr Christine Fardeau, Dr Nathalie Cassoux (Hôpital Pitié-Salpêtrière), Mr Mark Westcott, Mr Carlos Pavesio, Pr Susan Lightman (Moorfields Eye Hospital, London, Grande-Bretagne).

Bibliographie

1. Urayama A, Yamada N, Sasaki T *et al.* Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment [in Japanese]. *Rinsho Ganka*, 1971 ; 25 : 607-617.
2. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H *et al.* The acute retinal necrosis syndrome. Part 2. Histopathology and etiology. *Ophthalmology*, 1982 ; 89 : 1317-1325.
3. Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol,* 1994 ; 117 : 663-667.
4. Holland GN, Buhles WC, Mastre B *et al.* A controlled retrospective study of ganciclovir treatment for cytomegalovirus retinopathy : use of a standardized system for the assessment of disease outcome. *Arch Ophthalmol,* 1989 ; 107 : 1759-1766.
5. Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C *et al.* Acute retinal necrosis in the United Kingdom : results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond),* 2012 ; 26 : 370-377.
6. Tran THC, Rozenberg F, Cassoux N *et al.* Polymerase chain reaction analysis of aqueous humour somples in necritising retinitis. *Br J Ophthalmol,* 2003 ; 87 : 79-83.
7. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH *et al.* Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology*, 2008 ; 115 : 306-311.
8. Westeneng AC, Rothova A, De Boer JH *et al.* Infectious uveitis in immunocompromised patients and the diagnostic value of polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient in aqueous analysis. *Am J Ophthalmol,* 2007 ; 144 : 781-785.
9. Errera MH, Goldschmidt P, Batellier L *et al.* Real-time polymerase chain reaction and intraocular antibody production for the diagnosis of viral versus toxoplasmic infectious posterior uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,* 2011 ; 249 : 1837-1846.
10. Palay DA, Sternberg Jr P, Davis J *et al.* Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol,* 1991 ; 112 : 250-255.
11. Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol,* 1991 ; 35 : 327-343.
12. Wong R, Pavesio CE, Laidlaw DA *et al.* Acute retinal necrosis the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmology*, 2010 ; 117 : 556-560.
13. Wellington K. Valganciclovir : a review of its use in the management of CMV infec-

tion and disease in immunocompromised patients. *Drugs*, 2005 ; 65 : 859-878.
14. Aizman A, Johnson MW, Elner SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 307-312.
15. Guex-Crosier Y, Meylan PR. High dosage of oral valaciclovir as an alternative treatment of varicella zoster acute retinal necrosis syndrome. *Eye*, 2006 ; 20 : 247.
16. Lau CH, Missotten T, Salzmann J *et al.* Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*, 2007 ; 114 : 756-762.
17. Crapotta JA, Freeman WR, Feldman RM *et al.* Visual outcome in acute retinal necrosis. *Retina*, 1993 ; 13 : 208-213.
18. Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP *et al.* The progressive outer retinal necrosis syndrome : a variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. *Ophthalmology*, 1994 ; 101 : 1488-1502.
19. Gore DM, Gore SK, Visser L. Progressive outer retinal necrosis : outcomes in the intravitreal era. *Arch Ophthalmol*, 2012 ; 130 : 700-706.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.