

I Revues générales

Uvéites antérieures herpétiques et zostériennes : les distinguer, les traiter et les prévenir

RÉSUMÉ : Les virus HSV1 et VZV représentent une étiologie fréquente d'uvéite antérieure. Ces atteintes partagent plusieurs particularités sémiologiques : leur caractère unilatéral, l'hypertonie oculaire, l'atrophie sectorielle de l'iris et l'atteinte cornéenne volontiers associée. Ces caractéristiques sont très évocatrices mais ne permettent pas de distinguer les deux virus. Heureusement, l'histoire clinique, qui retrouve dans un cas une histoire de maladie herpétique oculaire et dans l'autre un zona ophtalmique ou une varicelle plus ou moins récente, peuvent orienter le diagnostic. Les examens virologiques, et notamment la PCR à la recherche de l'ADN viral dans l'humeur aqueuse permettront définitivement de distinguer ces deux virus très proches, et de rechercher d'éventuelles résistances, pour mettre en route le traitement curatif le plus approprié. La prévention est bien codifiée pour les atteintes herpétiques, tandis que des études sont en cours pour en définir les modalités dans les atteintes zostériennes, pour lesquelles un vaccin est désormais disponible.



A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE

Service d'Ophtalmologie, Hôpital Bicêtre,
LE KREMLIN-BICÊTRE.

Les uvéites liées à HSV1 et VZV représentent, selon les séries [1, 2], 10 à 30 % des uvéites antérieures. Elles sont très majoritairement unilatérales et ont en commun plusieurs éléments sémiologiques. C'est le plus souvent l'histoire clinique et/ou les examens microbiologiques qui permettent de les différencier, pour mettre en place le meilleur traitement, aussi bien curatif que préventif.

Quelques notions de virologie...

Le virus Herpès simplex 1 (HSV1) et le virus Varicelle-zona (VZV) appartiennent à la famille des herpèsvirus. Ce sont des virus à ADN enveloppés, dont le matériel génétique est contenu dans une capsidie protéique. Ils ont en commun la capacité de persister dans

leur hôte pendant toute la vie sous un état latent asymptomatique, et d'être à l'origine de manifestations cliniques lors de leurs réactivations [3]. Les 8 herpèsvirus pathogènes pour l'homme sont regroupés en 3 sous-familles ; HSV1 et VZV font tous deux partie de la sous-famille des *Alpha-herpesvirinae*, et partagent de nombreuses caractéristiques génétiques et phénotypiques (**fig. 1**). La réplication de l'ADN est assurée par un ADN polymérase viral qui est la cible des antiviraux actuellement disponibles, et qui sont en majorité des analogues nucléosidiques synthétiques. Pour être actifs, les antiviraux doivent être phosphorylés par une autre enzyme virale (la thymidine kinase), ce qui explique leur spécificité d'action dans les cellules infectées et donc leur bonne tolérance. HSV1 et VZV sont responsables de manifestations oculaires très variées : HSV1 est surtout respon-

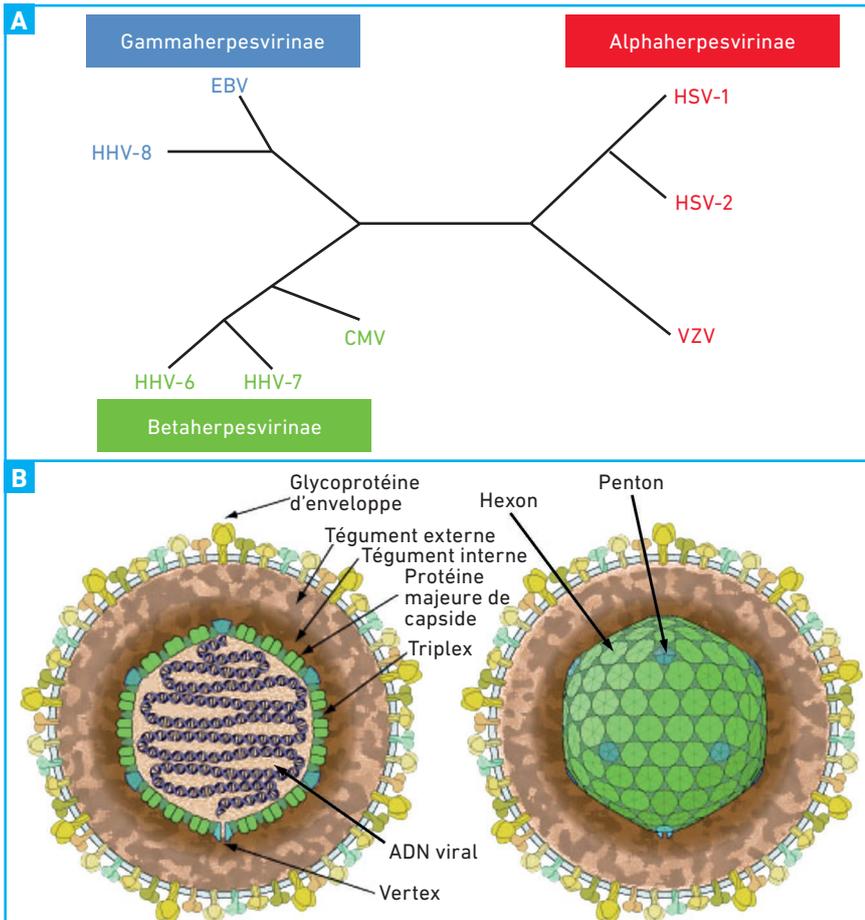


Fig. 1 : A) Représentation schématique de la famille des herpesvirus humains ; B) Schéma d'une particule virale d'un *herpesviridae*, adapté de http://viralzone.expasy.org/viralzone/all_by_species/176.html [18].

sable de kératites récidivantes unilatérales qui peuvent toucher toutes les couches de la cornée, et concernent 90 000 Français [4], mais également d'uvéites antérieures tandis que VZV est surtout connu pour être responsable du zona ophtalmique, qui s'accompagne fréquemment d'atteintes oculaires parmi lesquelles les kératites et les kérato-uvéites sont les plus fréquentes [5].

Comment distinguer les uvéites à VZV et à HSV1 ?

1. Le contexte et l'interrogatoire sont essentiels

Ils vont le plus souvent permettre de suspecter HSV1 plutôt que VZV ou vice-versa.

Les uvéites herpétiques surviennent le plus souvent souvent chez des patients ayant des antécédents de manifestations oculaires herpétiques (mais elles peuvent inaugurer l'histoire de l'herpès oculaire).

Les uvéites zostériennes peuvent survenir dans trois contextes différents :

- dans le cadre du zona ophtalmique, elles peuvent apparaître rapidement après l'éruption zostérienne. Dans ce cas, la présence de vésicules sur l'aile du nez (signe de Hutchinson) est un bon élément prédictif de l'atteinte intraoculaire. Toutefois l'uvéite peut survenir très à distance, alors que seules les cicatrices cutanées sont encore visibles dans le territoire sensitif du trijumeau : dans ce cas, l'interrogatoire est essentiel (**fig. 2**) ;

- dans le cadre de la varicelle, une uvéite antérieure peut survenir, le plus souvent décalée de quelques jours par rapport à l'éruption cutanée. Si les tableaux les plus classiques restent la conjonctivite et l'épisclérite (qui apparaissent à la phase active de la maladie), l'uvéite antérieure surviendrait chez près de 10 % des patients [6]. La présence d'une atteinte oculaire n'est pas nécessairement associée à une éruption palpébrale ni corrélée à la sévérité de la varicelle ;
- les uvéites zostériennes peuvent survenir chez des adultes sans antécédent de zona ophtalmique : on parle alors de *zoster sine herpete* [7]. C'est dans ce contexte que le diagnostic microbiologique prend toute sa place.

2. L'examen en lampe à fente ne permet pas vraiment de trancher

Concernant le tableau clinique de l'uvéite à proprement parler, il n'y a pas de différence majeure : les uvéites à HSV1 et VZV sont toutes deux des uvéites très majoritairement unilatérales, s'accompagnant de précipités rétrodescémétiques volontiers granulomateux, d'un effet Tyndall dans la chambre antérieure, d'une hypertension oculaire et d'une atrophie irienne sectorielle (**fig. 3**). Les synéchies irido-cristalliniennes sont possibles,



Fig. 2 : Patient atteint de kérato-uvéite zostérienne, récidivant à distance d'un zona ophtalmique. On distingue des cicatrices cutanées dépigmentées et atrophiques sur le territoire du V1.

I Revues générales

mais rarement extensives [5]. Dans les deux cas, l'uvéite peut s'accompagner de lésions de kératite épithéliale (dendrite, ulcère), stromale (opacité fluo-secondaire à une réaction immunitaire à la présence du virus) ou endothéliale (s'accompagnant d'un œdème de cornée témoignant de la dysfonction endothéliale) : on parle alors de kérato-uvéite. De même, une hypo, voire une anesthésie cornéenne peut être présente dans le cas d'HSV1 et de VZV. Comme pour toute uvéite antérieure, l'examen du fond d'œil dilaté est indispensable : il faut absolument éliminer une rétinopathie nécrosante ou toute autre atteinte postérieure associée.

Certaines particularités doivent être soulignées :

- comme les autres manifestations oculaires herpétiques, les atteintes bilatérales (environ 1 % des cas) sont plus fréquentes chez les enfants, les immunodéprimés et les atopiques [8-10] ;
- les uvéites antérieures survenant après la varicelle sont généralement non granulomateuses et de résolution le plus souvent spontanée [11].

3. Le diagnostic virologique

Si le contexte permet le plus souvent de faire un diagnostic clinique, l'identification précise du virus sera nécessaire dans les situations difficiles et/ou moins spécifiques et permettra d'adapter au mieux le traitement. Dans le contexte des uvéites antérieures sans atteintes épithéliales cornéennes, le seul prélèvement valable est le prélèvement d'humeur aqueuse par ponction de chambre antérieure (PCA). Un *hyphéma* spontané ou provoqué par la PCA (signe d'Amsler) est évocateur, mais non pathognomonique d'uvéite virale.

On pourra alors faire un diagnostic direct grâce à la PCR (avec des amorces spécifiques de chaque virus ou bien recherchant tous les herpèsvirus simultanément) ou un diagnostic indirect. La production d'anticorps spécifiques dans l'humeur aqueuse, estimée par le coefficient de Goldmann-Witmer (ou coefficient de Desmots) a été largement supplantée par la PCR, mais peut être utile en complément [12]. Le diagnostic virologique de certitude a un

autre avantage : dans les cas d'uvéites résistantes au traitement, elles permettent de mettre en évidence des virus résistants (VZV ou HSV1) dont l'émergence est favorisée par l'utilisation de traitements préventifs au long cours [13].

En dehors des primo-infections virales, les sérologies plasmatiques ne présentent aucun intérêt.

Traitement des uvéites à HSV1 et VZV

Le traitement curatif des uvéites à HSV1 et VZV est très proche (**tableau I**) : il repose sur l'association d'un traitement antiviral par voie systémique associé à un traitement anti-inflammatoire. Il est habituel de démarrer la corticothérapie après 24 à 48 heures de traitement antiviral bien conduit.

Le valaciclovir peut être utilisé à la dose d'attaque de 1 g 3 fois par jour pour les deux virus. Le famciclovir, à la posologie de 500 mg 3 fois par jour en dose d'attaque, a une AMM pour le traitement des manifestations oculaires du VZV.

Pour HSV1 comme pour VZV, la voie orale est le plus souvent suffisante, mais dans les formes sévères d'uvéites antérieures, ou associées à une endothélite menaçant d'endommager de manière définitive l'endothélium cornéen, ou encore en cas de zona ophtalmique chez l'immunodéprimé ou l'enfant la voie intraveineuse est nécessaire. On utilise alors l'aciclovir à la posologie de 10 mg/kg/8 h, en surveillant la fonction rénale.

En cas d'hypertonie associée, les analogues des prostaglandines sont à éviter, car outre leur propriétés pro-inflammatoires, elles favoriseraient la réplication virale [14].

Enfin, le sevrage des corticoïdes doit toujours être réalisé sous couverture antivirale (**tableau I**).

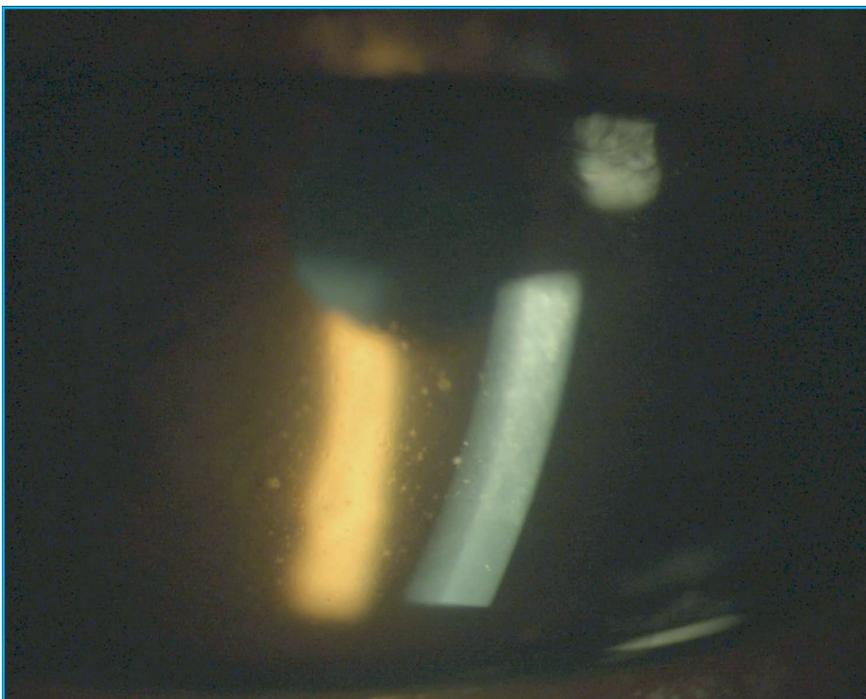


Fig. 3 : Uvéite herpétique : précipités rétrodescendants granulomateux.

POINTS FORTS

- HSV1 et VZV sont à l'origine de 10 à 30 % des uvéites antérieures.
- Les uvéites à HSV1 et VZV ont de nombreuses caractéristiques sémiologiques communes (unilatéralité, atteinte cornéenne associée, atrophie sectorielle de l'iris, hypertension).
- Le contexte clinique et l'analyse virologique de l'humeur aqueuse permettent de les différencier.
- Le traitement curatif repose sur les analogues nucléosidiques, la corticothérapie et le traitement de l'hypertonie.
- Le traitement antiviral préventif est indiqué en cas d'uvéite à HSV1 récidivante. Pour VZV, les modalités du traitement préventif ne sont pas définies, mais un vaccin anti-zostérien est désormais disponible.

Virus	Antiviral per os	Anti-inflammatoires	Traitements associés
HSV1	Valaciclovir 1 g 3 fois par jour. Diminution progressive, sur plusieurs mois.	Dexaméthasone (Collyres et injections périoculaires) À adapter en fonction de l'intensité de l'inflammation, diminution progressive, sevrage sous couverture antivirale.	– Mydriatiques – Collyres hypotonisants > Éviter les prostaglandines et les alpha-agonistes à la phase aiguë.
VZV	Valaciclovir (voir posologie ci-dessus) ou Famciclovir Dose d'attaque = 500 mg 3 fois par jour.		

Tableau I : Traitements curatifs des uvéites à HSV1 et VZV.

Concernant le traitement préventif, il est assez bien codifié pour les uvéites à HSV1 : chez les patients qui présentent plus de deux épisodes par an, un traitement par valaciclovir à la posologie de 500 mg par jour est indiqué. Il permet de réduire de moitié l'incidence des récurrences oculaires. Certains patients récidivent à cette posologie, il est alors licite (mais pour l'instant hors AMM) d'augmenter la posologie, et éventuellement de rechercher un virus résistant.

Au contraire, pour les uvéites à VZV, qui récidivent chez certains patients, le traitement oral préventif n'est pas codifié,

et sera ajusté au cas par cas. Une étude multicentrique destinée à évaluer l'intérêt d'un traitement préventif au long cours pour limiter les réactivations zostériennes oculaires (*Zoster Eye Disease Study*), comparable à celle qui avait été réalisée dans le cadre des récurrences herpétiques oculaires [15] a été récemment débutée aux États-Unis [16]. En cas de traitement par valaciclovir ou famciclovir au long cours, une surveillance régulière (tous les 3 à 6 mois) du ionogramme, de la NFS et du bilan hépatique est recommandée.

Par ailleurs, une vaccination anti-VZV est disponible. Le vaccin contre

la varicelle (un vaccin vivant atténué) est peu utilisé en France. Il diminue l'incidence des formes sévères, et est indiqué chez les nourrissons immunocompétents âgés de plus de 12 mois. Son effet sur les complications oculaires de la varicelle n'a pas été évalué.

Chez l'adulte, un vaccin anti-zostérien (même souche que le vaccin antivarielleux, mais 14 fois plus concentré) permet de réduire de plus de moitié l'incidence du zona (et donc du zona ophtalmique, qui représente un quart de l'ensemble des zonas), ainsi que ses complications, en particulier les douleurs post-zostériennes. Le vaccin est indiqué chez l'adulte immunocompétent de plus de 50 ans, mais n'est remboursé qu'après 65 ans. Il peut être discuté chez les patients ayant un antécédent de zona ophtalmique, même si quelques cas d'aggravation post-vaccinale de l'atteinte oculaire ont été rapportés [17].

Conclusion

Les uvéites herpétiques et zostériennes représentent une étiologie fréquente d'uvéite antérieure. Le contexte et l'étude virologique permettent de trancher entre ces deux virus "cousins". Le traitement curatif de ces deux affections est quasiment similaire, même si des études restent nécessaires pour définir la place du traitement préventif dans les atteintes zostériennes. Enfin, un vaccin anti-zostérien est désormais disponible, et peut être discuté chez les adultes immunocompétents ayant un antécédent de zona ophtalmique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BODAGHI B, CASSOUX N, WECHSLER B *et al.* Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine*, 2001;80:263-270.
2. KASWIN G, LABETOULLE M. Uvéites antérieures herpétiques. *Les Infections Oculaires*, 2010;239-248.
3. ROZENBERG F, BODAGHI B. Virologie Oculaire. *Les Infections Oculaires*, 2010:6-22.

Revue générale

4. LABETOUILLE M, AUQUIER P, CONRAD H *et al.* Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology*, 2005;112:888-895.
5. ROUSSEAU A, COLIN J, LABETOUILLE M. Herpes Zoster Ophthalmicus. *US Ophthalmic Review*, 2013;6:119-124.
6. SUNGUR G, HAZIROLAN D, DURAN S *et al.* The effect of clinical severity and eyelid rash on ocular involvement in primary varicella infection. *Eur J Ophthalmol*, 2009;19:905-908.
7. COLIN J, LABETOUILLE M. Zona Ophtalmique. *Les Infections Oculaires*, 2010:173-178.
8. BORKAR DS, GONZALES JA, THAM VM *et al.* Association between atopy and herpetic eye disease: results from the pacific ocular inflammation study. *JAMA ophthalmology*, 2014;132:326-331.
9. CHONG EM, WILHELMUS KR, MATOBA AY *et al.* Herpes simplex virus keratitis in children. *American journal of ophthalmology*, 2004;138:474-475.
10. COEN DM, SCHAFFER PA, FURMAN PA *et al.* Biochemical and genetic analysis of acyclovir-resistant mutants of herpes simplex virus type 1. *The American journal of medicine*, 1982;73:351-360.
11. DE MONCHY I, DOAN S, OFFRET H. Complications oculaires de la varicelle. *Herpès et zona oculaire : de la clinique au traitement*, 2009:213-230.
12. DE GROOT-MIJNES JD, ROTHOVA A, VAN LOON AM *et al.* Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *American journal of ophthalmology*, 2006;141:313-318.
13. VAN VELZEN M, VAN DE VIJVER DA, VAN LOENEN FB *et al.* Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis*, 2013;208:1359-1365.
14. KAUFMAN HE, VARNELL ED, THOMPSON HW. Latanoprost increases the severity and recurrence of herpetic keratitis in the rabbit. *American journal of ophthalmology*, 1999;127:531-536.
15. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1998;339:300-306.
16. COHEN EJ, KESSLER J. Persistent dilemmas in zoster eye disease. *The British journal of ophthalmology*, 2016;100:56-61.
17. SY A, MCLEOD SD, COHEN EJ *et al.* Practice patterns and opinions in the management of recurrent or chronic herpes zoster ophthalmicus. *Cornea*, 2012;31:786-790.
18. HULO C, DE CASTRO E, MASSON P, BOUGUELERET L, BAIROCH A, XENA-RIOS I *et al.* ViralZone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res*, 2011;39:D5765-5782.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Diplôme Inter-Universitaire de Chirurgie Rétinovitreuse

Année Universitaire 2017-2018

Responsables de l'enseignement :

Professeurs J.-P. Berrod, C. Creuzot-Garcher, J.-F. Korobelnik,
Universités de Nancy, Dijon et Bordeaux.

Déroulement de la formation : 3 sessions de cours de 3 jours à Paris.

Dates des cours : novembre 2017, janvier 2018 et mars 2018.

Renseignements et pré-inscriptions : www.chirurgie-retine.org

Professeur J.-P. Berrod

Tel : 03 83 85 12 82 Fax : 03 83 85 27 50

Mail : jp.berrod@chu-nancy.fr

Professeur C. Creuzot-Garcher

Tel : 03 80 29 51 73, Fax : 03 80 29 35 89,

Mail : catherine.creuzot-garcher@chu-dijon.fr

Professeur J.-F. Korobelnik

Tel : 05 57 82 12 17, Fax : 05 56 79 47 58,

Mail : jean-francois.korobelnik@chu-bordeaux.fr