Le dossier – Herpès et zona oculaire

Kératites herpétiques récidivantes : comment les prévenir ?

RÉSUMÉ : Les kératites herpétiques sont les manifestations les plus fréquentes de l'herpès oculaire. Ce sont les récurrences qui posent problème, avec de possibles conséquences majeures sur la fonction visuelle de l'œil atteint et la qualité de vie des patients.
La prévention des récurrences repose sur l'analyse du profil du patient et du type de récidive. En cas de récidives fréquentes, le traitement antiviral est toujours indiqué. En cas de récidives "réplicatives", c'est surtout la posologie de la prophylaxie antivirale qui sera adaptée. Dans les récurrences "à composante inflammatoire" (kératites stromales, endothélites), un traitement adjuvant anti-inflammatoire et une prise en charge des pathologies associées de la surface oculaire sont nécessaires.

A. ROUSSEAU, M. LABETOULLE
Service d'ophtalmologie, CHU Bicêtre, AP-HP.

Les kératites herpétiques sont les manifestations les plus fréquentes de l'herpès oculaire. Elles concernent environ 100 000 personnes en France [1]. Comme pour les autres manifestations cliniques liées au virus de l'herpès, ce sont les récurrences qui posent problème.

D'une part, elles risquent à chaque épisode de laisser des séquelles cornéennes, sous la forme d'opacités ou de néovaisseaux, et donc de faire un peu plus baisser la vision. Les kératites herpétiques constituent la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays industrialisés [2]. En outre, les récidives altèrent à chaque fois un peu plus l'innervation cornéenne, avec des troubles secondaires de la surface oculaire qui vont de la sécheresse oculaire à la kératopathie neurotrophique [3]. Enfin, les récurrences herpétiques ont des conséquences majeures sur la qualité de vie des patients, autant que le glaucome ou la DMLA [4]. La crainte de faire une récidive à tout moment et éventuellement de perdre la vision occupe beaucoup l'esprit des patients.

Les différents types de récurrence

La définition du type de récurrence et la compréhension de la physiopathologie sous-jacente est une étape préalable cruciale pour optimiser la prévention. On observe :
– **les récurrences "purement réplicatives"** où la manifestation clinique est quasi-exclusivement liée à la multiplication du virus dans les tissus oculaires [5]. C'est le cas des kératites épithéliales dendritiques (***fig. 1***), géographiques, et de certaines kératites limbiques, prenant l'aspect de kératites en archipel [6] ;
– **les récurrences "avec une composante inflammatoire"**, où la manifestation clinique est en partie liée à la réaction immunitaire dirigée contre le virus. Les kératites stromales (***fig. 2***), caractérisées par un infiltrat stromal sans œdème cornéen plus ou moins associé à des néovaisseaux (***fig. 3***), sont très majoritairement dysimmunitaires, tandis que les endothélites [5] (***fig. 4***) et les uvéites herpétiques sont des **formes "mixtes"** résultant de la combinaison d'une réplication virale et de la réaction immunitaire contre le virus.

Un patient donné a souvent un mode de récidive de prédilection. Mais tout est possible et les présentations cliniques peuvent varier d'un épisode à l'autre, voire co-exister lors d'un épisode.

Facteurs de risque de récidive

Le risque de récidive d'une kératite herpétique après un premier épisode augmente avec le temps : il est estimé à 10 % à 1 an, 20 à 30 % à 2 ans, 40 % à 5 ans et 60 à 70 % à 20 ans [7]. Un patient ayant développé une kératite herpétique a donc près d'une chance sur deux d'être touché une 2e fois au cours de sa vie. La fréquence des récidives augmente avec le nombre de poussées, au moins pour les 5 premiers épisodes. Ainsi, un patient ayant subi 2 épisodes en moins d'1 an présente un risque de 32 % de subir un 3e épisode herpétique dans les 12 mois qui suivent [7].

Parmi les facteurs de risque et les situations à risque, certains sont liés à une **stimulation de la réactivation virale**, d'autres à une **diminution de la réaction immunitaire antivirale**.

Les corticoïdes, les prostaglandines, les ultraviolets peuvent stimuler la réactivation virale. Pour autant, les collyres aux prostaglandines ne sont pas contre-indiqués chez les patients en phase quiescente de la maladie [8]. Les états associés à une immunodépression modérée (période menstruelle, infection intercurrente, fièvre, stress) ou plus profonde (traitements immunosuppresseurs…) peuvent favoriser les récurrences [7].

La chirurgie oculaire **associe stimulation de la réplication virale et immunodépression locale**. Le traumatisme chirurgical entraîne une inflammation neurogène rétrograde qui "remonte" jusqu'au ganglion trigéminé et va favoriser la réactivation virale, tandis que les traitements anti-inflammatoires vont diminuer l'efficacité de la réponse immunitaire antivirale.

Enfin, **certains terrains sont plus à risque :** les enfants récidivent généralement plus que les adultes, et ont plus volontiers des atteintes bilatérales, le plus souvent sous la forme de kératites avec composante inflammatoire, en particulier stromales. Les atopiques sont quant à eux à risque de formes sévères, notamment nécrotiques [7, 9].

Prévenir les récurrences en pratique

Pendant longtemps, le traitement préventif des récurrences herpétiques reposait uniquement sur les antiviraux, dont l'utilisation est basée sur les résultats de l'Herpetic Eye Disease Study (HEDS) publiés en 1998 [10]. Pour résumer, cette étude randomisée contrôlée de grande ampleur a démontré que l'aciclovir 400 mg 2 fois par jour pendant 1 an réduit de moitié le risque de récurrences et que cet effet persiste pendant 1 an après l'arrêt du traitement. L'aciclovir a été vite supplanté chez l'adulte par le valaciclovir (500 mg, 1 fois par jour), un ester dérivé de l'aciclovir et de la L-valine dont le principe actif est identique (aciclovir) mais qui offre une meilleure biodisponibilité par voie orale. Le corollaire de ces résultats est que le traitement antiviral empêche seulement la moitié des récidives.

Pour optimiser le traitement préventif, il faut avoir en tête la physiopathologie sous-jacente aux différentes formes clinique des récidives.

1. Récidives "réplicatives"

Pour les kératites épithéliales (***fig. 1***), le traitement antiviral préventif est officiellement indiqué à partir de 3 épisodes par an, pendant une durée minimale d'1 an. Si toutefois le patient continue de récidiver malgré un traitement antiviral préventif bien conduit, trois hypothèses sont à envisager [11] :
– la 1re est une mauvaise observance, qu'il conviendra de "traquer" à l'interrogatoire ;
– la 2e et plus fréquente est une mauvaise absorption, ou en tout cas une mauvaise biodisponibilité du valaciclovir chez le patient. On peut alors augmenter (hors AMM) la posologie du traitement préventif à 2 comprimés par jour (voire exceptionnellement 3). Une alternative dans ce cas est l'utilisation du famciclovir (500 mg, 1 comprimé par jour), doté de propriétés pharmacodynamiques différentes du valaciclovir, qui peut conférer une meilleure efficacité chez certains patients [5] ;
– la dernière est la présence d'une souche virale résistante au traitement [12]. Cette hypothèse est plutôt à envisager soit chez les patients immunocompétents ayant une longue histoire d'herpès oculaire, et par conséquent ayant reçu de longues durées cumulées de traitement antiviral, soit chez les immunodéprimés, chez qui la sélection de souches résistantes est plus rapide. Le diagnostic de résistance aux antiviraux est plus facilement réalisé en milieu hospitalier (phénotypage du virus en culture et/ou génotypage des souches effectué sur le produit de PCR obtenu à partir d'un grattage cornéen ou de larmes). La prise en charge des kératites herpétiques causées par des souches résistantes aux antiviraux repose sur des traitements adaptés aux mécanismes de résistance et à la forme clinique. Sans rentrer dans les détails, nous disposons désormais de molécules disponibles par voie topique (trifluridine), orale (aménamévir, en autorisation d'accès compassionnel) ou intraveineuse (foscavir) permettant de faire face à quasiment toutes les situations.

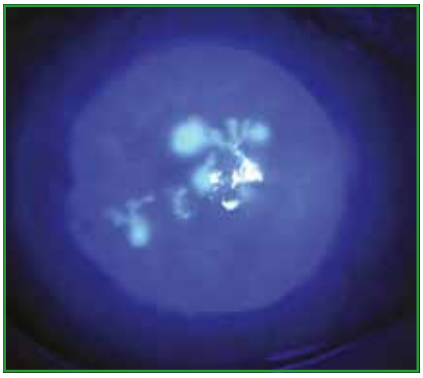

Fig. 1 : Récidive de kératite épithéliale dendritique.

Le dossier – Herpès et zona oculaire

2. Récidives à "composante inflammatoire"

Dans le cas de récidives à "composante inflammatoire", le traitement antiviral préventif est indiqué au-delà de 2 récurrences par an. Toutefois, en cas de kératite (endothéliale ou stromale) ou d'uvéite sévère, il semble légitime de démarrer un traitement préventif au long cours dès le premier épisode. Dans le cas des kératites stromales (***fig. 2***), le traitement antiviral suffit rarement à prévenir les récidives, du fait de la composante dysimmunitaire. Les corticoïdes sont alors difficiles à sevrer, et l'utilisation d'immunosuppresseurs topiques, à visée d'épargne cortisonique (ciclosporine 2 % ou tacrolimus 0,1 %) est très souvent nécessaire [5, 13]. Ces traitements permettent d'une part de diminuer l'inflammation stromale et la néovascularisation parfois associée (***fig. 3***), mais aussi de contrôler l'inflammation de surface associée qui contribue à favoriser les récidives [13]. Dans la même veine, les collyres lubrifiants et le traitement d'une éventuelle pathologie de surface associée – notamment une dysfonction meibomienne parfois secondaire à une rosacée – peuvent aussi être utiles.

Fig. 2 : Récidive de kératite stromale à HSV-1 sous la forme d'opacités nummulaires.

Fig. 3 : Néovascularisation et kératopathie lipidique chez une patiente avec un lourd passé de récidives herpétiques.

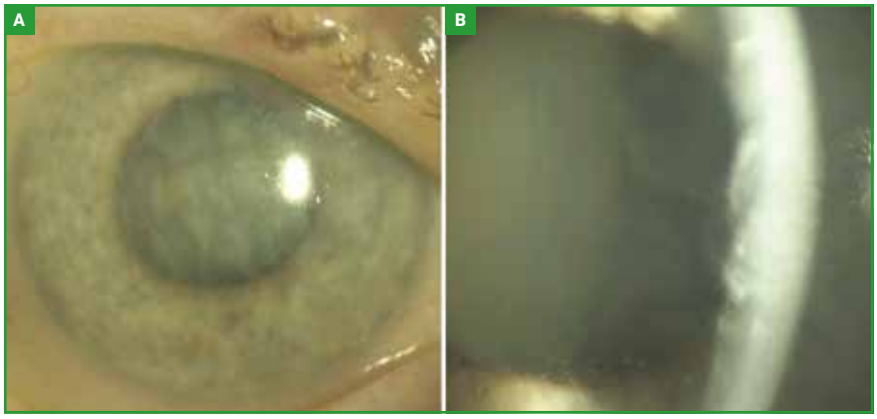

Fig. 4 : Endothélite diffuse. **A :** œdème cornéen avec plis de Descemet. **B :** précipités rétrodescémétiques sous-jacents à l'œdème.

Le schéma peut être similaire pour les endothélites (***fig. 4***), mais tout comme dans les uvéites, c'est souvent en augmentant la posologie ou en changeant le traitement antiviral que l'on parvient à réduire la fréquence des récidives. Les uvéites herpétiques récidivantes malgré un traitement antiviral préventif bien conduit doivent également faire évoquer, soit un virus résistant, soit un diagnostic différentiel, notamment une uvéite à CMV, qui ne répond que partiellement au valaciclovir. Dans ce cas, le prélèvement d'humeur aqueuse à la phase aiguë est indispensable. On demandera alors une PCR et un coefficient de charge immunitaire, pour les trois *herpesvirus* (HSV/VZV/CMV) – voire pour la rubéole – pour augmenter la rentabilité diagnostique du prélèvement [14].

3. Situations particulières

Toutes les chirurgies, laser et gestes (y compris les iridotomies périphériques, capsulotomies ou autre SLT, mais aussi les injections intravitréennes, *a fortiori* de corticoïdes) sont à risque de déclencher une récurrence. Chez le patient herpétique connu, un encadrement du geste par un traitement antiviral à forte dose, prescrit la veille du geste et jusqu'à la fin de la période d'inflammation oculaire, est recommandé. Dans le cas particulier des greffes de cornée pour séquelles de kératite herpétique, qui exposent particulièrement au risque de récidive et de rejet de greffe, un encadrement du geste par un traitement antiviral par voie intraveineuse peut être discuté. Le relais par traitement antiviral préventif *per os* sera prescrit à vie, avec des posologies plus importantes que celles recommandées par l'AMM [15].

BIBLIOGRAPHIE

1. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H *et al.* Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology*, 2005;112:888-895.
2. Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol*, 2012;57:448-462.
3. M'Garrech M, Rousseau A, Kaswin G *et al.* Impairment of lacrimal secretion in the unaffected fellow eye of patients with recurrent unilateral herpetic keratitis. *Ophthalmology*, 2013;120:1959-1967.
4. Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G *et al.* Persistent Impairment of Quality of Life in Patients with Herpes Simplex Keratitis. *Ophthalmology*, 2017;124:160-169.

5. Labetoulle M, Boutolleau D, Burrel S *et al.* Herpes simplex virus, varicella-zoster virus and cytomegalovirus keratitis: Facts for the clinician. *The Ocular Surface*, 2021.
6. Gabison EE, Alfonsi N, Doan S *et al.* Archipelago keratitis: a clinical variant of recurrent herpetic keratitis? *Ophthalmology*, 2007;114:2000-2005.
7. Labetoulle M, Rousseau A, Bourcier T. Atteintes herpétiques du segment antérieur de l'œil : aspects épidémiologiques, cliniques et diagnostiques. Encyclopédie médico-chirurgicale, Masson; 2020.
8. Siddique SS, Suelves AM, Baheti U *et al.* Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol*, 2013;58:1-10.
9. 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.
10. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. *N Engl J Med*, 1998;339:300-306.
11. Rousseau A, Boutolleau D, Titier K *et al.* Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: A virological and pharmacological study. *Antiviral research*, 2017;146:205-212.
12. Rousseau A, Burrel S, Gueudry J *et al.* Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus 1 Keratitis: A Concerning and Emerging Clinical Challenge. *American Journal of Ophthalmology*, 2022;238:110-119.
13. Sheppard JD, Wertheimer ML, Scoper SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. *Arch Ophthalmol*, 2009;127:852-856.
14. 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.
15. Yu AC, Friehmann A, Myerscough J *et al.* Initial High-Dose Prophylaxis and Extended Taper for Mushroom Keratoplasty in Vascularized Herpetic Scars. *American Journal of Ophthalmology*, 2020;217:212-223.

Antoine Rousseau a déclaré être consultant pour Thea, Horus, Abbvie, Glaukos, Bausch & Lomb.