

Le dossier – Herpès et zona oculaire

Rétinites virales nécrosantes à HSV et VZV

RÉSUMÉ : Les virus du groupe herpès peuvent provoquer des rétinites nécrosantes potentiellement cécitantes qui se manifestent sous trois formes principales en fonction du statut immunitaire de l'individu : la nécrose rétinienne aiguë (ARN), la nécrose rétinienne externe progressive (PORN) et la rétinite à CMV. Quel que soit le type de nécrose rétinienne virale, le pronostic visuel est sombre en l'absence de traitement. Même si des traitements médicamenteux spécifiques et puissants sont désormais disponibles, une prise en charge précoce est cruciale pour éviter l'apparition de complications menaçant de manière définitive la vision.



S. TOUHAMI

Service d'Ophtalmologie, CHU Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, PARIS.
Institut de la Vision, Inserm, CNRS, Sorbonne Université, PARIS.

Les rétinites virales (RV) représentent un groupe de pathologies rétinienne rares et potentiellement cécitantes impliquant l'HSV (*herpes simplex virus*) 1 et 2, le VZV (*varicella zoster virus*), le CMV (cytomégalovirus) et plus exceptionnellement le virus d'Epstein-Barr (EBV) [1]. L'incidence des RV reste extrêmement faible (de l'ordre d'1 cas pour 1,5 million d'habitants) malgré une forte séropositivité mondiale pour les virus du groupe herpès [2, 3]. L'interaction entre l'agressivité des souches virales et l'immunité de l'hôte conditionne l'apparition de ces pathologies et leur présentation clinique, qui va de la nécrose rétinienne aiguë chez les personnes immunocompétentes, à la rétinite à CMV ou la rétinite nécrosante externe progressive chez les personnes immunodéprimées. Cet article se concentrera sur les rétinites causées par les virus HSV-1 et 2 et VZV.

■ Nécrose rétinienne aiguë

La nécrose rétinienne aiguë ou ARN (*acute retinal necrosis*) est la forme de rétinite la plus fréquente chez le sujet

“apparemment immunocompétent”, mais elle peut également s'observer chez le sujet immunodéprimé, avec des particularités cliniques qui seront détaillées plus loin. Décrite pour la première fois dans les années 1970 sous la forme d'une panuvéite unilatérale associant une nécrose rétinienne rapidement progressive et une vascularite artérielle, l'ARN n'obtient la preuve de l'implication des virus du groupe herpès que dans les années 1980 [4].

Sa définition se base sur les signes cliniques énoncés par la Société Américaine d'Uvéite (Holland) [5], à savoir la présence d'un ou plusieurs foyers de nécrose rétinienne périphérique d'extension circonférentielle et centripète, la présence d'une vascularite occlusive, d'une hyalite ± d'une réaction de chambre antérieure, parfois associées à une papillite, une atrophie optique ou plus rarement une sclérite. La classification japonaise de 2015 a apporté plusieurs niveaux de certitude diagnostique (**tableau I**), suivie de celle du SUN (Standardization of Uveitis Nomenclature) Working Group qui intègre des outils informatiques de *machine learning* (**tableau II**) [6].

ARN confirmée	Association des critères cliniques 1a et 1b + 1 critère d'évolution + confirmation virologique
ARN suspectée mais non confirmée	Association de 4 critères cliniques sur 6 incluant a et b + 2 critères d'évolution sans confirmation virologique
1. Critères cliniques : a) Tyndall cellulaire ou précipités rétrodescémétiques en graisse de mouton. b) Lésions blanches ou jaunâtres en périphérie rétinienne, initialement bien distinctes puis progressivement confluentes. c) Vascularite artérielle. d) Œdème papillaire. e) Hyalite. f) Hypertonie oculaire. 2. Évolution clinique : a) Extension circonférentielle rapide des lésions. b) Apparition de déchirures rétinienne ou d'un décollement de rétine. c) Occlusion vasculaire. d) Atrophie optique. e) Bonne réponse au traitement antiviral. Critère virologique : positivité de la PCR ou du coefficient de Goldmann-Witmer pour l'HSV ou le VZV. ARN : <i>acute retinal necrosis</i> ; HSV : <i>herpes simplex virus</i> ; VZV : virus de la varicelle et du zona.	

Tableau I : Critères diagnostiques des nécroses rétinienne aiguës (d'après [7]).

Diagnostic en présence du critère 1 + critère 2 ou 3, en l'absence de critères d'exclusion.
Rétinite nécrosante impliquant la rétine périphérique ET Preuve d'infection par le virus HSV ou VZV par une PCR positive sur un échantillon d'humeur aqueuse ou de vitré OU Tableau clinique caractéristique : Rétinite circonférentielle ou confluent ET Engainement vasculaire rétinien et/ou vasculite occlusive ET Hyalite > minime (sauf en cas d'immunodépression) Exclusion : Sérologie syphilitique positive Échantillon intraoculaire avec PCR positive pour le CMV ou la toxoplasmose (sauf en cas d'infections multiples chez un patient immunodéprimé) HSV : <i>herpes simplex virus</i> ; VZV : virus de la varicelle et du zona ; CMV : cytomégalovirus ; PCR : <i>polymerase chain reaction</i> .

Tableau II : Critères diagnostiques des nécroses rétinienne aiguës selon la classification du SUN Working Group [6].

1. Principaux virus en cause

Les principaux virus impliqués dans les ARN sont le virus HSV-2, le virus VZV et désormais plus rarement le virus HSV-1, avec un moins bon pronostic visuel rapporté chez les patients immunocompétents atteints du VZV [8]. Concernant le terrain, il n'existe pas de population de prédilection en termes de sexe ou d'ethnie. Cependant, l'ARN surviendrait selon deux pics d'âge, autour de la quarantaine et de la soixantaine, sans que cela ne soit un critère pathogno-

monique. Des antécédents d'infection herpétique passée ou concomitante sont inconstants, mais utiles à rechercher car ils peuvent d'ores et déjà orienter vers tel ou tel virus (comme par exemple le HSV en cas d'antécédent de méningo-encéphalite herpétique) [9-15]. Comme précisé précédemment, l'ARN survient principalement chez des sujets "apparemment immunocompétents" mais peut également se retrouver chez des sujets immunodéprimés. Dans ce cas, l'inflammation antérieure et la hyalite sont généralement absentes, l'évolution

de la rétinite est plus sévère et le pronostic souvent plus sombre. Concernant le sujet immunocompétent, il est important de rappeler que cette notion d'immunocompétence est limitée par les techniques employées. En effet, des anomalies immunologiques infracliniques peuvent être présentes chez le sujet "apparemment immunocompétent" atteint d'ARN, sans être détectables par les méthodes habituelles (comme la numération formule sanguine-NFS, l'électrophorèse des protéines sériques-EPS...). Ces anomalies infracliniques pourraient donc être à l'origine de l'apparition de la maladie.

2. Signes cliniques

Les ARN peuvent se manifester au stade aigu par un œil plus ou moins rouge et plus ou moins douloureux, selon le statut immunitaire de l'hôte. Le patient peut se plaindre de photophobie, de myodésopsies ou de baisse d'acuité visuelle dépendant principalement de la localisation de la nécrose et de la présence ou non d'une hyalite. L'examen du segment antérieur peut retrouver une inflammation de chambre antérieure, des précipités rétrodescémétiques granulomateux parfois en graisse de mouton. Ces signes sont généralement plus discrets, voire absents chez le sujet immunodéprimé. L'examen du segment antérieur retrouve parfois la présence d'une atrophie irienne. Plus rarement, une épisclérite, une sclérite, une kératite, un hypopion ou un hyphéma peut être rapporté [16]. L'hypertonie oculaire est souvent retrouvée chez les patients souffrant d'ARN. L'examen du fond d'œil est primordial. Chez le sujet immunocompétent, une hyalite souvent dense cache parfois des lésions de nécrose rétinienne de pleine épaisseur, blanc-jaunâtre, unies ou multifocales, situées initialement en périphérie et s'étendant de manière circonférentielle et centripète. Une vascularite occlusive, le plus souvent artérielle, est habituelle. Une papillite plus ou moins sévère peut être réactionnelle au processus inflammatoire ou consti-

Le dossier – Herpès et zona oculaire

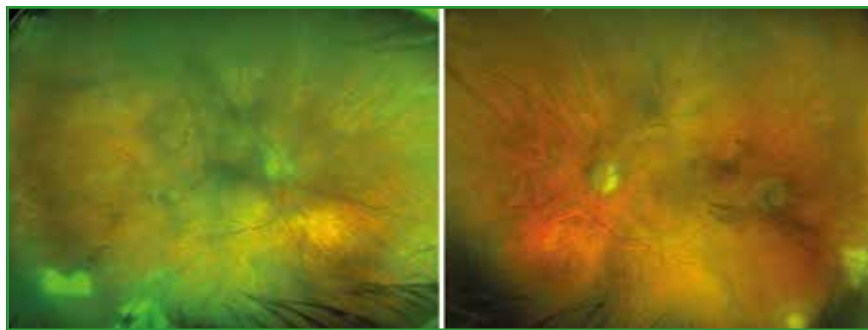


Fig. 1 : Imagerie ultra-grand champ (California, Optos) représentant les yeux droit (A) et gauche (B) d'un patient apparemment immunocompétent de 70 ans présentant une ARN bilatérale à VZV. On note la présence d'une hyalite bilatérale et des foyers nécrotiques blanchâtres inférieurs correspondant à la rétinite. ARN: *acute retinal necrosis*; VZV: virus de la varicelle et du zona.

tuer une véritable névrite herpétique, qui peut parfois être rétrobulbaire. La présence d'une atrophie optique a une valeur pronostique.

La crainte du clinicien est la bilatéralisation, pouvant survenir après un intervalle de quelques jours ou semaines à plusieurs années [16, 17], imposant d'instaurer un traitement dès que le diagnostic est suspecté. Toutefois, l'ARN peut être bilatérale d'emblée : il s'agit alors de la BARN pour *bilateral acute retinal necrosis* (fig. 1). Un examen neurologique, même sommaire, est recommandé, à la recherche d'un syndrome méningé associé qui nécessiterait une imagerie cérébrale et une ponction lombaire en urgence. Le diagnostic d'ARN repose sur les signes cliniques sus-cités, mais l'identification du virus responsable par PCR est indispensable pour confirmer le diagnostic et adapter le traitement.

Nécrose rétinienne externe progressive

La nécrose rétinienne externe progressive ou PORN (*Progressive Outer Retinal Necrosis*) a été décrite initialement quasi exclusivement chez le sujet immunodéprimé. Elle est presque toujours imputable au VZV [8]. Cliniquement, le patient présente des troubles visuels légers habituellement indolores, sur un œil rarement rouge. Le segment antérieur

est rarement atteint, du fait de l'immunosuppression. Au fond d'œil, les foyers nécrotiques blanchâtres progressent très vite et atteignent de façon précoce le pôle postérieur. Une épargne des zones immédiatement adjacentes aux vaisseaux peut donner un aspect de *cracked mud* (terre asséchée) [18]. Les différences entre la PORN et l'ARN incluent la présence précoce de lésions nécrosantes au niveau du pôle postérieur, l'atteinte initiale de la rétine externe évoluant ensuite vers une nécrose de pleine épaisseur, l'absence ou la présence d'une inflammation intra-oculaire légère, l'absence ou la présence d'une vasculopathie rétinienne minime. Des cas de PORN ont également été rapportés chez des patients apparemment immunocompétents, avec une réaction inflammatoire plus importante que chez les immunodéprimés chez qui la hyalite est habituellement absente [19-21].

Complications

Les principales complications des nécroses rétinienues, qu'elles soient liées aux virus HSV-1 et 2 ou au virus VZV, sont l'extension vers la région maculaire, induisant une perte de la vision centrale, l'atrophie optique, le décollement de la rétine au pronostic sombre même en cas de chirurgie, et l'ischémie rétinienne par la vascularite occlusive avec ses complications propres (néovasculaires...). La bilatéralisation est la crainte principale du clinicien car elle peut induire une

cécité complète et bilatérale, imposant de débiter un traitement dès que le diagnostic est évoqué.

Examens complémentaires

En dehors de l'imagerie multimodale qui permet de suspecter le diagnostic de rétinite nécrosante, le diagnostic virologique doit impérativement être réalisé afin d'adapter le traitement sans le retarder. Il est le plus souvent réalisé sur un échantillon d'humeur aqueuse, plus rarement sur un prélèvement vitréen. La méthode la plus fréquemment employée est la PCR (*polymerase chain reaction*) quantitative en temps réel, qui détecte de façon directe l'ADN du virus, afin de réaliser le diagnostic mais également de permettre le suivi. En effet, la charge virale initiale (haute) et sa vitesse de décroissance (lente) sont des éléments de mauvais pronostic [8]. Une autre méthode de diagnostic virologique correspond au calcul du coefficient de charge immunitaire ou coefficient de Goldmann-Witmer qui évoque une synthèse intraoculaire spécifique d'immunoglobulines G (IgG) antivirales si ce coefficient est > 3.

Le bilan biologique de recherche d'une immunodépression, doit être systématique devant toute RV, comprenant au minimum une NFS, une EPS et une sérologie VIH. Dans certains centres spécialisés, une analyse plus précise des sous-populations lymphocytaires comme les lymphocytes CD4+, *a fortiori* lorsque la présentation clinique évoque celle d'un patient immunodéprimé (PORN par exemple), peut être proposée.

D'autres examens à visée pré-thérapeutique sont demandés à savoir l'étude de la fonction rénale et hépatique. L'imagerie cérébrale n'est pas obligatoire mais doit être réalisée en cas de signes cliniques évocateurs d'atteinte neurologique. Elle s'accompagne d'une ponction lombaire afin de documenter la présence éventuelle du virus dans le liquide céphalo-rachidien.

■ Prise en charge et traitements

Le traitement vise à suspendre l'infection active, à minimiser la nécrose et les dommages causés par l'inflammation et à éviter la bilatéralisation. Les antiviraux doivent être débutés sans attendre la confirmation virologique. Le traitement repose sur une phase d'induction le plus souvent par voie intraveineuse (IV), parfois par voie orale (à très forte dose [22-25]), pendant 2 à 3 semaines, jusqu'à cicatrisation des lésions et en l'absence de nouveaux foyers. Cette phase est suivie d'une période d'entretien par voie orale (valaciclovir le plus souvent) d'au moins 6 mois, voire à vie si le traitement est toléré. Concernant la phase d'induction, l'aciclovir constitue la molécule de choix. En cas de présentation de type PORN ou PORN-like ou si la surface rétinienne atteinte est importante, il est possible de proposer d'emblée du foscarnet IV. Dans tous les cas, la surveillance biologique de la NFS, des plaquettes et des fonctions rénale et hépatique sera très régulière. Le traitement systémique est généralement associé à des injections intra-vitréennes (IVT) d'antiviraux (ganciclovir ou foscarnet). Fitoussi *et al.* ont montré qu'indépendamment du virus causal, les patients recevant moins de 5 IVT d'antiviraux lors de leur suivi étaient les plus à même de développer un décollement de la rétine. Les IVT sont réalisées concomitamment à la ponction de chambre antérieure diagnostique initiale, puis à raison d'1 à 2 fois par semaine pendant la phase d'induction (protocole de la Pitié-Salpêtrière : IVT 2 fois par semaine lors de la phase d'induction puis décroissance progressive selon la réponse clinique, la charge virale et la tolérance du traitement systémique).

Les corticoïdes systémiques (IV puis *per os*) sont exceptionnellement utilisés car ils pourraient favoriser la réplication virale. Dans le cas où ils seraient nécessaires, ils ne sont administrés qu'après 48 h de traitement antiviral IV et toujours sous couverture antivirale pour la durée la plus courte possible. Les collyres à la

dexaméthasone à la dose la plus faible possible sont généralement préférés pour contrôler l'inflammation du segment antérieur et aider au nettoyage de la hyalite. La photocoagulation préventive de la rétine périphérique par le laser argon et la vitrectomie préventive précoce ont été proposées par certains auteurs pour réduire le risque de décollement de rétine, mais leur utilisation n'est pas consensuelle.

■ Conclusion

Les rétinites virales aux virus HSV et VZV sont un groupe de pathologies rares mais graves pouvant toucher le sujet apparemment immunocompétent mais également le sujet immunodéprimé. La présentation clinique la plus fréquente chez le patient immunocompétent est l'ARN. Le diagnostic virologique est indispensable pour adapter le traitement, qui devra être débuté dès la suspicion clinique pour éviter la survenue de complications.

BIBLIOGRAPHIE

1. WU XN, LIGHTMAN S, TOMKINS-NETZER O. Viral retinitis: diagnosis and management in the era of biologic immunosuppression: A review. *Clin Experiment Ophthalmol*, 2019;47:381-395. doi:10.1111/ceo.13500.
2. MUTHIAH MN, MICHAELIDES M, CHILD CS *et al.* Acute retinal necrosis: a national population-based study to assess the incidence, methods of diagnosis, treatment strategies and outcomes in the UK. *Br J Ophthalmol*, 2007;91:1452-1455. doi:10.1136/bjo.2007.114884.
3. COCHRANE TF, SILVESTRI G, McDOWELL C *et al.* Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study. *Eye*, 2012;26(3):370-378. doi:10.1038/eye.2011.338.
4. PEYMAN GA, GOLDBERG MF, UNINSKY E *et al.* Vitrectomy and intravitreal antiviral drug therapy in acute retinal necrosis syndrome. Report of two cases. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, 1984;102:1618-1621. doi:10.1001/archophth.1984.01040031308013.
5. HOLLAND GN, Executive Committee of the American Uveitis Society. Standard Diagnostic Criteria for the Acute Retinal Necrosis Syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1994;117:663-666. doi:10.1016/S0002-9394(14)70075-3.
6. Classification criteria for acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*, 2021;228:237-244. doi:10.1016/j.ajo.2021.03.057.
7. TAKASE H, OKADA AA, GOTO H *et al.* Development and validation of new diagnostic criteria for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol*, 2015;59:14-20. doi:10.1007/s10384-014-0362-0.
8. FITOUSSI L, BAPTISTE A, MAINGUY A *et al.* Clinical and Virological Characteristics and Prognostic Factors in Viral Necrotizing Retinitis. *J Pers Med*, 2022;12:1785. doi:10.3390/jpm12111785.
9. EL AZAZI M, SAMUELSSON A, LINDE A *et al.* Intrathecal antibody production against viruses of the herpesvirus family in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1991;112:76-82. doi:10.1016/s0002-9394(14)76217-8.
10. THOMPSON WS, CULBERTSON WW, SMIDDY WE *et al.* Acute retinal necrosis caused by reactivation of herpes simplex virus type 2. *Am J Ophthalmol*, 1994;118:205-211. doi:10.1016/s0002-9394(14)72900-9.
11. CUNNINGHAM ET, SHORT GA, IRVINE AR *et al.* Acquired immunodeficiency syndrome--associated herpes simplex virus retinitis. Clinical description and use of a polymerase chain reaction-based assay as a diagnostic tool. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*, 1996;114(7):834-840. doi:10.1001/archophth.1996.01100140048006.
12. SCHLINGEMANN RO, BRUINENBERG M, WERTHEIM-VAN DILLEN P *et al.* Twenty years' delay of fellow eye involvement in herpes simplex virus type 2-associated bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*, 1996;122:891-892. doi:10.1016/s0002-9394(14)70390-3.
13. PERRY JD, GIRKIN CA, MILLER NR *et al.* Herpes simplex encephalitis and bilateral acute retinal necrosis syndrome after craniotomy. *Am J Ophthalmol*, 1998;126:456-460. doi:10.1016/s0002-9394(98)00108-1.
14. PAVÉSIO CE, CONRAD DK, MCCLUSKEY PJ *et al.* Delayed acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. *Br J Ophthalmol*, 1997;81:415-416. doi:10.1136/bjo.81.5.415a.

Le dossier – Herpès et zona oculaire

15. WATANABE J, ASHIDA M, FUNAKI A *et al.* A case of acute retinal necrosis syndrome caused by herpes simplex virus type 1. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 1989;93:65-71.
16. DEVILLIERS MJ, BEN HADJ SALAH W, BARREAU E *et al.* Ocular manifestations of viral diseases. *Rev Med Interne*, 2021;42:401-410. doi:10.1016/j.revmed.2020.08.022.
17. SCHOENBERGER SD, KIM SJ, THORNE JE *et al.* Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2017;124(3):382-392. doi:10.1016/j.ophtha.2016.11.007.
18. ENGSTROM RE, HOLLAND GN, MARGOLIS TP *et al.* The Progressive Outer Retinal Necrosis Syndrome. *Ophthalmology*, 1994;101(9):1488-1502. doi:10.1016/S0161-6420(94)31142-0.
19. BROYLES HV, FONG JW, SALLAM AB. Case series: Two cases of herpetic retinitis presenting as progressive outer retinal necrosis in immunocompetent individuals. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021;23:101119. doi:10.1016/j.ajoc.2021.101119.
20. BENZ MS, GLASER JS, DAVIS JL. Progressive outer retinal necrosis in immunocompetent patients treated initially for optic neuropathy with systemic corticosteroids. *Am J Ophthalmol*, 2003;135:551-553. doi:10.1016/s0002-9394(02)01978-5.
21. CARRILLO-PACHECO S, VAZQUEZ-MAROUSCHEK MC, LOPEZ-CHECA F *et al.* Progressive outer retinal necrosis in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand*, 1996;74(5):506-508. doi:10.1111/j.1600-0420.1996.tb00609.x.
22. AIZMAN A, JOHNSON MW, ELNER SG. Treatment of Acute Retinal Necrosis Syndrome with Oral Antiviral Medications. *Ophthalmology*, 2007;114:307-312. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.058.
23. TIBBETTS MD, SHAH CP, YOUNG LH *et al.* Treatment of Acute Retinal Necrosis. *Ophthalmology*, 2010;117:818-824. doi:10.1016/j.ophtha.2009.09.001.
24. EMERSON GG, SMITH JR, WILSON DJ. Primary Treatment of Acute Retinal Necrosis with Oral Antiviral Therapy. *Ophthalmology*, 2006;113:2259-2261. doi:10.1016/j.ophtha.2006.05.063.
25. TAYLOR SR, HAMILTON R, HOOPER CY *et al.* Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. *BMC Ophthalmol*, 2012;12:48. doi:10.1186/1471-2415-12-48.

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