

Les antiviraux dans les kératites herpétiques : Quelles doses ? Comment gérer ?



→ **M. LABETOULLE**^{1, 2},
T. BOURCIER³

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

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

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

La prise en charge des kératites herpétiques est maintenant assez systématisée, au moins dans les formes cliniques les plus courantes en pratique de ville. Nous avons vu, dans un numéro précédent de *Réalités Ophthalmologiques* (n° 200, février 2013), les outils thérapeutiques à disposition pour cette prise en charge. Dans le présent article, nous proposons quelques schémas thérapeutiques, destinés à simplifier la pratique quotidienne.

Schémas thérapeutiques en période aiguë

1. Schémas thérapeutiques dans les kératites épithéliales

La prise en charge de la période aiguë des kératites épithéliales repose sur le traitement spécifique de la réplication virale, c'est-à-dire les antiviraux oraux ou topiques, et des mesures destinées à réduire les douleurs et l'inflammation. La première d'entre elles peut être réalisée dès la consultation initiale : il s'agit du débridement conjonctival par grattage des bords de l'ulcère avec des éponges microchirurgicales stériles (après instillation de collyre anesthésique). Si on en a la possibilité, l'extrémité de l'éponge peut être adressée au laboratoire de virologie pour vérifier la nature du virus (un virus varicelle-zona peut donner des tableaux similaires à HSV1, mais il est souvent moins sensible au traitement antiviral). Le but principal du débridement conjonctival est de réduire la charge virale et d'accélérer la cicatrisation du défaut épithélial [1]. Afin de réduire cette charge, on peut aussi prescrire des collyres mouillants (type sérum physiologique ou apparentés) à la dose de six à huit instillations quotidiennes. La douleur liée à l'atteinte épithéliale est souvent nettement réduite par une cycloplégie (atropine 1 %) avec occlusion oculaire pendant un ou deux jours.

Le traitement antiviral peut être administré par voie topique ou orale, mais il n'y a aucun avantage à associer ces deux

types de traitements. Les principaux arguments pour choisir la voie topique sont la simplicité d'utilisation et l'absence d'effets indésirables systémiques. Nous disposons actuellement en France de trois molécules dont les présentations pharmaceutiques sont très différentes : collyre à 1 % de trifluridine (Virophta), pommade à 3 % d'aciclovir (Zovirax) ou gel à 0,15 % de ganciclovir (Virgan). Le choix entre ces trois traitements topiques repose essentiellement sur des critères pratiques, car aucune étude n'a pour l'instant démontré la supériorité de l'un sur les autres. Le collyre a l'avantage de ne pas gêner la vision, mais il requiert sept instillations par jour et est limité par sa toxicité sur les cellules épithéliales non encore infectées. La pommade est très spécifique des cellules infectées, mais elle entraîne une vision trouble prolongée. Cette dernière est de plus courte durée après instillation du gel, qui en outre est bien toléré et nécessite cinq instillations par jour.

On peut aussi choisir la voie orale pour le traitement antiviral des kératites herpétiques épithéliales. Le principal avantage est le côté pratique, à savoir l'absence d'application d'antiviraux dans l'œil plusieurs fois dans la journée, ce qui peut être particulièrement difficile pour les patients très occupés ou pour les patients dépendants (enfants, personnes âgées) [2, 3]. Le choix repose sur l'aciclovir (Zovirax, à la dose de 2000 mg en cinq prises) ou le valaciclovir (Zelitrex, à la dose de 1000 mg en deux prises). La durée du traitement est,

par analogie, la même que pour les anti-viraux oraux (7 à 15 jours). Il est logique de vérifier la bonne tolérance, en particulier l'absence d'anomalies rénales (créatinine), hépatiques (ASAT, ALAT, gamma-GT) et sanguines (plaquettes). Les effets secondaires graves sont toutefois exceptionnels.

2. Schémas thérapeutiques dans les kératites stromales

Le premier temps est de bien faire la distinction entre les formes nécrosantes (zone d'opacité majeure, ramollissement stromal en regard) et les formes non nécrosantes. Dans le premier cas, l'urgence est de bloquer la réplication virale, qui est majeure, alors que dans le second cas, il s'agit essentiellement de maîtriser la composante inflammatoire [4, 5].

>>> La prise en charge des kératites stromales nécrosantes

Il y a véritablement urgence thérapeutique car un traitement trop tardif (ou inadapté) augmente considérablement le risque de complication sévère, notamment la perforation cornéenne [6, 7]. Classiquement, un patient présentant une zone de nécrose cornéenne par infection herpétique nécessite une hospitalisation en service spécialisé, afin de permettre une surveillance pluriquotidienne et surtout la mise en place d'un traitement antiviral par voie intraveineuse, en pratique le plus souvent l'aciclovir à la dose de 10 mg/kg toutes les 8 heures [5]. Certains auteurs ont proposé un traitement per os à base de valaciclovir (Zelitrex), mais il convient de rappeler que même la dose maximale (soit six comprimés en trois prises) ne permet d'obtenir que l'équivalent d'un traitement intraveineux par 5 mg/kg/8 h d'aciclovir, ce qui peut être insuffisant dans les formes rapidement évolutives. Dans de tels cas, une greffe de membrane amniotique peut participer à mieux passer le cap critique [8] et éviter la kératoplastie à chaud, dont le

pronostic est très souvent médiocre [5]. Lorsque la zone nécrotique a disparu, le traitement antiviral peut à nouveau être donné par voie orale, en pratique le Zelitrex à six comprimés/j en trois prises pendant une semaine au moins, avant de revenir à des posologies plus usuelles (deux puis un comprimé par jour). Chaque période de réduction de posologie antivirale doit être accompagnée d'un suivi ophtalmologique précis, car certaines souches virales de HSV1 peuvent nécessiter des posologies antivirales importantes et prolongées. Afin de limiter le processus fibrosant d'origine cicatricielle, on peut dans certains cas donner des corticoïdes topiques, mais uniquement lorsque la nécrose cornéenne a totalement disparu. La surveillance clinique doit bien entendu être rigoureuse dans ce cas.

>>> La prise en charge des kératites stromales non nécrosantes

Cette prise en charge est basée sur deux principes a priori antagonistes : limiter la réplication virale et limiter la réaction immunitaire. De façon schématique, on peut considérer ce type d'atteinte comme la conséquence d'une réaction inflammatoire exacerbée devant la présence de particules virales en quantités modérées (ce qui n'est pas le cas des formes nécrotiques). L'attitude la plus souvent adoptée en France consiste donc logiquement à débiter un traite-

ment antiviral oral à doses efficaces (en pratique 1,5 à 3 g/j de valaciclovir), puis à entamer deux jours plus tard un traitement par corticoïdes topiques, après avoir vérifié que l'état cornéen est stable (pas d'apparition de zone de nécrose), voire légèrement amélioré (réduction de l'œdème). On utilise en général la dexaméthasone, à raison de six gouttes par jour. Cette posologie est ensuite réduite progressivement, à raison d'une goutte quotidienne en moins tous les trois à sept jours (réduction d'autant plus lente que le tableau est sévère au départ) (**fig. 1 et 2**). Une couverture antivirale (valaciclovir 500 mg à 1 g/j) doit être maintenue pendant toute la durée du sevrage [6]. Avec ce type de prise en charge, le risque de "corticodépendance", c'est-à-dire de récurrence inflammatoire à l'arrêt des corticoïdes, est nettement plus faible qu'avec une prise en charge uniquement par voie topique [3]. Cependant, même en poursuivant la couverture antivirale jusqu'à l'arrêt complet des corticoïdes, certains patients présentent effectivement une récurrence inflammatoire à l'arrêt de ces derniers. Dans ce cas, il convient de reprendre le protocole précédent, tout en débutant un traitement topique par collyre à 2 % de ciclosporine [9]. Sa poursuite pendant quelques mois permet en général de passer le cap du sevrage en corticoïdes sans récurrence inflammatoire, toujours sous couverture antivirale à dose préventive (valaciclovir 500 mg/j).

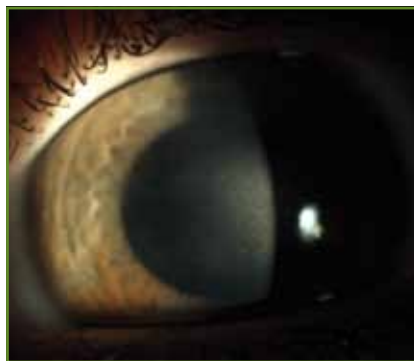


FIG. 1 : Kératite herpétique stromale avant traitement.



FIG. 2 : Même patient, après traitement antiviral seul puis associé à des corticoïdes topiques.

MISES AU POINT INTERACTIVES

3. Schémas thérapeutiques dans les kératites endothéliales

Les endothélites herpétiques sont assez rares, mais elles sont redoutables. On distingue trois formes cliniques de gravité croissante : disciforme, diffuse et linéaire. Elles sont souvent associées à une hypertension, par inflammation continuée du trabéculum [6].

La prise en charge symptomatique associe une cycloplégie (même si le risque de synéchies est faible) et un traitement hypotenseur, qui repose en premier lieu sur les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (topiques et/ou oraux) et les collyres bêtabloquants. Dans la mesure du possible, il est préférable d'éviter les prostaglandines et les alpha-adrénergiques, qui peuvent faciliter la réplication virale.

Le traitement étiologique associe, comme dans les kératites stromales, le traitement antiviral et les corticoïdes. De façon schématique, on peut considérer que les formes linéaires doivent d'abord être prises en charge comme les kératites stromales nécrosantes (antiviraux intraveineux), car ces formes traduisent une atteinte majeure de l'endothélium, avec risque de perte endothéliale au décours. Des corticoïdes peuvent être associés, mais une fois que l'état endothélial est nettement amélioré (réduction des opacités profondes et des plis descémétiques). A l'inverse, les endothélites disciformes peuvent être traitées selon le même type de protocole que pour les kératites stromales non nécrosantes. Les endothélites diffuses répondent aussi à ce type de protocole, mais le traitement antiviral doit souvent être maintenu plus longtemps à doses maximales pour observer une amélioration franche.

Schémas thérapeutiques entre les périodes aiguës (à visée préventive)

Les textes de l'AMM proposent de prescrire un traitement antiviral préventif

aux patients présentant au moins trois épisodes de kératite épithéliale ou deux de kératite stromale en moins de 12 mois. La prévention des récurrences herpétiques n'est cependant que très rarement parfaite : une extinction totale de la maladie herpétique oculaire récidivante n'est pas souvent obtenue, et le patient doit être prévenu de cet état de fait. En effet, les doses proposées par l'AMM française pour l'aciclovir et le valaciclovir (respectivement 800 mg en deux prises et 500 mg en une prise, sur la base des études de bioéquivalence) sont basées sur les données de l'étude de référence, réalisée par le groupe HEDS (*Herpetic Eye Disease Study Group*) à la fin des années 1990 [10, 11]. Cette étude multicentrique, prospective, randomisée et contrôlée avait montré qu'un traitement par de 800 mg/j d'aciclovir en deux prises induit une réduction d'environ 50 % de la fréquence des récurrences oculaires chez des patients antérieurement sujets à au moins deux épisodes de récurrence par an.

Ces résultats peuvent à la fois être considérés comme extrêmement positifs, ou comme imparfaits, car la persistance de la moitié des récurrences herpétiques malgré le traitement préventif peut s'avérer insuffisant dans certains cas, par exemple lorsqu'il s'agit de récurrences stromales. Il est alors admis (bien que hors AMM) de doubler la dose antivirale préventive pour tendre vers une disparition des récurrences. Heureusement toutefois, la dose habituelle suffit pour une majorité de patients. Une étude observationnelle dans une population nord-américaine a d'ailleurs retrouvé une réduction d'un facteur 8 du risque de récurrences chez les patients herpétiques tout-venant, c'est-à-dire moins gravement atteints que ceux initialement sélectionnés pour l'étude HEDS [12].

Outre la question de la posologie optimale, celle de la durée du traitement préventif n'est pas encore résolue. Les textes de l'AMM de l'aciclovir et du vala-

ciclovir proposent un traitement de 6 à 12 mois avant de réévaluer la situation. En pratique, il existe deux situations radicalement opposées : soit le patient n'avait pas une forme très grave dès le départ et n'a pas fait de récurrence durant la 1^{re} année de traitement préventif, et il est alors légitime de tenter l'arrêt de tout traitement préventif ; soit la maladie était initialement grave (séquelles cornéennes) et/ou le patient a présenté au moins une récurrence malgré l'antiviral préventif, et il est alors licite de continuer cette prévention pendant 12 mois supplémentaires, voire même de doubler la dose (par exemple 1 g de valaciclovir en deux prises) si le taux de récurrences n'a pas diminué significativement avec la dose habituelle.

Les textes de l'AMM proposent aussi de prescrire un traitement préventif aux patients avec antécédents d'herpès oculaire même lointain, mais soumis à un facteur de réactivation du virus. Les principales circonstances rencontrées sont l'exposition à un facteur déclenchant de récurrence déjà identifié par le patient (par exemple séjour en montagne), ou, plus fréquemment, en cas d'exposition à un facteur de réactivation considéré comme majeur. Il s'agit notamment des gestes chirurgicaux oculaires, en particulier ceux touchant la cornée. En effet, tout traumatisme des nerfs cornéens stimule la réactivation du virus HSV1, de même que l'inflammation intraoculaire postopératoire (par le biais des prostaglandines) et les corticoïdes prescrits pendant cette période. En pratique, le traitement préventif (800 mg d'aciclovir en deux prises ou 500 mg de valaciclovir en une prise) doit être débuté avant l'intervention et être poursuivi pendant toute la période de corticothérapie.

Conclusion

L'herpès oculaire reste un problème médical en pratique ophtalmologique

quotidienne. Il existe heureusement des solutions thérapeutiques satisfaisantes, mais dont l'utilisation ne peut pas être entièrement standardisée. L'analyse sémiologique et le bon sens clinique restent donc les armes principales pour optimiser le pronostic de cette maladie qui reste, malgré tout, la première cause de perte visuelle d'origine infectieuse dans les pays occidentaux.

Bibliographie

1. WILHELMUS KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 : CD002898.
2. SCHWARTZ GS, HOLLAND EJ. Oral acyclovir for the management of herpes simplex virus keratitis in children. *Ophthalmology*, 2000; 107 : 278-282.
3. KAUFMAN HE. Treatment of viral diseases of the cornea and external eye. *Prog Retin Eye Res*, 2000; 19 : 69-85.
4. LABETOULLE M, COLIN J. Aspects actuels du traitement des kératites herpétiques. *J Fr Ophthalmol*, 2012; 35 : 292-307.
5. COLIN J. Pathologies de la cornée et de la conjonctive. Atteintes herpétiques. Zona ophtalmique. In : Offret H, ed. Œil et virus. Paris : Masson, 2000.
6. LABETOULLE M, OFFRET H, COLIN J. Traitement des kératites herpétiques (formes métaherpétiques exclues). In : Labetoulle M, ed. L'herpès et le zona oculaire en pratique : clinique, thérapeutique et prévention. Paris : Med'Com Editions, 2009.
7. LABETOULLE M, COLIN J. Zona ophtalmique et atteintes du segment antérieur de l'œil. In : Bourcier T, Bodaghi B, Bron A, eds. Paris : Lamy, 2010.
8. 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.
9. SHEPPARD JD, WERTHEIMER ML, SCOPER SV. Modalities to decrease stromal herpes simplex keratitis reactivation rates. *Arch Ophthalmol*, 2009; 127 : 852-856.
10. THE HERPETIC EYE DISEASE STUDY G. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med*, 1998; 339 : 300-306.
11. THE HERPETIC EYE DISEASE STUDY G. Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease: effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol*, 2000; 118 : 1030-1036.
12. 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.

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