



# ***HSV1 en ophtalmologie***

## ***Atteintes du segment antérieur***

Antoine Rousseau, Marc Labetoulle

Service d'ophtalmologie

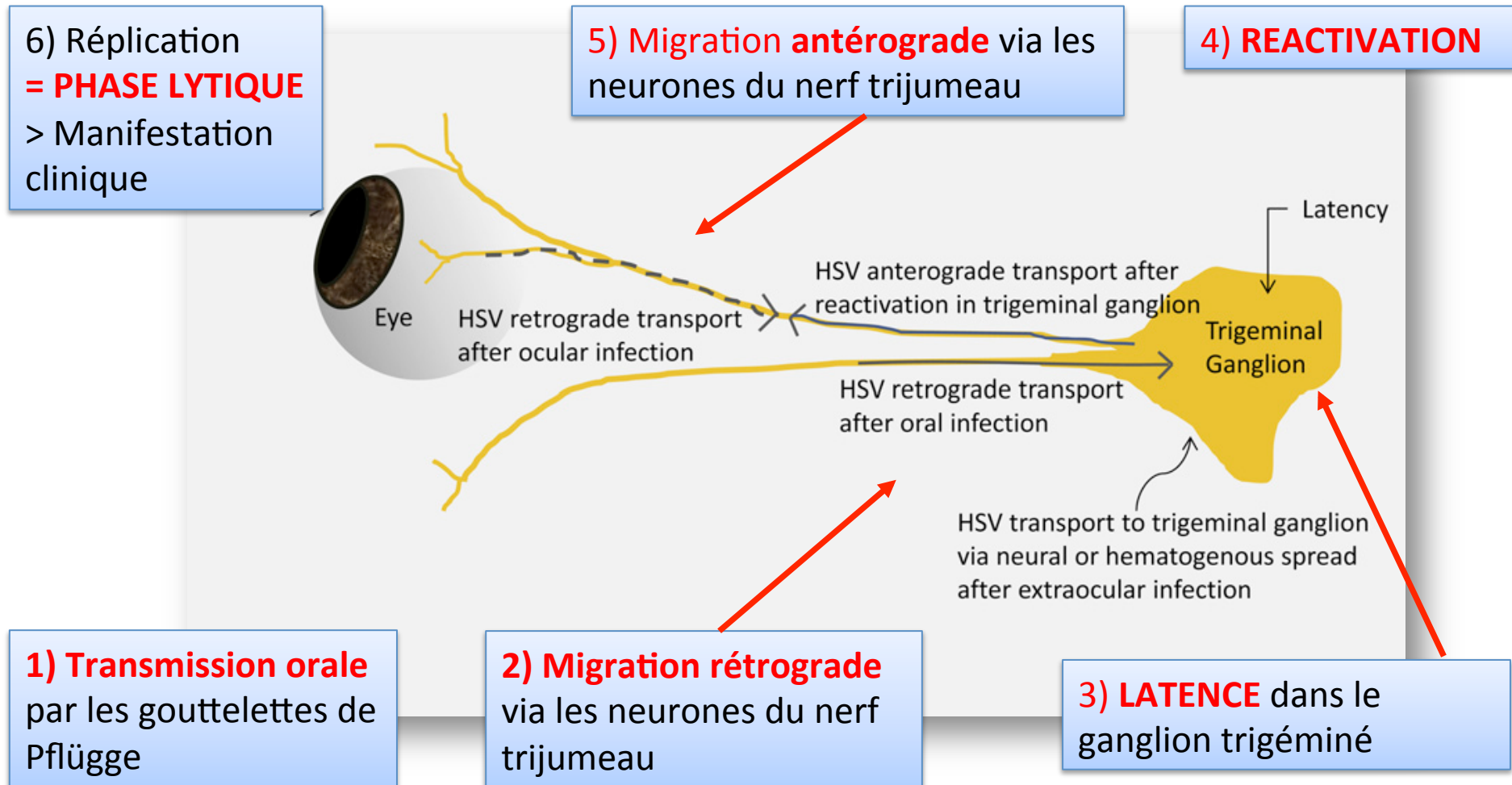
CHU de Bicêtre



# Conflits d'intérêt

Aucun en rapport avec cette présentation

# Comment HSV1 arrive-t-il dans la cornée ?

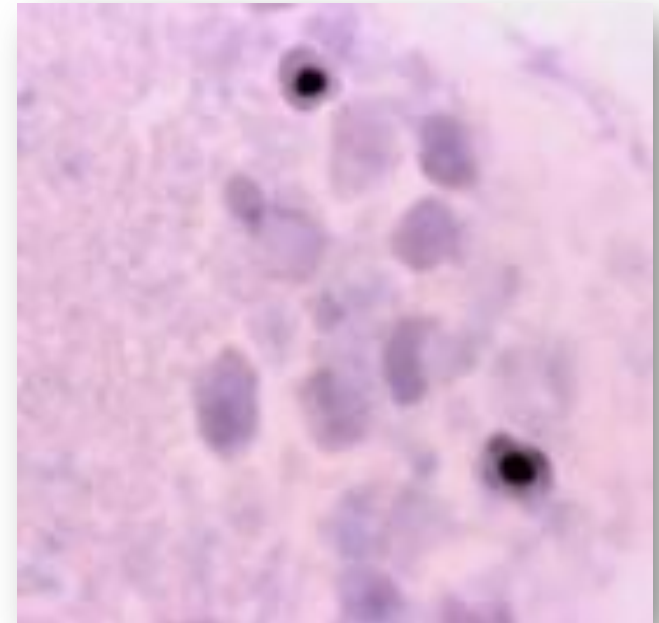


# *L'infection latente est **TRES** fréquente*

→ Anticorps anti-HSV  
≈90% des personnes de + de 50 ans<sup>3</sup>

→ Virus dans le ganglion trigéminal  
18% à 20 ans, ≈ 100% à 60 ans<sup>1,2</sup>

Même chez les patients sans  
anticorps...



***Tout le monde est candidat  
à une réactivation herpétique***

# Epidémiologie des atteintes oculaires liées au virus de l'herpes

Manifestations oculaires : 2<sup>ème</sup> en fréquence après les manifestations buccales

- Prévalence : 150/100 000
- Incidence : 31/100 000

> 18 000 poussées d'herpes oculaire du segment antérieur par an en France

> 90 000 patients concernés

1% au cours d'une vie d'homme

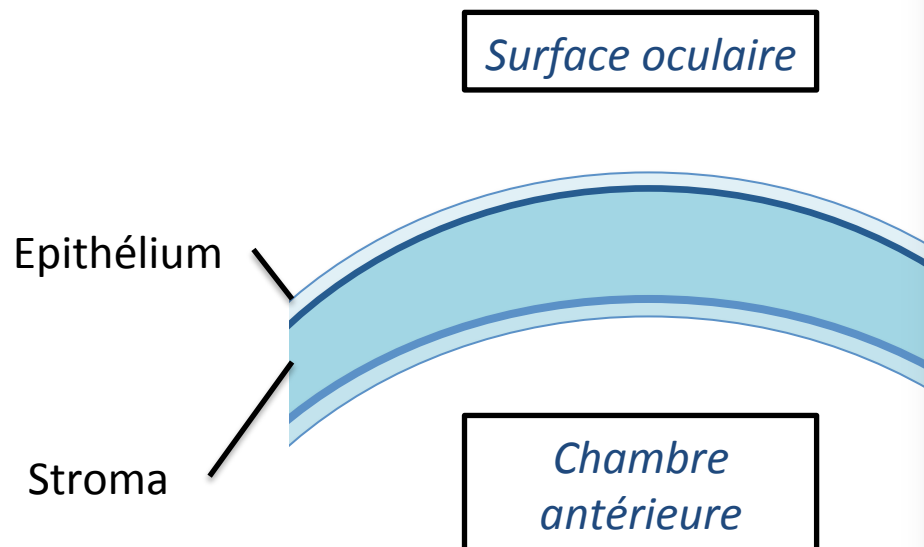
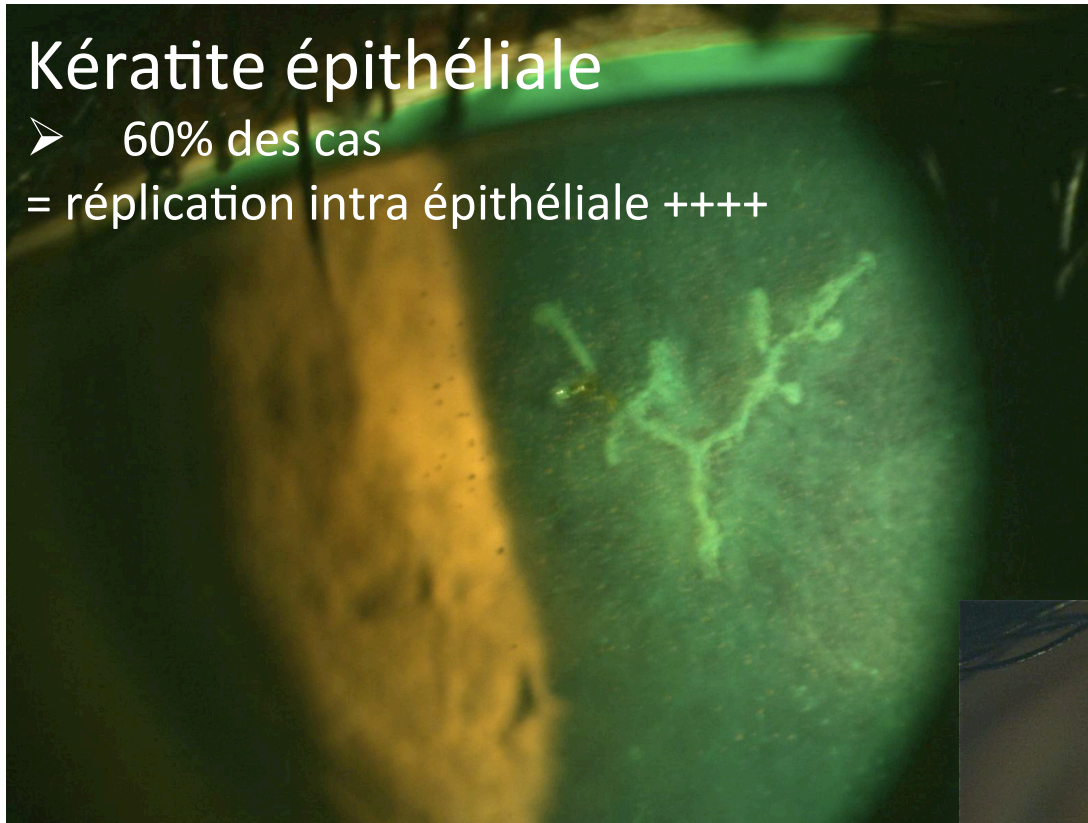
# Formes Cliniques

## Kératite épithéliale

- 60% des cas
- = répllication intra épithéliale ++++

## Atteintes du segment antérieur

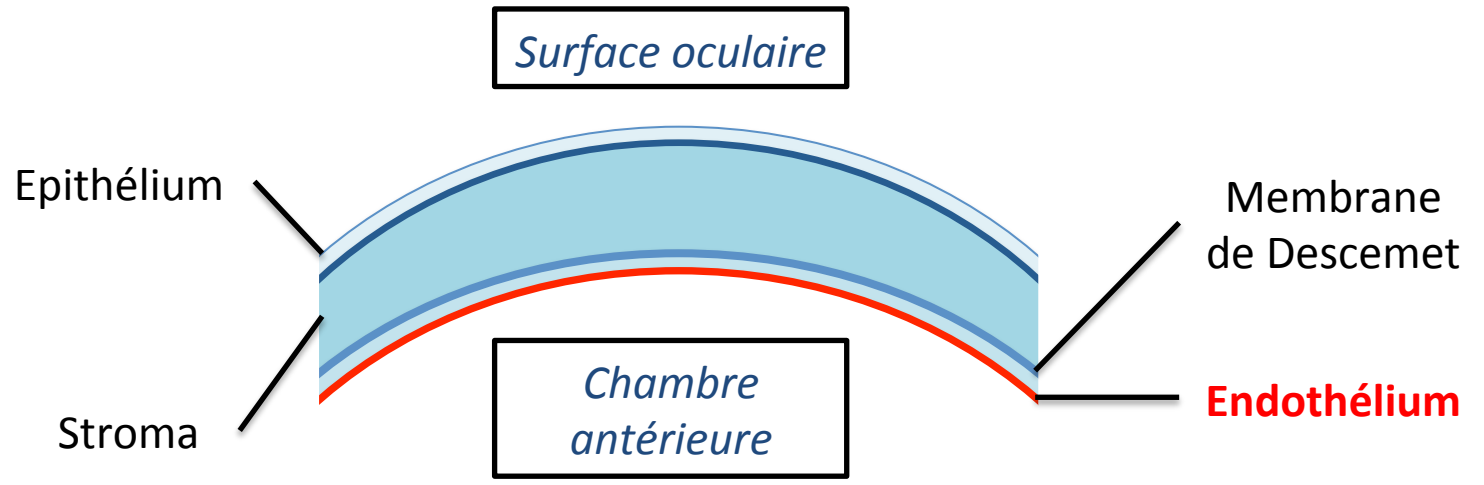
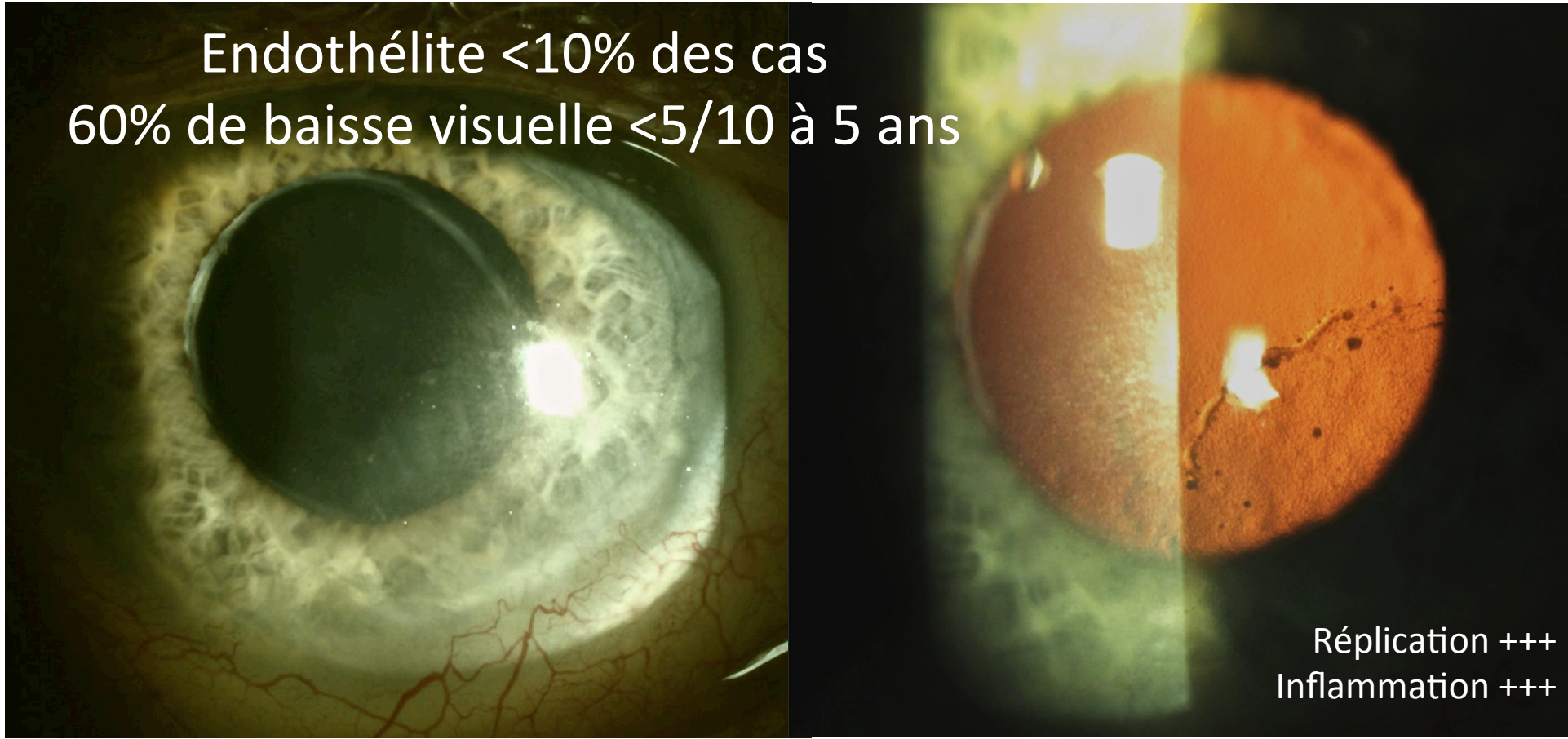
*Unilatérales dans > 90% des cas*



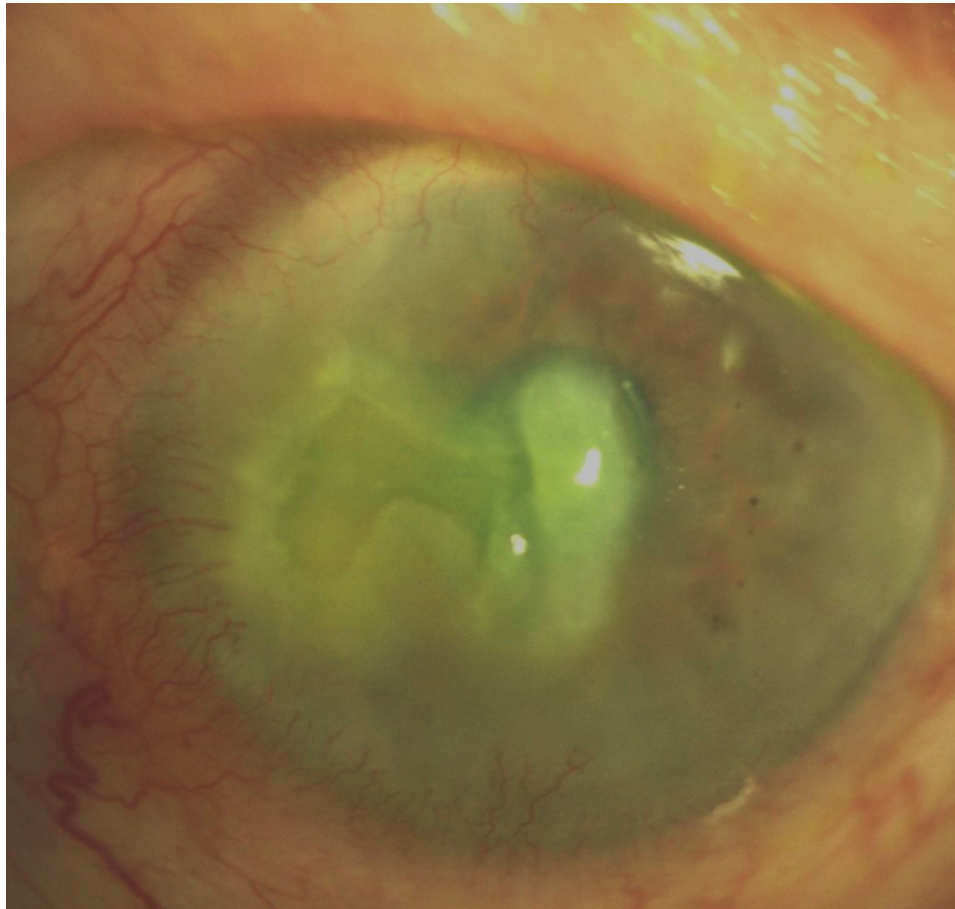
## Kératite stromale

- 30% des cas
- 30% de BAV < 5/10 à 5 ans
- Répllication + / Réaction inflammatoire +++

Endothélite <10% des cas  
60% de baisse visuelle <5/10 à 5 ans

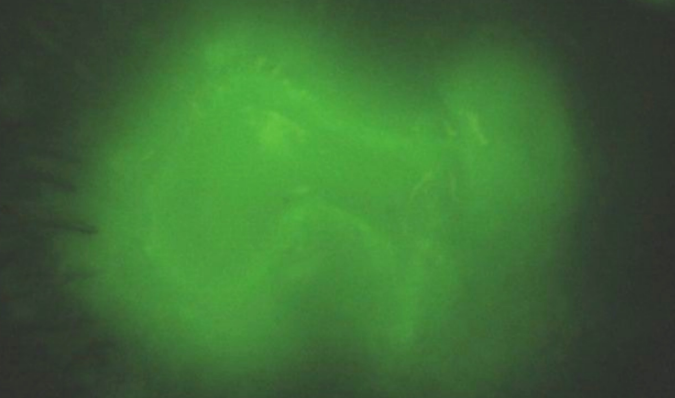




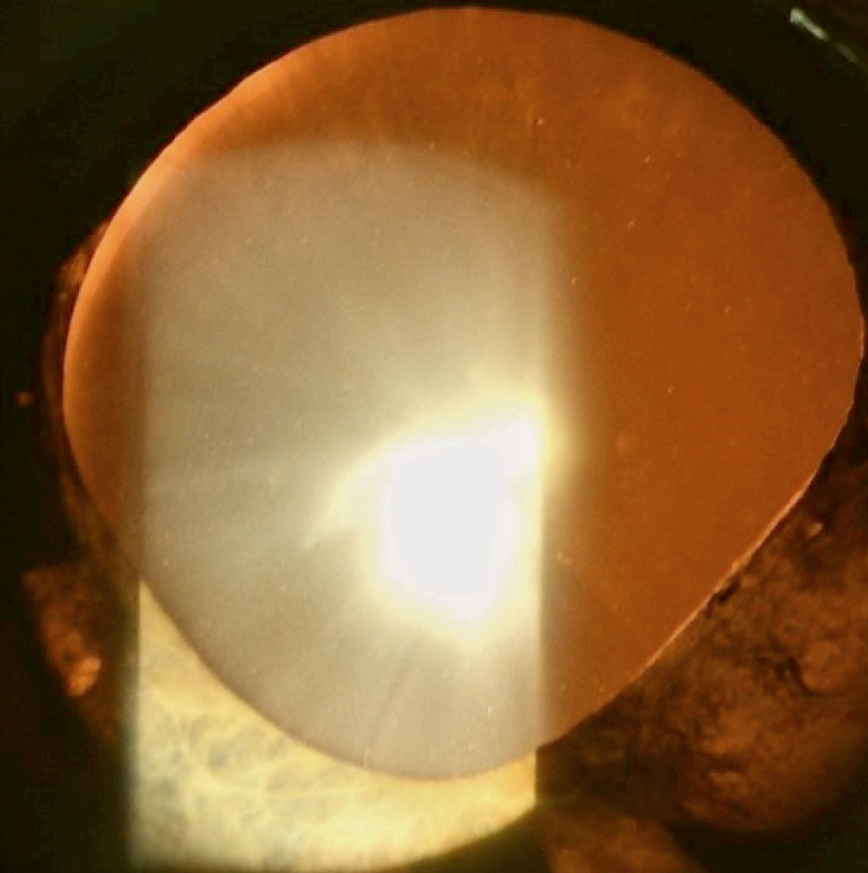


## Kératite neurotrophique

- Complication tardive, 6% des patients
- Ulcère trophique qui ne cicatrise pas
- Réplication +/-



Conséquence de la dénervation  
cornéenne



## Uvéite antérieure

- 2<sup>ème</sup> cause après B27
- 50% d'Hypertonie à la phase aiguë
- 20% des glaucomes uvéitiques....

# Les récurrences sont fréquentes

## **Kératite herpétique**

Première atteinte après 20 ans

Dans plus de 90% des cas<sup>1</sup>

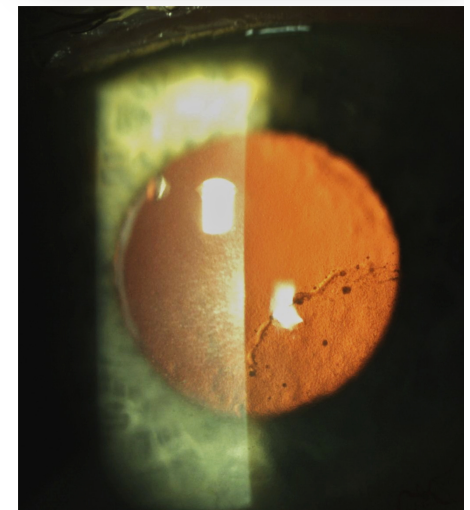
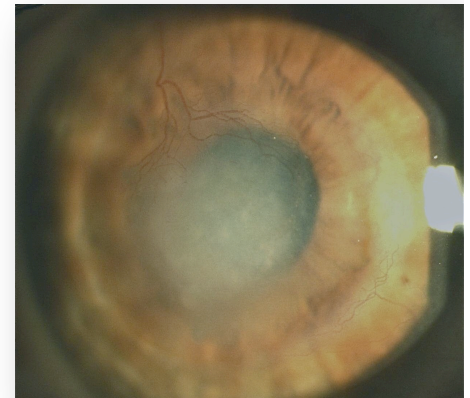
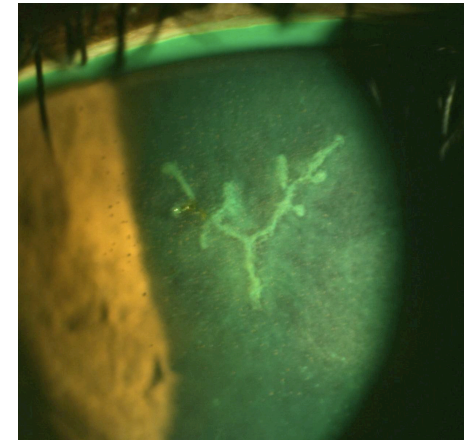
### **Risque de récurrence<sup>2,3</sup>**

**> 9,6% à 1 an**

**> 23 % à 2 ans**

**> 40 % à 5 ans**

**> 60 % à 20 ans**



1) Liesegang 2001, 2) Liesegang 1989, 3) Wilhelmus 1981

# Les réactivations sont probablement sous-estimées

## **Sécrétion asymptomatique :**

HSV-1 dans les larmes ou la salive

- 50% des patients asymptomatiques sans antécédents<sup>1</sup>

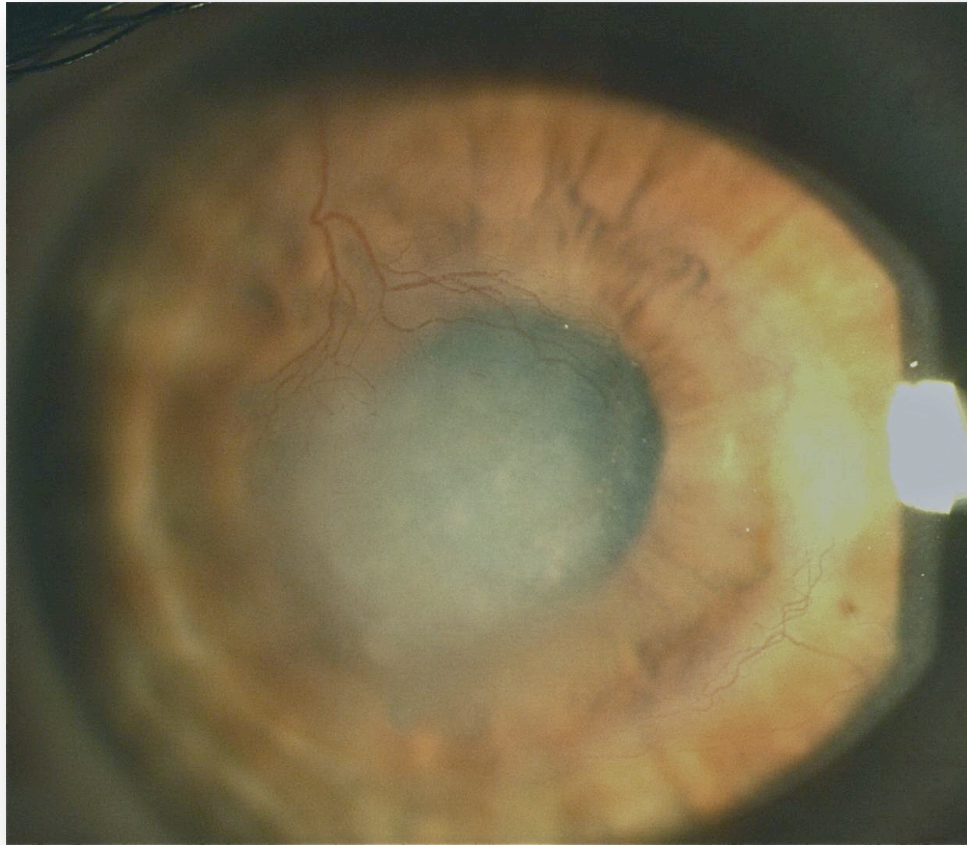
Réactivation ou production virale a minima ?



## **HSV1 serait la première cause de conjonctivite infectieuse ???**

(jusqu'à 20% des conjonctivites non purulentes<sup>2</sup>)

- Classées à tort comme « virales » ou « bactériennes »
- Spontanément résolutives
- Mais aucune grande étude prospective



## *Conséquences des atteintes oculaires herpétiques*

**Acuité visuelle < 1/10**

5% à 5 ans

7% à 10 ans

11% à 20 ans<sup>1</sup>

1 ère cause de cécité unilatérale d'origine infectieuse

Le plus souvent par **opacification progressive de la cornée suite aux poussées de kératite herpétique**

> 10% des indications de **greffe de cornée** en France<sup>2</sup>

1) Young et al. , Archives of Oph, 2010, 2) Legeais et al. , Cornea, 2001

# Quels sont les facteurs favorisant la réactivation ?

## Biologiques

### Immunodépression :

- Fièvre, anesthésie générale, changements hormonaux

### Iatrogène :

- Collyres : corticoïdes, PG
- Généraux : corticoïdes ou immunosuppresseurs

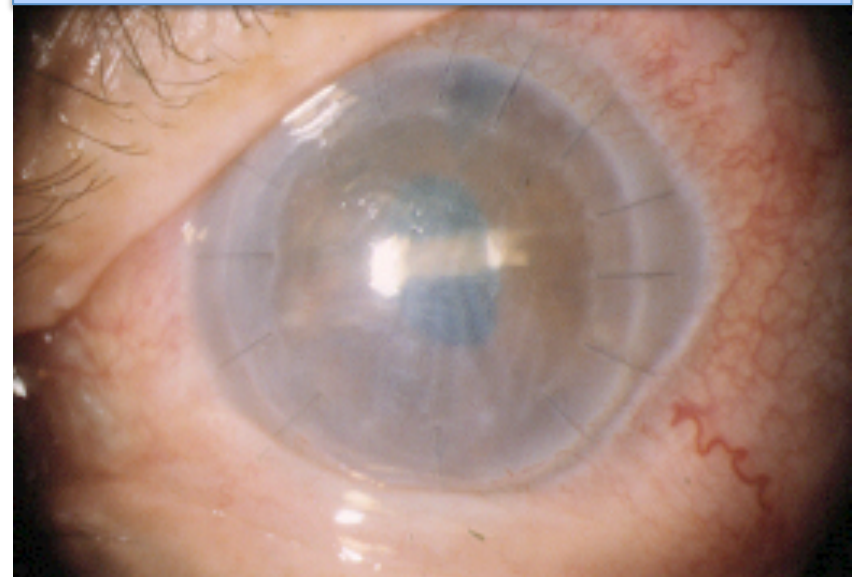
Aggressions neuronales

Réduction de l'immunité

Inflammation

## Physiques

- **Ultraviolets**, froid
- **chirurgie oculaire** :  
> traumatisme des nerfs cornéens +++



# La greffe de cornée : l'exemple des relations possibles entre HSV1 et l'œil

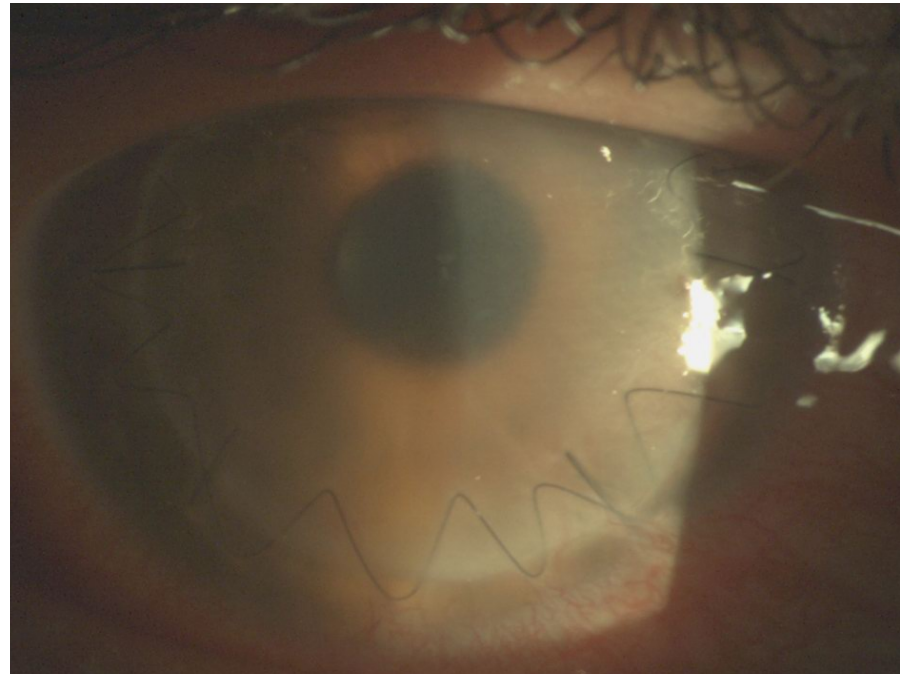
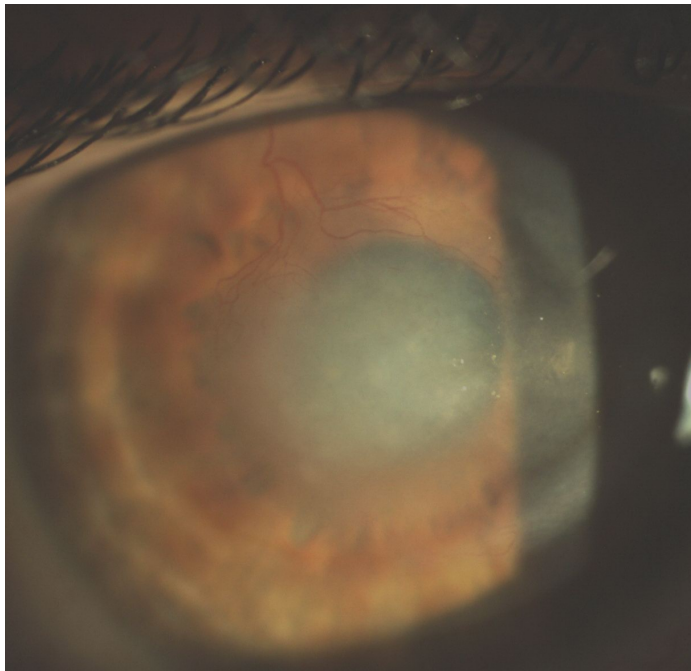
Combinaison des causes majeures de réactivation de HSV

HSV est présent dans le TG  
Probablement en plus grosses quantités chez les patients greffés pour une histoire de kératite herpétique

Section des nerfs cornéens sur 360°  
> stress neuronal majeur , Rôle du NGF dans la réactivation ?

La chirurgie induit une inflammation  
Les stéroïdes +/- la ciclosporine sont indispensables en post-opératoire

# La greffe dans l'herpes : pas facile...



50% de récurrence à 2 ans<sup>1</sup>  
1/3 des greffons rejetés contiennent de l'ADN d'HSV1<sup>2</sup>  
Transmission par le greffon = rare mais possible<sup>3</sup>

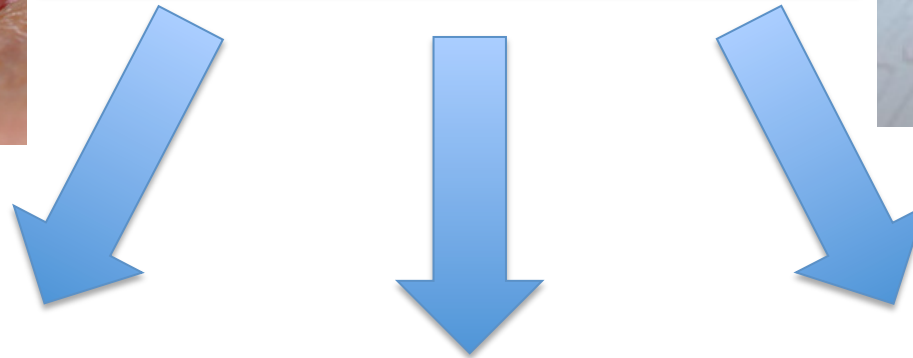
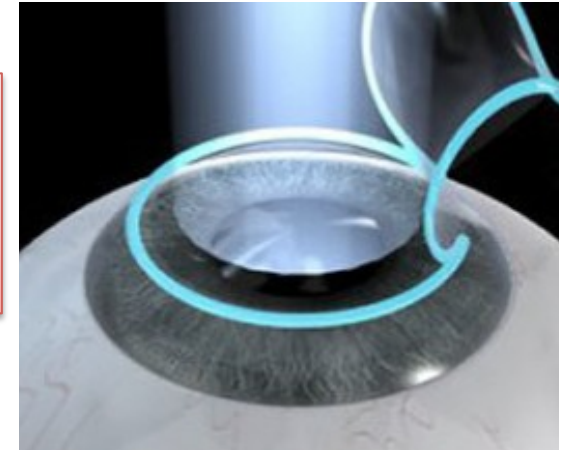
*1) Rezende 2004, 2) Cockerham 2000, 3) Thuret*



# Une autre situation théoriquement très à risque : la chirurgie réfractive



*LASIK*



Traumatisme chirurgical  
LASIK : section des nerfs  
cornéen

UV  
(excimer 193nm)

Immunodépression  
locale (CTC post- op)

**Risque de réactivation +++**

# *LASIK : données expérimentales*

## **Experimental Laser-Assisted In Situ Keratomileusis Induces the Reactivation of Latent Herpes Simplex Virus**

Deepinder K. Dhaliwal, MD,  
Eric G. Romanowski, MS, Kathleen A. Yates, BS,  
Dean Hu, MD, Michael Goldstein, MD, and  
Y. Jerold Gordon, MD

Modèle de latence chez le lapin :

### ***Réactivation herpétique :***

- Pas de traitement > 27%
- **LASIK > 45%**

*Mais Inflammation cornéenne post-LASIK +++  
sur ce modèle animal  
> conclusion quasi-ininterprétable...*

# *LASIK : données cliniques*

*> patients **SANS** ATCD*

*Une étude rétrospective de grande taille*

ARTICLE

**Infectious and noninfectious keratitis  
after laser in situ keratomileusis**

**Occurrence, management, and visual outcomes**

Majid Moshirfar, MD, John D. Welling, Vahid Feiz, MD, Huck Holz, MD, Thomas E. Clinch, MD

10477 yeux

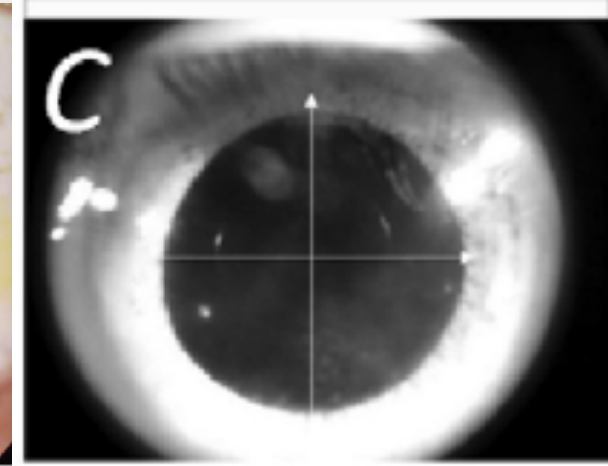
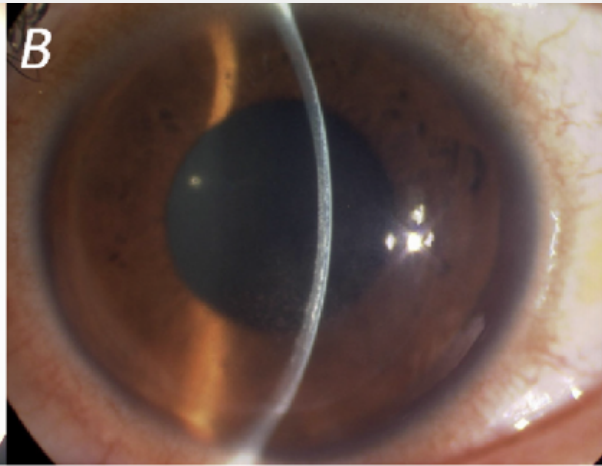
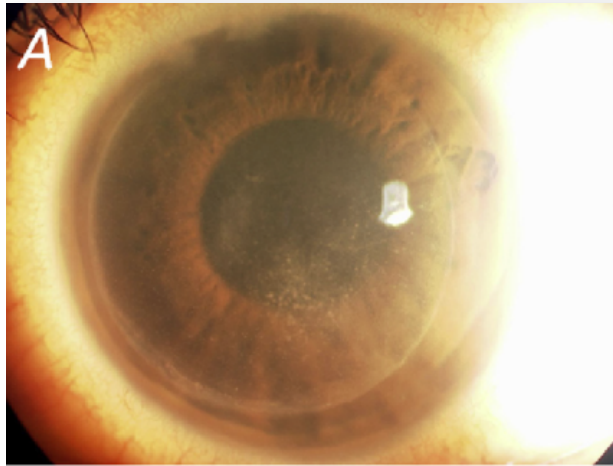
- Kératites : 279 yeux
- Infectieuses : 33 yeux (12%)
- ADV : 55%

➤ **Kératite HSV : 5 yeux = 15% des kératites infectieuses  
= 0,5/1000 Baisse visuelle mineure**

**Pas si fréquent ???? Pas si grave ???**

**Quantité de virus plus faible dans le TG ?  
Immunité +++ chez ces patients jeunes ?**

# LASIK : patients **AVEC** ATCD, sans prophylaxie...



Interface fluid syndrome after laser in situ keratomileusis following herpetic keratouveitis

## Les mauvaises surprises :

KU HSV avec interface fluid syndrome après LASIK  
ATCD de KHSV dans l'enfance **qui n'avait pas été noté**  
avant le LASIK = **PAS de TTT préventif....**

**RECHERCHER UN ATCD DE KHSV OU VZV AVANT CHIR REFRACTIVE +++**

# LASIK : patients **AVEC** ATCD, avec prophylaxie

## Laser In Situ Keratomileusis in Eyes With Inactive Herpetic Keratitis

Elias F. Jarade, MD, and Khalid F. Tabbara, MD

Traitement prophylactique par **ACICLOVIR**  
800mg X3 7 jours AVANT puis 15 jours APRES

Série prospective... sur 3 cas LASIK sur œil avec ATCD de KHSV quiescente depuis plus d'un an. *Suivi post op = 6 mois*

→ **Aucune Réactivation**

*Jarade, AJO, 2001*

ARTICLE

## Laser in situ keratomileusis in patients with a history of ocular herpes

**ATCD = PROPHYLAXIE  
PRE ET POSTOP +++**

## Etude rétrospective

- 49 yeux avec ATCD de KHSV  
- **TTT prophylactique**  
(mais modalités non rapportées et très variables)  
*Suivi post-op > 6 mois*

→ **Aucune Réactivation**

*De Rojas Silva, JCRS, 2007*

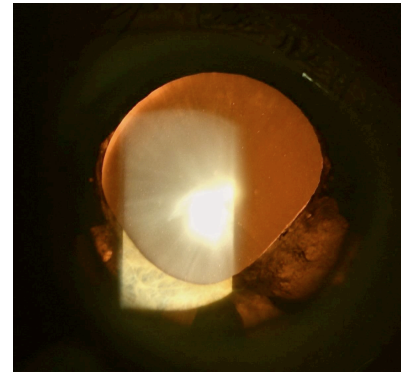
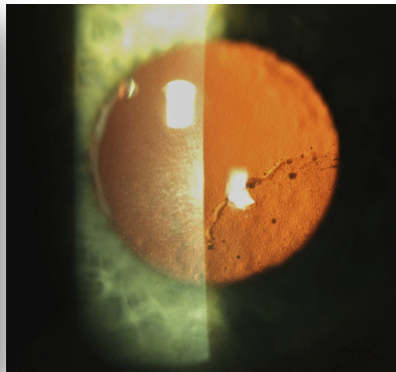
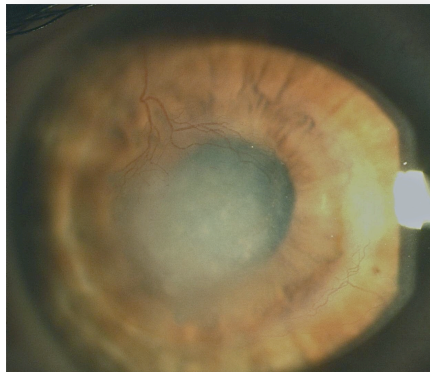
# Les traitements en bref



## Formes épithéliales = Réplication

- Antiviraux seuls (local ou systémique) + débridement épithélial

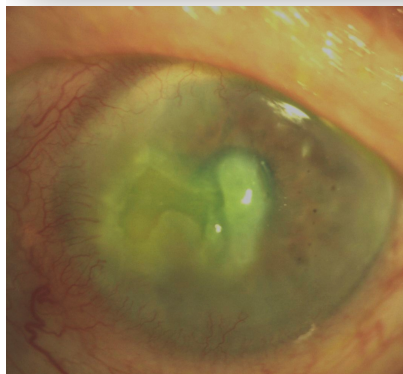
PAS DE CORTICOÏDES



## Formes avec inflammation

Stromales/endothéliales/  
uvéites

=Antiviraux systémiques  
+ corticoïdes

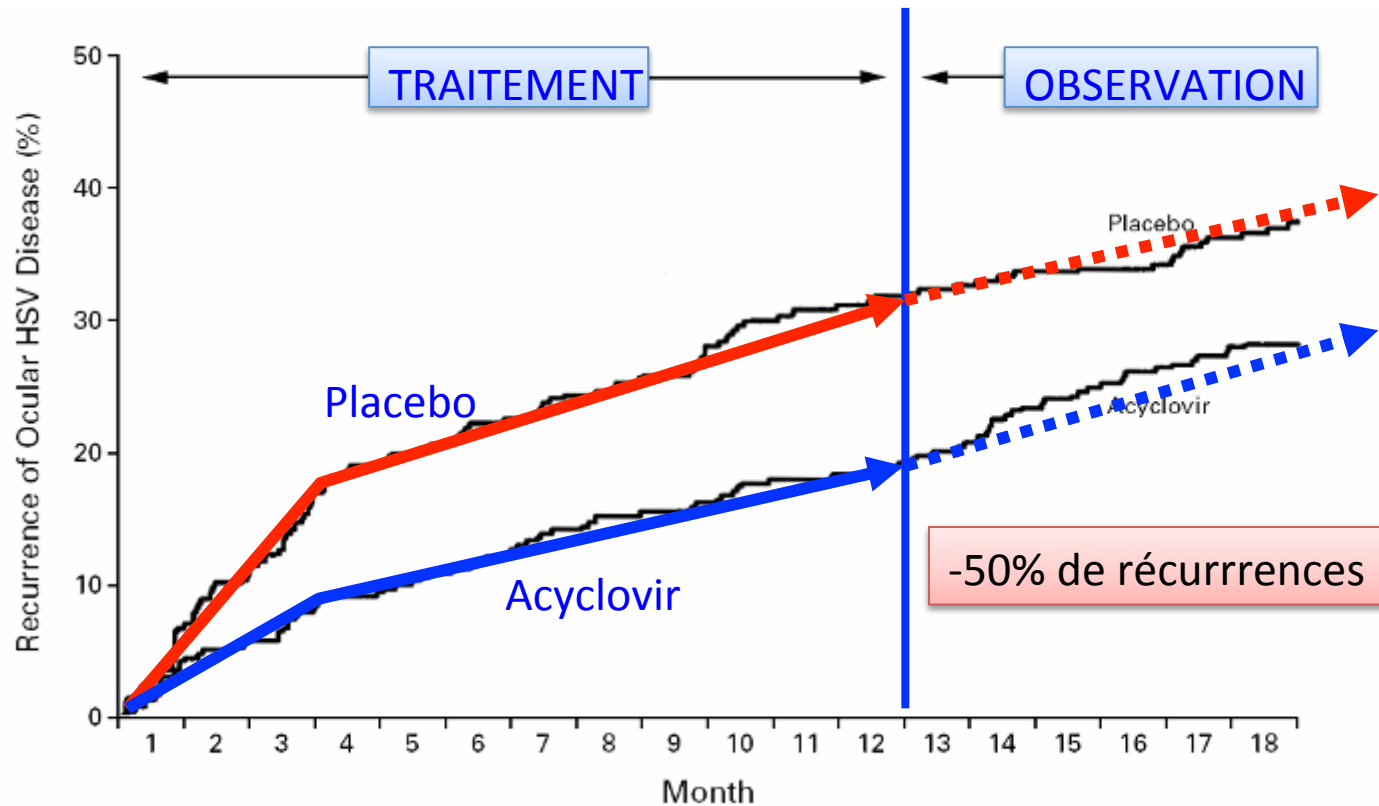


## Kératite neurotrophique

> Agents cicatrisants +/- antiviraux

La prévention:  
Le meilleur remède aux réactivations

# Le traitement préventif de l'herpès



**Aciclovir 400 mg x2/j**  
**> Réduction d'un facteur 2 des récurrences**



# Le traitement préventif est très efficace

**Table 2. Relative Risk of Recurrent Ocular HSV  
for the Patients Not Being Treated  
With Oral Antiviral Medication**

<b>Recurrent HSV Event</b>	<b>RR (95% CI)</b>
Epithelial keratitis	9.4 (5.0-17.9)
Stromal keratitis, subepithelial, deep, or necrotizing	8.4 (5.2-13.7)
Conjunctivitis or blepharitis	34.5 (10.9-111.1)

**-80% dans la vraie vie !!**

# Traitement préventif des kératites herpétiques

## Ce qu'il faut faire...en pratique

<b>Quand traiter ?</b>	<b>Combien de temps?</b>	<b>Quelle dose ?</b>
<b>Récidives fréquentes:</b> → Au moins 3 épithéliales en 1 an → Au moins 2 stromales en 1 an	Au moins 1 an	ACV (ZOVIRAX®) 200mg 2cp x 2/jour  <b>OU</b>
Exposition à un facteur de risque connu	Pendant toute la durée d'exposition	VACV (ZELITREX®) 500mg 1 cp/jour

**Si cela ne marche pas ?**

→ Doubler les doses  
(dossier en discussion à L'AM)

# Traitement préventif de l'herpès : On s'arrête quand ???

- L'effet persiste si prescription plus longue

– Étude rétrospective

*Uchoandro 2003*

- 12 mois vs 18 mois ou +

*Moins sévère*      *Plus sévère*

– Malgré les biais

» 15 mois +/- 5.5 pour 1<sup>ère</sup> récurrence vs 37 mois +/- 6.3

» 33% de récurrences pendant les 12 premiers mois vs 18%

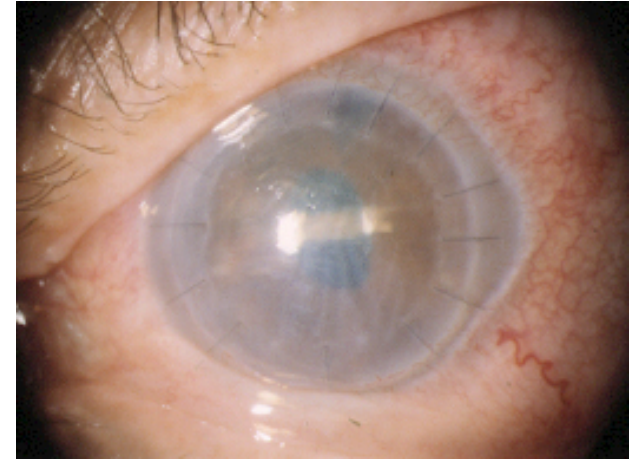
Besoin d'études prospectives

12 mois vs plus longtemps

doses ?

place des autres antiviraux

# Prevention & exposition aux facteurs de risque



Commencer AVANT si risque prévisible  
Au moins 48h ????

- Prolonger AUTANT que dure le risque
- Dans le cadre de toutes les chirurgies oculaires
  - **Spécialement dans le cadre des greffes de cornée**
  - Début J-2
- Traitement d'au moins 1 an (autant que les stéroïdes...)

# Les risques du traitement préventif

## Effet secondaires

- Surtout si non respect des CI.
- Risque très faible en routine

ACV ou VACV oral pas associé à un sur-risque d'hospitalisation pour Insuffisance rénale aiguë sur une étude de cohorte de 76000 patients<sup>1</sup>

Le vrai risque = les résistances

# Résistance aux antiviraux: Quelle fréquence ??

## Dans l'herpès oculaire :

- 2,5% parmi 40 isolats *Charles 1990*
- 6,4% parmi 173 isolats de HSVK (11 cas) *Duan 2008*
  - 91% des mutations dans le gène *tk*
  - 9% dans le gène de la DNA polymerase

## Mais les résistances CLINIQUES sont rares

3 cas traités avec foscarnet systémique *Choong 2010*

Autres possibilités théoriques

Trifluridine: car indépendante de la TK *Turner 2013, Inoue 2013*

(comme le cidofovir ou la brivudine)

Ganciclovir: bonne pénétration intracellulaire

# Résistance aux antiviraux: Quelle fréquence ??

## Publications récentes

- 78 patients avec HSK réccurente
- 169 isolats cornéens
  - > 26% des isolats (44) étaient résistants à ACV  
(i.e. avec > 28% de particules résistantes)

### ***Facteurs de risque pour développer isolat ACVR***

- *Prophylaxie > 12 mois (OR = 3.42)*
- *Durée de la récurrence sans guérison > 45 jours (OR = 2.23)*
- ***Facteurs de risque pour développer une résistance CLINIQUE***
- *Présence d'un isolat ACVR (OR = 2.28) !!!!!*

# Etude KERA VIR

## **Prospective multicentrique**

53 cas de kératite MALGRE traitement préventif

Prélèvements oculaires & sanguins (aciclovirémie dans la « vallée »)

Analyse génétique des virus isolés

Analyse pharmacologique

- 8 prélèvements positifs (15%) :

- 5 HSV1 résistants = **9,5% des patients, 62% des prlvts +**

**- 4 par mutation de la TK**

**- 1 par mutation de la DNA polymérase**

**- 1 CMV...**

Analyses des données pharmacologiques en cours

Coordination: Bicêtre, Partenaires: Pitié (Pr Agut - Dr Boutolleau),  
Bordeaux (Pr Moore - Dr Titier)



# *En pratique :*

## *Quel traitement prophylactique ?*

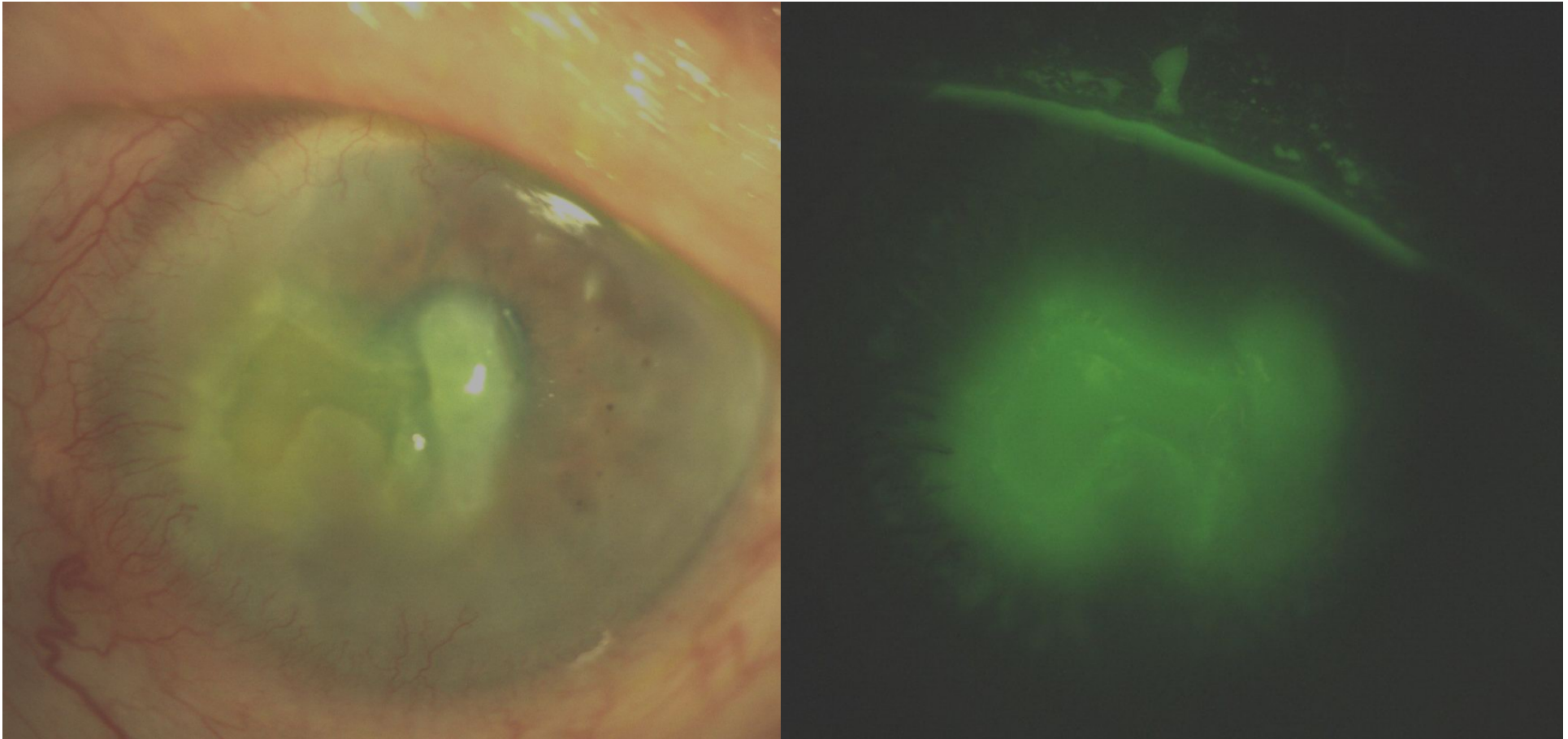
Pour prévenir la réactivation : seul le traitement **SYSTÉMIQUE** est logique

→ Valaciclovir (meilleure biodisponibilité que l'aciclovir)

A débiter → au moins 48h avant la chirurgie  
A poursuivre → jusqu'à la fin de l'immunodépression ( fin du ttt CTC)

Posologie ???

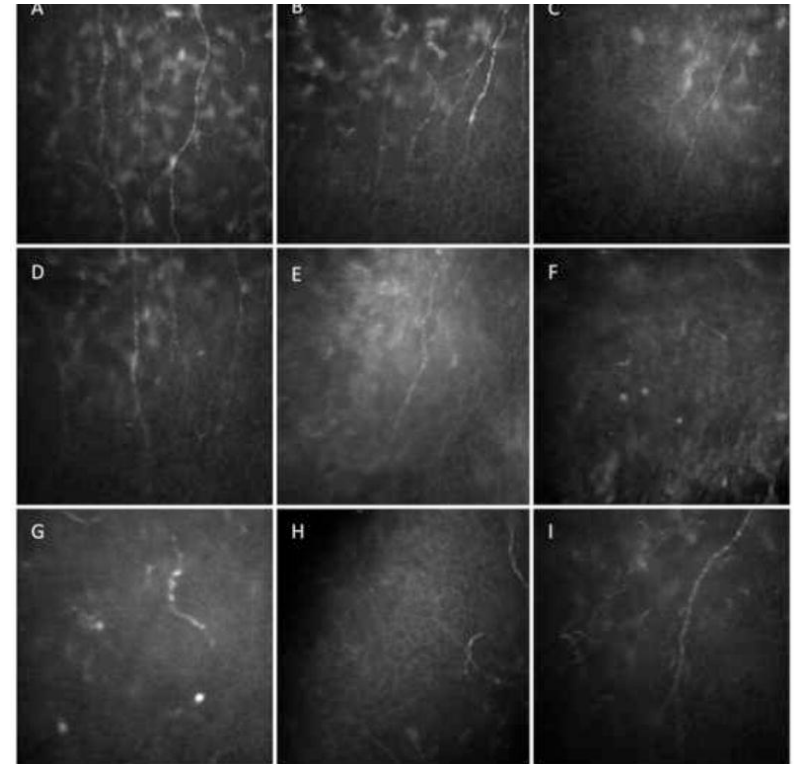
# Herpes et innervation cornéenne



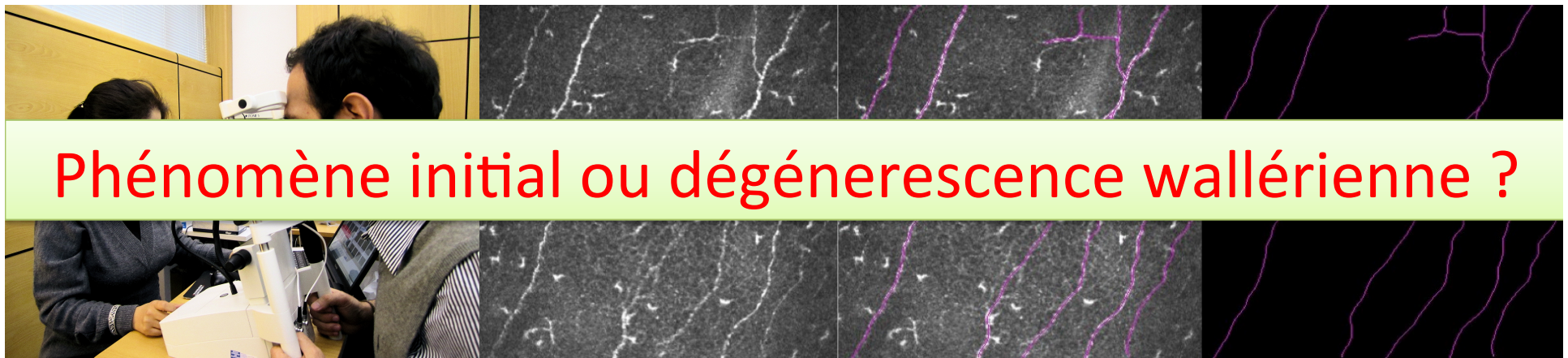
La kératite neurotrophique : un des cauchemars de l'ophtalmologie



↘ de la densité nerveuse  
cornéenne en microscopie  
confocale chez les patients avec  
HSVK et corrélée à la diminution  
de la sensibilité cornéenne



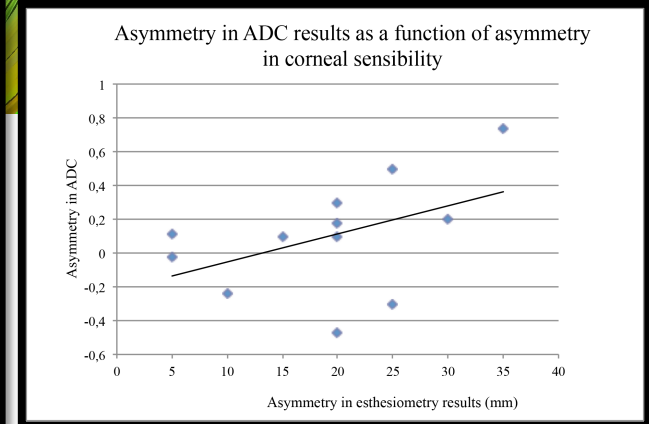
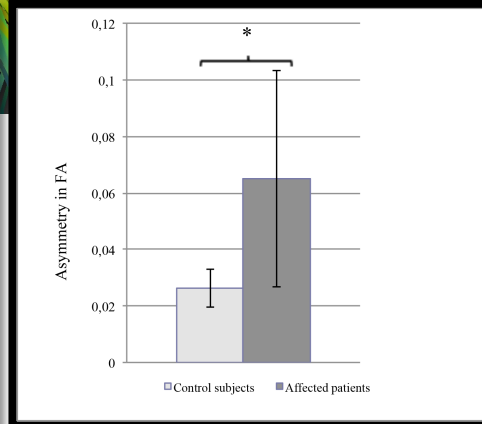
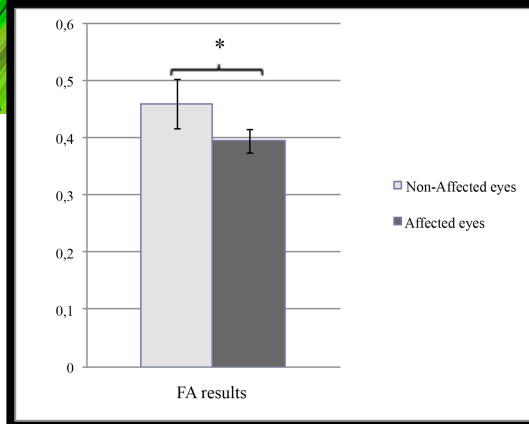
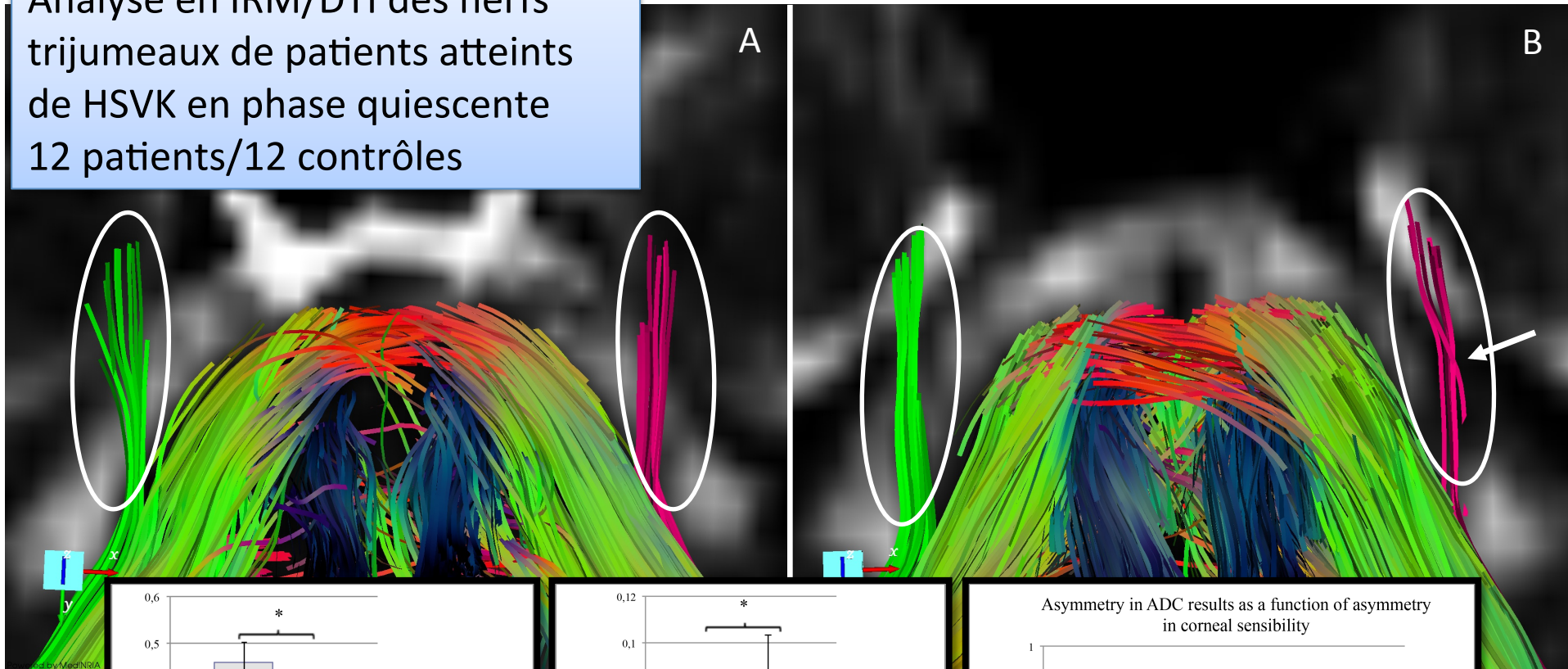
*Hamrah et al, Ophthalmology, 2010*



**Phénomène initial ou dégénérescence wallérienne ?**

# Quid des nerfs trijumeaux ?

Analyse en IRM/DTI des nerfs trijumeaux de patients atteints de HSVK en phase quiescente  
12 patients/12 contrôles



# Conclusion

## **Kératites à HSV (et VZV)**

- modification de l'architecture et de la fonctionnalité des nerfs trijumeaux.
- Diminution de la sensibilité cornéenne

Séquelle de la phase aiguë ou processus à bas bruit liée à une réplication à bas niveau dans les neurones du trijumeau ?

***Incite à traiter préventivement pour diminuer l'incidence de cette complication dramatique***

# Conclusion générale

Atteintes herpétiques du segment antérieur :

**PREMIÈRE CAUSE DE CÉCITÉ UNILATÉRALE  
D'ORIGINE INFECTIEUSE**

**Formes cliniques avec physiopathologies et  
traitements spécifiques**

**Importance du traitement préventif  
MAIS RISQUE D'INDUCTION DE RÉSISTANCES ?**

**Importance du diagnostic virologique  
Collaboration Virologue/ophtalmologistes ++**

**Neurovirulence d'HSV-1 sur le trijumeau ?**

*Merci de  
votre attention*

