



Jeremy Hoffman
Attaché de
recherche clinique,
International Centre
for Eye Health,
London School of
Hygiene & Tropical
Medicine, Londres,
Royaume-Uni.

Tour d'horizon des médicaments antiviraux utilisés en ophtalmologie

Les professionnels de l'ophtalmologie ont la chance d'avoir à leur disposition plusieurs antiviraux pouvant traiter un ensemble de viroses oculaires. Cet article offre un tour d'horizon des antiviraux disponibles pour traiter diverses affections et détaille les schémas thérapeutiques ainsi que les preuves appuyant leur utilisation.



L'aciclovir, en pommade ophtalmique ou en comprimés, reste le traitement antiviral de première ligne contre beaucoup de viroses oculaires dans le monde.

SANDIP DAS SANYAM (SAGARMATHA CHOUDHARY EYE HOSPITAL, NEPAL)

“Les viroses oculaires, en particulier la kératite herpétique, ont joué un rôle de premier plan dans le développement des antiviraux.”

Les viroses oculaires, en particulier la kératite herpétique, ont joué un rôle de premier plan dans le développement des antiviraux.

À l'instar de la découverte de la pénicilline (le premier antibiotique), la découverte du premier agent antiviral spécifique doit beaucoup à un heureux hasard. En 1959, William Prusoff a synthétisé l'idoxuridine (IDU) dans l'espoir qu'elle puisse être utilisée comme agent anticancéreux systémique. L'idoxuridine s'est avérée être trop toxique par voie générale, mais son mécanisme d'action – le blocage sélectif de la synthèse de l'ADN – s'est révélé une stratégie efficace dans le traitement local d'infections par le virus herpès simplex, qui est un virus à ADN¹.

En 1962, Herbert Kaufman a présenté au monde l'idoxuridine (IDU) comme le premier médicament antiviral pouvant traiter avec succès une infection virale humaine : la kératite herpétique². Pendant la décennie qui a suivi, l'idoxuridine a été le traitement de choix de la kératite herpétique épithéliale. Cependant, ce traitement n'était pas parfait, car il était souvent associé à une toxicité, pouvant se manifester

notamment par une kératite ponctuée superficielle, une conjonctivite de contact, une occlusion des points lacrymaux et, de temps en temps, des réactions graves d'hypersensibilité. Par ailleurs, l'idoxuridine ne pouvant pénétrer l'épithélium cornéen, elle ne pouvait donc pas être utilisée pour traiter une kératite stromale ou endothéliale.

Avec l'arrivée de l'aciclovir en 1982, la plupart des infections oculaires herpétiques sont devenues traitables, y compris le zona ophtalmique³. Depuis lors, un certain nombre de nouveaux antiviraux ayant un mécanisme d'action similaire ont été mis au point, notamment le ganciclovir, le famciclovir, le valaciclovir et le valganciclovir, qui inhibent la synthèse d'ADN de diverses manières et empêchent ainsi la réplication du virus. L'arrivée du foscarnet, qui inhibe l'ADN polymérase, a permis aux ophtalmologistes d'ajouter la rétinite à CMV à la liste des viroses oculaires pouvant être traitées. Cependant, malgré un certain nombre de tentatives avec des agents potentiels, les progrès dans le développement d'un traitement antiviral des infections à adénovirus sont restés limités.

Cet article présente un résumé des antiviraux ophtalmiques actuellement disponibles pour traiter les infections virales touchant le segment antérieur ou postérieur de l'œil.

Antiviraux contre les infections virales touchant le segment antérieur

Kératite herpétique épithéliale

La kératite herpétique épithéliale peut être traitée efficacement par voie locale par l'aciclovir, le ganciclovir ou la trifluridine, comme détaillé ci-dessous (Tableau 1).

Le choix du médicament dépendra de la disponibilité locale, du coût et de facteurs liés au patient.

Le traitement par voie orale peut être préférable chez les patients présentant une pathologie de la surface oculaire

ou dont le film lacrymal est de mauvaise qualité.

Le traitement systémique est à éviter chez les patients présentant une insuffisance rénale.

La pommade de vidarabine à 3% a été retirée du marché au Royaume-Uni et aux États-Unis, mais son utilisation peut être envisagée dans certains pays à revenu faible ou intermédiaire. Elle peut être utilisée 5 fois par jour jusqu'à la guérison du tissu épithélial.

Suite à la page 44 ➤

Tableau 1 Traitement antiviral de la kératite herpétique épithéliale

Médicament	Posologie	Notes
Aciclovir (ACV) par voie locale	Pommade aciclovir 3%, 5 fois/jour pendant 7 jours, puis 3 fois/jour pendant 7 jours ⁴	Traitement spécifique des cellules infectées par le virus ; non disponible aux États-Unis, et problèmes d'approvisionnement ailleurs Les cas de résistance semblent augmenter chez les patients immunodéprimés (10 %) ⁵
Aciclovir (ACV) par voie générale	Aciclovir 400 mg par voie orale, 5 fois/jour pendant 7 à 10 jours ⁴	Aussi efficace que l'aciclovir local ⁶ ; la toxicité est rare, mais une fonction rénale normale est requise
Ganciclovir (GCV) par voie locale	Ganciclovir 0,15 %, 5 fois/jour jusqu'à la guérison de l'ulcère, puis 3 fois/jour pendant 7 jours ^{4,7}	Utilisation croissante au Royaume-Uni et en Europe en raison de problèmes d'approvisionnement en aciclovir ; aussi efficace que l'aciclovir local pour traiter la kératite herpétique épithéliale
Trifluridine (TFT) par voie locale	Solution de trifluridine 1%, 4 à 8 fois/jour ^{4,8}	Traitement de première intention aux États-Unis ; aussi efficace que l'aciclovir local
Idoxuridine (IDU) par voie locale	Pommade idoxuridine 0,5% ou solution IDU 1%, 5 fois/jour ^{1,4}	Premier antiviral local ; supplanté par l'aciclovir, le ganciclovir et la trifluridine

Kératite herpétique stromale

Un traitement par des corticoïdes locaux associé **soit** à de la trifluridine par voie locale **soit** à de l'aciclovir par voie locale **soit** à de l'aciclovir par voie générale, sera plus efficace que des antiviraux utilisés seuls (Tableau 2).

En cas d'iritis causée par HSV-1, il peut être bénéfique d'associer de l'aciclovir par voie orale au traitement local associant des corticoïdes et un antiviral (trifluridine ou aciclovir).

À l'heure actuelle, il existe peu de preuves soutenant l'utilisation du ganciclovir à 0,15 % dans le traitement de la kératite herpétique en association avec des corticostéroïdes locaux, et il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés comparant son efficacité à celle de l'aciclovir ou de la trifluridine. Malgré cela, il est susceptible d'avoir une valeur clinique si des alternatives ne sont pas disponibles ou si elles ne sont pas bien tolérées.

Tableau 2 Options de traitement antiviral de la kératite herpétique stromale. Notez que tous ces traitements doivent s'ajouter aux corticostéroïdes locaux

Médicament	Posologie	Note
Aciclovir par voie locale	Pommade aciclovir 3 %, 5 fois/jour pendant l'utilisation des corticostéroïdes locaux	Utile comme couverture antivirale topique lors de l'utilisation de corticoïdes locaux. En cas de kératite herpétique, est aussi efficace que l'aciclovir par voie générale en association avec des corticoïdes locaux
Aciclovir par voie générale	Aciclovir 400 mg par voie orale, 5 fois/jour pendant 10 semaines ^{9,10}	Aucun bénéfice supplémentaire lorsqu'il est associé à la trifluridine en application locale et aux corticoïdes locaux pour le traitement de la kératite herpétique ^{9,10} . Dans le cas d'une iritis causée par HSV-1, il peut être bénéfique d'ajouter l'aciclovir par voie orale au traitement local par trifluridine et corticoïdes, bien que l'étude à ce sujet n'ait pas terminé son processus de recrutement ¹¹ Pour le traitement de la kératite herpétique, est aussi efficace que l'aciclovir par voie locale associé à des corticoïdes locaux ⁶
Trifluridine par voie locale	Trifluridine 1%, 4 à 8 fois/jour pendant 3 semaines ^{9,10}	Utile comme couverture antivirale topique dans le traitement de la kératite herpétique par des corticoïdes locaux

Prophylaxie/prévention de l'herpès oculaire récurrent

Les résultats de l'étude *Herpes Eye Disease II* (HEDS II)¹² montrent clairement que l'administration prophylactique d'aciclovir, à raison de 400 mg deux fois par jour, réduit

la récurrence de la kératite herpétique stromale, qui est potentiellement cécitante, et diminue de 50 % le risque relatif (Tableau 3).

Il est important d'évaluer la fonction rénale tous les ans chez les patients qui sont sous traitement prophylactique par aciclovir.

Tableau 3 Prophylaxie antivirale pour prévenir la réactivation des infections oculaires à HSV

Médicament	Posologie	Note
Aciclovir par voie générale	Aciclovir 400 mg par voie orale 2 fois/jour	Il existe des preuves solides ¹² que l'administration prophylactique d'aciclovir par voie générale réduit la récurrence de : <ul style="list-style-type: none"> toute forme d'infection oculaire par le virus herpès simplex (19 % contre 32 % pour le groupe témoin ; $p < 0,001$) la kératite herpétique en particulier (14 % contre 28 % pour le groupe témoin ; $p < 0,005$)

Zona ophtalmique (virus varicelle-zona)

Pour prendre en charge le zona, l'aciclovir 800 mg par voie orale administré 5 fois par jour pendant 7 jours reste le traitement le plus largement utilisé, le plus abordable et le plus disponible. Il est important de le commencer le plus tôt possible ; pour les atteintes non oculaires, il y a peu de preuves que ce traitement soit efficace s'il est commencé plus de 72 heures après l'apparition de l'éruption (Tableau 4).

En cas de kératite dendritique ou pseudo-dendritique, les antiviraux par voie locale (aciclovir ou ganciclovir) peuvent

avoir un rôle thérapeutique complémentaire, mais ils ne doivent pas être utilisés seuls.

En cas de kératite stromale ou d'iritis, il faut utiliser des corticoïdes locaux ; ces derniers peuvent également être utilisés en présence de pseudo-dendrites zostériennes.

Les antiviraux oraux plus récents, comme le valaciclovir ou le famciclovir, présentent une meilleure biodisponibilité et de meilleurs schémas posologiques, mais leur disponibilité et leur coût restent des obstacles à leur utilisation à travers le monde.

Tableau 4 Options de traitement antiviral du zona ophtalmique (virus varicelle-zona)

Médicament	Posologie	Notes et données probantes
Aciclovir par voie générale	Aciclovir 800 mg par voie orale 5 fois/jour pendant 7 jours	En l'absence d'atteinte oculaire au départ, il faut commencer le traitement dans les 72 heures suivant l'apparition des cloques afin de modifier l'évolution de la maladie ¹³ En cas d'atteinte oculaire, commencer le traitement dès que possible Avec un traitement antiviral, le risque de complications oculaires chroniques passe de 30 % à 20 % ¹⁴ Réduit de 50 % la durée des douleurs en cas de névralgie post-herpétique (NPH), mais ne réduit pas le risque de développer une NPH ¹⁴ Envisager l'aciclovir par voie intraveineuse chez les patients séropositifs pour le VIH, en raison du risque d'infection disséminée par le virus varicelle-zona
Aciclovir par voie locale	Pommade aciclovir 3%, 5 fois/jour pendant 7 jours	Utiliser en cas de kératite dendritique, mais uniquement en complément d'un traitement antiviral par voie générale. Ajouter un corticoïde local en cas de kératite ou atteinte stromale ¹⁵
Ganciclovir par voie locale	Ganciclovir 0,15 %, 5 fois/jour jusqu'à guérison de l'ulcère	Utiliser en cas de kératite dendritique, mais uniquement en complément d'un traitement antiviral par voie générale. Ajouter un corticoïde local en cas de kératite ou atteinte stromale
Valaciclovir par voie générale	1 g par voie orale, 3 fois/jour pendant 7 jours	Alternative à l'aciclovir. Concentrations sériques plus élevées après administration orale en raison d'une meilleure biodisponibilité, ce qui signifie une posologie plus pratique (3 fois/jour, au lieu de 5 fois/jour) Potentiellement plus efficace que l'aciclovir pour diminuer les douleurs aiguës ¹⁶
Famciclovir par voie générale	500 mg par voie orale, 3 fois/jour pendant 7 jours	Alternative à l'aciclovir. Concentrations sériques plus élevées après administration orale en raison d'une meilleure biodisponibilité, ce qui signifie une posologie plus pratique (3 fois/jour, au lieu de 5 fois/jour) Potentiellement plus efficace que l'aciclovir pour diminuer les douleurs aiguës ¹⁷

Infections oculaires due à un adénovirus

Il n'existe actuellement aucun médicament antiviral autorisé pour le traitement des infections adénovirales. Cependant, un récent essai contrôlé randomisé de phase 2 suggère qu'il est avantageux d'utiliser une combinaison de povidone iodée à 0,6% et de dexaméthasone à 0,1% (4 fois/ jour dans les deux yeux pendant 5 jours)¹⁸. La période de suivi de cette étude était courte (seulement 12 jours). Le traitement

combiné n'est pas disponible actuellement et n'est pas homologué. Il faut par ailleurs prendre en compte l'effet des corticoïdes locaux sur la pression intraoculaire¹⁹.

L'utilisation de povidone iodée seule peut être efficace, mais des études supplémentaires sont nécessaires pour l'évaluer.

D'autres agents sont à l'étude, notamment le ganciclovir gel 0,15 %.

Antiviraux contre les infections virales touchant le segment postérieur

Rétinite à CMV

Traitements généraux

Tout traitement général doit être administré en partenariat avec un médecin spécialiste du VIH ou un infectiologue. Le valganciclovir par voie orale est efficace et facile à administrer²⁰. Cependant, il est coûteux et n'est pas toujours disponible. Il faut veiller à surveiller la fonction rénale et l'hémogramme complet.

Les traitements généraux alternatifs comprennent notamment le ganciclovir par voie intraveineuse (Tableau 5). Le foscarnet²¹ est très rarement utilisé aujourd'hui en raison de l'avènement du traitement antirétroviral hautement

actif (TAHA) et parce qu'il requiert des perfusions quotidiennes de deux heures via un cathéter à demeure.

Traitement intravitréen

L'injection intravitréenne de ganciclovir est une option très utile, car elle peut être réalisée en ambulatoire et permet d'obtenir une concentration élevée du médicament là où il est nécessaire. Toutefois, ce traitement ne protège pas l'autre œil et ne protège pas contre une infection systémique par le CMV. Il doit donc être administré en traitement complémentaire si l'on observe des signes d'infection situés à moins d'un diamètre papillaire de la fovéa ou de la papille optique.

Suite à la page 46 ►

Tableau 5 Options de traitement antiviral de la rétinite à CMV

Médicament	Posologie	Notes et données probantes
Valganciclovir par voie orale	Dose d'induction : 900 mg par voie orale, 2 fois/jour pendant 14 à 21 jours, suivie d'une dose d'entretien de 900 mg par voie orale une fois par jour jusqu'à ce que le taux de CD4 se normalise	Nécessité de surveiller l'hémogramme et la fonction rénale en raison du risque de dépression médullaire et de toxicité rénale ; coûteux Aussi efficace que le ganciclovir par voie intraveineuse pour le traitement d'induction et pour le traitement à long terme de la rétinite à CMV chez les patients séropositifs pour le VIH ²⁰
Ganciclovir par voie intraveineuse	Dose d'induction : 5 mg/kg toutes les 12 heures pendant 1 à 21 jours, suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg une fois par jour jusqu'à ce que le taux de CD4 se normalise	Nécessité de surveiller l'hémogramme et la fonction rénale en raison du risque de dépression médullaire et de toxicité rénale. Visites à l'hôpital ou hospitalisation requise(s) pour l'administration par voie intraveineuse Antiviral de première génération ; efficace ²²
Ganciclovir en injection intravitréenne	2,5 mg dans 0,1 ml une fois par semaine	Traitement alternatif lorsque le valganciclovir ou le ganciclovir par voie générale ne sont pas disponibles ou sont trop coûteux ²³ Administer des injections intravitréennes à tous les patients présentant des signes d'infection à moins d'un diamètre papillaire de la fovéa ou de la papille optique Peu coûteux, peut être administré en ambulatoire Risque d'endophtalmie après une injection intravitréenne

Nécrose rétinienne aiguë et nécrose rétinienne externe progressive

Bien que la nécrose rétinienne aiguë et la nécrose rétinienne externe progressive soient des pathologies différentes (la première affectant des personnes immunocompétentes et la deuxième affectant des personnes immunodéprimées), elles sont toutes les deux causées par le virus varicelle-zona et, dans une moindre mesure, par le HSV-1 et le HSV-2.

Les antiviraux utilisés pour traiter la nécrose rétinienne aiguë et la nécrose rétinienne externe progressive sont similaires. Les options de traitement sont :

- Au début, aciclovir par voie intraveineuse (10 mg/kg trois fois par jour) pendant 5 à 10 jours, puis aciclovir par voie orale (800 mg cinq fois par jour) pendant 4 à 6 semaines.
- Valaciclovir 2 g quatre fois par jour pendant 7 à 10 jours, puis valaciclovir 1 g par voie orale, trois fois par jour pendant 6 semaines ; cette option peut être administrée en ambulatoire.

L'une ou l'autre de ces options peut être associée au foscarnet 2,4 mg en injection intravitréenne (si disponible), dont il a été démontré qu'il réduit le risque de décollement de rétine et accélère l'inactivité virale²⁴.

Références

- 1 Prusoff WH. Synthesis and biological activities of iododeoxyuridine, an analog of thymidine. *Biochim Biophys Acta* 1959 ; 32(1) : 295–6.
- 2 Kaufman H, Martola EL, Dohlman C. Use of 5-iodo-2'-deoxyuridine (IDU) in treatment of herpes simplex keratitis. *Arch Ophthalmol* 1962 ; 68(2) : 235–9.
- 3 Jones BR et al. Efficacy of acycloguanosine (Wellcome 248U) against herpes-simplex corneal ulcers. *Lancet* 1979 ; 313(8110) : 243–4.
- 4 Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 Jan 2015 ; 1:CD002898.
- 5 Piret J et Boivin G. Antiviral resistance in herpes simplex virus and varicella-zoster virus infections: diagnosis and management. *Curr Opin Infect Dis* 2016 ; 29(6) : 654–62.
- 6 Collum LM et al. Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1986 ; 70(6) : 435–8.
- 7 Hoh HB et al. Randomised trial of ganciclovir and acyclovir in the treatment of herpes simplex dendritic keratitis: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 1996 ; 80(2) : 140–3.
- 8 Hovding G. A comparison between acyclovir and trifluorothymidine ophthalmic ointment in the treatment of epithelial dendritic keratitis. A double blind, randomized parallel group trial. *Acta Ophthalmol* 1989 ; 67(1) : 51–4.
- 9 Wilhelmus KR et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of topical corticosteroids for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994 ; 101(12) : 1883–95—discussion 1895–6.
- 10 Barron BA et al. Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 1994 ; 101(12) : 1871–82.
- 11 A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. The Herpetic Eye Disease Study Group. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114(9) : 1065–72.
- 12 Wilhelmus KR et al. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. Herpetic Eye Disease Study Group. *N Engl J Med* 1998 ; 339(5) : 300–6.
- 13 Kim SR et al. Varicella zoster: an update on current treatment options and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2014 ; 15(1) : 61–71.
- 14 Cobo LM et al. Oral acyclovir in the treatment of acute herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1986 ; 93(6) : 763–70.
- 15 Neoh C et al. Comparison of topical and oral acyclovir in early herpes zoster ophthalmicus. *Eye* 1994 ; 8(Pt 6)(6) : 688–91.
- 16 Beutner KR et al. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 ; 39(7) : 1546–53.
- 17 Tyring S et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995 ; 123(2) : 89–96.
- 18 Pepose JS et al. Randomized, Controlled, Phase 2 Trial of Povidone-Iodine/Dexamethasone Ophthalmic Suspension for Treatment of Adenoviral Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2019 ; 205 : 197.
- 19 Ramakrishnan S, Vempati J, Baskaran P. Randomized, Controlled, Phase 2 Trial of Povidone-Iodine/Dexamethasone Ophthalmic Suspension for the Treatment of Adenoviral Conjunctivitis. *Am J Ophthalmol* 2019 ; 204 : 140.
- 20 Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002 ; 346(15) : 1119–26.
- 21 Studies of Ocular Complications of AIDS Research Group, AIDS Clinical Trials Group. Mortality in patients with the acquired immunodeficiency syndrome treated with either foscarnet or ganciclovir for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 1992 ; 326(4) : 213–20.
- 22 Spector SA et al. A randomized, controlled study of intravenous ganciclovir therapy for cytomegalovirus peripheral retinitis in patients with AIDS. AIDS Clinical Trials Group and Cytomegalovirus Cooperative Study Group. *J Infect Dis* 1993 ; 168(3) : 557–63.
- 23 Miao H, Tao Y, Jiang Y-R, Li X-X. Multiple intravitreal injections of ganciclovir for cytomegalovirus retinitis after stem-cell transplantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013 ; 251(7) : 1829–33.
- 24 Schoenberger SD et al. Diagnosis and Treatment of Acute Retinal Necrosis A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017 ; 124(3) : 382–92.