

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 102

LE SYNDROME DE NECROSE RETINIENNE AIGUE
A PROPOS DE 05 CAS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 26 Avril 2018

PAR

Mr. Ahmed BOUSLAMTI

Né le 12 Juin 1992

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Uvéite – Virus du groupe herpès – Nécrose rétinienne aigue –
Détachement de Rétine.

JURY

Mme. A. BERRAHO

Professeur d'Ophthalmologie

PRESIDENT

Mr. N. BOUTIMZINE

Professeur d'Ophthalmologie

RAPPORTEUR

Mme. L. O. CHERKAOUI

Professeur d'Ophthalmologie

Mr. A. AMAZOUZI

Professeur d'Ophthalmologie

JUGES

Mme. S. TACHFOUTI

Professeur d'Ophthalmologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne



Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie

Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha

Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie - Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie



Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouha
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUCHEANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique



Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie ***Directeur Hôpital Ibn Sina***
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
Pr. KRIOUÏLE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Noureddine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*

Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique



(mise en disponibilité)

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie

Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*

O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale

Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*

Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale

Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation



Chef de Service des Ressources
Humaines
Abdelilah KHALIL

Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH

Chirurgie Thoracique



BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

l'amour, le respect, la reconnaissance.

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie Ce travail.....

A ma très chère mère,

MAMOU Nadia

*Aucun mot, aucune dédicace ne sauraient exprimer mon infini
gratitude, mon grand amour et mon profond respect.*

*Je te dédie ce travail tout en espérant réaliser en ce jour l'un
de tes rêves et je te remercie pour ta confiance, ta patience, tes sacrifices,
tes précieux conseils et prières sachant que quoique je fasse quoique
je dis je te remercierai pas autant.*

*Mon souhait chère mère est de te voir à mes côtés pour toujours,
que dieu t'accorde la santé et longue vie pour que je puisse
à mon tour rendre même le minimum de ce
que tu m'as offert.*

Je t'aime

*A mon très cher père,
BOUSLAMTI Abderrazzak*

*A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait
exprimer l'amour, l'estime et la reconnaissance pour l'ampleur
des sacrifices que vous avez endurés pour nous éduquer.
Ce n'est qu'avec votre bénédiction qui ne m'a jamais quitté
que j'ai pu arriver à ce résultat qui sera le fruit de votre patience,
votre amour, vos encouragements et vos sacrifices.
Les phrases me manquent pour vous exprimer mon amour
profond et quoique je fasse, je serai toujours incapable
de vous remercier.*

A ma sœur Meriem et son mari sidi abdeslam

A ma sœur Ihssane et son mari Amine

A mes nièces et neveu Aya , Nouha et Ali

En témoignage de ma profonde affection et mon grand amour, je vous dédie ce modeste travail avec tous mes sentiments de bonheur, réussite et prospérité et avec toute la tendresse que j'éprouve pour vous et mes meilleurs vœux de succès et de bonheur.

Je vous remercie pour vos conseils, soutien et sacrifices...

Puisse dieu, le plus puissant, vous accorder longue vie, bonne santé et un meilleur avenir plein de bonheur et de joie.

Je vous aime du fond du cœur .

A la mémoire de mes grands parents paternels

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous en
ce jour mémorable. Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A mes grands-parents maternels

Haj Mohamed et Haja Maria

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous dois.*

Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité

*A Toute la famille Bouslamti ,
Mamou ,Khomsi , Jiddi et Tazi*

*En témoignage de ma profonde affection
et mon grand amour, je vous dédie ce travail.*

*A tous mes amis et camarades de promotion
A mes collègues résidents au service d'ophtalmologie B
A tous mes amis membres de l'association
des médecin internes du CHU de RABAT.*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue
de l'affection que j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé
et de prospérité.*

*A tous ceux qui ont pour mission
cette pénible tâche de soulager l'être humain
et d'essayer de lui procurer le bien être psychique et sociale.*

Au personnel du service d'ophtalmologie B.

*A tous les enseignants qui ont participé
à ma formation depuis que j'ai commencé mes études.*

*A tous ceux qui ont participé de près ou
de loin à l'élaboration de ce travail.*

Enfin à tous ceux que j'aime et qui m'aiment.



Remerciements

*A notre maître, et rapporteur de thèse
Monsieur le professeur Boutimzine Noureddine
Professeur en Ophtalmologie
Hôpital des Spécialités*

*Vous m'avez honoré en acceptant de diriger cette thèse
par vos enseignements précieux
durant la période de la réalisation de ce travail.*

*Je vous porte un grand estime
pour votre engagement, votre rigueur
et votre disponibilité*

*Daignez recevoir, cher maître, mes plus sincères remerciements
et ma profonde considération et gratitude.*

*A notre maître, présidente du jury,
Madame le professeur Berraho Amina
Professeur en Ophtalmologie
Et chef de service d'Ophtalmologie B
Hôpital des Spécialités*

*Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez
fait en acceptant juger ce travail, je vous remercie pour vos conseils
précieux, je vous serai éternellement reconnaissant de m'avoir partagé
votre passion pour l'ophtalmologie par votre savoir, vos enseignements,
vos qualités humaines et votre dévouement pour vos patients, qui ont
toujours suscité en moi une grande admiration*

*Je vous remercie encore pour votre disponibilité malgré vos obligations
professionnelles et engagements et J'espère être digne de la confiance que
vous m'accordez*

*Veillez accepter, chère Maitre, l'expression de ma sincère reconnaissance
et de mon profond respect*

*A notre maitre et juge de thèse
Madame le Professeur Cherkaoui lalla Ouafa
Professeur en ophtalmologie
Et chef de service d'Ophtalmologie A
Hôpital des Spécialités*

*Je ne saurais exprimer tout l'honneur que vous
me faites en acceptant de juger mon travail,
Ma gratitude est grande pour l'intérêt que vous y portez
Vous m'avez toujours marqué non seulement par votre professionnalisme,
vos qualités scientifiques, pédagogiques, mais aussi par vos qualités
humaines
et votre dévouement pour vos patients.
Je ne saurais décrire la profonde admiration et respect
que je vous porte,*

Notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Tachfouti Samira
Professeur en Ophtalmologie
Hôpital des Spécialités de Rabat

*Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité
et la gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter
de juger ce travail.*

*Veillez accepter nos sincères remerciements
et notre admiration pour vos qualités d'enseignante
et votre compétence*

A notre maitre et juge de thèse
Monsieur le professeur Amazouzi abdellah
Professeur en ophtalmologie
Hôpital des Spécialités

Nous avons le privilège et l'honneur de vous avoir
parmi les membres de notre jury.

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer
notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect

ABREVIATIONS :

ADO	: Antidiabétiques oraux
ARN	: Acute rétinal necrosis
AV	: Acuité visuelle
BAV	: Baisse de l'acuité visuelle
CMV	: Cyto megalovirus
CRP	: Protéine c réactive
DR	: décollement de rétine
FTA abs	: Fluorescent Treponemal Antibody Absorption Test
HA	: Humeur aqueuse
HSV	: Herpès simplex virus
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
OCT	: Tomographie en cohérence optique
PCA	: Ponction de la chambre antérieure
PCR	: Polymérase chaîne réaction
PL	: Perceptions lumineuses
PVR	: Proliférations vitréo-rétiniennes
SNC	: Système nerveux central
TPHA	: TREPONEMA pallidum hemagglutination assay
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory
VHB	: Virus hépatite B
VHC	: Virus hépatite C
VIH	: Virus immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
VZV	: Virus varicella zona
OG	: œil gauche
OD	: œil droit



Liste des illustrations

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Différences des données épidémiologiques entre <i>HSV-1</i> et <i>HSV-2</i>	30
Tableau II : Dosages recommandés au commencement et lors de la poursuite du traitement antiviral de L'ARN, ainsi que la durée du traitement préconisée.....	108
Tableau III : Les motifs de consultations chez nos patients.....	154
Tableau IV : L'acuité visuelle initiale chez nos patients	155
Tableau V : Les signes cliniques du segment antérieur retrouvés chez nos patients.	156
Tableau VI : Les signes cliniques du segment postérieur retrouvés chez nos patients..	157
Tableau VII : Les différents traitements reçus par nos patients.	158
Tableau VIII : L'acuité visuelle chez nos patients au terme de la durée du suivi.....	158
Tableau IX : Les différentes études incluant le test de PCR dans le diagnostic de l'ARN syndrome.	170
Tableau X : Les différentes études portant sur l'intérêt du traitement par laser dans la prévention du décollement de rétine dans L'ARN	181
Tableau XI : Études rapportant l'intérêt de la Vitrectomie précoce dans la prévention du décollement de la rétine au cours de l'ARN	187

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Embryologie de la rétine	6
Figure 2 : Anatomie du globe oculaire	8
Figure 3 : Image du fond d'œil et aspect en tomographie en cohérence optique.....	10
Figure 4 : fond d'œil d'un sujet normal	13
Figure 5 : Histologie de la rétine.....	17
Figure 6 : Structure du <i>virus herpès simplex 1</i>	31
Figure 7 : Virus herpès simplex vu en microscopie.....	31
Figure 8 : Organisation du génome d' <i>HSV-1</i>	32
Figure 9 : Structure du virus herpès simplex 1.	33
Figure 10 : Structure icosaédrique de la capside	34
Figure 11 : Cycle de réplication d'un <i>HSV</i> :	37
Figure 12 : Courbe de distribution des âges	55
Figure 13 : réaction inflammatoire du segment antérieur.....	62
Figures 14 : aspect clinique d'un ARN syndrome en période aigue	65
Figures 15 : ARN syndrome en période aigue.....	67
Figures 16 : ARN syndrome. Aspect de rétinite en voie de cicatrisatio.....	71
Figures 17 : ARN syndrome. Aspect cicatriciel en avant d'un barrage laser. Vascularite.	71
Figures 18 : ARN syndrome. Prolifération vitréo-rétinienne.....	72
Figures 19 : ARN syndrome bilatéral. Evolution vers le décollement de rétine.....	75
Figure 21 : ARN syndrome. Angiographie en fluorescence..	92
Figure 22 : ARN syndrome. Angiographie en fluorescence.	93
Figures 23 : images OCT montrant l'évolution d'un œdème maculaire bilatéral	95
Figure 24 : ARN syndrome.	98
Figures 25 : ARN syndrome. Vaste barrage laser en arrière des zones nécrotiques.	114
Figure 26 : ARN syndrome. Aspect de la cicatrisation du laser	115

Figure 27 : Décollement de rétine opéré.....	117
Figure 28 : Rétinophotographie	130
Figure 29 : rétinophotographie couleur montrant des plages de nécrose	131
Figure 30 : rétinophotographie couleur montrant l'atteinte arteriollaire	131
Figure 31 : Hyalite importante avec zones de nécroses rétinienne périphérique.....	133
Figure 32 : OCT maculaire au cours d'un ARN	137
Figure 33 : nodule de koeppé <i>au cours d'un ARN syndrome</i>	139
Figure 34 : réaction inflammatoire du segment antérieur	140
Figure 35 : zones de nécrose rétinienne blanchâtres en arrière d'une hyalite dense ...	140
Figure 36 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine	141
Figure 37 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine	142
Figure 38 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine chez un patient présentant un ARN.....	143
Figure 39 : zones de nécrose rétinienne et Hyalite au cours d'un ARN :.....	146
Figure 40 : Angiographie à la Fluorescéine	147
Figure 41 : Rétinophotographie montrant les impacts de laser prophylactique	148
Figure 42 : Rétinophotographie montrant la régression des foyers de nécrose	149
Figure 43 : Montage du fond d'œil d'un patient présentant un ARN m	166
Figure 44 : Montage d'une retinophotographie chez un patient présentant un ARN syndrome	166

SOMMAIRE

INTRODUCTION	2
Première partie : Généralités	4
I. RAPPEL ANATOMIQUE	5
A- Rappel embryologique.....	5
B- Anatomie générale du globe oculaire	6
C- Rappel anatomique de la rétine :.....	8
a. Anatomie descriptive de la rétine	8
b. Vascularisation de la rétine	11
c. Rapports de la rétine :.....	13
d. Histologie de la rétine.....	14
II. IMMUNOPATHOLOGIE OCULAIRE	18
A. Mécanismes spécifiques de défense de l'œil :	18
1. Les anticorps	18
2. Effecteurs cellulaires	18
B. L'isolement immunologique relatif de l'œil	19
C. Le privilège immunologique de l'œil :.....	20
a- Séquestration des antigènes rétiniens.....	20
b- Immunosuppression locale	20
c. Immunosuppression systémique :.....	21
c.1. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation :.....	21
c.2 Vitreous cavity-associated immune deviation	21
d- Tissus et fluides impliqués dans l'immunité oculaire.....	21
d.1- Iris et corps ciliaire :	21
d.2- Rétine.....	22

III. PHYSIOLOGIE DES BARRIERES HEMATO-OCULAIRES	23
A. La barrière hémato-aqueuse	23
a. Au niveau du corps ciliaire :	24
b. Au niveau de l'iris :	24
B. La barrière hémato-rétinienne	24
a. La barrière hémato-rétinienne interne :	25
b. La barrière hémato-rétinienne externe	26
c. Rupture de la barrière hémato rétinienne.....	27
d. Rôle de la BHR.....	27
IV. RAPPEL VIROLOGIQUE	28
A. Généralités sur les herpèsvirus et virus de l'herpès simplex	28
B. Herpes simplex virus (HSV).....	30
a. Structure du virion	31
a.1. Génome viral.....	32
a.2 Capside	33
a.3 Tégument.....	34
a.4 Enveloppe.....	34
b. Cycle répliatif.....	35
b.1 Entrée dans la cellule :	35
b.2 Transport intra-cellulaire et entrée dans le noyau:	35
b.3 Transcription des gènes :	36
b.4 Enveloppement et libération des particules virales :	36
c. La Latence Herpétique.....	38
c.1. Définition	38
c.2. Établissement de la latence	39
c.3. La réactivation	40
d. Réservoir :	41
e. Transmission :	41
C. Le virus varicelle-zona (vzv) : biologie et cycle répliatif.....	42

DEUXIEME PARTIE : REVUE DE LA LITTERATURE	47
I. PHYSIOPATHOLOGIE	48
A. Physiopathologie de l'infection à HSV	49
B. Physiopathologie de l'infection au VZV	52
II. RAPPEL HISTORIQUE	54
III. EPIDEMIOLOGIE	55
IV. FACTEURS DE RISQUE :	57
A. Facteurs limitant la réponse antivirale	57
a. Enfants.....	57
b. Immunodépression.....	58
c. Facteurs génétiques.....	58
d. Rougeole	59
B. Facteurs favorisant directement la réactivation virale	60
a. facteurs chimiques	60
a.1. Analogues de la prostaglandine.....	60
a.2. Corticostéroïdes.....	60
V. DIAGNOSTIC	61
A. Diagnostic positif.....	61
a. Signes cliniques de la phase aigue.....	61
b. Signes cliniques associées.....	68
c. Phase cicatricielle et ses complications.....	70
d. Pronostic fonctionnel.....	73
B. Formes cliniques.....	76
a. ARN modéré	76
b. PORN syndrome.....	76
c. Rétinites herpétiques non nécrosantes.....	78

C. Diagnostics différentiels des rétinites herpétiques nécrosantes.....	80
a. Rétinochoroïdite toxoplasmique	80
b. Rétinite syphilitique.....	81
c. Endophtalmies mycotiques	82
d. Lymphomes intraoculaires.....	82
e. Rétinite de la maladie de Behcet.....	83
VI. PARACLINIQUE	84
A.Prélèvements intraoculaires à visée étiologique.....	84
B.Mise en évidence du virus	84
a. Immunofluorescence directe et culture	84
b. Titration virale	84
C.Mise en évidence indirecte de l'infection herpétique	85
a. Anticorps sériques :	85
b. Anticorps anti-HSV dans l'humeur aqueuse	85
c. Comparaison avec la PCR.....	87
D.Recherche de l'ADN.....	88
a. Détection d'ADN viral dans l'humeur aqueuse	89
b. PCR multiplex.....	89
c. Interprétation des résultats :	90
E. Angiographie rétinienne à la fluorescéine :	92
F. Imagerie médicale.....	94
G.Tomographie en cohérence optique	94
H.Examen électrophysiologiques.....	96
I. Anatomopathologie	96

VII. TRAITEMENT	99
A. Traitement médical	99
a. Principes du traitement	99
b. Modes d'action des antiviraux actifs sur les alphaherpesvirinae	100
b. 1. Aciclovir et Valaciclovir	101
b.2. Penciclovir et famciclovir	104
b.3. Foscarnet	104
b.4. Cidofovir	105
c. Traitement antiviral de première intention	106
c.1. Acyclovir	106
c.2 Valaciclovir	106
c.3 Famciclovir	107
c.4 Schémas thérapeutiques	107
d. Traitement antiviral de seconde intention	109
d.1 Ganciclovir	109
d.2 Valganciclovir	110
d.3 Foscarnet	111
e. Traitements adjuvants	111
e.1 Anti-inflammatoires	111
e.2. Anti-thrombotiques	112
B. Traitement chirurgical	112
a. Traitements préventifs du décollement de rétine	112
b. Chirurgie curative du décollement de rétine par voie endo-oculaire	116
VIII. PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS A HSV ET VZV	118
A. Prévention et vaccin anti-HSV	118
B. Vaccin anti-VZV	119

TROISIEME PARTIE : ÉTUDE PRATIQUE	120
I. PATIENTS ET METHODES	122
II. OBSERVATIONS	127
III. RESULTATS	154
A. Age	154
B. Antécédents :	154
C. Délai de consultation.....	154
D. Œil atteint :	154
E. Le motif de consultations aux urgences	154
F. Données de l'examen clinique	155
1. Acuité visuelle	155
2. Tonus oculaire.....	155
3. Segment antérieur :	156
4. Segment postérieur :	156
G. Paraclinique	157
1. Bilan biologique :	157
2. La réaction de polymérase en chaine (PCR).....	157
H. Traitement.....	158
I. Évolution :	158
IV.DISCUSSION	160
A. Objectifs.....	160
B. Données épidémiologiques.....	160
1. Age	160
2. Sexe	160
C. Diagnostic clinique.....	161
1. Antécédents :	161
2.Délai de consultation	162

3. Œil atteint	162
4. Motif de consultations aux urgences	162
5. Données de l'examen clinique	163
a. Acuité visuelle	163
b. Tonus oculaire	163
c. Segment antérieur :	163
d. Segment postérieur :	164
D. Diagnostic paraclinique	168
1. Bilan biologique :	168
2. Réaction de polymérase en chaîne	168
E. Traitement	171
1. Traitement antiviral de la nécrose rétinienne aiguë	171
a. Concentrations sériques des antiviraux	173
b. Concentrations intra vitréenne des antiviraux	173
c. Traitement par antiviraux intraveineux	174
d. Traitement par antiviraux oraux	176
e. Antiviraux intraveineux versus oraux	178
f. Traitement par injections intravitréennes d'antiviraux	178
2. Traitements préventif adjuvants de l'ARN	182
a. Laser prophylactique en prévention du DR	182
b. La vitrectomie précoce avant DR	185
3. Evolution	188
CONCLUSION	191
RESUMES	194
BIBLIOGRAPHIE	198



INTRODUCTION

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN) est une rétinite virale causée par les virus du groupe herpès, plus souvent le virus de la varicelle et du zona et le virus de l'herpès simplex 1 et 2 (HSV-1 et 2), rarement le cytomégalovirus (CMV). (1)

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë est un syndrome uvéitique rare avec un pronostic visuel sévère décrit pour la première fois par Urayama en 1971 comme un syndrome associant une triade faite de : panuvéite, vascularite rétinienne, et de larges zones de nécrose rétinienne entraînant souvent un décollement de rétine (DR).

Deux enquêtes au niveau de 2 pays différents ont montré une incidence de 0.5 et 0.63 nouveau cas d'ARN par million d'habitants affectant des patients de tout genre et de tout âge, immunocompétents et immunodéprimés. (1)

L'ARN est une urgence médicale son diagnostic doit être précoce du fait de sa gravité et du risque de bilatéralisation et impose l'introduction en urgence d'un traitement anti-viral dès suspicion clinique.

La confirmation du diagnostic de l'ARN syndrome repose sur la biologie moléculaire par la technique de réaction de polymérase en chaîne (PCR) et plus rarement par le coefficient de charge immunitaire (2) .

Malgré une pharmacopée anti-herpétique disponible par voie intraveineuse et par injection intra vitréenne, le pronostic reste sévère, grevé par la survenue de décollements de rétine, de nécrose maculaire et de névrite optique.

Ce travail suscite 3 pôles d'intérêt :

- Évaluer l'épidémiologie.

- Évaluer la qualité de prise en charge de nos malades à travers l'étude des moyens diagnostiques et thérapeutiques mis en œuvre .
- Étudier les facteurs pronostiques et les moyens de prévention des complications.

Pour cela nous avons conduit une étude rétrospective portant sur 05 cas d'ARN colligés au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de rabat. Différents paramètres ont été étudiés et comparés aux données de la littérature.

PREMIÈRE PARTIE : **GÉNÉRALITÉS**

I. RAPPEL ANATOMIQUE

A- Rappel embryologique

Dès la troisième semaine après la conception, les ébauches oculaires apparaissent. À ce stade, l'embryon a une forme plane avec trois couches cellulaires : l'ectoblaste, qui donnera naissance à l'ectoderme et au système nerveux central, le mésoblaste et l'endoblaste.

L'ectoblaste s'invagine afin de former la gouttière puis le tube neural flanqué des crêtes neurales qui lui sont appendues. Ainsi, à la cinquième semaine, le cerveau a la forme d'un tube dont la partie antérieure comporte deux ébauches optiques. Ces deux fossettes optiques s'invaginent à la surface du tube neural à la même période, pour former les vésicules optiques, puis les cupules optiques. Ce processus d'invagination aboutit à l'accolement dans les cupules optiques de deux couches cellulaires, externe et interne séparées par une cavité épendymaire.

Ces deux couches cellulaires donneront naissance respectivement à l'épithélium pigmentaire et à la neurorétine ainsi qu'au corps ciliaire et à l'épithélium pigmenté de l'iris pour la partie antérieure (3). Lors de cette invagination de la cupule optique, le pédoncule va se déprimer en une fente : c'est la fente embryonnaire par où passe l'artère hyaloïdienne, future artère centrale de la rétine. (Figure 1).

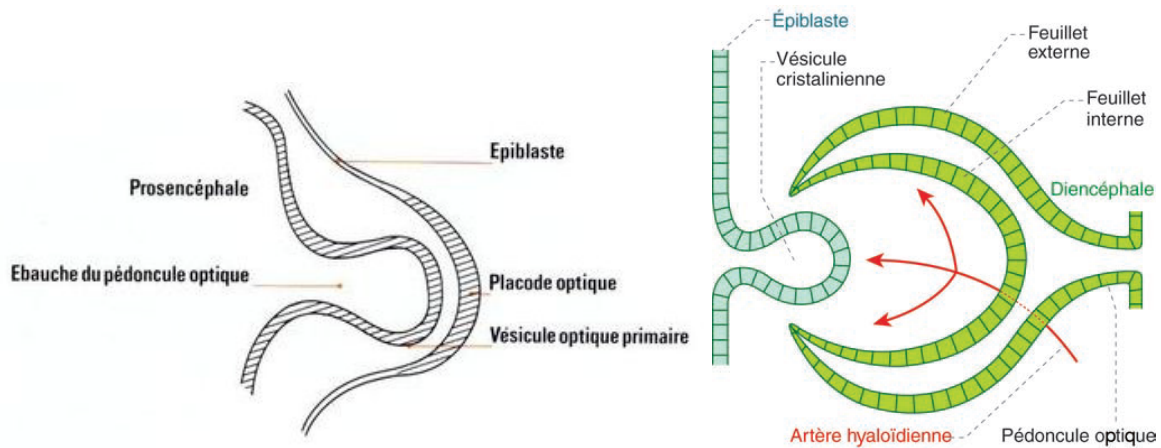


Figure 1 : Embryologie de la rétine (249)

B- Anatomie générale du globe oculaire

Le globe oculaire est l'organe récepteur de la vision. Il a comme rôle principal de générer des influx jusqu'au centre de la vision situé dans le cerveau, où s'effectue la perception visuelle. Chez l'emmetrope, le globe oculaire est de forme sphérique, avec un diamètre antéro-postérieur de 23 mm et un poids de 7 à 8 grammes, séparé latéralement des parois osseuses de l'orbite par un matelas graisseux, beaucoup plus épais en dedans qu'en dehors (4).

Le globe oculaire comporte une coque qui entoure un noyau de substance fluide et transparente (Fig. 1, 2) (5).

Les tuniques du globe oculaire sont au nombre de trois :

- **La tunique externe ou coque cornéo-sclérale**: constituée en arrière par une coque fibreuse de soutien, la **sclère**, prolongée en avant par la **cornée** transparente ; sur la sclère viennent s'insérer les muscles oculomoteurs ; la jonction entre sclère et cornée est dénommée

limbe scléro-cornéen. La partie antérieure de la sclère est recouverte jusqu'au limbe par la conjonctive. La sclère présente à sa partie postérieure un orifice dans lequel s'insère l'origine du nerf optique, dénommée tête du nerf optique ou papille.

- **La tunique moyenne ou uvée** : est essentiellement faite d'un tissu conjonctif lâche et pigmenté très richement vascularisé. Elle peut se diviser en trois parties : en arrière la **choroïde** ; en avant l'**iris** percé en son centre d'un orifice, la pupille ; à la jonction des deux le **corps ciliaire**.
- **La tunique interne ou rétine** qui s'étend à partir du nerf optique en arrière et tapisse toute la face interne de la choroïde pour se terminer en avant en formant une ligne festonnée, l'ora serrata ; la rétine est constituée de deux tissus : la rétine neurosensorielle et l'épithélium pigmentaire. Au centre de ces enveloppes se trouvent les milieux transparents :
- **Le vitré**, le plus important en volume, siège entre la rétine en dehors et le cristallin en avant.
- **Le cristallin**, maintenu en place par la zonule, est placé entre le vitré en arrière et l'humeur aqueuse en avant.
- **L'humeur aqueuse** occupe toute la partie de l'œil située en avant du plan du cristallin et de la zonule.

Cette région est divisée par l'iris en chambre postérieure, entre le cristallin et l'iris, et chambre antérieure entre l'iris et la cornée.

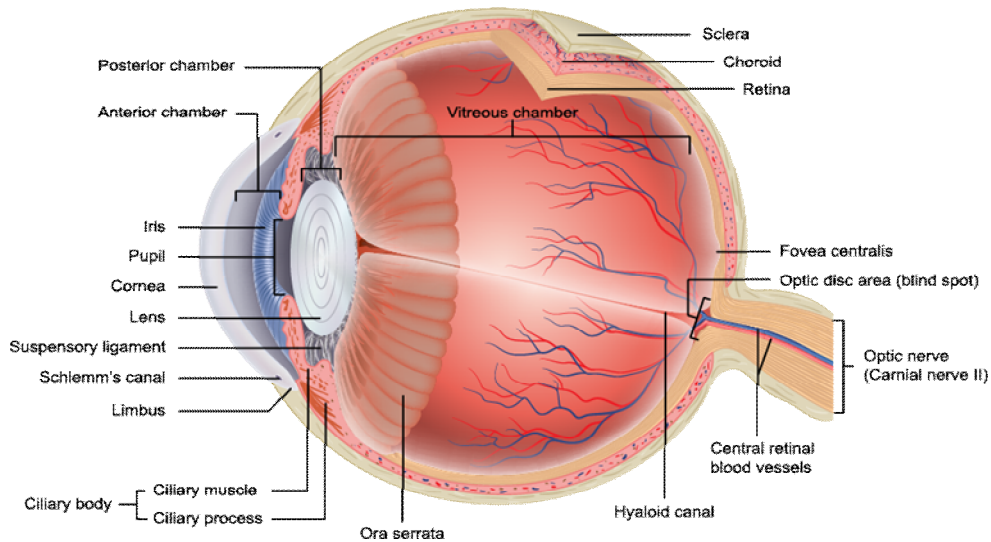


Figure 2 : Anatomie du globe oculaire (249)

C- Rappel anatomique de la rétine : (6-8)

a. Anatomie descriptive de la rétine

La rétine forme la tunique la plus interne du globe oculaire, recouvrant toute sa surface depuis la papille jusqu'à l'ora serrata. C'est une fine membrane, son épaisseur est inférieure à 500µm, de coloration rosée, transparente, bien vascularisée. Elle tapisse de façon harmonieuse la choroïde, sur son versant interne elle est en contact avec le vitré par l'intermédiaire de la membrane hyaloïde.

On distingue dans la rétine deux grandes zones : la rétine centrale ou postérieure sensorielle et la rétine périphérique ou antérieure cilio-rétinienne.

- La rétine centrale de 5 à 6 mm de diamètre (Figure 3) :

- Située au pôle postérieur de l'œil, dans l'écartement des artères temporales supérieure et inférieure, elle comprend la fovéola, la fovéa, la région maculaire.
 - La fovéola : dépression centrale de la fovéa, située à deux diamètres papillaires en dehors du bord temporal de la papille.
 - La fovéa, zone elliptique de 2 mm de large pour 1 mm de hauteur, comprend la fovéola au centre, et le clivus qui borde latéralement la dépression fovéolaire. Son aspect légèrement jaunâtre, est dû à la présence d'un pigment xanthophylle.
 - La région maculaire est formée par la fovéa, les régions parafovéale et périfovéale qui entourent la fovéa (9).
- La rétine périphérique :

Elle est classiquement divisée depuis *Duke-Elder* en quatre zones :

- La périphérie proche, au contact du pôle postérieur, s'étend sur 1,5 mm.
- La périphérie moyenne mesure 3 mm
- La périphérie éloignée s'étend sur 9 à 10 mm du côté temporal et 16 mm du côté nasal.
- L'ora serrata ou extrême périphérie mesure 2,1 mm en temporal et 0,8 mm en nasal.

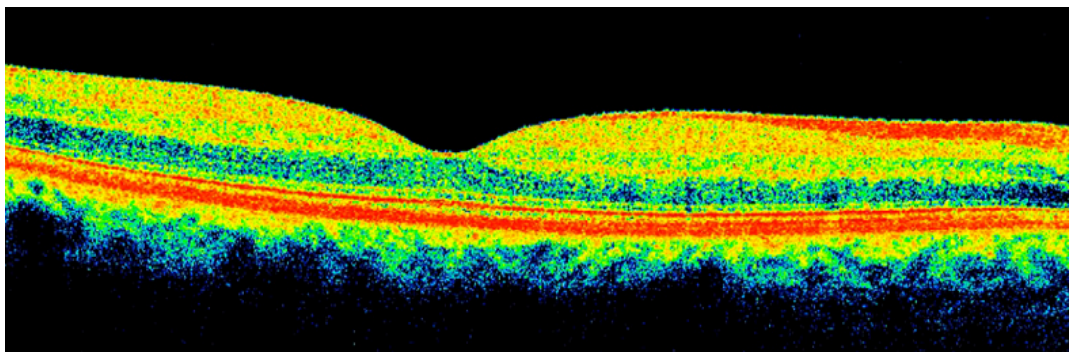
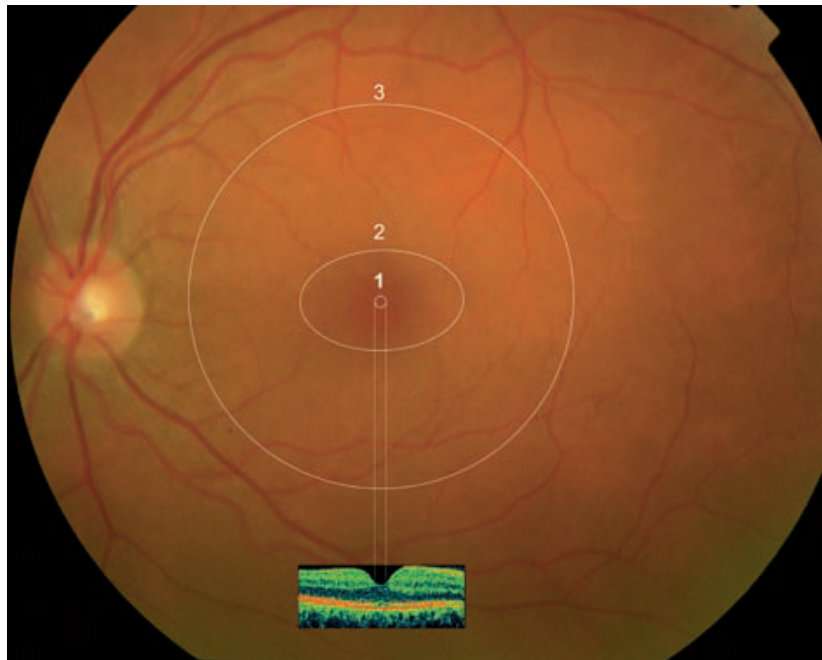


Figure 3 : Image du fond d'œil et aspect en tomographie en cohérence optique (10)
en analyse temporelle : 1.Fovéola. 2. Fovéa. 3. Région maculaire

L'épaisseur rétinienne varie en fonction de sa localisation, en extrême périphérie elle est d'environ 100 μm puis elle s'épaissit à 180-240 μm jusqu'à l'aire maculaire mesurant 400-500 μm . A l'examen ophtalmoscopique la rétine apparaît comme une aire transparente au sein de laquelle on distingue deux repères importants : la papille et la macula.

La papille ou tête du nerf optique, sous forme d'un disque de diamètre variable en moyenne de 1,9 mm dans son axe vertical, et 1,7 mm dans son axe horizontal. Sa surface moyenne est de 2,7 mm^2 , à son niveau émerge l'artère centrale de la rétine et se forme le tronc de la veine centrale de la rétine.

La macula, est une zone de la rétine postérieure mesurant 5,5 mm de diamètre, excavée, située en dehors de la papille. Son centre en forme de dépression est la fovéola mesurant 0,35 mm de diamètre, riche en cône et en pigments maculaires. La fovéola et sa périphérie sont dépourvues de capillaires rétinien, on appelle cette zone : la zone avasculaire centrale.

b. Vascularisation de la rétine

La rétine est vascularisée par deux systèmes vasculaires différents : le réseau capillaire rétinien, qui assure la vascularisation directe des couches rétiniennes internes, et le réseau choroïdien qui assure la vascularisation des couches externes et des photorécepteurs.

La vascularisation des couches externes :

Les couches externes de la rétine ne comportent pas de réseau capillaire nourricier, leur nutrition se fait par diffusion à partir de la choroïde.

La vascularisation des couches internes :

Elle est assurée par les branches de l'artère centrale de la rétine et accessoirement par les artères cilio-rétiniennes, inconstantes.

L'artère centrale de la rétine est une artère constante, son calibre varie de 0,1 à 0,5 mm de diamètre, elle chemine sous le nerf optique en faisant parfois une boucle sous le nerf optique, puis pénètre la face inférieure du nerf toujours en position médiane à une distance située de 6 à 15 mm en arrière de la papille.

A partir de ce point de pénétration, l'artère devient intraneurale et se dirige vers l'avant à l'intérieur du nerf optique jusqu'à la papille où elle se divise en ses branches terminales. Juste après son émergence de la papille, elle se divise en deux branches supérieure et inférieure dont chacune se divise en deux artères temporales, supérieures et inférieures, et deux artères nasales, supérieures et inférieures.

Les artères cilio-rétiniennes, plus ou moins longues se dirigent habituellement vers le pôle postérieur et peuvent prendre en charge une partie plus ou moins étendue de la vascularisation de la région maculaire. Le drainage veineux de la rétine est assuré principalement par la veine centrale de la rétine, formée par l'union des branches des veines temporales supérieure et inférieure et des veines nasales supérieure et inférieure.

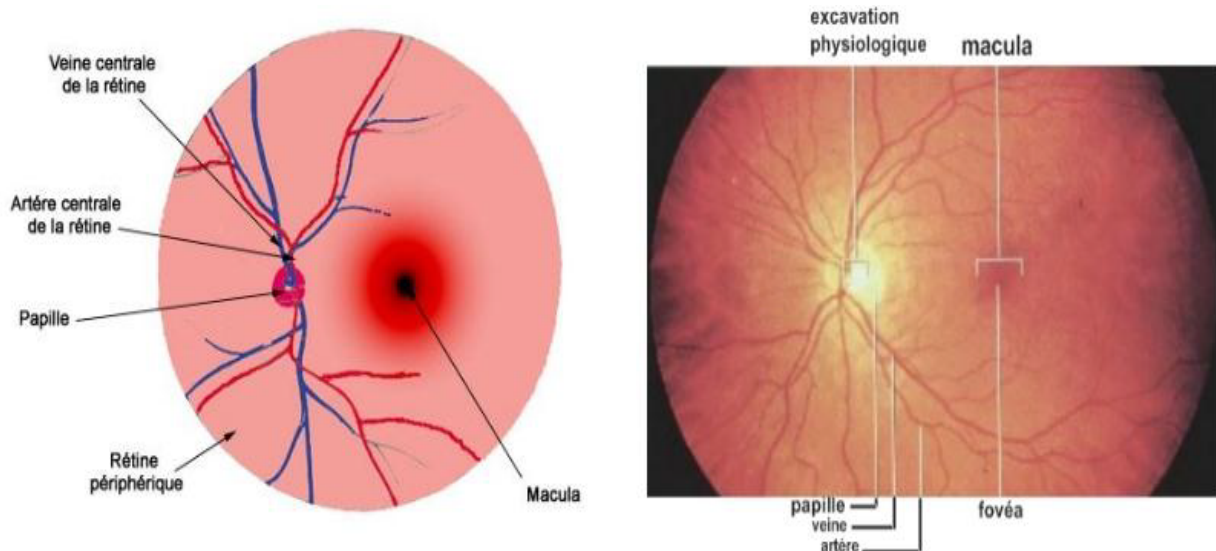


Figure 4 : fond d'œil d'un sujet normal (249)

c. Rapports de la rétine :

- Le vitré est constitué principalement d'eau, d'acide hyaluronique et de collagène. En arrière le vitré est attaché à la papille, à la rétine, particulièrement au niveau de la macula et le long des vaisseaux rétiniens. En avant il est attaché à la rétine et à la pars plana traversant l'ora serrata. Il existe aussi dans le vitré un espace virtuel résidu de passage de l'artère hyaloïdienne avant son involution, appelé le canal de cloquet qui s'étend de la papille au cristallin (11).
- La choroïde est un tissu vasculaire conjonctif situé entre la rétine et la sclère. Elle se limite en avant dans le prolongement du corps ciliaire au niveau de l'ora serrata et en arrière autour de la papille. En dedans elle adhère à l'épithélium pigmentaire de la rétine par

l'intermédiaire de la lame de *Burch*. La choroïde porte des vaisseaux : les artères ciliaires courtes se divisent dans son épaisseur et se résolvent en capillaires qui forment des mailles à la face externe de la membrane de *Bruch*. C'est ainsi que se constitue la choriocapillaire, un réseau veineux se dégage de celle-ci, il gagne les quatre veines vortiqueuses après avoir conflué en quatre golfes. La choriocapillaire assure la nutrition des couches externes de la rétine. Les quatre veines vortiqueuses gagnent à leur tour les veines ophtalmiques supérieures et inférieures, puis le sinus caverneux (12).

- La sclère : Tunique la plus externe du globe oculaire, très solide et très résistante, elle se continue en avant par la cornée et donne insertion aux muscles oculomoteurs et livre passage aux éléments vasculo-nerveux du globe oculaire, et contribue à la formation de l'angle iridocornéen.
- Les voies optiques (13)

d. Histologie de la rétine

La rétine est un tissu neurosensoriel constitué de neurones, histologiquement on lui décrit dix couches qui sont de dehors en dedans (Figure 5) :

- **L'épithélium pigmentaire rétinien** : Couche la plus externe de la rétine, forme une couche unistratifiée et pigmentée, de 10 à 20 μm d'épaisseur, constituée de cellules hexagonales disposées en mosaïque régulière et reposant sur une membrane basale. L'épithélium pigmentaire joue un rôle protecteur, un rôle phagocytaire et un rôle métabolique.

- **La couche des photorécepteurs** : cette couche est constituée de 110 à 130 millions de bâtonnets pour 7 millions de cônes, les cônes prédominent au niveau de la région fovéolaire tandis que les premiers bâtonnets ne sont visibles qu'à 500 μm de la fovéola (6).
- **La membrane limitante externe** : zone d'adhérence entre les photorécepteurs et les cellules de *MÜLLER*.
- **La couche granuleuse externe** : constituée par les expansions internes des cellules photorécepteurs et par quelques corps cellulaires des cellules de *MÜLLER*.
- **La couche plexiforme externe** : constituée principalement par des synapses entre les photorécepteurs et les cellules bipolaires. La couche plexiforme externe est plus épaisse dans la région maculaire : les axones des cônes et des bâtonnets sont orientés radialement à partir de la fovéa et constituent les fibres de **Henlé**.
- **La couche granuleuse interne** : contient les corps cellulaires des cellules bipolaires, horizontales, amacrines et des cellules de *MÜLLER*.
- **La couche plexiforme interne** : correspond aux axones des cellules bipolaires, aux cellules ganglionnaires et aux cellules amacrines, Elle est absente au niveau de la fovéa.
- **La couche des cellules ganglionnaires** : leurs axones très longs vont gagner le nerf optique et amener vers le corps géniculé latéral les informations visuelles, absente au niveau de la fovéa.

- **La couche des fibres optiques** : Constituée par les axones des cellules ganglionnaires, son épaisseur augmente de la périphérie vers la papille, y atteignant 30 μm . Elle est également absente au niveau de la fovéola (14)
- **La membrane limitante interne** : Élément le plus interne de la rétine, épaisse de 0,2 à 1 μm . Elle reste séparée des pieds des cellules de *MÜLLER* par un espace clair. Elle répond à la base du vitré en avant et à la hyaloïde postérieure en arrière.

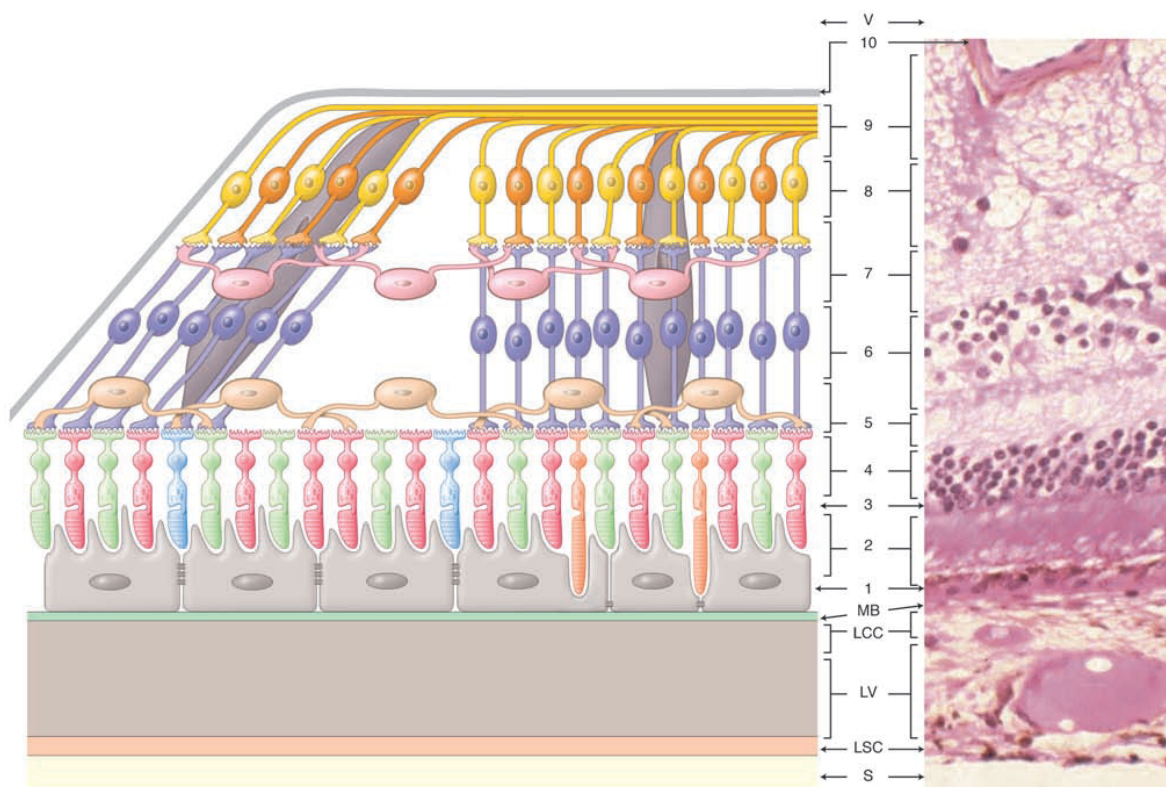


Figure 5 : Histologie de la rétine (249)

- | | |
|--|---|
| 1. Epithélium pigmentaire rétinien. | 6. Couche granuleuse interne. |
| 2. Articles externes des photorécepteurs. | 7. Couche plexiforme interne. |
| 3. Membrane limitante externe. | 8. Couche des noyaux des cellules ganglionnaires. |
| 4. Couche granuleuse externe
(corps cellulaires des photorécepteurs). | 9. Couche des axones des cellules ganglionnaires. |
| | 10. Membrane limitante interne. |

II. IMMUNOPATHOLOGIE OCULAIRE

A. Mécanismes spécifiques de défense de l'œil :

1. Les anticorps

Les virus présentent de très nombreux antigènes perçus comme étrangers par l'organisme infecté et donc inducteurs d'une puissante réponse immune. Grossièrement, cette réponse immune a deux composantes, une composante humorale constituée par les anticorps et une composante cellulaire [15]. De fait, il y a une très forte intrication entre ces deux composantes avec un contrôle général assuré par les lymphocytes T.

La rencontre avec l'antigène induit la différenciation des lymphocytes en plasmocytes et aboutit à une première synthèse d'anticorps constitués principalement d'IgM. La réponse humorale va ensuite évoluer vers la synthèse d'autres types d'immunoglobulines, en particulier les IgG circulantes qui vont constituer le contingent le plus important des immunoglobulines sériques et les IgA sécrétoires, particulièrement importantes pour la protection des muqueuses.

Le dosage de ces anticorps peut se faire dans l'humeur aqueuse (coefficient de charge immunitaire)

2. Effecteurs cellulaires

Les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) sont des cellules phagocytaires qui dégradent les protéines virales grâce à l'action des enzymes protéolytiques lysosomiales et présentent les peptides résultants à leur surface en association avec les molécules d'histocompatibilité de classe II . Cette présentation permet l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B. Les

cellules dendritiques constituent vraisemblablement les cellules présentatrices d'antigènes les plus efficaces pour stimuler aussi bien les lymphocytes T naïfs lors de l'immunisation primaire que les lymphocytes T mémoires en situations *secondaire*. *L'antigène ainsi présenté est reconnu par les lymphocytes T du fait d'une affinité particulière avec le récepteur qu'il exprime.*

B. L'isolement immunologique relatif de l'œil

Pendant longtemps l'œil était considéré comme ignoré par le système immunitaire en raison de :

- La présence de barrière anatomique et physiologique (barrière hémato-aqueuse et hémato-rétinienne).
- L'absence de vascularisation de la cornée du cristallin et du vitré.
- L'absence de drainage lymphatique individualisé du globe oculaire (exception de la conjonctive).

En fait, l'humeur aqueuse avec les antigènes qu'elle contient, se draine principalement par le trabéculum, le canal de schlemm vers les plexus veineux, puis par la circulation systémique vers la rate où a lieu l'introduction d'une réaction immune de type Th2 avec activation des cellules T suppressives : ce phénomène est une particularité du drainage direct car la rate est le premier relais lymphatique.

En revanche, la voie uvéosclérale est la voie mineure de drainage oculaire ayant pour relais les lymphatiques conjonctivaux puis les ganglions lymphatiques cervicaux. Cette voie induit une réaction immunitaire exclusivement de type Th1.

Ainsi, lors des agressions l'antigène intraoculaire quitte l'œil par voie sanguine principalement, lymphatique accessoirement et gagne les organes lymphoïdes périphériques (rates ++ et ganglion lymphatiques) où il va être à l'origine une immunisation.

Les lymphocytes sensibilisés migrent par la suite vers l'œil essentiellement au réseau du limbe et de l'uvée et deviennent effecteurs au contact de l'antigène causal par la production d'anticorps ou par cytotoxicité directe (15)

C. Le privilège immunologique de l'œil :

L'œil est un exemple classique de site immunologiquement privilégié.

Le privilège immunologique permet de limiter les réponses immunes qui aboutissent à l'inflammation oculaire et ainsi préserve l'intégrité de l'axe visuel et protège contre la cécité. Le privilège immunologique de l'œil repose sur des phénomènes actifs et passifs, sur des mécanismes centraux (tolérance centrale au niveau du thymus) et périphériques (tolérance périphérique, cellules régulatrices circulantes) (15).

a- Séquestration des antigènes rétiniens (15)

La séparation des antigènes rétiniens est un phénomène passif et est assurée par l'existence d'une barrière hémato-oculaire. qui est constituée par l'épithélium pigmentaire de la rétine et les cellules endothéliales vasculaires rétiniennes (16).

b- Immunosuppression locale

Les lymphocytes, les cellules NK (Natural Killer), les macrophages et les polynucléaires qui infiltrent l'œil pénètrent dans un milieu intraoculaire qui empêche leur activation et leur fonction selon plusieurs mécanismes

- Inhibition par contact direct entre les lymphocytes infiltrant œil et les cellules résidentes des tissus oculaires
- Protéines et peptides immunosuppresseurs produits localement dans le, fluides oculaires.

c. Immunosuppression systémique :

c.1. Anterior Chamber-Associated Immune Deviation (ACAID) :

L'ACAID est la forme active systémique du privilège immunologique. En effet, les cellules présentatrices d'antigènes, qui ont baigné dans un milieu riche en médiateurs immunosuppresseurs, sont des cellules déviantes qui migrent jusqu'à la rate, où elles induisent, avec d'autres cellules (les cellules B de la zone marginale, les cellules T γ/δ), la différenciation des cellules T régulatrices CD8⁺ efférentes et CD4⁺ afférentes. Ces cellules régulatrices suppriment l'inflammation induite par les cellules Th1 et Th2 (17, 18).

Le résultat physiologique de cette déviation immune est la suppression, de l'hypersensibilité retardée et de la production d'anticorps fixant le complément

L'ACAID existe pour les antigènes quelle que soit leur origine endogène ou exogène (19).

c.2 Vitreous cavity-associated immune deviation (VCAID)

d- Tissus et fluides impliqués dans l'immunité oculaire

d.1- Iris et corps ciliaire :

Des macrophages résidents sont présents dans le stroma de l'iris et du cc ciliaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes impliquées dans les réactions inflammatoires et régulatrices (20, 21, 22)

d.2- Rétine

➤ Rétine neurosensorielle

Dans toute l'épaisseur de la rétine on trouve des cellules gliales (astrocytes, cellules de Müller et microglie) qui ont un rôle dans la régulation immunitaire locale (22, 23).

➤ Épithélium pigmentaire de la rétine

L'épithélium pigmentaire participe, avec les cellules gliales à la régulation de la réponse immunitaire locale. Il constitue tout d'abord la partie externe de la barrière hémato-oculaire grâce aux jonctions serrées entre les cellules qui le composent (23).

II. PHYSIOLOGIE DES BARRIERES HEMATO- OCULAIRES (24, 25)

Le terme de « barrière » correspond à une notion générale, le plus souvent utilisée pour désigner le transport contrôlé de substances contenues dans le sang. Son rôle principal est d'assurer l'homéostasie d'un groupe de cellules. Le terme de barrière ne doit pas être compris d'une manière absolue ; il ne s'agit pas d'imperméabilité, mais plutôt de perméabilité sélective.

Les barrières hémato-oculaires comprennent la barrière hémato-aqueuse et la barrière hémato-rétinienne (BHR). Leur siège anatomique est situé dans les cellules endothéliales des capillaires de l'iris et de la rétine, ainsi que dans les cellules épithéliales claires du corps ciliaire, les cellules épithéliales postérieures de l'iris et les cellules de l'épithélium pigmenté de la rétine.

La microscopie électronique a isolé les jonctions intercellulaires serrées (zonula occludens) comme les composantes les plus importantes de ces barrières. Les jonctions occlusives ou serrées (zonulae occludens) correspondent à une « soudure » membranaire avec disparition de l'espace intercellulaire. Ce scellement empêche le mouvement des molécules, même de petite taille, d'un côté du feuillet à l'autre, entraînant ainsi une polarisation de la cellule.

A. La barrière hémato-aqueuse

La barrière hémato-aqueuse est un système de régulation du débit et de la composition de l'humeur aqueuse. Elle a une importante fonction d'épuration.

a. Au niveau du corps ciliaire :

Siège dans l'épithélium ciliaire. Elle est constituée d'une couche pigmentaire externe et d'une couche interne de cellules claires. Elle repose sur une membrane basale. Les connexions intercellulaires sont particulièrement importantes. La base des cellules pigmentaires est fortement arrimée à la membrane basale par des inter-digitations complexes. Des jonctions communicantes réunissent les cellules pigmentaires adjacentes et également les apex des cellules pigmentaires et les cellules claires. Les cellules claires sont fixées entre elles par des jonctions serrées à leur partie apicale.

b. Au niveau de l'iris :

Elle siège dans l'épithélium postérieur de l'iris. Elle est fonctionnellement similaire à la couche des cellules claires des procès ciliaires. Des jonctions serrées ferment les espaces intercellulaires.

B. La barrière hémato-rétinienne

La barrière hémato-rétinienne sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine.

La fonction de protection s'exercerait contre des substances neurotoxiques ou contre les variations de leur concentration sanguine (par exemple, l'adrénaline).

Un réseau élaboré de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des vaisseaux capillaires rétiniens est la composante majeure de (BHRi) qui sépare le flux sanguin de l'environnement neuronal. Aussi bien au niveau rétinien que cérébral, ce sont des cellules gliales qui engainent les capillaires sanguins et sont à l'origine de signaux influençant le développement et le maintien de la barrière.

a. La barrière hémato-rétinienne interne :

Elle est représentée par les jonctions serrées présents entre les cellules endothéliales des vaisseaux rétiniens. Elle est composée de :

➤ **Endothélium**

- ✓ Participent toutes à l'étanchéité de la BHRi :
- La présence d'un réseau complexe de jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires,
- L'absence de fenestrations
- La pauvreté relative de vésicules de transport transcellulaire
- Des systèmes de transport spécifiques assurent la sélectivité de la barrière.

➤ **Péricytes**

- Nombreux autour des capillaires rétiniens, confèrent un support structurel à l'endothélium et participent au maintien de la paroi capillaire
- Contiennent des protéines contractiles et des récepteurs pour des substances vasoactives, permettant une contraction ou une dilatation des capillaires qu'ils entourent.
- La perméabilité de la BHRi serait également modulée par les péricytes, qui sont dépourvus de jonctions serrées (passage paracellulaire). Cependant, ils contiennent un nombre élevé de vésicules de transport (passage transcellulaire).

➤ Cellules gliales

L'endothélium des capillaires rétiniens est au contact de prolongements de cellules gliales.

Sécrète des facteurs humoraux:

- glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) augmente l'étanchéité de la barrière et le transforming growth factor beta (TGF- β) la diminue.
- vascular endothelium growth factor (VEGF), le tumor necrosis factor alpha (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6) sont aussi produits par la glie rétinienne et influenceraient l'étanchéité de la BHRi.

b. La barrière hémato-rétinienne externe

La BHR externe est constituée d'un réseau élaboré de jonctions serrées (Zonulae occludens) ZO entre les portions apicales des faces latérales des cellules de l'épithélium pigmentaire, imposant un transfert transcellulaire.

• Structure des jonctions serrées

-Composée de protéines d'adhérence membranaires : les occludines, les claudines et les molécules d'adhérences jonctionnelles (JAM), de la famille ZO.

-De nombreux stimuli peuvent influencer sur la structure et la fonction des jonctions serrées. (par exp, cytokines, histamine et VEGF modifient l'expression des protéines des jonctions serrées et augmentent la perméabilité des tissus).

• **Fonctionnement de la BHR:** sélective, la perméabilité des molécules dépend de leur taille, et de leur solubilité dans les constituants membranaires. Le transport des molécules se fait par 2 mécanismes :

Transport passif : limité

- Diffusion simple : O₂ et H₂O.
- Substances lipidiques : se combine aux lipoprotéines membranaires.
- Diffusion facilitée : liaison transitoire avec un transporteur de nature protéique (glucose (GLUT1), AA et le lactate).

Transport actif +++:

- Transfert d'une molécule grâce à des pompes énergie-dépendantes, contre un gradient de pression (Mg²⁺, K⁺, certains AA).

c. Rupture de la barrière hémato rétinienne

La BHR est assez résistante aux stimuli modérés comme la paracentèse et l'histamine, mais des agressions sévères peuvent conduire à l'ouverture des jonctions cellulaires des vaisseaux de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

d. Rôle de la BHR

Elle sert à la protection et à l'homéostasie de la rétine grâce aux échanges, soit par diffusion passive ou par transport sélectif par des transporteurs. La rétine ne possède pas de système lymphatique de drainage. Le mouvement est unidirectionnel de la rétine vers le sang dans la choroïde, car elle n'a pas d'autres moyens pour éliminer les dérivés du catabolisme.

En conclusion, les BHO sont des systèmes de filtration et de transport actif. Leurs supports morphologiques sont la membrane cytoplasmique et les jonctions cellulaires, spécialement les jonctions serrées. Leur nature liposoluble permet aux substances liposolubles de les franchir aisément. Elles assurent le transport unidirectionnel, elles participent à la synthèse et à la dégradation des substances variées et protègent les tissus oculaires des substances toxiques.

IV. RAPPEL VIROLOGIQUE

A. Généralités sur les herpèsvirus et virus de l'herpès simplex (26)

Les Herpesviridae sont des virus ubiquitaires, pouvant infecter la majorité des espèces animales. Ils sont donc très répandus dans le monde. Tous les herpèsvirus partagent au moins quatre propriétés biologiques :

- la nécessité d'une machinerie enzymatique complexe pour le déroulement du cycle réplicatif,
- l'assemblage de la capsid virale dans le noyau,
- l'effet cytopathogène lié au cycle réplicatif et
- la capacité à entrer en latence dans certaines cellules de l'hôte.

Les particules matures ou virions mesurent entre 120 et 300 nm selon les types d'herpèsvirus. Elles possèdent une ribonucléocapside, composée d'une capsid renfermant le génome viral (Fig. 6).

La capsid mesure environ 100 nm de diamètre, a une forme icosaédrique et est formée de 162 capsomères, alternativement pentamériques et hexamériques. L'ADN viral y est sous forme linéaire double brin. Sa taille varie de 120 000 à 240 000 paires de bases. Sa composition en bases varie en fonction des virus, allant de 31 à 75 % de bases G/ C. La structure du génome est complexe. Il contient des régions uniques longues et des régions courtes comprenant des séquences répétées et inversées.

Le réarrangement des séquence d'ADN donne lieu à la présence de six isoformes d'herpèsvirus classés en six groupes notés de A et F.

La capside est entourée d'un tégument amorphe pouvant contenir une ou plusieurs protéines essentielles au déclenchement du cycle répliatif. L'épaisseur du tégument varie suivant le type d'herpèsvirus.

L'enveloppe virale recouvre la capside et le tégument. Elle est d'origine cellulaire et porte des glycoprotéines de surface impliquées dans la reconnaissance du ou des récepteur cellulaires, dans la pénétration à l'intérieur de la cellule hôte, ou encore dans la maturation intracellulaire du virion.

➤ **Classification (1)**

L'ordre des Herpesvirales, rassemble plus d'une centaine de virus à acide désoxyribonucléique (ADN) très répandus dans l'ensemble du règne animal dans trois grandes familles :

- *Herpesviridae* (virus des mammifères, des oiseaux et des reptiles) ;
- *Alloherpesviridae* (virus des poissons et des amphibiens) ;
- *Malacoherpesviridae* (virus des bivalves).

Un ancêtre hypothétique est apparu il y a sans doute 200 millions d'années et la coévolution entre virus et hôtes, allant de l'huître à l'homme, s'est accompagnée d'une « cospéciation » qui a donné naissance aux espèces distinctes d'herpèsvirus.

La plupart des espèces animales comptent ainsi un ou quelques *herpèsvirus* qui leur sont propres et bien adaptés, n'infectant qu'exceptionnellement une autre espèce animale.

Les *herpèsvirus* impliqués en pathologie humaine sont regroupés dans trois sous-familles phylogéniquement distinctes au sein des *Herpesviridae*:

- *Alphaherpesvirinae* (*HSV-1*, *HSV-2* et *VZV*) ;
- *Betaherpesvirinae* (*CMV*, *HHV-6A*, *HHV-6B*, et *HHV-7*)
- *Gammaherpesvirinae* (*EBV* et *HHV-8*).

B. Herpes simplex virus (HSV)

L'épidémiologie des infections à *herpès simplex virus (HSV)* est influencée par les caractéristiques du virus. Il existe deux sérotypes *HSV-1* et *HSV-2* pouvant être à l'origine d'atteintes oculaires, mais dont les données épidémiologiques sont différentes (Tableau I).

Les atteintes oculaires à *HSV-2* sont très rares, et se rencontrent dans la presque totalité des cas dans les suites d'une contamination maternofoetale. Les kératites liées au *HSV-1* sont de loin les plus fréquentes.

Tableau I Différences des données épidémiologiques entre *HSV-1* et *HSV-2* .

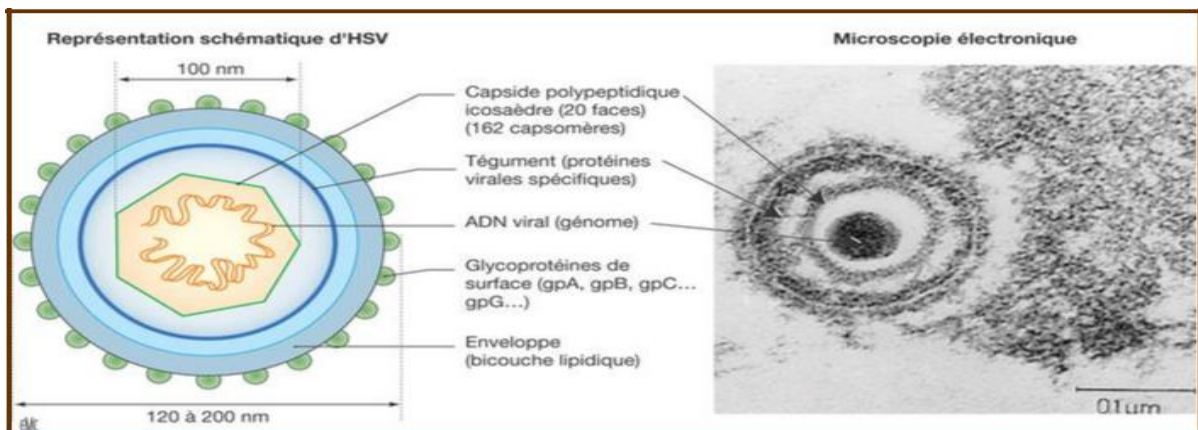
	HSV-1	HSV-2
Transmission	Oro-labiale	Génitale
Age de contamination	Nourrisson, enfant	Adolescent, adulte
Sites lésionnels habituels	Au dessus de la ceinture	Au dessous de la ceinture
Pathologie	Atteintes oro-labiales, oculaires, neurologiques	Atteintes ano-uro-génitales, néonatales, méningées
Fréquence des récurrences	++++	++

HSV appartient à la famille des *herpesviridae*, à la sous famille des *alphaherpesvirinae* et au genre *simplex virus*. Il est capable d'infecter et de se multiplier dans les cellules épithéliales et neuronales et d'établir une infection latente dans les neurones. Les infections à *HSV-1* sont généralement bénignes mais elles peuvent être très graves, surtout chez les immunodéprimés .

a. Structure du virion

La particule virale mesure entre 120 et 200 nm de diamètre .

Elle est composée des éléments suivants : une **enveloppe** externe sous forme de bicouche lipidique dérivée de la cellule hôte infectée dans laquelle sont ancrées des glycoprotéines, une **capside** renfermant le **génome viral** et entourée d'un **tégument** qui assure la liaison entre la capside et l'enveloppe externe (Fig 6,7) .



ADN : acide désoxyribonucléique. gp : glycoprotéine

Figure 6 : Structure du *virus herpès simplex 1*. (26)

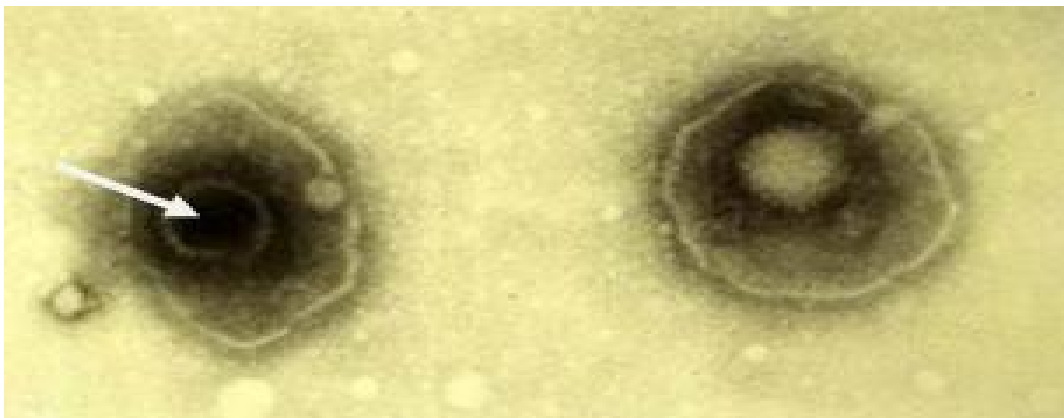


Figure 7 : Virus herpès simplex vu en microscopie électronique (flèche montrant le génome viral) .

a.1. Génome viral

Le génome d'*HSV-1*, empaqueté dans la capside virale, est un acide désoxyribonucléique (ADN) bicaténaire (double brin) linéaire codant 84 gènes et qui est circularisé lors de son entrée dans le noyau de la cellule infectée .

La taille du génome est d'environ 152 000 paires de bases .

Le génome des *HSV* est composé d'une séquence unique longue (UL) et d'une séquence unique courte (US) , délimitées par des séquences répétées internes (*internal repeat long* [IRL] et *internal repeat short* [IRS]) et externes (*terminal repeat long* [TRL] et *terminal repeat short* [TRS]) : ab et b'a' de part et d'autre de l'UL, et a'c' et ca de part et d'autre de l'US (Fig. 8) .

L'orientation respective des segments UL et US varie, ce qui conduit pour un même virus à faire coexister quatre populations de molécules isomériques, sans que l'on connaisse la signification de cette particularité.

UL : Séquence unique longue. US : Séquence unique courte. IRL : *Internal repeat long* .IRS : *Internal repeat short* TRL : *Terminal repeat long*. TRS : *Terminal repeat short*.

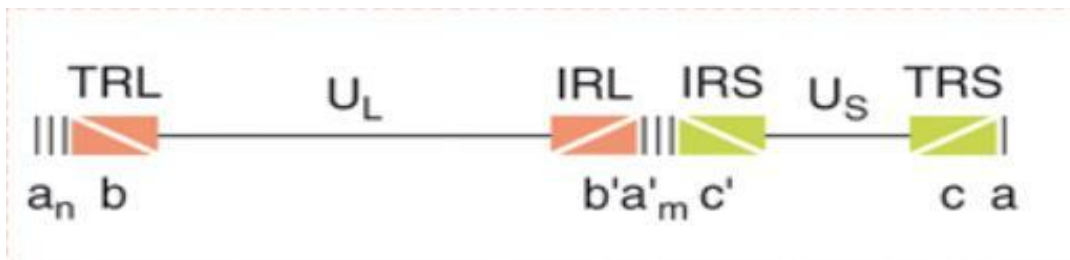


Figure 8 : Organisation du génome d'*HSV-1* . (26)

a.2 Capside

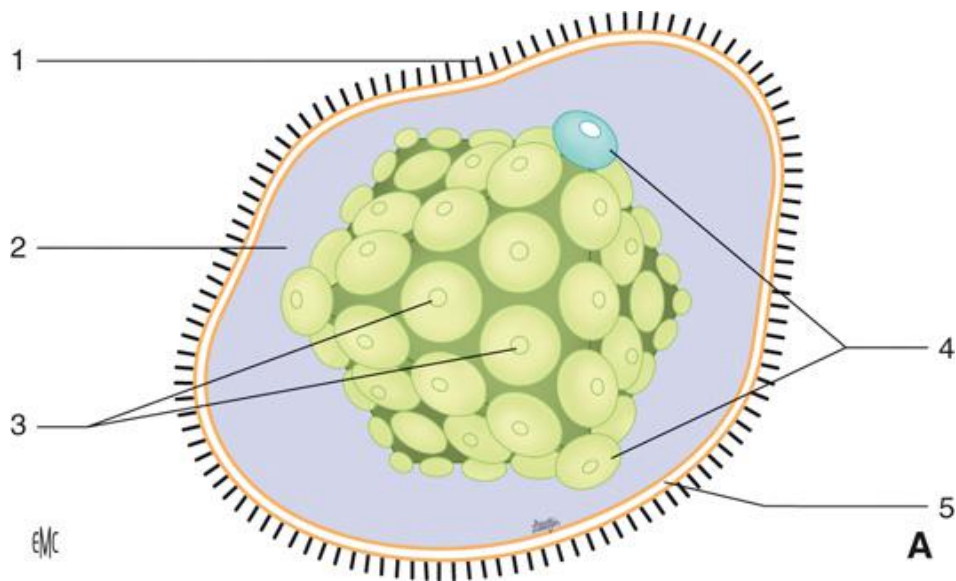
La capside, protéique, de 100 nm de diamètre, est **icosaédrique** (polyèdre régulier à 20 faces, 12 sommets et 30 arêtes) ; son nombre de triangulation T est égal à 16, avec 162 capsomères (cinq par arête), dont 150 hexons et 12 pentons (un par sommet). Cette structure confère aux capsides une énergie libre minimale et par là une grande **stabilité** (Fig. 9, 10) .

Trois types de capside peuvent être retrouvées dans la cellule :

La capside de type A (vide) ne contient pas d'ADN, ni les protéines d'échafaudage.

La capside de type B contient les protéines d'échafaudage mais pas l'ADN

La capside de type C contient l'ADN viral.



1. Glycoprotéines virales ; 2. Tégument ; 3. Hexon ; 4. Penton ; 5. Enveloppe.

Figure 9: Structure du virus herpès simplex 1. (26)

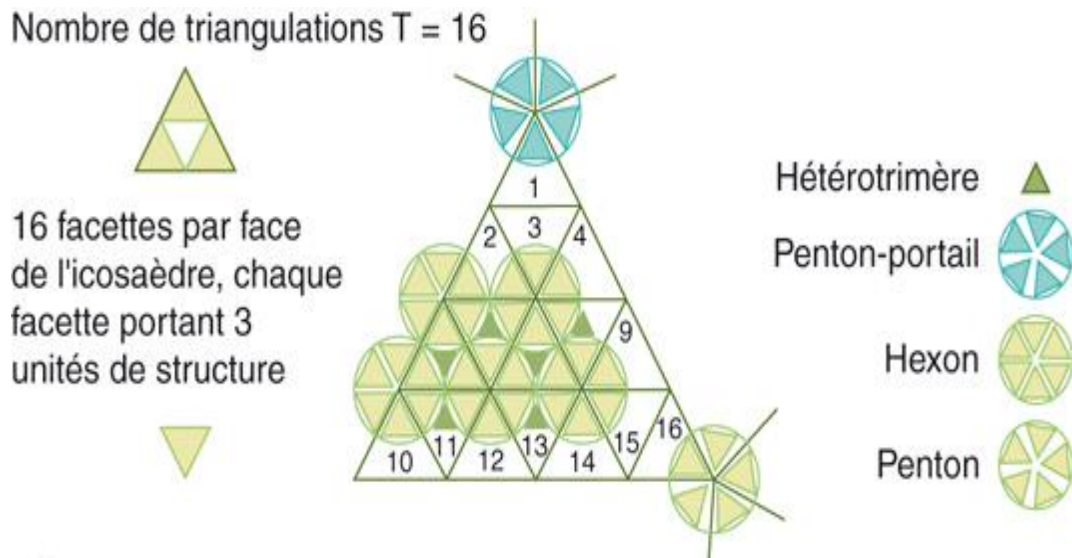


Figure 10 : Structure icosaédrique de la capside . (26)

a.3 Tégument

Le tégument est une structure amorphe contenant au moins quinze protéines (dont VP13/14, VP22, VP16) qui assurent la liaison entre les protéines de capside et d'enveloppe. D'autres protéines sont présentes en plus faible proportion : la protéine VHS, la protéine kinase UL13 ainsi que les protéines ICP 0 et ICP 4 qui peuvent être incorporées au cours de l'infection .

a.4 Enveloppe

L'enveloppe est faite d'une bicouche lipidique, dérivée par bourgeonnement de la lamelle interne de la membrane nucléaire puis des membranes cytosoliques de la cellule infectée ; elle porte un millier de courts spicules formés d'au moins 12 glycoprotéines virales (gB à gM) et de plusieurs protéines virales non glycosylées. Ces glycoprotéines jouent un **rôle important dans l'infection virale** et interviennent dans différentes étapes du **cycle de multiplication virale** .

À cause de sa bicouche lipidique d'origine cellulaire, c'est un **élément non pas de protection, mais de fragilité**, véritable « talon d'Achille » des virus à enveloppe. Elle rend compte de la **sensibilité** des *Herpesviridae* **aux solvants des lipides**, aux **détergents**, aux **désinfectants** usuels, aux **pH extrêmes**, à la **chaleur** et à la **dessiccation**. D'où leur **inactivation rapide dans le milieu extérieur** .

Les *Herpesviridae* humains sont donc transmis par des contacts interhumains intimes, oraux ou sexuels.

b. Cycle répliatif

b.1 Entrée dans la cellule :

L'entrée dans la cellule des virus enveloppés tels que les *HSV* nécessite une étape de fusion entre les membranes cellulaire et virale. Cet attachement et fusion des membranes requièrent l'intervention de quatre glycoprotéines virales majeures de surface, la **glycoprotéine D (gD)** (gène US6), la **glycoprotéine B** (gène UL27) et le complexe hétérodimérique **glycoprotéine H/glycoprotéine L (gH/gL)** (gènes UL22 /UL1).

Initialement, la **glycoprotéine C (gC)** (gène UL 44), présente à la surface de l'enveloppe virale, interagit avec les molécules de type glycosaminoglycanes à la surface des cellules, préférentiellement l'**héparane-sulfate 8**.

b.2 Transport intra-cellulaire et entrée dans le noyau:

Après l'entrée du virus dans la cellule hôte par fusion de la membrane virale à la membrane plasmique, les protéines du tégument et la capside virale sont relarguées dans le cytoplasme.

La **nucléocapside est transportée** le long des **microtubules du cytosquelette**, parvient à un pore de la membrane nucléaire, par où elle **livre l'ADN viral au noyau**.

b.3 Transcription des gènes :

Une fois que le génome viral a pénétré dans le noyau, la molécule d'ADN se circularise par la recombinaison des séquences inversées répétées terminales.

La transcription des gènes viraux par l'ARN polymérase cellulaire peut alors commencer, elle est suivie de **trois phases successives** régulées en cascade, conformément au schéma général de la réplication des *herpèsvirus* : une **phase très précoce ou α** (IE), puis une **phase précoce ou β** (E) et enfin une **phase tardive ou γ** (L).

Les protéines α assurent la progression vers la **synthèse des protéines β** qui sont, pour la plupart, des **enzymes nécessaires à la réplication** proprement dite du génome viral.

L'expression des gènes γ aboutit principalement à la production des **protéines structurales** (faisant partie intégrante de la particule virale), protéines de la nucléocapside et glycoprotéines d'enveloppe (Fig. 11).

b.4 Enveloppement et libération des particules virales :

Les glycoprotéines d'enveloppe sont **glycosylées dans l'appareil de Golgi**, puis s'insèrent dans les membranes cellulaires. Les **nucléocapsides** ainsi formés sont ensuite **enveloppés par bourgeonnement** à travers la membrane interne du noyau et la sortie des virions hors de la cellule se fait à 18 heures d'infection par **exocytose** au niveau de la membrane plasmique de la cellule hôte (Fig. 11).

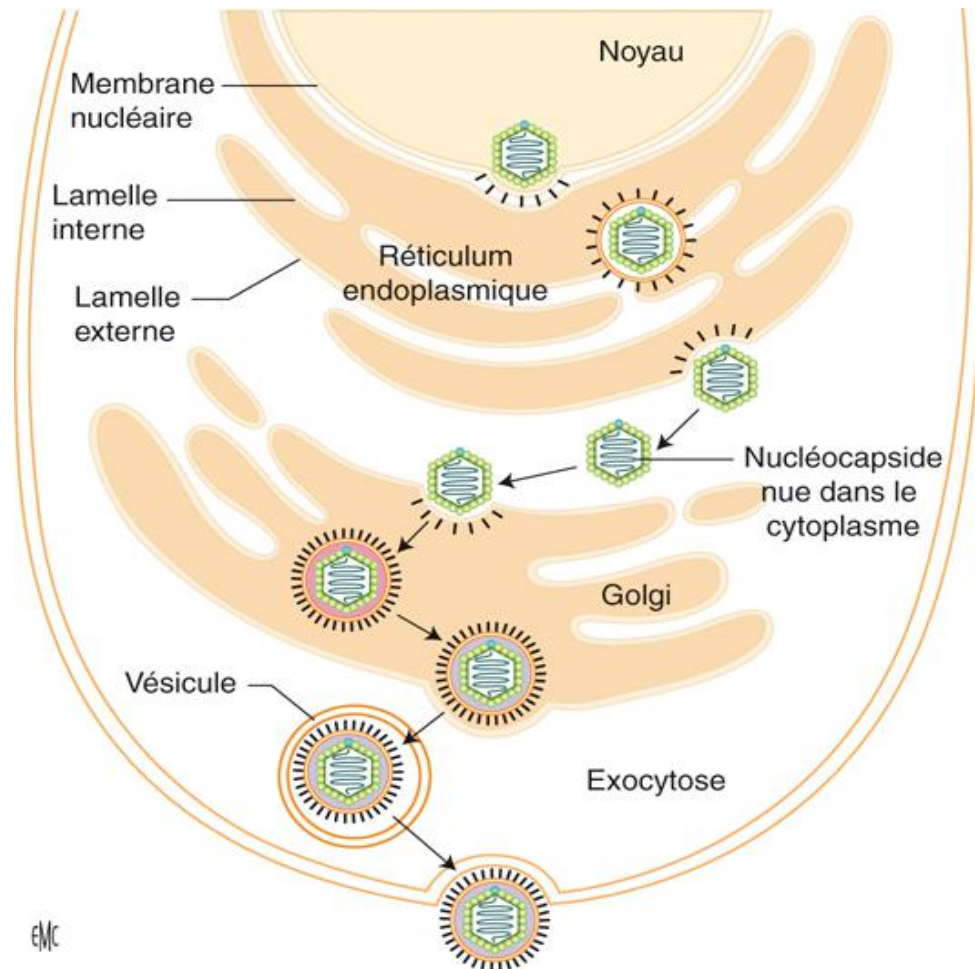


Figure 11 : Cycle de réplication d'un *HSV* : Enveloppement et libération des particules virales [57] .

c. La Latence Herpétique

c.1. Définition

HSV I peut induire chez l'homme une infection persistante et silencieuse nommée période de latence, entrecoupée d'épisodes très brefs de réactivation. La latence se définit par la présence du génome viral dans la cellule, sans production de nouvelles particules infectieuses. Le génome est sous forme épisomale, c'est-à-dire un ADN double brin, extrachromosomique, circulaire, et associé à des nucléosomes sur toute sa longueur.

Il est classiquement admis que lors de la latence, aucun produit de gène viral, ARN ou protéine, n'est synthétisé, à l'exception des transcrits associés à la latence, appelés LAT (Latency Associated transcripts), qui s'accumulent dans le noyau des neurones infectés. Contrairement à l'infection productive qui peut avoir lieu dans les cellules, la latence est caractérisée par une localisation neuronale exclusive.

La latence herpétique est divisée en trois étapes: établissement, maintenance et réactivation. Bien que largement étudiés, à la fois dans des systèmes *in vitro* (cultures de cellules) et dans des modèles animaux, les mécanismes d'établissement et de maintien de la latence ainsi que de réactivation herpétique sont encore très incomplètement compris.

c.2. Établissement de la latence

Après une réplication dans les cellules épithéliales du site de primo-infection, le virus pénètre dans les terminaisons des neurones innervant ce site. La capsid, non enveloppée, est alors transportée, par transport rétrograde le long des microtubules, jusqu'au noyau neuronal situé dans le ganglion nerveux, classiquement sensitif, comme le ganglion de la racine postérieure de la moelle ou le ganglion trigéminé.

Dans un même ganglion nerveux, le virus peut soit entrer en latence dans certains neurones, soit engager une infection lytique dans d'autres neurones. En effet, après quelques jours d'infection, les neurones des ganglions peuvent être divisés en deux catégories : ceux exprimant des protéines du cycle lytique et ceux exprimant uniquement les transcrits LAT. En raison de cette phase de réplication dans le premier relais neuronal, les nouvelles particules synthétisées peuvent alors se propager vers d'autres sites neurologiques pour y entrer en latence.

Dans certains cas, la latence pourrait même s'établir dans des structures neurologiques n'ayant jamais été le siège d'une réplication virale. Ce phénomène explique la possibilité d'une réactivation herpétique dans les tissus autres que ceux touchés par la primo-infection, ce qui est le plus souvent le cas dans les herpès oculaires. Dans un neurone donné, les mécanismes impliqués dans le choix entre cycle réplcatif et latence ne sont pas encore connus.

L'entrée en latence pourrait résulter soit d'une absence totale de l'expression des gènes viraux, soit de l'expression des gènes immédiatement précoces trop faible pour activer les autres classes de gènes viraux et la réplication de l'ADN. La latence serait donc la conséquence d'un cycle viral incomplet.

Les LAT, étant partiellement antisens du gène codant la protéine ICP0 (première protéine produite lors du cycle viral), pourraient réprimer l'expression de ce gène, et ainsi inhiber la réplication du virus. Ce phénomène est d'ailleurs l'un des mécanismes possibles expliquant l'entrée en latence du virus et/ou l'extinction de la réplication virale après un épisode de réactivation. Par ailleurs, il existe une relation entre l'intensité de la primo-infection et l'entrée en latence. La quantité de neurones hébergeant la latence et le nombre de copies du génome qu'ils contiennent sont proportionnels à la surface d'inoculation, au nombre de particules virales inoculées et à leur capacité à se répliquer dans le site d'inoculation.

En effet, des virus déficients pour la réplication virale, par mutation dans le gène de la thymidine kinase, induisent dix fois moins de neurones infectés en latence et dix fois moins d'ADN viral par neurone infecté par rapport aux virus sauvages. De façon complémentaire, le traitement d'animaux par des inhibiteurs de la réplication virale durant la phase de primo-infection réduit le nombre de neurones hébergeant la latence. Ces expériences confirment que le nombre de neurones infectés de façon latente est proportionnel à l'intensité de la réplication virale dans les ganglions au moment de l'invasion virale après la primo-infection.

c.3. La réactivation

Depuis l'état de latence, le virus peut se réactiver, spontanément ou sous l'influence de facteurs déclenchants, tels que l'exposition aux rayons ultraviolets, le stress, une immunodépression. La réactivation se caractérise par une production rapide d'une petite quantité de virus dans le ganglion. Ces virus sont ensuite transportés, via les axones et dendrites, à la périphérie où ils vont se

multiplier, notamment dans les épithéliums de surface. Cependant, les mécanismes exacts de la réactivation sont encore très mal connus. Il est logique de penser que la réactivation est secondaire à un échappement du contrôle de la latence, mais cela revient à se poser la question des mécanismes de mise en œuvre et de contrôle de la latence herpétique.

d. Réservoir :

L'homme est le seul hôte naturel pour le virus *HSV* .

Ce réservoir est constitué par des personnes infectées abritant les virus dans les ganglions sensitifs (ganglion de Gasser pour *HSV-1* et ganglions sacrés pour *HSV-2*).

Bien que l'homme soit le seul réservoir, de nombreux animaux d'expérience sensibles aux *HSV* peuvent, selon la voie d'inoculation, reproduire assez bien les maladies humaines.

e. Transmission :

Comme tous les virus **enveloppés**, le *HSV-1* est **fragile**, facilement inactivé dans le milieu extérieur.

HSV-1 se transmet par **contact direct** (le plus souvent contact oral) avec les particules virales présentes dans les boutons de fièvre ou la salive d'un sujet excréant le virus lors d'une **primo-infection**, d'une **récurrence** ou d'une excrétion virale **asymptomatique**. Qui est de loin, la forme la plus fréquente de transmission.

Ainsi, les *HSV*, ont, d'après la prévalence des anticorps sériques, une diffusion plus **précoce** et plus **large** dans les **populations pauvres du sud** que dans les populations des pays riches et industrialisés où l'on tend à respecter l'**hygiène** et à éviter ce que l'on qualifie de **promiscuité**.

La fréquence accrue des pratiques oro-génitales favorise l'infection génitale à *HSV-1* (15 à 40 % des cas).

La contamination par *HSV-1* survient tôt dans l'enfance (une fois les anticorps maternels disparus) ou les premières années de la vie adulte par l'intermédiaire de la salive.

Les anticorps maternels passent la barrière placentaire et protègent en principe l'enfant jusqu'à l'âge de 6 mois. Ce n'est pas le cas pour les prématurés et les bébés nés de mères séronégatives, où en cas d'herpès génital à *HSV-1* chez la mère, le virus peut être transmis au nouveau-né pendant l'accouchement, provoquant alors l'herpès néonatal, une cause potentiellement évitable de mortalité et de morbidité néonatales, même si c'est rare.

C. Le virus varicelle-zona (vzv) : biologie et cycle répliatif

Le Virus de la Varicelle et du Zona (VZV) appartient à la sous-famille des Alphaherpervirinae, comme les virus de l'Herpès Simplex de type 1 et de type 2 (HSV1 et HSV2), avec lesquels il partage des homologies de séquence, ainsi que des caractéristiques physiopathologiques, comme la capacité d'établir une infection latente au niveau du système nerveux périphérique et de s'y réactiver. Le VZV donne deux pathologies bien caractérisées que sont la varicelle, au cours de la primo-infection, et le zona, en cas de réactivation. Comme tous les herpèsvirus, le VZV est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'un

ADN bicaténaire linéaire protégé par une capsidie icosaédrique et un tégument . Le génome est organisé en deux régions uniques, longue (UL) et courte flanquée de régions répétées (TR et IR) ; il est constitué de 125 000 paires de bases (27). On y compte 71 cadres de lecture ouverts, dont à peine la moitié ont été caractérisés à ce jour. Une particularité du VZV est sa remarquable stabilité génétique : on ne distingue dans le monde que trois génotypes très peu différents sur le plan antigénique, E (européen), j (japonais) et M (mosaïque) (27).

La varicelle est saisonnière ; la majorité des cas est observée en hiver et au début du printemps. En France, 90 % des enfants ont rencontré le VZV avant l'âge de huit ans et chez l'adulte, la séroprévalence est de 95 % (27). En revanche, la situation est différente dans les régions tropicales, où la varicelle concerne les adultes, la séroprévalence chez les individus de moins de 25 ans n'étant que de 50 % (28, 29). En France, on compte chaque année environ 800 000 cas de varicelle. Maladie en général bénigne, les complications, deux fois plus fréquentes chez les plus de 15 ans, touchent 4 % des patients. Ce sont essentiellement des surinfections cutanées (26 %), respiratoires (23 %) ou des complications ORL (24 %).

Dans ces formes graves, la varicelle est responsable en moyenne de 3.500 hospitalisations et d'une vingtaine de décès annuels. Le VZV peut être responsable d'embryo-foetopathie gravissime (2 %) lorsque la varicelle maternelle survient avant la 24^e semaine de grossesse.

La grande contagiosité du VZV compense l'extrême fragilité de ce virus très vulnérable dans le milieu extracellulaire. La contamination par la varicelle se fait surtout par aérosols et la porte d'entrée est respiratoire. Durant la période d'incubation de 14 à 16 jours, le VZV se réplique d'abord localement dans les

voies respiratoires, puis infecte au cours d'une première virémie de faible niveau les cellules dendritiques périphériques. Celles-ci migrent ensuite vers les ganglions lymphatiques, où elles infectent à leur tour les lymphocytes T avec lesquelles elles interagissent ; ce sont majoritairement des lymphocytes T CD4+ mémoire exprimant le chimiorécepteur CCR4 et la molécule CLA (cutaneous leucocyte antigen).

La dissémination des lymphocytes infectés constitue la seconde virémie, de haut niveau, au cours de laquelle l'infection gagne divers organes et la peau. L'atteinte cutanéomuqueuse est une éruption de type vésiculaire caractéristique, évoluant en 3 à 7 vagues successives à l'origine de la présence simultanée de lésions d'âge différent. Les cibles principales du VZV sont les cellules épithéliales. Mais le VZV infecte aussi les kératinocytes, les cellules endothéliales, les cellules de Langerhans, les dendrocytes périneuraux et les cellules de la lignée monocyttaire. En fait, il semblerait que les cellules cibles du VZV soient celles qui possèdent à leur surface un récepteur pour le mannose-6-phosphate (MPR). La perte de ce récepteur par les kératinocytes au cours de leur maturation expliquerait pourquoi la couche supérieure de l'épiderme reste insensible à l'infection (30, 31) .

Cette réplication virale est en général rapidement contrôlée par le système immunitaire, sauf chez le sujet immunodéprimé, la femme enceinte et le nouveau-né, plus exposés aux formes graves. La réponse immunitaire innée joue un rôle important dans le contrôle de l'infection (32). Elle est médiée par les lymphocytes NK, les cellules dendritiques et les cellules monocytes-macrophages qui expriment le TRL-2 (toll like receptor 2).

Ces cellules, activées, produisent des cytokines pro-inflammatoires, comme IL-1, IL-6 et TNF-alfa (33) et induisent les réponses immunitaires adaptatives humorales puis cellulaires. Ces dernières, dirigées principalement contre les protéines transactivatrices IE 62 et IE 63, mettent fin à la réplication virale.

Après la primo-infection, à partir des lésions cutanées, le VZV gagne les ganglions sensitifs crâniens et rachidiens par voie axonale rétrograde où il entre en phase de latence virale. Le génome du VZV persiste toute la vie de l'individu sous la forme de plusieurs : épisomes (jusqu'à 1000) dans le noyau des neurones sensitifs. Durant cette latence, quelques protéines très précoces (IE 4, IE 62 et IE 63) et précoces (ORF29p et ORF66p) sont produites sous le contrôle répressif des effecteurs de l'Immunité cellulaire. In fine, la latence est la résultante d'un équilibre complexe entre le virus et son hôte. Au cours du zona, lorsque le « pacte de latence » est rompu en faveur du VZV, les particules infectieuses, nouvellement produites dans le ganglion, gagnent la peau par voie axonale antérograde.

Elles y provoquent des lésions vésiculeuses localisées au dermatome correspondant. Le zona s'accompagne de névralgies, qui peuvent persister longtemps après la cicatrisation. Ces algies post-zostériennes, complication la plus fréquente du zona, sont la conséquence de la destruction des neurones par le virus. L'immuno-sénescence et les déficits immunitaires cellulaires favorisent les réactivations du VZV. Cela explique que le taux d'incidence du zona (234 000 cas par an en France) augmente spécifiquement avec l'âge à partir de 50 ans.

Des formes graves sont observées d'une part lors de certaines localisations, connue le zona ophtalmique, et d'autre part chez les sujets immunodéprimés chez qui le zona peut ne pas se limiter à un seul métamère comme habituellement, et gagner plusieurs métamères, voire donner par voie systémique une infection polyviscérale maligne. C'est dans ces situations que le recours à des thérapeutiques antivirales spécifiques et à des mesures préventives est nécessaire.

DEUXIÈME PARTIE :

LE SYNDROME DE NÉCROSE RÉTINIENNE AIGUE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. PHYSIOPATHOLOGIE

L'origine virale des ARN n'a pas été clairement reconnue dans les premières publications. Des immunosuppresseurs ont même été prescrits sans couverture antivirale en raison de la sévérité de l'inflammation intraoculaire. Dès 1977, l'étiologie virale a cependant été suspectée par Willerson. En 1982, Culbertson *et al.* Montraient la présence d'un virus de la famille des *Herpésviridae* dans la rétine d'un œil énuclée.

Depuis, les méthodes diagnostiques directes (culture cellulaire, hybridation *in situ* ou polymérisation en chaîne) ou indirectes (sérologie) ont confirmés que les virus VZV (34-38) et HSV de type 1 (39, 40) ou de type 2 (41-45) sont les causes de la presque totalité des ARN. En raison de la fréquence des antécédents d'éruption zostérienne ou herpétique, il est fort probable que l'ARN soit la conséquence d'une réactivation à partir d'un foyer de latence virale dans le système nerveux central .

Dans d'autres cas plus rares, la rétinite virale serait la conséquence d'une primo infection par le VZV ou le HSV sévère. Beaucoup plus rarement, des tableaux cliniques compatibles avec la définition de l'ARN ont été associés à une infection par le cytomégalovirus (CMV) (46-50).

Enfin, certains virus animaux, dont des *Herpésviridae* comme le virus simien Herpes B, peuvent chez les personnes exposées (techniciens de laboratoire par exemple) entraîner un syndrome oculaire proche de l'ARN. Dans les rares cas décrits, la nécrose rétinienne était associée à une encéphalite (51, 52).

A. Physiopathologie de l'infection à HSV

Le virus Herpès Simplex (HSV) a l'homme pour seul réservoir. Il en existe deux types, HSV -1 et HSV2, dont le premier est le principal responsable des maladies herpétiques oro-faciales.

La contamination se fait avant tout par contact direct avec des lésions infectées ou des sécrétions salivaires de sujets excréteurs asymptomatiques. La primo-infection est souvent précoce (60% de séropositivité pour HSV-1 à l'âge de 5 ans) mais elle est symptomatique dans seulement 6 % des cas. Elle concerne le plus souvent les muqueuses orales (gingivo-stomatite, pharyngite).

Une infection oculaire d'emblée n'est rencontrée que dans 1 % des primo-infections cliniquement symptomatiques. En revanche, les réactivations oculaires sont plus fréquentes. La prévalence de la maladie oculaire herpétique est d'environ 150/100 000 habitants. Dans les pays occidentaux, l'incidence annuelle de nouveaux cas est estimée à 8,4/100 000 habitants et celle de l'ensemble des épisodes d'herpès oculaire à 20,7/100000 habitants.

Ces données épidémiologiques associées à celles obtenues en expérimentation animale suggèrent que de nombreux premiers épisodes d'herpès oculaire sont en fait la conséquence d'une réactivation virale dans un des éléments nerveux connectés à l'œil plutôt que d'une véritable primo-infection oculaire.

Il est probable qu'à la suite d'une primo-infection orale (la plus fréquente chez l'enfant), le virus HSV-1 entre en latence non seulement dans la partie maxillaire ou mandibulaire du ganglion trigéminal (ou se trouvent les somata des neurones responsables de l'innervation sensitive des muqueuses orales), mais aussi dans la partie ophtalmique par un phénomène de transfert local de HSV entre des somata neuronaux adjacents mais non connectés par voie synaptique.

Cette séquence d'événements a d'ailleurs été démontrée expérimentalement chez la souris. L'injection de HSV-1 dans la muqueuse orale entraîne une infection latente dans l'ensemble du ganglion trigéminé.

Par ailleurs, d'autres structures nerveuses peuvent être infectées en latence après primo-infection orale expérimentale, en particulier les ganglions cervicaux supérieurs et certaines structures cérébrales connectées plus ou moins directement au globe oculaire. Ces données expérimentales pourraient donc aussi expliquer l'existence de rétinites ou d'uvéites herpétiques humaines chez des patients sans aucun antécédent de maladie oculaire symptomatique.

Bien qu'il soit classique de considérer que la majeure partie des réactivations herpétiques surviennent dans le territoire de primo infection, l'ensemble de ces données suggère qu'une primo-infection extraoculaire peut conduire à une maladie oculaire herpétique par réactivation dans un site de latence herpétique atteint par le virus, au moment de la dissémination dans le système nerveux qui suit immédiatement la primo-infection.

Au cours de l'infection par HSV, le virus se multiplie localement pendant les premiers jours avant d'être détruit par la réponse immune qui entraîne une nécrose cellulaire et par conséquent une réaction inflammatoire locale. Si les récurrences infectieuses sont fréquentes, la mémoire immunitaire est responsable de réactions plus intenses mais également plus durables, capables de provoquer des lésions tissulaires majeures. Les infections herpétiques oculaires sont les meilleurs exemples de ce type de phénomènes. La carte d'identité du virus infectant et le terrain génétique de l'hôte sont particulièrement importants.

Les nécroses rétiniennes aiguës surviennent chez des patients immunocompétents, du fait de la grande virulence des virus HSV, ce qui explique le caractère brutal et rapidement progressif de l'atteinte rétinienne, malgré un système de défenses immunitaires efficient. Les conséquences de cette lutte antivirale sont délétères par l'importance des effets cytopathogènes et la brutalité des phénomènes inflammatoires qui sont mis en jeu, expliquant ainsi l'inflammation marquée avec une hyalite dense et un Tyndall protéique et cellulaire important. L'hypothèse la plus classiquement retenue concernant le mécanisme d'infection de la rétine est celle d'une transmission par voie neurogène des particules virales (53, 54) En effet, la propagation par voie hématogène ou par contiguïté à partir du segment antérieur ne semble pas être en cause.

Les différents modèles animaux ont permis de conclure que l'injection d'une préparation virale au niveau de la chambre antérieure aboutissait à une rétinite de l'œil controlatéral (54, 55). Les lymphocytes T et les cytokines antivirales joueraient un rôle majeur au cours de ces infections (56). Une telle transmission par voie neurogène est également accréditée par les exemples d'ARN syndromes survenant de manière contemporaine à une encéphalite virale. En effet, dans un cas, le génome de HSV1 a été isolé à la fois dans le liquide céphalo-rachidien et dans l'humeur aqueuse d'un patient immunocompétent qui présentait une encéphalite herpétique et un ARN unilatéral (57). De même, il a été rapporté le cas d'un nourrisson, âgé de 25 jours de vie atteint d'herpès néonatal associé à une encéphalite et une rétinite (58) .

B. Physiopathologie de l'infection au VZV

Le VZV est responsable de la varicelle et du zona. Lors de la primo-infection par le VZV (varicelle), les terminaisons nerveuses épithéliales cutanées sont infectées par le virus. Le virus migre ensuite vers les ganglions sensitifs où il devient latent. Il reste sous cette forme dans la racine du ganglion dorsal sensitif postérieur de la moelle épinière ou dans le ganglion de Gasser. Le zona est lié à la réactivation du virus latent selon un mécanisme encore inconnu. Il peut survenir plusieurs mois ou plusieurs années après la varicelle. Les réactivations peuvent être multiples, mais sont le plus souvent contenues par les défenses de l'hôte. La qualité de l'immunité cellulaire de l'hôte joue un rôle. L'âge, la grossesse, les néoplasies, l'immunodépression iatrogène, le SIDA, le lupus érythémateux disséminé et la radiothérapie prédisposent au zona. D'autres facteurs comme la syphilis, la tuberculose, le paludisme, l'intoxication au monoxyde de carbone et des facteurs traumatiques ont été aussi impliqués.(59)

Des incidences très élevée de zona (60 %) ont été rapportés avec le bortezomib utilisé dans le traitement de myélomes réfractaires. (60)

Les anticorps anti-VZV présents dans le sérum du patient ne protègent apparemment pas contre le développement du zona. Cependant, un abaissement du taux d'anticorps en deçà d'un certain seuil favoriserait la réactivation du virus. Cette diminution du taux d'anticorps pourrait être liée à l'âge et expliquer l'augmentation de l'incidence du zona au cours de la vie.

Lorsque les mécanismes de défense sont dépassés, le virus se réplique de façon plus importante dans le ganglion. Les particules virales migrent alors le long des nerfs sensitifs et infectent la peau. L'éruption cutanée est limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif concerné.

Il réalise le zona ophtalmique (ZO) lorsqu'il provient du ganglion de Gasser. De l'ADN viral de VZV a également été retrouvé dans les cornées humaines jusqu'à 8 ans après un zona ophtalmique. Le VZV persisterait donc sous forme latente dans le tissu cornéen .(61)

Ceci suggère qu'une réactivation virale pourrait également survenir à partir de la cornée, sans implication des nerfs.

Le zona ophtalmique est donc une radiculo-névrite du nerf ophtalmique .

La particularité du zona ophtalmique est liée au fait que l'atteinte de l'œil puisse se voir plusieurs semaines ou moins après la résolution des symptômes cutanés, sans aucun signe d'activité dans l'intervalle. Le mécanisme de l'apparition de ces lésions retardées est encore inconnu.

II. RAPPEL HISTORIQUE

L'origine virale des ARN n'a pas été clairement reconnue dans les premières publications. Des immunosuppresseurs ont même été prescrit sans couverture antivirale en raison de la sévérité de l'inflammation intraoculaire (62-64).

Si l'association de rétinites a des maladies herpétiques ou zostériennes avait déjà été décrite depuis de nombreuses années (65), la première description de l'ARN est classiquement attribuée à Urayama en 1971 sous le nom « d'uvéite aigue unilatérale avec périartérite et décollement rétinien » (66). Le terme d'uvéite de Kirasawa a aussi été longtemps utilisé, surtout dans la presse japonaise, en hommage au professeur d'ophtalmologie du même nom .

Quelques années plus tard, des publications anglo-saxonnes ont rapporté des cas de nécrose rétinienne, parfois bilatérale, dans un contexte viral, notamment après un zona (62). Le concept de nécrose rétinienne aigue a été proposé par Young en 1978 et repris par la suite (67, 68) pour finalement faire entrer l'acronyme ARN dans le vocabulaire ophtalmologique international.

Des 1977, l'étiologie virale a cependant été suspectée par Willerson (62) . En 1982, Culbertson *et al.* ont démontré la présence d'un virus de la famille des *Herpesviridae* dans la rétine d'un œil énuclée. Depuis, les méthodes diagnostiques directes (culture cellulaire, hybridation *in situ* ou polymérisation en chaîne) ou indirectes (sérologie) ont confirmé que les virus VZV et HSV de type 1 ou de type 2 sont les causes de la presque totalité des ARN. En raison de la fréquence des antécédents d'éruption zostérienne ou herpétique, il est fort probable que l'ARN soit la conséquence d'une réactivation à partir d'un foyer de latence virale dans le système nerveux central. Dans d'autres cas plus rares, la rétinite virale serait la conséquence d'une primo-infection par le VZV ou le HSV sévère.

III. EPIDEMIOLOGIE

La grande majorité des ARN survient chez des patients âgés de 15 ans et 75 ans (fig.12) avec deux pics de fréquence vers 20-30 ans et 50-60 ans (51). Certaines nécroses rétiniennes ont été observées chez des enfants de 4 ans (45) et des adultes de 90 ans (35, 69). Il existe par ailleurs une légère prédominance masculine (57% des cas) (51, 70). En revanche, il ne semble pas y avoir de groupes ethniques particulièrement exposés (71).

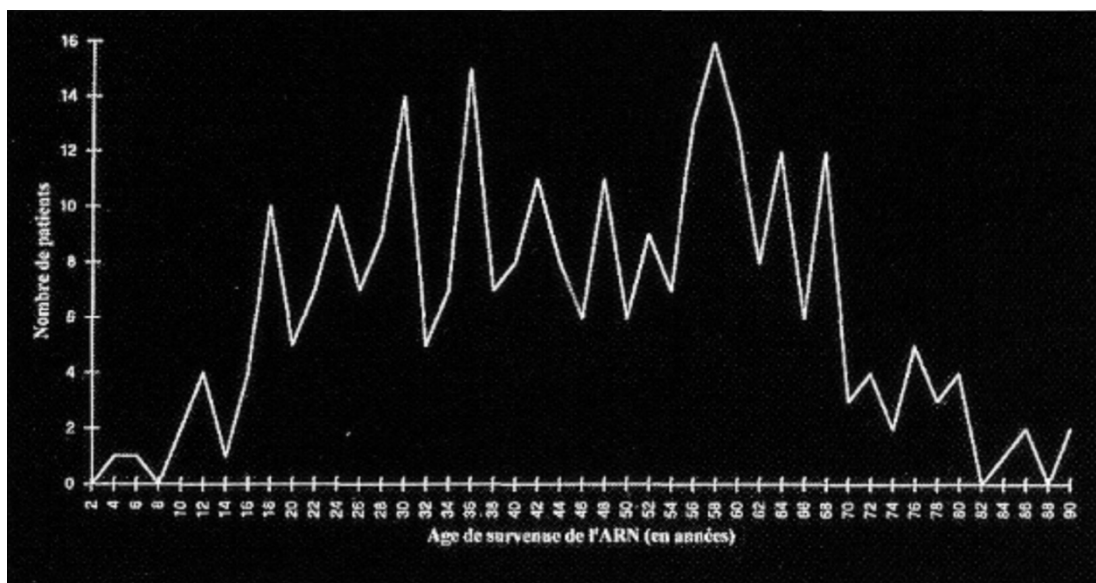


Figure 12 : ARN syndrome. Courbe de distribution des âges (données de La littérature) (72)

Certaines études génétiques ont suggérer une possible association de l'haplotype HLA DR9 avec le degré de sévérité de l'ARN. Le rôle d'autres loci (Aw33, B44, DRw6 et DQw7, Bw62, DR4) a aussi été évoqué (73). Bien que ces associations ne soient pas toutes statistiquement significatives, elles posent la question de la susceptibilité individuelle aux infections virales.

Il est généralement admis que les patients souffrant d'ARN typique sont rarement sévèrement immunodéprimés, ceci étant en partie lié aux critères d'inflammation oculaire marquée imposés par la définition (36, 72). Plusieurs études ont cependant montré que l'ARN était souvent associé à certaines anomalies immunitaires caractérisées par un déséquilibre des réponses immunes cellulaires et humorales (74, 75). Une revue de la littérature a retrouvé des arguments cliniques et/ou biologiques en ce sens chez 16% des patients atteints de nécrose rétinienne (76).

D'authentiques ARN ont été décrits chez des patients souffrant d'immunodépression non-liés au VIH (77, 78, 79) ou dans le cadre d'une infection par ce rétrovirus (78, 80-84, 85). Lorsqu'un l'ARN survient sur un terrain immunodéprimé, l'inflammation antérieure et vitrénne est souvent moins marquée (85, 86). Le pronostic reste cependant très sombre (81). Dans certains cas (74, 79, 87), le tableau est d'ailleurs plus proche de celui de la rétinite à VZV du patient fortement immunodéprimé, appelé aussi nécrose rétinienne externe progressive (PORN), que de l'ARN typique. L'atteinte bilatérale est une des caractéristiques cliniques des ARN.

La plupart des revues de littérature prenant en compte l'ensemble des patients retrouvent un taux de bilatéralisation d'environ 1/3 des cas (68, 70, 79). Le taux spontanée d'atteinte controlatérale est en fait plus important. Palay et al. ont montré qu'en l'absence de traitement antiviral, l'atteinte rétinienne devient bilatérale dans 2/3 des cas. Le délai de bilatéralisation est très variable, allant d'une atteinte simultanée (79, 88) à plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années (89-91). La plupart des atteintes controlatérales sont cependant précoces ; 57 % d'entre elles surviennent dans le premier mois et 79 % dans les 4 premiers mois après l'atteinte du premier œil (92). En revanche, les récurrences d'ARN dans le même œil sont exceptionnelles (93, 94).

IV. FACTEURS DE RISQUE :

On peut distinguer deux grandes classes de facteurs de risque de réactivation du virus *HSV* : ceux qui réduisent la réponse immunitaire à l'infection virale (favorisant donc l'émergence d'une récurrence clinique à la suite d'une réactivation virale même initialement de faible amplitude) et ceux qui stimulent directement la réplication virale (95).

A. Facteurs limitant la réponse antivirale

Plusieurs sous-groupes de patients apparaissent particulièrement à risque dans l'herpès oculaire.

a. Enfants

Les enfants sont maintenant clairement identifiés comme des sujets à risque pour l'herpès oculaire car ils développent des **réurrences** non seulement plus **fréquentes**, mais aussi plus sévères (95, 96), puisqu'elles sont **bilatérales** dans plus de 20% des cas contre 2% chez l'adulte, avec des atteintes **stromales** dans 60% des cas contre 30% chez l'adulte.

Les diabétiques semblent avoir une incidence légèrement plus grande de primo-manifestations et des récurrences que la population générale (97).

Quelques poussées d'herpès oculaires ont été rapportées chez les patients diabétiques après **injection intra-vitréenne de corticoïdes retard** (triamcinolone) (98, 99), ce qui paraît logique compte tenu de **l'immunodépression locale** importante et persistante induite par ce médicament (95, 98, 99).

Quant aux patients atopiques, ils ne semblent pas être plus souvent atteints que la population générale, mais l'herpès oculaire prend chez eux une tournure **plus sévère**, avec notamment une forte fréquence des **formes nécrotiques** de kératites stromales. Cette modification épidémiologique pourrait être due à la prise de **corticoïdes** chez ces patients et/ou aux **anomalies de la réponse immunitaire** (100, 101).

b. Immunodépression

On retrouve dans cette catégorie toutes les causes d'**immunodépression modérée** (fièvre, fatigue, anesthésie générale, périodes menstruelles, infection intercurrente ou maladie cancéreuse) ou **plus marquée** (tous les traitements immunodépresseurs, dont les corticoïdes) (95). Cependant, tous ces facteurs classiques de la réactivation herpétique, au sens général du terme, n'ont pas clairement été isolés dans les études dédiées à l'atteinte oculaire.

À l'inverse, les patients **fortement immunodéprimés**, en particulier infectés par le *VIH*, ne semblent pas présenter de tableaux particuliers d'herpès oculaire, si ce n'est une plus grande fréquence de **formes bilatérales**, de **réurrences** et la possibilité de sélectionner un **virus résistant** aux antiviraux mais toujours virulent dans ce contexte (95, 102, 103).

c. Facteurs génétiques

Il est en revanche clair que des facteurs génétiques sont impliqués, mais ils ne sont pas encore clairement identifiés. On sait d'ailleurs, grâce aux études expérimentales, que les facteurs génétiques d'un animal **hôte**, comme les facteurs génétiques de la **souche virale**, sont déterminants pour qu'une maladie se développe ou non.

Des **perturbations de la réponse à l'interféron** ou **d'autres voies de régulation** ont été identifiées dans la sensibilité aux **encéphalites herpétiques et aux boutons de fièvre** (104, 105).

À l'inverse, le fond **génétique des souches virales** est aussi clairement déterminant dans la **gravité** des lésions (106). Ainsi, un patient infecté par une souche peu agressive présente un faible risque de développer une maladie herpétique sévère. En revanche, très peu d'études humaines ont réussi à confirmer chez l'homme les données expérimentales.

d. Rougeole

Plusieurs séries de cas ont démontrées que les patients infectés par la rougeole ont plus de risque de développer des infections oculaires à *HSV* (107, 108). Le mécanisme serait lié au fait que le virus de la rougeole supprime l'immunité à médiation cellulaire en interférant avec les fonctions des cellules T et des cellules dendritiques.

B. Facteurs favorisant directement la réactivation virale

Les revues de littérature ont montré que les facteurs déclenchant de la réactivation virale peuvent-être d'ordre chimique ou mécanique.

a. facteurs chimiques

L'implication de certaines molécules, dans la survenue de l'infection à *HSV- 1*, a été démontrée (95). Elles sont représentées par les corticoïdes, les prostaglandines, les inhibiteurs de l'angiogénèse et même les alpha-adrénergiques qui sont tous des activateurs directs de la réplication virale (109).

a.1. Analogues de la prostaglandine

Les analogues de prostaglandines (utilisés comme anti-glaucomeux) ont été associés dans plusieurs publications à un risque de réactivation herpétique (95). Si les premières données expérimentales étaient initialement contradictoires, les synthèses récemment publiées reconnaissent ce risque sans toutefois les contre-indiquer chez les patients sans risque identifié, notamment dans le cadre des uvéites hypertoniques non herpétiques (110) .

a.2. Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes sont de puissants anti-inflammatoires. Sur des modèles de culture cellulaires (111), les corticostéroïdes paraissent avoir un effet direct sur la réactivation de virus latents. (112)

Plusieurs études ont montrées l'implication des corticostéroïdes (administrés en topique, intra-vitréen ou par voie systémique) dans la survenue d'épisodes sévères de kératites à *HSV* (113, 114).

V. DIAGNOSTIC

A. Diagnostic positif

a. Signes cliniques de la phase aiguë

La nécrose rétinienne aiguë (ARN) a été décrite pour la première fois en 1971 par Urayama *et al.* chez de jeunes adultes japonais par ailleurs en bonne santé (66). L'ARN est provoqué par la réactivation d'une infection virale latente. Les patients atteints d'un ARN dû au HSV-1 et au VZV sont plutôt plus âgés que ceux porteurs du HSV-2 (115). Globalement, le virus principalement responsable de l'ARN est le VZV, suivi du HSV-1, du HSV-2 et, rarement, du CMV.

L'ARN affecte tout autant les hommes que les femmes. Si les enfants et les sujets âgés peuvent présenter un ARN, celui-ci concerne majoritairement les jeunes adultes. L'affection peut survenir sans prodromes, des années après l'infection primaire, ainsi qu'à la suite d'une encéphalite herpétique (116, 117). Les patients atteints se plaignent généralement de corps flottants, de photophobie et d'une baisse d'acuité visuelle unilatérale. La douleur peut être importante mais est souvent inexistante. En l'absence de traitement, l'atteinte controlatérale survient dans le mois qui suit chez un tiers des patients (89) ; une rétinite peut apparaître plusieurs dizaines d'années après l'atteinte du premier œil (44).

L'examen ophtalmologique met en évidence une inflammation des segments antérieur et postérieur. Dès les premiers stades du développement de la maladie, une uvéite antérieure granulomateuse ou non granulomateuse peut s'accompagner de précipités rétrodescemétiques.

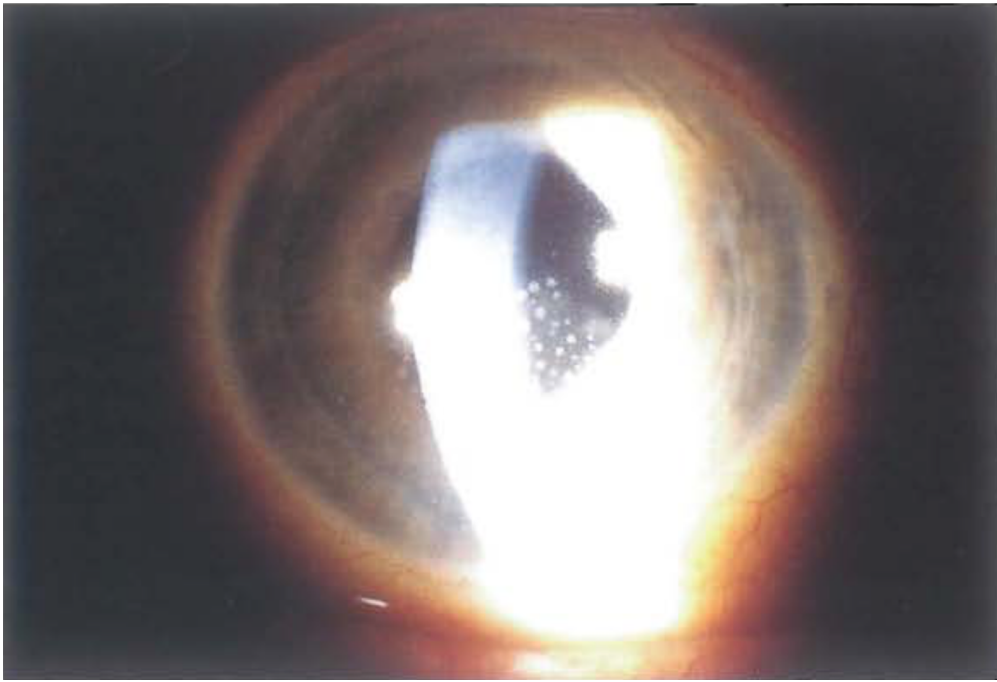


Figure 13: réaction inflammatoire du segment antérieur au cours d'un ARN syndrome. (1)

L'inflammation du vitré peut être de forte intensité. Les lésions rétiniennes provoquées par un ARN se présentent sous la forme de taches jaunâtres de rétinite nécrosante qui, généralement, apparaissent tout d'abord à la moyenne ou à l'extrême périphérie.

L'examen du segment antérieur montre le plus souvent les signes classiques de l'inflammation avec rougeur conjonctivale, cercle périkératique, effet Tyndall dans l'humeur aqueuse, PRC fins ou granulomateux, voire hypopion. Des cicatrices cornéennes évocatrices du virus herpétique peuvent aussi être notées. Comme dans les autres uvéites herpétiques ou zostériennes, la tension oculaire peut être élevée (environ 14% des cas) . Des épisclérites ou sclérite ont été rapportées.

L'examen du segment postérieur montre un effet Tyndall cellulaire intra vitréen marqué .

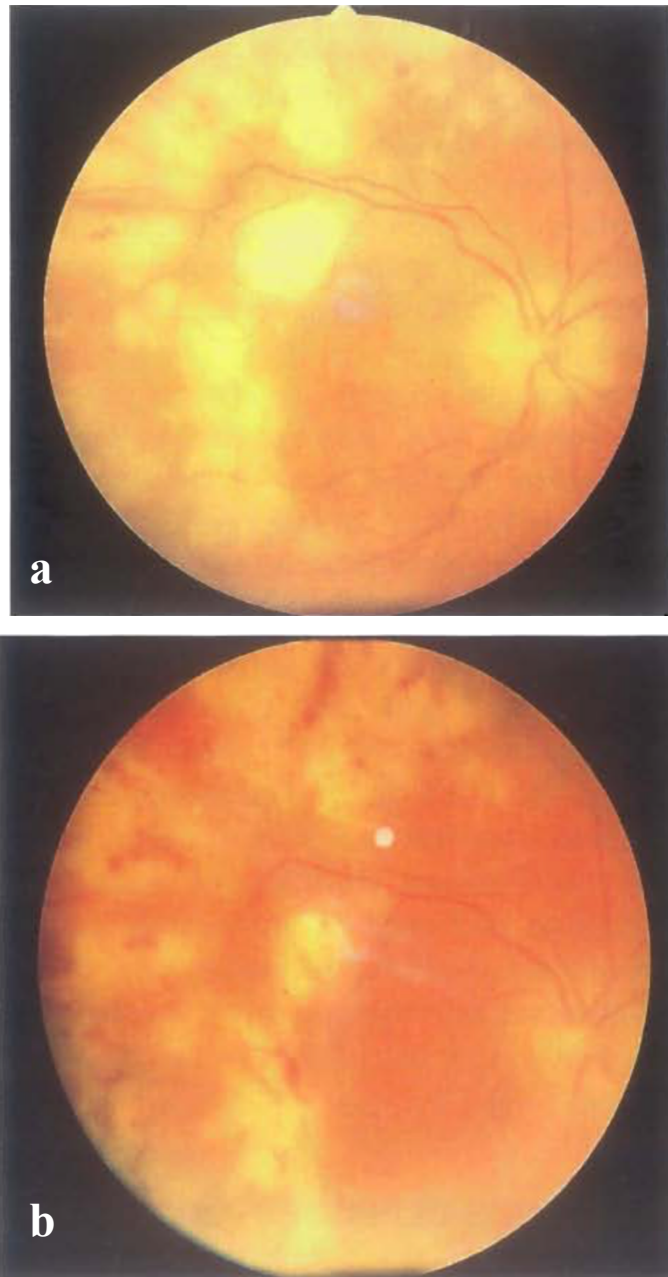
Il peut parfois manquer lors de la première consultation. Un phénomène de pelage spontané de la rétine nécrotique dans la cavité vitréenne a été décrit par certains auteurs, gênant alors considérablement l'examen du fond d'œil . Enfin, l'inflammation vitréenne peut, à terme, s'organiser et être à l'origine de tractions vitréo-rétiniennes .

Les lésions rétiniennes de l'ARN sont la conséquence de la rétinite proprement dite et de la vascularite, cette dernière pouvant être cliniquement plus précoce. La rétinite est elle-même la conséquence de l'infection rétinienne et de l'inflammation qui en résulte. Les premiers signes évocateurs sont des opacités blanc jaunâtre, fines, rondes, granulaires ou floconneuses situées dans les couches externes de la rétine. Initialement, elles sont surtout réparties en avant de l'équateur, mais quelques discrètes lésions du pôle postérieur peuvent aussi être observées. En l'espace de quelques jours, les opacités rétiniennes deviennent plus épaisses et confluentes. L'ensemble de la rétine périphérique peut être atteinte .

Les limites avec la rétine saine sont habituellement bien définies. Simultanément, le front de rétinite progresse vers le pôle postérieur, parfois précédés d'opacités satellites. Quelques cas de décollements rétiniens (DR) exsudatifs, caractérisés par leur capacités migratoire. L'absence de déhiscences rétiniennes et leur localisation en dehors des zones de nécrose ont été rapportés .

La vascularite rétinienne prédomine habituellement sur le réseau artériel. Elle est elle-même la conséquence de l'infection virale des cellules endothéliales, du conflit immunologique qui en résulte et des perturbations de l'agrégabilité plaquettaire. Une augmentation du taux d'anticorps anticardiolipines a aussi été retrouvée chez 30 % des patients contre seulement 10 % dans le groupe témoin. De ces mécanismes résultent des thrombo-embolies plaquettaires multiples endommageant les parois vasculaires adjacentes, créant ainsi un cercle vicieux qui aggrave la nécrose rétinienne. L'étude par effet Doppler de l'artère centrale de la rétine a montré dans certains cas des perturbations hémodynamiques significatives.

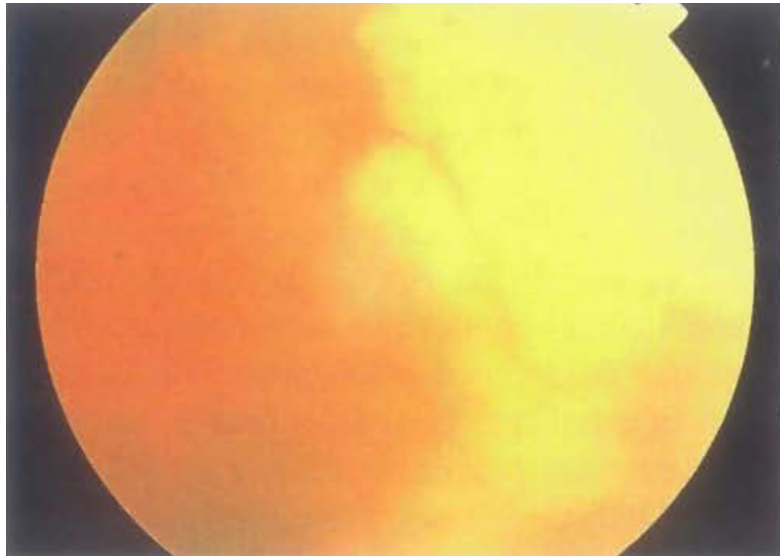
A l'examen du fond d'œil la vascularite se manifeste le plus souvent par un rétrécissement et un engainement des gros vaisseaux ou des artéioles les plus larges, tandis que l'obstruction des artéioles peut entraîner des territoires ischémiques. Des occlusions de l'artère centrale de la rétine ou de ses premières branches ont exceptionnellement été décrites. Bien que moins fréquentes que les atteintes artérielles, des phlébites peuvent être notées, associées à des hémorragies rétinienne de petite taille ou à de larges plages hémorragiques. Les vasculopathies oblitérantes de l'ARN conduisent rarement à une néovascularisation peut-être par souffrance de l'épithélium pigmentaire à l'origine d'un relargage de facteurs inhibiteurs de la néovascularisation .



Figures 14 : aspect clinique d'un ARN syndrome en période aiguë et à huit jours d'intervalle sous traitement antiviral, vitré trouble. (1)
a. Rétinite nécrosante épaisse et confluyente, se dirigeant vers le pôle postérieur.
b. Aspect plus circonscrit des lésions avec hémorragies et des vascularites

Au fil du temps, ces taches deviennent de plus en plus étendues, de plus en plus nombreuses et finissent par fusionner (72). En l'absence de traitement antiviral, il se produit une nécrose de pleine épaisseur de la totalité de la périphérie de la rétine. Le pôle postérieur, quant à lui, est généralement épargné jusqu'à un stade avancé de la maladie.

- Les vascularites rétiniennes sont courantes et affectent typiquement les artéioles rétiniennes, bien qu'on puisse également observer des cas de périphlébites.
- Il arrive que des hémorragies rétiniennes soient observées dans des cas d'occlusion veineuse consécutive à une inflammation veineuse rétinienne.
- Un œdème papillaire ainsi qu'une atteinte rétrobulbaire du nerf optique ne sont pas rares aux premiers stades d'un ARN (fig. 14)
- La manifestation initiale de l'ARN peut être une sclérite diffuse (118) ; c'est pourquoi il est indispensable d'effectuer un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire chez tout patient atteint de sclérite.



Figures 15: ARN syndrome en période aigue. Aspect très épais et très confluent des lésions de nécrose rétinienne. Vitré trouble. (1)

En 1994, l'*American Uveitis Society* a proposé des critères diagnostiques standardisés pour l'ARN, fondés entièrement sur l'examen clinique et sur l'évolution de la maladie ([72](#)).

ARN (d'après Holland, 1994)

- Zone(s) unique ou multiples de **nécrose rétinienne** à bords nets
- Foyers nécrotiques habituellement situés **en périphérie** rétinienne
- **Progression rapide** de la maladie, si un traitement anti herpétique n'est pas mis en route
- **Extension** sur un mode circonférentiel des foyers de nécrose rétinienne
- Présence de **vasculopathies** occlusives avec atteintes artériolaires
Inflammation marquée en chambre antérieure et dans le vitré

Caractéristiques susceptibles d'être présentes, mais non nécessaires pour le diagnostic :

- neuropathie ou atrophie optiques,
- sclérite,
- douleur

En l'absence de traitement, l'inflammation s'éteint habituellement dans les deux à trois mois suivant le début des manifestations (68). Il subsiste alors fréquemment une atrophie rétinienne périphérique sur 360°, accompagnée de multiples déchirures postérieures de la rétine, secondaires à la nécrose rétinienne. Ces déchirures rétinienne, ainsi que la contraction de brides vitréennes secondaires qui peut être provoquée par une hyalite sévère, peuvent entraîner des décollements de rétine tractionnels et rhégmatoïdes. Une atrophie optique survient fréquemment chez les patients qui ont présenté un œdème de la papille aux stades plus précoces de la maladie.

b. Signes cliniques associées

Les virus VZV et HSV étant le plus souvent en cause, il est fréquent de retrouver à l'interrogatoire des antécédents d'éruptions cutanées. Il peut s'agir d'un zona dans un des territoires du nerf trijumeau, homolatéral (77, 83, 87, 88) ou controlatéral (77, 82, 88, 119, 120) à la rétinite.

L'atteinte zostérienne peut aussi concerner des dermatomes sensitifs cervicaux (88), thoraciques (78, 87, 88) ou dorso-lombosacrés (78, 88, 93). Le zona précède le plus souvent l'ARN de quelques jours à quelques semaines (83, 88) mais des délais de plusieurs années ont été rapportés. Quelques rares cas d'atteinte oculaire précédant le zona ont aussi été décrits (79).

Les antécédents de zona avant la survenue d'un ARN sont particulièrement fréquents chez les patients immunodéprimés (81). Sur ce terrain, le risque de nécrose rétinienne virale après zona ophtalmique a été évalué à 17 % des cas dans une étude nord-américaine.

L'interrogatoire peut aussi retrouver la notion d'une varicelle dans les semaines précédant l'ARN (121-124). Dans de tels cas, l'atteinte oculaire est souvent modérée et de bon pronostic. Des antécédents de lésions herpétiques récidivantes, notamment labiales, peuvent être notes (62, 94, 125, 126).

Plus rarement l'éruption vésiculeuse peut concerner le conduit auditif (zone de Ramsay-Hunt), éventuellement associée à une paralysie faciale.

L'apparition de céphalées, de raideur de la nuque ou de signes neurologiques frustes doit faire redouter l'association d'une méningo-encéphalite (127-129). Ludwig *et al.* ont d'ailleurs montré une similitude entre les courbes d'incidence en fonction de l'âge des encéphalites à HSV et des ARN.

Les syndromes neurologiques peuvent précéder l'atteinte oculaire (126, 130, 131), en être contemporains ou la suivre (80, 132). Une étude anatomopathologique a montré la présence de particules virales intracérébrales chez un patient décédé du sida et ayant souffert d'ARN (87). Lorsqu'elle est pratiquée, la ponction lombaire retrouve une pleiocytose surtout lymphoïde, parfois associée à une hyper-protéinorachie modérée (0,4 g/l à 1 g/l) et une normoglycorachie (64, 68, 130, 133)

Ces données sont d'ailleurs proches de celles des rétinites compliquant les méningo-encéphalites herpétiques du nouveau-né (65) ou de l'adulte. (19)

Quelques cas d'ARN ont été rapportés dans les suites d'une chirurgie cérébrale, posant ainsi la question d'une réactivation virale par le geste chirurgical à partir d'un site de latence intracérébral (73, 129, 131, 134). Dans deux cas cependant, les délais de plusieurs années entre la chirurgie et l'ARN rendaient moins probable l'association causale (73, 134).

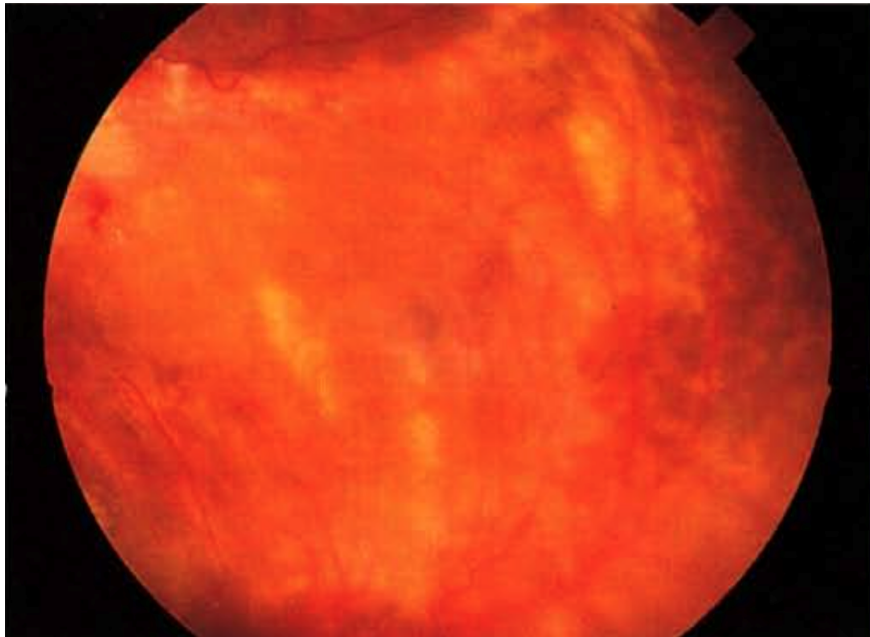
Enfin, l'ARN peut être accompagné de signes infectieux non spécifiques (34, 92, 135, 64, 136).

c. Phase cicatricielle et ses complications

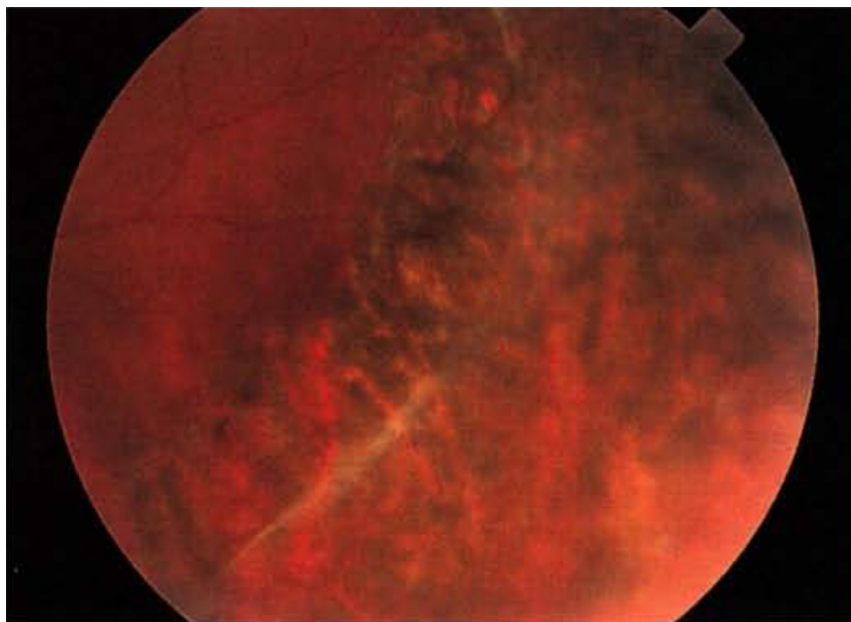
La rétinite cicatrise plus ou moins vite en fonction du délai de mise en route d'un traitement efficace. En son absence, les phénomènes inflammatoires disparaissent spontanément en quatre à douze semaines (68, 71, 137) alors que ce délai est réduit à trois à six semaines en présence de drogues antivirales (138, 139).

Après la mise en route d'antiviraux efficaces à doses adéquates, l'aggravation des lésions rétinienne cesse dès le deuxième jour de traitement, et leur résolution commence au quatrième jour pour être totale au trente deuxième jour en moyenne (138). Les premiers signes d'amélioration clinique sont la réduction de l'opacité et de l'épaisseur des zones nécrosés. Ainsi que l'apparition de zones curvilignes de transparence rétinienne le long des vaisseaux donnant un aspect dit « en fromage suisse » aux zones nécrotiques. Un processus de pigmentation des lésions débute dans le même temps, situé au bord postérieur des lésions pour finalement évoluer vers leur centre et vers la périphérie rétinienne (68, 71, 73, 138).

Au terme de cette évolution, la rétine devient atrophique avec un aspect de mottes pigmentaires (fig. 16 , 17) (62, 71, 137, 140). Les principales complications de la période de cicatrisation sont les déhiscences rétinienne et les décollements de rétine (62, 136, 140) Les déhiscences apparaissent généralement entre le premier et le troisième mois d'évolution, à la jonction des rétines saine et nécrotique (68, 137). Elles sont souvent multiples, larges, voire géantes (136, 141)



Figures 16: ARN syndrome. Aspect de rétinite en voie de cicatrisation (1)



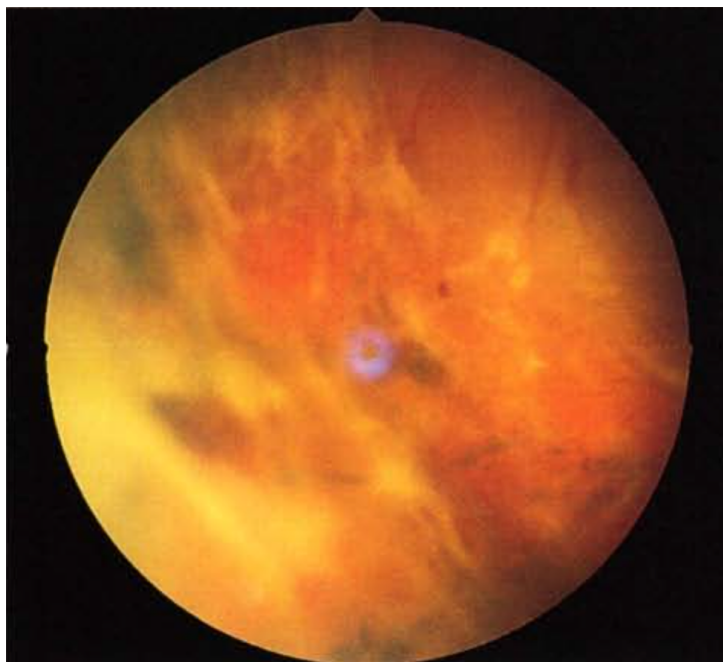
Figures 17 : ARN syndrome. Aspect cicatriciel en avant d'un barrage laser. Vascularite. (1)

Les décollements de rétine en sont logiquement la conséquence, mais peuvent être plus tardifs (73).

Leur fréquence, estimée à au moins 75 % des cas avant que les traitements efficaces ne soient systématiquement appliqués (68, 70, 137), est maintenant réduite à environ 40% des cas.

Il s'agit souvent de DR complexes avec membranes épirétiniennes, tractions et prolifération vitréo-rétinienne (PVR) (fig. 18 , 19) (62, 125, 142, 143). Plus de 70 % d'entre eux sont d'emblée associés à une PVR de Stade C-1 ou plus (138).

L'organisation vitréenne est la conséquence de l'infiltration cellulaire et humorale intra vitréenne par rupture de la barrière hémato-oculaire, cette dernière entraînant une libération de facteurs sériques chimiotactiques pour l'épithélium pigmentaire de la rétine , phénomène amplifié par la possible migration de cellules pigmentaires au travers des déchirures rétiniennes (138, 144).



Figures 18 : ARN syndrome. Prolifération vitréo-rétinienne. (1)

Les autres complications tardives sont :

- L'apparition d'un œdème maculaire cystoïde (73, 125),
- Une atrophie optique consécutive à la neuropathie optique déjà décrite (133)
- Une néovascularisation (64, 132). Enfin, l'inflammation oculaire peut se compliquer de séclusion pupillaire et de membrane cyclitique conduisant à terme au phtisis bulbi .

d. Pronostic fonctionnel

Les premières données statistiques concernant le pronostic fonctionnel des ARN montraient que seuls 30 % à 40 % des yeux atteints avaient une AV finale supérieure à 1/10 ; aucun ne dépassait 5/10 (68, 137) . Ces résultats ont été considérablement améliorés depuis la fin des années quatre-vingt, c'est-à-dire depuis la standardisation de la prise en charge thérapeutique des ARN.

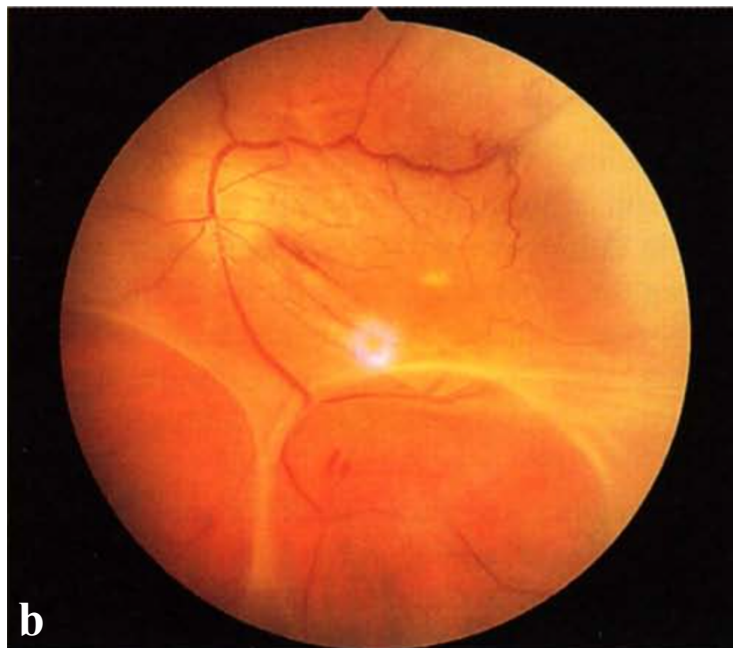
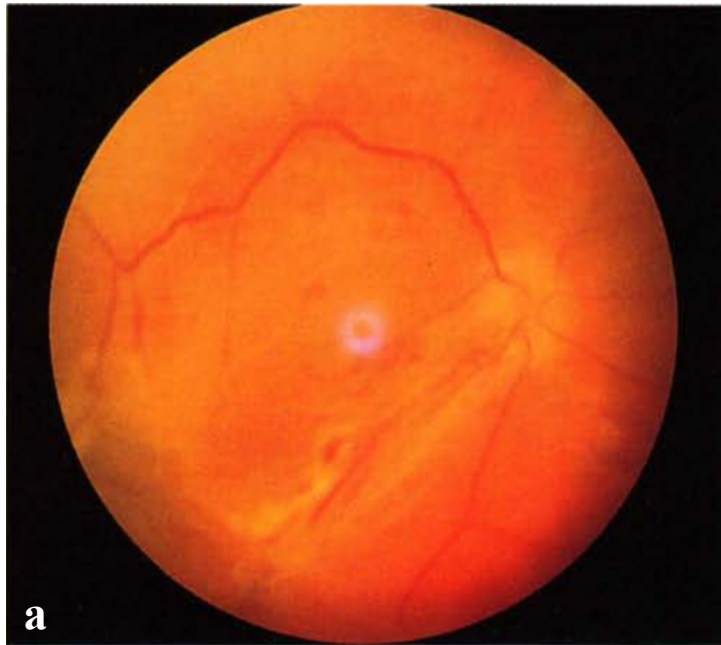
Sur une étude rétrospective des cas publiés entre 1988 et 1992, l'AV finale était inférieure à 1/20 dans 49% des cas et supérieure à 5/10 dans 30 % des cas (70).

Pour Matsu o et al., le pronostic est d'autant plus sombre que :

- La rétinite évolue rapidement vers le pôle postérieur, que la vascularite est extensive, que les tractions vitréo-rétiniennes sont importantes,
- Les ondes a et b de l'électrorétinogramme sont d'emblée réduites,
- Le taux de complexes immuns circulants dans le sang est élevé
- Le patient est jeune (145).

Pour certains en revanche, l'étendue initiale de la nécrose n'aurait pas de valeur pronostique.

D'autres études ont montré que le traitement médical précoce et la photocoagulation préventive améliorent l'AV finale ([139](#), [146](#)). Enfin, les ARN dus au VZV seraient de moins bon pronostic que ceux liés à HSV du fait de l'inflammation plus importante et du plus grand risque d'atteinte bilatérale et de décollement de rétine ([146](#), [147](#)).



Figures 19 : ARN syndrome bilatéral. Evolution vers le décollement de rétine. (1)

a) Gliose rétinopapillaire.

b) Membrane épirétinienne et décollement de rétine.

B. Formes cliniques

a. ARN modéré

Cette forme clinique particulière, décrite par Matsuo (147), est caractérisée par une très faible évolutivité des lésions rétinienne avec restitution complète ou presque des fonctions visuelles sans décollement de rétine. Certains cas ont même totalement guéri en l'absence d'antiviral et sont donc à la limite de la définition de l'ARN.

Des arguments biologiques plaident pour la responsabilité du VZV chez un grand nombre de patients. Plusieurs cas d'ARN modérés ont d'ailleurs été rapportés dans les quatre premières semaines d'une varicelle (84, 121, 122, 123, 124). Il est possible que le caractère modéré de ces rétinites soit dû à un niveau élevé d'immunité anti-VZV lié à la primo-infection récente ou encore au meilleur suivi médical des patients varicelleux (122).

Cependant, ces explications ne peuvent convenir aux cas apparus en dehors de tout signe cutané récent. Il est donc probable que l'ARN prenne différentes formes cliniques de gravité variable selon la virulence du virus infectant, le statut immun du patient ou sa sensibilité génétique.

b. PORN syndrome

➤ Définition

LE PORN (Progressive Outer Retirial Necrosis) syndrome ou nécrose rétinienne progressive externe réalise en fait une nécrose transmurale d'évolution fulminante et de pronostic péjoratif. Il a été décrit pour la première fois en 1990 chez des patients immunodéprimés au stade de sida maladie.(148)

➤ **Terrain**

Le PORN survient classiquement chez un patient immunodéprimé, qui présente comme principal symptôme une baisse bilatérale de la vision. Du fait de la défaillance sous-jacente du système immunitaire, l'examen retrouve une inflammation modérée du segment antérieur. Au fond d'œil, il y a des plages de nécrose multifocales, qui débutent plutôt au pôle postérieur et qui progressent de manière centrifuge, en coalesçant les unes avec les autres. De même, il existe une hyalite minime qui permet de bien examiner la nécrose rétinienne. Une papillite lui est très souvent associée.

➤ **Caractéristiques du PORN syndrome**

Les plages de nécrose qui touchent d'emblée les deux yeux sont le plus souvent secondaires au VZV (149, 150) . De rares cas de PORN dus à HSV1 (151) ont été décrits. A l'interrogatoire, on retrouve fréquemment chez ces sujets immunodéprimés, des antécédents de zona, plus ou moins récents. La majorité des patients étaient en phase de SIDA; mais d'autres causes d'immunodépression ont été également rencontrées comme une greffe de moelle, ou encore un lymphome non Hodgkinien (152, 153) .

➤ **Diagnostic**

De la même façon, au cours du PORN, le diagnostic de certitude repose sur la mise en évidence de l'agent causal. Mais lorsque le patient est immunodéprimé, il existe un état élevé de faux négatifs pour le coefficient de charge immunitaire (2), car il existe alors, une faible production d'anticorps dans l'humeur aqueuse. Il faut alors préférer la mise en évidence du génome viral par les techniques de biologie moléculaire comme PCR.

➤ **Évolution et pronostic**

Comme pour l'ARN syndrome, le pronostic des PORN syndromes est en général réservé et multifactoriel. En effet, l'acuité visuelle finale dépend non seulement du délai de prise en charge, mais aussi de l'étendue de la nécrose rétinienne, de sa topographie, l'existence d'une neuropathie optique associée, du nombre de rechutes observées, et surtout de la survenue de complications.

➤ **Complications**

Elles sont identiques à celles observées au cours de l'ARN syndrome, avec en plus des complications iatrogènes plus nombreuses, du fait du statut immunodéprimé du patient et des nombreux médicaments qui sont prescrits.

Le terme de rétinite nécrosante herpétique a été proposé pour regrouper les deux entités : ARN et PORN. La différence majeure entre ces deux atteintes dépend du degré d'inflammation observé, qui est lui-même fonction du statut immunitaire du patient.(74)

c. Rétinites herpétiques non nécrosantes (154, 155)

➤ **Définition**

Le terme de rétinoopathies virales non nécrosantes désigne les infections rétiniennes qui sont à l'origine d'une inflammation marquée du segment postérieur, sans causer de nécrose rétinienne, comme l'on peut en observer au cours des ARN ou PORN syndromes. Il s'agit là d'un effet immunitaire et non infectieux, que l'on peut mettre en parallèle avec celui observé pour le virus de l'herpès au cours de la kératite disciforme par exemple. Le virus joue le déclencheur de l'infection mais l'organisme va alors mettre en jeu des moyens de défense qui vont dépasser leur but. Pour un même virus donné, on peut observer plusieurs présentations cliniques qui dépendent du statut immunitaire de l'hôte : le VZV peut être à l'origine d'un tableau de PORN ou bien induire une uvéite postérieure avec de nombreuses vascularites, mais sans plages de nécrose.

➤ **Physiopathologie**

Bien que le mécanisme d'infection de la rétine reste actuellement inconnu dans le cas du PORN syndrome, on suspecte toujours une transmission par voie neurogène. En effet, dans l'exemple d'une souris immunodéficiente, la rétine de l'œil infecté par les particules virales sera affectée par la rétinite, de même que la rétine controlatérale. Les lymphocytes T et les cytokines antivirales jouent un rôle capital.

➤ **Cas cliniques**

Dans la série publiée sur les rétinopathies virales non nécrosantes, on a mis en évidence une infection virale latente chez 5 patients sur 37, qui présentaient en fait une uvéite postérieure dans un tableau de corticodépendance élevée (13.5 %). Ces tableaux d'uvéite postérieure regroupaient des rétinochoroïdopathies de Birdshot atypiques, des vascularites occlusives bilatérales et des œdèmes oraculaires cystoïdes.

Les rares cas de patients immunocompétents ayant eu un PORN syndrome, ont en fait développé cette infection rétinienne après des perfusions de corticostéroïdes pour un œdème papillaire bilatéral, qui représente en réalité une présentation atypique de cette affection. De plus, devant tout syndrome méningé, il faut également réaliser une ponction lombaire et une IRM cérébrale afin de rechercher les signes d'une encéphalite associée.

C. Diagnostics différentiels des rétinites herpétiques nécrosantes

Les diagnostics différentiels sont représentés par les rétinopathies nécrosantes non virales. En effet, il existe des causes infectieuses et non infectieuses qui sont à l'origine de tableau clinique mimant les nécrose virales. On parle alors de pseudo-ARN qui a été récemment décrit par Balansard et al sur une série de 16 patients (156) . Ainsi, devant un tableau atypique avec une nécrose rétinienne qui semble résister à un traitement antiviral bien conduit, et lorsque la recherche des virus du groupe herpès, s'avère négative, il est nécessaire d'éliminer les diagnostics différentiels. Ces étiologies diverses sont représentées par ordre décroissant par :

- Les rétinocoroidites toxoplasmiques extensives (62,5 %).
- Le rechutes syphilitiques (12%),
- Les endophtalmies à *Aspergillus* (12,5%)
- Les lymphomes intraoculaires (6,2 %)
- Les rétinites nécrosantes de la maladie de Behçet (6,2 %).

a. Rétinocoroïdite toxoplasmique

Les rétinocoroïdites toxoplasmiques extensives qui surviennent chez des sujets âgés et/ou immunodéprimés ont un pronostic beaucoup moins favorable, qui se rapproche de celui des nécroses rétiniennes virales plutôt que des toxoplasmoses oculaires habituelles (157, 158) . La recherche de cicatrices pigmentées parfois controlatérales est un élément d'orientation. En cas de ponction de chambre antérieure, le CCI est souvent ininterprétable du fait de la dysglobulinémie. Ce sont alors les techniques de biologie moléculaire, en particulier la PCR, qui peuvent affirmer le diagnostic en identifiant le génome du parasite.

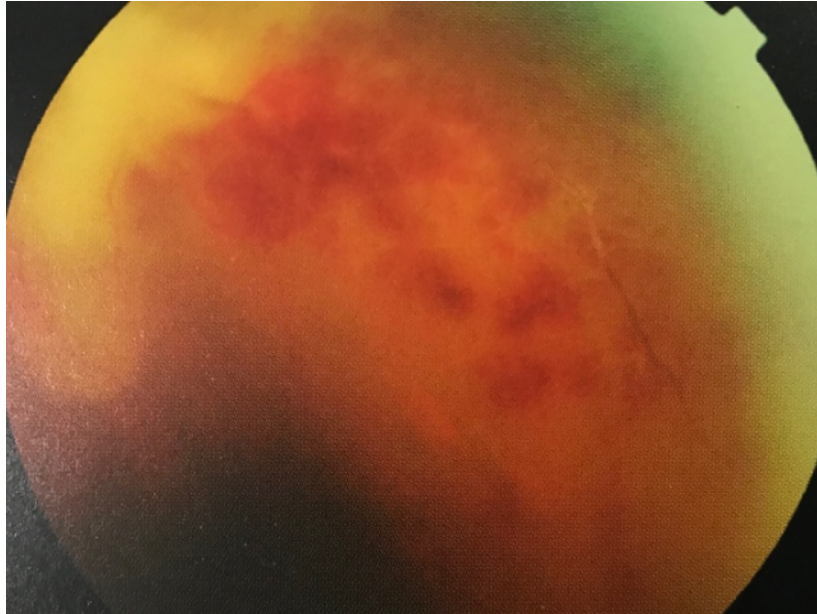


Figure 20 : Rétinophotographie du fond d'œil gauche d'une patiente séropositive qui a présenté une nécrose rétinienne extensive après réactivation d'une toxoplasmose oculaire

b. Rétinite syphilitique

La syphilis, la « grande simulatrice », peut également mimer une nécrose rétinienne. Elle est alors volontiers associée à une hyalite et une inflammation de chambre antérieure de type granulomateux . Le diagnostic repose sur l'analyse sérologique : TPHA, VDRL et FTA-abs et parfois sur des prélèvements d'humeur aqueuse lorsque le sujet est immunodéprimé. Cette analyse sérologique doit toujours être complétée par l'étude du liquide céphalo-rachidien, afin de rechercher une neurosyphilis (159).

c. Endophtalmies mycotiques

Elles peuvent être dues au *Candida* ou bien à un *Aspergillus* (160). Elles surviennent typiquement chez des sujets en mauvais état général, bénéficiant d'une alimentation parentérale, ou bien chez des toxicomanes intraveineux, chez lesquels se produit une septicémie mycosique avec endophtalmie oculaire qui peut être uni- ou bilatérale. Elles se présentent comme une panuvéite d'apparition brutale avec au fond d'œil, de nombreux foyers nécrotiques blanchâtres, associés à une importante hyalite. C'est la mise en évidence des levures ou des filaments mycéliens qui permet de poser le diagnostic de certitude, le plus souvent sur la biopsie de vitré, car la ponction de chambre antérieure est peu rentable dans ces affections.

d. Lymphomes intraoculaires

Le lymphome intraoculaire primitif réalise le plus souvent une infiltration rétinienne qui peut prendre l'aspect d'une nécrose rétinienne, avec une infiltration périvasculaire (161) et souvent une hyalite associée. La fréquence du lymphome a augmenté en même temps que la fréquence de l'immunodépression, qui en est un facteur diagnostique est orienté par la ponction de chambre antérieure avec dosage de l'interleukine 10 (IL 10) ; mais c'est l'analyse cytologique du vitré qui permet de poser le diagnostic de certitude en mettant en évidence des cellules lymphomateuse.

e. Rétinite de la maladie de Behçet

Les uvéites postérieures non infectieuses comme la maladie de Behçet peuvent parfois se compliquer de véritables foyers de nécrose rétinienne, alors souvent associés à des foyers de vascularite occlusive. Ces zones de rétinite focale atteignent préférentiellement le pôle postérieur et la moyenne périphérie. Ces foyers de rétinite sont souvent de taille moins importante que les foyers de nécrose virale et n'ont pas tendance à confluer. Dans ces présentations, le diagnostic de la maladie de Behçet est parfois difficile ; c'est alors la recherche des autres critères cliniques de la classification internationale qui permet de rectifier le diagnostic ainsi que la négativité des prélèvements oculaires.

VI. PARACLINIQUE

A. Prélèvements intraoculaires à visée étiologique

L'analyse de l'humeur aqueuse ou du vitré est très utile pour faire le diagnostic d'une infection à HSV, que ce soit pour rechercher le virus, l'ADN viral, ou une production locale d'anticorps. La ponction se fait dans des conditions standard d'hygiène opératoire, sous anesthésie topique au bloc opératoire.

B. Mise en évidence du virus (1)

a. Immunofluorescence directe et culture

La mise en évidence du virus se fait en appliquant à la lame un anticorps anti-HSV1 et anti-HSV2 couplé avec un fluorochrome. On lit les lames au microscope à fluorescence immédiatement. Les cellules inoculées sont examinées tous les jours à la recherche d'un effet cytopathogène du virus, pendant 3 semaines. Une méthode de culture a été mise au point pour détecter conjointement HSV et VZV. La mise en évidence du virus par examen direct ou culture est la seule méthode permettant de prouver la présence d'un virus répliquatif, donc présentant un pouvoir infectant. C'est aussi la technique la moins sensible.

b. Titration virale

Il est possible de mesurer la quantité de virus présente dans un isolat. Pour ce faire, on utilise la méthode des plages des dilutions progressives de l'inoculum sont cultivées, et recouvertes de méthylcellulose pour éviter les contaminations de place en place. On utilise alors une coloration spécifique qui permet de mettre en évidence des plages de cellules lysées par effet du virus. Une « unité formant plage » (PFU) est définie comme une zone de lyse d'une seule cellule. Le compte des PFU rapporté à la dilution permet de titrer le virus en PFU/mL.

C. Mise en évidence indirecte de l'infection herpétique

a. Anticorps sériques :

La prévalence des sujets séropositifs pour HSV est telle qu'une sérologie positive n'est absolument pas informative sur le diagnostic d'une infection, et a fortiori d'une réactivation virale. Si la sérologie est en revanche négative, la notion d'une séroconversion entre une date A et une date B montre qu'entre A et B, il y a eu contamination par le virus.

b. Anticorps anti-HSV dans l'humeur aqueuse

La détection d'anticorps dans l'humeur aqueuse a été décrite pour la première fois en 1902 par Van Dungern et a été, standardisée par Goldmann et Witmer 1954 (162) ; puis par Baron et Desmond en 1959. La technique micro-ELISA permet un diagnostic rapide (163, 164). Cliniquement, plusieurs études ont été publiées, traitant de la détection des anticorps dans l'humeur aqueuse. La plupart des études publiées font état de recherche d'anticorps anti-HSV dans l'humeur aqueuse, pour des patients atteints d'uvéite herpétique (165, 166). Cependant, il est admis maintenant qu'une production locale d'anti-HSV peut accompagner les kératites herpétiques (167). Dans l'évaluation de la charge d'anticorps de l'humeur aqueuse, il convient de distinguer les anticorps produits localement des anticorps ultrafiltrés par altération de la barrière hémato-aqueuse. Pour cela, deux coefficients ont été proposés. Le coefficient C'est le rapport (charge immunitaire de l'humeur aqueuse) / (charge immunitaire sérique), la «charge immunitaire» étant le rapport de la concentration d'anticorps spécifiques sur les immunoglobulines totales. Le coefficient C montre une production locale d'anticorps spécifiques, lorsqu'il est supérieur à 3

Le test du coefficient de Goldmann-Witmer consiste à comparer les niveaux de production d'anticorps intraoculaires et de sérum, par un ELISA ou par une technique radio-immunologique. Le coefficient est défini de la manière suivante :

Un ratio GW > 4 révèle la production d'anticorps locaux en réaction à un agent pathogène spécifique.

$$C = \frac{\frac{\text{(Concentration caméculaire d'anticorps spécifiques)}}{\text{(Ig totales caméculaires)}}}{\frac{\text{(Concentration sérique d'anticorps spécifiques)}}{\text{(Ig totales sériques)}}}$$

Le coefficient c' est le rapport (anticorps de l'humeur aqueuse) / (anticorps sérique).

Il met en évidence une concentration d'anticorps spécifiques dans l'humeur aqueuse, permet d'affiner le diagnostic lorsque plusieurs antigènes sont suspectés (par exemple HSV1, HSV2, VZV). Le coefficient C' est alors calculé pour un ensemble d'antigènes différents, et la plupart des auteurs considèrent qu'un coefficient C' pour un antigène donné égal ou supérieur à 4 fois le coefficient pour les autres antigènes indique une production d'anticorps dirigés contre cet antigène dans l'humeur aqueuse.

$$C' = \frac{\text{(Concentration caméculaire d'anticorps spécifiques)}}{\text{(Concentration sérique d'anticorps)}}$$

➤ **Interprétation des résultats**

Un coefficient C positif montre une production locale d'anticorps. Le coefficient C' montre ensuite si cette production est le fruit d'une activation polyclonale (auquel cas il sera élevé pour plusieurs antigènes spécifiques) ou une activation monoclonale (auquel cas il ne sera positif que pour un seul antigène spécifique). Si l'on veut être rigoureux, seule la conjonction d'un coefficient C et d'un coefficient C' positifs permet de prouver une réaction immunitaire actuelle dirigée contre un virus dans l'humeur aqueuse.

Depuis l'avènement de la PCR, la recherche d'anticorps intra-camérulaires est quelque peu tombée en désuétude. Elle n'en demeure pas moins un indicateur de premier plan car elle indique non seulement une infection active, mais aussi la réponse immunitaire à cette infection. Certains auteurs pensaient même que ce test diagnostique permettrait de rechercher des uvéites virales totalement latentes, détectables par la seule sérologie de l'humeur aqueuse (1).

c. Comparaison avec la PCR (Polymerase Chain Reaction)

Une étude récente a tenté d'établir une corrélation entre la détection d'ADN viral et la détection d'anticorps dans l'humeur aqueuse : De Groot et al. ont comparé les dosages d'anticorps à la PCR dans une série de 230 patients: 54 patients avaient des résultats positifs, dont 13 pour HSV, 16 pour VZV et 25 pour T gondii.

Parmi ces patients, 23 (43 %) avaient une PCR et un coefficient C positifs, 26 (48%) avaient uniquement un coefficient C positif, et 5 (9 %) uniquement une PCR positive. (168)

Les deux examens sont probablement complémentaires pour une autre raison : dans le syndrome de nécrose rétinienne aiguë par exemple la PCR est systématiquement positive dans les deux premières semaines après le début des signes, alors que la production locale d'anticorps reste positive beaucoup plus longtemps.(69)

D. Recherche de l'ADN

L'avènement de la PCR au début des années 1990 a suscité de nombreux espoirs : on disposait enfin d'un test permettant de mettre en évidence la « signature » d'un organisme vivant : son ADN. Des lors, la PCR a été généralisée en tant que test diagnostique, et l'infection à herpès n'a pas échappé à cette révolution.

Certes la PCR, appliquée à différents prélèvements oculaires, a permis d'affiner le diagnostic. Les techniques se sont améliorées, permettant des tests de moins en moins coûteux et de plus en plus rapides de différents prélèvements oculaires, a permis d'affiner le diagnostic. Cependant, la mise en évidence de l'ADN viral seul se heurte à des problèmes d'interprétation :

- **Interprétation d'un prélèvement positif** : la PCR ne détecte qu'une partie infime de l'ADN viral, celle comprise entre les amorces. De ce fait, elle peut détecter uniquement la présence d'un fragment d'ADN, témoin d'une infection passée, alors qu'aucun virus actif n'est présent dans le prélèvement. De ce point de vue, la PCR devrait toujours être accompagnée de la recherche du virus actif par isolement viral et culture. Par ailleurs, la présence de l'ADN viral ne renseigne pas sur l'état du virus trouvé, en particulier s'il s'agit d'un virus à l'état latent ou actif. –

Interprétation d'un prélèvement négatif: la PCR connaît des échecs, principalement en raison de la présence dans le prélèvement d'inhibiteurs de l'enzyme responsable de l'amplification génique, la Taq Polymérase.

Wiedbrauk et al. ont (169) ainsi fait une démonstration que l'addition de 0,5 uL de vitré ou 20 uL d'humeur aqueuse dans 100 uL de mélange pour PCR inhibait complètement l'amplification. Cette difficulté peut être levée en pratique par la dilution systématique du prélèvement (l'inhibiteur nécessite d'être à une certaine concentration pour être efficace, alors que l'ADN même à très faible concentration peut être amplifié) et la pratique systématique d'une PCR avec des amorces-témoin (par exemple dirigées vers une séquence d'ADN HLA dans le cas de prélèvements humains) pour vérifier que la Taq polymérase fonctionne.

a. Détection d'ADN viral dans l'humeur aqueuse

Dans une série de 11 patients atteints d'uvéites présumées d'origine herpétique, Yamamoto et al. ont pu détecter l'ADN de HSV dans 8 cas, VZV dans 2 cas et CMV dans 1 cas (170).

Dans une autre étude, la PCR a permis de confirmer l'origine virale chez 21 patients suspects d'uvéite virale, alors que la PCR est restée négative chez 40 patients atteints d'uvéite dont l'origine virale était peu évocatrice.

b. PCR multiplex

La PCR multiplex permet de rechercher sur un même prélèvement un génome commun à plusieurs virus, puis de faire un diagnostic différentiel des différents virus. Une technique de PCR multiplex a été mise au point pour HSV, VZV et CMV, et des résultats expérimentaux ont été publiés. ainsi qu'une étude comparative avec la PCR classique « uniplex », montrant une parfaite

concordance de résultats. La méthode la plus intéressante semble être la technique des amorces (primers) en 4 escalier, mise au point par Colimon et al. initialement pour amplifier l'ARN du VIH. Cette méthode a permis d'amplifier un gène conservé de la thymidine kinase virale commun aux virus HSV2, VZV, CMV, EBV et HHV-6.

Le principal problème de cette technique est son prix, en raison de la confection des primes en escalier et de l'hybridation après PCR. En revanche, elle permet de différencier les diagnostics.

c. Interprétation des résultats :

Lorsque la PCR est négative mais que la suspicion clinique d'ARN demeure forte en dépit d'une absence de réponse au traitement, le diagnostic de l'ARN est clinique, comme le montrent les critères diagnostiques établis par le comité exécutif de l'*American Uveitis Society* (72). Cependant, dans certains cas atypiques ou chez des patients pour lesquels le traitement a échoué, on peut utiliser l'analyse de prélèvements de l'humeur aqueuse et/ou d'échantillons vitréens ou de biopsies rétinienne pour parvenir à un diagnostic de certitude.

L'analyse par PCR des liquides intraoculaires permet de détecter des taux infimes d'ADN herpétique, ce qui en fait la méthode de diagnostic la plus rapide, sensible et spécifique (115, 131). Cette technique a largement supplanté la culture virale, le titrage des anticorps intraoculaires et la sérologie.

La PCR de l'humeur aqueuse seule peut être suffisante ; néanmoins, dans le cas du virus de l'herpès, ce n'est qu'à condition d'être utilisée au tout début de la maladie qu'elle peut donner un résultat positif, ce qui rend nécessaire la collecte d'échantillons vitréens. Les tests quantitatifs fondés sur la PCR (*real*

time-PCR) peuvent fournir des informations supplémentaires concernant la charge virale, l'activité de la maladie et la réponse au traitement, une biopsie rétinienne peut fournir des informations diagnostiques supplémentaires (171).

Le test du coefficient de Goldmann-Witmer consiste à comparer les niveaux de production d'anticorps intraoculaires et de sérum, par un ELISA ou par une technique radio-immunologique. Le coefficient est défini de la manière suivante :

Un ratio $GW > 4$ révèle la production d'anticorps locaux en réaction à un agent pathogène spécifique (172).

L'analyse de l'humeur aqueuse peut venir compléter un diagnostic de rétinite herpétique nécrosante due au HSV, au VZV ou à la toxoplasmose ; elle aura peu de valeur en revanche dans le diagnostic d'une rétinite CMV (173). L'association du coefficient de Goldmann-Witmer et de la PCR peut augmenter la rentabilité diagnostique, en particulier pour ce qui concerne les infections de type virales (168).

E. Angiographie rétinienne à la fluorescéine :

A la phase aiguë, les clichés très précoces centrés sur les zones de nécrose peuvent montrer des zones d'absence ou de retard de perfusion choroïdienne attribuées à l'accumulation de cellules inflammatoires dans la choroïde (42). La vascularite se manifeste par un rétrécissement et un engainement vasculaire avec imprégnation pariétale (174, 175), fuite du colorant avec un œdème maculaire cystoïde (71, 175), voire ischémie en cas d'occlusion (68, 134, 176). Une hyperfluorescence papillaire révèle une neuropathie optique (39, 71, 133, 177) .

Lors de la phase de cicatrisation, les zones nécrotiques sont remplacées par des plages associant atrophie rétinienne et mottes pigmentaires, et parfois des altérations de la chorio capillaire (71, 176). A distance, il est dans de rares cas possible d'observer une néovascularisation des territoires précédemment ischémiques (64, 132, 178, 179).

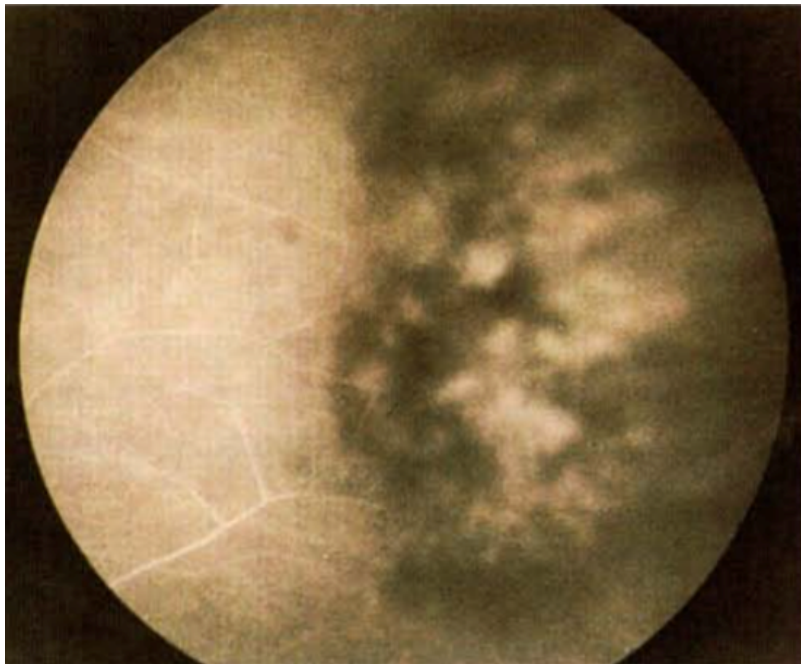


Figure21: ARN syndrome. Angiographie en fluorescence.
Vascularites. Ischémie. Imprégnation du colorant. (1)

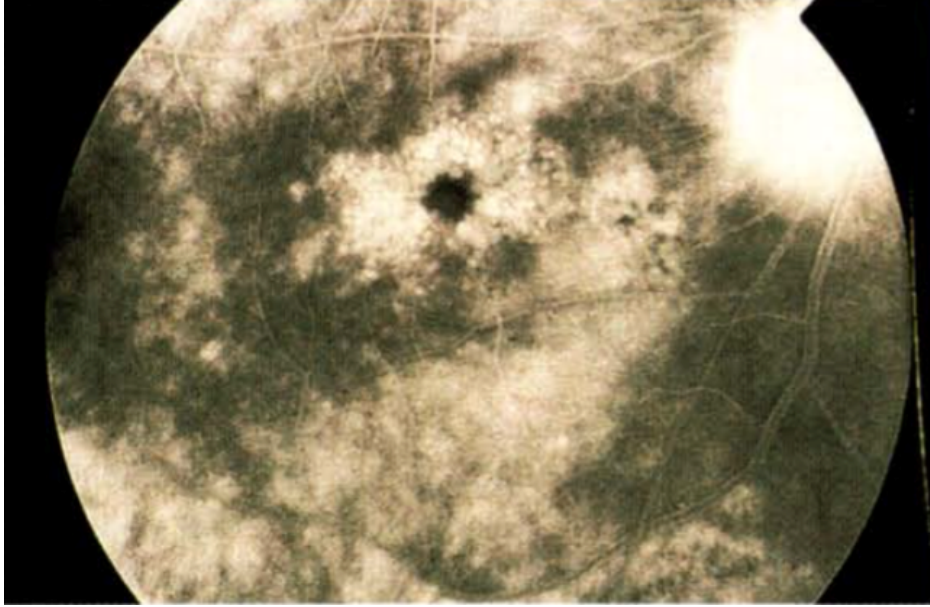


Figure 22 a : ARN syndrome. Angiographie en fluorescence. (1)
Diffusion du colorant dans la rétine, la macula (OMC) et la papille (œdème papillaire).

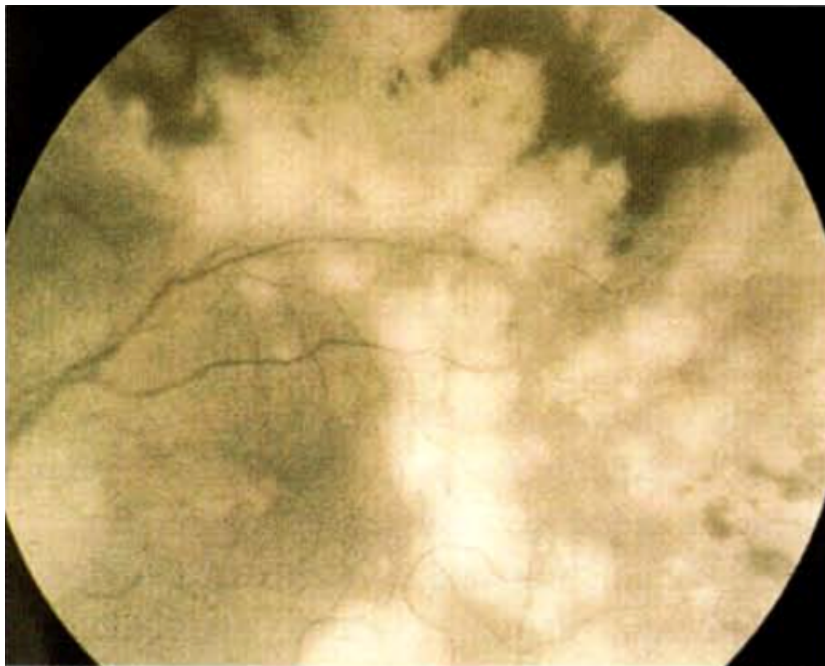


Figure 22 b : ARN syndrome. Angiographie. Cliché anérythre.
Vastes zones de rétine nécrotique. (1)

F. Imagerie médicale

L'échographie en mode B peut être utilisée pour la recherche de signes de neuropathie optique (39, 133, 177), lorsque la hyalite est dense , mais c'est surtout en cas d'inflammation vitréenne sévère qu'elle peut aider le clinicien à détecter des tractions vitréo-rétiniennes ou un DR dans le but d'adapter la prise en charge médico-chirurgicale (47, 125, 127, 140, 180).

La tomodensitométrie et la résonance magnétique nucléaire permettent aussi de détecter une neuropathie optique (119, 133, 177) mais sont surtout indiquées en cas de suspicion de méningo-encéphalite. Des atteintes des ganglions géniculés latéraux, des lobes temporaux et du chiasma optique ainsi que des lésions hémorragiques intracérébrales ont été décrites (39, 71, 120, 181).

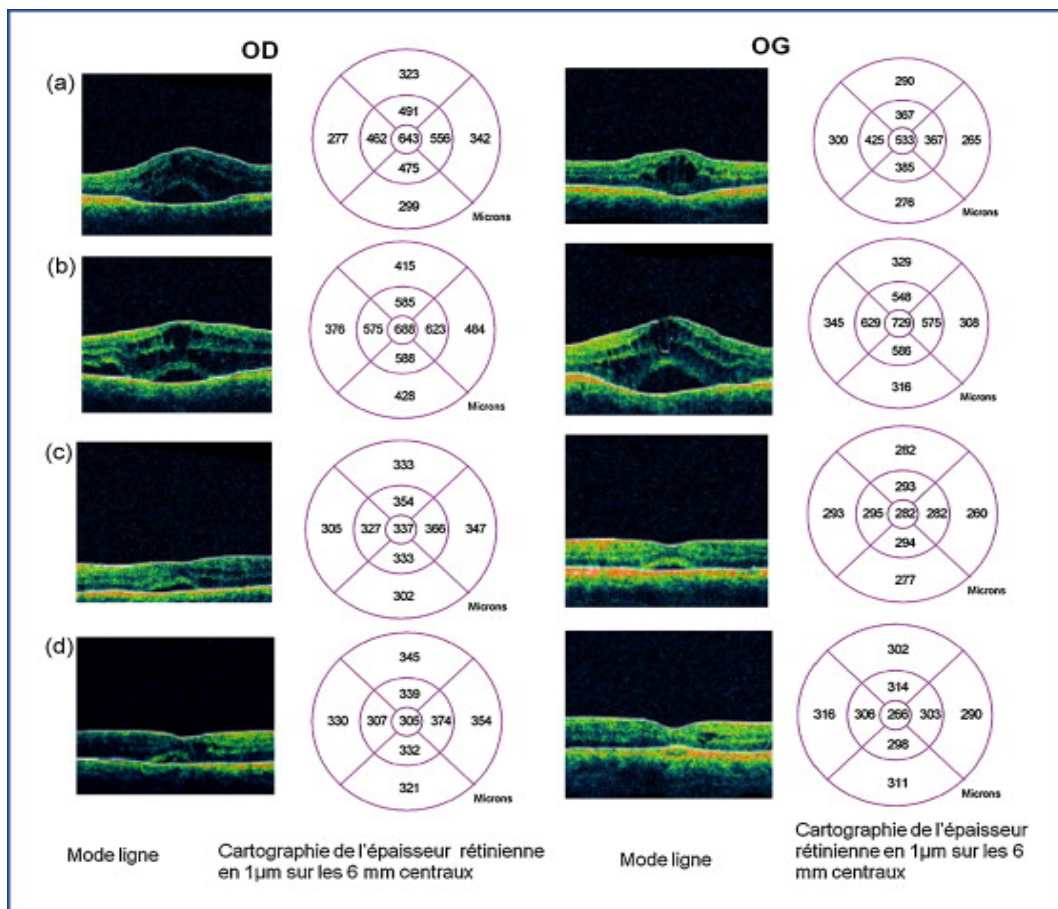
G. Tomographie en cohérence optique (10)

L'imagerie oculaire peut être utilisée pour déterminer l'étendue de la maladie.

L'OCT est utile pour établir l'étendue et la profondeur des lésions et surveiller la réponse au traitement. L'OCT peuvent montrer une perte de tissu d'épaisseur totale dans la rétinite herpétique nécrosante et délimiter l'étendue, la profondeur et l'épaisseur de l'œdème maculaire ou du décollement de la rétine (182, 183).

Dans la phase aiguë de l'ARN, l'OCT montre une hyper réflectivité de la rétine interne avec désorganisation de la structure rétinienne, correspondant à des zones de nécrose rétinienne. la régression des lésions nécrotiques ne signifie pas la normalisation de la structure rétinienne , les ruptures rétiniennes peuvent encore se produire (184).

Ainsi, l'OCT est utile pour surveiller les signes précoces du décollement de la rétine(185). Les lésions nécrosantes qui s'étendent dans la macula sont associées à des lésions irréversibles et peuvent conduire à une mauvaise vision centrale (185). Ces résultats sont similaires à ceux observés dans l'occlusion de l'artère centrale de la rétinite, car les lésions nécrotiques reflètent probablement des changements ischémiques causés par une vascularite rétinienne obstructive (184).



Figures 23 : images OCT montrant l'évolution d'un œdème maculaire bilatéral chez une femme, âgée de 46 ans, immunocompétente, ayant présenté un syndrome de nécrose rétinienne aiguë bilatérale, dont l'étiologie était une infection au VZV. Des traitements antiviraux intraveineux et intravitréens furent instaurés pendant un mois,

H. Examen électrophysiologiques

L'électrorétinographie peut montrer à la phase aiguë une réduction de l'amplitude des ondes a et b et des potentiels oscillatoires (40, 42, 71, 125, 134). Au stade tardif, les stimulations en flash donneraient des résultats plus sensibles que celles en damier. Quelques patients ont présente des troubles électrorétinographies dans l'œil controlatéral apparemment sain, suggérant la possibilité d'atteinte bilatérale infra clinique (39).

I. Anatomopathologie

▪ Segment antérieur

Les précipites rétro-descémétiques observés au début de la maladie sont constitués de lymphocytes, de polynucléaires et de macrophages. L'iris, l'angle irido-cornéen, le trabéculum et les procès ciliaires sont en général l'objet d'une infiltration de cellules inflammatoires, parfois compliquée de vascularite (37, 67, 85).

▪ Segment postérieur

A la phase aiguë, la cavité vitrénne est infiltrée par des cellules inflammatoires (92). Les membranes épirétiniennes rencontrées durant la phase de cicatrisation peuvent aussi héberger des lymphocytes, des macrophages et quelques rares cellules géantes (64, 85). Des débris rétiniens intra vitréens par pelage spontanés de la rétine nécrotique ont été décrits (186).

La rétinopathie aiguë est caractérisée par une atteinte en îlot » faisant alterner des zones de nécrose complète, étendues, ou seule l'architecture vasculaire persiste avec d'autres zones peu désorganisées (34, 49, 67, 175). La rétine nécrotique est bordée par des cellules inflammatoires infiltrées dans les couches externes et internes de la rétine (fig. 24) (49, 85) Au stade cicatriciel, il existe une fibrose avec dégénérescence des couches cellulaires de la rétine neurosensorielle (37, 92).

Des membranes composées d'épithélium pigmentaire et de fibroblastes peuvent être observées (92, 176). Une dégénérescence fibrinoïde peut se développer dans la membrane de Bruch. Un œdème choroïdien par infiltration lymphocytaire et granulocytaire peut être observé (49, 67, 85, 92). Certains auteurs ont décrit une hyperperméabilité et des occlusions de la choriocapillaire en regard de la rétine atteinte (49, 85). Il peut aussi exister une migration mélanocytaire vers la partie externe de la choroïde. Une métaplasie osseuse sous-rétinienne a même été rapportée (92).

La vascularite est initialement caractérisée par la présence d'infiltrats cellulaires autour et dans la paroi des artères rétinienne (37, 85). A terme, un épaissement et une hyalinisation peuvent conduire à un rétrécissement de la lumière vasculaire puis à une occlusion (37, 92).



Figure 24 : ARN syndrome. Histopathologie. HES.

Nécrose rétinienne sévère. Grosse réaction inflammatoire de la choroïde. (1)

▪ **Nerf optique**

Comme les autres tissus oculaires, le nerf optique est l'objet d'une infiltration de cellules inflammatoires, surtout le long des septa piaux, et d'une vascularite essentiellement centrale dans la zone rétro laminaire (37, 67, 85). Des zones de nécrose au centre du nerf optique ont été décrites (67).

▪ **Études ultrastructurales**

Elles ont surtout permis la mise en évidence de particules virales dans les tissus oculaires à une époque où l'origine virologique des ARN était encore discutée (85).

VII. TRAITEMENT

A. Traitement médical

a. Principes du traitement

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë est une urgence médicale. Le traitement repose en premier lieu sur la mise en route d'un traitement antiviral actif auquel sont associés des anti-inflammatoires et éventuellement des antithrombotiques.

Les objectifs du traitement de l'ARN sont les suivants :

- Stopper la nécrose rétinienne afin d'éviter les effets tardifs de la maladie (détachement de rétine et atrophie optique) ;
- Minimiser les dommages collatéraux causés par une inflammation sévère et par des occlusions vasculaires ;
- Protéger l'œil controlatérale.

La thérapie antivirale doit être mise en œuvre immédiatement une fois le diagnostic établi, sans attendre les résultats des examens de laboratoire. Bien que les récurrences d'ARN soient l'exception plus que la norme, le traitement antiviral ne fait pas disparaître le virus. L'infection demeure à l'état de latence dans les ganglions spinaux et même, peut-être, dans la rétine et est susceptible de se trouver réactivée par la suite.

b. Modes d'action des antiviraux actifs sur les alphaherpesvirinae

L'iododésoxyuridine (IdU), découverte par William Prusoff a été, après la méthisazone (Marboran) découverte par Denis John Baller et active sur le virus de la variole, le second antiviral à usage médical. Toutefois, sa toxicité l'a restreint à la kératite herpétique, en application locale. C'est avec l'adénine arabinoside (vidarabine) qu'ont été obtenus dans les années 70 les premiers succès dans des infections mortelles à herpèsvirus (encéphalite herpétique, herpès du nouveau-né, varicelle maligne). Mais bientôt, cet antiviral a cédé la place en 1977 à l'acycloguanidine ou aciclovir (ACV), autre nucléoside mis au point par Gertrude Elisa, en raison d'une administration plus aisée et de moins d'effets secondaires. (187)

Actuellement, l'ACV et son dérivé estérifié, le valaciclovir (valACV), sont les molécules les plus utilisées pour le traitement des infections à HSV1, HSV2 et VZV. Les deux autres alternatives thérapeutiques sont le foscarnet et le cidofovir. Ces antiviraux ont pour cible l'ADN polymérase virale, de sorte qu'ils sont actifs lorsque le virus est sous sa forme répliquative. Parce qu'aucune molécule n'est active sur les formes épisodiques de la latence virale, et que de ce fait la clairance virale est impossible, les traitements antiviraux sont qualifiés de suspensifs. Les récurrences virales sont possibles après l'arrêt du traitement, comme on le voit couramment dans l'herpès génital récidivant. Pour le VZV, le problème ne se pose guère, dans la mesure où les récurrences de zona ne se répètent qu'en cas d'état d'immunodépression sévère et durable.

b. 1. Aciclovir et Valaciclovir

L'acycloguanosine [pour 9-(2-hydroxyéthoxyméthyl)guanine] ou aciclovir (ACV) est un anti-viral dont l'activité est limitée à l'HSV1, l'HSV2 et au VZV . C'est un analogue nucléosidique, dont la base guanine est normale mais dont le pentose fait place à une chaîne hydrocarbonée acyclique, d'où son nom. C'est avec lui que la chimiothérapie antivirale est entrée dans la pratique médicale courante des infections à HSV ou VZV, cela sous trois formes principales: la forme injectable, par voie intraveineuse, pour les infections les plus graves requérant un traitement d'urgence; la forme orale en comprimés, pour laquelle le précurseur métabolique qu'est le L-valyl ester (valaciclovir ou valACV) s'est imposé en raison de sa meilleure biodisponibilité ; la forme topique en pommade ophtalmique.

L'usage de la crème dermique qui n'apporte qu'un bénéfice des plus modestes dans l'herpès labial ou génital n'entre pas dans les recommandations de la conférence de consensus de l'ANAES du 7 novembre 2014 (188). En revanche, la forme buvable est intéressante pour la gingivostomatite herpétique du nourrisson. Le succès de cet antiviral, associant efficacité et tolérance remarquables, est dû à son mode d'action qui passe par deux enzymes virales. Ce sont successivement la thymidine kinase (TK) virale et l'ADN polymérase virale.

Cela apporte à la cellule non infectée une double barrière de protection contre un effet cytotoxique sur l'ADN cellulaire. Ainsi, aucune tératogénicité n'a été observée chez l'animal et les rares effets indésirables neuropsychiques de ce médicament, hallucinations ou confusion notamment, sont apparus liés à une posologie n'ayant pas pris en compte une insuffisance rénale ou à une

hydratation insuffisante. In vitro, l'HSV1 est plus sensible à l'ACV que l'HSV2, lui-même plus sensible que le VZV, avec des concentrations inhibitrices 50 % (CI50) qui sont, respectivement, aux alentours de 0.1,1 et 5 μ m.

➤ **Activation de l'ACV par la thymidine kinase virale**

Les thymidine kinases des HSV1 et HSV2 et du VZV ont pour rôle physiologique la phosphorylation de la désoxythymidine (3), d'où son nom, mais aussi celle des autres bases pyrimidiques, la désoxyuridine et la désoxycytidine (dC)(188) . Ces enzymes ne sont pas essentielles à la multiplication virale. La thymidine kinase des HSV est une protéine composée de 376 acides aminés.

Sa structure tridimensionnelle est similaire à celle des autres membres de la famille des nucléoside-monophosphate (-MP) kinases. Sa séquence comporte 6 régions très conservées et une région N-terminal (45 derniers aa) non essentielle à l'activité catalytique (189). La thymidine kinase des HSV se compose d'une région centrale ou corps, d'un site de fixation du nucléoside (nucleoside binding site, aa 168-176) et enfin d'un domaine de fixation pour le donneur de phosphate, qu'est la molécule d'ATP (ATP-binding site, aa 51-63). Ce domaine contient une séquence riche en glycine très conservée (aa 56-63) qui joue un rôle important dans le transfert du phosphate de l'ATP vers le nucléoside (190).

Par chance, les thymidine kinases des HSV I, HSV2-2 et du VZV ont la particularité d'accepter aussi pour substrat des analogues nucléosidiques des purines, tel que l'ACV. Celui-ci est alors transformé en ACV monophosphate (ACV-MP).

Comme aucune enzyme humaine ne peut phosphoryler ainsi l'ACV, la concentration en ACV-MP est de 30 à 100 fois plus importante dans les cellules infectées par HSV ou VZV que dans les cellules non infectées, ce qui reflète sa haute sélectivité des cellules infectées. L'ACV-MP est transformé successivement en ACV diphosphate (ACV-DP) puis en ACV triphosphate (ACV-TP) par des kinases cellulaires, ce dernier représentant la forme finale active du médicament (191).

➤ **Inhibition de l'ADN polymérase**

L'ACV-TP empêche la réplication des HSV et du VZV en inhibant leur ADN polymérase, et cela très spécifiquement, l'affinité de l'ACV-TP pour les ADN polymérisés cellulaires étant faible. Les ADN polymérases des HSV et du VZV sont, comme toutes les ADN polymérases, des protéines aux fonctions multiples, organisées en activités ADN polymérase ADN-dépendante, 5'-3' exonucléase /RNase H et 3'-5' exonucléase. À noter que grâce à ses activités exonucléasiques, l'ADN polymérase est contrairement aux ARN polymérases des virus à ARN, capable d'autocorrection, ce qui explique la relative stabilité génétique des herpesvirus.

L'ADN polymérase s'associe à 5 autres enzymes virales (et sans doute aussi à des protéines cellulaires) pour répliquer le génome viral, en associant successivement les nucléotides complémentaires au brin d'ADN matrice. Là, l'ACV-TP entre en compétition avec les dGTP naturels. Mais, contrairement à eux, l'ACV-TP est dépourvu de résidu OH en 3' de sorte qu'il est terminateur de chaîne, son incorporation arrêtant l'élongation de la molécule d'ADN viral.(192)

b.2. Penciclovir et farnaciclovir

Autre analogue nucléosidique acyclique de la guanosine, le penciclovir [9-(4-hydroxy-3-hydroxyméthylbut-1-yl)guanine] est TK viral-dépendant et a donc les mêmes spécificités d'action sur HSV et VZV que l'ACV. Pour certains, le penciclovir serait un substrat plus affiné que l'ACV et serait mieux activé par les thymidines kinases (193, 194), alors que pour d'autres, sa sélectivité sur les ADN polymérases virales serait moindre. Le penciclovir a une médiocre biodisponibilité orale. En revanche, son promédicament, le farnaciclovir (diacétyl ester 6-désoxypenciclovir) a par voie orale les mêmes indications que le valACV dans l'herpès génital et le zona. Des études cliniques récentes ont montré des résultats intéressants sur l'efficacité d'un seul jour de traitement par farnaciclovir pris dès les prodromes de la poussée d'herpès génital ou d'herpès labial(195, 196) .

b.3. Foscarnet

Le foscarnet (acide phosphonoformique ou PFA) est un analogue de pyrophosphate. C'est un inhibiteur non nucléosidique et non compétitif de l'ADN polymérase virale (197). Il est TK-indépendant et n'est pas incorporé dans la chaîne d'ADN. Il se fixe au site d'attachement du pyrophosphate sur l'ADN polymérase des herpèsvirus (mais aussi celles des virus de l'hépatite B et de l'HIV . Il inhibe la pyrophosphorolyse, qui correspond au clivage du pyrophosphate des dNTP, avant leur intégration dans la chaîne d'ADN (198) (199).

Le PFA est indiqué dans le traitement des HSV et VZV résistants à l'ACV, mutés au niveau de leur Tk (200). Chez le sujet adulte aux fonctions rénales normales, il est administré à la dose de 80 mg/kg par jour, en deux perfusions de 1h (avec, par perfusion, administration de 1 L de NaCl à 0,9 % ou de glucose à 5 %), la dose quotidienne pouvant être portée à 120 mg/kg en cas de non réponse. Il a comme principaux inconvénients une administration par voie intraveineuse, une certaine néphrotoxicité et provoque des perturbations métaboliques électrolytiques.

b.4.Cidofovir

Le cidofovir (CDV) est la (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylméthoxypropyl) cytosine ou HPMC. C'est donc un analogue nucléotidique de la cytosine (Tableau I). Déjà mono-phosphorylé, son action ne nécessite ni TK, ni phosphoprotéine kinase virales deux phosphorylations par des kinases cellulaires suffisent à en faire un analogue de desoxy-nucléotides triphosphate (201). Capable d'interagir avec diverses ADN polymérases virales, cet antiviral a un spectre remarquablement large. Il est en effet actif sur tous les herpèsvirus, mais aussi sur les adénovirus, les polyornavirus les papillomavirus, et les poxvirus. Il représente une alternative thérapeutique en cas d'herpès ou de varicelle résistant à l'ACV ou au PFA (202). Sa stabilité intracellulaire remarquable et une longue demi-vie permettent une administration par voie intraveineuse en une injection toutes les semaines, voire toutes les deux semaines. Il expose à un risque de toxicité rénale, que diminue l'administration concomitante de probénécide. Une formulation topique, (crème à 0.3 ou 1 %) a été proposée pour le traitement local des herpès résistants à l'ACV et au PFA(203, 204).

c. Traitement antiviral de première intention

L'acyclovir ainsi que deux autres médicaments de la même classe, le famciclovir et le valaciclovir, sont de puissants inhibiteurs de l'ADN polymérase virale, efficaces contre le VZV et le HSV (138, 205).

c.1. Acyclovir

L'acyclovir peut être prescrit aussi bien par voie orale que par voie intraveineuse, les deux formes de traitement étant également tolérées. Le traitement étant éliminé par voie rénale, il convient de réduire la dose chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Les effets secondaires les plus courants du traitement prescrit sous la forme orale consistent en des douleurs gastro-intestinales et des céphalées. Les doses plus importantes d'acyclovir injecté par voie veineuse peuvent induire une toxicité rénale et, rarement, des effets secondaires sur le système nerveux central sous forme de convulsions et d'états confusionnels. L'acyclovir n'a pas de toxicité hématologique et aucun effet tératogène n'a été prouvé.

c.2 Valaciclovir

Le valaciclovir est une prodrogue convertie en acyclovir par le métabolisme hépatique. Parce qu'il atteint une concentration plasmatique bien plus importante que celle de l'acyclovir, le valaciclovir peut faire l'objet de prises plus espacées et selon un horaire plus souple. Le valaciclovir se prend sous forme orale. Dans de rares cas, il a été démontré qu'il pouvait provoquer des syndromes thrombocytopéniques sévères chez des patients immunodéprimés. À l'exception de ces cas, le profil de tolérance du valaciclovir est très proche de celui de l'acyclovir (206, 207).

c.3 Famciclovir

Le famciclovir est une prodrogue transformée en penciclovir. Il peut être administré *per os* et il est essentiellement à élimination rénale. Sa tolérance ainsi que ses effets secondaires sont les mêmes que ceux de l'acyclovir (208) (209).

c.4 Schémas thérapeutiques

Parce que la plupart des cas d'ARN sont imputés au VZV et au HSV, la thérapeutique standard était traditionnellement un traitement initial sous forme d'acyclovir par voie intraveineuse pendant dix à quatorze jours, suivi d'un traitement d'entretien à base d'acyclovir, de famciclovir ou de valaciclovir *per os*. Cependant, des données plus récentes permettent de proposer une thérapeutique orale en phase d'induction du traitement, sous la forme, par exemple, d'1g de valaciclovir trois fois par jour (210),(211). La phase d'entretien du traitement pour l'ARN dure en général trois mois, afin de réduire les risques de contamination contralatérale. Cette phase de traitement peut être poursuivie dans un contexte d'immunodéficience ou de récurrences multiples.

Tableau II : Dosages recommandés au commencement et lors de la poursuite du traitement antiviral de L'ARN, ainsi que la durée du traitement préconisée.

Tableau 6 : Traitement d'attaque d'une nécrose rétinienne herpétique		
Molécules	Doses	Surveillance
Antiviraux		
Aciclovir (Zovirax®)	10mg/kg/8h en IV puis 800mg x 5/j PO	Créatininémie
Valaciclovir (Zelitrex®)	1g/8h soit 3g/j PO	Créatininémie
Foscarnet (Foscavir®)	90mg/kg/12h IV	Créatininémie
Ganciclovir (Cymévan®)	5mg/kg/12h IV ou/ et en injection intra-vitréenne	NFS-plaquettes
Valganciclovir (Rovalcyte®)	1800 mg/j soit 4cp PO	NFS-plaquettes
Anti-inflammatoires		
Méthylprednisolone	500mg en IV pendant 3 jours	Kaliémie Glycémie
Prednisone	1mg/kg/j en relais	ECG
Anti-thrombotiques		
Héparine de bas poids moléculaire Acide acétyl-salicylique (Aspegic®)	100mg/j en relais héparine	

d. Traitement antiviral de seconde intention

Une absence de réponse de l'ARN au traitement par acyclovir est possible. Celle-ci est due soit à une résistance de la souche de VZV ou d'HSV au médicament, soit à une disponibilité du médicament insuffisante dans le vitré, soit au fait que la maladie est causée par le CMV dont la sensibilité à l'acyclovir est généralement imparfaite. Selon le mécanisme en cause, une résistance croisée aux médicaments de la même classe (par exemple, acyclovir, valaciclovir et famciclovir) peut être observée. Dans ces cas, les traitements de deuxième intention utilisés dans le traitement de l'ARN sont les mêmes que ceux utilisés pour le traitement de la rétinite à CMV : ganciclovir, valganciclovir et foscarnet.

d.1 Ganciclovir

Le ganciclovir est un puissant inhibiteur de l'ADN polymérase virale ayant montré une action sur le CMV et l'HSV. Il est disponible sous forme orale et intraveineuse. Un traitement à long terme par ganciclovir peut également reposer sur la mise en place d'un implant relargueur de ganciclovir. Comme l'acyclovir, le ganciclovir est éliminé par voie rénale ; il convient donc d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale. L'effet secondaire le plus important du ganciclovir par voie systémique est l'insuffisance médullaire. La neutropénie qui en résulte est généralement réversible mais peut être profonde, en particulier lorsque le ganciclovir est utilisé en association avec d'autres médicaments eux-mêmes myélo-dépresseurs, comme la zidovudine, ou des médicaments qui inhibent l'élimination du ganciclovir par voie rénale. Le G-CSF (*Granulocyte-Colony Stimulating Factor*) peut être utilisé pour limiter la neutropénie.

En outre, on observe des effets secondaires sur le système nerveux central chez 5 % à 15 % des patients traités par acyclovir, allant de céphalées à des modifications du comportement ou des convulsions pour les injections intra veineuse . La forme orale du médicament, quant à elle, provoque fréquemment des troubles gastro-intestinaux.

Le ganciclovir ou le foscarnet administrés par voie intravitréenne peuvent être utilisés comme alternative ou complément à l'administration systémique (212). Pour ce qui concerne le traitement de la rétinite à CMV, l'expérience montre que l'œil tolère pendant des années des injections hebdomadaires sans développer d'effets secondaires notables, tant intraoculaires que systémiques.

L'apparition des implants de ganciclovir a permis de réduire de manière significative le nombre de procédures nécessaires pour administrer le médicament dans le vitré, en permettant de délivrer des doses importantes de ganciclovir pendant une période de huit mois. Si cela peut être utile dans le traitement du PORN, pour lequel un traitement d'entretien antiviral peut être nécessaire à vie, dans le cas de l'ARN en revanche, un traitement d'entretien d'une durée de trois mois est généralement suffisant. L'implant, dans ce cas, peut ne pas être le mode de traitement le plus approprié. Outre l'absence d'effet protecteur sur l'œil controlatéral, les inconvénients de la thérapie intravitréenne sont les suivants : risque d'endophtalmie bactérienne, de décollement de rétine, de cataracte, d'hémorragie du vitré.

d.2Valganciclovir

Le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir. Il possède une bien meilleure biodisponibilité et un profil similaire à celui du ganciclovir pour ce qui concerne les effets secondaires. Une fois le valganciclovir transformé en ganciclovir, le mécanisme d'action et d'élimination est le même que celui du ganciclovir. Le valganciclovir est disponible sous forme orale et a une efficacité comparable à celle des injections de ganciclovir.

d.3 Foscarnet

Le foscarnet inhibe l'ADN polymérase virale de manière directe, non compétitive et réversible. Il a une très faible biodisponibilité et n'est disponible que sous forme injectable. Étant à élimination rénale, la posologie doit être adaptée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Les effets secondaires les plus manifestes sont la néphrotoxicité et l'hypocalcémie. Les autres effets secondaires incluent une neurotoxicité avec céphalées, tremblements, convulsions et hallucinations.

e. Traitements adjuvants

e.1 Anti-inflammatoires

Les antiviraux n'ont qu'une efficacité indirecte sur la part inflammatoire des ARN. Celle-ci est, au moins en partie, à l'origine de la hyalite, des tractions vitréo-rétiniennes, de la vascularite et de la neuropathie optique. Il est donc logique de proposer aux patients un traitement anti-inflammatoire par corticostéroïdes ([71](#), [85](#), [121](#), [125](#), [127](#), [138](#)). Cependant, celui-ci ne doit être instauré que sous surveillance rapprochée et uniquement lorsque l'efficacité clinique de l'antiviral a été observée sous peine d'aggraver le tableau clinique ([85](#), [137](#), [73](#), [62](#), [136](#), [213](#), [214](#)).

On utilise habituellement la méthylprédnisolone intraveineuse à fortes doses (Solumedrol, 500 mg/jour pendant trois jours) relayée par la prednisone orale (Cortancyl, 1 mg/kg/jour) diminuée progressivement sur une période de quatre à six semaines ([71](#)).

Les collyres aux corticoïdes peuvent être prescrits à la phase aiguë pour traiter la part inflammatoire de l'uvéite antérieure ([71](#)).

Les traitements immunomodulateurs plus agressifs comme le chlorambucil, le cyclophosphamide ou les plasmaphéreses, employés dans les premières publications ([40](#), [49](#), [63](#), [64](#), [214](#)) ne sont plus utilisés de façon courante.

e.2. Anti-thrombotiques

Afin de réduire le risque d'occlusion vasculaire par vascularite, l'héparine ou les antivitamines K peuvent être proposées ([88](#), [137](#), [214](#)). L'ARN pouvant aussi être associé à une hyperagrégabilité plaquettaire, l'acide acétylsalicylique (aspirine) a aussi été proposé à des doses de 250 à 500 mg/j ([127](#), [214](#)). Le choix entre ces différents traitements doit prendre en compte le risque de saignement en cas de nécessité à court terme d'une chirurgie endo-oculaire.

B. Traitement chirurgical

On distingue dans ce chapitre les traitements préventifs du décollement de rétine (DR) et les traitements curatifs des DR et des neuropathies optiques.

a. Traitements préventifs du décollement de rétine

Compte tenu de la fréquence des DR compliquant les ARN, la rétinopexie préventive par photocoagulation a été proposée dès le début des années quatre-vingt ([78](#), [140](#)), parfois en association à une indentation sclérale. Le traitement consiste en un barrage d'impacts confluents situés en arrière des zones de nécrose mais sans s'approcher de plus d'un diamètre papillaire (DP) de la papille et de deux DP de la fovéa.

La photocoagulation doit être réalisée dès que l'état vitréen le permet. Une réévaluation de ce dernier après les trois bolus de corticoïdes intraveineux peut permettre de pratiquer la photocoagulation sur un fond d'œil initialement difficile d'accès.

Dans les cas les plus difficiles, la diminution de la taille des impacts et l'utilisation de longueurs d'onde plus importantes (infrarouge) peut permettre de traverser un vitre inflammatoire ou charge de débris (178). En cas de progression de la rétinite à travers le laser, il convient de recommencer le barrage en arrière des nouvelles limites de la nécrose.

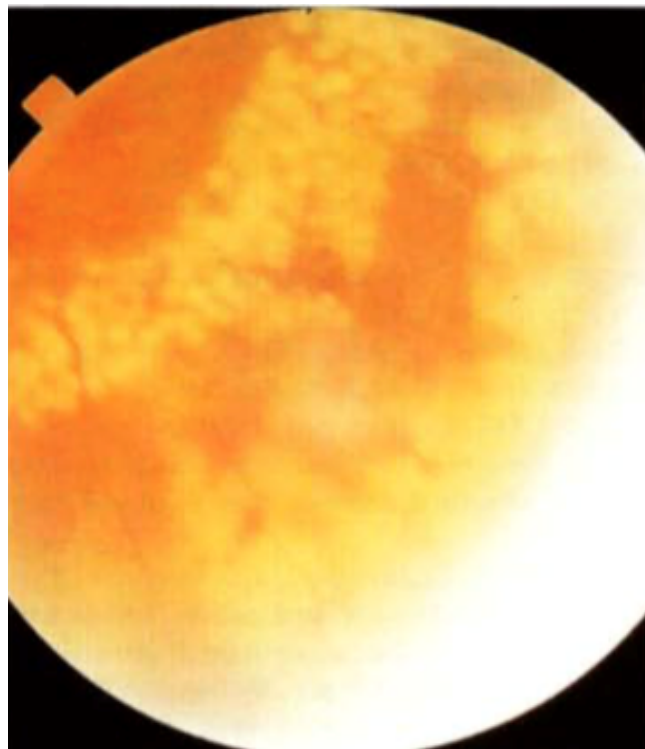
Plusieurs études ont montré que la rétinopexie au laser permet de réduire le risque de décollement de rétine (47, 215, 216). Pour Sternberg et al., le taux de DR après photocoagulation est de 17 % contre 65 % en l'absence de prévention (215). Toutefois, ces études souffrent quelquefois d'un biais de recrutement. Le laser a été souvent réalisé en cas de nécroses rétiniennes peu inflammatoires, à vitré clair (forme modérée) à priori moins enclins à se compliquer de DR que les ARN ou la photocoagulation précoce est impossible (71).

Il est fort probable que ce traitement préventif ne soit que d'une efficacité relative en cas d'ARN sévère, et aucune étude prospective n'a encore définitivement prouvé l'efficacité de la photocoagulation préventive. Cette dernière a par ailleurs été suspectée par certains auteurs de favoriser la survenue de déchirures géantes en avant de la zone traitée alors que d'autres pensent qu'elle permet de limiter l'extension d'un décollement de rétine et donc de préserver la macula (217). Enfin, le laser peut être proposé pour traiter les zones de rétine ischémique afin de prévenir la néovascularisation (178).

Des vitréctomies préventives ont aussi été proposées, parfois associées à une indentation circulaire et/ou une perfusion intravitréenne d'acyclovir (concentration testée expérimentalement: 40 µg/ml) (42, 125, 180, 218). Le but de la vitréctomie est de supprimer les tractions vitréo-rétiniennes. Elle permet en outre de réaliser plus facilement le laser préventif .

Un tamponnement interne par mélange air-gaz non expansif peut être associé en fin d'intervention afin de laisser au laser le temps d'être efficace. Il convient néanmoins de limiter au maximum le risque d'hypertonie postopératoire pour ne pas aggraver la neuropathie optique souvent préexistante. Dans la grande majorité des cas rapportés, aucun DR n'est apparu après chirurgie endoculaire préventive.

Cependant, quelques rares cas de décollement rétinien apparus quelques semaines après le geste dit préventif ont été décrits (38). Pour certains, ce traitement prophylactique pourrait même compliquer les suites opératoires en cas de survenue ultérieure d'un DR (142). La vitrectomie préventive, avec ou sans cerclage, reste donc un traitement discuté, essentiellement proposé dans les ARN sévères avec hyalite importante et tractions vitréo-rétiniennes (85).



Figures 25 : ARN syndrome. Vaste barrage laser en arrière des zones nécrotiques. (1)

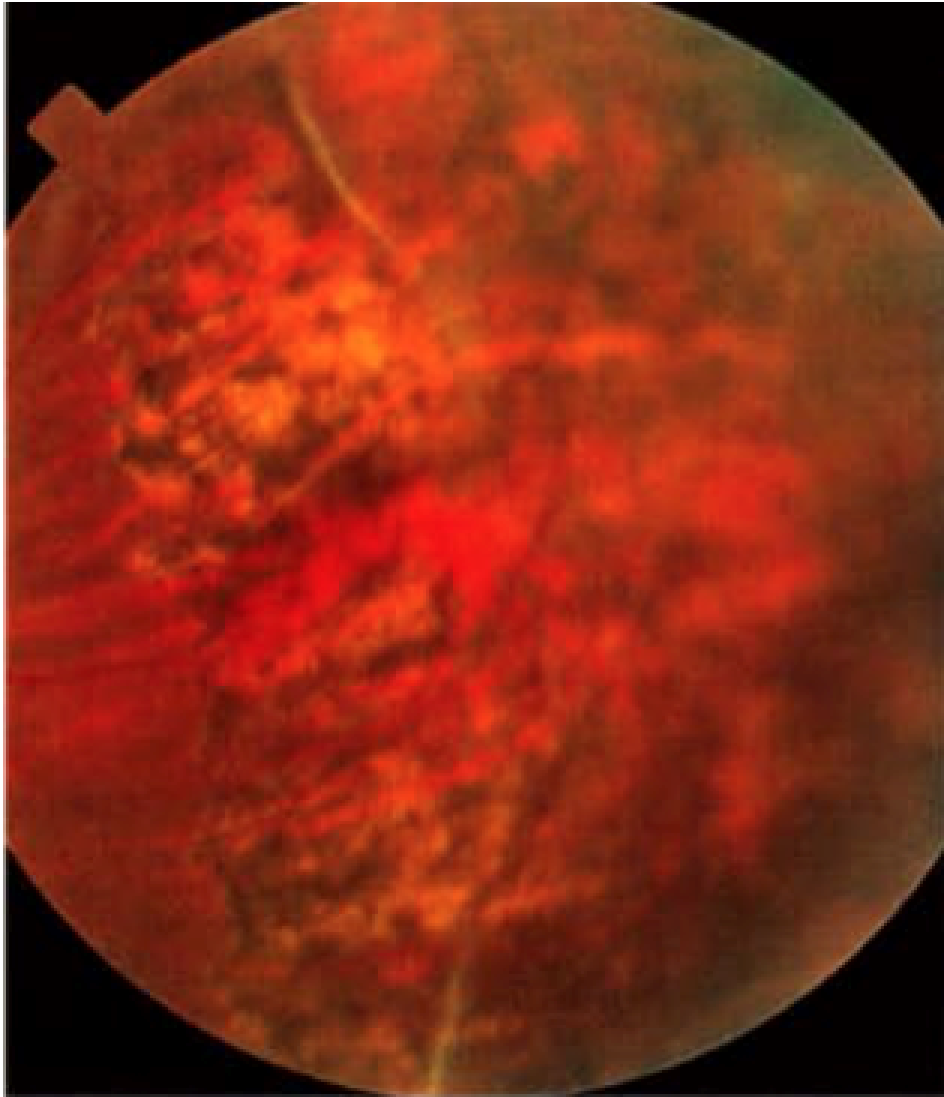


Figure 26 : ARN syndrome. Aspect de la cicatrisation du laser et de la nécrose rétinienne. Et la vascularite. (1)

b. Chirurgie curative du décollement de rétine par voie endo-oculaire

Les DR survenant au cours des ARN sont particulièrement délicats à opérer en raison de la multiplicité des déhiscences, souvent postérieures, et de la fréquence de la PVR (68, 142). La dissection de cette dernière est souvent délicate. La rétine nécrotique offre en effet une faible résistance à la traction et le geste peut alors se compliquer de déhiscences secondaires à distance de la zone disséquée. Dans les cas de PVR très marquée, une large rétinotomie avec rétinectomie antérieure peut être préférable.

Si l'indentation localisée, seule, est conseillée uniquement en cas de déhiscence unique avec vitré clair, non tractionnel, et pathologie rétinienne très circonscrite, la vitréctomie est souvent indiquée devant un trouble vitréen important ou des tractions vitréoretiniennes (140, 137). La mise en place d'une indentation sclérale circulaire est discutée selon les auteurs (137, 219). Pour Clarkson et al., la pose d'une large bande d'indentation permet de relâcher les tractions circulaires s'exerçant sur la base du vitré. En revanche, Blumenkranz et al., estiment qu'elle augmente le risque de décollement choroïdien sur ces yeux inflammatoires.

Par ailleurs, la compression des veines vortiqueuses peut aggraver l'ischémie déjà existante. L'ensemble de ces éléments pourrait expliquer que la réalisation d'une indentation circulaire ait été associée à une aggravation du pronostic fonctionnel sans amélioration du pronostic anatomique (142, 143).

Enfin, la pose d'une indentation circulaire en cas de déhiscence très postérieure peut réduire l'efficacité d'un tamponnement interne par huile de silicone sans que la déhiscence ne soit portée. La technique chirurgicale ne peut donc être standardisée. Le choix du tamponnement interne dépend du degré de PVR, de la localisation des déhiscences et des habitudes du chirurgien.

Le contrôle de la tension intra-oculaire peropératoire est indispensable pour ne pas aggraver la neuropathie optique souvent préexistante. L'ablation du cristallin dans le même temps opératoire est parfois nécessaire pour disséquer la PVR antérieure. La progression des techniques opératoires permet dorénavant d'obtenir un succès chirurgical dans un nombre croissant de cas .

Ainsi, parmi les DR survenant au cours d'ARN et opérés par la même équipe, le taux de succès anatomique est passé de 62% des DR en 1984 à 94% en 1989, et le succès fonctionnel (AV > 1/10) de 30% à 56%. Les résultats fonctionnels restent cependant limités du fait de l'ischémie rétinienne, de la neuropathie optique et de l'extension de la nécrose au pôle postérieur (220).

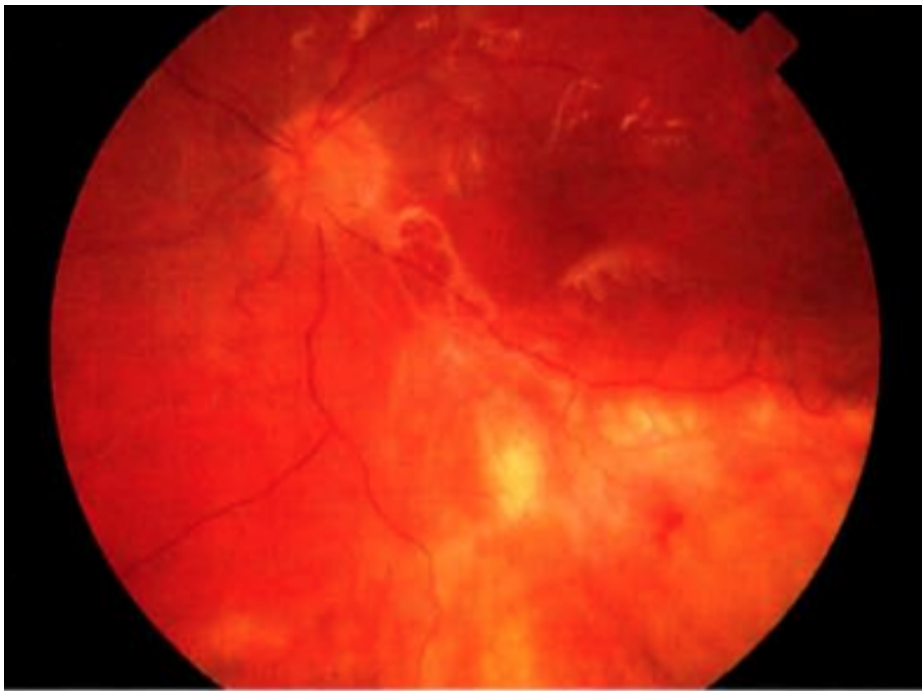


Figure 27 : ARN syndrome. Décollement de rétine opéré par triple procédure : vitrectomie + indentation+ silicone. Réapplication rétinienne.
Reflets de l'huile de silicone sur la rétine. (1)

VIII. PREVENTION VACCINALE DES INFECTIONS A HSV ET VZV

A. Prévention et vaccin anti-HSV

Malgré une chimiothérapie généralement efficace et bien tolérée, les infections à HSV1 et HSV2, invalidantes, résistantes et parfois graves, restent un problème de santé publique, justifiant la recherche d'un vaccin. Au terme de décennies de recherches chez l'animal et chez l'homme, de nombreuses tentatives de vaccination à but prophylactique ou thérapeutique n'ont pas abouti pour le moment à la mise à disposition d'un vaccin efficace. Deux vaccins sous-unitaires à partir de glycoprotéines recombinantes gB et gD de l'HSV2 ont été utilisés dans des essais de phase III avec des résultats préliminaires mitigés.(2, 221)

En l'absence de vaccination anti-HSV, il n'existe que des mesures de prévention fondées sur de simples règles d'hygiène. Citons tout d'abord l'usage du préservatif masculin scientifiquement reconnu efficace pour prévenir la transmission des infections génitales, principalement dues à l'HSV2. Dans un autre registre, et associée à la prise en charge appropriée de l'enfant à la naissance, la césarienne dont le but est d'éviter le contact mécanique du nouveau-né avec les lésions herpétiques génitales de la mère a fait baisser l'incidence de l'herpès néonatal.

La transmission du virus peut être aussi nosocomiale et la prévention de l'herpès néonatal doit faire considérer l'exclusion temporaire des soins aux nouveau-nés des personnels lorsqu'ils présentent une récurrence herpétique manifeste cela vaut aussi pour l'entourage familial. Ces mesures préventives qui comportent aussi le lavage des mains et le port d'un masque dans certaines circonstances concernent aussi les patients fragilisés, immunodéprimés ou eczémateux.

B. Vaccin anti-VZV

A l'inverse de l'HSV, on dispose contre le VZV, depuis 1974, d'une vaccination efficace et très bien tolérée, par un virus vivant atténué (souche OKA). Deux vaccins monovalents ont obtenu leur AMM en France en 2004 le Varivax® (Sanofi-Pasteur-MSD) et Varilrix® (GSK). La vaccination anti-VZV est généralisée à tous les enfants aux Etats-Unis depuis 1995. Cette stratégie n'a pas été retenue et fait toujours débat en France. Néanmoins, le vaccin est indiqué pour les adultes sans antécédents de varicelle et à sérologie négative, surtout s'ils sont exposés de par leur profession (étudiants et personnels de santé, des crèches et des collectivités), pour les adultes sans antécédents connus de varicelle dans les trois jours qui suivent un contage, pour les enfants candidats à une greffe d'organe solide 6 mois avant la greffe.

Comme tout vivant atténué, le vaccin contre le VZV est contre-indiqué chez la femme enceinte. Le vaccin contre le zona (zostavax®) enregistré aux Etats-Unis, composé de la même souche à plus forte concentration semble efficace pour la prévention du zona et des algies post zostériennes chez les sujet de plus de 60 ans. Ce vaccin n'est pas actuellement recommandé en France en raison des incertitudes sur la durée de protection.

Le traitement de la plupart des maladies liées aux Alphaherpesvirinae ne pose aucun problème majeur, grâce à l'efficacité remarquable de l'aciclovir et de ses dérivés, à son atoxicité, et la relative rareté des mutants résistants dans la population. Les performances de l'aciclovir laissent peu de place pour le moment à la commercialisation de nouvelles molécules. Cependant, la résistance des souches face à un arsenal thérapeutique anti-herpétique limité et à la toxicité de certains antiviraux disponibles place certains patients en réelle situation d'impasse thérapeutique. Ceci est un argument fort d'incitation, au-delà des analogues de nucléosides, pour la recherche de nouveaux anti-Alphaherpesvirinae.

TROISIÈME
PARTIE :
ÉTUDE PRATIQUE



Patients et méthodes

I. PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 2 ans et 6 mois allant de mai 2015 au mois de novembre 2017 , colligeant 5 cas de syndrome de nécrose rétinienne aigue, au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de Rabat.

Ont été recrutés initialement tous les cas suivis dans la formation pour bilan et prise en charge d'uvéites pendant cette période.

Seuls les patients diagnostiqués et traités pour rétinite virale aigue ont été retenus et feront l'objet de cette étude grâce à une fiche d'exploitation . Ils sont au nombre de 5.

Chaque patient a bénéficié :

- D'un interrogatoire minutieux précisant les données épidémiologiques, les antécédents et les motifs de consultation,
- D'un examen clinique sur les plans ophtalmologique et général,
- Et enfin d'un bilan étiologique permettant de retrouver des éléments en faveur du syndrome de nécrose rétinienne aigue.

FICHE D'EXPLOITATION

- **Les données épidémiologiques :**
 - Age.
 - Sexe.
 - Région
 - Antécédents pathologiques personnels.
- **Atteintes associées qui peuvent entrer dans le cadre d'une atteinte virale :**
 - Atteinte du SNC.
 - Atteinte oculaire.
 - Atteinte auditive.
 - Atteinte de la peau.
- **Les données cliniques :**
 - Caractère uni ou bilatéral.
 - ✓ Signes fonctionnels :
 - Céphalées.
 - Baisse de l'acuité visuelle.
 - Atteinte auditive.
 - Atteinte de la peau et des phanères.
 - ✓ Données de l'examen clinique :
 - Acuité visuelle.

✓ Données de l'examen à la lampe à fente :

- Tonus.
- Cornée (précipité retro cornéen).
- Chambre antérieure (présence de Tyndall protéique et/ou cellulaire).
- Iris (nodules).
- Cristallin (synéchies, cataracte).
- Vitrée (présence de Tyndall protéique et/ou cellulaire).
- Rétine (lésions nécrotiques, vascularites, hémorragies, phlébites).
- Nerf optique (œdème papillaire).

➤ **Les données paracliniques :**

• **Biologique :**

- Ponction de la chambre antérieure
- Bilan sanguin et urinaire.
- Sérologies.
- Ponction lombaire.

• **Imagerie**

- Angiographie/ OCT.

➤ **Les données thérapeutiques :**

• **Traitement pris :**

- Corticothérapie locale.
- Corticothérapie générale : Voie orale. Voie parentérale.
- Antiviraux
- Antiagrégants plaquettaires
- Chirurgie
- Traitement par laser
- Vitrectomie

Les données évolutives :

- Acuité visuelle après instauration du traitement pour évaluer la prise en charge et pendant le suivi.
- Complications :
 - Décollement de rétine et sa prise en charge
 - Bilatéralisation

Notre objectif est de répondre aux questions suivantes :

1. Quel est le rôle de la PCR dans l'ARN ?
2. Le choix du mode d'administration de la thérapie antivirale, orale ou intra veineuse affecte-t-il le résultat clinique dans la prise en charge de l'ARN syndrome ?
3. La thérapie antivirale intra vitréenne adjuvante affecte-t-elle les résultats visuels ou anatomiques ?
4. Quelle est l'efficacité du traitement dans la prévention des complications surtout le DR et l'atteinte controlatérale ?
5. Le laser prophylactique précoce diminue-t-il l'incidence du DR et améliore-t-il les résultats visuels ?

II. OBSERVATIONS

Cas clinique : n°1

Patiente âgée de 48 ans mariée avec 4 enfants originaire de Nador sans antécédents pathologiques notables :

- Pas de notion d'herpès oculaire ni d'épisode de zona
- Pas de notion de corticothérapie systémique
- Pas d'aphtose buccale ni génitale
- Pas de notion de contage tuberculeux
- Pas de contact avec les chats ou les chiens
- Pas de notion d'exposition aux maladies sexuellement transmissibles

Qui a présenté 15 jours avant son hospitalisation une rougeur oculaire, avec baisse de l'acuité visuelle de l'OG , ce qui a motivé la patiente à consulter en privé, elle est mise sous valaciclovir 3g/j, collyre mouillant, antibio-corticoïdes, antihistaminiques puis adressée aux urgences ophtalmologiques pour complément de prise en charge.

L'examen ophtalmologique initial de l'œil gauche trouve une acuité visuelle à 1/10 corrigée et un tonus à 16 mmhg, le réflexe pupillaire était paresseux et l'examen des annexes était sans anomalies.

L'examen du segment antérieur note une hyperhémie conjonctivale, de fins précipités retro-cornéens (PRC) avec présence d'un tyndall inflammatoire (++) important avec un iris de tram et de coloration normale sans nodule irien ni de synéchies.

L'examen du segment postérieur trouve :

- Un Tyndall inflammatoire vitréen +++ avec condensation vitréennes
- Un œdème papillaire
- Des plis maculaires avec hémorragies péri maculaire
- **Des plages blanchâtres en périphérie rétinienne sur 360 ° .**
- Des hémorragies en taches
- Un engainement vasculaire surtout artériel et des vaisseaux déshabités
- Des tortuosités veineuses

➤ L'examen de l'œil droit était sans anomalies.

En conclusion, l'examen clinique a objectivé une rétinite avec papillite et vascularite de l'œil gauche faisant évoquer un syndrome de nécrose rétinienne aigue.

Avant de retenir le diagnostic clinique de nécrose rétinienne aigue nous avons réalisé un bilan étiologique pour éliminer les autres diagnostics probables : la syphilis, la tuberculose et les maladies de systèmes (behcet, sarcoïdose ...)

- Une numération formule sanguine normale.
- Un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique normales.
- Une VS négative et une CRP à 38,2
- Les sérologies CMV, TPHA VDRL, VIH étaient négatives
- La radiographie du thorax était sans anomalies.
- L'IDR était < 10 mm

- L'avis médecine interne n'a pas objectivé de signes en faveur d'une maladie de système.
- La PCR sur prélèvement de l'humeur aqueuse n'a pas été faite par manque de moyens.

La conduite à tenir a été d'hospitaliser la patiente et d'initier un traitement en urgence , sans attendre les résultats des examens complémentaires, à base d'antiviral par voie intraveineuse : acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h pendant 10 jours avec relais par voie orale valaciclovir 3g/j, une association de Framycetine et de Dexamethasone collyre : 1 goutte 6 fois / j, et pommade 1 application le soir, Tropicamide : 1 goutte 4 fois par jour, Aspirine 160 mg 1 sachet /J et des corticoïdes par voie intra veineuse 10mg/kg/j 48 heure après l'instauration de l'acyclovir .

L'évolution a été marquée par une amélioration de l'acuité visuelle 2/10 après 5 jours et 4/10 avec régression partielle du Tyndall vitréen et de la nécrose périphérique et diminution des hémorragies péri papillaire après 10 jours .

4 mois après, la patiente a présenté un DR total et a bénéficié d'une vitrectomie postérieure, d'un tamponnement par silicone et endolaser avec une rétine à plat en post opératoire.

Une année après la patiente a été opérée pour sa cataracte sur le même œil avec des suites opératoires simples.

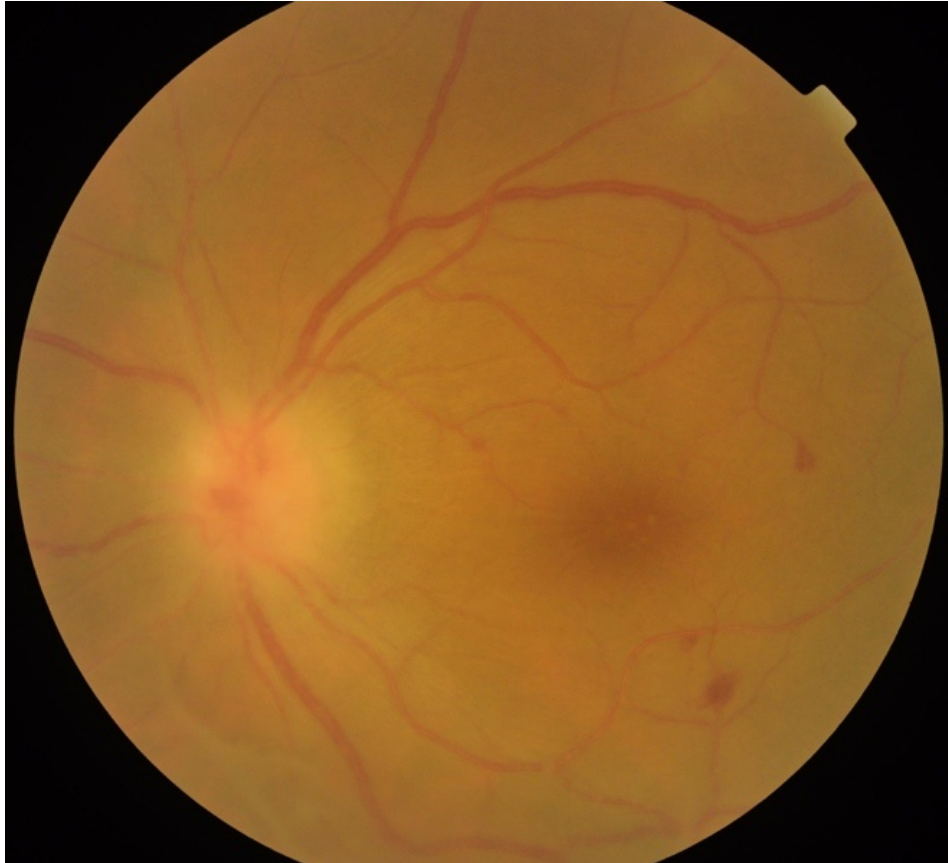


Figure 28 : Rétinophotographie couleur montrant un oedème papillaire et des hémorragies du pole postérieur . (service d'ophtalmologie A HSR)
(service d'ophtalmologie A HSR)

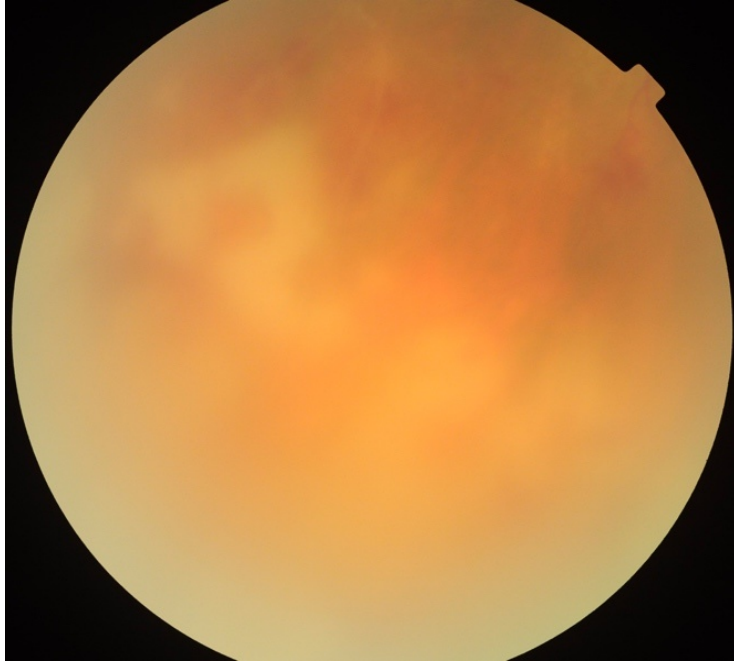


Figure 29 : rétinophotographie couleur montrant des plages de nécrose avec une visibilité gênée par une hyalite dense (service d'ophtalmologie A HSR)

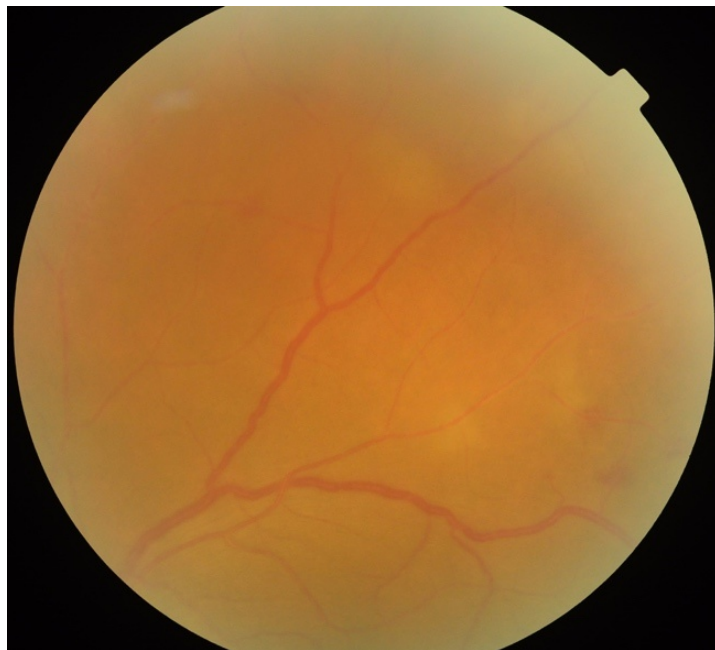


Figure 30 : rétinophotographie couleur montrant l'atteinte artériolaire chez une patiente présentant un ARN . (service d'ophtalmologie A HSR)

Cas clinique : n° 2

Patiente âgée de 56 ans mariée avec 8 enfants originaire de Nador

Diabétique depuis 08 ans, sous ADO sans autres antécédents pathologiques notables

- Pas de notion d'herpes oculaire -
- Pas de notion de corticothérapie systémique
- Pas de notion contagé tuberculeux
- Pas d'aphtose buccale ni génitale
- Pas d'épisode de zona
- Pas de contact avec les chats ou les chiens
- Pas de notion d'exposition aux maladies sexuellement transmissibles

Qui a présenté une semaine avant son hospitalisation une rougeur oculaire, avec baisse de l'acuité visuelle, et douleur oculaire, concomitants à un syndrome pseudo grippal ce qui a motivé la patiente à consulter en privé, puis adressée aux urgences ophtalmologiques pour complément de prise en charge.

L'examen ophtalmologique initial de l'œil gauche trouve une acuité visuelle à 1/10 corrigée et un tonus à 15 mmhg. le réflexe pupillaire était présent et l'examen des annexes était sans anomalies.

L'examen du segment antérieur note de fins précipités retro-cornéens (PRC) avec présence d'un tyndall cellulaire et protéique (++) important avec un iris de tram et de coloration normale sans nodule irien ni de synéchies .

L'examen du segment postérieur trouve :

- Une Hyalite importante +++

- Un œdème papillaire
- Un œdème maculaire
- Une artérite diffuse + périphlébite
- Des placards et foyers blancs jaunâtre au niveau de la périphérie rétinienne.

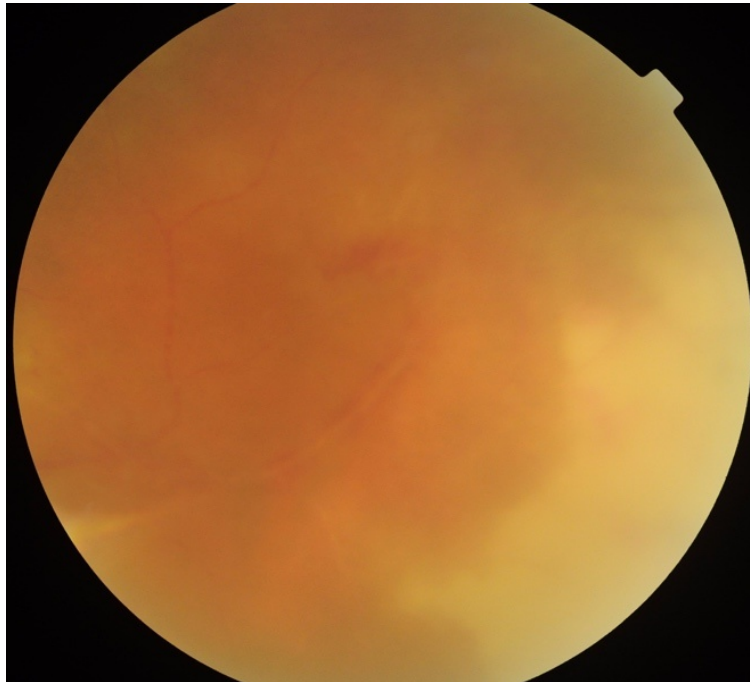


Figure 31 : Hyalite importante avec zones de nécroses rétinienne périphérique chez une patiente qui présente un ARN. (service d'ophtalmologie A HSR)

L'examen de l'œil droit était sans anomalies.

En conclusion, l'examen clinique a objectivé une rétinite avec papillite et vascularite de l'œil gauche faisant évoquer un syndrome de nécrose rétinienne aiguë.

Avant de retenir ce diagnostic clinique de nécrose rétinienne aigue nous avons réalisé un bilan étiologique pour éliminer les autres diagnostics probables : la syphilis, la tuberculose et les maladies de systèmes (behcet, sarcoïdose ...)

- Une numération formule sanguine normale.
- Un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique normales.
- Une VS, CRP étaient normale.
- Les sérologies CMV IgG et IgM positive,
- Les sérologies TPHA VDRL, VIH étaient négatives
- La radiographie du thorax était sans anomalies.
- L'IDR était négative.
- L'avis médecine interne à la recherche de maladies systémique était sans particularité.
- La PCR sur prélèvement de la chambre antérieure est revenue en faveur d'une infection locale à HSV

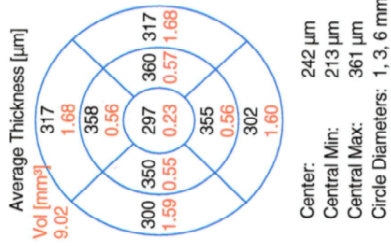
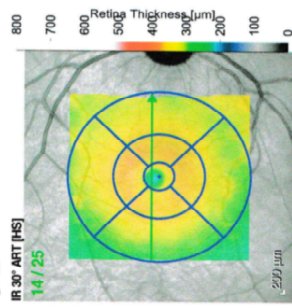
La conduite à tenir a été d'hospitaliser la patiente et d'initier un traitement, sans attendre les résultats des examens complémentaires, à base d'antiviral par voie intraveineuse : acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h pendant 15 jours avec relais par voie orale valaciclovir 3g/j, une association de Framycetine et de Dexamethasone collyre : 1goutte 6 fois / j, Framycetine et Dexamethasone : pommade 1 application le soir, Tropicamide : 1 goutte 4 fois par jour, Aspirine 200 mg 1 sachet /J et des corticoïdes par voie intra veineuse 10mg/kg/j 48 heure après l'instauration de l'acyclovir avec relais par voie orale 1 mg / kg / j.

L'évolution a été marquée par une régression de l'œdème papillaire et une amélioration de l'acuité visuelle 3/10 après 10 jours.

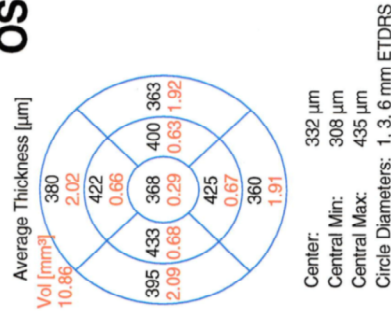
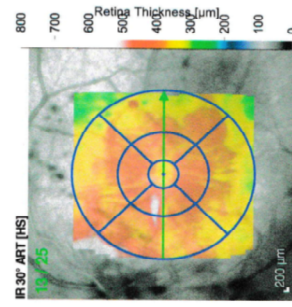
La patiente a bénéficié d'une photocoagulation au laser en temporal supérieur.

3 mois après, la patiente a présenté un DR en supérieur avec une acuité visuelle à PL + .

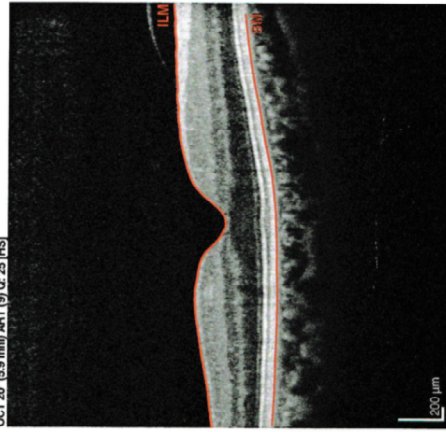
OD



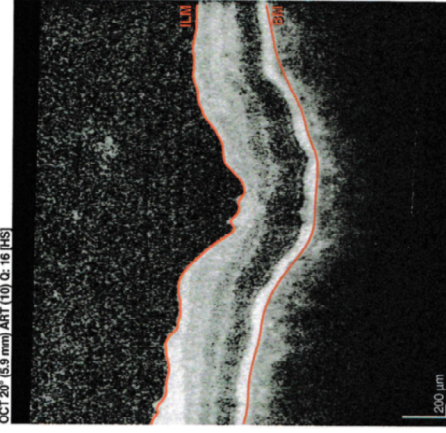
OS



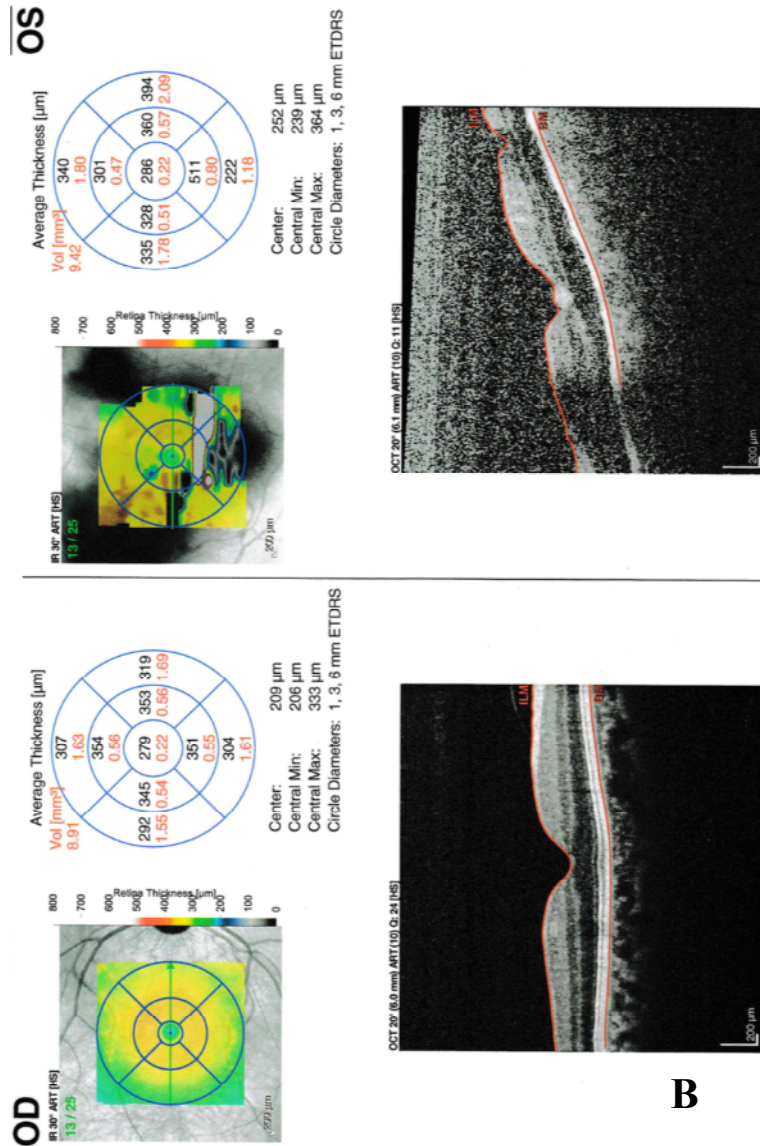
OCT 20° (5.9 mm) ART (9) 0.25 [HS]



OCT 20° (5.9 mm) ART (10) 0.16 [HS]



A



B

Figure 32 : OCT maculaire au cours d'un ARN : on note sur l'œil gauche que l'image n'est pas nette à cause de la hyalite importante, la couche des photorecepteurs est irrégulière et atrophique , avec une irrégularité de l'épithélium pigmentaire , l'entonnoir fovéolaire n'est pas respecté avec épaissement minimale de la fovea (service d'ophtalmologie A HSR)

Cas clinique : n° 3

Patient âgé de 38 ans marié sans enfants originaire de Nador sans antécédents pathologiques notables :

- Pas de notion d'herpes oculaire ni d'épisode de zona
- Pas de notion de corticothérapie systémique
- Pas d'aphtose buccale ni génitale
- Pas de notion contagé tuberculeux
- Pas de contact avec les chats ou les chiens
- Pas de notion d'exposition aux maladies sexuellement transmissibles

qui a présenté 12 jours avant son hospitalisation une rougeur oculaire, avec baisse de l'acuité visuelle de l'OD , ce qui a motivé le patient à consulter en privé, puis adressé aux urgences ophtalmologiques pour complément de prise en charge.

L'examen ophtalmologique initial de l'œil droit trouve une acuité visuelle non corrigée à compte les doigts et un tonus à 18 mmhg. Le réflexe pupillaire était présent et l'examen des annexes était sans anomalies.

L'examen du segment antérieur note une hyperhémie conjonctivale avec un léger œdème cornéen et des précipités rétro cornéen fin (PRC) au centre et granulomateux en inférieur, présence d'un Tyndall de la chambre antérieure cellulaire et protéique avec un cristallin clair, l'iris est siège de nodules de koeppé, pas de synéchies.

L'examen du segment postérieur trouve :

- Une hyalite importante +++
- Un œdème papillaire.
- Un œdème maculaire.
- **Des plages de nécrose confluentes sur toute la périphérie rétinienne.**
- Une vascularite à prédominance artériolaire.
- Des hémorragies péri-papillaire.
- L'examen de l'œil droit était sans anomalies.

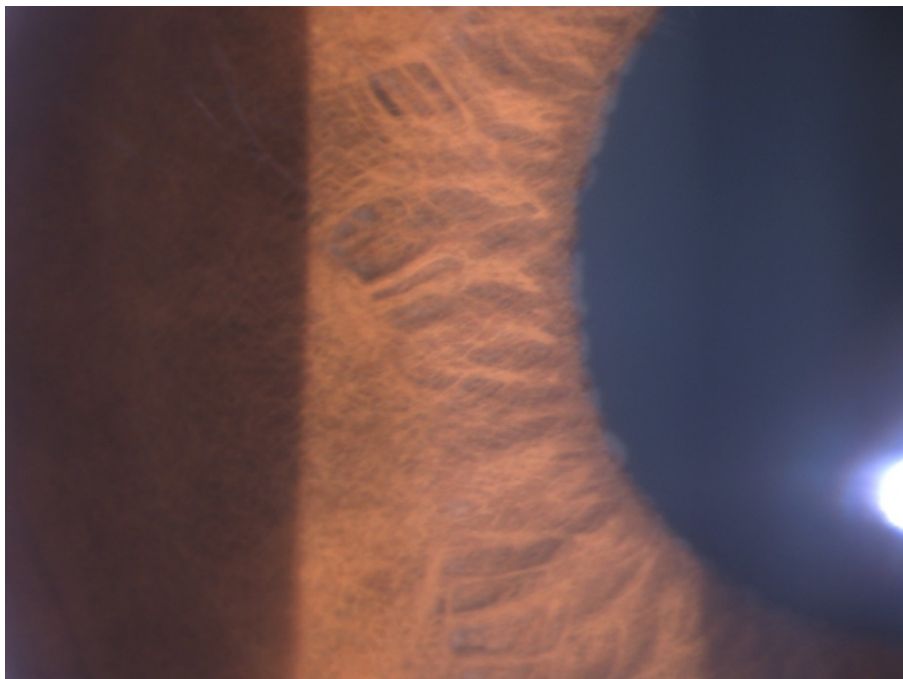


Figure 33 : nodule de koeppe au cours d'un ARN syndrome.
(service d'ophtalmologie A HSR)

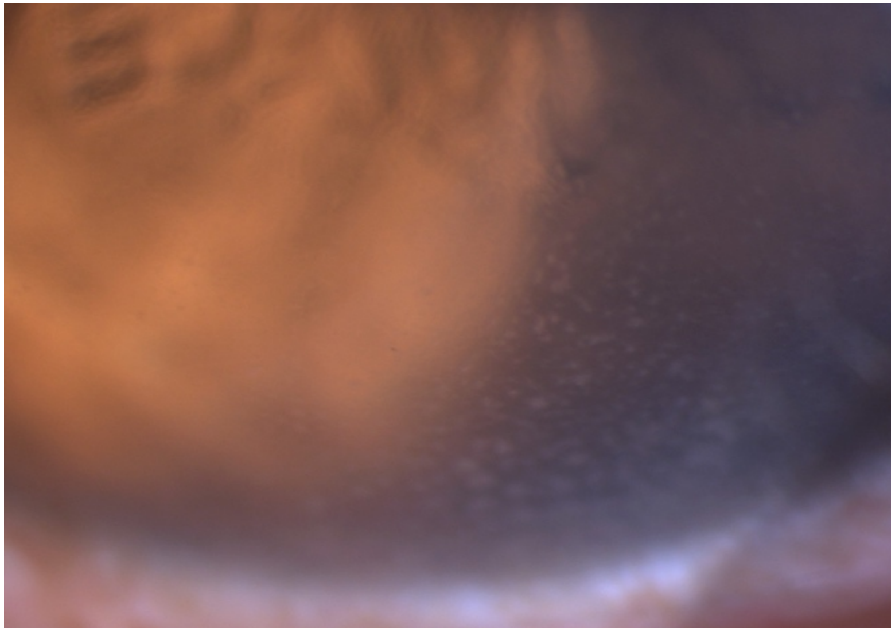


Figure 34 : réaction inflammatoire du segment antérieur au cours d'un ARN syndrome. (service d'ophtalmologie A HSR)

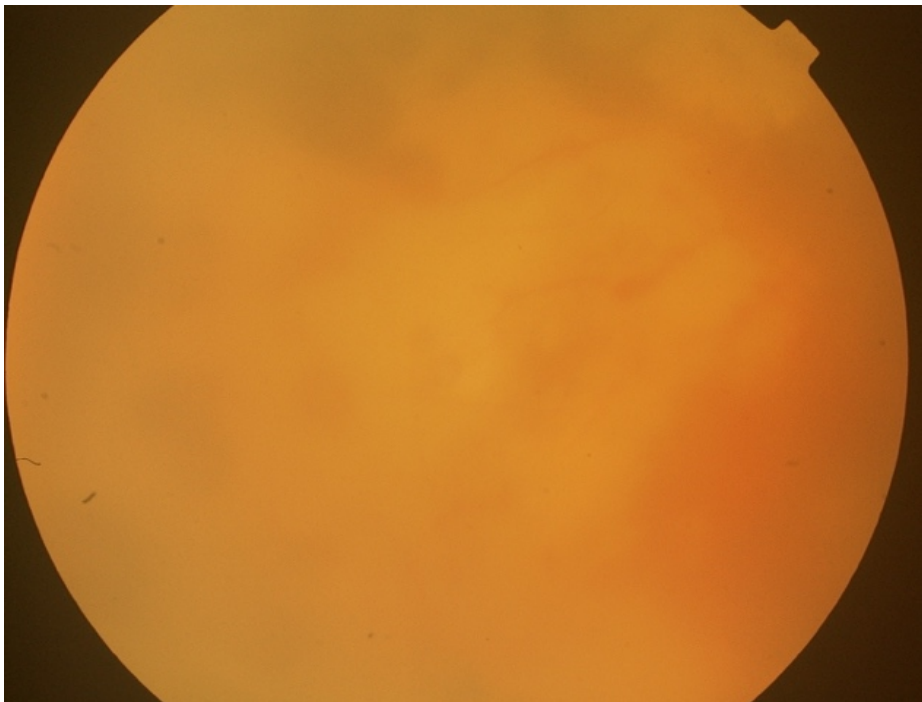


Figure 35 : zones de nécrose rétiniennes blanchâtres en arrière d'une hyalite dense (service d'ophtalmologie A HSR)

Une angiographie a été réalisée elle montre :

➤ **Œil gauche sain**

Pas d'anomalie

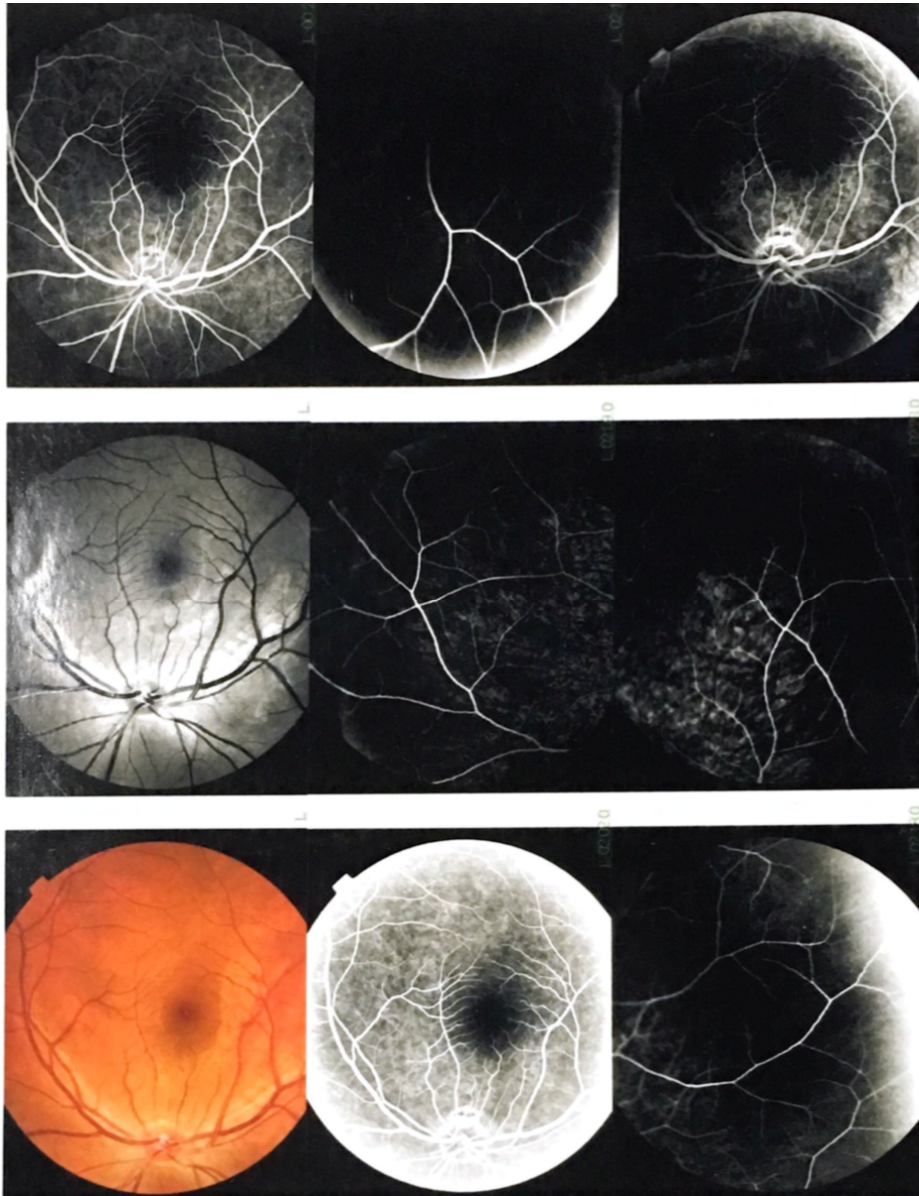


Figure 36 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine chez un patient présentant un ARN (OG œil sain)

Œil droit : ARN

- Un Bon remplissage choroïdien
- Un Aspect d'hématome temporal supérieur
- Des Lésions multifocales et confluentes au niveau de la rétine
- Une Vascularite périphérique
- Un Important œdème papillaire et maculaire.

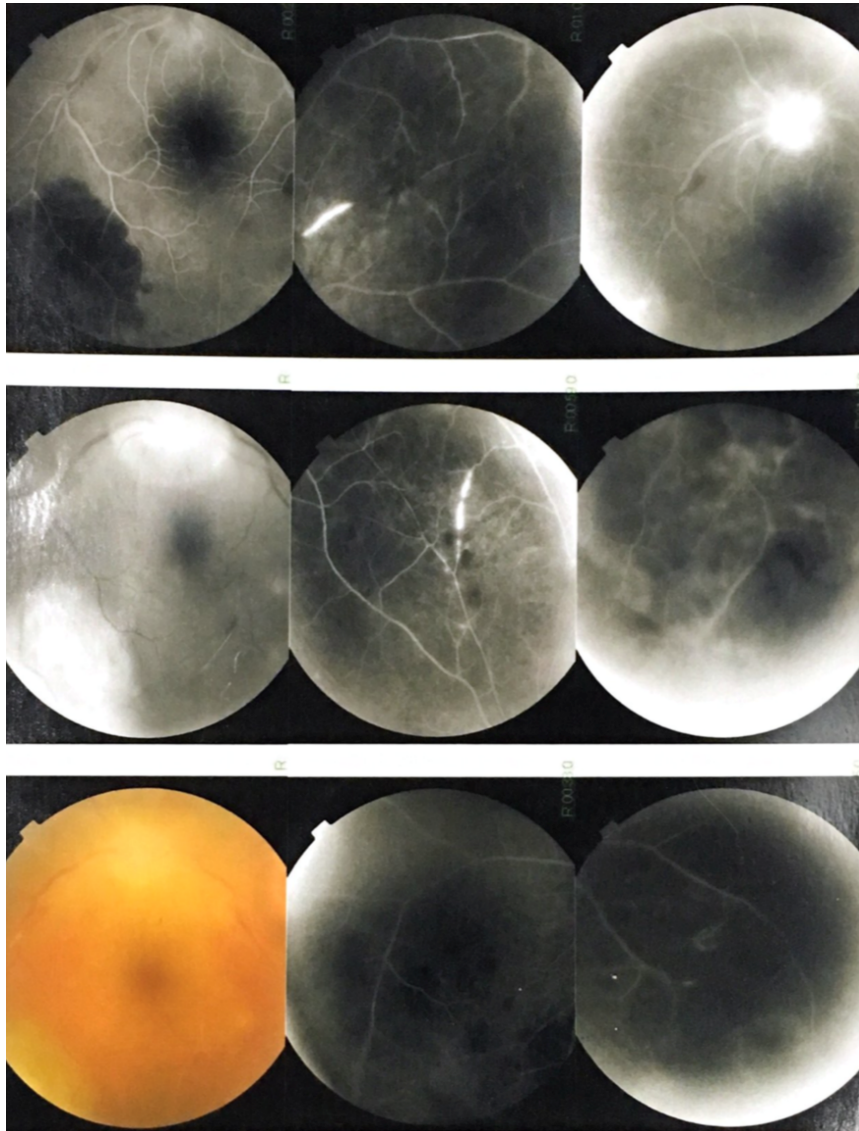


Figure 37 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine chez un patient présentant un ARN (OD)

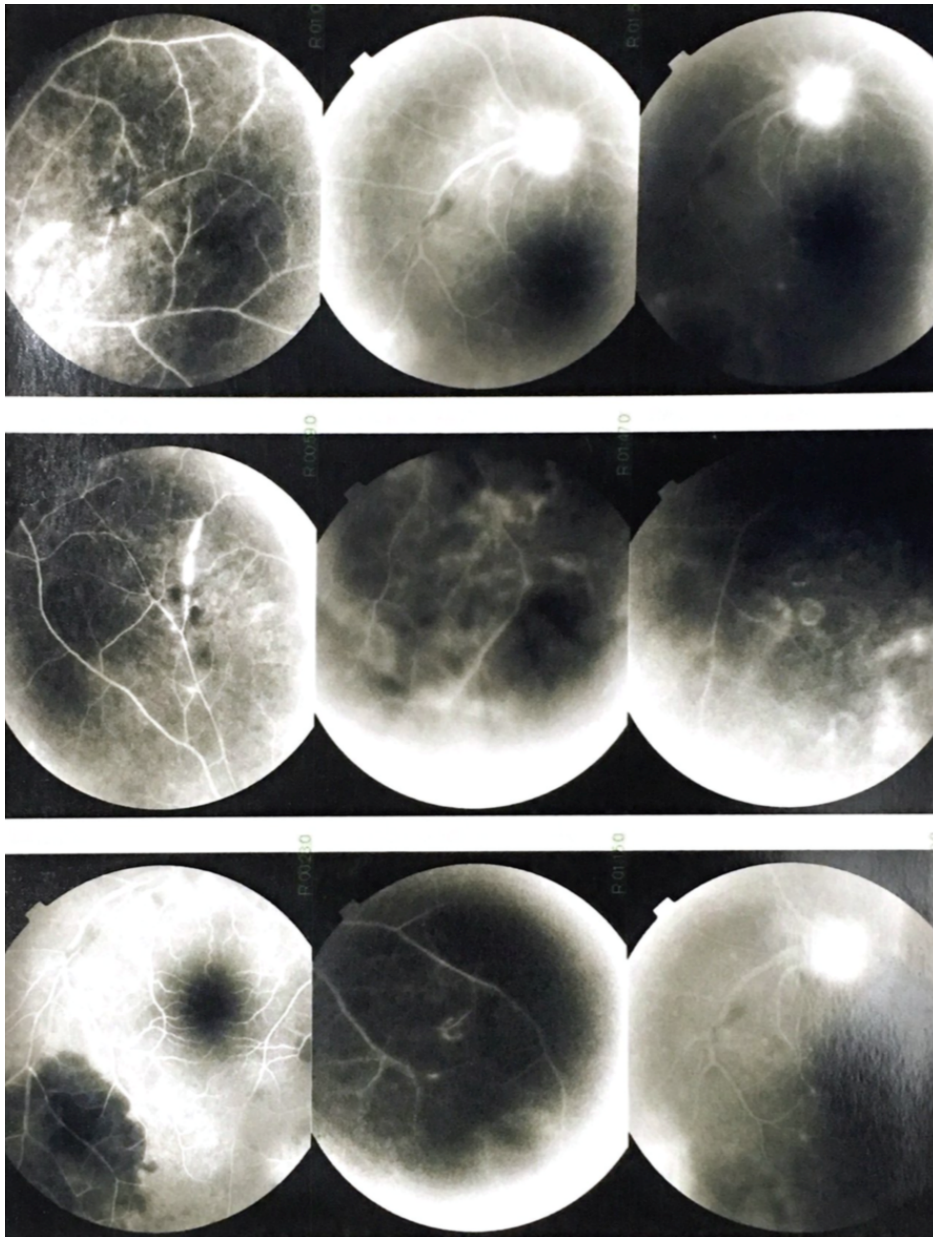


Figure 38 : Angiographie rétinienne à la fluoresceine chez un patient présentant un ARN (OD)

En conclusion, l'examen clinique a objectivé une rétinite avec papillite et vascularite de l'œil gauche faisant évoquer un syndrome de nécrose rétinienne aiguë.

Avant de retenir ce le diagnostic clinique de nécrose rétinienne aiguë nous avons réalisé un bilan étiologique pour éliminer les autres diagnostics probables : la syphilis, la tuberculose et les maladies de systèmes (behcet, sarcoïdose ...)

- Une numération formule sanguine normale.
- Un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique normales.
- Une VS et une CRP normales
- Les sérologies CMV, TPHA VDRL, VIH et toxoplasmose étaient négatives
- La radiographie du thorax était sans anomalies.
- L'IDR était < 10 mm.
- L'avis médecine interne à la recherche de maladies systémique était sans particularité.
- La PCR sur prélèvement de l'humeur aqueuse n'a pas été faite par manque de moyens.

La conduite à tenir a été d'hospitaliser le patient et d'initier un traitement, sans attendre les résultats des examens complémentaires, à base d'antiviral par voie intraveineuse : acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h pendant 10 jours avec relais par voie orale valaciclovir 3g/j, une association de Framycetine et de Dexaméthasone collyre : 1 goutte 6 fois / j, Framycetine et Dexaméthasone : pommade 1 application le soir, Tropicamide : 1 goutte 4 fois par jour, Aspirine

200 mg 1 sachet /J et des corticoïdes par voie intra veineuse 10mg/kg/j 48 heure après l'instauration de l'acyclovir .

Un Laser prophylactique a été réalisé après les 2 premières semaines pour prévenir un décollement de rétine

L'évolution a été marquée par une amélioration de l'acuité visuelle 4/10 après 10 jours et avec régression partielle du Tyndall vitréen et de la nécrose périphérique et diminution des hémorragies péri papillaire.

Un mois plus tard, le patient a présenté un DR avec déchirure géante nécessitant une chirurgie endo-oculaire.

Le pronostic a été expliqué au patient qui n'a pas les moyens de la chirurgie endo-oculaire.

Cas clinique : n°4

Homme de 39 ans, emmétrope et sans antécédents particulier ; s'est présenté aux urgences pour baisse d'acuité visuelle brutale unilatérale OD ; l'examen ophtalmologique trouvait une acuité visuelle réduite à 2/10 de l'œil droit et de 10/10 de l'œil gauche, les pressions oculaire correspondantes étaient de 20 mmHg et de 12 mmhg.

L'examen biomicroscopique de l'œil droit a révélé au niveau du segment antérieur des précipités rétro-cornéens fins pigmentés inférieurs et un Tyndall cellulaire de chambre antérieure 2 croix.

Le Fond d'œil a objectivé un Tyndall vitréen 3 croix, des foyers de nécrose rétinienne blanchâtres s'étendant de la périphérie au centre avec artérite occlusive marquée et œdème papillaire (fig 39) .

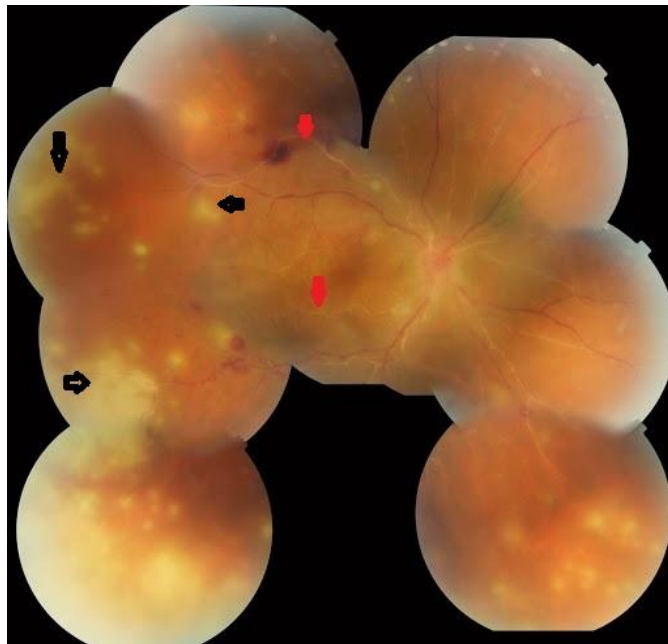


Figure 39 : zones de nécrose rétinienne et Hyalite au cours d'un ARN : Hyalite visible au niveau de la rétinophotographie couleur du pôle postérieur. En périphérie inférieure et temporale, des zones de nécrose rétinienne jaunes sont visibles (flèches noires) et les vascularites rétiniennes (flèches rouges)

(service d'ophtalmologie A HSR)

Les Segments antérieur et postérieur de l'œil gauche étaient normaux. Angiographie à la fluorescéine de l'OD a montré un retard de remplissage artériel, avec zone d'ischémie rétinienne étendue (Figure 40).

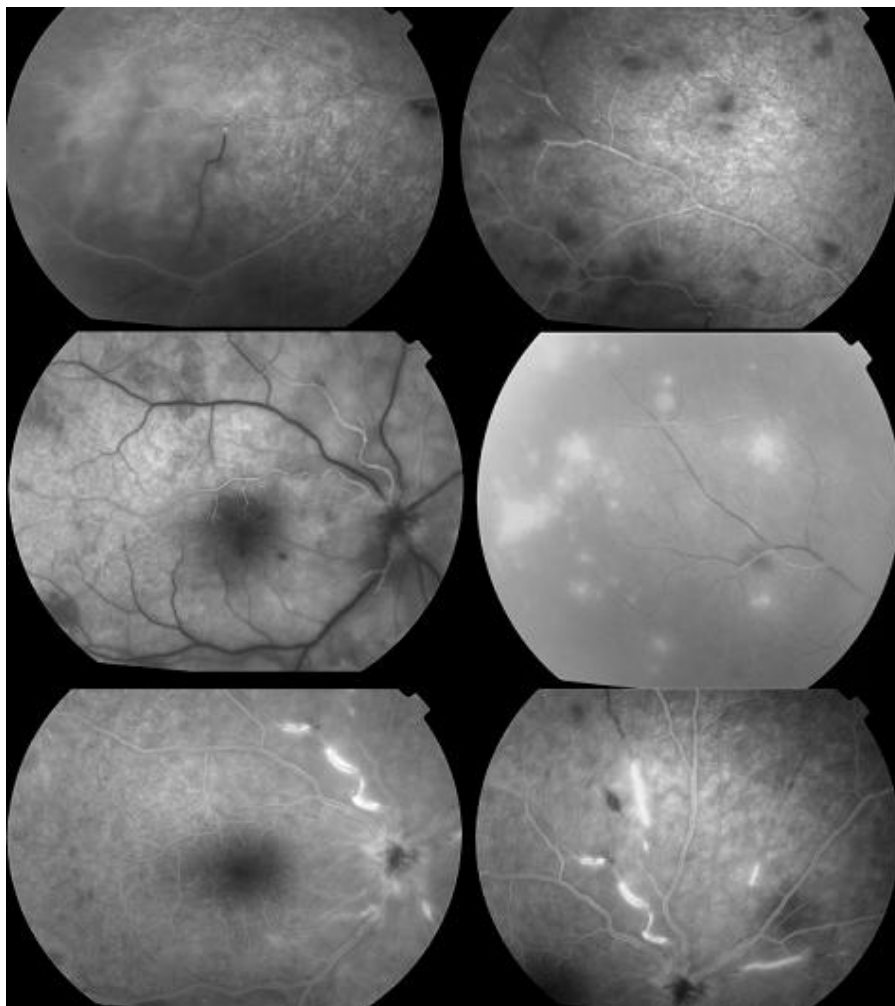
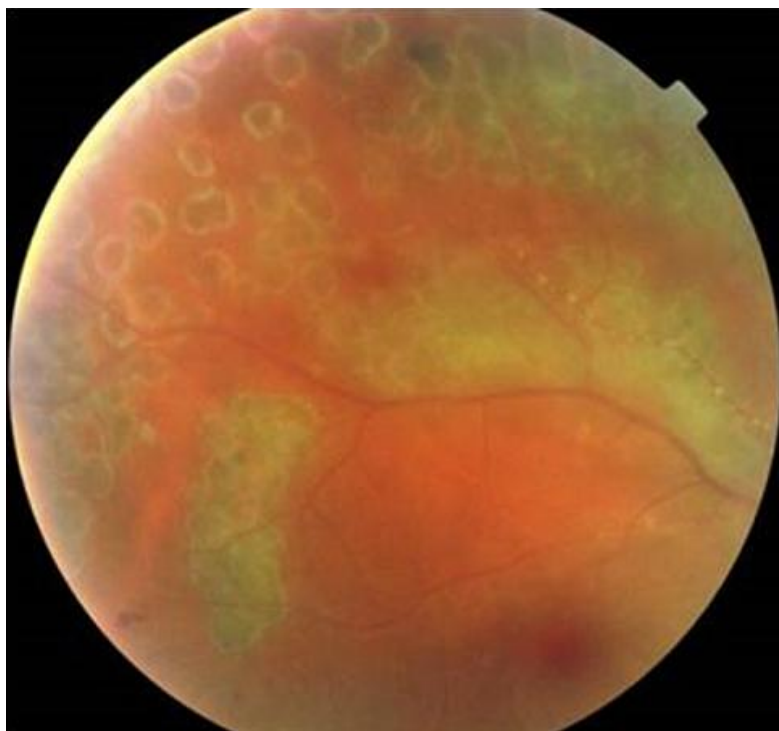


Figure 40 : Angiographie à la Fluorescéine montrant des zones d'ischémie rétinienne étendue, des plages de nécrose rétinienne et des signes de vascularite avec diffusion papillaire
(service d'ophtalmologie A HSR)

Les diagnostics de nécrose rétinienne aiguë et de rétinite à cytomégalovirus (ne connaissant pas le statut immunitaire récent du patient) sont immédiatement évoqués. Un traitement d'attaque fut instauré en urgence, sans attendre les résultats des prélèvements réalisés en urgence : sérologies des virus HIV1 et 2, VZV, CMV, HSV1 et 2, ponction lombaire et recherche dans le liquide céphalorachidien.

Le traitement a associé une chimiothérapie antivirale par le valaciclovir oral ; à raison de 1g 3 fois par jour pendant 6 semaines et une corticothérapie orale : 1 mg/kg de Prednisone débutée 48h après le début de traitement antiviral. Un traitement topique à base de corticoïde et de cycloplégique a été préconisé pour éviter les synéchies irido-cristallinienne. Une ponction de chambre antérieure est réalisée.



**Figure 41 : Rétinophotographie montrant les impacts de laser prophylactique
(service d'ophtalmologie A HSR)**

Nous avons finalement confirmé l'atteinte herpétique. Le virus HSV2 est retrouvé par PCR dans l'humeur aqueuse ; les sérologies HIV sont négatives et le rapport CD3/CD4 normal. Un Laser prophylactique a été réalisé après les 2 premières semaines pour prévenir un décollement de rétine (Figure 41).

L'évolution était marquée par une amélioration sous traitement, une acuité visuelle qui a remonté à 12/10, la tension oculaire était de 14 mmhg, une régression de l'œdème papillaire et des foyers de nécrose (Figure 42) de l'œil droit. L'œil gauche toujours sans particularités Le traitement était alors relayé par un traitement d'entretien antiviral pendant 5 mois (500 mg 3 Fois par jour) avec dégression progressive de la corticothérapie.



Figure 42 : Rétinophotographie montrant la régression des foyers de nécrose
(service d'ophtalmologie A HSR)ⁱ

Cas clinique : n° 5

Patient âgé de 42 ans ayant comme antécédents pathologiques notables :

- Une leucémie lymphoïde chronique suivie depuis 2 ans ayant bénéficié de 6 cures de chimiothérapie, actuellement en rechute de sa maladie
- Un zona frontal traité depuis 2 mois
- Pas d'aphtose buccale ni génitale
- Pas de notion contage tuberculeux
- Pas de contact avec les chats ou les chiens
- Pas de notion d'exposition aux maladies sexuellement transmissibles qui a présenté 1 mois avant son hospitalisation un zona oculaire mis sous valaciclovir 500mg 1 cp par jour, puis il a présenté une aggravation avec douleur et baisse de l'acuité visuelle, ce qui a motivé le patient à consulter aux urgences, ophtalmologiques.

L'examen ophtalmologique initial de l'œil droit trouve une acuité visuelle non corrigée à 5/10 eme et un tonus à 24 mmhg. Le réflexe pupillaire était présent et l'examen des annexes montrait le zona frontal.

L'examen du segment antérieur note des précipités rétro cornéen fin (PRC) avec présence d'un Tyndall de la chambre antérieure cellulaire et protéique, des synéchies irido-cristalliniennes avec un cristallin clair.

L'examen du segment postérieur trouve :

- Une hyalite importante +++
- Condensations vitréennes
- Des plages de nécrose blanchâtre confluentes en périphérie rétinienne en sup et en inféro-temporal.
- Le pole post est intact
- L'examen de l'œil droit était sans anomalies.

En conclusion, l'examen clinique a objectivé une rétinite faisant évoquer un syndrome de nécrose rétinienne aigue d'origine zostérienne vu l'aspect évocateur .

Avant de retenir ce diagnostic clinique de nécrose rétinienne aigue nous avons réalisé un bilan étiologique pour éliminer les autres diagnostics probables : la syphilis, la tuberculose et les maladies de systèmes (behcet, sarcoïdose ...)

- Une numération formule sanguine normale.
- Un ionogramme sanguin et un bilan phosphocalcique normales.
- Une VS et une CRP négative
- TPHA, VDRL , VIH et toxoplasmose étaient négatives
- La radiographie du thorax était sans anomalies.
- L'IDR était < 10mm.
- L'avis médecine interne n'a pas objectivé de signes en faveur d'une maladie de système.

- La PCR sur prélèvement de l'humeur aqueuse n'a pas été faite car le diagnostic de l'atteinte zostérienne était évident vu le zona facial et palpébral homolatéral à l'atteinte oculaire .

La conduite à tenir a été d'hospitaliser le patient et d'initier un traitement, sans attendre les résultats des examens complémentaires, à base d'antiviral par voie intraveineuse : acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h pendant 20 jours avec relais par voie orale valaciclovir 3g/j , , Tropicamide : 1 goutte 4 fois par jour , et des corticoïdes par voie intra veineuse 10mg/kg/j 48 heure après l'instauration de l'acyclovir .

L'évolution à court termes , a été marquée par une amélioration avec une acuité visuelle à 6/10 avec régression de l'inflammation intra oculaire et une résorption des zones de nécrose par diminution de leur taille. Un mois plus tard le patient a présenté un DR compliqué d'une PVR pour lequel une chirurgie endo-oculaire a été réalisée .



III. RESULTATS

A. Age

Dans notre étude, l'âge moyen était de 44 ans avec des extrêmes allant de 38 ans à 56 ans.

B. Antécédents :

1 patient avait un Diabète

1 patient était suivi pour une Leucémie lymphoïde chronique et un zona facial et oculaire

C. Délai de consultation

Le délai entre le début des symptômes et la consultation aux urgences ophtalmologique variait de 7 jours à 1 mois avec une moyenne de 16 jours.

D. Œil atteint :

- 2 patient avaient une atteinte de l'œil gauche
- 3 patients avaient une atteinte de l'œil droit

E. Le motif de consultations aux urgences

Tous nos patients ont consulté aux urgences ophtalmologiques soit directement soit après une consultation chez un ophtalmologue privé

Tableau III : les motifs de consultations chez nos patients.

symptômes	BAV	Douleurs oculaire	Rougeur oculaire	Syndrome grippal
Nombres de patients	5	3	2	1

F. Données de l'examen clinique

1. Acuité visuelle

Examen clinique initial :

Tableau IV : l'acuité visuelle initiale chez nos patients

AV	5/10	2/10	1/10	< 1/10
Nombre de patients	1	1	2	1

2. Tonus oculaire

Le tonus oculaire de nos patients variait entre 15 mmhg et 24 mmhg avec une moyenne de 18,6 mmhg

Le reflexe pupillaire était toujours présent chez tous les patients

L'examen des annexes était normal chez 4 patients et 1 patient présentait un zona facial avec atteinte palpébrale (cas n°5)

3. Segment antérieur :

L'examen clinique a permis de relever différents signes cliniques

Tableau V : les signes cliniques du segment antérieur retrouvés chez nos patients.

Signes cliniques	Précipités retro cornéens	Tyndall de la CA	Hyperhémie conjonctivale	Synéchies	Nodules de koepe
Nombres de patients	3	3	3	1	1

4. Segment postérieur :

Tableau VI : les signes cliniques du segment postérieur retrouvés chez nos patients.

Signes cliniques	Nombre de patients
Foyers de nécrose rétinienne périphérique	5
Hyalite	5
Œdème papillaire	4
Œdème maculaire	2
Condensations vitréennes	2
Vascularite artérielle	5
Hémorragies péri papillaire	1
Hémorragies en taches	1
Hémorragies péri maculaire	1
Tortuosités veineuses	1

G. Paraclinique

1. Bilan biologique :

- Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan paraclinique à visée étiologique :
- Numération formule sanguine.
- Ionogramme sanguin
- Vitesse de sédimentation
- Protéine C réactive (CRP)
- Sérologies : CMV TPHA VDRL VHC VHB VIH
- Un avis médecine interne à la recherche de maladies de système.
- Tous nos patients ont été hospitalisés en urgence

2. La réaction de polymérase en chaine (PCR)

- 2 patients ont bénéficié d'une PCR , sur ponction de la chambre antérieure , avec confirmation de l'atteinte par HSV (cas n°2 , n°4)

H. Traitement

Tableau VII : Les différents traitements reçus par nos patients.

Traitements	Posologies	Nombre de patients	
Aciclovir IV	10 mg/kg/8h	4	80%
Valaciclovir per os d'emblé	3g/j	1	20%
Valaciclovir per os dose d'entretien	3g/j	4	80%
Corticoïde IV	10 mg/ kg / j	5	100%
Framycétine et Dexaméthasone	1 goutte 6 fois par jour	5	100%
Aspirine	200 mg par jour	3	60%

Le traitement a été instauré chez tous nos patients sans attendre les résultats des examens complémentaires

2 patients ont bénéficié d'un laser prophylactique (cas n°3 , n°4)

I. Évolution :

L'évolution a été marquée par la survenue d'un décollement de rétine chez 4 de nos patients soit dans 80% des cas. Dont un a bénéficié de séances de laser cas n°3 .

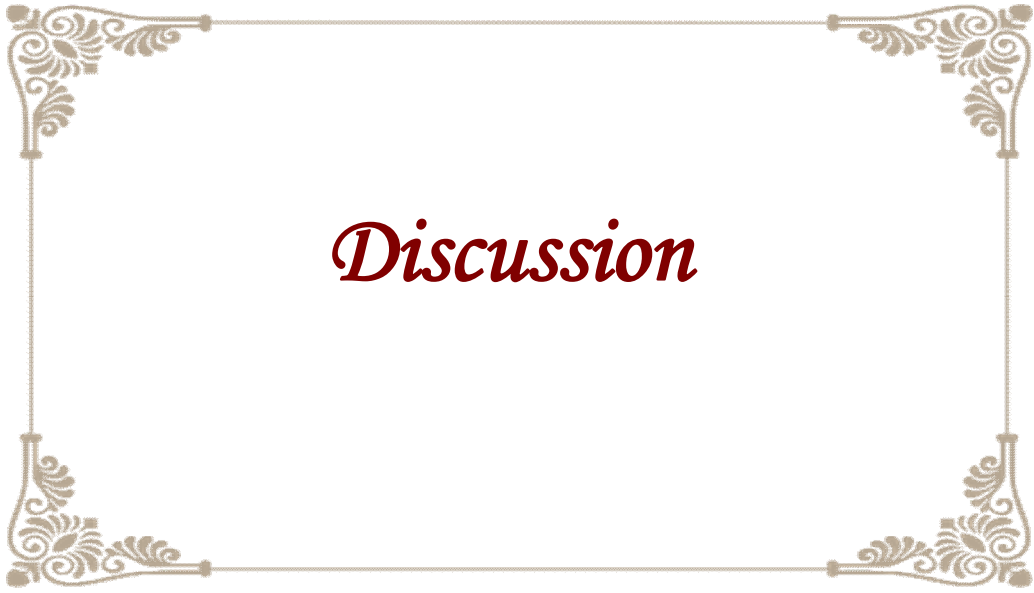
Le délai de survenue du DR était en moyenne de 3 mois.

Aucune atteinte contralatérale n'a été notée.

L'acuité visuelle finale :

Tableau VIII : L'acuité visuelle chez nos patients au terme de la durée du suivi.

Acuité visuelle	1/10	5/10	10/10
Nombre de patients	3 (60 %)	1 (20 %)	1 (20 %)



IV.DISCUSSION

A. Objectifs

Notre objectif est de répondre aux questions suivantes :

1. Quel est le rôle de la PCR dans l'ARN ?
2. Le choix du mode d'administration de la thérapie antivirale, orale ou intra veineuse affecte-t-il le résultat clinique dans la prise en charge de l'ARN syndrome ?
3. La thérapie antivirale intra vitréenne adjuvante affecte-t-elle les résultats visuels ou anatomiques ?
4. Quelle est l'efficacité du traitement dans la prévention des complications surtout le DR et l'atteinte controlatérale ?
5. Le laser prophylactique précoce diminue-t-il l'incidence du DR et améliore-t-il les résultats visuels ?

B. Données épidémiologiques

1. Age

Dans notre étude, l'âge moyen était de 44 ans avec des extrêmes allant de 38 ans à 56 ans.

Ce qui rejoint la littérature où les pics de fréquence se situent entre 30 et 60 ans (53).

2. Sexe

Dans notre étude il y avait une légère prédominance masculine 3 hommes et 2 femmes. ce qui rejoint la littérature (51, 70).

C. Diagnostic clinique

Le diagnostic de l'ARN syndrome est essentiellement clinique.

Un diagnostic précis et précoce de l'ARN est essentiel pour débiter rapidement une thérapie antivirale. Des méthodes de diagnostic multiples ont été rapportées et de nombreuses études récentes ont utilisé un diagnostic rapide par des techniques de PCR.

1. Antécédents :

ARN est un syndrome qui survient essentiellement chez le sujet immunocompétent , il est généralement admis que les patients souffrant d'ARN typique sont rarement sévèrement immunodéprimés, ceci étant en partie lié aux critères d'inflammation oculaire marquée imposés par la définition (36, 72). Plusieurs études ont cependant montré que l'ARN était souvent associé à certaines anomalies immunitaires caractérisées par un déséquilibre des réponses immunes cellulaires et humorales (74, 75). Une revue de la littérature a retrouvé des arguments cliniques et/ou biologiques en ce sens chez 16% des patients atteints de nécrose rétinienne (76).

Dans notre série nous avons retrouvé un seul patient qui présente une immunodépression à la suite d'une leucémie lymphoïde chronique compliquée d'un zona ophtalmique.

Les diabétiques semblent avoir une incidence légèrement plus grande de primo-manifestations et des récurrences que la population générale (97).

Dans notre étude une seule patiente était suivie pour un diabète depuis 8 ans sous ADO

Les virus VZV et HSV étant le plus souvent en cause, il est fréquent de retrouver à l'interrogatoire des antécédents d'éruptions cutanées. Il peut s'agir d'un zona dans un des territoires du nerf trijumeau, homolatéral (77, 83, 87, 88) ou controlatéral (77, 82, 88, 119, 120) à la rétinite.

Un de nos patients avait un antécédent de zona oculaire et facial dans les deux mois précédent son hospitalisation.

2. Délai de consultation

Dans notre série le délai entre le début des symptômes et la consultation aux urgences ophtalmologique variait de 7 jours à 1 mois avec une moyenne de 16 jours. Ce retard diagnostique est lié au fait que le patient consulte tardivement et que l'ophtalmologiste n'évoque pas le diagnostic en première intention (les nécroses rétiniennes sont toujours périphériques)

Les délais de consultations dans la littérature variait entre 1 jour à plusieurs semaines .

3. Œil atteint

2 patients avaient une atteinte de l'œil gauche

3 patients avaient une atteinte de l'œil droit

Pas de prédominance particulière décrite dans la littérature .

4. Motif de consultations aux urgences

Les signes fonctionnels initiaux sont souvent modérés. Les patients peuvent rapporter parfois une baisse de l'acuité visuelle, une rougeur oculaire et des douleurs (71). Les douleurs liées à l'uvéite sont modérées sauf en cas de forte hypertonie (68, 71).

Tous nos patients ont présenté une BAV plus en rapport avec l'inflammation vitréenne qu'une atteinte maculaire ou un décollement de rétine nos patients ont également rapporté des douleurs oculaires parfois en l'absence d'hypertonie.

5. Données de l'examen clinique

a. Acuité visuelle

L'acuité visuelle (A V) centrale est en général conservée en cas d'épargne maculaire initiale. Elle peut cependant être abaissée en cas d'inflammation importante, de décollement de rétine (DR) ou de neuropathie optique précoce (71)

Cependant dans notre étude l'examen clinique initial de nos patients a objectivé une diminution de l'acuité visuelle à des degrés plus ou moins importants surtout en rapport avec la hyalite importante, la neuropathie optique et l'œdème maculaire (Tableau III).

b. Tonus oculaire

Comme dans les autres uvéites herpétiques ou zostériennes, la tension oculaire peut être élevée (environ 14% des cas) (48, 67)

Le tonus oculaire de nos patients variait entre 15 mmhg et 24 mmhg avec une moyenne de 18,6 mmhg

c. Segment antérieur :

L'examen du segment antérieur montre le plus souvent les signes classiques de l'inflammation avec rougeur conjonctivale, cercle périkeratique, effet Tyndall dans l'humeur aqueuse, précipites retro-descemétiques fins ou granulomateux

(62, 71, 77, 92), voire hypopion (62). Quelques très rares cas d'ARN contemporains d'une kératite virale ont été rapportés. Des cicatrices cornéennes évocatrices du virus herpétique peuvent aussi être notées (82, 83). Comme dans les autres uvéites herpétiques ou zostériennes, la tension oculaire peut être élevée (environ 14% des cas) (48, 67). Des épisclérites ou sclérites ont été rapportées (71, 125) .

L'examen clinique de nos patients a permis de relever différents signes cliniques au niveau du segments antérieur (Tableau IV)

d. Segment postérieur :

L'examen du segment postérieur montre un effet Tyndall cellulaire intra vitréen marque (62, 68, 125). Il peut parfois manquer lors de la première consultation (132, 133,136). Un phénomène de pelage spontané de la rétine nécrotique dans la cavité vitréenne a été décrit par certains auteurs, gênant alors considérablement l'examen du fond d'œil (34, 136). Enfin, l'inflammation vitréenne peut, à terme, s'organiser et être à l'origine de tractions vitréo-rétiniennes (143, 142).

Les lésions rétiniennes de l'ARN sont la conséquence de la rétinite proprement dite et de la vascularite, cette dernière pouvant être cliniquement plus précoce (71). La rétinite est elle même la conséquence de l'infection rétinienne et de l'inflammation qui en résulte (67).

En 1994, l'American Uveitis Society a proposé des critères diagnostiques standardisés pour l'ARN, fondés entièrement sur l'examen clinique et sur l'évolution de la maladie :

ARN (d'après Holland, 1994)

- Zone(s) unique ou multiples de **nécrose rétinienne** à bords nets
- Foyers nécrotiques habituellement situés **en périphérie** rétinienne
- **Progression rapide** de la maladie, si un traitement anti herpétique n'est pas mis en route
- **Extension** sur un mode circonférentiel des foyers de nécrose rétinienne
- Présence de **vasculopathies** occlusives avec atteintes artériolaires
Inflammation marquée en chambre antérieure et dans le vitré

Caractéristiques susceptibles d'être présentes, mais non nécessaires pour le diagnostic :

- neuropathie ou atrophie optiques,
- sclérite,
- douleur

Les premiers signes évocateurs sont des opacités blanc jaunâtre, fines, rondes, granulaires ou floconneuses situées dans les couches externes de la rétine (68, 135, 137, 92, 136, 215, 217). Initialement elles sont surtout réparties en avant de l'équateur, mais quelques discrètes lésions du pôle postérieur peuvent aussi être observées (fig. 52) (137, 222). En l'espace de quelques jours, les opacités rétinienne deviennent plus épaisses et confluentes (fig 53). L'ensemble de la rétine périphérique peut être atteint. Les limites avec la rétine saine sont habituellement bien définies.

Simultanément, le front de rétinite progresse vers le pôle postérieur, parfois précède d'opacités satellites (71).

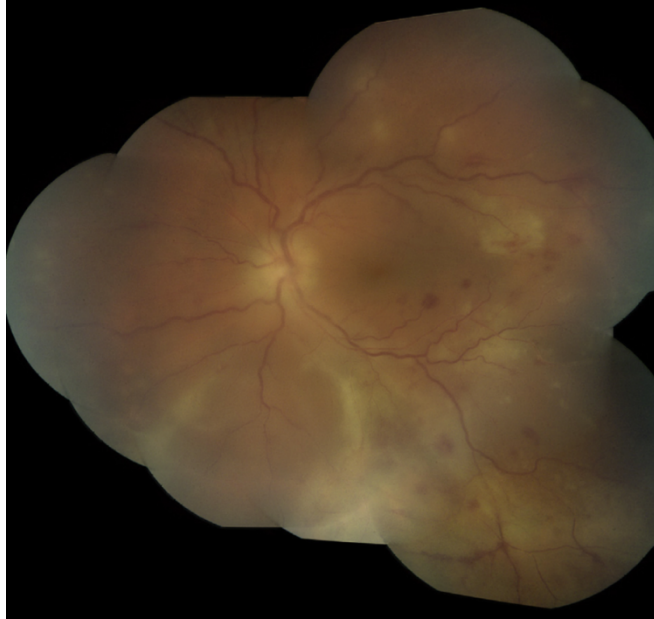


Figure 43 : Montage d'une rétinophotographie du fond d'œil d'un patient présentant un ARN montrant une hyalite, et des zones de rétinite multifocale et confluentes avec une vascularite et une hémorragie rétinienne et un œdème papillaire et un DR.

(Stephen J. Kim, MD.)



Figure 44 : Montage d'une retinophotographie chez un patient présentant un ARN syndrome montrant une hyalite, une rétinite, une vascularite rétinienne, une hémorragie rétinienne et un œdème papillaire (Stephen J. Kim, MD.)

Dans notre étude tous les patients présentaient des zones de nécroses blanchâtres périphériques très évocatrices de l'ARN. L'œdème papillaire était présent chez 80 % des patients, nous avons également trouvé d'autres signes moins fréquents comme l'œdème maculaire, les condensations vitréennes, les différents types d'hémorragies.

Quelques cas de décollements rétiens (DR) exsudatifs, caractérisés par leur capacité migratoire. l'absence de déhiscence rétinienne et leur localisation en dehors des zones de nécrose ont été rapportés (134, 62). La vascularite rétinienne prédomine habituellement sur le réseau artériel. Elle est elle-même la conséquence de l'infection virale des cellules endothéliales, du conflit immunologique qui en résulte et des perturbations de l'agrégabilité plaquettaire (34, 67, 127).

L'étude par effet Doppler de l'artère centrale de la rétine a montré dans certains cas des perturbations hémodynamiques significatives(34, 132). A l'examen du fond d'œil, la vascularite se manifeste le plus souvent par un rétrécissement et un engainement des gros vaisseaux ou des artéioles les plus larges, tandis que l'obstruction des artéioles peut entraîner des territoires ischémiques (64, 67, 68, 125, 136, 137). Des occlusions de l'artère centrale de la rétine ou de ses premières branches ont exceptionnellement été décrites.

Bien que moins fréquentes que les atteintes artérielles, des phlébites peuvent être notées, associées à des hémorragies rétiennes de petite taille ou à de larges plages hémorragiques (71, 136) . Les vasculopathies oblitérantes de l'ARN conduisent rarement une néovascularisation (132, 64) peut-être par souffrance de l'épithélium pigmentaire à l'origine d'un relargage de facteurs inhibiteurs de la néovascularisation.

Une neuropathie optique est observée chez environ 2/3 des patients(70). Elle est liée à la vascularite, l'inflammation post infectieuse et la compression des gaines(85). Elle peut être révélée par une baisse d'acuité visuelle, un œdème ou une pâleur papillaire, des hémorragies peri papillaires, une dyschromatopsie ou des anomalies pupillaires (68, 71, 134, 137, 223).

D. Diagnostic paraclinique

1. Bilan biologique :

Tous nos patients ont bénéficié d'un bilan paraclinique à visée étiologique pour rechercher les autres causes d'uvéites, cependant aucune étiologie d'uvéite n'a été objectivée.

Le diagnostic d'ARN est clinique, mais un sous-diagnostic ou un mauvais diagnostic de certains cas avec des présentations moins typiques reste une préoccupation, ainsi que le retard diagnostique qui est un facteur de mauvais pronostic visuel.

Lorsque l'ARN est suspecté le traitement devrait être instauré sans attendre une confirmation biologique. Les moyens paracliniques qui aident au diagnostic sont la recherche d'anticorps sériques ou intraoculaires, la culture virale, la biopsie de la rétine et l'immunocytochimie, mais l'utilisation de ces méthodes en routine a été limitée par une faible sensibilité ou spécificité, la disponibilité, et le risque pour le patient mais la PCR reste le gold standard dans le diagnostic de l'ARN .

2. Réaction de polymérase en chaîne.

La réaction de polymérase en chaîne est une méthode utilisée pour identifier l'ADN viral à partir de petites cellules de l'humeur aqueuse ou du vitré

prélevées, par amplification enzymatique des acides nucléiques en utilisant l'ADN polymérase et des amorces spécifiques. Sa spécificité est élevée.

La technique PCR permet de déterminer le type spécifique du virus responsable de l'ARN syndrome. De nombreuses études ont rapporté des tests PCR positif sur des prélèvements vitréens dans le cadre de l'ARN syndrome. (131, 223-226).

Deux études ont montré une diminution du nombre de particules d'ADN virales avec des traitements antiviraux (227, 228). La comparaison entre les différentes études est difficile en raison des différentes techniques de laboratoire utilisées pour les tests de PCR. L'ARN syndrome peut présenter des caractéristiques cliniques similaires à d'autres pathologies et comme l'ont rapporté Knox et al(131) Et Gargiulo et al (229), le résultat négatif de la PCR peut conduire à évoquer d'autres diagnostics.

Parmi les études qui ont testé des prélèvements de l'humeur aqueuse et du vitré, une seule a noté une différence significative entre les deux (223, 230) (93% positif pour les échantillons du vitrée et 46% positif pour les échantillons de le HA). (224) les autres études n'ont pas révélé de différence significative entre les échantillons de l'HA et du vitré (223, 230) (**Tableau IX**) . Il existe des données insuffisantes démontrant la supériorité des prélèvements vitréens sur ceux de l'humeur aqueuse ou vice versa. Lorsque l'ARN syndrome est suspecté le traitement ne doit pas être retardé par les résultats de la PCR .

Dans notre étude 2 patients ont bénéficié d'une PCR sur prélèvement de l'humeur aqueuse avec confirmation de l'atteinte par HSV.

Tableau IX : les différentes études incluant le test de PCR dans le diagnostic de l'ARN syndrome.

Auteurs, année	Niveau de preuve	Diagnostic	Nb yeux, Nb patients	Prélèvement	PCR Positive	Remarques
Knox et al 1998	<i>II</i>	Rétinite	38 yeux 37 patients	Vitré	24/38 (70%)	14 cas HSV et VZV , les autres cas positifs étaient des rétinites à CMV . 13 cas négatifs plus tard diagnostiqués comme autres causes .
Lau et al 2007	<i>II</i>	ARN	18 yeux	Vitré	16/18(89%)	3 yeux positifs pour le VZV et l'EBV .
Sugita et all 2008	<i>II</i>	Uvéite	16 yeux	Vitré, humeur aqueuse	16/16(100%)	Nombre d'échantillons de l'humeur aqueuse versus vitré non spécifiés
Yeh et al 2014 , flaxel et al 2013	<i>II</i>	ARN	14 yeux	Vitré, humeur aqueuse	11/14(79%)	12 échantillons HA , 2 échantillons de vitré, nombre de cas positifs dans chaque groupe non spécifié
Itoh al 2000	<i>III</i>	ARN	16 patients	Vitré, humeur aqueuse	16/16(100%)	Nombre d'échantillons aqueux versus vitré non spécifiés
Ganatra et al 2000	<i>III</i>	ARN	33 yeux	Vitré, humeur aqueuse	31/33(94%)	29/30 yeux avaient une PCR positive Le seul résultat négatif de la PCR a été un patient testé 6 semaines après le début de l'acyclovir
Tran et all 2003	<i>III</i>	Rétinite herpétique nécrosante	19 patients	Humeur aqueuse	16/19(84%)	2/16 ont eu un résultat positif 1 semaines après un test initial négatif
Gargiulo et all 2003	<i>III</i>	Uvéite, ARN possible	11 yeux	Humeur aqueuse	5/11	6 cas négatifs plus tard diagnostiqués avec d'autres causes
Hillenkamp et al 2009	<i>III</i>	ARN	30 yeux	Vitré	30/30(100%)	Dans 3 yeux, 2 virus ont été détectés (2 yeux VZV et EBV6 , 1 œil VZV et HSV,)
Sims et all 2009	<i>III</i>	ARN	14 patients	Vitré, humeur aqueuse	13/14(92%)	1 patient avait un échantillon de vitré négatif et échantillon HA positif Nombre d'échantillons aqueux et vitreux non clairement signalés
Wong et al 2010	<i>III</i>	ARN	88 yeux	Vitré	81/88(92%)	Aucune autre donnée fournie sur 7 yeux négatifs
Cochrane et al 2012	<i>III</i>	ARN	34 patients	Vitré, humeur aqueuse	30/34 (88%)	

E. Traitement

Depuis la découverte de l'ARN le traitement se base essentiellement sur la thérapie antivirale par voie intraveineuse , l'avènement de nouvelles thérapies orales par des antiviraux ayant une plus grande biodisponibilité ont entraîné une plus grande utilisation de la thérapie orale de première intention, qui a l'avantage de l'administration en ambulatoire avec un coût plus intéressant.

De plus, l'utilisation complémentaire d'un antiviral par voie intra vitrénne permet d'obtenir des concentrations intra vitrénne d'antiviraux supérieure à celle obtenue par une thérapie antivirale initiale par voie systémique.

1. Traitement antiviral de la nécrose rétinienne aiguë

Le traitement le plus fréquemment décrit dans la prise en charge initiale de l'ARN syndrome comprend l'Acyclovir intraveineux ou le Valacyclovir oral. D'autres protocoles utilisent le famciclovir, le valganciclovir ou l'acyclovir par voie orale, ou le foscarnet ou ganciclovir par voie intraveineuse. Le foscarnet ou le ganciclovir en injection intravitrénne sont également décrits. Si Le test de PCR confirme le CMV comme responsable de l'ARN, le traitement est semblable à celui de la rétinite à CMV. Il peut différer du traitement de l'ARN causé par VZV et HSV. Il n'y pas de publications suffisantes sur l'ARN associé à EBV afin de guider la prise en charge dans ce cas.

L'acyclovir est un inhibiteur spécifique des *herpesvirus*, avec une activité *in vitro* sur les virus Herpès simplex (HSV) types 1 et 2, et varicelle-zona (VZV) (231). Après avoir été phosphorylé en acyclovir triphosphate, il inhibe la synthèse de l'ADN (acide désoxyribonucléique) viral. La première étape de la phosphorylation est assurée uniquement par une enzyme virale spécifique.

Pour les virus HSV et VZV, il s'agit d'une thymidine kinase virale qui est présente uniquement dans les cellules infectées par le virus. La phosphorylation de l'acyclovir monophosphate en di- et triphosphate est assurée par des kinases cellulaires.

L'acyclovir triphosphate est un inhibiteur compétitif sélectif de l'ADN polymérase virale, et l'incorporation de cet analogue nucléosidique stoppe l'élongation de la chaîne d'ADN, interrompant ainsi la synthèse d'ADN viral. La réplication virale est donc bloquée.

Les deux espèces d'herpès simplex virus, le type 1 et le type 2 sont hautement sensibles à l'acyclovir. Du fait de sa double sélectivité, l'acyclovir n'interfère pas avec le métabolisme des cellules saines. L'acyclovir est administré par voie orale et intraveineuse. Valacyclovir est administré par voie orale et converti en acyclovir. Sa biodisponibilité est de 54% à 60% (232) (233). En comparaison, la biodisponibilité de l'acyclovir oral varie de 15% à 30% (234). Le Penciclovir ressemble à l'Acyclovir dans sa structure chimique, le mécanisme d'action et le spectre de l'activité antivirale.

Comme l'acyclovir, le penciclovir est d'abord monophosphorylé par la thymidine kinase virale, et bloque la synthèse de l'ADN viral par inhibition compétitive de l'ADN polymérase virale. Il est administré par voie intraveineuse. Puisque le penciclovir est mal absorbé, le promédicament utilisé est le famciclovir administré par voie orale, et converti en penciclovir dans le foie. Sa biodisponibilité est de 77%.

Le Foscarnet est un analogue organique du pyrophosphate inorganique qui inhibe sélectivement les sites de liaison au pyrophosphate sur le virus ADN polymérase à des concentrations qui n'influent pas sur l'ADN humain polymérase, et il peut être efficace chez des souches d'HSV résistant à l'acyclovir.

a. Concentrations sériques des antiviraux.

Höglund et al (233) , Weller et al (231) , Soul-Lawton et al (232) se sont intéressés à l'étude des concentrations sériques des antiviraux ,leurs études démontrent que l'administration de valacyclovir (1000 mg) ou de l'acyclovir par voie intraveineuse (5 mg / kg ou 350 mg) conduisent à des concentrations similaires d'acyclovir sérique. En outre, les concentrations après 2000 mg de valacyclovir par voie orale 4 fois par jour étaient comparables aux Valeurs déclarées pour 10 mg / kg d'acyclovir par voie intraveineuse toutes les 8 heures. Malgré des concentrations comparables, une concentration maximale d'acyclovir en un temps plus court a été démontrée par des dosages intraveineux.

b. Concentrations intra vitrénne des antiviraux

Huynh et al (235) a étudié la pénétration de l'acyclovir dans le vitré après administration de valacyclovir par voie orale. Dix patients soumis à une vitrectomie de routine ont reçu 3 doses de 1000 mg de valacyclovir à 8 heures d'intervalle la veille de la chirurgie et une dose supplémentaire le matin de la chirurgie. Des prélèvements sanguins et du vitré ont été réalisés pour déterminer les concentrations d'acyclovir. Les concentrations moyennes dans le sérum était de 4,41 µg / ml et les concentrations moyenne dans le vitré étaient de 1,03 µg / ml. Le rapport de la concentration du vitré sur celle du sérum était en moyenne de 0,24 .

Chong et al (236) ont étudié la pénétration intra vitrénne du Pencyclovir après administration orale de famciclovir. Dix patients programmés pour une vitrectomie de routine ont reçu 3 doses de famciclovir 500 mg avant la chirurgie et une autre dose le matin de la chirurgie.

Des échantillons du sérum et du vitré non dilué ont été prélevés et analysés pour déterminer les niveaux de penciclovir. Les niveaux sériques moyens étaient de 4,45µg/ml, et les niveaux intra vitréen moyens étaient de 1,21 µg / ml. Le rapport de la concentration du vitré sur celle du sérum était de 0,28.

Tous les yeux dans les deux études étaient indemnes de toute inflammation et soumis à une vitrectomie. Les concentrations vitréennes de médicaments dans les yeux en inflammation avec une barrière hémato rétinienne compromise peuvent être plus élevés. Bien qu'il n'y ait aucune étude humaine sur les mesures des concentrations d'acyclovir intra vitréen après administration par voie intraveineuse, les deux études suggèrent que la thérapie antivirale par voie orale seule atteint des concentrations vitréennes suffisante pour les virus cible VZV, HSV-1 et HSV-2 .

c. Traitement par antiviraux intraveineux.

La thérapie antivirale par voie intraveineuse a toujours été le traitement standard pour l'ARN, et plusieurs paramètres ont été utilisés pour suivre la réponse au traitement, y compris l'intervalle de début de régression de la rétinite et le temps nécessaire à la régression totale, l'acuité visuelle finale, l'incidence du DR et la participation de l'œil controlatéral.

Blumenkranz et al ([138](#)) a rétrospectivement examiné 13 yeux de 12 patients atteints d'ARN qui ont été traités par voie intraveineuse par Acyclovir à 1500 mg / m²/ Jour pour une moyenne de 11 jours. 9 des 12 patients ont été traités avec des corticostéroïdes systémiques. Il n'y avait aucun groupe témoin. Le suivi variait de 1 à 30 mois (moyenne de 14,5 mois). La régression de la rétinite en moyenne a commencé à partir du 4^{eme} jours après l'initiation du traitement et était complète à 32,5 jours. Aucun patient n'a eu de progression de

la rétinite après 48 heures du début du traitement. L'incidence du DR était de (84,6%). 3 des 11 patients (27%) avec une atteinte unilatérale ont développé une atteinte bilatérale des yeux sur une période allant de 1 à 5 ans plus tard.

Palay et al (205) a mené une étude rétrospective comparative sur la prise en charge de l'ARN par l'Acyclovir en intraveineux versus patients non traités. Au total, 54 patients immunocompétents ayant un ARN unilatéral ont été inclus, 31 ont été traités par voie intraveineuse Acyclovir 1500 mg /m²/ jour pendant 7 à 10 jours, puis oralement pour 2 à 4 semaines (dose et fréquence non spécifiées), et 23 n'ont reçus aucun traitement. Parmi les patients traités, 23 % ont développé l'atteinte de l'œil controlatérale par rapport à 70% chez les patients non-traités. **Le traitement avec l'acyclovir intraveineux réduit de façon significative l'incidence de l'atteinte de l'œil controlatérale.** L'atteinte bilatérale était plus marquée pendant les premières 14 semaines après le diagnostic.

Crapotta et al (139) ont mené une étude sur 13 yeux de 12 patients atteints d'ARN. Les patients ont été traités par voie intraveineuse par l'Acyclovir 10 mg / kg toutes les 8 heures. Chez 11 des 12 patients, la régression complète a été observée dans les 21 jours. 3 des 13 yeux ont développé un DR au cours du suivi entre 3 à 21 mois. L'acuité visuelle à la fin de l'étude était de 5/10 ou mieux dans 46% des yeux, 3/10 ou mieux chez 62% des yeux, et 1/10 ou mieux dans 92% des yeux. Une réactivation a concerné deux yeux respectivement, en 2 et 5 semaines, après arrêt l'acyclovir. Aucun patient n'a développé d'atteinte bilatérale.

Tibbetts et al (237) ont mené une étude multicentrique rétrospective sur 58 patients atteints d'ARN unilatérale. Les patients étaient divisés en 2 groupes : l'ère de l'acyclovir seul, 36 yeux, de 1981-1997 et une ère antivirale plus

récente, 22 yeux, de 1998-2008, après disponibilité du valacyclovir et du famciclovir. Tous les patients dans l'ère de l'acyclovir ont reçu l'acyclovir par voie intraveineuse 500 mg /m² 3 fois par jour pendant 7 à 10 Jours, suivi d'au moins 6 semaines d'acyclovir par voie orale 800 mg 5 fois tous les jours pour la moitié des patients, alors que l'autre moitié n'a pas été traitée après avoir terminé la thérapie par voie intraveineuse.

Dans la nouvelle ère antivirale, 15 patient ont d'abord été traités avec de l'acyclovir par voie intraveineuse (140-1000 mg 3 fois par jour), dont 6 ont également reçu une thérapie antiviral intravitréenne (foscarnet 1,2-2,4 mg dans 0,1 ml ou ganciclovir 200-400 µg dans 0,1 ml). Les 7 autres patients dans la nouvelle ère antivirale étaient initialement traités par une thérapie antivirale par voie orale. Dans le groupe traité par acyclovir uniquement, les patients ont été suivis en moyenne pendant 24 mois, l'incidence du DR était de 47%. Parmi les 51 patients des deux groupes initialement traités avec de l'acyclovir par voie intraveineuse, 1 seul patient (2%) a développé l'atteinte de l'œil controlatérale 37 mois après le diagnostic initial alors qu'il était sous valacyclovir préventif 500 mg deux fois par jour.

d. Traitement par antiviraux oraux.

Dans l'étude de Tibbetts Et al (237) 7 patients dans la nouvelle ère antivirale étaient initialement traités par voie orale (acyclovir, valacyclovir ou famciclovir) avec ou sans thérapie intravitréenne adjuvante (foscarnet ou Ganciclovir). Deux des patients ont commencés avec un antiviral oral (Valacyclovir ou famciclovir, dose non spécifiée) et basculés vers Acyclovir par voie intraveineuse, mais la description clinique de ces patients n'était pas décrite. Le choix de la dose initiale orale ou intraveineuse n'a pas affecté l'AV

finale ou l'incidence du DR. Un patient traité initialement par voie orale a développé une atteinte bilatérale 8 mois plus tard alors qu'il était sous Valacyclovir préventif par voie orale 500 mg 3 fois par jour.

Emerson et al (238) a étudié 6 yeux de 4 patients avec ARN qui ont été traités avec valacyclovir par voie orale 1000 mg 3 Fois par jour ou famciclovir 500 mg 3 fois par jour. 75% des patients ont amélioré AV et leurs symptômes dans les 2 à 4 semaines. Deux yeux ont développé un DR. Aucune atteinte bilatérale n'a été décrite.

Aizman et al (210) a étudié 10 yeux de 8 patients avec ARN qui ont été traités avec du valacyclovir par voie orale 1000 mg 3 Fois par jour (4 patients) ou famciclovir 500 mg 3 fois par jour (4 patients). Les patients ont été traités avec du prednisone oral quand la régression a été observée . Un œil a reçu une injection intra vitréenne de foscarnet. L'évolution de la régression a été observé sur des photographies du fond d'œil. La réponse initiale au traitement a été observée à partir de 4 jours (en moyenne 6,3 jours). La résolution complète a été observée en moyenne à 17 jours. Aucun des 6 patients avec atteinte unilatérale n'a développé d'atteinte controlatérale (suivi 7-72 semaines). 30% des yeux ont développés un DR.

Taylor et al (239) ont étudié 10 yeux de 9 patients avec ARN qui ont été traités avec du valacyclovir par voie orale, deux patients étaient positifs pour le VIH 8 des 9 patients ont d'abord été traités avec valacyclovir 2000 mg 3 fois par jour. La durée du suivi variait de 7 à 104 semaines (en moyenne, 31 semaines). Le délai moyen pour la réponse initiale était de 7 jours (7-14 jours) et une rémission complète observée à 21 jours. 30% des yeux ont développé un DR. Aucun des 10 patients avec atteinte unilatérale n'a développé d'atteinte controlatérale.

e. Antiviraux intraveineux versus oraux.

Il n'y a pas d'études qui comparent directement le traitement de l'ARN par voie orale ou par voie intraveineuse. Les comparaisons entre les deux voies d'administration sont difficiles en raison de la nature rétrospective des études, des différences dans les caractéristiques cliniques initiales, l'appréciation du résultat final et les différentes périodes d'étude (voie intraveineuse 1980 et 1990 ; voie orale à partir des années 2000).

Malgré ces limites, l'ensemble des preuves suggère que le temps nécessaire à la régression initiale et complète de la rétinite semble comparable pour les deux voies orales ou intraveineuse. En outre, le développement de l'atteinte controlatérale était faible pour les deux voies de traitement.

f. Traitement par injections intravitréennes d'antiviraux.

Deux études comparatives (240, 226) ont spécifiquement abordé le rôle de la thérapie intravitréenne adjuvante chez les patients atteints d'ARN qui ont été traités à l'aide d'antiviraux systémiques. D'autres études ont également inclus des données sur la thérapie antivirale intravitréenne.

Wong et al 35 (niveau III) ont étudié 104 yeux atteints d'ARN. Au total, 81 yeux de 74 patients avaient une confirmation diagnostique par PCR et les yeux restants n'avaient pas de prélèvement (16 yeux) ou le résultat était négatif (7 yeux). Deux centres d'étude ont été inclus, et tous les patients ont reçu de l'acyclovir par voie intraveineuse pendant 7 à 10 jours, suivi d'une thérapie antivirale par voie orale. Tous les patients du premier site ont reçu une seule injection intravitréenne de foscarnet (2,4 mg / 0,1 ml) dans les 3 jours suivant leur admission. Au niveau du deuxième centre, le foscarnet intravitréenne n'a pas été administré.

Dans 48 yeux sur 81, l'ARN a été causé par VZV, et dans les 33 restants, l'ARN a été causé par HSV. Parmi les 104 patients, la combinaison antiviraux par voie systémique et le foscarnet en intravitréen (64 yeux) était associés à un risque nettement réduit de DR (36% contre 60%) par rapport au traitement systémique seul (40 yeux). Le VZV a été associé à un risque 2,5 fois plus grand de développé un DR par rapport à HSV.

Pour les yeux dont l'atteinte était due à l'HSV, l'évolution a été marqué par la survenue d'un DR chez 25% des patients qui ont reçu le foscarnet et 20% des patients qui n'ont pas reçu le foscarnet. Pour les yeux dont l'atteinte était due au VZV, l'évolution a été marqué par la survenue d'un DR chez 54% des patients qui ont reçus le foscarnet et 75% des patients qui n'ont pas reçus le foscarnet.

Les données sur AV et l'importance de la rétinite initiale chez les patients qui ont reçu ou non le foscarnet intravitréenne n'étaient pas disponibles. La durée moyenne du suivi pour les patients était de 16 mois pour ceux qui ont reçu le foscarnet et de 85 mois pour ceux qui ne l'ont pas reçu.

Une étude comparative rétrospective sur une série de cas au niveau du même centre a comparé des patients atteints d'ARN traités par une combinaison d'antiviraux par voie systémique et d'injection de foscarnet par voie intravitréenne (14 yeux de 12 patients) et 15 yeux de 12 patients qui ont reçus une thérapie systémique seule (240)

Ces yeux ont déjà été analysés par Flaxel Et al. (241) les patients dont le diagnostic biologique n'a pas été confirmé ou dont les données du suivi sont inférieures à 6 mois ont été exclus.

Les patients du groupe traités par antiviraux systémique seuls ont reçu une dose intraveineuse d'Acyclovir à 10 mg / kg 3 fois par jour pendant 2 semaines, suivi de l'Acyclovir 800 mg 5 fois par jour ou du valacyclovir 1000 mg 3 fois par jour.

Les patients traités avec une thérapie combinée ont reçu un traitement intraveineux, acyclovir 10 mg / kg 3 fois par jour ou valacyclovir oral 1000 mg 3 fois par jour associé à une série d'injections de foscarnet (2,4 mg / 0,1 ml) tous les 3 à 4 jours jusqu'à ce que la régression de la maladie soit atteinte (1 à 7 injections en moyenne 3 injections). Le Famciclovir 500 mg 3 fois par jour a été utilisée comme alternative si l'acyclovir était contre-indiqué.

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes pour AV finale, mais le suivi était plus court dans le groupe avec injection intravitréenne (27 contre 64 mois). **Les patients recevant une thérapie combinée étaient plus susceptibles de gagner 2 lignes ou plus sur l'échelle de l'acuité visuel avec une diminution significative de l'incidence de DR. L'incidence de la perte de vision sévère à 1/10 ou pire a été réduite dans le groupe de la thérapie combinée.**

Les deux études comparatives qui ont évalué le rôle de l'injection intravitréenne de Foscarnet ont trouvé un avantage à utiliser une combinaison systémique et intravitréenne par foscarnet pour réduire la perte sévère de vision ou réduire l'incidence de DR. (240, 241, 226).

La concentration moyenne de foscarnet dans le vitrée chez les patients recevant des doses intraveineuses (180 mg / kg / jour) étaient 189-177 $\mu\text{mol} / \text{L}$ (23,3-21,8 mg / ml) (242) . Bien qu'il n'y ait pas études humaines publiées sur la concentration intravitréenne de foscarnet après l'administration intravitréenne, une dose injectée de 2,4 mg dans un œil adulte avec un volume vitréen de 4 ml qui suggère une concentration d'environ 20 à 30 fois plus élevée qu'après administration intraveineuse.

Dans notre étude nous avons suivis deux types de protocoles, le premier protocole était à base d'acyclovir par voie IV initialement avec relais par le valacyclovir par voie orale associé à une corticothérapie par voie IV instaurée 48h après le début du traitement antiviral, ainsi qu'une corticothérapie locale, et l'aspirine en cas de vascularite associée. Ce traitement a été instauré chez 4 patients.

Le deuxième protocole était à base valacyclovir par voie orale d'emblé associé à une corticothérapie par voie IV instaurée 48h après le début du traitement antiviral, ainsi qu'une corticothérapie locale, le tropicamide pour éviter les synéchies irido-cristaliniennes et l'aspirine en cas de vascularite associée, ce traitement a été instauré chez 1 seul patient.

Les résultats anatomiques et fonctionnels était meilleurs chez le patient traité par valacyclovir oral d'emblé notamment l'amélioration de l'acuité visuelle et l'absence de survenue de décollement de rétine ce qui rejoint les données rapportés par certains auteurs précités qui ont comparés le valacyclovir oral à l'acyclovir IV dans la prise en charge initiale de l'ARN, cependant il est difficile de juger l'efficacité de ce protocole sur un

échantillon réduit et de réaliser des études prospective sur un syndrome aussi rare que l'ARN. Néanmoins les données de la littérature sont encourageantes en ce sens.

Dans notre étude aucun de nos patients n'a présenté une bilatéralisation secondaire.

2. Traitements préventif adjuvants de l'ARN

a. Laser prophylactique en prévention du DR.

A cause de la forte incidence du DR au cours de l'ARN, certains auteurs ont proposés des séances de laser prophylactique pour diminuer le risque de DR. Sept études incluait des informations sur le Laser prophylactique et ont été jugés suffisamment pertinents pour analyser cette mesure thérapeutique (Tableau X).

Sternberg et al ([215](#)) 54 ont examiné 18 yeux de 15 patients présentant un ARN sans DR. Le décollement de rétine a concerné 2 yeux parmi 12 qui ont été traités par laser (17%) et 4 des 6 yeux qui n'ont pas reçu le laser prophylactique (67%). Cependant, dans 5 de ces 6 yeux, les milieux étaient trop opaques pour permettre un traitement laser. L'acuité visuelle était de 1/10 ou plus dans tous les yeux dans le groupe traité par laser, mais 3 des 6 yeux qui n'ont pas reçu de laser avait une AV inférieure à 1/10.

Tibbetts et al ([237](#)) ont examiné 58 yeux présentant un ARN, dont la moitié ont développé un DR. Parmi les yeux qui ont reçus le laser, 58% ont développé un DR (11/19) contre 46% (18/39) des yeux qui n'ont pas reçus de traitement laser. Il n'y avait pas plus de précisions sur la sélection des patients pour le laser prophylactique. L'acuité visuelle moyenne était de 2/10 dans groupe traité par laser et moins de 1/20 dans le groupe non traité. L'acuité visuelle lors de la visite finale était semblable entre les groupes.

Tableau X : les différentes études portant sur l'intérêt du traitement par laser dans la prévention du décollement de rétine dans L'ARN .

Auteurs, année	Niveau de preuve	Nombre de yeux	Incidence du DR	Les différences initiale entre les groupes
Lau et al 2007	II	Avec laser 17 Sans laser 10 Total 27	35 % 80 %	AV initiale était meilleure dans le groupe traité par laser
Tibbets et al 2010	II	Avec laser 19 Sans laser 39 Total 58	58 % 46 %	AV initiale était meilleure dans le groupe traité par laser
Sternberg et al 1988	III	Avec laser 12 Sans laser 6 Total 18	17 % 67 %	AV initiale était meilleure dans le groupe traité par laser
Crapotta et al 1993	III	Avec laser 13	23 %	Pas d'informations
Sims et al 2009	III	Avec laser 15 Sans laser 8 Total 23	40 % 38 %	Pas d'informations
Meghpara et al 2010	III	Avec laser 6 Sans laser 19 Total 25	0 % 26 %	AV initiale similaire entre les deux groupes
Cochrane et al 2012	III	Avec laser 11 Sans laser 32 Total 43	22 % 44 %	AV initiale similaire entre les deux groupes

Trois études comparatives rétrospectives (224, 225, 243) ont trouvé une réduction de l'incidence du DR chez les patients bénéficiant un laser prophylactique, mais toutes ces études ont des limites rendant l'interprétation des résultats plus difficile.

Cochrane et al (224) ont rapportés des résultats dans une étude basée sur un questionnaire à 2 moments (initialement, à 6 mois), mais les informations sur la gravité initiale de la maladie et les indications du laser n'ont pas été précisées.

Dans l'étude de Meghpara (243) et al, les patients ayant reçus le laser sont uniquement ceux ayant des milieux suffisamment clairs. Plusieurs patients avaient moins de 2 semaines de suivi.

Dans l'étude de Lau Et al (225), les patients n'ont pas reçu de laser dans les cas où les milieux étaient opaques. L'acuité visuelle était moins bonne chez les patients n'ayant pas reçus de traitement laser.

Une étude comparative rétrospective (230) n'a trouvé aucune différence en terme d'incidence du DR entre les yeux qui ont reçu (40%) ou n'ont pas reçu (38%) de traitement laser prophylactique.

Une étude (139) a examiné 13 yeux de 12 patients, et 23% des yeux ont développé un DR malgré le laser prophylactique.

Dans notre étude, l'évolution a été marquée par la survenue d'un décollement de rétine chez 4 de nos patients soit dans 80% des cas. Le délai de survenue du DR était en moyenne de 3 mois, 2 patients ont bénéficié d'un laser à visée prophylactique, et un des deux patients a présenté un DR.

Dans de nombreuses études, les biais de sélection limitent l'interprétation des résultats. Par exemple, les yeux qui ont reçus du laser prophylactique dans

plusieurs cas avaient des milieux plus clairs avec une meilleure AV initiale et une rétinite moins importante que dans les yeux qui n'avaient pas reçus de laser. Par conséquent, sur la base des preuves disponibles en ce moment, il ne peut pas être conclu à un intérêt évident du laser prophylactique pour diminuer l'incidence du DR dans le cadre de l'ARN.

b. La vitrectomie précoce avant DR.

Une vitrectomie précoce au cours de l'ARN avant l'apparition d'un DR a été préconisée pour plusieurs raisons. Il permet l'élimination des médiateurs de l'inflammation, la diminution de la traction vitréenne, l'application d'un laser permet de délimiter la rétine nécrotique pour éviter les DR ultérieurs. Quatre études (244-246) ont examiné les résultats visuels et anatomiques après vitrectomie précoce avant l'apparition d'un DR (tableau XI).

La plus grande étude a été menée par Iwahashi-Shima et al (244), qui ont examiné 104 yeux avec ARN, dont 48 ont subis une vitrectomie précoce. Tous les patients avaient minimum 12 mois de suivi (en moyenne, 45 mois). Les raisons de l'indication de la vitrectomie n'ont pas été décrites. L'AV initiale était comparable dans les 2 groupes, et Il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes lors de la visite de suivi finale. Une rétine à plat était obtenue chez 58% des yeux en cas de vitrectomie précoce versus 75% des yeux en cas d'abstention.

Trois études comparatives rétrospectives ont évaluées l'intérêt de la vitrectomie précoce avant la survenue du DR.

Luo et al (245) ont réalisé une vitrectomie précoce pour 16 des 37 yeux. Dans le groupe sans vitrectomie, le DR a intéressé 71% des yeux et seulement 33% des rétines décollés étaient à plat. Dans le groupe de la vitrectomie précoce, le DR a intéressé 13% des yeux. Dans le groupe de la vitrectomie précoce l'AV était sensiblement meilleure. Cependant, les caractéristiques de base étaient déséquilibrées car la nécrose était significativement plus étendue dans le groupe sans vitrectomie.

Dans une étude de Hillenkamp Et al, 9 yeux ont été traités médicalement et 10 yeux ont été traités en plus par vitrectomie précoce. 90 % des yeux traités médicalement ont développés un DR comparativement à 40% des yeux qui ont subis une vitrectomie précoce. Les caractéristiques cliniques initiales étaient similaires entre les groupes. Malgré la différence dans le taux de DR, les résultats fonctionnels étaient semblables.

Ishida et al (247) ont examiné 18 yeux de 17 patients. Les 3 yeux avec atteinte centrale ont développé un DR après vitrectomie précoce. Parmi les yeux avec atteinte de la moyenne périphérie, 8 ont été traité par vitrectomie et n'ont pas eu de DR, et 3 des 4 yeux qui ont été traités médicalement ont développé un DR. Tous les yeux avec atteinte périphérique n'ont pas eu de DR. L'analyse statistique de l'AV initiale et finale n'a pas été fournie.

L'étude Iwahashi-Shima et al (244) est la seule à ne pas reconnaître les avantages de la vitrectomie précoce avant la survenue du DR. Les études de niveau III ont conclu à un possible avantage en termes de réduction de la fréquence du DR, mais ces études étaient limitées par des critères cliniques de sélection des patients (247, 245), le temps de suivi variable et le manque de résultats visuel final.

Par conséquent, sur la base des preuves disponibles à ce sujet il n'est pas possible de conclure à un avantage de la vitrectomie précoce pour la prévention du DR dans la prise en charge de l'ARN.

Tableau XI : Études rapportant l'intérêt de la Vitrectomie précoce dans la prévention du décollement de la rétine au cours de l'ARN .

Auteurs , année	Niveau de preuve	Nombre de yeux	Caractéristiques du groupe initial	Incidence du DR	Résultats visuels
Iwahashi- shima et al 2013	II	104 yeux 48 vitrectomie précoce	AV initiales similaires	70 % Groupe témoin 58 % Groupe vitrectomie	Similaires entre les deux groupes
Hillenkamp et al 2009	III	30 yeux 10 vitrectomie précoce	AV initiales et extension des nécroses similaires	90 % Groupe témoin 40 % Groupe vitrectomie	Similaires entre les deux groupes
Ishida et al 2009	III	18 yeux 11 vitrectomie précoce	Nécroses plus étendues dans le groupe traité par vitrectomie précoce	43 % Groupe témoin 27 % Groupe vitrectomie	Les résultats non fournis
Luo et al 2012	III	37 yeux 16 vitrectomie précoce	Nécroses moins étendues dans le groupe traité par vitrectomie précoce	71 % Groupe témoin 13 % Groupe vitrectomie	Résultats meilleurs dans le groupe de la vitrectomie précoce

3. Evolution

Les résultats visuels sont généralement médiocres et 48% des yeux touchés gardent une acuité visuelle (AV) inférieure à 1/10 6 mois après le début de l'ARN syndrome

le décollement de rétine est la principale cause de baisse de l'acuité visuelle ,Il se produit dans 20% à 73% des cas dans des études plus récentes (246, 243), mais des taux allant jusqu'à 85% ont également été rapportés (138).

Une perte de vision peut également se produire à la suite d'une inflammation vitréenne chronique, une membrane épitréiniennne , une ischémie maculaire, œdème maculaire et neuropathie optique (246, 248) .

De plus la morbidité et la mortalité peuvent survenir par atteinte du système nerveux central ou une atteinte oculaire controlatérale.

L'atteinte bilatérale survient chez presque 70% des patients non traités. Une atteinte controlatérale se produit habituellement dans les mois suivant l'atteinte du premier œil, mais peut se produire des années plus tard.

En 1986, Blumenkranz et al (138) ont rapporté la régression des lésions rétiniennes sous acyclovir par voie intraveineuse. En 1991, Palay Et al ont constaté une réduction de l'atteinte controlatérale des yeux de 70% à 13% sous acyclovir par voie intraveineuse. Le traitement par acyclovir à raison de 10 mg/kg/8h ou 500 mg 3 fois par jour suivi d'un traitement antiviral par voie orale est le traitement le plus utilisé (138, 225, 237, 246).

Cependant, depuis l'avènement de nouvelles thérapies antivirales orales (comme le valacyclovir, famciclovir) qui ont plus de biodisponibilité et l'utilisation croissante des injections intra vitréenne, plusieurs études ont rapporté des résultats satisfaisant grâce à l'utilisation d'un traitement initial par voie orale avec ou sans injection intra vitréenne sans traitement intraveineux concomitant. (237, 239) .

Dans notre étude l'acuité visuelle finale était en générale médiocre sauf pour le patient traité par valacyclovir orale d'emblé qui a gardé une acuité visuelle à 10/10 sur une période de suivi de 2 ans.

La principale cause de dégradation de l'acuité visuelle reste le décollement de rétine qui est survenu chez 80% de nos patients, les autres cause de dégradation de l'acuité visuelle retrouvée dans notre étude sont l'inflammation vitréenne et l'atteinte maculaire. Cependant contrairement à ce qui est décrit dans la littérature aucun cas d'atteinte controlatérale n'a été retrouvé sur une période de suivi allant de quelques mois à 2 ans.

Les recherches futures

Les études futures devraient comparer les résultats de la voie orale et intraveineuse du traitement antiviral dans prise en charge initiale de l'ARN. En outre, les études devraient comparer le traitement antiviral systémique seul versus traitement antiviral systémique associé à un traitement antiviral par injection intravitréenne.

Les études prospectives, randomisées, en double aveugle restent le gold standard pour la détermination des effets du traitement. Cependant, ces études sont difficiles dans le cas de L'ARN en raison de sa rareté, et donc les études rétrospectives correctement menées restent plus facilement réalisables. Les études multicentriques seront probablement nécessaires pour réunir un nombre de patients suffisants. Une analyse détaillée des niveaux d'acyclovir intravitréen après un traitement par l'acyclovir en intraveineux et de Valacyclovir par voie orale peuvent fournir des informations utiles sur la pénétration et l'efficacité de ces médicaments.

Les limites des études dans la littérature sont : La difficulté de mesures objectives des résultats. Le succès du traitement devrait être évalué en prenant en compte la régression initiale et complète de la rétinite, et les résultats anatomiques, visuelle et l'atteinte de l'œil controlatérale. Une description détaillée de la gravité de l'atteinte est nécessaire, y compris l'AV, l'étendue et l'emplacement de la rétinite (de préférence en utilisant une photographie du fond d'œil) et le degré de l'inflammation intraoculaire.

Les études futures devraient se concentrer sur une définition des résultats pour mieux évaluer les réponses aux traitements et permettre une meilleure analyse comparative entre essais cliniques



Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, l'ARN peut être associé à un mauvais pronostic visuel. La rareté de l'ARN, la difficulté de mesures objectives du résultat final et son évolution variable ont rendu difficile l'obtention de preuves de niveau I pour guider une meilleure prise en charge.

La réaction de polymérase en chaîne par PCA et du vitré permet de confirmer le diagnostic de façon fiable. Les prélèvements de L'HA et du vitré sont sensibles et spécifiques, mais la PCA a l'avantage d'être moins invasive. La PCA peut être donc très utile pour confirmer le diagnostic de l'ARN ou éliminer des diagnostics différentiels. Les résultats de la PCR ne devraient pas retarder l'initiation du traitement pour les patients chez lesquels on suspecte un ARN.

Le test à la PCR sur prélèvement de l'humeur aqueuse devrait être réalisé à chaque fois qu'il y a un doute clinique ou lors d'une réponse inadéquate au traitement, mais ne devrait pas retarder l'initiation du traitement.

Il existe des preuves de niveau II et III qui soutiennent l'efficacité thérapeutique de la voie intraveineuse ou de l'acyclovir oral pour le traitement initial de l'ARN et la prévention de l'atteinte bilatérale. Les concentrations sériques de l'acyclovir administré à 10 mg / kg 3 fois par jour peuvent être obtenus en utilisant du valacyclovir oral administré à 2000 mg 4 fois par jour. Ces résultats appuient l'utilisation de doses élevées de Valacyclovir oral comme traitement initial de l'ARN en ambulatoire, ce qui permet des économies importantes en termes de coûts d'hospitalisation pour l'administration d'antiviraux par voie intraveineuse.

Des résultats favorables ont également été obtenues par des doses de valacyclovir orale inférieure à 2000 mg 4 fois par jour par voie orale.

Malgré l'absence de données de niveau I, les éléments de preuves soutiennent que la majorité des cas d'ARN (sans atteinte du système nerveux central) peuvent être traités en ambulatoire avec du valacyclovir par voie orale (6000 à 8000 mg par jour) pendant 7 à 10 jours. Une injection précoce de foscarnet intravitréen 2,4 mg permet d'obtenir plus rapidement une inactivité virale et de limiter l'extension de la maladie.

Le bénéfice d'autres procédures comme la vitrectomie précoce et le laser prophylactique n'est pas encore prouvé.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, l'ARN est associé à un mauvais pronostic visuel. La rareté de l'ARN, la difficulté de mesures objectives du résultat final et son évolution variable ont rendu difficile l'obtention de preuves suffisantes pour codifier la prise en charge.



RESUME

Titre : le syndrome de nécrose rétinienne aiguë à propos de 05 cas

Auteur : BOUSLAMTI Ahmed

Mots clés : virus du groupe herpès, uvéite, décollement de rétine, nécrose rétinienne aiguë

Introduction

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë (ARN) est une rétinite virale rare causée par les virus du groupe herpès, associant une triade faite de : panuvéite, vascularite rétinienne, et de larges zones de nécrose rétinienne entraînant souvent un décollement de rétine (DR). C'est une urgence médicale son diagnostic doit être précoce du fait de sa gravité et du risque de bilatéralisation et impose l'introduction en urgence d'un traitement anti-viral dès suspicion clinique.

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'épidémiologie, la qualité de prise en charge des malades à travers l'étude des moyens diagnostiques et thérapeutiques mis en œuvre ainsi que les facteurs pronostiques.

Nous avons conduit une étude rétrospective portant sur 05 cas d'ARN colligés au service d'ophtalmologie A de l'hôpital des spécialités de rabat. Différents paramètres ont été étudiés et comparés aux données de la littérature, 4 patients ont présenté un décollement de rétine, la PCR a été réalisée chez 2 patients, 4 patients ont bénéficié d'un traitement initial par voie intraveineuse et 1 patient a été traité par voie orale.

Le diagnostic de l'ARN syndrome est clinique, sa confirmation repose actuellement sur la biologie moléculaire par la technique de réaction de polymérase en chaîne (PCR).

La traitement principale de l'ARN repose sur l'aciclovir par voie intraveineuse. Nos résultats appuient l'utilisation de doses élevées de Valacyclovir oral comme traitement initial de l'ARN en ambulatoire, ce qui permet des économies importantes en termes de coûts d'hospitalisation pour l'administration d'antiviraux par voie intraveineuse, toujours suivi d'un traitement au long court par le valaciclovir oral.

Bien qu'il s'agisse d'une maladie rare, l'ARN est associé à un mauvais pronostic visuel. La rareté de l'ARN, la difficulté de mesures objectives du résultat final et son évolution variable ont rendu difficile l'obtention de preuves suffisantes pour codifier la prise en charge.

ABSTRACT

Title: Acute retinal necrosis about 05 patients

Author: BOUSLAMTI Ahmed

Keywords: Herpes viruses, uveitis , retinal detachment , acute retinal necrosis

Acute retinal necrosis syndrome (ARN) is a rare viral retinitis caused by viruses from the herpes group, associating a triad made up of: panuveitis, retinal vasculitis, and large areas of retinal necrosis often leading to retinal detachment (RD). It is a medical emergency. Its diagnosis must be early because of its seriousness and the risk of bilateralization and requires urgent introduction of an anti-viral treatment as soon as possible. This work aims to evaluate the epidemiology, the quality of management and the prognostic factors of the ARN.

We conducted a retrospective study of 05 cases of ARN collected at the department of ophthalmology (A) of the hospital of specialties in Rabat. Different parameters were studied and compared with data from the literature,

patients presented retinal detachment, PCR was performed in 2 patients, 4 patients received initial intravenous treatment and 1 patient was treated with oral antiviral.

the diagnosis is clinical, molecular biology by the polymerase chain reaction (PCR) is used to confirm the diagnosis of ARN syndrome.

The main treatment of ARN is intravenous acyclovir. Our results support the use of high doses of oral Valacyclovir as an initial outpatient ARN treatment. This practice result in significant cost savings related to hospitalization and intravenous antiviral use. After initial treatment, longer-term maintenance therapy with valacyclovir for 6 months or longer is required.

Despite its rare frequency, ARN is associated with a poor visual prognosis. The scarcity of ARN, the difficulty of objective measures of the final result and its variable evolution has made it difficult to obtain sufficient evidence to codify ARN management.

ملخص

العنوان: متلازمة نخر الشبكية الحاد
من طرف : بوسلامتي أحمد
الكلمات الأساسية : العنابية , متلازمة نخر الشبكية الحاد , فيروسات من مجموعة الهربس ,
انفصال الشبكية

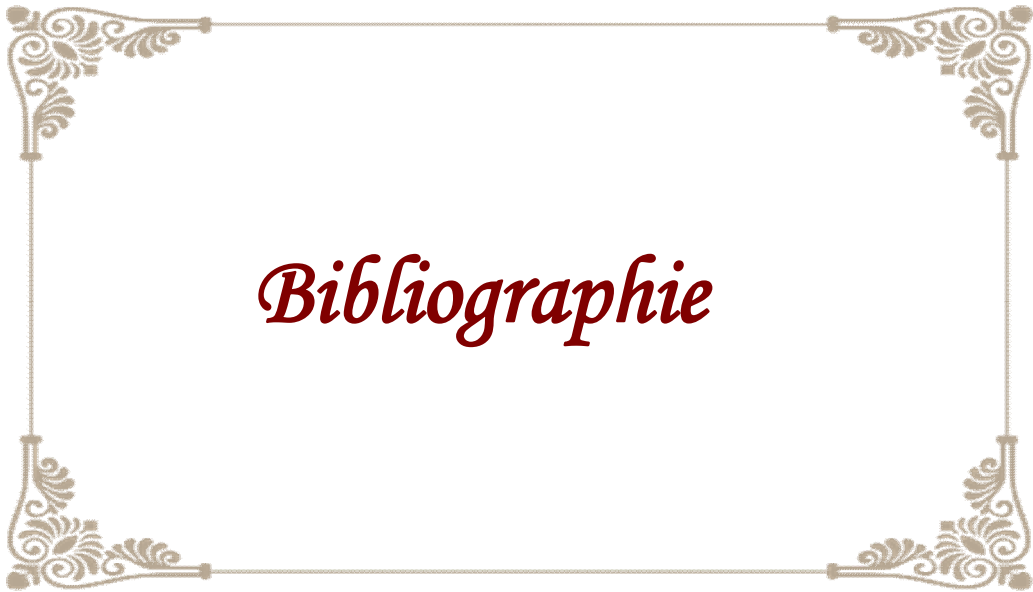
متلازمة نخر الشبكية الحاد هو التهاب شبكي نادر يحدث بسبب فيروسات من مجموعة الهربس ، ويربط ثلوثًا مكونًا من: التهاب العنابية الشامل و التهاب الأوعية الشبكية ، جزء كبيرة من هذا المرض يؤدي إلى انفصال الشبكية ، لذلك تعتبر حالة مستعجلة، تستلزم تشخيصًا وعلاجًا مبكرًا بمضادات الفيروسات .

يهدف هذا العمل إلى دراسة معدل انتشار متلازمة نخر الشبكية الحاد واعراضها السريرية المخبرية ومخاطرها

أجرينا دراسة استرجاعية لخمس حالات متلازمة نخر الشبكية الحاد، شخصت بمصلحة طب العيون أ بمستشفى الاختصاصات بالرباط. تمت دراسة مجموعة من المعايير ومقارنتها بأبحاث سابقة وقد بينت ما يلي : انفصال الشبكية عند اربعة اشخاص ، إجراء تفاعل البلمرة المتسلسل عند مريضان و تلقى 4 مرضى العلاج الوريدي الأولي و مريض واحد عن طريق الفم.

ويستند تأكيد تشخيص متلازمة نخر الشبكية الحاد على تفاعل البلمرة المتسلسل. العلاج الرئيسي يعتمد على أسيكلوفير وريدي ، تعزز النتائج التي توصلنا إليها ان استخدام جرعات عالية من عقار فالاسيكلوفير الفموي كعلاج أولي يوفر تكاليف العلاج في المستشفى عن طريق الحقن الوريدية.

على الرغم من أنه مرض نادر ، إلا أن متلازمة نخر الشبكية الحاد لها مضاعفات خطيرة . صعوبة المقاييس الموضوعية للنتائج النهائية جعلت من الصعب الحصول على توصيات واضحة للعلاج .



1. Labetoulle M. Syndrome de nécrose rétinienne aiguë. Offret H, Oeil et virus , Masson ,Paris. 2000:307-21.
2. Stanberry LR, Spruance SL, Cunningham AL, Bernstein DI, Mindel A, Sacks S, et al. Glycoprotein-D-adjuvant vaccine to prevent genital herpes. N Engl J Med. 2002;347(21):1652-61.
3. Caputo G, Metge-Galatoire F, Arndt C, Conrath J. Décollements de rétine. Société Française d'ophtalmologie 2011:5.
4. Saragoussi JJ, Bokobza E, Barthelemy F, Offret H, Pouliquen Y. [Immunological corneal ulcers in rheumatoid polyarthritis: clinical and therapeutic considerations apropos of a case]. Bull Soc Ophtalmol Fr. 1984;84(2):141-4.
5. Saraux H, Lemasson C, Offret H, Renard G. Anatomie et histologie de l'oeil. 2ème édition. Masson. 1982.
6. Ducasse A, Segal A. Anatomie de la rétine. Elsevier Masson SAS. 1985.
7. Behar-Cohen F, Kowalczyk L, Keller N, Sauoldelli M, Azan F, Jeanny J-C. Anatomie de la rétine. Elsevier Masson SAS. 2009.
8. DUKE-ELDER S. system of ophthalmology, the anatomy of visual system. H Kimpton, edit,London, vol 2. 1961.
9. Spencer H. Ophthalmic pathology. An atlas and textbook, vol 2, 3e édit WBSaunders Company, edit, Philadelphia. 1985.
10. Crist GA, Langer JM, Woods GL, Procter M, Hillyard DR. Evaluation of the ELVIS plate method for the detection and typing of herpes simplex virus in clinical specimens. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;49(3):173-7.
11. Jose S Pulido M, MS. . Rétine, choroïde, vitré. . Les pré-requis en ophtalmologie, Elsevierp12. 1999.

12. LAHLAYDI A. Anatomie topographique. 1960;5:292-9.
13. ZOGRAFOS F. Tumeurs intraoculaire. Rapport SFO 2002:464-509.
14. Abramson DH, Ellsworth RM, Tretter P, Adams K, Kitchin FD. Simultaneous bilateral radiation for advanced bilateral retinoblastoma. Arch Ophthalmol. 1981;99(10):1763-6.
15. Steuer H, Jaworski A, Elger B, Kaussmann M, Keldenich J, Schneider H, et al. Functional characterization and comparison of the outer blood-retina barrier and the blood-brain barrier. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(3):1047-53.
16. Mannermaa E, Vellonen KS, Urtti A. Drug transport in corneal epithelium and blood-retina barrier: emerging role of transporters in ocular pharmacokinetics. Adv Drug Deliv Rev. 2006;58(11):1136-63.
17. Wilbanks GA, Mammolenti M, Streilein JW. Studies on the induction of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID). III. Induction of ACAID depends upon intraocular transforming growth factor-beta. Eur J Immunol. 1992;22(1):165-73.
18. Xu H, Chen M, Reid DM, Forrester JV. LYVE-1-positive macrophages are present in normal murine eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2007;48(5):2162-71.
19. Bloom JN, Katz JI, Kaufman HE. Herpes simplex retinitis and encephalitis in an adult. Arch Ophthalmol. 1977;95(10):1798-9.
20. McMenamin PG, Crewe J. Endotoxin-induced uveitis. Kinetics and phenotype of the inflammatory cell infiltrate and the response of the resident tissue macrophages and dendritic cells in the iris and ciliary body. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1995;36(10):1949-59.

21. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol.* 2002;23(11):549-55.
22. Enzmann V, Stadler M, Wiedemann P, Kohen L. Down-regulation of MHC class II expression on bovine retinal pigment epithelial cells by cytokines. *Ophthalmic Res.* 1999;31(4):256-66.
23. Zech JC, Pouvreau I, Cotinet A, Goureau O, Le Varlet B, de Kozak Y. Effect of cytokines and nitric oxide on tight junctions in cultured rat retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(9):1600-8.
24. Patte M, Sillaire I, pauchard E, Coulangeon L, Kantelip B, Bacin F. Barrière hémato-oculaires. *Rapport SFO.* 2012.
25. Tso MO, Shih CY. Experimental macular edema after lens extraction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):381-92.
26. Roizman B. *herpesviridae.* Raven publishers 1996.
27. Khoshnood B, Debruyne M, Lancon F, Emery C, Fagnani F, Durand I, et al. Seroprevalence of varicella in the French population. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(1):41-4.
28. Nysse LJ, Pinsky NA, Bratberg JP, Babar-Weber AY, Samuel TT, Krych EH, et al. Seroprevalence of antibody to varicella among Somali refugees. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(2):175-80.
29. Ghebrekidan H, Cox S, Wahren B, Grandien M. Prevalence of infection with HIV, hepatitis B and C viruses, in four high risk groups in Eritrea. *Clin Diagn Virol.* 1998;9(1):29-35.

30. Chen JJ, Zhu Z, Gershon AA, Gershon MD. Mannose 6-phosphate receptor dependence of varicella zoster virus infection in vitro and in the epidermis during varicella and zoster. *Cell*. 2004;119(7):915-26.
31. Jacquet A, Haumont M, Chellun D, Massaer M, Tufaro F, Bollen A, et al. The varicella zoster virus glycoprotein B (gB) plays a role in virus binding to cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Virus Res*. 1998;53(2):197-207.
32. Vossen MT, Biezeveld MH, de Jong MD, Gent MR, Baars PA, von Rosenstiel IA, et al. Absence of circulating natural killer and primed CD8⁺ cells in life-threatening varicella. *J Infect Dis*. 2005;191(2):198-206.
33. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, Manchak MD, Levin MJ, Finberg RW. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J Virol*. 2005;79(20):12658-66.
34. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Pepose JS, Stewart JA, Curtin VT. Varicella zoster virus is a cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1986;93(5):559-69.
35. Nishi M, Hanashiro R, Mori S, Masuda K, Mochizuki M, Hondo R. Polymerase chain reaction for the detection of the varicella-zoster genome in ocular samples from patients with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1992;114(5):603-9.
36. Offret H, Badarani N, Niessen F, Quillard J, Dussaix E. [Retinal lymphoma, retinal necrosis: identification of retinal viral particles and anti-herpetic antibodies in the vitreous body]. *J Fr Ophtalmol*. 1990;13(1-2):51-6.
37. Rummelt V, Wenkel H, Rummelt C, Jahn G, Meyer HJ, Naumann GO. Detection of varicella zoster virus DNA and viral antigen in the late stage of bilateral acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(8):1132-6.

38. Soushi S, Ozawa H, Matsubishi M, Shimazaki J, Saga U, Kurata T. Demonstration of varicella-zoster virus antigens in the vitreous aspirates of patients with acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1394-8.
39. Lewis ML, Culbertson WW, Post JD, Miller D, Kokame GT, Dix RD. Herpes simplex virus type 1. A cause of the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1989;96(6):875-8.
40. Matsuo T, Date S, Tsuji T, Koyama M, Nakayama T, Koyama T, et al. Immune complex containing herpesvirus antigen in a patient with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):368-71.
41. Margolis T, Irvine AR, Hoyt WF, Hyman R. Acute retinal necrosis syndrome presenting with papillitis and arcuate neuroretinitis. *Ophthalmology*. 1988;95(7):937-40.
42. Peyman GA, Goldberg MF, Uninsky E, Tessler H, Pulido J, Hendricks R. Vitrectomy and intravitreal antiviral drug therapy in acute retinal necrosis syndrome. Report of two cases. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(11):1618-21.
43. Rahhal FM, Siegel LM, Russak V, Wiley CA, Tedder DG, Weinberg A, et al. Clinicopathologic correlations in acute retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 2. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(11):1416-9.
44. Schlingemann RO, Wertheim-van Dillen P, Kijlstra A, Bos PJ, Meenken C, Feron EJ. Bilateral cytomegalovirus retinitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *The British journal of ophthalmology*. 1996;80(12):1109-10.
45. Thompson WS, Culbertson WW, Smiddy WE, Robertson JE, Rosenbaum JT. Acute retinal necrosis caused by reactivation of herpes simplex virus type 2. *Am J Ophthalmol*. 1994;118(2):205-11.

46. Freeman WR, Stern WH, Gross JG, Taylor PB, Nadel AJ, Wiley CA. Pathologic observations made by retinal biopsy. *Retina*. 1990;10(3):195-204.
47. Han DP, Lewis H, Williams GA, Mieler WF, Abrams GW, Aaberg TM. Laser photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(8):1051-4.
48. Labetoulle M, Offret H, Haut J, Bloch-Michel E, Ullern M, Monin C. [Acute retinal necrosis syndrome. Retrospective study apropos of 14 eyes in 11 patients]. *J Fr Ophtalmol*. 1995;18(12):777-87.
49. Rungger-Brandle E, Roux L, Leuenberger PM. Bilateral acute retinal necrosis (BARN). Identification of the presumed infectious agent. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1648-58.
50. Silverstein BE, Conrad D, Margolis TP, Wong IG. Cytomegalovirus-associated acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1997;123(2):257-8.
51. Naumann G, Gass JD, Font RL. Histopathology of herpes zoster ophthalmicus. *Am J Ophthalmol*. 1968;65(4):533-41.
52. Reid R, van der Meyden CH, Erasmus BJ, Meyer H, Hamilton AM. Encephalitis and chorioretinitis associated with neurotropic African horsesickness virus infection in laboratory workers. Part II. Ophthalmological findings. *S Afr Med J*. 1992;81(9):454-8.
53. Matsubara S, Atherton SS. Spread of HSV-1 to the suprachiasmatic nuclei and retina in T cell depleted BALB/c mice. *J Neuroimmunol*. 1997;80(1-2):165-71.
54. Azumi A, Cousins SW, Kanter MY, Atherton SS. Modulation of murine herpes simplex virus type 1 retinitis in the uninoculated eye by CD4+ T lymphocytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(1):54-63.

55. Archin NM, Atherton SS. Rapid spread of a neurovirulent strain of HSV-1 through the CNS of BALB/c mice following anterior chamber inoculation. *J Neurovirol.* 2002;8(2):122-35.
56. Archin NM, Atherton SS. Infiltration of T-lymphocytes in the brain after anterior chamber inoculation of a neurovirulent and neuroinvasive strain of HSV-1. *J Neuroimmunol.* 2002;130(1-2):117-27.
57. Gain P, Chiquet C, Thuret G, Drouet E, Antoine JC. Herpes simplex virus type 1 encephalitis associated with acute retinal necrosis syndrome in an immunocompetent patient. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002;80(5):546-9.
58. Kychenthal A, Coombes A, Greenwood J, Pavesio C, Aylward GW. Bilateral acute retinal necrosis and herpes simplex type 2 encephalitis in a neonate. *The British journal of ophthalmology.* 2001;85(5):629-30.
59. Ostler HB, Thygeson P. The ocular manifestations of herpes zoster, varicella, infectious mononucleosis, and cytomegalovirus disease. *Surv Ophthalmol.* 1976;21(2):148-59.
60. Tong Y, Qian J, Li Y, Meng H, Jin J. The high incidence of varicella herpes zoster with the use of bortezomib in 10 patients. *Am J Hematol.* 2007;82(5):403-4.
61. Wenkel H, Rummelt C, Rummelt V, Jahn G, Fleckenstein B, Naumann GO. Detection of varicella zoster virus DNA and viral antigen in human cornea after herpes zoster ophthalmicus. *Cornea.* 1993;12(2):131-7.
62. Willerson D, Jr., Aaberg TM, Reeser FH. Necrotizing vaso-occlusive retinitis. *Am J Ophthalmol.* 1977;84(2):209-19.
63. Price FW, Jr., Schlaegel TF, Jr. Bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1980;89(3):419-24.

64. Sternberg P, Jr., Knox DL, Finkelstein D, Green WR, Murphy RP, Patz A. Acute retinal necrosis syndrome. *Retina*. 1982;2(3):145-51.
65. Cogan DG, Kuwabara T, Young GF, Knox DL. Herpes Simplex Retinopathy in an Infant. *Arch Ophthalmol*. 1964;72:641-5.
66. Urayama A, Yamada N, Sasaki T, et al. Unilateral acute uveitis with retinal periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol*. 1971.
67. Culbertson WW, Blumenkranz MS, Haines H, Gass DM, Mitchell KB, Norton EW. The acute retinal necrosis syndrome. Part 2: Histopathology and etiology. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1317-25.
68. Fisher JP, Lewis ML, Blumenkranz M, Culbertson WW, Flynn HW, Jr., Clarkson JG, et al. The acute retinal necrosis syndrome. Part 1: Clinical manifestations. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1309-16.
69. de Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Baarsma GS, de Jong PT, Bollemeijer JG, et al. Detection of intraocular antibody production to herpesviruses in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(2):201-10.
70. Labetoulle M. [Acute retinal necrosis syndrome]. *J Fr Ophtalmol*. 1995;18(12):799-818.
71. Duker JS, Blumenkranz MS. Diagnosis and management of the acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Surv Ophthalmol*. 1991;35(5):327-43.
72. Holland GN. Standard diagnostic criteria for the acute retinal necrosis syndrome. Executive Committee of the American Uveitis Society. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(5):663-7.
73. Okinami S, Tsukahara I. Acute severe uveitis with retinal vasculitis and retinal detachment. *Ophthalmologica*. 1979;179(5):276-85.

74. Guex-Crosier Y, Rochat C, Herbort CP. Necrotizing herpetic retinopathies. A spectrum of herpes virus-induced diseases determined by the immune state of the host. *Ocul Immunol Inflamm.* 1997;5(4):259-65.
75. Rochat C, Polla BS, Herbort CP. Immunological profiles in patients with acute retinal necrosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996;234(9):547-52.
76. Rochat C, Herbort CP. [Acute retinal necrosis syndrome. Lausanne cases, review of the literature and new physiopathogenetic hypothesis]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1994;204(5):440-9.
77. Brown RM, Mendis U. Retinal arteritis complicating herpes zoster ophthalmicus. *The British journal of ophthalmology.* 1973;57(5):344-6.
78. Friberg TR, Jost BF. Acute retinal necrosis in an immunosuppressed patient. *Am J Ophthalmol.* 1984;98(4):515-7.
79. Jabs DA, Schachat AP, Liss R, Knox DL, Michels RG. Presumed varicella zoster retinitis in immunocompromised patients. *Retina.* 1987;7(1):9-13.
80. Uninsky E, Jampol LM, Kaufman S, Naraqi S. Disseminated herpes simplex infection with retinitis in a renal allograft recipient. *Ophthalmology.* 1983;90(2):175-8.
81. Batische D, Eliazewicz M, Zazoun L, Baudrimont M, Pialoux G, Dupont B. Acute retinal necrosis in the course of AIDS: study of 26 cases. *AIDS.* 1996;10(1):55-60.
82. Chambers RB, Derick RJ, Davidorf FH, Koletar SL, Dangel ME. Varicella-zoster retinitis in human immunodeficiency virus infection. Case report. *Arch Ophthalmol.* 1989;107(7):960-1.
83. Chess J, Marcus DM. Zoster-related bilateral acute retinal necrosis syndrome as presenting sign in AIDS. *Ann Ophthalmol.* 1988;20(11):431-5, 8.

84. Friedman SM, Mames RN, Sleasman JW, Whitcup SM. Acute retinal necrosis after chickenpox in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(12):1607-8.
85. Culbertson WW, Atherton SS. Acute retinal necrosis and similar retinitis syndromes. *Int Ophthalmol Clin*. 1993;33(1):129-43.
86. Lehoang P, Girard B, Robinet M, Marcel P, Zazoun L, Matheron S, et al. Foscarnet in the treatment of cytomegalovirus retinitis in acquired immune deficiency syndrome. *Ophthalmology*. 1989;96(6):865-73; discussion 73-4.
87. Freeman WR, Thomas EL, Rao NA, Pepose JS, Trousdale MD, Howes EL, et al. Demonstration of herpes group virus in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1986;102(6):701-9.
88. Browning DJ, Blumenkranz MS, Culbertson WW, Clarkson JD, Tardif Y, Gourdeau A, et al. Association of varicella zoster dermatitis with acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1987;94(6):602-6.
89. Ezra E, Pearson RV, Etchells DE, Gregor ZJ. Delayed fellow eye involvement in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(1):115-7.
90. Falcone PM, Brockhurst RJ. Delayed onset of bilateral acute retinal necrosis syndrome: a 34-year interval. *Ann Ophthalmol*. 1993;25(10):373-4.
91. Martinez J, Lambert HM, Capone A, Sternberg P, Jr., Aaberg TM, Lopez PF, et al. Delayed bilateral involvement in the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(1):103-4.
92. Saari KM, Boke W, Manthey KF, Algvare P, Hellquist H, Kattstrom O, et al. Bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(4):403-11.

93. Altamirano D, Rochat C, Claeys M, Herbort CP. Acute retinal necrosis: a result of immune dysfunction? Report of a case with subacute evolution and relapses in a patient with impaired cellular immunity. *Ophthalmologica*. 1994;208(1):49-53.
94. Ludwig IH, Zegarra H, Zakov ZN. The acute retinal necrosis syndrome. Possible herpes simplex retinitis. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1659-64.
95. Labetoulle M, Colin J. [Current concepts in the treatment of herpetic keratitis]. *J Fr Ophtalmol*. 2012;35(4):292-307.
96. Hill GM, Ku ES, Dwarakanathan S. Herpes simplex keratitis. *Dis Mon*. 2014;60(6):239-46.
97. Kaiserman I, Kaiserman N, Nakar S, Vinker S. Herpetic eye disease in diabetic patients. *Ophthalmology*. 2005;112(12):2184-8.
98. Shtein RM, Stahl RM, Saxe SJ, Mian SI. Herpes simplex keratitis after intravitreal triamcinolone acetonide. *Cornea*. 2007;26(5):641-2.
99. Hashizume K, Nabeshima T, Fujiwara T, Machida S, Kurosaka D. A case of herpetic epithelial keratitis after triamcinolone acetonide subtenon injection. *Cornea*. 2009;28(4):463-4.
100. Prabripataloong T, Margolis TP, Lietman TM, Wong IG, Mather R, Gritz DC. Atopic disease and herpes simplex eye disease: a population-based case-control study. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(5):745-9.
101. Rezende RA, Hammersmith K, Bisol T, Lima AL, Webster GF, Freitas JF, et al. Comparative study of ocular herpes simplex virus in patients with and without self-reported atopy. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(6):1120-5.

102. Bodaghi B, Mouglin C, Michelson S, Agut H, Dighiero P, Offret H, et al. Acyclovir-resistant bilateral keratitis associated with mutations in the HSV-1 thymidine kinase gene. *Exp Eye Res.* 2000;71(4):353-9.
103. Hodge WG, Margolis TP. Herpes simplex virus keratitis among patients who are positive or negative for human immunodeficiency virus: an epidemiologic study. *Ophthalmology.* 1997;104(1):120-4.
104. Dupuis S, Jouanguy E, Al-Hajjar S, Fieschi C, Al-Mohsen IZ, Al-Jumaah S, et al. Impaired response to interferon-alpha/beta and lethal viral disease in human STAT1 deficiency. *Nat Genet.* 2003;33(3):388-91.
105. Itzhaki R, Wozniak M. Susceptibility to herpes simplex labialis conferred by the gene encoding apolipoprotein E. *J Infect Dis.* 2008;198(4):624-5; author reply 5-6.
106. Umene K, Inoue T, Inoue Y, Shimomura Y. Genotyping of herpes simplex virus type 1 strains isolated from ocular materials of patients with herpetic keratitis. *J Med Virol.* 2003;71(1):75-81.
107. Ukety TO, Maertens K. Ocular ulcerative herpes following measles in Kinshasa, Zaire. *Curr Eye Res.* 1991;10 Suppl:131-7.
108. Whittle HC, Smith JS, Kogbe OI, Dossetor J, Duggan M. Severe ulcerative herpes of mouth and eye following measles. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979;73(1):66-9.
109. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv Ophthalmol.* 2008;53 Suppl1:S93-105.
110. Markomichelakis NN, Kostakou A, Halkiadakis I, Chalkidou S, Papakonstantinou D, Georgopoulos G. Efficacy and safety of latanoprost in eyes with uveitic glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247(6):775-80.

111. Du T, Zhou G, Roizman B. Induction of apoptosis accelerates reactivation of latent HSV-1 in ganglionic organ cultures and replication in cell cultures. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(36):14616-21.
112. Beigi B, Algawi K, Foley-Nolan A, O'Keefe M. Herpes simplex keratitis in children. *The British journal of ophthalmology*. 1994;78(6):458-60.
113. Sundmacher R. [Trifluorothymidin-prophylaxis of dendritic keratitis in steroid-treated herpetic keratouveitis (author's transl)]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1978;173(4):516-9.
114. Gulkilik G, Demirci G, Ozdamar AM, Muftuoglu GI. A case of herpetic keratitis after intravitreal triamcinolone injection. *Cornea*. 2007;26(8):1000-1.
115. Van Gelder RN. Applications of the polymerase chain reaction to diagnosis of ophthalmic disease. *Surv Ophthalmol*. 2001;46(3):248-58.
116. Kim C, Yoon YH. Unilateral acute retinal necrosis occurring 2 years after herpes simplex type 1 encephalitis. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33(3):250-2.
117. Pavesio CE, Conrad DK, McCluskey PJ, Mitchell SM, Towler HM, Lightman S. Delayed acute retinal necrosis after herpetic encephalitis. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(5):415-6.
118. Ramsay A, Cunningham E, Pavesio C. Acute retinal necrosis presenting with scleritis and raised intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(10):1208-9.
119. Litoff D, Catalano RA. Herpes zoster optic neuritis in human immunodeficiency virus infection. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(6):782-3.
120. Farrell TA, Wolf MD, Folk JC, Pulido JS, Yuh WT. Magnetic resonance imaging in a patient with herpes zoster keratouveitis and contralateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(6):735-6.

121. Barondes MJ, Tellez F, Siegel A. Acute retinal necrosis after chickenpox in a healthy adult. *Ann Ophthalmol*. 1992;24(9):335-6.
122. Culbertson WW, Brod RD, Flynn HW, Jr., Taylor BC, Brod BA, Lightman DA, et al. Chickenpox-associated acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1991;98(11):1641-5; discussion 145-6.
123. Kelly SP, Rosenthal AR. Chickenpox chorioretinitis. *The British journal of ophthalmology*. 1990;74(11):698-9.
124. Matsuo T, Koyama M, Matsuo N. Acute retinal necrosis as a novel complication of chickenpox in adults. *The British journal of ophthalmology*. 1990;74(7):443-4.
125. Carney MD, Peyman GA, Goldberg MF, Packo K, Pulido J, Nicholson D. Acute retinal necrosis. *Retina*. 1986;6(2):85-94.
126. Adenis JP, Salomon JL. [Decompression of the optic nerve sheath]. *J Fr Ophtalmol*. 1993;16(5):353-60.
127. Ando F, Kato M, Goto S, Kobayashi K, Ichikawa H, Kamiya T. Platelet function in bilateral acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(1):27-32.
128. el Azazi M, Samuelsson A, Linde A, Forsgren M. Intrathecal antibody production against viruses of the herpesvirus family in acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991;112(1):76-82.
129. Margolis R, Brasil OF, Lowder CY, Smith SD, Moshfeghi DM, Sears JE, et al. Multifocal posterior necrotizing retinitis. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):1003-8.
130. Gartry DS, Spalton DJ, Tilzey A, Hykin PG. Acute retinal necrosis syndrome. *The British journal of ophthalmology*. 1991;75(5):292-7.

131. Knox CM, Chandler D, Short GA, Margolis TP. Polymerase chain reaction-based assays of vitreous samples for the diagnosis of viral retinitis. Use in diagnostic dilemmas. *Ophthalmology*. 1998;105(1):37-44; discussion -5.
132. Severin M, Neubauer H. Bilateral acute vascular retinal necrosis. *Ophthalmologica*. 1981;182(4):199-203.
133. Sergott RC, Belmont JB, Savino PJ, Fischer DH, Bosley TM, Schatz NJ. Optic nerve involvement in the acute retinal necrosis syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(8):1160-2.
134. Duker JS, Nielsen JC, Eagle RC, Jr., Bosley TM, Granadier R, Benson WE. Rapidly progressive acute retinal necrosis secondary to herpes simplex virus, type 1. *Ophthalmology*. 1990;97(12):1638-43.
135. Gorman BD, Nadel AJ, Coles RS. Acute retinal necrosis. *Ophthalmology*. 1982;89(7):809-14.
136. Young NJ, Bird AC. Bilateral acute retinal necrosis. *The British journal of ophthalmology*. 1978;62(9):581-90.
137. Culbertson WW, Clarkson JG, Blumenkranz M, Lewis ML. Acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol*. 1983;96(5):683-5.
138. Blumenkranz MS, Culbertson WW, Clarkson JG, Dix R. Treatment of the acute retinal necrosis syndrome with intravenous acyclovir. *Ophthalmology*. 1986;93(3):296-300.
139. Crapotta JA, Freeman WR, Feldman RM, Lowder CY, Ambler JS, Parker CE, et al. Visual outcome in acute retinal necrosis. *Retina*. 1993;13(3):208-13.
140. Clarkson JG, Blumenkranz MS, Culbertson WW, Flynn HW, Jr., Lewis ML. Retinal detachment following the acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1665-8.

141. Fox GM, Blumenkranz M. Giant retinal pigment epithelial tears in acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1993;116(3):302-6.
142. Blumenkranz M, Clarkson J, Culbertson WW, Flynn HW, Lewis ML, Young GM. Visual results and complications after retinal reattachment in the acute retinal necrosis syndrome. The influence of operative technique. *Retina.* 1989;9(3):170-4.
143. Blumenkranz M, Clarkson J, Culbertson WW, Flynn HW, Lewis ML, Young GA. Vitrectomy for retinal detachment associated with acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1988;106(4):426-9.
144. Campochiaro PA, Jerdan JA, Glaser BM. Serum contains chemoattractants for human retinal pigment epithelial cells. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(12):1830-3.
145. Matsuo T, Morimoto K, Matsuo N. Factors associated with poor visual outcome in acute retinal necrosis. *The British journal of ophthalmology.* 1991;75(8):450-4.
146. Ichikawa T, Sakai J, Yamauchi Y, Minoda H, Usui M. [A study of 44 patients with Kirisawa type uveitis]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1997;101(3):243-7.
147. Matsuo T, Nakayama T, Koyama T, Matsuo N. Cytological and immunological study of the aqueous humor in acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmologica.* 1987;195(1):38-44.
148. Forster DJ, Dugel PU, Frangieh GT, Liggett PE, Rao NA. Rapidly progressive outer retinal necrosis in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1990;110(4):341-8.
149. Garweg J, Bohnke M. Varicella-zoster virus is strongly associated with atypical necrotizing herpetic retinopathies. *Clin Infect Dis.* 1997;24(4):603-8.

150. Pavesio CE, Mitchell SM, Barton K, Schwartz SD, Towler HM, Lightman S. Progressive outer retinal necrosis (PORN) in AIDS patients: a different appearance of varicella-zoster retinitis. *Eye (Lond)*. 1995;9 (Pt 3):271-6.
151. Kashiwase M, Sata T, Yamauchi Y, Minoda H, Usui N, Iwasaki T, et al. Progressive outer retinal necrosis caused by herpes simplex virus type 1 in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Ophthalmology*. 2000;107(4):790-4.
152. Kalpoe JS, van Dehn CE, Bollemeijer JG, Vaessen N, Claas EC, Barge RM, et al. Varicella zoster virus (VZV)-related progressive outer retinal necrosis (PORN) after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(5):467-9.
153. Takei Y, Usui N, Dobashi N, Hagino T, Okawa Y, Takahara S, et al. [Progressive outer retinal necrosis in a patient with malignant lymphoma]. *Rinsho Ketsueki*. 2004;45(3):250-1.
154. Priya K, Madhavan HN, Reiser BJ, Biswas J, Saptagirish R, Narayana KM, et al. Association of herpesviruses in the aqueous humor of patients with serpiginous choroiditis: a polymerase chain reaction-based study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2002;10(4):253-61.
155. Frau E, Dussaix E, Offret H, Bloch-Michel E. The possible role of herpes viruses in multifocal choroiditis and panuveitis. *Int Ophthalmol*. 1990;14(5-6):365-9.
156. Balansard B, Bodaghi B, Cassoux N, Fardeau C, Romand S, Rozenberg F, et al. Necrotising retinopathies simulating acute retinal necrosis syndrome. *The British journal of ophthalmology*. 2005;89(1):96-101.

157. Fardeau C, Romand S, Rao NA, Cassoux N, Bettembourg O, Thulliez P, et al. Diagnosis of toxoplasmic retinochoroiditis with atypical clinical features. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(2):196-203.
158. Johnson MW, Greven GM, Jaffe GJ, Sudhalkar H, Vine AK. Atypical, severe toxoplasmic retinochoroiditis in elderly patients. *Ophthalmology.* 1997;104(1):48-57.
159. Mendelsohn AD, Jampol LM. Syphilitic retinitis. A cause of necrotizing retinitis. *Retina.* 1984;4(4):221-4.
160. Bodoia RD, Kinyoun JL, Lou QL, Bunt-Milam AH. *Aspergillus* necrotizing retinitis. A clinico-pathologic study and review. *Retina.* 1989;9(3):226-31.
161. de Smet MD, Nussenblatt RB, Davis JL, Palestine AG. Large cell lymphoma masquerading as a viral retinitis. *Int Ophthalmol.* 1990;14(5-6):413-7.
162. Goldmann H, Witmer R. [Antibodies in the aqueous humor]. *Ophthalmologica.* 1954;127(4-5):323-30.
163. Felgenhauer K. Differentiation of the humoral immune response in inflammatory diseases of the central nervous system. *J Neurol.* 1982;228(4):223-37.
164. Hartmann C, Felgenhauer K, Hanssen C. [Filtration and local synthesis of proteins in human aqueous humour and cerebrospinal fluid]. *Fortschr Ophthalmol.* 1983;80(2):103-7.
165. Dussaix E, Cerqueti PM, Pontet F, Bloch-Michel E. New approaches to the detection of locally produced antiviral antibodies in the aqueous of patients with endogenous uveitis. *Ophthalmologica.* 1987;194(2-3):145-9.

166. Liekfeld A, Schweig F, Jaeckel C, Wernecke KD, Hartmann C, Pleyer U. Intraocular antibody production in intraocular inflammation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2000;238(3):222-7.
167. Robert PY, Liekfeld A, Metzner S, Ranger-Rogez S, Adenis JP, Denis F, et al. Specific antibody production in herpes keratitis: intraocular inflammation and corneal neovascularisation as predicting factors. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244(2):210-5.
168. De Groot-Mijnes JD, Rothova A, Van Loon AM, Schuller M, Ten Dam-Van Loon NH, De Boer JH, et al. Polymerase chain reaction and Goldmann-Witmer coefficient analysis are complimentary for the diagnosis of infectious uveitis. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(2):313-8.
169. Wiedbrauk DL, Werner JC, Drevon AM. Inhibition of PCR by aqueous and vitreous fluids. *Journal of clinical microbiology.* 1995;33(10):2643-6.
170. Yamamoto S, Pavan-Langston D, Kinoshita S, Nishida K, Shimomura Y, Tano Y. Detecting herpesvirus DNA in uveitis using the polymerase chain reaction. *The British journal of ophthalmology.* 1996;80(5):465-8.
171. Freeman WR, Wiley CA, Gross JG, Thomas EL, Rao NA, Liggett PE. Endoretinal biopsy in immunosuppressed and healthy patients with retinitis. Indications, utility, and techniques. *Ophthalmology.* 1989;96(10):1559-65.
172. Witmer R. Clinical implications of aqueous humor studies in uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1978;86(1):39-44.
173. Rothova A, de Boer JH, Ten Dam-van Loon NH, Postma G, de Visser L, Zuurveen SJ, et al. Usefulness of aqueous humor analysis for the diagnosis of posterior uveitis. *Ophthalmology.* 2008;115(2):306-11.
174. Hayreh SS. Acute retinal necrosis. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(5):661-2.

175. Hayreh SS. So-called 'acute retinal necrosis syndrome'--an acute ocular panvasculitis syndrome. *Dev Ophthalmol*. 1985;10:40-77.
176. Topilow HW, Nussbaum JJ, Freeman HM, Dickersin GR, Szyfelbein W. Bilateral acute retinal necrosis. Clinical and ultrastructural study. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(12):1901-8.
177. Sergott RC, Anand R, Belmont JB, Fischer DH, Bosley TM, Savino PJ. Acute retinal necrosis neuropathy. Clinical profile and surgical therapy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(5):692-6.
178. Han DP, Abrams GW, Williams GA. Regression of disc neovascularization by photocoagulation in the acute retinal necrosis syndrome. *Retina*. 1988;8(4):244-6.
179. Wang CL, Kaplan HJ, Waldrep JC, Pulliam M. Retinal neovascularization associated with acute retinal necrosis. *Retina*. 1983;3(4):249-52.
180. Immonen I, Laatikainen L, Linnanvuori K. Acute retinal necrosis syndrome treated with vitrectomy and intravenous acyclovir. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989;67(1):106-8.
181. Ahmadieh H, Sajjadi SH, Azarmina M, Kalani H. Association of herpetic encephalitis with acute retinal necrosis syndrome. *Ann Ophthalmol*. 1991;23(6):215-9.
182. Blair MP, Goldstein DA, Shapiro MJ. Optical coherence tomography of progressive outer retinal necrosis. *Retina*. 2007;27(9):1313-4.
183. Gupta V, Al-Dhibi HA, Arevalo JF. Retinal imaging in uveitis. *Saudi J Ophthalmol*. 2014;28(2):95-103.

184. Suzuki J, Goto H, Minoda H, Iwasaki T, Sakai J, Usui M. Analysis of retinal findings of acute retinal necrosis using optical coherence tomography. *Ocul Immunol Inflamm.* 2006;14(3):165-70.
185. Ohtake-Matsumoto A, Keino H, Koto T, Okada AA. Spectral domain and swept source optical coherence tomography findings in acute retinal necrosis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253(11):2049-51.
186. Pepose JS, Flowers B, Stewart JA, Grose C, Levy DS, Culbertson WW, et al. Herpesvirus antibody levels in the etiologic diagnosis of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(3):248-56.
187. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA, de Miranda P, Beauchamp L, Schaeffer HJ. Selectivity of action of an antiherpetic agent, 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1977;74(12):5716-20.
188. Coen DM. The implications of resistance to antiviral agents for herpesvirus drug targets and drug therapy. *Antiviral Res.* 1991;15(4):287-300.
189. Brown DG, Visse R, Sandhu G, Davies A, Rizkallah PJ, Melitz C, et al. Crystal structures of the thymidine kinase from herpes simplex virus type-1 in complex with deoxythymidine and ganciclovir. *Nat Struct Biol.* 1995;2(10):876-81.
190. Wild K, Bohner T, Folkers G, Schulz GE. The structures of thymidine kinase from herpes simplex virus type 1 in complex with substrates and a substrate analogue. *Protein Sci.* 1997;6(10):2097-106.
191. Miller WH, Miller RL. Phosphorylation of acyclovir diphosphate by cellular enzymes. *Biochem Pharmacol.* 1982;31(23):3879-84.
192. Reardon JE, Spector T. Herpes simplex virus type 1 DNA polymerase. Mechanism of inhibition by acyclovir triphosphate. *J Biol Chem.* 1989;264(13):7405-11.

193. Vere Hodge RA, Darlison SJ, Earnshaw DL, Readshaw SA. Use of isotopically chiral [4'-¹³C]penciclovir and ¹³C NMR to determine the specificity and absolute configuration of penciclovir phosphate esters formed in HSV-1 and HSV-2 infected cells and by HSV-1-encoded thymidine kinase. *Chirality*. 1993;5(8):583-8.
194. Ilsley DD, Lee SH, Miller WH, Kuchta RD. Acyclic guanosine analogs inhibit DNA polymerases alpha, delta, and epsilon with very different potencies and have unique mechanisms of action. *Biochemistry*. 1995;34(8):2504-10.
195. Spruance SL, Bodsworth N, Resnick H, Conant M, Oeuvray C, Gao J, et al. Single-dose, patient-initiated famciclovir: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial for episodic treatment of herpes labialis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(1):47-53.
196. Aoki FY, Tying S, Diaz-Mitoma F, Gross G, Gao J, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2006;42(1):8-13.
197. Balfour HH, Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med*. 1999;340(16):1255-68.
198. Wagstaff AJ, Bryson HM. Foscarnet. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use in immunocompromised patients with viral infections. *Drugs*. 1994;48(2):199-226.
199. Tchesnokov EP, Gilbert C, Boivin G, Gotte M. Role of helix P of the human cytomegalovirus DNA polymerase in resistance and hypersusceptibility to the antiviral drug foscarnet. *J Virol*. 2006;80(3):1440-50.
200. Safrin S, Assaykeen T, Follansbee S, Mills J. Foscarnet therapy for acyclovir-resistant mucocutaneous herpes simplex virus infection in 26 AIDS patients: preliminary data. *J Infect Dis*. 1990;161(6):1078-84.

201. De Clercq E. Inhibition of the replication of DNA viruses by phosphonylmethoxyalkyl-purines and -pyrimidines. *J Chemother.* 1989;1(4 Suppl):1074-6.
202. Mendel DB, Barkhimer DB, Chen MS. Biochemical basis for increased susceptibility to Cidofovir of herpes simplex viruses with altered or deficient thymidine kinase activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(9):2120-2.
203. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E, Gerard M, Clumeck N, Tricot G, et al. A new topical treatment for resistant herpes simplex infections. *N Engl J Med.* 1993;329(13):968-9.
204. Lalezari J, Schacker T, Feinberg J, Gathe J, Lee S, Cheung T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of cidofovir gel for the treatment of acyclovir-unresponsive mucocutaneous herpes simplex virus infection in patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1997;176(4):892-8.
205. Palay DA, Sternberg P, Jr., Davis J, Lewis H, Holland GN, Mieler WF, et al. Decrease in the risk of bilateral acute retinal necrosis by acyclovir therapy. *Am J Ophthalmol.* 1991;112(3):250-5.
206. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39(7):1546-53.
207. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, Degregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm Dis.* 1997;24(8):481-6.

208. Figueroa MS, Garabito I, Gutierrez C, Fortun J. Fanciclovir for the treatment of acute retinal necrosis (ARN) syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1997;123(2):255-7.
209. Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trottier S, Van Slycken S, et al. Fanciclovir for ophthalmic zoster: a randomised aciclovir controlled study. *The British journal of ophthalmology.* 2001;85(5):576-81.
210. Aizman A, Johnson MW, Elner SG. Treatment of acute retinal necrosis syndrome with oral antiviral medications. *Ophthalmology.* 2007;114(2):307-12.
211. Aslanides IM, De Souza S, Wong DT, Giavedoni LR, Altomare F, Detorakis ET, et al. Oral valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis syndrome. *Retina.* 2002;22(3):352-4.
212. Chau Tran TH, Cassoux N, Bodaghi B, Lehoang P. Successful treatment with combination of systemic antiviral drugs and intravitreal ganciclovir injections in the management of severe necrotizing herpetic retinitis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2003;11(2):141-4.
213. Saga U, Ozawa H, Soshi S, Nagahara K, Akeo K, Kimura C, et al. Acute retinal necrosis (Kirisawa's uveitis). *Jpn J Ophthalmol.* 1983;27(2):353-61.
214. Saraux H, Laroche L, Bonnet C, Hubault D. [Acute bilateral retinal necrosis in 2 stages. The role of herpes infection?]. *Bull Soc Ophtalmol Fr.* 1985;85(11):1157-61.
215. Sternberg P, Jr., Han DP, Yeo JH, Barr CC, Lewis H, Williams GA, et al. Photocoagulation to prevent retinal detachment in acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 1988;95(10):1389-93.
216. Yeo JH, Pepose JS, Stewart JA, Sternberg P, Jr., Liss RA. Acute retinal necrosis syndrome following herpes zoster dermatitis. *Ophthalmology.* 1986;93(11):1418-22.

217. Hudde T, Althaus C, Sundmacher R. [Acute retinal necrosis syndrome. Argon laser coagulation for prevention of rhegmatogenic retinal detachment]. *Ophthalmologie*. 1998;95(7):473-7.
218. Karsenti G, Zaluski S, Boudet C. [Acute necrotizing retinitis. Apropos of 2 cases]. *J Fr Ophtalmol*. 1985;8(2):133-7.
219. McDonald HR, Lewis H, Kreiger AE, Sidikaro Y, Heckenlively J. Surgical management of retinal detachment associated with the acute retinal necrosis syndrome. *The British journal of ophthalmology*. 1991;75(8):455-8.
220. Stoffelns B, Pfeiffer N. [Acute retinal necrosis. Silicon oil tamponade in retinal detachment]. *Ophthalmologie*. 1997;94(8):568-72.
221. Corey L, Langenberg AG, Ashley R, Sekulovich RE, Izu AE, Douglas JM, Jr., et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection: two randomized controlled trials. Chiron HSV Vaccine Study Group. *JAMA*. 1999;282(4):331-40.
222. Cartwright MJ. Acute retinal necrosis: an unusual presentation. *Ann Ophthalmol*. 1991;23(12):452-3.
223. Ganatra JB, Chandler D, Santos C, Kuppermann B, Margolis TP. Viral causes of the acute retinal necrosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(2):166-72.
224. Cochrane TF, Silvestri G, McDowell C, Foot B, McAvoy CE. Acute retinal necrosis in the United Kingdom: results of a prospective surveillance study. *Eye (Lond)*. 2012;26(3):370-7; quiz 8.
225. Lau CH, Missotten T, Salzmann J, Lightman SL. Acute retinal necrosis features, management, and outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(4):756-62.

226. Wong R, Pavesio CE, Laidlaw DA, Williamson TH, Graham EM, Stanford MR. Acute retinal necrosis: the effects of intravitreal foscarnet and virus type on outcome. *Ophthalmology*. 2010;117(3):556-60.
227. Asano S, Yoshikawa T, Kimura H, Enomoto Y, Ohashi M, Terasaki H, et al. Monitoring herpesvirus DNA in three cases of acute retinal necrosis by real-time PCR. *J Clin Virol*. 2004;29(3):206-9.
228. Bernheim D, Germi R, Labetoulle M, Romanet JP, Morand P, Chiquet C. Time profile of viral DNA in aqueous humor samples of patients treated for varicella-zoster virus acute retinal necrosis by use of quantitative real-time PCR. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(7):2160-6.
229. Gargiulo F, De Francesco MA, Nascimbeni G, Turano R, Perandin F, Gandolfo E, et al. Polymerase chain reaction as a rapid diagnostic tool for therapy of acute retinal necrosis syndrome. *J Med Virol*. 2003;69(3):397-400.
230. Sims JL, Yeoh J, Stawell RJ. Acute retinal necrosis: a case series with clinical features and treatment outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(5):473-7.
231. Weller S, Blum MR, Doucette M, Burnette T, Cederberg DM, de Miranda P, et al. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(6):595-605.
232. Soul-Lawton J, Seaber E, On N, Wootton R, Rolan P, Posner J. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39(12):2759-64.
233. Hoglund M, Ljungman P, Weller S. Comparable aciclovir exposures produced by oral valaciclovir and intravenous aciclovir in immunocompromised cancer patients. *J Antimicrob Chemother*. 2001;47(6):855-61.

234. Fletcher C, Bean B. Evaluation of oral acyclovir therapy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1985;19(7-8):518-24.
235. Huynh TH, Johnson MW, Comer GM, Fish DN. Vitreous penetration of orally administered valacyclovir. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(4):682-6.
236. Chong DY, Johnson MW, Huynh TH, Hall EF, Comer GM, Fish DN. Vitreous penetration of orally administered famciclovir. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):38-42 e1.
237. Tibbetts MD, Shah CP, Young LH, Duker JS, Maguire JI, Morley MG. Treatment of acute retinal necrosis. *Ophthalmology.* 2010;117(4):818-24.
238. Emerson GG, Smith JR, Wilson DJ, Rosenbaum JT, Flaxel CJ. Primary treatment of acute retinal necrosis with oral antiviral therapy. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2259-61.
239. Taylor SR, Hamilton R, Hooper CY, Joshi L, Morarji J, Gupta N, et al. Valacyclovir in the treatment of acute retinal necrosis. *BMC Ophthalmol.* 2012;12:48.
240. Yeh S, Suhler EB, Smith JR, Bruce B, Fahle G, Bailey ST, et al. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2014;45(5):399-407.
241. Flaxel CJ, Yeh S, Lauer AK. Combination systemic and intravitreal antiviral therapy in the management of acute retinal necrosis syndrome (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2013;111:133-44.

242. Arevalo JF, Gonzalez C, Capparelli EV, Kirsch LS, Garcia RF, Quiceno JI, et al. Intravitreal and plasma concentrations of ganciclovir and foscarnet after intravenous therapy in patients with AIDS and cytomegalovirus retinitis. *J Infect Dis.* 1995;172(4):951-6.
243. Meghpara B, Sulkowski G, Kesen MR, Tessler HH, Goldstein DA. Long-term follow-up of acute retinal necrosis. *Retina.* 2010;30(5):795-800.
244. Iwahashi-Shima C, Azumi A, Ohguro N, Okada AA, Kaburaki T, Goto H, et al. Acute retinal necrosis: factors associated with anatomic and visual outcomes. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57(1):98-103.
245. Luo YH, Duan XC, Chen BH, Tang LS, Guo XJ. Efficacy and necessity of prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis syndrome. *Int J Ophthalmol.* 2012;5(4):482-7.
246. Hillenkamp J, Nolle B, Bruns C, Rautenberg P, Fickenscher H, Roeder J. Acute retinal necrosis: clinical features, early vitrectomy, and outcomes. *Ophthalmology.* 2009;116(10):1971-5 e2.
247. Ishida T, Sugamoto Y, Sugita S, Mochizuki M. Prophylactic vitrectomy for acute retinal necrosis. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(5):486-9.
248. Wong RW, Jumper JM, McDonald HR, Johnson RN, Fu A, Lujan BJ, et al. Emerging concepts in the management of acute retinal necrosis. *Postgrad Med J.* 2013;89(1054):478-85.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
 - ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس – الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 102

سنة : 2018

متلازمة نخر الشبكية الحاد بصدد 05 حالات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 26 أبريل 2018

من طرف

السيد: أحمد بوسلامتي

المزاد في 12 يونيو 1992

طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التهاب العنابية – فيروسات الهريس – نخر الشبكية الحاد – انفصال الشبكية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: أمينة برحو

مشرف

أستاذة في طب العيون

السيد: نور الدين بوتيمزين

أستاذ في طب العيون

السيدة: للا وفاء الشرفاوي

أستاذة في طب العيون

السيد: عبد الله أمازوزي

أستاذ في طب العيون

السيدة: سميرة تشفوتي

أستاذة في طب العيون

أعضاء