



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Atteintes ophtalmologiques des infections virales

Ocular manifestations of viral diseases



M.-J. Devilliers^a, W. Ben Hadj Salah^a, E. Barreau^a, E. Da Cunha^a, M. M'Garrech^a,
J. Bénichou^a, M. Labetoulle^{a,b}, A. Rousseau^{a,b,*}

^a Service d'ophtalmologie, CHU de Bicêtre, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, université Paris-Saclay, CRMR OPHTARA (maladies rares en ophtalmologie), 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France

^b Département d'immunologie des maladies virales, auto-immunes, hématologiques et bactériennes (IMVA-HB/IDMIT) CEA, Fontenay-aux-Roses, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 6 novembre 2020

Mots clés :

Kératite
Uvéite
Rétinite
Herpes
CMV
Zona
Rubéole
Arbovirose
Ebola
COVID-19

RÉSUMÉ

Les infections virales peuvent toucher l'ensemble des tuniques oculaires et mettre en jeu la fonction visuelle à plus ou moins court terme. Les kératites et kérato-uvéites liées au virus HSV-1 sont les atteintes les plus fréquentes. Les récurrences entraînent une opacification cornéenne irréversible qui en fait la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays occidentaux, et justifient un traitement antiviral préventif au long cours. Le zona ophtalmique (10 à 20 % des zones), peut s'accompagner d'atteintes oculaires sévères (kératites, kérato-uvéites), dont 30 % deviennent chroniques/récurrentes, et de douleurs post-zostériennes, redoutables dans le territoire trigéminal. Les rétinites nécrosantes liées aux herpesvirus (HSV, VZV, CMV), sont rares mais constituent des urgences fonctionnelles absolues nécessitant un traitement antiviral par voie intraveineuse et intravitréenne. Les conjonctivites à adénovirus constituent la première cause de conjonctivite infectieuse. Le plus souvent bénignes, elles sont extrêmement contagieuses et peuvent se compliquer de lésions cornéennes invalidantes persistant plusieurs mois, voire années. Certaines arboviroses s'accompagnent de manifestations oculaires inflammatoires. Dans le cas du Zika, les infections congénitales peuvent se compliquer d'atrophie maculaire et/ou optique. Les conjonctivites sont très fréquentes à la phase aiguë de la maladie à virus Ebola, dont 15 % des survivants présentent des atteintes inflammatoires chroniques sévères liées à la persistance du virus dans les tissus uvéaux. Enfin, dans le cadre de la COVID-19, les conjonctivites ne sont pas très fréquentes mais peuvent être inaugurales, voire au premier plan et sont associées à une excrétion virale lacrymale qui doit faire prendre toutes les précautions.

© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Viral infections may involve all ocular tissues and may have short and long-term sight-threatening consequences. Among them, ocular infections caused by herpesviruses are the most frequent. HSV-1 keratitis and kerato-uveitis affect approximately are the leading cause of infectious blindness in the Western world, mainly because of corneal opacification caused by recurrences. For this reason, they may warrant long-term antiviral prophylaxis. *Herpes zoster ophthalmicus*, accounts for 10 to 20% of all shingles locations and can be associated with severe ocular involvement (keratitis, kerato-uveitis) of which a quarter becomes chronic/recurrent. Post herpetic neuralgias in the trigeminal territory can be particularly debilitating. Necrotizing retinitis caused by herpesviruses (HSV, VZV, CMV) are seldom, but must be considered as absolute visual emergencies, requiring urgent intravenous and intravitreal antiviral treatment. Clinical pictures depend on the immune status of the host. Adenovirus are the most frequent cause of infectious conjunctivitis. These most often benign infections are highly contagious and may be complicated by visually disabling corneal lesions that may last over months or years. Some arboviruses may be

Keywords:

Keratitis
Uveitis
Retinitis
Herpes
CMV
Zoster
Rubella
Arboviruses
Ebola
COVID-19

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : antoine.rousseau@aphp.fr (A. Rousseau).

<https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.08.022>

0248-8663/© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

associated with inflammatory ocular manifestations. Among them, congenital Zika infections may cause macular or optic atrophy. Conjunctivitis is frequent during the acute phase of Ebola virus disease. Up to 15% of survivors present with severe chronic inflammatory ocular conditions caused by viral persistence in uveal tissues. Finally, COVID-19-associated conjunctivitis can precede systemic disease, or even be the unique manifestation of the disease. Utmost caution must be taken because of viral shedding in tears.

© 2020 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Une multitude de virus sont impliqués dans des infections oculaires, et l'ensemble des tuniques de l'œil peuvent être touchées. Les tableaux infectieux peuvent soit résulter d'une infection locale ou limitée aux tissus oculaires (c'est le cas par exemple de la grande majorité des infections oculaires à Herpes simplex de type 1 [HSV-1]) ou à l'opposé ne constituer qu'une facette d'une infection systémique (arboviroses, maladie à virus Ebola ou encore COVID-19). À l'instar des atteintes virales d'autres organes, les dégâts tissulaires peuvent résulter directement de la réplication virale, mais aussi des dégâts collatéraux liés à la réponse immunitaire antivirale. À cet égard, le privilège immunitaire de certains compartiments oculaires explique le caractère très rapidement évolutif de certaines infections, y compris chez l'immunocompétent (on pense notamment aux rétinites nécrosantes) qui constituent des urgences fonctionnelles absolues. Dans cette revue générale, qui ne prétend pas à l'exhaustivité, nous verrons les infections les plus courantes, les plus sévères, et/ou les plus en prise avec l'actualité, en les classant par agent infectieux.

2. Herpesviridae

Les herpesviridae ont en commun leur capacité à rentrer en latence pendant toute la vie de l'hôte qu'ils infectent, avec la possibilité de réactivations virales, responsables de récurrences cliniques. Tous les herpesviridae humains sont potentiellement pourvoyeurs d'atteintes oculaires mais HSV-1, VZV et CMV sont de très loin les plus souvent en cause.

2.1. HSV-1

2.1.1. Généralités

La séroprévalence d'HSV-1 est estimée à 60 % après 50 ans [1]. Toutefois, sur des séries nécropsiques, 100 % des patients âgés de plus de 60 ans ont du génome viral dans le système nerveux central [2]. La primo-infection a le plus souvent lieu dans les deux premières décennies, après transmission par contact direct ou gouttelettes de Pflügge infectées au niveau de la muqueuse oro-faciale, mais reste asymptomatique dans 95 % des cas. Le virus migre ensuite de façon rétrograde par les fibres sensitives puis établit sa latence dans les noyaux des neurones du ganglion trigéminal. Les réactivations virales à ce niveau sont suivies d'une migration antérograde sur les mêmes fibres, puis d'une réplication en périphérie, responsable des manifestations cliniques. Les plus fréquentes sont de loin les atteintes labiales (20 à 40 % de la population est concernée [3]), suivies des atteintes oculaires (prévalence de 1 % au cours de la vie d'un homme [4]), lorsque le virus migre par la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Les encéphalites herpétiques sont beaucoup plus rares et souvent associées à un déficit de l'immunité innée [5]. Les facteurs déclenchant les réactivations, et donc les récurrences cliniques, sont communs aux atteintes labiales et oculaires : stress, fièvre, immunodépression, infection intercurrente,

exposition aux UV, avec la particularité pour l'herpès oculaire d'être volontiers déclenché par un stress local (chirurgie ou laser oculaire).

Le virus Herpes simplex de type 2 est très rarement impliqué dans des atteintes oculaires, en dehors des cas d'infections materno-fœtales.

2.1.2. Prise en charge diagnostique et thérapeutique

Les atteintes oculaires d'HSV-1 comportent les blépharites, les conjonctivites, les uvéites et les kératites, qui sont les plus fréquentes, et concernent plus de 100 000 français [6]. L'herpès oculaire est quasiment toujours unilatéral, les récurrences surviennent toujours du même côté chez un patient donné.

Les blépharites herpétiques se présentent sous la forme d'une éruption vésiculeuse et le plus souvent douloureuse, unilatérale, et plus limitée qu'un zona ophtalmique. Elles sont plus fréquentes chez les patients les plus jeunes [7].

Les conjonctivites herpétiques ne se distinguent des autres conjonctivites virales que par leur caractère unilatéral. Leur fréquence serait largement sous-estimée [7].

Les kératites herpétiques sont les manifestations oculaires les plus fréquentes. On distingue plusieurs formes cliniques qui diffèrent par leur physiopathologie et leur traitement. Elles ont en commun leur unilatéralité et une anesthésie plus ou moins profonde de la cornée, témoignant de la neurovirulence d'HSV-1 sur le système trigéminal [8].

Les kératites épithéliales sont les plus fréquentes (50 %). Elles correspondent à une réplication virale avec effet cytopathogène dans les cellules épithéliales cornéennes. Les symptômes associent rougeur, douleur, sensation de corps étranger, photophobie, larmoiement clair et baisse de vision, en cas d'atteinte de l'axe visuel. En lampe à fente, l'ulcère épithélial est le plus souvent dendritique (en feuilles de fougère) (Fig. 1A), et s'imprègne lors de l'instillation de fluorescéine. Le diagnostic est clinique, mais peut être confirmé par PCR sur les larmes ou sur écouvillon cornéen. Le traitement repose sur le débridement épithélial à la lampe à fente, associé à un traitement antiviral topique ou systémique [9], (Tableau 1). Les collyres aux corticoïdes sont contre-indiqués car ils peuvent majorer l'ulcère. Le pronostic est favorable.

Les kératites stromales, (20 % des cas), sont liées à l'infiltrat de cellules inflammatoires dans le stroma cornéen, en réponse à la présence d'antigènes viraux [10]. Selon l'étendue de l'atteinte, l'œil est plus ou moins rouge et douloureux, la photophobie et la baisse de vision sont variables. En lampe à fente, les opacités stromales peuvent prendre toutes les tailles, formes, et localisations (Fig. 1B), et s'accompagnent volontiers d'une néovascularisation cornéenne, voire d'exsudats lipidiques intra-cornéens. La confirmation virologique est difficile : les prélèvements de surface sont peu rentables, de même que la recherche de virus ou d'immunoglobulines spécifiques (coefficient de Goldmann-Witmer, CGW, Fig. 2 [11]) dans l'humeur aqueuse. Le traitement combine antiviral par voie systémique et corticoïdes locaux (collyres, voire injections périoculaires dans les formes sévères) [12,13].

Les kératites endothéliales (endothélites) ont le pire pronostic. En effet, l'endothélium cornéen, siège de l'atteinte dans ce cas,

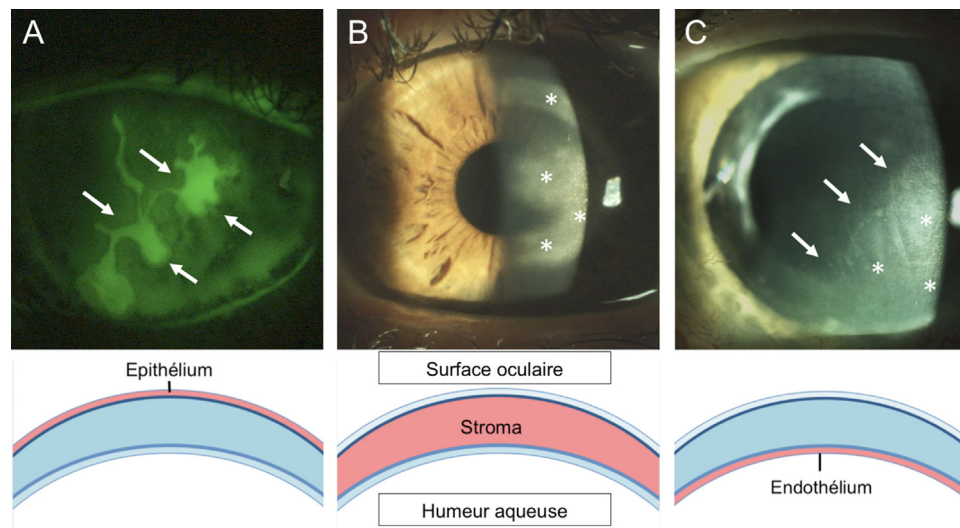


Fig. 1. Formes cliniques des kératites herpétiques. Illustration et représentation schématique. Kératite épithéliale avec ulcère dendritique vu en lumière bleue après instillation de collyre à la fluorescéine (flèches) (A). Kératite stromale avec opacité cornéenne centrale (en forme de E à l'envers) secondaire à l'infiltration du stroma cornéen par les acteurs cellulaires de la réponse immunitaire (zone opacifiée repérée par des astérisques) (B). Kératite endothéliale (endothélite) avec œdème de cornée (astérisques) dont les limites avec la cornée saine sont bien visibles (flèches) (C).

Tableau 1

Traitements des manifestations oculaires les plus communes des herpesvirus. Les durées sont le plus souvent adaptées en fonction de l'évolution et de la sévérité.

Virus	Atteinte clinique	Traitement curatif	Traitement adjuvant	Prévention primaire	Prévention secondaire
HSV-1	Kératite épithéliale	VACV po 500 mg 2×/j ou GCV 0,15 % topique 5×/j Jusqu'à cicatrisation	Débridement, collyres cicatrisants, collyres antiseptiques	ND	Voir Tableau 2
	Kératite stromale/endothéliale/uvéïte	VACV 1 g 3×/j ACV IV 10 mg/kg/8 h dans les formes sévères	Corticoides topiques/locaux/hypotonisants/mydriatiques	ND	Voir Tableau 2
VZV	Zona ophtalmique	Immunocompétent VACV po 1 g 3×/j ou FCV po 500 mg 3×/j	Antalgiques/corticoides per os/traitements des atteintes oculaires spécifiques	Vaccin (voir encadré)	Non codifié VACV po 500 mg 1 à 2×/j FCV po 500 mg 1 à 2×/j
	Kératite épithéliale	Immunodéprimé ou atteinte oculaire sévère ACV IV 10 mg/kg/8 h VACV po 500 mg 2×/j ou GCV 0,15 % topique 5×/j Jusqu'à cicatrisation	Débridement, collyres cicatrisants, collyres antiseptiques		Non codifié VACV po 500 mg 1 à 2×/j FCV po 500 mg 1 à 2×/j
	Kératite stromale/endothéliale/uvéïte	VACV po 1 g 3×/j ou FCV po 500 mg 3×/j ACV IV 10 mg/kg/8 h dans les formes sévères	Corticoides topiques/locaux/hypotonisants/mydriatiques		Non codifié VACV po 500 mg 1 à 2×/j FCV po 500 mg 1 à 2×/j
CMV	Endothélite/uvéïte antérieure/syndrome de Posner-Schlossman	VGCV po 900 mg 2×/j	Corticoides topiques/locaux/hypotonisants/mydriatiques	ND	Non codifié VGCV po 450 mg 1 à 2×/j

Po : per os ; IV : intraveineux ; ACV : aciclovir ; VACV : valaciclovir ; GCV : ganciclovir ; VGCV : valganciclovir ; FCV : famciclovir ; ND : non disponible.

assure le maintien de la transparence cornéenne et est doté de capacités de renouvellement très limitées. Les symptômes sont communs à ceux des kératites stromales. L'examen en lampe à fente retrouve un œdème cornéen avec des précipités rétro-cornéens sous-jacents (Fig. 1A). Le diagnostic virologique peut être confirmé par PCR, voire CGW (Fig. 2) sur l'humeur aqueuse. Le traitement est similaire à celui des kératites stromales, avec un recours plus rapide aux antiviraux par voie intraveineuse, ayant une meilleure biodisponibilité (Tableau 1) [12].

Les kératites neurotrophiques post-herpétiques (ou méta-herpétiques) constituent le stade ultime de l'évolution. La cornée

dénervée présente des ulcères rapidement évolutifs. Le traitement repose sur l'éviction des collyres épithélio-toxiques (notamment antibiotiques et antiviraux), les collyres lubrifiants et pro-trophiques (collyre au sérum autologue) [14]. Les formes les plus sévères peuvent justifier d'une prise en charge chirurgicale (greffe de membrane amniotique, neurotisation cornéenne).

Comme les autres manifestations d'HSV-1, les kératites herpétiques récidivent : 40 % dans les cinq ans suivant le premier épisode, 60 % dans les 20 ans [15]. Elles peuvent se compliquer, au terme de multiples récurrences, d'une opacification cécitante de la cornée, qui concerne 10 % des patients après 10 ans d'évolution [4]. Elles

$$\text{Coefficient de Goldmann-Witmer} = \frac{\left\{ \begin{array}{l} \text{IgG anti-virus} \\ \text{IgG totales} \end{array} \right\} \text{ Humeur aqueuse}}{\left\{ \begin{array}{l} \text{IgG anti-virus} \\ \text{IgG totales} \end{array} \right\} \text{ Sérum}}$$

Fig. 2. Coefficient de Goldmann-Witmer.

constitueraient d'ailleurs la première cause de cécité d'origine infectieuse dans les pays industrialisés [16]. Dans ce cas de figure, les techniques de réhabilitation visuelle (lentilles rigides, sclérales, greffes de cornée) sont à évaluer au cas par cas, sachant que les greffes de cornée sont de mauvais pronostic sur ce terrain, avec un risque majeur de récidive et de rejet. En outre, les kératites herpétiques récidivantes, bien qu'unilatérales, sont responsables d'une altération majeure de la qualité de vie, équivalente à celles d'affections oculaires c citantes bilatérales, telle que la DMLA ou le glaucome, et ce en raison de la crainte des récidives, et des altérations visuelles et de la surface oculaire qui persistent entre les crises [17,18].

Les uvéites et kérato-uvéites herpétiques représentent environ un tiers des uvéites antérieures chroniques/récidivantes [19]. Les symptômes sont peu spécifiques ( cil rouge avec baisse de vision et photophobie, sans sécrétion). L'uvéite est volontiers hypertone, avec présence d'atrophie sectorielle de l'iris, de précipités rétro-cornéens (PRC) volontiers granulomateux, et classiquement pas ou peu de synéchies irido-cristaliniennes. Le traitement associe là encore antiviraux systémiques et collyres cortico ides. Les traitements cyclopl giques et hypotonisants sont adaptés en fonction du tableau. L'uvéite herpétique est une cause majeure de glaucome chronique post-uv itique [20].

Les rétinites liées à HSV-1 sont traitées à part (cf. § 2.4 rétinites nécrosantes).

2.1.3. Traitements préventifs de l'herpès oculaire

L'Herpes Eye Disease Study, a démontré que l'aciclovir (ACV) per os, à la dose de 400 mg deux fois par jour, permet de réduire d'un facteur 2 le nombre de récurrence d'herpès oculaire. Ce traitement, et par analogie/bioéquivalence, le valaciclovir (VACV)   la posologie de 500 mg par jour, sont depuis indiqués à visée préventive [12] (Tableau 2). La prophylaxie est prescrite pour 6 à 12 mois, la posologie et la durée du traitement sont adaptées en fonction de l'évolution. L'utilisation massive des analogues nucléosidiques anti-herpétiques a malheureusement favorisé l'émergence de souches d'HSV-1 résistantes à l'ACV [21], qui expliquent une majorité des récidives épithéliales sous traitement prophylactique bien conduit [22]. Les récidives stromales fréquentes peuvent nécessiter, en plus de la prophylaxie antivirale, l'utilisation au long cours de collyres immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) [23].

2.2. Virus de la varicelle et du zona (VZV)

La prévalence de l'infection atteint 90 % à l'âge de 15 ans dans la plupart des pays européens [24]. Les atteintes oculaires du VZV surviennent dans 2 contextes : la varicelle et le zona ophtalmique (ZO). La primo-infection se fait par contact direct, gouttelettes ou aérosol avec les muqueuses. L'infection oro-pharyngée est suivie d'une phase virémique responsable de la varicelle, puis d'une entrée en latence dans les ganglions du système nerveux sensitif.

2.2.1. Atteintes oculaires de la varicelle

La varicelle peut s'accompagner de vésicules palpébrales, et d'une atteinte du segment antérieur (conjonctivite, kératite ou uvéite) dont la fréquence atteint 10 à 20 % des cas (en cas de recherche systématique) [25]. Ces atteintes évoluent favorable-

ment et le plus souvent sans récurrence (de rares formes sont en revanche très rebelles). Les rétinites sont exceptionnelles lors de la primo-infection à VZV.

2.2.2. Zona ophtalmique

Le ZO est une éruption vésiculeuse unilatérale située dans le dermatome de la branche ophtalmique du nerf trijumeau. Le risque de survenue augmente avec l'âge (en particulier après 60 ans) et l'immunodépression [26]. Les ZO représentent 10 à 20 % de tous les zonas, et se compliquent dans la moitié des cas d'une atteinte oculaire [26], fréquence qui augmente à 80 % en cas d'atteinte de la branche naso-ciliaire (se manifestant par des vésicules sur l'aile du nez, connues sous le nom de signe de Hutchinson) [26]. Les complications oculaires du ZO sont assez proches de celles liées à HSV-1 (kératites épithéliales, stromales, endothéliales et neurotrophique, uvéite, plus exceptionnellement rétinite), avec en plus le risque de séquelles palpébrales pouvant avoir un important retentissement fonctionnel (malocclusion, trichiasis). Des paralysies oculomotrices et des neuropathies optiques ne sont pas exceptionnelles [27]. Certains ZO se manifestent par une atteinte oculaire isolée, sans éruption cutanée préalable (on parle de *zoster sine herpete*).

Une des complications redoutables du ZO est l'apparition de douleurs post-zostériennes (DPZ), qui regroupent des symptômes à type de paresthésies, d'allodynies et de douleurs neurogènes. Elles impactent sévèrement la qualité de vie des patients, et sont parfois responsables de conduites suicidaires [28]. Le délai entre le zona et l'apparition des DPZ est très variable. Le risque est d'autant plus important que le patient est  g , que l'éruption zostérienne est vaste, sévère, et associée à une hypoesthésie cutanée et/ou à des douleurs intenses d'emblée. La fréquence des DPZ décroît avec le temps, passant de 30 % à 6 semaines de l'éruption   9 % à un an [29].

Le traitement du zona ophtalmique repose sur les antiviraux systémiques (Tableau 1). La prescription des traitements topiques repose sur l'examen ophtalmologique, qui doit être systématique. Les cortico ides en collyre ou en injection péri-oculaire peuvent être utiles en cas d'inflammation oculaire concomitante (uvéite, kératite stromale), mais sont contre-indiqués en cas de kératite épithéliale ou d'ulcère cornéen [30]. Des traitements lubrifiants, hypotonisants ou mydriatiques peuvent être nécessaires selon le type d'atteinte.

La durée recommandée pour le traitement antiviral est de 7 à 10 jours, sur la base de plusieurs études randomisées contrôlées réalisées dans le contexte général du zona (et non spécifiquement du zona ophtalmique) [31,32]. Instauré précocement (dans les 72 heures suivant le début des symptômes), le traitement pourrait réduire l'incidence des DPZ et des complications oculaires [33]. Des études randomisées contrôlées ont démontré que l'efficacité du valaciclovir et du famciclovir était comparable à celle de l'aciclovir [34–37]. Ces molécules permettent de simplifier les prises et bénéficient d'une meilleure biodisponibilité orale. La corticothérapie orale concomitante au traitement antiviral n'a pas démontré de bénéfice pour diminuer la durée des symptômes ou la fréquence des DPZ [32]. Bien qu'il ne soit pas codifié, ni fondé sur aucune étude contrôlée, un traitement au long cours est souvent instauré dans les formes avec atteinte oculaire chronique [38] et/ou récurrentes, qui concernent 25 à 30 % des patients ayant reçu un traitement antiviral à la phase aiguë [33,39].   la dose de 500 mg par jour de valaciclovir, ce traitement permettrait de réduire de 35 % les récidives inflammatoires [40]. Une étude en cours vise à préciser la place de cette stratégie [38]. Les patients atteints de DPZ sont, au mieux, pris en charge en collaboration avec un centre anti-douleur. Chez l'immunodéprimé, le ZO est à risque majeur de complication, et justifie pour cette raison d'un traitement antiviral par aciclovir par voie intraveineuse à haute dose [32]. Les vaccins anti-zona peuvent être utilisés en prévention secondaire. Toutefois, dans le cadre des ZO avec complications intra-oculaires, la nature en par-

Tableau 2
Indications et posologies des traitements préventifs des récurrences herpétiques oculaires.

Atteintes	Indications du traitement préventif	Durée du traitement	Médicament et posologie
Kératite épithéliale	≥ 3 épisodes par an	≥ 1 an	ACV 400 mg 2×/j VACV 500 mg 1×/j
Kératite stromale ou endothéliale ou uvéite	≥ 2 épisodes par an		
Exposition à un facteur de risque		Durée de l'exposition	

Les posologies peuvent être augmentées en cas de récurrences fréquentes. ACV : aciclovir ; VACV : valaciclovir.

tie immunitaire de certaines de ces atteintes (kératites stromales, kérato-uvéites) peut faire craindre une réactivation inflammatoire en cas de stimulation de l'immunité anti-zostérienne, comme c'est le cas après vaccination. Bien qu'il n'y ait pas eu d'évaluation spécifique de la prévention vaccinale secondaire après ZO, et donc pas de données robustes sur le sujet, plusieurs cas cliniques ont rapporté des récurrences de kératite stromale ou d'uvéite après vaccination anti-zostérienne [41–43].

2.3. Cytomégalovirus

La séroprévalence du Cytomégalovirus atteint elle aussi globalement près de 90 % de la population [44]. La transmission peut être périnatale, transfusionnelle, par la salive, le lait, lors des rapports sexuels [45]. La primo-infection est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant, et responsable d'un syndrome mononucléosique chez l'adulte. À l'occasion de la primo-infection, une virémie est responsable de la diffusion du virus dans tout l'organisme, notamment dans la moelle osseuse. Certains types cellulaires sont « permissifs » pour la réplication virale (comme les fibroblastes ou les cellules endothéliales). En revanche, les progéniteurs myéloïdes inhibent le cycle viral et permettent la latence virale. Après la primo-infection, la division, la différenciation et la migration des progéniteurs myéloïdes assurent la dissémination du CMV dans tous les organes. Lors de l'activation de ces cellules (par exemple, en réponse à une infection virale ou bactérienne), des mécanismes complexes permettent la réactivation virale avec production de particules virales libérées au niveau des surfaces épithéliales du pharynx, du système galactophorique et du tractus génital [45]. Ainsi, des réactivations asymptomatiques avec excrétion virale surviennent de manière intermittente au cours de la vie, et plus particulièrement au cours d'infections intercurrentes. Chez l'immunocompétent, les réactivations sont le plus souvent asymptomatiques ; elles peuvent être gravissimes chez l'immunodéprimé.

2.3.1. Atteintes oculaires du CMV chez l'immunocompétent

Elles réalisent 2 types d'atteinte inflammatoire du segment antérieur parfois intriqués : l'uvéite antérieure et l'endothélite. La physiopathologie de ces atteintes n'est pas complètement comprise : la réactivation du CMV pourrait être la cause de l'inflammation ou bien la conséquence d'une activation des macrophages et des cellules dendritiques secondaire à un autre processus [46].

Les uvéites à CMV sont le plus souvent antérieures, unilatérales aiguës, récidivantes ou chroniques avec hypertension oculaire, et ne répondent pas aux corticoïdes. Les éléments sémiologiques en lampe à fente sont proches des atteintes à HSV-1 et VZV avec atrophie sectorielle de l'iris et PRC granulomateux. Le diagnostic de certitude ne peut donc être porté que sur l'étude de l'humeur aqueuse (PCR ou CGW, Fig. 2) [47].

Deux tableaux cliniques particuliers (quasiment toujours unilatéraux) peuvent être liés au CMV :

- le syndrome de Possner Schlossman, qui réalise des crises uvéitiques avec hypertension majeure, peu d'inflammation et de rares

- PRC granulomateux, dont le principal risque est le développement d'un glaucome secondaire de mauvais pronostic [47] ;
- et le syndrome (ou uvéite) de Fuchs.

Ce dernier associe plus ou moins constamment une uvéite antérieure chronique de bas grade, avec PRC stellaires diffus, hétérochromie irienne par atrophie irienne diffuse du côté atteint, hyalite et apparition précoce de cataracte et de glaucome secondaires. Le syndrome de Fuchs peut être lié à différents virus (CMV, rubéole, HSV-1, VZV) [48]. Toutefois, les données actuelles montrent qu'il est le plus souvent lié au virus de la rubéole en Europe (où il débute entre la première et la 3ème décennie) tandis qu'il est plus fréquemment associé au CMV en Asie (où il débute plus tardivement).

Les endothélites à CMV sont également très difficiles à différencier des atteintes liées à HSV-1 ou VZV mais sont plus fréquentes en Asie.

Le traitement des atteintes antérieures liées au CMV ne fait pas l'objet d'un consensus. Certains auteurs préconisent des traitements antiviraux (ganciclovir [GCV]) topiques tandis qu'en France, il est habituel, dans les formes récidivantes, de proposer un traitement par valganciclovir (VGCV) per os au long cours. Une étude contrôlée comparant ces deux modalités thérapeutiques est en cours [49].

2.3.2. Atteintes oculaires du CMV chez l'immunodéprimé

Elles réalisent un tableau de rétinite nécrosante uni ou bilatérale et sont détaillées ci-dessous (cf. § 1.4 rétinites nécrosantes).

2.4. Rétinites nécrosantes

Les rétinites nécrosantes d'origine virale constituent des urgences fonctionnelles absolues. Elles mettent rapidement en danger le pronostic visuel et comportent un risque de bilatéralisation. Leur suspicion doit faire débiter le traitement sans attendre le diagnostic de certitude. On distingue les atteintes des sujets immunocompétents et de celles touchant les immunodéprimés.

2.4.1. Rétinites nécrosantes de l'immunocompétent : ARN syndrome

Le syndrome de nécrose rétinienne aiguë ou ARN syndrome (*Acute retinal necrosis*) est une maladie rare qui survient typiquement chez un adulte immunocompétent d'âge moyen, sans prédominance de sexe. Les virus en cause dans l'ARN sont HSV-1 et 2, VZV, rarement le CMV et exceptionnellement l'EBV [50].

2.4.1.1. Diagnostic. Le tableau associe baisse de l'acuité visuelle unilatérale peu douloureuse à œil rouge avec photophobie et myodésopsies. L'examen en lampe à fente révèle une inflammation antérieure granulomateuse parfois accompagnée d'hypertonie et/ou d'atrophie irienne. La hyalite est si intense qu'elle rend l'accès au fond d'œil difficile. Les lésions de nécrose rétinienne sont blanchâtres, initialement situées en périphérie, puis s'étendent de façon circonférentielle et vers le pôle postérieur. La vascularite rétinienne occlusive (au mieux investiguée par une angiographie à la fluorescéine) prédomine sur le réseau artériel. Des neuropathies optiques sont souvent associées aux ARN. L'atteinte rétrobulbaire

peut être suspectée en cas d'abolition du réflexe photomoteur, ou de baisse visuelle non expliquée par la rétinite.

Une méningoencéphalite peut précéder, accompagner ou succéder un ARN. Par conséquent, la recherche de signes méningés associés est indispensable et fera réaliser une ponction lombaire et une IRM cérébrale en urgence. Les méningo-encéphalites compliquant les ARN sont parfois très retardées par rapport à l'atteinte oculaire. À l'inverse, les ARN peuvent succéder à des encéphalites herpétiques dans des délais variant de quelques mois à plusieurs années [51]. Un antécédent d'herpes néonatal fera suspecter l'HSV-2 [52].

Les formes initialement bilatérales ou BARN (Bilateral Acute Retinal Necrosis) représenteraient jusqu'à un tiers des cas. La bilatéralisation peut survenir secondairement après un intervalle libre de quelques semaines à plusieurs années [50]. Si le diagnostic d'ARN est clinique, l'identification du virus responsable par PCR sur un prélèvement d'humeur aqueuse est indispensable pour adapter au mieux le traitement (idéalement par PCR multiplex).

2.4.1.2. Prise en charge. En l'absence de traitement, la nécrose et l'inflammation entraînent des déhiscences rétinienne et des tractions responsables de décollements de rétine. Une atrophie optique secondaire est fréquente. Le pronostic dépend de la rapidité de la mise en route d'un traitement antiviral agressif et de la surface de nécrose rétinienne initiale [50].

Le traitement a pour objectifs de :

- contrôler la réplication virale ;
- limiter les conséquences structurelles de la réaction inflammatoire et vasculaire ;
- prévenir la bilatéralisation.

Le traitement antiviral est administré par voie intraveineuse pendant deux à trois semaines, relayé par un traitement d'entretien par voie orale au long cours. L'ACV est théoriquement utilisé en première intention en raison de la prédominance de VZV et HSV. En l'absence de réponse, ou si le virus responsable est le CMV (voire le VZV), l'ACV peut être remplacé par le foscarnet ou le GCV, surtout pendant les premiers jours, pour optimiser les chances d'être rapidement actif sur le virus (Tableau 3). Des injections intra-vitréennes de GCV, voire de foscarnet sont le plus souvent associées.

Le traitement anti-inflammatoire systémique ne fait l'objet d'aucun consensus. Certains auteurs préconisent de l'instaurer dès la preuve clinique d'une efficacité des antiviraux (attestée par la stabilisation du front de nécrose rétinienne), soit systématiquement 24 à 48 heures après le début du traitement antiviral. Aucune étude n'a comparé ces deux attitudes. Une corticothérapie par bolus de méthylprednisolone relayés par prednisone orale à 1 mg/kg rapidement dégressive sur 4 à 6 semaines est généralement utilisée. Les collyres à la dexaméthasone complètent localement le traitement anti-inflammatoire. Le traitement anti-agrégant par aspirine ou héparine de bas poids moléculaire vise à améliorer la perfusion rétinienne. La photocoagulation de la rétine périphérique et la vitrectomie précoce ont été proposées pour réduire le risque de décollement de rétine, mais le bénéfice de ces traitements n'est pas démontré [50]. Les autres traitements comprennent les hypotonisants et les collyres mydriatiques. Le traitement chirurgical des décollements de rétine est complexe mais permet parfois de récupérer une vision ambulatoire.

2.4.2. Rétinites nécrosantes de l'immunodéprimé

2.4.2.1. Rétinites à CMV. Si elles touchaient classiquement les patients au stade SIDA avec moins de 50 lymphocytes T4/mm³, elles surviennent désormais le plus souvent dans d'autres contextes d'immunodépression, tels que les traitements immunosuppresseurs ou modulateurs systémiques (notamment après

transplantation d'organe solide ou de moelle osseuse) et même les injections intravitréennes de corticoïdes (réalisées notamment dans le cadre des complications oculaires du diabète) [53,54]. Le virus infecterait les cellules endothéliales vasculaires puis migrerait vers les cellules de l'épithélium pigmentaire de la rétine en infectant au passage les cellules gliales. Ainsi, les altérations vasculaires de la rétinopathie liée au VIH prédisposent à la survenue d'une rétinite à CMV.

2.4.2.1.1. Diagnostic. Les rétinites à CMV peuvent être asymptomatiques lorsqu'elles débute dans la périphérie rétinienne, d'où l'importance du dépistage systématique et régulier chez les sujets à risque (CD4 < 50/mm³ et/ou présence d'une virémie ou d'une virurie à CMV). Survient ensuite une baisse visuelle avec myodésopsies en présence d'un œil le plus souvent blanc et indolore. L'atteinte est uni- ou bilatérale et peut toucher toutes les zones de la rétine. Le fond d'œil retrouve un ou plusieurs foyers de rétinite adjacents aux vaisseaux (Fig. 3A). L'atteinte exclusive du pôle postérieur est rare. Les foyers de rétinite sont blanchâtres avec des bords granulaires. De petits foyers satellites punctiformes témoignent de la progression en rétine saine. Des hémorragies sont présentes en quantité variable. En raison de l'immunodépression, la réaction inflammatoire en chambre antérieure et dans le vitré est minime ou nulle. Chez les patients qui ont été traités pour une rétinite à CMV, la restauration d'une immunité efficace par le traitement antirétroviral se complique rarement « d'uvéïte associée à la reconstitution immunitaire », associant inflammation de chambre antérieure, hyalite, œdème maculaire et papillite [55]. Le diagnostic de rétinite à CMV doit être confirmé par PCR sur l'humeur aqueuse.

2.4.2.1.2. Prise en charge. Le traitement de la rétinite à CMV comporte une phase « d'attaque », jusqu'à arrêt de la progression de la rétinite puis une phase d'entretien. Le traitement d'attaque de la rétinite à CMV repose sur le GCV ou le foscarnet par voie IV pendant deux à trois semaines, associé le plus souvent à des injections intravitréennes de GCV ou de foscarnet (Tableau 3) [56]. Les formes très périphériques ne menaçant pas le pôle peuvent être traitées par VGCV per os sous surveillance régulière du fond d'œil. En cas de contre-indication au traitement systémique, le traitement peut être entrepris uniquement avec des injections intravitréennes de GCV mais ces dernières sont associées à un sur-risque d'atteinte controlatérale et de mortalité par complications viscérale du CMV [57]. Le VGCV est le traitement d'entretien le plus utilisé.

2.4.2.2. Nécrose rétinienne externe progressive ou PORN syndrome. Le PORN syndrome pour (*progressive outer retinal necrosis*) touche les sujets profondément immunodéprimés, et plus particulièrement les patients atteints du SIDA aux stades avancés avec un taux effondré de lymphocytes T4 [58]. Il définit une atteinte fulminante et de pronostic très péjoratif. Les PORN sont le plus souvent liés au VZV. Malgré un traitement précoce et bien conduit, le pronostic est extrêmement péjoratif avec une acuité visuelle moyenne finale limitée à la perception des mouvements.

2.4.2.2.1. Diagnostic. L'atteinte est uni ou bilatérale, avec une baisse de vision indolore et un œil qui peut rester blanc. Contrairement à l'ARN, le segment antérieur est calme, le vitré peu ou non inflammatoire, les vascularites minimes ou absentes. Comme dans l'ARN, la nécrose rétinienne est d'aspect blanc-jaunâtre. Les lésions atteignent souvent le pôle postérieur d'emblée. La maladie progresse rapidement vers la cécité avec atrophie optique et rétinienne. Un antécédent de zona cutanée et/ou une suspicion de méningite virale concomitante sont fréquents [59]. Là encore, le diagnostic virologique de certitude sur l'humeur aqueuse est indispensable.

2.4.2.2.2. Prise en charge. La plupart des auteurs recommandent un traitement antiviral plus agressif que dans l'ARN, associant GCV et foscarnet par voie IV combinés à des injections intravitréennes d'antiviral ; Les corticoïdes n'ont pas leur place dans

Tableau 3

Traitements antiviraux des rétinites nécrosantes.

Tableau clinique	Traitement d'attaque (systémique)	Traitement d'attaque (intravitréen)	Traitement d'entretien
ARN	ACV IV 10 mg/kg/8 h 2 à 3 semaines. ou Foscavir IV 90 mg/kg/12 h dans les formes sévères	GCV 2 mg ou Foscavir 2,4 mg (1 à 2 injections par semaine)	VACV po 1 g 3×/j ou FCV po 500 mg 3×/j ou VGCV po 900 mg 2×/j En fonction du virus identifié
PORN Rétinite à CMV	Foscavir IV 90 mg/kg/12 h GCV IV 5 mg/kg/12 h		

ARN: nécrose rétinienne aiguë ; PORN: nécrose rétinienne externe progressive ; po : per os ; IV : intraveineux ; ACV : aciclovir ; VACV : valaciclovir ; GCV : ganciclovir ; VGCV : valganciclovir ; FCV : famciclovir.

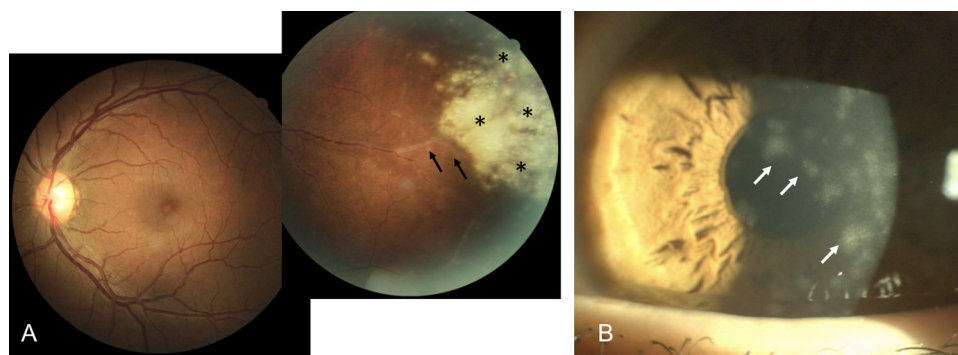


Fig. 3. Montage de rétinothographies d'une rétine à CMV de l'œil gauche chez une patiente sous immunosuppresseur (mycophénolate mofétil) pour un lupus systémique. Atteinte périphérique typique avec absence de hyalite (bonne visualisation du fond d'œil), foyer de nécrose rétinienne blanchâtre à bords flous (*), vascularite rétinienne (flèches) et présence de zones hémorragiques (A). Opacités cornéennes dans le cadre d'une kératoconjonctivite à adénovirus (flèches) (B).

la prise en charge initiale. Le traitement d'entretien par voie orale, adapté au virus en cause, prend le relais du traitement d'attaque quand celui-ci a permis de stopper l'évolution de la nécrose, et sera poursuivi jusqu'à reconstitution immunitaire.

3. Adénovirus et entérovirus

Les conjonctivites et kératoconjonctivites liées aux adénovirus (ADV) représentent 75 % des conjonctivites virales [60]. Elles associent une hyperhémie conjonctivale, des sécrétions, et une sensation de corps étranger. On distingue :

- la kératoconjonctivite épidémiques (KCE) : la plus fréquente, qui a la particularité de toucher l'épithélium conjonctival et cornéen, avec, dans les cas sévères, formation de pseudo-membranes conjonctivales et/ou d'opacités cornéennes sous-épithéliales (Fig. 3B). Cette forme peut être responsable d'épidémies dans les structures de soin (en particulier dans les services d'ophtalmologie et les maisons de repos) ;
- la fièvre adéno-pharyngo-conjonctivale, caractérisée par une fièvre, une pharyngite, une conjonctivite folliculaire et des adéno-pathies, plus fréquente dans les crèches, les écoles, les centres aérés et les colonies de vacances ;
- les conjonctivites isolées.

En raison des conséquences potentiellement sévères de ces affections et de leur extrême contagiosité, la prise en charge de ces patients atteints requiert une identification rapide du risque contagieux (éducation du personnel) et une organisation particulière pour éviter la dissémination (limitation des objets touchés et mesures d'hygiène dans le centre de soins). Le diagnostic clinique peut être confirmé par PCR sur écouvillon de surface ou prélèvement de larme ou encore par test immunochromatographique rapide [61]. Aucun traitement antiviral n'ayant fait la preuve de son efficacité, le traitement de la phase aiguë repose sur les collyres

lubrifiants et les antiseptiques. Les complications inflammatoires (pseudomembranes conjonctivales et/ou opacités cornéennes) peuvent nécessiter des traitements spécifiques (pelage des membranes et corticothérapie topique, voire collyre à la ciclosporine).

Les entérovirus (en particulier Coxsackie A 24 et enterovirus 70) sont responsables de kératoconjonctivites sévères, volontiers hémorragiques. Elles partagent les complications des kératoconjonctivites adénovirales et les grandes lignes de la prise en charge.

4. Viroses infantiles

4.1. La rougeole

Cette virose revenue tout récemment dans l'actualité peut s'accompagner d'une conjonctivite folliculo-papillaire rarement accompagnée du classique signe de Köplick conjonctival. Des kératites épithéliales superficielles peuvent émailler l'évolution de la maladie [62]. Les complications à type d'ulcères de cornée de néovascularisation ou de perforation cornéenne surviennent surtout en cas de dénutrition ou d'hypovitaminose A associée.

4.2. Les oreillons

Ils peuvent se compliquer de conjonctivite, d'épisclérite, et plus rarement de dacryoadénite.

4.3. La rubéole

L'infection congénitale est associée à la survenue de malformations oculaires extrêmement sévères. Par ailleurs, la rubéole a été identifiée au début des années 2000 comme l'agent infectieux responsable d'uvéites chroniques revêtant le plus souvent la forme de syndrome de Fuchs chez des patients non vaccinés [63,64] (cf. § 1.3.1). Les corticoïdes sont inefficaces et délétères et le pronostic globalement bon. Le diagnostic repose sur le prélèvement

d'humeur aqueuse avec mise en évidence d'une synthèse locale d'immunoglobulines spécifiques ou d'ARN viral.

5. Arboviroses et viroses émergentes

5.1. Dengue

Cette arbovirose est responsable de pétéchies conjonctivales chez près de la moitié des malades et d'une atteinte inflammatoire du segment postérieur (maculopathie) touchant 8 % des malades, parfois accompagnée d'une uvéite antérieure. L'atteinte se manifeste le plus souvent dans les 8 jours après l'apparition de la fièvre, par une baisse de vision bilatérale associée à un scotome central [65]. L'évolution est en général spontanément favorable en quelques semaines. Les cas les plus sévères peuvent faire discuter une corticothérapie locale voire systémique.

5.2. Chikungunya

Il s'accompagne très fréquemment à la phase aiguë d'une hyperhémie conjonctivale et de douleurs rétro-orbitaires [65]. Des manifestations inflammatoires intra-oculaires peuvent survenir dans les semaines suivant les premiers symptômes, au premier rang desquels l'uvéite antérieure. Des cas de kératites [66], d'uvéites postérieures et de névrites optiques ont été rapportés.

5.3. Maladie à virus zika (ZIKV)

À la phase aiguë, cette arbovirose peut être associée à des conjonctivites non purulentes et plus rarement à des manifestations oculaires inflammatoires [67]. Les infections congénitales entraînent des anomalies chorioretiniennes et papillaires (atrophiques) qui sont le plus souvent associées à une microcéphalie. Par conséquent, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil chez tous les nouveau-nés suspects d'infection materno-fœtale à ZIKV.

5.4. Fièvre du Nil Occidental

Cette arbovirose peut se compliquer d'uvéites postérieures, plus fréquentes dans les formes neurologiques de la maladie. Les tableaux les plus fréquents sont les chorioretinites multifocales et les neurorétinites (souvent associées à une vascularite rétinienne), très évocatrices en contexte épidémique [68].

5.5. Maladie à virus Ebola

Elle est souvent responsable, à la phase aiguë, d'une hyperhémie conjonctivale dont la physiopathologie n'est pas connue, mais qui pourrait avoir une valeur diagnostique en contexte épidémique [69]. Chez les survivants, la phase de convalescence peut s'accompagner de manifestations inflammatoires potentiellement très sévères chez près de 15 % des patients (uvéites antérieures, postérieures, panuvéites, névrites optiques), avec un risque de perte visuelle profonde de l'ordre de 40 % [70]. Ces atteintes témoignent d'une persistance virale prolongée (parfois plusieurs mois) dans les tissus oculaires. La connaissance des atteintes oculaires de la MVE, parfois distante de plusieurs semaines de l'infection aiguë, est nécessaire pour prendre toutes les précautions lors de la prise en charge d'un patient à risque.

5.6. Œil et COVID-19

5.6.1. Atteintes de la surface oculaire

Une atteinte conjonctivale (sous la forme d'une hyperhémie conjonctivale) serait présente chez environ 1 % des malades [71]. L'étude de Wu et al., qui rapporte une fréquence d'atteinte oculaire

de 32 %, souffre de biais méthodologiques majeurs, puisqu'elle a inclu des patients en état critique souffrant d'atteintes non spécifiques à la COVID-19, mais vraisemblablement secondaires aux soins de réanimations (chémosis) [72]. En revanche, l'atteinte de la surface oculaire peut être inaugurale, voire au premier plan, comme le démontre le cas de la patiente rapportée par Cheema et al. [73], dont l'atteinte quasi exclusive était une kératoconjonctivite d'allure virale, où encore le cas rapporté par Daruich et al. d'un patient dont la conjonctivite bilatérale a précédé l'atteinte pulmonaire [74]. Les conjonctivites associées à la COVID-19 s'accompagnaient d'une excrétion de particules virales infectieuses dans les larmes [75], et d'une probable réplication virale locale, sachant que les récepteurs d'entrée du virus sont présents sur plusieurs types cellulaires de la surface oculaire [76].

5.6.2. Autres atteintes oculaires

À ce jour, les conjonctivites et kératoconjonctivites dominant largement les manifestations oculaires de la COVID-19 rapportées dans la littérature [77]. Une étude récente a toutefois rapporté l'existence d'atteintes rétinienne bénignes et asymptomatiques [78]. Concernant d'autres atteintes oculaires potentielles, le manque de recul ne permet pour l'instant aucune certitude.

5.6.3. Transmission conjonctivale du COVID-19

Les cellules de l'épithélium conjonctival peuvent servir de porte d'entrée et de lieu de réplication au virus SARS-CoV-2 avant une contamination secondaire des voies aériennes supérieures via les voies lacrymales. Ces données doivent faire conseiller le port de protection oculaire (lunettes de protection, visière) à l'ensemble des personnes exposées.

Contribution des auteurs

Marie-Juliette Devilliers : rédaction, conception.
Wassim Ben Hadj Salah : acquisition des données et relecture.
Emmanuel Barreau : relecture.
Elodie Da Cunha : acquisition des données et relecture.
Mohamed M'Garrech : acquisition des données et relecture.
Jérémy Bénichou : acquisition des données et relecture.
Marc Labetoulle : conception, relecture et correction du manuscrit.
Antoine Rousseau : conception, relecture et correction du manuscrit.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagg EW, Paulose-Ram R. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14–49: United States, 2015–2016. NCHS data brief 2018;304:1–8.
- [2] Wang K, Lau TY, Morales M, Mont EK, Straus SE. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. J Virol 2005;79(22):14079–87.
- [3] Pica F, Volpi A. Public awareness and knowledge of herpes labialis. J Med Virol 2012;84(1):132–7.
- [4] Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. Arch Ophthalmol 2010;128(9):1178–83.
- [5] Sancho-Shimizu V, Zhang SY, Abel L, Tardieu M, Rozenberg F, Jouanguy E, et al. Genetic susceptibility to herpes simplex virus 1 encephalitis in mice and humans. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2007;7(6):495–505.
- [6] Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, Crochard A, Danilowski M, Bouee S, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. Ophthalmology 2005;112(5):888–95.

- [7] Colin J, Labetoulle M. Kératites herpétiques, conjonctivites et blépharites : formes cliniques. In: Labetoulle M, editor. *Herpès et zona oculaire : de la clinique au traitement*. Paris: Med'com; 2009. p. 79–96.
- [8] Rousseau A, Nasser G, Chiquet C, Barreau E, Gendron G, Kaswin G, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of trigeminal nerves in relapsing herpetic keratouveitis. *PLoS One* 2015;10(4):e0122186.
- [9] Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:Cd002898.
- [10] Rowe AM, St Leger AJ, Jeon S, Dhaliwal DK, Knickelbein JE, Hendricks RL. Herpes keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2013;32:88–101.
- [11] de Boer JH, Luyendijk L, Rothova A, Kijlstra A. Analysis of ocular fluids for local antibody production in uveitis. *Br J Ophthalmol* 1995;79(6):610–6.
- [12] Labetoulle M, Colin J. [Current concepts in the treatment of herpetic keratitis]. *J Fr Ophtalmol* 2012;35(4):292–307.
- [13] Wilhelmus KR, Gee L, Hauck WW, Kurinij N, Dawson CR, Jones DB, et al. Herpetic eye disease study: a controlled trial of topical corticosteroids for Herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 2020;127(4s):S5–18.
- [14] Dua HS, Said DG, Messmer EM, Rolando M, Benitez-Del-Castillo JM, Hossain PN, et al. Neurotrophic keratopathy. *Prog Retin Eye Res* 2018;66:107–31.
- [15] Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 1998;339(5):300–6.
- [16] Farooq AV, Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: an epidemiologic update. *Surv Ophthalmol* 2012;57(5):448–62.
- [17] Kaswin G, Rousseau A, M'Garrech M, Barreau E, Pogorzalek N, De Monchy I, et al. Optical aberrations in patients with recurrent herpes simplex keratitis and apparently normal vision. *Br J Ophthalmol* 2013;97(9):1113–7.
- [18] Reynaud C, Rousseau A, Kaswin G, M'Garrech M, Barreau E, Labetoulle M. Persistent impairment of quality of life in patients with Herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(2):160–9.
- [19] Bodaghi B, Cassoux N, Wechsler B, Hannouche D, Fardeau C, Papo T, et al. Chronic severe uveitis: etiology and visual outcome in 927 patients from a single center. *Medicine* 2001;80(4):263–70.
- [20] Siddique SS, Suelves AM, Baheti U, Foster CS. Glaucoma and uveitis. *Surv Ophthalmol* 2013;58(1):1–10.
- [21] van Velzen M, van de Vijver DA, van Loenen FB, Osterhaus AD, Remeijer L, Verjans GM. Acyclovir prophylaxis predisposes to antiviral-resistant recurrent herpetic keratitis. *J Infect Dis* 2013;208(9):1359–65.
- [22] Rousseau A, Boutolleau D, Titier K, Bourcier T, Chiquet C, Weber M, et al. Recurrent herpetic keratitis despite antiviral prophylaxis: a virological and pharmacological study. *Antiviral Res* 2017;146:205–12.
- [23] Peyman A, Nayebzadeh M, Peyman M, Afshari NA, Pourazizi M. Topical cyclosporine-A versus prednisolone for herpetic stromal keratitis: a randomized controlled trial. *Acta Ophthalmol* 2019;97(2):e194–8.
- [24] Bollaerts K, Riera-Montes M, Heininguer U, Hens N, Souverain A, Verstraeten T, et al. A systematic review of varicella seroprevalence in European countries before universal childhood immunization: deriving incidence from seroprevalence data. *Epidemiol Infect* 2017;145(13):2666–77.
- [25] Sungur G, Hazirolan D, Duran S, Satana B, Arıkan I, Duman S. The effect of clinical severity and eyelid rash on ocular involvement in primary varicella infection. *Eur J Ophthalmol* 2009;19(6):905–8.
- [26] Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology* 2008;115(2 Suppl.):S3–12.
- [27] Kedar S, Jayagopal LN, Berger JR. Neurological and ophthalmological manifestations of Varicella Zoster Virus. *J Neuroophthalmol* 2019;39(2):220–31.
- [28] Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: prevention and management. *Am Fam Physician* 2017;96(10):656–63.
- [29] Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003;70(Suppl. 1):S24–30.
- [30] Vadoothker S, Jeng BH. Management of chronic complications associated with herpes zoster ophthalmicus. *Curr Opin Ophthalmol* 2018;29(4):334–9.
- [31] McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;293(6561):1529–32.
- [32] Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl. 1):S1–26.
- [33] Hoang-Xuan T, Büchi ER, Herbort CP, Denis J, Frot P, Thénault S, et al. Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1992;99(7):1062–70 [discussion 70–1].
- [34] Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trottier S, Van Slycken S, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomized aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol* 2001;85(5):576–81.
- [35] Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 2000;107(8):1507–11.
- [36] Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(2):89–96.
- [37] 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.
- [38] Lo DM, Jeng BH, Gillespie C, Wu M, Cohen EJ. Current practice patterns and opinions on the management of recent-onset or chronic Herpes Zoster Ophthalmicus of Zoster Eye Disease Study Investigators. *Cornea* 2019;38(1):13–7.
- [39] Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, et al. Epidemiology of Herpes Zoster ophthalmicus: recurrence and chronicity. *Ophthalmology* 2016;123(7):1469–75.
- [40] Miserocchi E, Fogliato G, Bianchi I, Bandello F, Modorati G. Clinical features of ocular herpetic infection in an Italian referral center. *Cornea* 2014;33(6):565–70.
- [41] Khalifa YM, Jacoby RM, Margolis TP. Exacerbation of zoster interstitial keratitis after zoster vaccination in an adult. *Arch Ophthalmol* 2010;128(8):1079–80.
- [42] Lehmann A, Matoba A. Reactivation of herpes zoster stromal keratitis after HZ/su adjuvanted herpes zoster subunit vaccine. *Ophthalmology* 2018;125(11):1682.
- [43] Sham CW, Levinson RD. Uveitis exacerbation after varicella-zoster vaccination in an adult. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):793–4.
- [44] Zuhair M, Smit GSA, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019;29(3):e2034.
- [45] Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol* 2015;235(2):288–97.
- [46] Carmichael A. Cytomegalovirus and the eye. *Eye* 2012;26(2):237–40.
- [47] Chan NS, Chee SP, Caspers L, Bodaghi B. Clinical features of CMV-associated anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(1):107–15.
- [48] Sun Y, Ji Y. A literature review on Fuchs uveitis syndrome: an update. *Surv Ophthalmol* 2020;65(2):133–43.
- [49] Takhar JS, Joye AS, Somkijrungraj T, Laovirojjanakul W, Lin CP, Lietman TM, et al. A double masked randomised 4-week, placebo-controlled study in the USA, Thailand and Taiwan to compare the efficacy of oral valganciclovir and topical 2 % ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus anterior uveitis: study protocol. *BMJ Open* 2019;9(12):e033175.
- [50] Schoenberger SD, Kim SJ, Thorne JE, Mruthyunjaya P, Yeh S, Bakri SJ, et al. Diagnosis and treatment of acute retinal necrosis: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2017;124(3):382–92.
- [51] Hirota K, Akimoto M, Katsura T. Bilateral acute retinal necrosis after herpetic meningitis. *Clin Ophthalmol* 2012;6:551–3.
- [52] Tran TH, Stanescu D, Caspers-Velu L, Rozenberg F, Liesnard C, Gaudric A, et al. Clinical characteristics of acute HSV-2 retinal necrosis. *Am J Ophthalmol* 2004;137(5):872–9.
- [53] Munro M, Yadavalli T, Fonteh C, Arfeen S, Lobo-Chan AM. Cytomegalovirus retinitis in HIV and non-HIV individuals. *Microorganisms* 2019;8(1).
- [54] Wu XN, Lightman S, Tomkins-Netzer O. Viral retinitis: diagnosis and management in the era of biologic immunosuppression: a review. *Clin Exp Ophthalmol* 2019;47(3):381–95.
- [55] Jabs DA, Van Natta ML, Holland GN, Danis R. Cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome after initiating antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol* 2017;174:23–32.
- [56] Shapira Y, Mimouni M, Vishnevskia-Dai V. Cytomegalovirus retinitis in HIV-negative patients — associated conditions, clinical presentation, diagnostic methods and treatment strategy. *Acta ophthalmologica* 2018;96(7):e761–7.
- [57] Jabs DA. Cytomegalovirus retinitis and the acquired immunodeficiency syndrome—bench to bedside: LXVII Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2011;151(2):198–216.e1].
- [58] Gore DM, Gore SK, Visser L. Progressive outer retinal necrosis: outcomes in the intravitreal era. *Arch Ophthalmol* 2012;130(6):700–6.
- [59] Ormerod LD, Larkin JA, Margo CA, Pavan PR, Menosky MM, Haight DO, et al. Rapidly progressive herpetic retinal necrosis: a blinding disease characteristic of advanced AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26(1):34–45 [discussion 6–7].
- [60] Renard G. [Adenoviral keratoconjunctivitis]. *J Fr Ophtalmol* 2010;33(8):586–92.
- [61] Kam KY, Ong HS, Bunce C, Ogunbowale L, Verma S. Sensitivity and specificity of the AdenoPlus point-of-care system in detecting adenovirus in conjunctivitis patients at an ophthalmic emergency department: a diagnostic accuracy study. *Br J Ophthalmol* 2015;99(9):1186–9.
- [62] M'Garrech M, Gendron G, de Monchy I, Pogorzalek N, Rebautet S, Vittecoq D, et al. [Corneal manifestations of measles in the unvaccinated adult: two typical cases during an epidemic]. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(3):197–201.
- [63] Groen-Hakan F, van de Laar S, van der Eijk-Baltissen AA, Ten Dam-van Loon N, de Boer J, Rothova A. Clinical manifestations, prognosis, and vaccination status of patients with rubella virus-associated uveitis. *Am J Ophthalmol* 2019;202:37–46.
- [64] Quentin CD, Reiber H. Fuchs heterochromic cyclitis: rubella virus antibodies and genome in aqueous humor. *Am J Ophthalmol* 2004;138(1):46–54.
- [65] Merle H, Donnio A, Jean-Charles A, Guymarch J, Hage R, Najioullah F, et al. Ocular manifestations of emerging arboviruses: Dengue fever, Chikungunya, Zika virus, West Nile virus, and yellow fever. *J Fr Ophtalmol* 2018;41(6):e235–43.
- [66] Hayek S, Rousseau A, Bouthry E, Prat CM, Labetoulle M. Chikungunya virus infection and bilateral stromal keratouveitis. *JAMA Ophthalmol* 2015;133(7):849–50.
- [67] Benzekri R, Belfort Jr R, Ventura CV, de Paula Freitas B, Maia M, Leite M, et al. [Ocular manifestations of Zika virus: what we do and do not know]. *J Fr Ophtalmol* 2017;40(2):138–45.
- [68] Khairallah M, Kahloun R. Ocular manifestations of emerging infectious diseases. *Curr Opin Ophthalmol* 2013;24(6):574–80.
- [69] Rousseau A, Labetoulle M. [Ocular manifestations of Ebola virus disease: what we learned from the last epidemic]. *J Fr Ophtalmol* 2015;38(8):758–63.
- [70] Yeh S, Shantha JG, Hayek B, Crozier I, Smith JR. Clinical manifestations and pathogenesis of uveitis in ebola virus disease survivors. *Ocul Immunol Inflamm* 2018;26(7):128–34.

- [71] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382(18):1708–20.
- [72] Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of ocular findings of patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020.
- [73] Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol* 2020.
- [74] Daruich A, Martin D, Bremond-Gignac D. Ocular manifestation as first sign of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): interest of telemedicine during the pandemic context. *J Fr Ophthalmol* 2020.
- [75] Colavita F, Lapa D, Carletti F, Lalle E, Bordi L, Marsella P, et al. SARS-CoV-2 isolation from ocular secretions of a patient with COVID-19 in Italy with prolonged viral RNA detection. *Ann Intern Med* 2020.
- [76] Hui KPY, Cheung MC, Perera R, Ng KC, Bui CHT, Ho JCW, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med* 2020.
- [77] Rousseau A, Fenolland JR, Labetoulle M. [SARS-CoV-2, COVID-19 and the eye: an update on published data]. *J Fr Ophthalmol* 2020.
- [78] Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort Jr R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet* 2020.