

Atteintes oculaires à herpès simplex

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Une production de l'Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament

Atteintes oculaires à herpès simplex

Rapport en soutien au guide d'usage optimal

Rédigé par
Alain Prémont

Avec la collaboration de
Hélène Guay

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

Le guide d'usage optimal a été présenté au Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) à sa réunion du 26 mars 2018.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Membres de l'équipe de projet

Auteur principal

Alain Prémont, Pharm., MBA

Collaboratrice interne

Hélène Guay, Ph. D.

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

Repérage d'information scientifique

Caroline Dion, M.B.S.I., *bibl. prof.*

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Julien Chevrier, M.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

Soutien administratif

Ginette Petit

Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

Avec la collaboration de

Révision Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2018

Bibliothèque et Archives Canada, 2018

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-81657-7 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2018

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Atteintes oculaires à herpès simplex : rapport en soutien au guide d'usage optimal.

Rapport rédigé par Alain Prémont. Québec, Qc : INESSS; 2018. xx p.

L'institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Comité consultatif

Pour ces travaux les membres du comité consultatif sont :

D^{re} Catherine Achim, ophtalmologiste spécialiste en pédiatrie, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec - Université Laval; professeure de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Marie-Dominic Breault, médecin de famille et urgentiste, Centre intégré de santé et de services sociaux (CISSS) de la Gaspésie

D^r Michel Cauchon, médecin de famille, Unité de médecine familiale (UMF) Maïzerets, professeur titulaire, Faculté de médecine, Université Laval

D^{re} Evelynne Doyon-Trottier, pédiatre urgentiste, CHU Sainte-Justine

D^{re} Anne Faucher, ophtalmologiste cornéologue, CHU de Sherbrooke, Hôtel-Dieu de Sherbrooke, professeure titulaire, Faculté de médecine, Université de Sherbrooke

D^r Pierre Forcier, optométriste, professeur agrégé, École d'optométrie de l'Université de Montréal

M. Francis Lachance, pharmacien d'établissement, CHU de Québec, Hôpital du Saint-Sacrement, Centre universitaire d'ophtalmologie

M^{me} Isabelle Levasseur, infirmière praticienne spécialisée, UMF-GMF Cité-de-la-Santé de Laval

D^r Kevin Messier, optométriste, chargé de clinique, École d'optométrie de l'Université de Montréal, Centre de perfectionnement et de référence en optométrie, Institut de l'œil des Laurentides

M. Frédéric Poitras, pharmacien, Faculté de pharmacie, Université Laval, pharmacien communautaire

D^{re} Isabelle Tétrault, microbiologiste infectiologue, CHU de Québec – Hôpital de l'Enfant-Jésus

Comité de suivi

Pour ces travaux, les membres du comité de suivi sont :

D^{re} Vanessa Bachir, optométriste, Association des optométristes du Québec (AOQ)

M. Joël Brodeur, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

D^r Mazen Choulakian, Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ)

D^r Claude Guimond, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

D^{re} Francine Mathieu-Millaire, Collège des médecins du Québec (CMQ)

D^r Langis Michaud, optométriste, Ordre des optométristes du Québec (OOQ)

Lecteurs externes

Pour ces travaux, les lecteurs externes sont :

D^r Jean-Marie Hanssens, optométriste, Ph. D., professeur adjoint, directeur de la Clinique universitaire de la vision et directeur des résidences en optométrie, École d'optométrie, Université de Montréal

D^{re} Patricia-Ann Laughrea, ophtalmologiste, professeure titulaire, Centre universitaire d'ophtalmologie, Hôpital du Saint-Sacrement, CHU de Québec, Université Laval

D^r Stroy Lor, ophtalmologiste, Clinique ophtalmologique Yu et Lor, Saint-Charles-Borromée

Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament

Présidence

D^r Pierre Ernst, médecin, Université McGill

Membres

M. Georges-Émile Bourgault, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, pharmacien, CIUSSS de l'Estrie – CHU de Sherbrooke (CHUS)

D^r Sylvain Couture, médecin de famille, Groupe de médecine familiale (GMF) Dix30

D^{re} Julie Couture, gériatre, CHU de Québec - Université Laval

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, CSSS de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin, CCMF

M. Jean-Simon Fortin, consultant en éthique / candidat au Ph. D. (bioéthique), Université de Montréal

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

M. Frédéric Grondin, conseiller-cadre clinicien, CIUSSS de l'Estrie - CHUS

D^r Maxime Lamarre-Cliche, Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)

D^r Howard Margolese, médecin spécialiste

Membres citoyens

M^{me} Lorraine Chartier

M. Jean-François Proteau

Autres contributions

L'institut tient aussi à remercier les personnes et associations médicales suivantes qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés :

M^{me} Julie Gélinas, Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

D^r Christos Karatzios, pédiatre-infectiologue, Centre universitaire de santé McGill, Hôpital de Montréal pour enfants

D^r Martin Labelle, Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

D^r Marc Lebel, pédiatre-infectiologue, CHU Sainte-Justine, professeur agrégé de clinique, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^{re} Roseline Thibault, pédiatre-infectiologue, Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec

D^r Jean-Bernard Trudeau, Collège des médecins du Québec (CMQ)

Association des médecins microbiologistes infectiologues du Québec (AMMIQ)

Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMQO)

Association des pédiatres du Québec (APQ)

L'INESSS remercie également les personnes suivantes qui ont agi à titre de futurs utilisateurs potentiels pour l'évaluation du Guide d'usage optimal Bléparites dans le cadre du présent projet :

D^r Jonathan Alary, optométriste, Clinique visuelle de Longueuil

D^{re} Janie Boucher, optométriste, Clinique d'optométrie Miosis, Gatineau

D^r Nicolas Brunet, optométriste, Clinique visuelle de Longueuil

M^{me} Amy-Lee Champagne, M. Sc., IPSPL, Hôpital Pierre-Boucher

M^{me} Marie-Ève Jacques, IPSPL, CIUSSS-CHUS

M^{me} Valérie Nolin-Rolland, IPSPL, CISSS Montérégie-Centre

D^r Jules Plante, optométriste, MSc, FFAO, Clinique d'optométrie Gravel, Thetford Mines

D^{re} Émilie Roy, optométriste, Clinique Voyons Voir, Boucherville

D^{re} France St-Arnaud, optométriste, Clinique IRIS, Ste-Rose, Laval

D^{re} Audrey Thibault, omnipraticienne, Clinique médicale 1851, Montréal

D^r Louis Thibault, optométriste, BSc, MSc, Clinique Opto-Réseau En Vue, Gaspé

D^{re} Lucie Tremblay, optométriste, Clinique Opto-Réseau En Vue, Gaspé

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteurs de ce rapport et du guide d'usage optimal (GUO) déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce guide. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

M. Frédéric Poitras : conférencier au congrès de la FMOQ (gestion des interactions médicamenteuses comprenant la prise en charge de l'intervalle Q-T), et réalisation d'une formation disponible sur le portail en formation médicale continue de la FMOQ.

M^{me} Evelyne Doyon-Trottier : participation à un projet de recherche portant sur l'antibiothérapie orale dans les cas modérés de cellulite infectieuse (cohorte rétrospective de patients traités au Centre de jour du CHU Sainte-Justine).

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS	VII
INTRODUCTION.....	1
1. MÉTHODOLOGIE	2
1.1. Question d'évaluation	2
1.2. Questions de recherche.....	2
1.3. Stratégie de recherche d'information.....	3
1.4. Sélection des documents issus de la littérature	4
1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des documents issus de la littérature	6
1.6. Extraction des données	6
1.7. Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations avec les parties prenantes	7
1.8. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve	8
1.9. Méthode délibérative et de formulation des recommandations	8
1.10. Validation par les pairs	9
1.11. Méthode d'élaboration du GUO	9
2. RÉSULTATS.....	11
2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus	11
2.2. Généralités	12
2.3. Présentation clinique	16
2.4. Principes de traitement	23
2.5. Suivi	33
3. DISCUSSION	35
3.1. Sommaire et analyse des principaux constats	35
3.2. Forces et limites de l'évaluation	38
3.3. Retombées cliniques	39
4. RECOMMANDATIONS CLINIQUES.....	40
4.1. Généralités	40
4.2. Diagnostic	41
4.3. Principes de traitement	45
4.4. Suivi	48
CONCLUSION	49
RÉFÉRENCES.....	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Critères d'inclusion et d'exclusion	5
Tableau 2	Classification de la kératite	14
Tableau 3	Antiviraux, posologie chez l'adulte et coût d'un traitement	30

RÉSUMÉ

Introduction

Dans le cadre du nouveau Règlement sur les médicaments qu'un optométriste peut prescrire et dans l'optique de soutenir et d'harmoniser la pratique des professionnels de la santé de première ligne, l'Ordre des optométristes du Québec (OOQ) et le Collège des médecins du Québec (CMQ) ont demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de réaliser un guide d'usage optimal (GUO) sur le traitement des atteintes oculaires à herpès simplex. L'objectif de ce rapport est de présenter l'ensemble de l'information recueillie dans le cadre des travaux ainsi que l'argumentaire en soutien aux recommandations cliniques qui ont mené à la réalisation du guide d'usage optimal des antiviraux dans le traitement de la blépharite, de la blépharoconjonctivite et de la kératite épithéliale à ulcère dendritique causées par le virus herpès simplex (VHS).

Méthodologie

La réalisation de ce GUO est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles appréciées par les auteurs des guides de pratique clinique et de lignes directrices, puis sur des revues systématiques récentes traitant des atteintes oculaires à herpès simplex. Elles ont été bonifiées par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec, de l'information sur des médicaments disponibles et remboursés ou non par le régime public d'assurance médicaments du Québec, puis par le savoir expérimental de différents experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux. Une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données MEDLINE, EBM Reviews et Embase afin de repérer les guides de pratique clinique, les lignes directrices, les conférences de consensus et les revues systématiques pertinents. Une recherche de la littérature grise a également été menée en consultant les sites Web Guidelines International Network et National Guideline Clearinghouse et ceux des sociétés savantes reconnues dans le domaine de la santé oculaire. La recherche documentaire a été limitée aux guides de pratique clinique publiés entre 2012 et 2017, en français et en anglais. Les monographies officielles des antiviraux homologués par Santé Canada ont aussi été consultées.

Résultats

L'information sur la présentation clinique concernant une atteinte oculaire au VHS est généralement consensuelle et bien connue des cliniciens. En règle générale, on observe la présence ou non de douleur (sévérité variable), une atteinte principalement unilatérale, la possible présence d'une blépharoconjonctivite impliquant des lésions de la paupière et une réponse folliculaire de la conjonctive (rougeur), puis parfois un ganglion lymphatique préauriculaire palpable. L'atteinte cutanée se manifeste par des vésicules, papules et pustules de quelques millimètres regroupées sur une base érythémateuse, identiques à celles d'une lésion individuelle de zona, habituellement précédées de picotement au lieu de douleur. Le regroupement de vésicules, papules et pustules qui ne suivent pas un dermatome et peuvent

traverser la ligne médiane ainsi que le caractère récidivant sont souvent compatibles avec une atteinte oculaire au VHS. Le premier épisode peut se manifester par une atteinte uniquement à la paupière, mais les récurrences toucheront généralement la cornée. Toutes les structures de l'œil pourront alors être lésées – évaluation obligatoire à la lampe à fente (biomicroscope). La connaissance des symptômes et signes d'alarme de même que leur repérage par les cliniciens lors de l'évaluation sont importants pour que le patient soit dirigé rapidement vers un professionnel habilité à faire une évaluation à la lampe à fente et à déterminer quelle couche cornéenne est atteinte.

Les lésions à herpès simplex peuvent être confondues avec d'autres lésions. Les atteintes des couches stromale et endothéliale ainsi que les ulcères géographiques (en opposition à la kératite épithéliale dendritique) doivent être suivis par un spécialiste. Il est donc important, pour les professionnels, de déterminer les limites de leur pratique dans l'exercice des activités qui leur sont réservées par la loi ou par un règlement, et d'orienter le patient vers le spécialiste approprié lorsque sa condition dépasse leur champ d'exercice.

Pour outiller les cliniciens de première ligne dans leur prise de décision, et en considérant la gravité, les complications possibles et les contextes de la pratique, des repères relatifs aux délais acceptables pour que le patient soit vu par un professionnel habilité à faire une évaluation à la lampe à fente ont été prévus, basés sur les documents et l'expérience des experts consultés. Il a été déterminé qu'en l'absence de symptômes et signes d'alarme un adulte qui présente uniquement des vésicules ou des lésions en marge des paupières devrait au besoin être évalué à la lampe à fente par un professionnel habilité, mais seulement si le clinicien le juge nécessaire. Par contre, si le patient présente de la rougeur de type conjonctivale, en plus des autres symptômes et signes déjà mentionnés, une évaluation à la lampe à fente par un professionnel habilité devrait être faite à l'intérieur d'un à trois jours suivant l'apparition des symptômes et signes afin d'évaluer l'atteinte cornéenne et la gravité, alors que le délai devrait être de moins de 24 heures en présence de symptômes et de signes d'alarme. Si le patient est dirigé vers un optométriste, ce dernier pourra l'orienter vers un ophtalmologiste si le cas dépasse les activités qu'il peut exercer selon la loi ou un règlement. Ces délais ne s'appliquent cependant pas aux patients immunosupprimés et aux enfants qui manifestent une atteinte oculaire à VHS. Ces derniers doivent d'emblée être dirigés vers l'ophtalmologie, en moins de 24 heures pour les enfants et entre 24 et 48 heures pour les patients immunosupprimés.

Bien que les atteintes oculaires à herpès simplex soient à résolution spontanée, généralement en deux semaines, un traitement antiviral, qu'il soit topique ou oral, peut réduire la gravité, la durée et la réplication virale, puis contrôler l'inflammation et prévenir les complications, tel que démontré par les données scientifiques et expérientielles. Les données de la littérature scientifique ne montrent pas de différence statistiquement significative entre la forme orale et la forme topique du traitement, les deux étant efficaces dans les cas de kératite herpétique. Pour limiter les dommages à la cornée, il est préférable de prescrire dès que possible un antiviral à un patient dont la présentation clinique est compatible avec une atteinte oculaire à herpès simplex, et ce, même si une demande de consultation avec un spécialiste a été faite. Malgré l'ajustement

nécessaire selon la fonction rénale, le profil d'innocuité des trois antiviraux sous forme orale est très bon. Le choix est guidé par la facilité posologique du valacyclovir et du famciclovir. Chez l'enfant, le valacyclovir pourrait être préconisé en raison de sa meilleure absorption et de sa facilité d'utilisation en administration orale (*per os*) en solution magistrale ou en utilisant des fractions de comprimé en fonction du poids calculé.

En se basant sur l'expérience clinique et l'information recueillie dans les documents retenus, dont les monographies, il a été décidé de faire un rappel concernant l'usage de corticostéroïdes topiques. Ils sont en effet contre-indiqués dans le traitement initial de la kératite épithéliale au VHS, puisqu'il y a un risque d'exacerber les dommages et d'entraîner une kératite stromale avec une possibilité de séquelles permanentes plus importantes.

Conclusion

Pour permettre une prise en charge plus rapide des patients qui manifestent des symptômes et signes présageant une atteinte oculaire à VHS, les professionnels de la santé de première ligne doivent s'assurer d'adopter une démarche clinique qui leur permettra d'identifier l'atteinte oculaire pour ainsi choisir le traitement approprié, de reconnaître les symptômes et signes d'alarme et de décider de l'urgence d'orienter ou non le patient vers un ophtalmologiste. Le GUO présente les meilleures pratiques tant sur le plan de l'évaluation clinique que sur ceux du traitement et du suivi. Il se veut un soutien à la première ligne, mais il ne remplace pas le jugement clinique. La condition du patient peut en effet se compliquer et laisser des séquelles permanentes. Les cliniciens disposent cependant d'antiviraux efficaces dont l'amorce rapide est le facteur clé.

SUMMARY

Introduction

In light of the new regulation concerning the drugs that an optometrist can prescribe, and with a view to supporting and harmonizing primary care health professional practice, the Ordre des optométristes du Québec (OOQ) and the Collège des médecins du Québec (CMQ) asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) to produce an optimal use guide (OUG) on the treatment of herpes simplex eye disease. The objective of this report is to present all the data gathered for the purpose of this project and the argument in support of the clinical recommendations that led to the production of the optimal use guide on antivirals in the treatment of blepharitis, blepharoconjunctivitis and dendritic epithelial keratitis caused by the herpes simplex virus (HSV).

Methodology

This OUG is based on the best available scientific data evaluated by the authors of clinical practice and other guidelines, and on recent systematic reviews concerning herpes simplex eye disease. These data were enriched with organizational and legislative contextual elements specific to Québec, information on available drugs that are or are not covered by Québec's public prescription drug insurance plan, and the experiential knowledge provided by different Québec clinicians and experts who collaborated in this project. The MEDLINE, EBM Reviews and Embase databases were systematically searched for the relevant clinical practice and other guidelines, consensus conference reports and systematic reviews. In addition, a grey literature search was conducted by consulting the websites of the Guidelines International Network and the National Guideline Clearinghouse and those of recognized learned societies in the field of ocular health. The literature search was limited to clinical practice guidelines published between 2012 and 2017 in French or English. The official product monographs for Health Canada-approved antivirals were consulted as well.

Results

Information on the clinical presentation of HSV eye disease is generally consensual in nature and well known to clinicians. As a general rule, there is, or is not, pain (varying severity), mainly unilateral involvement, possibly blepharoconjunctivitis with eyelid lesions and a follicular conjunctival reaction (redness), and sometimes a palpable preauricular lymph node. Skin involvement manifests as clusters of vesicles, papules and pustules a few millimetres in size on an erythematous base that are identical to those of an individual herpes zoster lesion and usually preceded by tingling instead of pain. The clustering of vesicles, papules and pustules, which do not follow a dermatome and which can cross the median line, and the recurring nature are often consistent with HSV eye disease. The first episode can manifest solely as eyelid involvement, but there will generally be corneal involvement during the recurrences. All the structures of the eye may then be affected (slit lamp evaluation mandatory). Knowledge of the warning signs and symptoms and their recognition by the clinician during the

evaluation are important for ensuring that the patient is quickly referred to a professional qualified to perform a slit lamp evaluation and to determine which layer of the cornea is affected.

Herpes simplex lesions can be mistaken for other lesions. Stromal and endothelial layer involvement and geographical ulcers (in contrast to dendritic epithelial keratitis) should be monitored by a specialist. It is therefore important that health professionals determine the limits of their practice in terms of performing the activities reserved for them by the statute or a regulation and to refer the patient to the appropriate specialist when his or her condition is beyond their scope of practice.

To equip primary-care clinicians for their decision-making, and given the seriousness, the potential complications and the practice settings, benchmarks for acceptable wait times for a patient to be seen by a professional qualified to perform a slit lamp evaluation have been proposed, based on the documents and the experience of the experts consulted. It was determined that an adult who presents only with vesicles or eyelid margin lesions but no warning signs or symptoms should, if need be, undergo a slit lamp evaluation by a qualified professional, but only if the clinician considers this necessary. If, in addition to eyelid margin lesions, there is conjunctivitis-like redness, the patient should undergo a slit lamp evaluation performed by a qualified professional within three days of its appearance to assess the corneal involvement and its severity, and the wait time should be less than 24 hours if there are warning symptoms and signs. If the patient is referred to an optometrist, the latter may refer the patient to an ophthalmologist if the case is beyond the activities that he or she can perform under the statute or a regulation. However, these wait times do not apply to patients with an immunocompromised state or to children with HSV eye disease. Rather, they should be referred at once to an ophthalmologist for an appointment within 24 hours for children and between 24 and 48 hours for patients with an immunocompromised state.

Although herpes simplex eye disease resolves spontaneously, generally within two weeks, antiviral therapy, topical or oral, may reduce its severity and duration and the viral replication, control the inflammation and prevent complications, as shown by the scientific and experiential data. The scientific literature data do not show a statistically significant difference between the oral form and the topical form of the treatment, both being effective in cases of herpetic keratitis. To limit corneal damage, it is advisable to prescribe an antiviral as soon as possible if the clinical presentation is consistent with herpes simplex eye disease, even if a specialist consultation request has been initiated. Despite the adjustment for renal function, the safety profile of the three oral antivirals is very good. The choice is guided by the simplicity of the dosing regimen of valacyclovir and famciclovir. In children, valacyclovir could be recommended because of its better absorption and its ease of use via oral administration (per os) as a magistral solution or as tablet fractions based on the calculated weight.

In light of clinical experience and information gleaned from the publications selected, including the product monographs, it was decided to include a reminder concerning the use of topical corticosteroids. They are contraindicated in the initial treatment of HSV epithelial keratitis because there is a risk of exacerbating

the damage and causing stromal keratitis with a risk of permanent and more serious sequelae.

Conclusion

For timely management of patients who present with symptoms and signs indicative of HSV eye disease, primary-care health professionals should take care to use a clinical approach that will enable them to identify the ocular involvement and to thus choose the appropriate treatment, to recognize the warning signs and symptoms, and to decide whether or not there is an urgent need to refer the patient to an ophthalmologist. The OUG presents the best practices, both in terms of clinical evaluation, treatment and follow-up. It is intended as a support tool for primary-care health professionals, but it is not a substitute for clinical judgment, for the patient's condition can become complicated and cause permanent sequelae. However, clinicians have effective antivirals at their disposal, whose rapid onset of action is all-important.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AAO	American Academy of Ophthalmology
AAO-PPP	American Academy of Ophthalmology – Preferred Practice Patterns
AAP	American Academy of Pediatrics
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AMOQ	Association des médecins ophtalmologistes du Québec
AOA	American Optometrists Association
AOQ	Association des optométristes du Québec
APQ	Association des pédiatres du Québec
BID	Deux fois par jour
BDPP	Banque de données sur les produits pharmaceutiques
CEC	Comité d'excellence clinique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CO	Collège des optométristes d'Angleterre
Co	Comprimé
CMQ	Collège des médecins du Québec
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSSMU	Direction générale des services de santé et de médecine universitaire
e-CPS	<i>Electronic - Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ECRA	Étude clinique à répartition aléatoire
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
GIN	Guidelines International Network
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HEDS	Herpetic Eye Disease Study Group
HZO	Herpès zoster ophtalmique
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IPSPL	Infirmières praticiennes spécialisées de première ligne
MEEI	Massachusetts Eye and Ear Infirmary
MSSS	Ministère de la santé et des services sociaux
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ODOB	Optometrists and Dispensing Opticians Board

OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OMS	Organisation mondiale de la Santé
OOQ	Ordre des optométristes du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PCR	Polymerase chain reaction
PIO	Pression intraoculaire
PIQ	Protocole immunisation du Québec
PO	<i>per os</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
R-AMSTAR	<i>Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews</i>
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RS	Revue systématique
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNC	Système nerveux central
TID	Trois fois par jour
S.O.	Sans objet
UOM	Usage optimal du médicament
VHS	Virus de l' <i>herpès simplex</i>
VVZ	Virus <i>Varicella Zoster</i>

INTRODUCTION

Problématique

La séroprévalence du virus de l'herpès simplex (VHS) de types 1 et 2 varie selon les pays et la population étudiée. Une étude réalisée en Ontario dans les années 2000 rapporte que la séroprévalence chez les 15 à 44 ans, une fois standardisée selon l'âge et le sexe, était de 51,1 % pour le VHS-1 et de 9,1 % pour le VHS-2 [Howard *et al.*, 2003]. Elle est par contre plus élevée dans les pays où le niveau socio-économique est plus faible [White et Chodosh, 2014].

Le VHS a un tropisme mucocutané et neuronal. En plus des infections génitales et oro-labiales, le VHS peut infecter l'œil et ses annexes. L'incidence des manifestations oculaires au VHS est estimée entre 5 et 15 par 1 000 personnes-année [College of Optometrists, 2016; White et Chodosh, 2014]. Ces atteintes oculaires au VHS peuvent affecter différents segments et couches de l'œil, bien que la cornée soit généralement le site le plus couramment touché; on parle alors d'une kératite [Tsatsos *et al.*, 2016]. La couche de cellules cornéennes atteinte détermine le type de kératite (épithéliale, stromale ou endothéliale) [Azher *et al.*, 2017; Tsatsos *et al.*, 2016; Farooq et Shukla, 2012]. Selon la couche atteinte, des complications importantes peuvent survenir et entraîner des séquelles permanentes. L'identification de la région affectée est donc cruciale pour choisir le traitement optimal à offrir au patient ou orienter ce dernier vers le professionnel de la santé habilité à le prendre en charge.

Contexte des travaux

Depuis quelques années l'Office des professions du Québec (OPQ), en collaboration avec l'Ordre des optométristes du Québec (OOQ) et le Collège des médecins du Québec (CMQ), a entamé et complété des travaux sur la modernisation du secteur oculovisuel avec pour objectif de permettre une prise en charge plus rapide des patients aux prises avec certains problèmes oculaires courants. Ces travaux ont mené au projet de règlement intitulé Règlement sur les médicaments qu'un optométriste peut administrer et prescrire et sur les soins oculaires qu'il peut dispenser, qui résulte de la fusion de deux règlements antérieurs. Dans ce nouveau projet de règlement, dont l'adoption est attendue pour le printemps 2018, il est prévu que les optométristes pourront prescrire des antiviraux oraux pour traiter des atteintes oculaires herpétiques. Par souci de mettre en œuvre les meilleures pratiques possible, l'OOQ et le CMQ ont demandé à l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de réaliser un guide d'usage optimal (GUO) des médicaments pour le traitement des atteintes oculaires à herpès simplex, projet qui a été inscrit au plan triennal d'activités 2016-2019 de l'INESSS.

1. MÉTHODOLOGIE

La réalisation de ce GUO est fondée sur les meilleures données scientifiques disponibles appréciées par les auteurs des documents qui présentent des recommandations cliniques – p. ex. guides de pratique clinique (GPC) et lignes directrices –, puis sur des revues systématiques récentes portant sur les thèmes ciblés. L'information a été bonifiée par des éléments de contexte législatif et organisationnel propres au Québec, puis par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens québécois qui ont collaboré aux travaux. La méthodologie appliquée, pour collecter l'information et répondre aux questions de recherche, respecte les normes de production de l'INESSS. Le détail de la méthodologie est décrit ci-dessous.

1.1. Question d'évaluation

Quelles sont les meilleures modalités de pratique relatives à l'évaluation, à la prise en charge et au traitement des atteintes oculaires à herpès simplex?

1.2. Questions de recherche

Les questions clés de recherche ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population à l'étude, l'intervention ou mode d'intervention, les comparateurs et les paramètres cliniques (*outcomes*).

1.2.1. Physiopathologie

1. Comment se définissent les atteintes oculaires à herpès simplex?

1.2.2. Épidémiologie

2. Quelles sont la prévalence et l'incidence des atteintes oculaires à herpès simplex?
3. Quels sont les facteurs de risque associés aux atteintes oculaires à herpès simplex?

1.2.3. Diagnostic

4. Quelles sont les principales manifestations cliniques (signes et symptômes) des atteintes oculaires à herpès simplex?
5. Quelles sont les autres conditions cliniques à considérer avant de conclure à une atteinte oculaire à herpès simplex?
6. Quels sont les symptômes et signes d'alarme qui requièrent une évaluation à la lampe à fente?

1.2.4. Traitements

7. Quels sont les antiviraux (sous forme topique et orale) qui ont l'indication officielle de Santé Canada pour le traitement des atteintes oculaires à herpès simplex chez l'enfant et l'adulte?
8. Quelles sont l'efficacité et l'innocuité des antiviraux comparativement à un placebo ou à un traitement comparateur concernant la résolution des symptômes, la rémission, la durée de la rémission, les complications, la prévention des récurrences et la survenue d'effets indésirables?

1.2.5. Modalités de pratique

9. Quelles sont les modalités de bonnes pratiques cliniques relatives aux atteintes oculaires à herpès simplex survenant dans la population pédiatrique et adulte concernant :
 - a. La démarche d'évaluation à effectuer pour conclure à une atteinte oculaire à herpès simplex?
 - b. Les traitements, y compris l'information sur la posologie, la teneur et la durée du traitement?
 - c. Le suivi et les raisons de consultation pour une évaluation à la lampe à fente par un professionnel habilité (optométriste et ophtalmologiste)?

1.3. Stratégie de recherche d'information

1.3.1. Littérature scientifique

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données PubMed, Embase et EBM Reviews, en anglais et en français. La recherche documentaire s'est limitée aux documents publiés entre janvier 2012 et juillet 2017, uniquement en français et en anglais. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. La stratégie de recherche est présentée à l'annexe A.

1.3.2. Littérature grise

La recherche de la littérature grise a été effectuée en consultant notamment les sites Web des agences, organismes, associations, institutions et sociétés savantes reconnus dans le domaine ophtalmique suivants : Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Haute Autorité de

Santé (HAS), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Société canadienne d'ophtalmologie, Association canadienne des optométristes, Académie américaine d'ophtalmologie et Association américaine d'optométrie. La liste complète des sites consultés est présentée à l'annexe A. Cette recherche manuelle a été effectuée tout au long du projet jusqu'à sa publication. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents. Le moteur de recherche Google a aussi été interrogé afin de repérer des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, puis des documents rédigés par des associations ou des ordres professionnels du Québec (optométristes, médecins spécialistes en ophtalmologie, personnel infirmier, pharmaciens, médecins omnipraticiens, microbiologistes-infectiologues ou pédiatres) et traitant de la thématique des travaux. Les monographies officielles des antiviraux (en employant le e-CPS (*Electronic Compendium of Pharmaceutical and Specialties*) et la Banque de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP)) homologués par Santé Canada ont aussi été consultées.

Les documents publiés dans les différentes directions de l'INESSS, dont ceux concernant les avis d'évaluation des médicaments aux fins d'inscription à la liste, ont été consultés. Les listes de médicaments publiées par la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ) [établissements et régime public d'assurance médicament (RPAM)] ont aussi été consultées au début et tout au long des travaux. La septième édition de l'ouvrage de référence *Wills Eye Manual: Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease* [Bagheri *et al.*, 2016], reconnu dans le domaine, a aussi été consultée, tout comme le Red Book, le Dictionnaire de pédiatrie Weber, le *Pediatric Dosage Handbook* et *Cornea* [Barry Lee, 2017; AAP, 2015b; Saint-Jean *et al.*, 2015; Taketomo *et al.*, 2014]. L'ouvrage d'Ema Ferreira a aussi été utilisé pour les aspects portant sur les femmes enceintes et celles qui allaitent [Ferreira *et al.*, 2013].

1.4. Sélection des documents issus de la littérature

La première sélection des documents répertoriés par la recherche de l'information a été effectuée par deux examinateurs (AP, HG), en se basant sur les titres et résumés des documents, selon les critères de sélection des documents présentés ci-dessous (populations, pays, années de sélection). La deuxième sélection a été par la suite réalisée de façon indépendante par deux examinateurs (AP, HG) qui ont fait la lecture complète des documents en fonction de l'ensemble des critères de sélection. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus. Au besoin, l'avis d'un troisième examinateur (MT) a été demandé. Les arguments pour une inclusion ou une exclusion ont été conservés dans un fichier de gestion des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'annexe B. La liste des études exclues avec les raisons de l'exclusion est présentée à l'annexe C.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion

CRITÈRES D'INCLUSION	
POPULATION	Population pédiatrique et adulte avec une atteinte oculaire à herpès simplex
INTERVENTION	Antivirothérapie orale et topique
COMPARATEUR	Placébo ou autre traitement que celui à l'étude
PARAMÈTRES CLINIQUES (OUTCOMES)	<p>Pour la recherche de documents contenant des recommandations, les thèmes suivants devaient être présents pour qu'ils soient retenus : évaluation, démarche clinique, traitements, suivi et critères d'orientation en milieu spécialisé.</p> <p>→Pour les questions sur l'efficacité et l'innocuité, un des paramètres suivants devait être étudié pour que le document soit retenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rémission • Durée de la rémission • Réduction des symptômes • Prévention des complications • Effets indésirables rapportés • Prévention de la récurrence
TYPES DE PUBLICATION ET DEVIS	<p>Guides de pratique clinique, lignes directrices, consensus d'experts</p> <p>→Pour les questions sur l'efficacité et l'innocuité : revue systématique avec ou sans méta-analyse</p>
CRITÈRES D'EXCLUSION	
POPULATION	Autre localisation anatomique de l'herpès simplex Étude animale ou modèle <i>in vitro</i>
INTERVENTION	Antivirothérapie parentérale
MILIEU	s.o.
TYPES DE PUBLICATION ET DEVIS	Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, études primaires
ANNÉES	Antérieures à 2012
LANGUE	Autres que le français et l'anglais
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE/SCIENTIFIQUE	Documents de faible ou très faible qualité, à moins qu'il n'y ait pas de documents de meilleure qualité méthodologique disponible

s.o. :sans objet

Pour documenter les aspects physiopathologiques et épidémiologiques, y compris l'étiologie et la localisation anatomique, des revues d'opinions d'experts internationaux repérées lors de la recherche systématique de la littérature ont été retenues.

1.5. Évaluation de la qualité méthodologique des documents issus de la littérature

L'évaluation de la qualité des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (AP, HG). L'outil d'évaluation AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour juger de la qualité des documents comportant des lignes directrices. Les désaccords ont été réglés par consensus. Pour la classification AGREE II dans le cadre de ce projet, les documents de bonne qualité ont été ceux qui ont obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 75 % ou plus, les documents de qualité modérée un score global entre 50 % et 74 %, les documents de faible qualité un score global entre 25 % et 49 %, et les documents de très faible qualité un score global de moins de 25 %. L'outil d'évaluation R-AMSTAR (*Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews*) [Shea *et al.*, 2007] pour les revues systématiques a été utilisé. Les revues systématiques devaient avoir un score moyen > 75 % pour être considérées de bonne qualité méthodologique, entre 50 et 74 % pour être jugées de qualité méthodologique moyenne, entre 25 et 49 % pour être considérées de faible qualité méthodologique et < 25 % pour être jugées de très faible qualité méthodologique. L'évaluation de la qualité méthodologique des recommandations cliniques incluses et l'évaluation de la qualité méthodologiques des RS incluses sont présentée à l'annexe D.

La qualité méthodologique des revues d'opinions d'experts internationaux qui ont présenté de l'information sur les aspects physiopathologiques et épidémiologiques n'a pas été évaluée.

1.6. Extraction des données

L'extraction des données issues des documents qui présentent des recommandations a été effectuée par un examinateur à l'aide de tableaux d'extraction préétablis précisant, entre autres, l'organisme, le ou les auteurs, l'année de publication, les recommandations et leur force, la preuve à l'appui, l'argumentaire et les conclusions du ou des auteurs. Ces tableaux ont été testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième examinateur. La liste et les caractéristiques des documents retenus pour les questions de recherche 1 à 9 sont présentées à l'annexe E. Les tableaux d'extraction des recommandations cliniques sont disponibles à l'annexe F.

Pour les données issues des RS, des tableaux présentant les caractéristiques des revues se retrouvent à l'annexe E. D'autres tableaux indiquant les résultats par paramètre clinique (*outcome*) sont disponibles à l'annexe G. Ces tableaux ont été

testés sur quelques publications afin d'en assurer la validité. Les données extraites ont été validées par un deuxième examinateur.

1.6.1. Analyse et synthèse des données issues de la littérature

Les données concernant les modalités de pratique (évaluation, démarche clinique, prise en charge et suivi) ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative. Les recommandations extraites des GPC, des rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), des panels d'experts, des consensus d'experts, des conférences consensuelles, des lignes directrices et des RS, appuyées par un niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été consignées dans des tableaux pour fins de comparaison et d'analyse.

1.7. Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations avec les parties prenantes

Un comité consultatif a été mis sur pied afin d'accompagner l'INESSS dans la réalisation de ces travaux. Ce comité avait pour mandat d'accompagner l'équipe de projet afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et pratique, puis l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Les membres experts exercent une rétroaction à différentes étapes du projet.

La composition du comité consultatif a inclus des experts des disciplines suivantes :

- optométrie;
- ophtalmologie, dont un avec une spécialité en pédiatrie;
- médecine d'urgence;
- médecine familiale;
- microbiologie-infectiologie;
- pédiatrie;
- pharmacie;
- soins infirmiers.

Les membres du comité consultatif ont été invités à participer à une série de quatre rencontres afin de partager dans un premier temps leur vision des besoins cliniques. Par la suite, ils ont été invités à comparer puis à débattre des données et des recommandations recensées. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des recommandations et de mettre en perspective les aspects scientifiques, cliniques, sociaux et organisationnels. Pour les posologies chez les enfants, un avis a été demandé à l'Association des pédiatres du Québec (APQ). À la suite de cet avis, une consultation avec trois

pédiatres-infectiologues de trois hôpitaux spécialisés en pédiatrie et désignés par l'APQ a été tenue. Une rencontre téléphonique et des échanges par courriel ont été nécessaires pour obtenir un consensus sur les posologies et autres renseignements concernant les enfants.

Un comité de suivi a été mis sur pied afin de cerner les enjeux professionnels et organisationnels dans l'optique de favoriser l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations proposées par l'Institut. Ce comité était composé des représentants de l'Ordre des optométristes du Québec (OOQ), du Collège des médecins du Québec (CMQ), de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ), de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ), de l'Association des médecins ophtalmologistes du Québec (AMOQ) et de l'Association des optométristes du Québec (AOQ). Aucun membre n'a été désigné par l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ).

Le comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament a aussi contribué aux travaux en formulant des commentaires et en déterminant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité a pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS.

Le comité de gouvernance a aussi été consulté. Il est composé du président-directeur général de la Régie d'assurance maladie du Québec (RAMQ), de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du CMQ, du sous-ministre adjoint de la Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ) du Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS), du sous-ministre adjoint de la Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Son mandat a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

1.8. Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Pour chacune des questions de recherche, l'ensemble des données a été colligé dans un tableau résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque question. Une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience et soulignant les éléments de convergence et de divergence a été réalisée.

1.9. Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'élaboration des recommandations a été faite avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle : 1) les données scientifiques, les recommandations cliniques issues des documents retenus et

l'information provenant des monographies; 2) les données contextuelles; 3) les données expérientielles; et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

Les membres du comité ont échangé dans un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations initiales en considérant la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers ainsi que l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique. Le processus d'élaboration des recommandations requiert également d'examiner, avec le comité consultatif, les retombées de leur application sur la population cible et les répercussions potentielles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles. Ainsi, le comité a déterminé les éléments nécessaires à l'implantation des recommandations, tels que : les différentes options de traitement ou d'intervention, la disponibilité de ces options, la formation du personnel, les coûts pour le patient, etc.

Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le niveau de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou la pertinence d'inclure une recommandation, cette dernière a été retirée ou reformulée.

1.10. Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats et le GUO ont été envoyés à trois lecteurs externes (un optométriste et deux ophtalmologiste) afin qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné, et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec et milieux de pratique. Leur nom et affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document. Les commentaires de ces lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final et le GUO, le cas échéant. Ils sont présentés dans un tableau récapitulatif à l'annexe H.

1.11. Méthode d'élaboration du GUO

Pour aider à élaborer le GUO, les critères PIPOH (Population, Intervention, Professionnels/personnes, Objectifs, lieu d'intervention et *Health Setting and Context* – contexte organisationnel) ont été utilisés. Les membres du comité de suivi et du comité consultatif ont contribué à clarifier les objectifs, les utilisateurs cibles et la portée du GUO (annexe I). En considérant les aspects documentés dans le cadre de ces travaux, le titre, les grandes sections du GUO ainsi que leur contenu ont été déterminés avec les membres du comité consultatif. À partir des recommandations cliniques élaborées et de l'information qu'il était important de diffuser aux cliniciens,

laquelle a émané des discussions avec les membres du comité consultatif et du comité de suivi, une version préliminaire a été proposée aux membres du comité consultatif. Ces derniers ont alors été invités à formuler des commentaires et à proposer des modifications selon leur expertise et leur expérience. À la suite de la réception des commentaires, une autre version a été réalisée, sur laquelle les membres ont été invités à se prononcer de nouveau. Après l'obtention de l'accord des membres à au moins 80 % et quelques itérations par courriel, le GUO a été présenté aux autres parties prenantes, y compris les membres du comité de suivi, les lecteurs externes puis les membres du comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament (CEC-UOM). Le guide a été retourné par courriel aux membres du comité consultatif lorsque des changements sur le contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

Les photos des autres conditions cliniques à considérer ont été recensées à partir des documents sélectionnés au cours de la recherche systématique de la littérature, de ceux accompagnant les GUO sur le traitement des cellulites infectieuses ou de la banque d'images libres de droit Shutterstock®. Les parties prenantes consultées ont été appelées à se prononcer sur leur qualité, leur pertinence et leur utilité en vue de soutenir les utilisateurs du GUO. La liste des personnes consultées, avec leur spécialité, est disponible aux annexes G et J. Pour les photos provenant d'articles scientifiques ou d'ouvrages de référence, les auteurs ont été joints pour obtenir l'autorisation de les utiliser. La source des différentes photos est présentée à l'annexe I.

Afin de s'assurer que la qualité globale du GUO, de la clarté et du caractère exhaustif de l'information présentée, ainsi que de l'applicabilité des recommandations, un sondage en ligne a été effectué au mois de mai 2018 pour recueillir les commentaires de futurs utilisateurs potentiels. Dix-huit d'entre eux, provenant de différentes régions du Québec, de divers milieux et représentant plusieurs types de professionnels de première ligne, incluant des pharmaciens, ont été invités à participer au sondage. Treize professionnels ont répondu dont trois IPSPL, un omnipraticien et neuf optométristes. La liste des participants à ce sondage est présentée dans les pages liminaires du présent document; les questions du sondage et les résultats sont présentés à l'annexe J. Les commentaires de ces futurs utilisateurs ont été analysés et intégrés, le cas échéant, dans le GUO.

2. RÉSULTATS

Afin de répondre aux questions de recherche, une triangulation a été réalisée entre les données de la littérature scientifique, appréciée par les auteurs des documents présentant des recommandations cliniques, et des revues systématiques ainsi que les données contextuelles et expérientielles obtenues lors des échanges avec différentes parties prenantes, dont principalement les membres du comité consultatif.

2.1. Sélection, description et qualité des documents retenus

La recherche d'information a permis de répertorier quatre documents présentant des recommandations cliniques et se qualifiant pour une évaluation avec la grille AGREE II. Celui du Massachusetts Eye and Ear Infirmary (MEEI) [White et Chodosh, 2014] a obtenu le meilleur score, soit 50 %, ce qui représente une qualité modérée, le *Preferred Practice Patterns* de l'American Academy of Ophthalmology (AAO) [2013] suit avec 39 %, soit une qualité faible, et celui du College of Optometrists d'Angleterre (CO) [2016] a été évalué à 23 %, soit de qualité très faible. Bien que retenu en raison du faible nombre de documents disponibles de ce type, celui de l'AAO-EyeWiki [Nijm *et al.*, 2015] n'a pas été évalué en raison d'une méthodologie qui ne se prêtait pas au format de la grille AGREE II. Le guide de l'OOQ-CMQ a aussi été utilisé, mais la qualité méthodologique n'a pas été évaluée puisque ce document ne correspondait pas à la définition d'un guide de pratique clinique [OOQ et CMQ, 2016]. Une revue systématique a été retenue et jugée de bonne qualité méthodologique selon la grille R-AMSTAR [Wilhelmus, 2015].

Ces six documents retenus ont notamment servi à collecter de l'information pour bâtir les sections Généralités, Diagnostic, Principes de traitement, Suivi et critères d'orientation vers un professionnel habilité du GUO. Les recommandations cliniques au regard des traitements pharmacologiques ont également été utiles pour élaborer celles de l'INESSS, en complément aux monographies des antiviraux. Ont également été consultés le *Cornea*, les ouvrages de référence en pédiatrie, le Red Book, le *Pediatric Dosage Handbook* et le Dictionnaire de pédiatrie Weber, puis la revue systématique répertoriée [Holland et Schwartz, 2017; AAP, 2015a; Wilhelmus, 2015; Taketomo *et al.*, 2014]. L'ouvrage de référence d'Ema Ferreira sur les femmes enceintes et celles qui allaitent a aussi été utilisé [Ferreira *et al.*, 2013].

D'autres documents, répertoriés à partir de la recherche systématique de la littérature, ont été utilisés pour documenter les aspects physiopathologiques [Azher *et al.*, 2017; Farooq, 2017; Tsatsos *et al.*, 2016; Kaye, 2015; Hill *et al.*, 2014; Zhu et Zhu, 2014; Farooq et Shukla, 2012]. Par contre, comme ces documents étaient des revues d'opinions d'experts, sans détails sur la méthodologie employée, les recommandations sur les traitements n'ont pas été considérées pour élaborer celles du GUO. D'autres publications d'intérêt qui ne sont pas ressorties avec la recherche systématique, mais qui sont apparues par la méthode boule de neige ou ont été répertoriées par les

parties prenantes, ont aussi été examinées [Austin *et al.*, 2017; Guess *et al.*, 2007; HEDS, 2000; HEDS, 1997; Wilhelmus *et al.*, 1996]. La septième édition de l'ouvrage de référence *Wills Eye Manual: Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease* a aussi été utilisée [Bagheri *et al.*, 2016]. L'information disponible sur le site UpToDate a également été consultée [Sugar, 2017].

2.2. Généralités

2.2.1. Étiologie, localisation anatomique et physiopathologie

Le VHS de type 1 appartient à la famille des *Herpesviridea* et la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*, tout comme le VHS-2 et le *Varicella zoster* [Zhu et Zhu, 2014; Farooq et Shukla, 2012].

Le MEEI, ainsi que le CO et AAO-EyeWiki, indiquent que le VHS-1 touche généralement la région oropharyngée tandis que le VHS-2 implique généralement une atteinte à la région génitale. Bien que les deux virus puissent toucher l'un ou l'autre emplacement, la fréquence étiologique des infections à VHS-2 dans les régions orofaciale et oculaire n'est pas bien connue [College of Optometrists, 2016; Nijm *et al.*, 2015; White et Chodosh, 2014].

Le VHS-1 est transmis principalement par contact direct avec les sécrétions infectées (c'est-à-dire la salive ou les larmes) ou les lésions cutanées, et la séroprévalence est susceptible d'être tributaire des facteurs socioéconomiques et du degré d'exposition à ces sources d'infection. Elle serait donc affectée par le surpeuplement, le manque d'hygiène et l'âge [White et Chodosh, 2014].

Ces trois virus sont neurotrophiques et ils ont la capacité de rester latents dans les ganglions nerveux qui innervent le site de l'infection primaire pour la durée de vie de l'hôte. La primo-infection reste généralement asymptomatique [White et Chodosh, 2014]. Le virus se déplace ensuite par les nerfs sensitifs pour établir une infection latente dans le ganglion trigéminal. Certains facteurs de risque participent à la réactivation du virus le long de n'importe quelle branche du ganglion trigéminal et causent une infection locale de type kératite ou feu sauvage [College of Optometrists, 2016; Nijm *et al.*, 2015; White et Chodosh, 2014].

L'incubation de l'infection primaire au VHS dure de un à plusieurs jours [White et Chodosh, 2014]. La plupart des infections oculaires sont des récurrences, l'atteinte oculaire se produisant dans moins de 5 % des primo-infections [Farooq et Shukla, 2012].

Le MEEI rapporte que l'atteinte bilatérale représenterait 19 % des cas primaires de VHS oculaire selon une étude portant sur 108 patients réalisée à l'hôpital Moorfields Eye en Californie [Stanzel *et al.*, 2014]. Les patients avec une atteinte oculaire herpétique bilatérale ont également tendance à avoir une propension plus élevée aux complications [White et Chodosh, 2014]. Les patients atopiques et les patients plus jeunes sont plus susceptibles de présenter une atteinte bilatérale, ce qui suggère que

les facteurs de l'hôte déterminent la bilatéralité de l'infection. Ces personnes développent une plus grande immunité [White et Chodosh, 2014].

Les parties prenantes consultées s'entendent sur le fait qu'il est préférable de maintenir l'information concernant l'étiologie au minimum dans le cadre du GUO. La distinction entre les VHS-1 et 2 n'apporte pas d'avantage du point de vue de la prise en charge.

Alors que la majorité des individus infectés ont peu ou pas de symptômes, certains développent des lésions herpétiques au site primaire de l'infection, selon l'expérience de certaines des parties prenantes consultées. De plus, le clinicien doit garder en tête que, même si le premier épisode peut se manifester par une atteinte uniquement à la paupière, les récurrences présenteront généralement une atteinte de la cornée.

2.2.1.1. Complications et classification de la kératite

Outre les éruptions cutanées incommodes, le VHS peut causer des infections à la cornée, dont, notamment, la kératite. Les blépharites, conjonctivites, iridocyclites ou les infections de la rétine sont aussi des atteintes qui peuvent être causées par le VHS, rapportent l'AAO-EyeWiki et le CO. Le VHS est une cause fréquente de maladie cornéenne et la principale cause infectieuse de cécité cornéenne dans les pays développés [White et Chodosh, 2014].

La blépharite est une inflammation de la paupière avec atteinte vésiculaire. Lorsque la conjonctive est aussi infectée, on parle de blépharoconjonctivite.

La kératite attribuable au VHS peut se manifester sous différentes formes, atteignant les couches épithéliales, stromale et endothéliale de la cornée. La couche atteinte témoigne de la gravité et elle est une information importante qui guide le choix du traitement. Par exemple, la kératite épithéliale dendritique au VHS est une infection directe des cellules épithéliales de la cornée, tandis que la kératite stromale est principalement attribuée aux mécanismes immunitaires. La kératite épithéliale dendritique du virus de l'herpès simplex nécessite une thérapie antivirale, tandis que la kératite stromale au VHS requiert généralement une combinaison de traitement antiviral et de corticothérapie topique [White et Chodosh, 2014].

Selon le Weber : La kératite herpétique est parfois indolore s'il y a une atteinte chronique du nerf naso-ciliaire, responsable de la sensibilité cornéenne. Toutefois, elle s'avère souvent douloureuse à cause des érosions de l'épithélium cornéen que l'infection provoque, surtout si elle se complique d'une uvéite. La kératite demeure le plus souvent superficielle et guérit sans laisser de cicatrice, sauf s'il y a une atteinte profonde des tissus cornéens comme cela se produit souvent dans les récurrences. Le suivi à la lampe à fente par un ophtalmologue est indispensable [Saint-Jean et al., 2015].

Pour définir et catégoriser la kératite attribuable au VHS, la littérature répertoriée utilise certains termes qui sont peu descriptifs ou incomplets, mentionne le MEEI. Afin de simplifier la nomenclature, de « coller » la catégorisation au type de traitement et

de se rapprocher de la couche de cornée touchée, le MEEI propose une classification qui a été reprise par l'OOQ-CMQ. Le CO précise que l'atteinte peut aussi être classée en primaire et récurrente.

Tableau 2 Classification de la kératite

Couche cornéenne	Nomenclature proposée	Autres termes utilisés
Épithélium	Kératite herpétique épithéliale	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcère dendritique épithélial • Ulcère géographique épithélial
Stroma	Kératite herpétique stromale sans ulcération	<ul style="list-style-type: none"> • Kératite herpétique non nécrosante • Kératite interstitielle • Kératite stromale immune
	Kératite stromale avec ulcération	<ul style="list-style-type: none"> • Kératite nécrosante
Endothélium	Kératite herpétique endothéliale	<ul style="list-style-type: none"> • Kératite disciforme

Les parties prenantes consultées sont en accord avec cette classification de la kératite, d'autant plus qu'elle permet notamment de bien encadrer les limites de ce GUO quant à la kératite herpétique épithéliale à ulcère dendritique, notamment celle qui peut être traitée par les optométristes [OOQ et CMQ, 2016]. Concernant les autres types de kératite, il est préférable d'éviter de les décrire dans le GUO pour ne pas semer la confusion. On doit plutôt mentionner que toutes les couches de l'œil peuvent être atteintes et qu'il faut orienter vers un professionnel habilité toutes les autres atteintes considérant le risque de diminution de la vue.

2.2.2. Prévalence et incidence

Selon le CO, jusqu'à 90 % de la population en Angleterre est infectée par le VHS; au niveau mondial, le MEEI avance qu'à 60 ans 90 % de la population le sera par le VHS-1. Cette prévalence est plus faible dans les pays au niveau socio-économique plus élevé [White et Chodosh, 2014].

L'incidence des manifestations oculaires au VHS (les kératites, les blépharoconjunctivites, les iridocyclites, les nécroses aiguës de la rétine ou les infections de la rétine) varie entre 5 et 15 par 1 000 personnes-année, comme le rapportent le CO et le MEEI. Le CO observe une incidence similaire pour les récives alors que le taux de récive rapporté par White et Chodosh est d'environ 12 à 15 % [White et Chodosh, 2014]. Le risque de récive dépend du nombre d'épisodes antérieurs : plus nombreuses ont été les atteintes, plus grand est le risque de récive. Parmi les nouveaux cas de manifestations oculaires à VHS, 50 à 80 % sont des kératites épithéliales, selon le CO et l'AAO-PPP.

Comparativement à l'atteinte oculaire primaire, qui se manifeste principalement par une blépharite, une conjonctivite et, plus rarement, une kératite à VHS (17 %), une récurrence peut se manifester par une infection des annexes ou une kératite à VHS [White et Chodosh, 2014].

Concernant l'atteinte de la conjonctive, le *Cornea* rapporte une étude qui a établi que 83 % des récurrences étaient une atteinte de la conjonctive avec lésions de la paupière et 17 % des cas concernaient la conjonctive seule [Holland et Schwartz, 2017].

Lors des discussions avec certaines parties prenantes, il a été souligné qu'il fallait éviter d'indiquer la prévalence comme elle a été rapportée par la littérature consultée puisqu'elle n'est possiblement plus représentative du Québec actuel en raison de la diminution des sources de contamination (promiscuité moindre et sensibilisation augmentée). Il est préférable d'écrire, selon les experts, que la majorité des adultes sont porteurs du VHS-1 et possèdent des anticorps dirigés contre le virus, et possiblement de proposer aussi un pourcentage chez les jeunes. En effet, même s'ils ne sont pas atteints actuellement, on peut observer la progression de la contamination dans le temps, soit que 20 à 40 % des enfants et adolescents possèdent des anti-VHS-1 [Xu *et al.*, 2007]. Par ailleurs, il s'avère utile et pertinent de rappeler que le premier épisode peut se présenter par une atteinte de la paupière, mais que les récurrences se manifesteront par la suite par une atteinte de la cornée.

2.2.3. Facteurs de risque

En ce qui concerne la primo-infection à HSV, l'AAO EyeWiki mentionne un contact direct avec le virus symptomatique et même asymptomatique comme facteur de risque.

Le MEEI, l'AAO-EyeWiki et le CO mentionnent tous trois comme facteurs de risque les éléments qui compromettent la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Le CO ne fait pas de distinction entre les facteurs de risque à la primo-infection HSV par rapport aux récurrences de HSV. Le CO indique comme facteurs de risque la mauvaise santé générale, l'immunosuppression (immune ou médicamenteuse), la fatigue, les antécédents d'infection au VHS (caractéristique diagnostique clé) et une histoire d'atopie sévère. De plus, des facteurs aggravants possibles sont énumérés, soit : la lumière du soleil (UV), la fièvre, la chaleur ou le froid extrêmes, une infection (systémique ou oculaire) et un traumatisme oculaire. L'AAO-EyeWiki ajoute à cette liste de facteurs aggravants possibles les menstruations et le stress.

Le MEEI, par contre, rapporte une conclusion de l'étude HEDS indiquant qu'un stress élevé est peu susceptible d'être associé à l'activation d'une atteinte oculaire au VHS [White et Chodosh, 2014; HEDS, 2000]. En effet, outre l'étude HEDS, la littérature publiée sur les facteurs de stress et le VHS oculaire est limitée à des séries de cas [White et Chodosh, 2014].

Le facteur considéré comme important par les parties prenantes consultées et qui doit être recherché lors de l'évaluation clinique est un antécédent d'infection oculaire au

VHS. La mauvaise santé générale, l'immunodéficience, la fatigue, l'usage de stéroïdes systémiques ou topiques ou encore d'autres médicaments immunosuppresseurs devraient, pour leur part, être considérés comme des facteurs de mise en garde concernant le risque de sévérité de l'épisode.

2.3. Présentation clinique

2.3.1. Démarche

L'histoire de cas, dans la démarche clinique, est une étape qui comporte des éléments similaires rapportés par le MEEI et l'AAO-EyeWiki; le MEEI apporte des exemples et précisions pour chacun de ces éléments. L'histoire détaillée est importante pour différencier les patients atteints de kératite au VHS de ceux qui ont d'autres affections de la cornée. Outre les symptômes oculaires, il faut documenter le port de lentilles cornéennes, les antécédents de problèmes oculaires, y compris les facteurs de risque comme une histoire de kératite au VHS (ou problèmes buccaux selon l'AAO-EyeWiki), relever d'autres problèmes médicaux, l'usage de médicaments systémiques, notamment ceux qui diminuent l'immunité, puis la prise de médicaments oculaires, actuels et récemment utilisés, de même que les antécédents d'allergie aux médicaments (MEEI, AAO-EyeWiki).

L'examen physique, qui est la seconde étape mentionnée par le MEEI et l'AAO-EyeWiki, comporte les éléments généraux suivants dont les spécificités, entre parenthèses, proviennent de l'AAO-EyeWiki : l'acuité visuelle (non mentionnée par l'AAO-EyeWiki), l'examen externe (ganglion lymphatique préauriculaire, des lésions vésiculaires sur les paupières ou aux annexes, des follicules bulbaires, une diminution de la sensibilité cornéenne, et plus particulièrement la présence de dendrites épithéliales sur la cornée spécifiée dans AAO-EyeWiki), et la biomicroscopie à la lampe à fente (MEEI).

Bien que le diagnostic d'une atteinte oculaire herpétique soit généralement fait cliniquement par l'examen de l'apparence de la cornée, la détermination définitive de la condition clinique peut être faite en utilisant des tests comme des techniques de culture tissulaire ou la détection d'antigènes sériques (AAO EyeWiki).

L'OOQ-CMQ présente une procédure clinique appliquée par l'optométriste, soit : 1- Histoire de cas – avec accent mis sur les symptômes et signes suggérant la présence d'un VHS; 2- Examen externe du patient; 3- Examen détaillé à la lampe à fente; 4- Observation de la rétine et du nerf optique; 5- Prise de la pression intraoculaire.

Les membres sont d'avis que cette procédure de l'OOQ-CMQ convient bien pour le clinicien qui utilise adéquatement une lampe à fente, mais qu'il faut adapter l'information pour les autres professionnels de la santé moins habilités à utiliser cet instrument. Dans cette perspective, le professionnel habilité est celui qui a reçu une formation et qui se sent à l'aise pour interpréter les résultats biomicroscopiques générés par la lampe à fente. Même si plusieurs professionnels de la santé en

première ligne ont reçu une formation pour utiliser la lampe à fente, plusieurs n'ont pas la chance de pratiquer plus de quelques fois par année. Et selon les échanges avec plusieurs parties prenantes consultées, ces professionnels ne se sentent pas à l'aise pour interpréter les résultats, par exemple pour clairement identifier les différents types d'atteintes de la cornée. Dans cette perspective, le professionnel de la santé en première ligne spécialisé en santé oculaire et habilité à utiliser la lampe à fente est principalement l'optométriste, l'ophtalmologiste étant considéré comme un professionnel de deuxième ou de troisième ligne. Cela n'exclut pas que des omnipraticiens, des urgentistes et des infirmières praticiennes spécialisées en soins de première ligne (IPSPL), qui se sentent à l'aise avec l'utilisation de la lampe à fente, peuvent faire l'examen de l'œil et repérer des symptômes et signes d'alarme suggérant une atteinte de la cornée, laquelle peut être compatible avec une autre condition clinique aux conséquences graves. Les membres ont proposé de créer une démarche clinique tenant compte de l'accès à cet instrument et de l'habiliter des professionnels en première ligne à utiliser une lampe à fente.

Les parties prenantes consultées ont proposé une démarche clinique qui intègre l'histoire du patient, avec accent mis sur les signes et symptômes suggérant la présence d'un prodrome significatif de l'atteinte zostérienne, l'examen externe du patient avec recherche de lésions d'atteinte oculaire au VHS et en éliminant les autres types de lésions cutanées qui peuvent s'y apparenter, et enfin l'examen de l'œil afin de détecter et d'évaluer une atteinte à l'une ou plusieurs des couches de l'œil et ses annexes.

2.3.2. Symptômes et signes

Le MEEI ne fournit pas une liste de signes et symptômes, mais il fait une mise en garde concernant les cas d'atteinte bilatérale qui sont souvent mal diagnostiqués. Il est important, dans ces cas, d'obtenir l'histoire d'une maladie atopique chez les cas sévères, bilatéraux ou réfractaires à la thérapie.

En ce qui concerne les autres publications avec recommandations retenues, le CO et l'AAO-EyeWiki dressent des listes de symptômes et de signes. En règle générale, les patients atteints présentent ou non des douleurs (sévérité variable), une atteinte unilatérale principalement, la possible présence d'une blépharoconjonctivite impliquant des lésions de la paupière et une réponse folliculaire de la conjonctive (rougeur) puis parfois un ganglion lymphatique préauriculaire palpable.

Concernant la douleur, elle peut être différente dans l'évolution des récives. Marcos-Fernandez et coll. expliquent que « *L'altération de la sensibilité de la cornée des yeux atteints d'une kératite herpétique stromale peut s'expliquer par la perte de fibres nerveuses. Les propriétés biomécaniques de la cornée sont également affectées. L'hystérèse cornéenne et le facteur de résistance cornéenne sont plus bas pour les yeux ayant des antécédents de kératite herpétique, ainsi que pour l'œil contre-latéral, par rapport aux témoins sains.* » [Marcos-Fernandez et al., 2018].

Pour les symptômes cutanés de l'atteinte oculaire au VHS, les parties prenantes consultées s'entendent sur une définition qui a ensuite été validée par une dermatologiste. Les symptômes se caractérisent par la présence de vésicules, papules et pustules de quelques millimètres regroupées sur une base érythémateuse, identiques à celles d'une lésion individuelle de zona, habituellement précédées de picotement au lieu de douleur. Contrairement au zona, le regroupement de vésicules, papules et pustules ne suit pas un dermatome et peut traverser la ligne médiane. Ces caractéristiques, ainsi que le caractère récidivant, favorisent l'évaluation clinique.

En ce qui concerne l'atteinte oculaire, une rougeur de type conjonctival parfois accompagnée de larmolement est compatible avec une conjonctivite herpétique [Holland et Schwartz, 2017]. Dans les kératites et atteintes plus profondes des couches de l'œil, les symptômes soulignés par le CO et l'AAO-EyeWiki sont la diminution de l'acuité visuelle, la photophobie ou, plus précisément, un changement de la sensibilité habituelle du patient à la lumière, une pupille en myosis, de la rougeur de type congestion ciliaire et la douleur oculaire [Holland et Schwartz, 2017]. Pour les parties prenantes consultées, ces symptômes doivent sonner l'alarme et amener le clinicien à diriger le patient vers une évaluation à la lampe à fente.

Enfin, les parties prenantes ont mentionné qu'il serait judicieux de faire une mise en garde concernant l'enfant en néonatalogie. En effet, les infections herpétiques néonatales sont souvent sévères, avec des taux élevés de mortalité et de morbidité, même lorsqu'un traitement antiviral est administré. Elles peuvent se manifester par une dissémination impliquant plusieurs organes, principalement le foie et les poumons, elles peuvent toucher également le système nerveux central (SNC) ou se localiser à la peau, aux yeux et/ou à la bouche. Les signes initiaux d'infection par le VHS, parfois uniquement l'atteinte oculaire ou cutanée, peuvent survenir n'importe quand entre la naissance et l'âge d'environ six semaines, bien que presque tous les nourrissons infectés développent une maladie clinique au cours du premier mois de leur vie [AAP, 2015a]. Ces nouveau-nés doivent être pris en charge rapidement à l'urgence par un pédiatre. Les parties prenantes sont d'avis que la mise en garde devrait mentionner que les enfants de moins de 6 à 8 semaines, soit en période néonatale, sont plus à risque de présenter une dissémination qui touchera plusieurs organes, s'ils ont été exposé au VHS lors de l'accouchement, mais que de façon général tous ces cas d'enfants à moins de 3 mois devrait être envoyer immédiatement dans un service d'urgence pour une prise en charge par un pédiatre.

2.3.3. Autres lésions cutanées à considérer

Les lésions cutanées qui ont été indiquées comme devant être différenciées ont fait l'objet de discussions dans le cadre du GUO sur le zona ophtalmique¹.

Les définitions présentées aux membres pour discussion ont été uniformisées avec celles apparaissant déjà dans d'autres GUO de l'INESSS et validées par une dermatologue :

¹ Site de l'INESSS : <https://www.inesss.qc.ca/publications/guides-de-linesss.html>

- a. Dermite de contact : Se caractérise par un œdème souvent prurigineux, non douloureux et la présence de desquamation ou de microvésicules qui peuvent confluer pour former des bulles. La forme de la zone atteinte est très bien délimitée et elle correspond à l'endroit où il y a eu un contact.
- b. Dermite atopique (eczéma aigu) : Se caractérise par un érythème souvent œdémateux, fréquemment observé dans les cas de dermatite de contact allergique, et parsemé de micropapules et/ou de microvésicules superficielles très serrées.
- c. Zona ophtalmique : Se caractérise par l'apparition de taches érythémateuses le long d'un dermatome suivant la branche ophtalmique du cinquième nerf crânien, précédées de douleur importante quelques jours avant. Sur ces taches érythémateuses se développent des vésicules regroupées de 2 à 3 mm qui progressent rapidement en pustules puis en croûtes. Ces lésions sont d'âge différent, ne dépassent généralement pas la ligne médiane, ne touchent pas la paupière inférieure et leur guérison complète prend plusieurs semaines.
- d. Impétigo : Se caractérise, sous sa forme habituelle, par des croûtes mielleuses. La forme bulleuse est caractérisée par des vésicules et/ou bulles flasques rapidement purulentes qui vont se rompre très vite en laissant une collerette en périphérie de la lésion.

2.3.4. Examen de l'œil

L'examen de l'œil permet de détecter et d'évaluer une atteinte de l'œil (à toutes ses couches et ses annexes) et de la différencier des autres types d'atteintes avec lesquelles elle peut éventuellement être confondue. Comme la kératite attribuable au VHS peut se manifester sous différentes formes, atteignant les couches épithéliales, stromale et endothéliale de la cornée, l'examen minutieux de la cornée doit être effectué.

La prise de la pression intraoculaire (PIO) est aussi mentionnée dans la procédure recommandée par l'OOQ-CMQ, mais aucune autre publication avec recommandations ni le *Cornea* ne mentionnent la PIO dans les cas de kératite au VHS.

Selon les échanges avec les parties prenantes, la démarche telle que décrite par les documents consultés fait partie d'un examen de l'œil de routine, qui se décline en une évaluation de l'acuité visuelle, de la paupière, de la conjonctive, des mouvements extraoculaires et de l'intégrité de la cornée. La PIO devrait être laissée au jugement des cliniciens selon la disponibilité d'un tonomètre. L'œil peut être douloureux dans les cas de VHS, la prise de la tension intraoculaire peut être « inconfortable » pour le patient, et elle n'est pas essentielle pour poser le diagnostic, selon les experts consultés, d'où l'importance de ne pas la recommander de routine.

2.3.4.1. Intégrité de la cornée

Pour l'examen de la cornée, le *Cornea* caractérise la kératite épithéliale à ulcère dendritique comme une lésion linéaire ramifiée avec des bulbes terminaux et des bordures épithéliales enflées qui contiennent des virus vivants. L'ouverture des dendrites peut former un ulcère géographique.

Les ulcères dendritiques classiques ont des propriétés de coloration qui aident le clinicien à bien évaluer la condition du patient. L'ulcère dendritique capte positivement la fluorescéine le long de la lésion. Cependant, les bords épithéliaux enflés, réellement augmentés par rapport à l'épithélium voisin, ne se colorent pas à la fluorescéine. Le rose bengale, qui dévitalise les cellules, est généralement absorbé par les cellules épithéliales enflées à la limite de l'ulcère. Si des cultures virales doivent être entreprises, la coloration au rose bengale ne doit pas être effectuée avant la culture, car ce colorant est toxique pour le VHS et il diminuera le rendement de la culture [Holland et Schwartz, 2017]. Outre ces éléments, aussi rapportés par l'AAO-EyeWiki, il est possible qu'après la résolution de l'infection primaire une « dendrite fantôme » soit visible sous la zone antérieure de l'ulcération épithéliale (AAO-EyeWiki).

Le MEEI décrit le besoin d'employer la lampe à fente : *L'atteinte stromale par le VHS peut être différenciée des formes épithéliales et endothéliales par biomicroscopie à lampe à fente. L'utilisation de la fluorescéine va permettre de différencier la kératite stromale avec ulcération épithéliale de celle sans ulcération. Ce test simple informe le praticien pour le soutenir dans sa conduite thérapeutique (thérapie antivirale et corticostéroïde topique). La présence d'un œdème stromal et épithélial avec une inflammation au niveau de l'endothélium cornéen, signifiée par des précipités kératitiques en l'absence d'uvéite antérieure significative, est classée comme kératite endothéliale et répond rapidement à la combinaison appropriée de corticothérapie topique et d'antiviraux* [White et Chodosh, 2014].

Selon les parties prenantes consultées, pour un bon usage de la fluorescéine, un examen à la lampe à fente devrait toujours être effectué. Il apparaît par contre que tous les cliniciens au Québec n'ont pas accès à une lampe à fente ou ils ne sauraient pas bien l'utiliser et interpréter les images. Outre l'ophtalmologiste, le professionnel habilité le plus familiarisé avec l'usage de cet instrument est l'optométriste.

Comme les parties prenantes ne souhaitent pas restreindre l'orientation du patient vers le médecin qui serait habilité à l'usage de la lampe à fente, il a été décidé d'user d'un terme inclusif, professionnel habilité, plutôt que spécifique et restrictif aux optométristes et ophtalmologistes.

Dans ce contexte, lorsque le tableau clinique ne laisse pas suspecter l'atteinte de la cornée et qu'il n'y a pas de symptômes et signes d'alarme, l'usage de la fluorescéine et d'une lampe de Wood, ou l'équivalent, peut s'avérer utile afin d'infirmer une atteinte de l'œil au moment de l'évaluation. Les parties prenantes soulignent que les kératites herpétiques, qu'elles soient à HSV ou VZV, peuvent se présenter avec des lésions plus profondes (au niveau du stroma ou de l'endothélium) et que ces lésions ne captent pas la fluorescéine. De plus, la lampe de Wood peut montrer une kératite

évidente, mais pas toutes les kératites. Conséquemment, le clinicien devra tout de même assurer un suivi sachant que les lésions oculaires peuvent être retardées et que l'absence de captation à la fluorescéine n'exclut pas une atteinte cornéenne, surtout sans lampe à fente.

2.3.4.1.1. Autres atteintes de la cornée à considérer

L'AAO-EyeWiki, le CO et le MEEI mentionnent les atteintes suivantes qui peuvent être confondues avec les atteintes oculaires à herpès simplex : le zona ophtalmique (HZO) (sans boutons dendritiques terminaux), distinction qui peut être difficile, mais importante pour l'usage ou non des corticostéroïdes (AAO-PPP), la kératite virale (généralement à adénovirus), la kératopathie neurotrophique, la ligne de régénération épithéliale, la réaction iatrogénique (allergie ou intolérance aux gouttes topiques telles que les antiviraux) (AAO-EyeWiki), l'*acanthamoeba* (généralement chez les porteurs de lentilles souples de contact), la kératite ponctuelle superficielle de Thygeson et la kératite épithéliale par le virus d'Epstein-Barr, la kératite épithéliale par adénovirus, la kératite épithéliale par chlamydia et d'autres kératites épithéliales bactériennes lorsque le stroma n'est pas encore atteint (MEEI). Des défauts épithéliaux récemment guéris (en fermeture) et des pseudodendrites de varicelle-zona sont souvent confondus avec le VHS. Ils peuvent être différenciés du VHS parce qu'ils sont soulevés plutôt qu'ulcérés, et ne se colorent pas avec la fluorescéine [Holland et Schwartz, 2017].

Les parties prenantes consultées sont d'avis que seuls le zona ophtalmique et l'érosion épithéliale en fermeture pourraient être confondus à l'évaluation clinique mais que cette dernière peut être éliminée à l'histoire de cas par la présence d'un trauma récent.

2.3.4.2 Tests de laboratoire

Concernant les tests de laboratoire, le MEEI mentionne que l'infection au VHS de l'épithélium cornéen peut être prouvée par la culture, la réaction de polymérisation en chaîne (PCR) et d'autres tests, mais que ces techniques sont souvent lourdes, coûteuses et que les résultats arrivent trop tard pour être pratiques. Les tests diagnostiques de bureau pour la kératite au VHS impliquant le stroma cornéen et l'endothélium n'existent pas. Les limites de certains de ces tests sont présentées dans le document du MEEI, mais elles n'ont pas été rapportées ici.

Il est ressorti des discussions avec les parties prenantes qu'il était important de mentionner ce qui suit. Bien que la décision de traiter une kératite ne doive pas être dépendante de l'obtention d'un résultat de laboratoire, une culture de vésicule pourrait parfois être justifiée, notamment pour confirmer l'étiologie, mais que le délai des cultures et de la PCR dépasse l'attente acceptable pour amorcer un traitement. De plus, parmi les tests de laboratoire disponibles pour la première ligne, le clinicien doit connaître ceux qui sont pratiqués dans son milieu afin de s'assurer que l'échantillon prélevé sera conservé dans les conditions favorables qui garantiront la validité du test. Son choix devrait être fait en fonction de la sensibilité diagnostique et du délai, qui

varie selon le test utilisé (PCR, culture, immunofluorescence). Il a toutefois été soulevé que, chez un enfant, une kératite épithéliale au VHS de type 2, confirmée par un test de laboratoire, peut être inquiétante et doit mener à suspecter une situation d'abus.

2.3.5. Critères d'orientation du patient vers un professionnel habilité

Concernant les enfants, le MEEI recommande : *Comparativement aux adultes, les enfants semblent plus susceptibles de souffrir d'une maladie bilatérale, d'épithélium combiné au VHS et de kératite stromale, d'un taux de récurrence plus élevé la première année après un épisode et sont souvent mal diagnostiqués. Les enfants ont une réponse inflammatoire plus robuste pendant la kératite stromale du VHS et peuvent développer des cicatrices cornéennes qui peuvent interférer avec la vision. Ainsi, les jeunes enfants atteints de kératite à HSV sont prédisposés à l'amblyopie et nécessitent une surveillance plus étroite et plus fréquente que les adultes. (Recommandation forte, qualité modérée).* Le CO et l'OOQ-CMQ recommandent aussi de diriger les enfants vers l'ophtalmologiste. Les membres précisent que l'amblyopie chez l'enfant concerne les moins de 8 ans.

Outre les enfants, le CO comme l'OOQ-CMQ mentionnent d'envoyer en ophtalmologie les personnes qui présentent des atteintes plus profondes que la kératite épithéliale dendritique sans ulcère géographique, les personnes immunosupprimées et celles qui présentent toute complication oculaire. Ces recommandations s'adressent à des optométristes qui ont l'expérience de la lampe à fente, qui leur permet de juger de la gravité de l'atteinte cornéenne et des autres segments. Ces professionnels ne possèdent généralement pas de toute l'information sur le patient pour juger si un ajustement du traitement est requis. Selon les parties prenantes consultées, il y a place au travail interprofessionnel. Dans certains milieux, les optométristes travaillent en étroite collaboration avec des ophtalmologistes. En région, par exemple, il n'est pas rare que les médecins envoient leurs patients aux optométristes pour faire l'examen de l'œil. Ces derniers peuvent alors traiter les cas qui sont dans leur champ de compétence ou communiquer avec l'ophtalmologiste et ainsi prendre une décision en collaboration sur la marche à suivre. La décision pourrait être, par exemple, d'orienter le patient vers l'ophtalmologiste ou de commencer un traitement dont le suivi pourrait être fait en collaboration optométriste-ophtalmologiste.

Dans le contexte des nouveaux actes professionnels des différentes spécialités, il est important que les professionnels de la santé exercent les activités qui leur sont réservées par la loi ou par un règlement. De plus, comme le recommande le CO, les professionnels de la santé devraient maintenir leur « seuil d'inconfort » bas par rapport à leur compétence afin d'orienter rapidement le patient vers le bon professionnel, car l'atteinte oculaire au VHS est associée à des complications chroniques et récidivantes qui peuvent menacer la vue.

Selon les parties prenantes consultées, voici ce qui constitue un délai acceptable pour diriger vers **une évaluation à la lampe à fente** les adultes qui présentent des signes tels que des vésicules/lésions en marge des paupières, des rougeurs de type conjonctival :

- Entre 1 à 3 jours afin d'évaluer la possibilité d'atteinte de la cornée et la sévérité lorsqu'il n'y a pas présence de symptômes et signes d'alarme;
- Le plus rapidement possible < 24 heures lorsqu'il y a présence de symptômes et signes d'alarme.

Si le patient est dirigé vers un optométriste, ce dernier pourra l'orienter vers un ophtalmologiste si le cas sort de son champ de pratique et des activités qu'il peut légalement exercer pour le traiter.

Trois clientèles présentant une atteinte oculaire à VHS doivent par contre d'emblée être **dirigées vers l'ophtalmologie** selon les parties prenantes consultées :

- Une discussion avec l'ophtalmologiste devrait être faite en moins de 24 heures, pour l'enfant < 3 mois ou chez celui de >3 mois présentant des symptômes et signes d'alarme
 - Ces enfants doivent être conduits immédiatement à l'urgence et les moins de 8 semaines doivent être pris en charge par un pédiatre.
- Une discussion avec l'ophtalmologiste devrait être faite en moins de 24 heures directement ou via l'urgence pour les cas d'enfants de > 3 mois présentant des symptômes et signes compatibles mais sans symptômes et signes d'alarme
- Une discussion avec l'ophtalmologiste devrait être faite en moins de 24 à 48 heures pour les patients immunosupprimés

2.4. Principes de traitement

En toute circonstance, la kératite herpétique doit être évaluée et traitée le plus rapidement possible afin que ses impacts négatifs soient réduits [Holland et Schwartz, 2017; OOQ et CMQ, 2016]. L'AAO-PPP mentionne que, sans traitement avec un antiviral, seulement la moitié des atteintes herpétiques cornéennes guérissent dans les deux semaines. Plus particulièrement, une primo-infection se manifestant par une kératite épithéliale au VHS se résout habituellement spontanément. Cependant, un traitement avec un médicament antiviral raccourcit le cours de la maladie et peut donc réduire les complications à long terme [Nijm *et al.*, 2015], et ce, en diminuant la réplication virale, en contrôlant l'inflammation ainsi que les complications [Azher *et al.*, 2017].

Comme mentionné par l'OOQ-CMQ, il est important de reconnaître que l'infection herpétique peut se manifester de plusieurs façons. La sélection du traitement approprié dépend donc de la caractérisation adéquate de la nature de la kératite.

Les formes orale et topique (gouttes oculaires) des antiviraux peuvent être administrées pour traiter les atteintes oculaires à VHS.

2.4.1. Moment de l'amorce du traitement

Aucun des documents ne mentionne de temps limite pour amorcer le traitement de cette indication, mais les parties prenantes consultées sont d'avis qu'il n'est jamais trop tard. Le traitement doit toutefois être administré le plus tôt possible, et ce, même si une demande de consultation en spécialité (p. ex. personnes immunosupprimées, enfants) a été faite. Un consensus a été obtenu sur le fait qu'un traitement antiviral *per os* doit être prescrit immédiatement par le clinicien traitant qui présume une atteinte oculaire au VHS. Le médecin spécialiste consulté pourra ensuite juger de la poursuite, modification ou cessation de la médication.

2.4.2. Traitements antiviraux

2.4.2.1. Topiques

Au Canada, sous forme topique, seul l'antiviral trifluridine est disponible, l'idoxuridine ayant été discontinuée en 2012.

Le MEEI liste des catégories de patients chez qui l'usage d'un antiviral topique serait préférable : 1) les patients atteints d'insuffisance rénale (tous les agents antiviraux oraux doivent être ajustés); 2) les patients âgés (> 65 ans) atteints d'insuffisance rénale ou lorsque leur fonction rénale est inconnue au moment de l'administration du médicament; et 3) les femmes enceintes (tous les antiviraux oraux sont de catégorie B).

Les parties prenantes consultées sont d'avis de ne pas mettre d'indication en faveur de l'usage préférentiel des gouttes ophtalmiques antivirales, mais de plutôt rappeler qu'avant de prescrire un antiviral oral il est important de considérer les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les contre-indications et les précautions, et particulièrement de savoir que tous les traitements en prise orale doivent être ajustés selon la fonction rénale. Enfin, il est à noter que des problèmes d'approvisionnement majeurs surviennent avec la trifluridine depuis quelques mois.

2.4.2.1.1. Efficacité

La revue systématique (RS) de Wilhelmus présente des résultats sur l'efficacité des antiviraux topiques dans le traitement de la kératite épithéliale au VHS. Cette RS a inclus trois études qui ont comparé un antiviral topique (deux avec idoxuridine et une avec vidarabine) à un placebo. Les résultats démontrent que l'usage d'un antiviral topique est plus efficace pour la guérison de la couche épithéliale que le placebo (idoxuridine : RR = 1,74, IC 95 % [1,03-2,91], vidarabine : RR = 1,81, IC 95 % [1,09-3,01]). Aucune étude comparant la trifluridine à un placebo dans ce contexte clinique n'a été répertoriée par les auteurs. Cependant, lorsque la trifluridine est comparée à

l'idoxuridine (deux études) ou à la vidarabine (une étude), la trifluridine semble apporter un avantage statistiquement significatif (trifluridine vs idoxuridine : RR = 1,30, IC 95 % [1,18-1,43], trifluridine vs vidarabine : RR = 1,17, IC 95 % [1,03-1,32]) [Wilhelmus, 2015]. La recherche systématique de la littérature, réalisée dans le cadre des présents travaux, n'a pas permis de repérer de nouvelles études.

Le MEEI, l'AAO-PPP et l'AAO-EyeWiki recommandent un agent topique seul comme traitement de choix pour la kératite épithéliale au VHS – recommandation forte, niveau de preuve élevé. L'AAO-PPP ajoute que les formulations ou les dosages d'agents antiviraux topiques ont rarement été comparés dans les études. Toutefois, l'AAO-PPP rapporte que, dans les études qui ont utilisé la pommade d'acyclovir comme comparateur, le ganciclovir, la trifluridine et l'acyclovir peuvent être considérés à peu près égaux du point de vue de l'efficacité.

2.4.2.1.2. Innocuité

Effets indésirables

Les effets indésirables de l'antiviral topique, la trifluridine, sont : sensation de brûlure à l'instillation (12 %); kératite ponctuée superficielle (2 %); et dans une proportion de moins de 1 % : œdème de la paupière, irritation, kératopathie épithéliale, réaction allergique, élévation de la pression intra-oculaire, kératite sèche, œdème du stroma, vision trouble et nausées [Valeant Canada, 2014]. La RS de Wilhelmus souligne que les principaux effets indésirables rapportés dans les études incluses étaient des blépharoconjunctivites allergiques, des conjunctivites folliculaires toxico-allergiques et des kératoplasties superficielles. Pour la trifluridine, la prévalence de l'érosion épithéliale selon neuf études incluses était de 4 % (2-7 %) [Wilhelmus, 2015].

Interactions médicamenteuses

La monographie souligne que la trifluridine ne devrait pas être administrée dans l'œil simultanément avec d'autres médicaments. Toutefois, les produits ophtalmiques suivants ont été administrés localement en même temps que la trifluridine chez un nombre restreint de patients sans qu'on observe d'interactions indésirables – antibiotiques : chloramphénicol, érythromycine, sulfate de polymyxine B, bacitracine, sulfate de gentamicine, chlorhydrate de tétracycline, sulfacétamide sodique, sulfate de néomycine; stéroïdes : phosphate sodique de dexaméthasone, dexaméthasone, acétate de prednisolone, phosphate sodique de prednisolone, hydrocortisone, fluorométholone; autres produits ophtalmiques : sulfate d'atropine, bromhydrate de scopolamine, chlorhydrate de naphazoline, chlorhydrate de cyclopentolate, bromhydrate d'homatropine, pilocarpine, chlorhydrate de l-épinéphrine et chlorure de sodium [Valeant Canada, 2014]. Les membres sont d'avis de ne mentionner aucune interaction médicamenteuse lorsque 5 à 10 minutes séparent l'instillation d'autres gouttes.

Contre-indications et précautions

Pour la préparation topique, l'e-CPS et la BDPP mentionnent que l'administration d'un régime posologique complet pendant plus de 21 jours devrait être évitée en raison des risques de toxicité oculaire [Valeant Canada, 2014]. Comme la posologie du produit varie de 7 à 14 jours, les membres préfèrent indiquer 14 jours pour éviter la confusion et permettre la réévaluation par le spécialiste si un traitement de cette durée ne permet pas l'atteinte des objectifs thérapeutiques.

On ne dispose d'aucune données précises relativement à l'emploi de la trifluridine chez les enfants de moins de 6 ans [Valeant Canada, 2014], information reprise dans le document du MEEI.

2.4.2.1.3. Posologies et durées

Seul le MEEI, parmi les publications avec recommandations retenues, rapporte un régime posologique qui est similaire à celui indiqué dans la monographie de la trifluridine solution ophtalmique 1 %, à raison de 1 goutte aux 2 heures dans l'œil affecté en période d'éveil pour un maximum de 9 gouttes par jour jusqu'à épithélisation, puis 1 goutte aux 4 heures (quatre fois par jour selon les experts) pendant 7 jours [Valeant Canada, 2014]. Si on n'observe aucun signe d'amélioration après 7 jours de traitement complet ou si la réépithélisation totale ne s'est pas produite après 14 jours de traitement complet, il faudra envisager d'autres formes de traitement [Valeant Canada, 2014].

Il a été précisé par les parties prenantes consultées que cette posologie convient pour traiter la kératite épithéliale au VHS et que, pour les cas de blépharoconjonctivite, c'est uniquement une goutte quatre fois par jour pendant sept jours. De plus, il est préférable de ne pas commencer un traitement topique chez l'enfant avant qu'il ne soit vu par l'ophtalmologiste, car cela pourrait nuire au diagnostic par celui-ci.

2.4.2.2. Médicaments en prise orale

Trois antiviraux oraux sont disponibles au Québec, soit l'acyclovir, le valacyclovir et le famciclovir. Aucun ne possède l'indication officielle pour les atteintes oculaires à herpès simplex. Parmi les trois antiviraux disponibles, seuls l'acyclovir et le valacyclovir ont l'indication chez l'enfant, et seul l'acyclovir est disponible dans une formule en suspension.

Concernant la sélection de la forme orale de l'antiviral plutôt que topique, le MEEI mentionne des catégories de personnes pour lesquelles un antiviral oral pourrait être préférable. Ces catégories sont les patients physiquement incapables d'utiliser un gel ou des gouttes (c'est-à-dire des patients qui ont des tremblements ou de l'arthrite), les porteurs de lentilles de contact, les patients pédiatriques réfractaires à l'antiviral topique, les patients dont l'état nécessite un traitement prolongé par des agents antiviraux (plus de 21 jours), les patients atteints d'une maladie de la surface oculaire préexistante, qui peuvent être plus sensibles à la toxicité de la surface oculaire,

(toxicité des gouttes après 14 jours) et le traitement prophylactique après une chirurgie oculaire

Les membres ont retenu tous les critères pour préférer la forme orale, sauf le dernier concernant la chirurgie oculaire puisqu'il ne concerne pas la première ligne.

Lorsqu'une forme orale est choisie, le MEEI recommande de faire le choix en fonction des précautions et contre-indications. Le *Cornea* recommande l'usage d'une forme orale dans les cas de kératite épithéliale, de primo-infection, chez les personnes immunosupprimées et les enfants ou les personnes chez qui les conditions concomitantes rendent plus difficile le traitement topique [Holland et Schwartz, 2017].

Selon les parties prenantes consultées, il est important d'informer le patient du caractère récidivant de la kératite au VHS, des symptômes et signes d'alarme à surveiller et qui requièrent une consultation, puis de lui rappeler de ne pas porter de lentilles cornéennes.

2.4.2.2.1. Efficacité

La RS de Wilhelmus présente des résultats sur l'efficacité des antiviraux oraux dans le traitement de la kératite épithéliale au VHS. Cette RS a inclus des études qui ont comparé deux antiviraux oraux, soit le ganciclovir et l'acyclovir, mais aucune étude ne les a comparés avec un placebo dans ce contexte clinique, selon les auteurs. La RS a aussi inclus des études qui ont comparé un antiviral oral à un antiviral topique. Après sept jours, les participants qui avaient pris un antiviral oral avaient un meilleur taux de guérison que ceux qui avaient reçu le topique (RR = 1,51, IC 95 % [1,13-20,02]). Toutefois, à 14 jours, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les groupes (RR = 0,92, IC 95 % [0,79-1,07]) [Wilhelmus, 2015].

Aucune autre étude sur l'efficacité n'a été repérée par la recherche systématique de la littérature réalisée dans le cadre des présents travaux.

Le MEEI mentionne que deux études ont démontré que l'acyclovir oral est aussi efficace que les antiviraux topiques (ganciclovir, trifluridine) dans le traitement de la kératite épithéliale au VHS [White et Chodosh, 2014; Collum *et al.*, 1986; Collum *et al.*, 1985]. L'AAO-PPP précise par contre qu'il demeure une controverse quant à savoir quelle option est la plus efficace dans le traitement de la kératite épithéliale au VHS et mentionne que les agents antiviraux oraux sont des traitements efficaces pour la kératite épithéliale au VHS, mais que des données supplémentaires permettraient d'évaluer adéquatement leurs effets bénéfiques lorsqu'ils sont utilisés soit en association soit seuls [Wilhelmus, 2015; AAO, 2013].

Concernant l'efficacité du valacyclovir ou du famciclovir pour le traitement de la kératite épithéliale au VHS, aucun essai clinique ne l'a démontrée, mais plusieurs études mentionnent leur efficacité dans la prévention de la récurrence de la kératite herpétique [White et Chodosh, 2014; Chong *et al.*, 2009; Ghosh *et al.*, 2008; Goldblum *et al.*, 2008; Miserocchi *et al.*, 2007; Simon et Pavan-Langston, 1996].

2.4.2.2.2. Innocuité

Effets indésirables

Les principaux effets indésirables qui ont été observés dans les études citées dans les monographies sont des nausées, des vomissements et des maux de tête. Selon les monographies, les effets indésirables ne sont pas différents de ceux observés avec un placebo, les plus couramment rapportés étant : maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. Les patients peuvent également éprouver de la douleur, de la fièvre, du prurit, des rougeurs et de la photosensibilité [GlaxoSmithKline, 2016; Novartis Pharma Canada, 2016; GlaxoSmithKline, 2015].

Le MEEI rapporte pour le patient âgé (défini par la FDA comme étant ≥ 65 ans) que l'utilisation de l'acyclovir et du valacyclovir chez ces patients comporte un risque accru de réactions indésirables au niveau du système nerveux central, y compris l'agitation, les hallucinations, la confusion et l'encéphalopathie. L'acyclovir et le valacyclovir chez les sujets âgés présentent également un risque accru d'insuffisance rénale aiguë par rapport aux patients de moins de 65 ans.

Selon les parties prenantes consultées, les effets indésirables les plus fréquents sont : maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales.

Interactions médicamenteuses

L'acyclovir, molécule et métabolite actif du valacyclovir, est éliminé sous forme essentiellement inchangée dans l'urine par sécrétion tubulaire rénale active. L'administration en concomitance de tout médicament faisant concurrence à ce mécanisme (p. ex. la cimétidine et le probénécide) peut augmenter les concentrations plasmatiques d'acyclovir, tant par suite de l'administration de l'acyclovir que du valacyclovir. Cependant, aucun ajustement posologique n'est nécessaire aux doses usuelles en raison du large indice thérapeutique de l'acyclovir [GlaxoSmithKline, 2016; GlaxoSmithKline, 2015].

Concernant le famciclovir, son métabolite actif est le penciclovir; la monographie rapporte de possibles interactions avec le probénécide et le raloxifène [Novartis Pharma Canada, 2016]. Les parties prenantes insistent sur l'importance de bien analyser le dossier du patient afin de tenir compte des interactions avant de prescrire un antiviral.

Contre-indications et précautions

En plus de l'indication sur le fait que les trois antiviraux oraux doivent être ajustés selon la fonction rénale et qu'il faut maintenir l'hydratation, on trouve aussi dans les monographies que l'acyclovir a été associé à des modifications encéphalopathiques réversibles et devrait être administré avec précaution chez les patients qui présentent des anomalies neurologiques [GlaxoSmithKline, 2016; Novartis Pharma Canada, 2016; GlaxoSmithKline, 2015]. Il a été souligné lors des échanges avec les parties prenantes que ces patients devraient être vus par un ophtalmologiste ou que leur cas devrait être cogéré avec un professionnel de la santé approprié et qu'il faut s'assurer

que la précaution concernant l'ajustement selon la fonction rénale n'est pas équivoque.

Grossesse et allaitement

Les monographies recommandent d'éviter les antiviraux durant l'allaitement et la grossesse, à l'exception de l'acyclovir qui n'est pas contre-indiqué durant la grossesse. Il y est mentionné que *les données du registre des grossesses sur l'acyclovir n'ont pas révélé de hausse du nombre de malformations congénitales parmi les sujets exposés à l'acyclovir par rapport à la population générale. De plus, les malformations congénitales notées ne présentaient aucune caractéristique exclusive ou répétitive qui laisserait supposer qu'elles sont attribuables à une cause commune. Compte tenu du petit nombre de femmes inscrites au registre des grossesses sur le valacyclovir, on ne peut tirer de conclusions fiables et définitives sur l'innocuité de VALTRESX pendant la grossesse* [GlaxoSmithKline, 2015]. Conformément à l'ouvrage de Ferreira et ses collaborateurs, les membres sont d'avis que l'acyclovir est le traitement de première intention durant la grossesse [Ferreira *et al.*, 2013].

Concernant l'allaitement, bien que les monographies mentionnent que la prudence est recommandée puisque l'acyclovir et le valacyclovir ont été détectés dans le lait maternel après l'administration orale, conformément à Ferreira, les experts et cliniciens consultés soulignent que l'acyclovir et le valacyclovir sont compatibles avec l'allaitement.

Enfants

Selon les monographies des antiviraux oraux, l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans pour le valacyclovir, chez les moins de 2 ans pour l'acyclovir et chez les moins de 18 ans pour le famciclovir [GlaxoSmithKline, 2016; Novartis Pharma Canada, 2016; GlaxoSmithKline, 2015].

Les recommandations posologiques ont été soutenues par le Red Book et les experts consultés [AAP, 2015b].

Dans la foulée de l'élargissement des champs de pratique et dans l'optique où tout professionnel de la santé qui rédige une ordonnance se doit de connaître toute l'information nécessaire pour rédiger une ordonnance sécuritaire, l'information concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et les précautions et contre-indications devrait être facilement accessible pour tous, y compris les optométristes.

2.4.2.2.3. Posologies et durées chez l'adulte immunocompétent

La posologie des trois antiviraux oraux est rapportée par le MEEI comme suit :

Acyclovir : 400 mg 3-5 fois par jour pendant 7-10 jours OU

Valacyclovir : 500 mg 2 fois par jour pendant 7-10 jours

Famciclovir : 250 mg 2 fois par jour pendant 7-10 jours

Un consensus a été obtenu avec les parties prenantes consultées concernant la posologie à cinq fois par jour pour l'acyclovir afin d'éviter l'incertitude. Pour la durée de traitement, selon leur expérience clinique, sept jours sont généralement suffisants pour traiter une atteinte oculaire à VHS.

Tableau 3 Antiviraux, posologie chez l'adulte et coût d'un traitement

MÉDICAMENT	POSOLOGIE	PRIX POUR UN TRAITEMENT DE 7 JOURS SELON LA LISTE DE LA RAMQ
Valacyclovir comprimés à 500 et 1 000 ² mg	500 mg PO BID x 7 jours	8 \$
Famciclovir comprimés dosés à 125 mg, 250 mg et 500 mg	250 mg PO BID x 7 jours	10 \$
Acyclovir comprimés à 200, 400 et 800 mg	400 mg PO 5 fois/jour x 7 jours	45 \$

Comme l'efficacité des antiviraux est comparable, le régime posologique et le coût des traitements au Québec justifient de positionner le valacyclovir et le famciclovir en tête du tableau selon les experts et cliniciens consultés. L'adhésion au traitement est plus facile avec un nombre moindre de prises quotidiennes. C'est pourquoi le schéma posologique du famciclovir et du valacyclovir deux fois par jour apparaît plus facile pour le patient que celui de l'acyclovir cinq fois par jour. Par ailleurs, le traitement avec le famciclovir et le valacyclovir est moins coûteux que celui avec l'acyclovir.

2.4.2.2.4. Posologies et durées chez l'enfant

Le traitement chez l'enfant est absent des publications qui présentent des recommandations cliniques, sinon chez le MEEI qui observe que l'acyclovir est sécuritaire et a une efficacité établie chez les nouveau-nés et les enfants plus âgés, que le valacyclovir est indiqué pour les enfants de plus de 2 ans et que l'efficacité du famciclovir puis la tolérance n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

Selon la monographie, l'acyclovir peut être prescrit chez l'enfant de 2 ans – il n'y a pas d'études chez les moins de 2 ans (enfants ≥ 2 ans, 20 mg/kg par dose 5 fois par jour pendant 5 jours. La dose maximale est égale à la dose adulte et elle est administrée aux patients de plus de 40 kg [GlaxoSmithKline, 2016]. Selon les experts consultés, cet antiviral peut être administré à cette posologie chez les moins de 1 an.

D'après la monographie, le valacyclovir n'a pas été étudié chez les moins de 12 ans. En 2008, le valacyclovir à 20 mg/kg par dose avec une dose maximale de 1 000 mg, administré 3 fois par jour pendant 5 jours, a été autorisé pour le traitement de la varicelle chez les enfants de 2 à 17 ans [AAP, 2015b]. Comme ce produit est présenté en comprimés, sa forme posologique n'offre pas beaucoup de souplesse.

L'usage de l'acyclovir chez l'enfant se justifie par un plus long historique d'utilisation et une formulation liquide qui permet un ajustement plus souple selon poids ou la

² Le comprimé de 1 000 mg n'est pas remboursé par le régime public d'assurance médicaments (RPAM).

condition (fonction rénale). Toutefois, son mauvais goût et son régime posologique à plusieurs doses en font une option moins intéressante. Les pédiatres-infectiologues consultés confirment un usage en établissement à partir de 3 mois pour le valacyclovir à 20 mg/kg par dose deux fois par jour, des doses trouvées également dans les ouvrages de référence en pédiatrie qui ont été consultés [Bradley *et al.*, 2018; Taketomo *et al.*, 2014]. Pour les moins de 10 kg (environ 1 an d'âge), une préparation magistrale peut être administrée à une concentration de 50 mg/ml. Chez les plus de 10 kg, des posologies précalculées en fonction du 20 mg/kg seraient un avantage pour accélérer la préparation et ainsi la prise du médicament :

De 10 à 13,9 kg : 250 mg (1/2 co³ de 500 mg) PO BID

De 14 à 19,9 kg : 375 mg (3/4 co de 500 mg) PO BID

De 20 à 27,9 kg : 500 mg (1 co de 500 mg) PO BID

De 28 à 39,9 kg : 750 mg (1 ½ co de 500 mg) PO BID

Plus de 40 kg : 1 000 mg (2 co de 500 mg) PO BID (dose max.)

Ainsi, le valacyclovir, avec son régime posologique plus simple, rend cette option intéressante pour faciliter l'adhésion, particulièrement lorsque le traitement se poursuit à domicile.

Bien que les durées de traitement chez l'enfant soient de cinq jours, comme celui-ci doit être dirigé vers l'urgence, les membres sont d'avis que ce patient doit être approvisionné avec une quantité suffisante d'antiviraux PO pour combler la période en attendant l'avis de l'ophtalmologiste et de l'infectiologue.

2.4.2.2.5. Posologies et durées chez la personne immunosupprimée

Le traitement d'une atteinte oculaire à VHS chez la personne immunosupprimée est absent des documents retenus qui présentent des recommandations cliniques. Seul le MEEI mentionne, pour cette population, que trois essais contrôlés à répartition aléatoire (*randomisés*) ont démontré l'efficacité et l'innocuité de ces médicaments chez des patients infectés par le VIH, bien que le valacyclovir ou l'acyclovir comportent une mise en garde indiquant qu'ils présentent un risque accru de purpura thrombocytopénique thrombotique / syndrome hémolytique et urémique chez les patients infectés par le VIH et chez les receveurs de greffe (moelle osseuse et rénale).

Selon les échanges avec les parties prenantes, un état immunosupprimé justifie un traitement plus énergique et personnalisé puisque le système immunitaire n'est pas en mesure de contrôler l'infection. Cette population particulière devrait être rapidement orientée vers l'urgence ou en infectiologie, et un traitement antiviral *per os* devrait être prescrit immédiatement par le clinicien traitant.

³ co = comprimé.

2.4.2.3. Combinaisons

Concernant les combinaisons d'agents, oral et topique, le MEEI et l'AAO-PPP rapportent tous deux qu'il n'y a aucune preuve que l'utilisation simultanée de deux agents antiviraux, qu'ils soient topiques ou oraux, accélère la guérison de la kératite épithéliale à VHS. Effectivement, comme rapporté dans la RS de Wilhelmus, il n'y a pas de différence statistiquement significative si on combine les deux traitements comparativement à un traitement topique seul, que ce soit après 7 (RR = 1,13, IC 95 % [0,95-1,33]) ou 14 jours (RR = 1,36, IC 95 % [0,68-2,74]) [Wilhelmus, 2015].

Les membres n'utilisent pas de combinaisons.

2.4.2.4. Prophylaxie

Le MEEI rapporte que *dans un essai clinique randomisé, non aveugle, portant sur 52 patients ayant des antécédents de VHS oculaire récurrent, l'efficacité de l'acyclovir oral a été comparée à celle du valacyclovir oral dans la prévention des récurrences oculaires de VHS. 173 patients ont été traités avec 400 mg d'acyclovir deux fois par jour ou 500 mg de valacyclovir une fois par jour pendant 12 mois. Les taux de récurrence du VHS oculaire dans les deux groupes étaient de 23%. Cette étude a conclu que le valacyclovir était aussi efficace que l'acyclovir pour prévenir les récurrences oculaires chez les patients ayant des antécédents de VHS oculaire. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé dans l'un ou l'autre groupe et aucun des patients de cette étude n'a interrompu le traitement contre l'intolérance. Les antiviraux à long terme (un an) à faible dose (acyclovir 400 mg deux fois par jour ou valacyclovir 500 mg une fois par jour) sont les seuls agents antiviraux qui réduisent l'incidence des kératites récurrentes à VHS. Bien qu'aucun essai clinique ne porte sur l'effet du famciclovir sur le traitement et la prévention de la kératite à VHS, il est raisonnable d'extrapoler à partir de l'herpès génital existant études de récurrence ainsi que les études de pénétration oculaire [Chong et al., 2009] pour suggérer le famciclovir 250 mg deux fois par jour comme alternative acceptable à l'acyclovir ou au valacyclovir pour la prophylaxie [White et Chodosh, 2014].*

Aucune posologie pour prophylaxie n'apparaît par ailleurs dans les monographies. Ces cas ne sont pas à traiter en première ligne et relèvent du suivi par l'ophtalmologiste selon les parties prenantes consultées. Aucune recommandation à cet effet n'a été élaborée.

2.4.3. Autres traitements

Le MEEI et l'AAO-EyeWiki recommandent d'éviter les corticostéroïdes topiques dans le traitement initial de la kératite épithéliale au VHS – MEEI, recommandation forte, niveau de preuve élevé.

D'autres traitements sont mentionnés comme le débridement (diminution de la charge virale lorsque les agents antiviraux sont contre-indiqués ou non disponibles); les interférons topiques (efficacité démontrée) ne sont pas prescrits en première ligne [White et Chodosh, 2014].

Enfin, concernant les facteurs de croissance des cytokines ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens utilisés après un traitement antiviral, il n'a pas de preuves suffisantes indiquant leur efficacité, et l'utilité d'autres immunomodulateurs reste peu claire [White et Chodosh, 2014].

Considérant que le GUO s'adresse principalement à des professionnels de première ligne, que l'usage des corticostéroïdes peut aggraver l'état d'un patient si le diagnostic (ou l'identification de la condition clinique) s'avère erroné et que, généralement, les atteintes des couches internes de l'œil sont traitées par les ophtalmologistes, aucune recommandation sur l'usage de ces médicaments n'a été élaborée. Par conséquent, il a été jugé important de mentionner que la prescription d'un corticostéroïde topique dans le cas d'une kératite épithéliale au VHS requiert un examen approfondi de l'œil avec une lampe à fente et qu'une discussion avec l'ophtalmologiste qui en fera le suivi doit être menée.

2.4.3.1. Traitements de soutien et préventifs

Même si aucune recommandation concernant les traitements de soutien et de prévention n'apparaissait dans les publications retenues, le patient doit, selon les échanges avec les parties prenantes consultées, être avisé d'avoir une hygiène locale des lésions, de se laver les mains et d'éviter ensuite le contact avec les lésions afin d'éviter l'auto-inoculation à d'autres sites, d'éviter le contact direct des lésions avec les nourrissons et les personnes immunosupprimées qui n'ont jamais été exposés au virus et de prendre un analgésique *per os* en vente libre à la pharmacie s'il y a de la douleur.

2.5. Suivi

L'AAO-EyeWiki mentionne que le patient doit être étroitement surveillé et que, si aucune réponse au traitement ne se produit pas après une semaine, la possibilité de résistance à la thérapie antivirale, la toxicité antivirale, la maladie neurotrophique, la mauvaise conformité avec le médicament ou un autre diagnostic devraient être considérés.

L'AAO-PPP mentionne que la résistance à l'acyclovir et à d'autres antiviraux est de plus en plus répandue et peut imposer la sélection d'un antiviral de remplacement. La résistance virale peut se développer chez les patients immunosupprimés – y compris les patients avec une greffe de moelle osseuse ou atteints du cancer ou du sida – et chez les patients qui prennent une thérapie antivirale intermittente. Les infections bactériennes secondaires surviennent rarement.

La guérison épithéliale de la cornée peut entraîner des anomalies épithéliales qui peuvent être confondues avec une kératite épithéliale au VHS. Les yeux atteints d'un syndrome d'érosion récidivant peuvent présenter des irrégularités épithéliales qui ressemblent à des dendrites du VHS, mais ils ont aussi souvent des antécédents de récurrences multiples qui peuvent imiter la kératite épithéliale à VHS.

Les enfants atteints de kératite à VHS sont prédisposés à l'amblyopie et leur état nécessite une surveillance plus étroite et plus fréquente que chez les adultes – forte recommandation, niveau de preuve modéré.

De tous ces éléments à considérer lorsque le traitement ne répond pas bien ou si des récurrences surviennent, les membres sont d'avis que le message à transmettre est le suivant : dans le cas où un traitement est amorcé, la condition du patient doit être suivie; si la condition n'évolue pas comme prévu dans les quatre jours suivant l'amorce du traitement, le patient doit être orienté vers l'ophtalmologie; et s'il y a persistance de dendrites et de lésions cornéennes après deux semaines d'usage des gouttes, une autre cause, dont la toxicité des gouttes antivirales, devrait être suspectée.

3. DISCUSSION

Le mandat de l'INESSS était de recueillir l'information la plus récente sur les atteintes oculaires au virus herpès simplex afin de réaliser un guide d'usage optimal sur cette situation clinique chez l'adulte et chez l'enfant, qui pourrait permettre de clarifier la démarche d'évaluation clinique à suivre et faciliter la prescription d'un antiviral à administrer lors de leur prise en charge en première ligne. À cette fin, une recension systématique des recommandations de bonnes pratiques cliniques et des revues systématiques a permis de répondre aux différentes questions de recherche sur la physiopathologie, l'incidence et la prévalence, les symptômes et les signes, l'examen de l'œil, les raisons de consultation pour une évaluation à la lampe à fente par un professionnel habilité, les critères de l'orientation du patient vers un professionnel habilité, les traitements et le suivi. L'information recueillie a été adaptée au contexte québécois à l'aide des savoirs contextuel et expérientiel recueillis par les consultations avec les parties prenantes, principalement les membres du comité consultatif.

3.1. Sommaire et analyse des principaux constats

Les données extraites de la littérature scientifique ainsi que les recommandations cliniques recensées dans les documents retenus sont globalement concordantes avec la pratique au Québec, bien que des nuances doivent être précisées selon les parties prenantes consultées. À l'issue de la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles et considérant que ce guide s'adresse à différents type de professionnels en première ligne, dont notamment les optométristes, le défi dans la prise en charge de l'atteinte oculaire au VHS chez l'adulte réside principalement dans une évaluation clinique optimale, puisque le choix du traitement en est dépendant et que le traitement d'une condition avec laquelle l'atteinte oculaire au virus de herpès simplex serait confondue pourrait être délétère. Un autre défi important réside dans les critères pour orienter le patient vers le bon type de professionnel dans un délai acceptable. Enfin, l'amorce rapide du traitement antiviral est la clé pour réduire les complications de l'atteinte oculaire au VHS.

3.1.1. Évaluation clinique

En se basant sur leur expérience clinique et l'information recueillie dans les documents retenus, les parties prenantes consultées considèrent qu'en général la présentation clinique des atteintes oculaires au VHS est suffisamment caractéristique pour permettre son identification. Les tests microbiologiques ne sont ainsi généralement pas nécessaires, mais ils peuvent, dans certains cas, être utiles lorsque les manifestations oculaires du VHS sont moins évidentes et créent une incertitude quant à l'évaluation par rapport à d'autres maladies avec lesquelles elles pourraient être confondues.

Une démarche clinique intégrant l'histoire du patient, avec l'accent mis sur l'histoire ou la primo-infection au VHS, l'examen externe du patient avec recherche de lésions de l'atteinte oculaire au VHS et en éliminant les autres types de lésions cutanées qui peuvent s'y apparenter de même que l'examen de l'œil, qui permet de détecter et d'évaluer une atteinte d'une ou plusieurs des couches de l'œil et ses annexes, permettront généralement au clinicien de différencier l'atteinte oculaire au VHS des autres pathologies, dont le zona ophtalmique. Le premier épisode peut se manifester par une atteinte uniquement à la paupière, mais les récives présenteront généralement une atteinte de la cornée. Lorsqu'il est connu selon l'histoire de cas, cet élément pourrait permettre de ne pas « échapper » toute atteinte oculaire qui surviendrait par la suite. Ainsi, selon le moment de la consultation, le patient doit être avisé des possibles signes et symptômes qui surviendront, dont l'apparition ultérieure des vésicules si elles ne sont pas encore sorties, et surtout des principaux signes et symptômes d'alarme de l'atteinte oculaire. Dans les documents consultés, les symptômes et signes sont énumérés sans qu'il y ait une stratification claire selon leur gravité. Or, pour les parties prenantes consultées, il est primordial qu'un professionnel de la santé en première ligne puisse rapidement reconnaître les symptômes et signes d'alarme qui imposent une évaluation à la lampe à fente par un professionnel habilité.

3.1.2. Orienter le patient vers le bon professionnel

Les atteintes oculaires au VHS sont des conditions préoccupantes qui demandent un suivi serré par un professionnel de la santé. Les cas plus sévères ou encore les patients avec une condition clinique plus complexe requièrent un suivi étroit par l'ophtalmologiste. Pour les cas moins sévères, d'autres professionnels peuvent assurer le suivi et orienter le patient au moment opportun vers l'ophtalmologie. Dans un souci de laisser place à la latitude et au jugement clinique des professionnels, il a été établi de ne pas fixer de moment pour voir un type particulier de professionnel, mais plutôt de fixer un délai pour communiquer avec un professionnel habilité à utiliser la lampe à fente en fonction de la population (adulte, enfant, personne immunosupprimée).

Avec une portée et des utilisateurs ciblés différents, les documents retenus abordent peu les délais acceptables pour une évaluation à la lampe à fente. Or, pour tenir compte des réalités de la pratique au Québec, qui sont différentes d'une région à l'autre, de l'accès à un service d'urgence ou à un spécialiste, du premier professionnel rencontré par le patient (optométriste vs autre professionnel de la santé en première ligne sans lampe à fente) et du moment de la visite, cette information est importante. En considérant la gravité, les complications possibles et les contextes de la pratique, il a été déterminé qu'en l'absence de symptômes et signes d'alarme un adulte qui présente des vésicules ou des lésions en marge des paupières seulement devait, au besoin, avoir une évaluation à la lampe à fente par un professionnel habilité, mais seulement si le clinicien le jugeait nécessaire. Toutefois, en présence d'une rougeur de type conjonctivale, le délai devrait être à l'intérieur d'un à trois jours suivant son apparition afin d'évaluer l'atteinte cornéenne et la gravité, alors que le délai devrait

être de moins de 24 heures en présence de symptômes et signes d'alarme. Si le patient est dirigé vers un optométriste, ce dernier pourra l'orienter vers un ophtalmologiste si le cas dépasse les activités qu'il peut exercer, selon la loi ou un règlement, pour le traiter. Deux clientèles qui présentent une atteinte oculaire à VHS doivent par contre d'emblée être dirigées vers l'ophtalmologie, en moins de 24 heures pour les enfants, ces derniers devant être rapidement orientés vers l'urgence pour recevoir un antiviral, et en moins de 24 à 48 heures pour les patients immunosupprimés.

3.1.3. Amorce rapide du traitement antiviral

Sans traitement avec un antiviral, seulement la moitié des atteintes herpétiques cornéennes guérissent dans les deux semaines. Une primo-infection qui se manifeste par une kératite épithéliale au VHS se résout habituellement spontanément. Cependant, un traitement avec un médicament antiviral raccourcit la durée de la maladie et peut donc diminuer les complications à long terme [Nijm *et al.*, 2015] en réduisant la réplication virale et en contrôlant l'inflammation [Azher *et al.*, 2017]. Les formes orale et topique (gouttes oculaires) des antiviraux peuvent être administrées pour traiter les atteintes oculaires à VHS. Leur efficacité est en effet bien démontrée dans la littérature scientifique et par les données expérientielles recueillies. C'est pourquoi les parties prenantes consultées sont d'avis qu'il n'est jamais trop tard pour commencer la prise d'un antiviral, mais que cela doit être fait le plus tôt possible, et ce, même si une demande de consultation en spécialité (p. ex. personnes immunosupprimées, enfants) a été faite. Un consensus a été obtenu sur le fait qu'un traitement antiviral doit être prescrit immédiatement par le clinicien traitant qui soupçonne une atteinte oculaire au VHS chez un patient.

Malheureusement, le traitement d'une atteinte oculaire à herpès simplex chez l'enfant est peu documenté et le niveau de preuve est souvent insuffisant ou faible. Par conséquent, les recommandations cliniques élaborées dans le cadre des présents travaux sont fondées sur l'expérience des experts des différents centres hospitaliers spécialisés en pédiatrie au Québec qui ont été consultés ainsi que sur l'information trouvée dans des ouvrages de référence en pédiatrie. Chez l'enfant, la mauvaise absorption de l'acyclovir, le goût de la suspension et son régime posologique font en sorte qu'on privilégiera le valacyclovir en préparation magistrale à partir des comprimés ou en écrasant les comprimés pour les plus de 1 an. L'enfant avec une suspicion d'atteinte oculaire au VHS doit être envoyé si possible directement en ophtalmologie ou à l'urgence pour une consultation en ophtalmologie. En attendant l'avis de l'ophtalmologiste, un antiviral *per os* doit être commencé en immédiatement. Enfin, pour limiter les complications des atteintes oculaires au VHS et s'assurer que les avantages de l'antiviral se manifesteront rapidement, en réduisant les risques, il est important de choisir la bonne molécule, au bon régime posologique et avec un mode d'administration adapté au patient. L'adhésion au traitement est plus facile avec un nombre moindre de prises quotidiennes. C'est pourquoi le schéma posologique du famciclovir et du valacyclovir trois fois par jour apparaît plus facile pour le patient que

celui de l'acyclovir cinq fois par jour. Chez l'enfant, bien que l'usage de l'acyclovir se justifie par un plus long historique d'utilisation et une formulation liquide permettant l'ajustement plus souple selon poids ou la condition (fonction rénale), le valacyclovir, avec son régime posologique plus simple, rend cette option intéressante pour faciliter l'adhésion.

3.2. Forces et limites de l'évaluation

Les présents travaux portant sur la réalisation du GUO sur les atteintes oculaires au VHS sont fondés sur une revue systématique de la littérature scientifique et des documents qui présentent des recommandations cliniques, et sur une évaluation critique des publications retenues et une analyse systématique comprenant la triangulation des données scientifiques, contextuelles et expérientielles. Les savoirs contextuel et expérientiel ont été obtenus par l'intermédiaire de différentes parties prenantes aux formations très diversifiées, à savoir des infirmières praticiennes spécialisées en première ligne, des omnipraticiens, des optométristes, des pharmaciens, des urgentistes, des infectiologues et des ophtalmologistes, dont certains avaient aussi une expertise en pédiatrie, et qui venaient de plusieurs régions administratives du Québec. Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques ainsi que pour formuler les recommandations cliniques était constitué de cliniciens et d'experts venant notamment des grands centres universitaires et représentait différents profils de professionnels concernés par ces recommandations. La lecture externe, qui a pour objet d'assurer la rigueur scientifique des travaux, a été effectuée par deux ophtalmologistes de différents milieux et un optométriste. Les ordres, fédérations et associations professionnels ont aussi été mis à contribution par l'intermédiaire d'un comité de suivi dont le rôle est d'assurer la pertinence des travaux de l'INESSS, l'acceptabilité des recommandations et la faisabilité de leur implantation.

Considérant que les optométristes connaissent peu l'INESSS, un effort a été fait pour que l'école d'optométrie, lors de la formation prévue par le nouveau règlement, informe les participants des recommandations de l'INESSS et de la sortie prochaine du GUO. Enfin, plusieurs optométristes, ainsi que des pharmaciens, des omnipraticiens et des IPSPL ont été invités à participer à la validation externe du GUO, qui a pour objet de recueillir des commentaires, notamment sur la convivialité et l'utilité de l'outil clinique développé. Tous les commentaires reçus des différentes parties prenantes ont été analysés et pris en considération dans la version finale du GUO.

Les documents présentant des recommandations cliniques qui ont été retenus avaient pour public cible des professionnels de la santé spécialisés en soins oculaires, à savoir des ophtalmologistes et des optométristes. Les travaux de l'INESSS se démarquent en proposant des recommandations et de l'information destinées à outiller la première ligne dans la prise en charge des atteintes oculaires au VHS. C'est pourquoi des photos ont été rendues disponibles dans le GUO. En contrepartie de l'information sur les effets indésirables, les principales interactions médicamenteuses,

les contre-indications et précautions particulières ont été ajoutées pour soutenir la prise de décision des optométristes, au besoin, dans le choix de l'antiviral.

Malgré le processus scientifique rigoureux et la méthodologie appliquée, certaines limites des travaux doivent être soulignées. D'abord, peu de documents présentant des recommandations cliniques sur les atteintes oculaires au VHS ont été repérés dans la littérature, dont la majorité ont été jugés de qualité faible et très faible. Par conséquent, les recommandations cliniques élaborées dans le cadre des présents travaux sont tributaires de l'expérience des experts dans le domaine, à l'exception de celles portant sur les traitements pharmacologiques chez l'adulte où le niveau de preuve scientifique est élevé. La qualité méthodologique généralement faible des documents inclus est la limite la plus importante des présents travaux, sans pour autant qu'elle nuise à la force de la preuve d'efficacité des antiviraux utilisés.

3.3. Retombées cliniques

La publication du GUO sur les atteintes oculaires au VHS devrait avoir un effet non négligeable sur la prise en charge de ce type d'infection par les professionnels de la santé en première ligne, y inclus les optométristes qui constituent une nouvelle clientèle cible des GUO de l'INESSS. L'intégration des besoins des différents types de professionnel rend le guide d'usage optimal utile et donne des indications claires sans pour autant remplacer le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement.

Par ailleurs, avec la modernisation du secteur oculo-visuel à la suite de l'implantation du nouveau règlement, l'accès à la première ligne devrait être amélioré pour les patients avec des troubles oculaires comme les atteintes oculaires au VHS. À l'exemple des pharmaciens qui sont spécialistes des médicaments et qui offrent un soutien aux professionnels de la santé formés en médecine ou en soins infirmiers, les optométristes, qui sont spécialistes en première ligne des soins oculaires, ont un rôle à jouer pour soutenir les omnipraticiens et les IPSPL qui se sentiraient moins à l'aise avec l'examen à la lampe à fente ou qui n'ont tout simplement pas accès à cet instrument dans leur milieu. Plutôt que d'adresser systématiquement le patient à l'ophtalmologiste, son orientation en optométrie par les autres professionnels de la santé en première ligne aura sûrement des retombées positives pour le patient.

La collaboration des ordres et associations professionnels pourrait par contre être nécessaire pour obtenir une partie de l'avantage escompté en intégrant ce guide d'usage optimal dans la formation continue des professionnels de la santé et pour les informer du nouveau règlement qui permet aux optométristes de prescrire des antiviraux oraux.

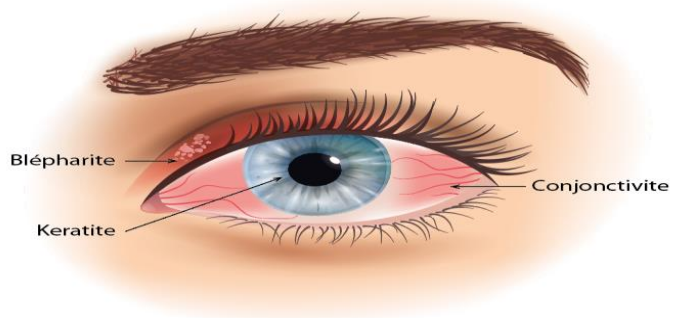
4. RECOMMANDATIONS CLINIQUES

Pour élaborer ce GUO *de novo*, les données issues de la littérature scientifique, les recommandations de bonne pratique clinique, les données contextuelles et le savoir expérimental des cliniciens, par l'intermédiaire principalement du comité consultatif puis, dans une moindre mesure, du comité de suivi, du CEC-UOM et des lecteurs externes, ont été considérés. L'information, les mises en garde et recommandations sont présentées ci-dessous tandis que l'argumentaire scientifique, contextuel et expérimental qui a conduit à la réalisation du GUO est présenté à la section Résultats.

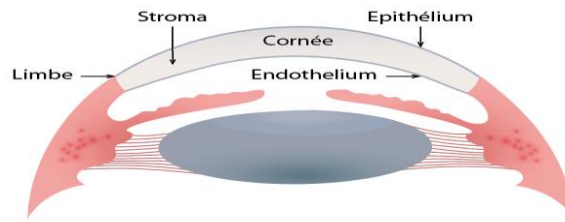
4.1. Généralités

Ce guide traite des atteintes oculaires à herpès simplex suivantes :

- **blépharite**
- **blépharoconjonctivite**
- **kératite épithéliale (à ulcères dendritiques)**



- ▶ Les virus **herpès simplex (VHS)** 1 et 2 appartiennent à la famille des *Herpesviridae* et à la sous-famille des *Alphaherpesvirinae*.
- ▶ Les VHS 1 et 2 sont des causes fréquentes d'infections muco-cutanées et oculaires.
- ▶ La majorité des adultes possèdent des anticorps contre le VHS 1 (infection antérieure).
 - De 20 à 40 % des enfants et adolescents possèdent des anti-VHS-1.
- ▶ La primo-infection est généralement asymptomatique et suivie d'une période de latence dont la réactivation peut mener à une infection symptomatique.
- ▶ Les VHS peuvent infecter les paupières et toutes les couches de l'œil.
 - **La blépharite** est une inflammation de la paupière avec atteinte vésiculaire.
 - Lorsque la conjonctive est aussi infectée, on parle de **blépharoconjonctivite**.
 - La **kératite** au VHS est l'atteinte de la cornée.
 - La kératite épithéliale représente 67 % des atteintes. Le taux de récurrence est d'environ 12 à 15 % et il augmente selon le nombre d'épisodes antérieurs.
 - La kératite peut se compliquer, toucher les couches stromale et endothéliale et laisser des cicatrices permanentes à la cornée.
 - La kératite au VHS est l'une des principales causes de cécité cornéenne dans le monde.
 - Le premier épisode peut se manifester par une atteinte uniquement à la paupière, mais les récurrences présenteront généralement une atteinte de la cornée.



4.2. Diagnostic

- Une atteinte oculaire à herpès simplex se caractérise généralement par des antécédents ou exposition/contact au VHS, le caractère des lésions cutanées (à la paupière), lorsqu'elles sont présentes, et la présence d'une à plusieurs petites dendrites épithéliales à bulbes terminaux à la surface de la cornée, qui sont évaluées à l'aide d'une lampe à fente. Le clinicien doit s'assurer de l'absence de manifestations qui pourraient orienter le diagnostic vers une autre condition clinique.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES CHEZ L'ENFANT LORSQUE LES SYMPTÔMES ET SIGNES SUGGÈRENT UNE ATTEINTE OCULAIRE AU VHS

Les enfants de huit semaines et moins, soit en période néonatale, sont plus à risque de présenter une dissémination qui touchera plusieurs organes lors d'une atteinte au VHS.

Comparativement aux adultes, les enfants qui ont une kératite au VHS semblent plus susceptibles :


- de souffrir d'une infection bilatérale,
- de combiner une kératite épithéliale et stromale,
- d'avoir une récurrence dans la première année suivant le premier épisode,
- de développer une amblyopie s'ils ont moins de huit ans.

Ainsi, il faut faire évaluer en urgence par un ophtalmologiste les enfants chez qui une kératite au VHS est soupçonnée.

Envoyer immédiatement dans un service d'urgence pour une prise en charge par un pédiatre les enfants de trois mois et moins qui présentent une atteinte au VHS.

- Généralement, aucun test microbiologique n'est nécessaire.


4.2.1. Symptômes et signes

SYMPTÔMES ET SIGNES		 Photos disponibles
PHASE ACTIVE	Symptômes et signes principaux (ordre d'apparition variable dans le temps)	Généraux <ul style="list-style-type: none"> • caractère récidivant • douleur qui n'est pas toujours importante ni présente • unilatérale principalement Cutanés, paupières (blépharite) <ul style="list-style-type: none"> • vésicules de quelques millimètres regroupées sur une base érythémateuse, qui ne suivent pas un dermatome et peuvent traverser la ligne médiane (contrairement aux lésions du zona) • habituellement précédées de picotement Œil, conjonctive (conjonctivite) <ul style="list-style-type: none"> • rougeur de type conjonctival • larmolement
	Symptômes et signes d'alarme	Œil, épithélium (kératite) et autres couches de l'œil <ul style="list-style-type: none"> • diminution de l'acuité visuelle • photophobie • pupille en myosis • rougeur de type congestion ciliaire • œil douloureux Si présent, une évaluation à la lampe à fente¹ est requise.

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

¹L'évaluation à la lampe à fente est faite par un professionnel habilité, principalement un optométriste ou un ophtalmologiste.

4.2.2. Autres lésions des paupières à considérer

AUTRES LÉSIONS DES PAUPIÈRES À CONSIDÉRER	 Photos disponibles
Cellulite infectieuse périorbitaire : se caractérise par de l'œdème et de l'érythème, l'absence de vésicules et la présence d'une douleur périorbitaire.	
Dermite de contact : se caractérise par un œdème souvent prurigineux et non douloureux. Présence de desquamation ou de microvésicules qui peuvent confluer pour former des bulles. La forme de la zone atteinte est très bien délimitée et elle correspond à l'endroit où il y a eu un contact.	
Dermite atopique (eczéma aigu) : se caractérise par un érythème souvent œdémateux et parsemé de micropapules et/ou de microvésicules superficielles très serrées.	
Impétigo : se caractérise habituellement par des croûtes mielleuses. La forme bulleuse est caractérisée par des vésicules et/ou des bulles flasques rapidement purulentes qui vont se rompre presque aussitôt en laissant une collerette en périphérie de la lésion.	
Zona ophtalmique : se caractérise par l'apparition de taches érythémateuses le long d'un dermatome suivant la branche ophtalmique du cinquième nerf crânien, précédées d'une douleur importante quelques jours avant. Sur ces taches érythémateuses se développent des vésicules regroupées de 2 à 3 mm, qui progressent rapidement en pustules puis en croûtes. Ces lésions sont d'âge différent, elles ne dépassent généralement pas la ligne médiane, ne touchent pas la paupière inférieure, et leur guérison complète prend plusieurs semaines.	

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

4.2.3. Examen de l'œil

EXAMEN DE L'ŒIL

Évaluer l'acuité visuelle, la paupière, la conjonctive et l'intégrité de la cornée.

- **L'atteinte cornéenne** peut être vérifiée à l'aide de la **fluorescéine** (lampe à fente si disponible)
 - Les dendrites épithéliales du VHS se caractérisent par la présence de bulbes terminaux, contrairement aux pseudodendrites du zona ophtalmique
 - Une dendrite peut s'ouvrir et devenir un ulcère géographique.

L'examen de l'œil devrait comprendre la mesure de la pression intraoculaire si cliniquement requis.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES CONCERNANT L'ATTEINTE OCULAIRE À VHS

Attention : l'absence de captation à la fluorescéine n'exclut pas une atteinte cornéenne, surtout sans lampe à fente.

- **En cas de doute, si présence de symptômes et signes d'alarme (voir SYMPTÔMES ET SIGNES), une évaluation à la lampe à fente est requise.**

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

4.2.4. Évaluation à la lampe à fente et critères d'orientation du patient vers un professionnel habilité

ÉVALUATION À LA LAMPE À FENTE	
Symptômes et signes suggérant une atteinte oculaire au VHS	Délai acceptable pour diriger le patient à un professionnel habilité¹
Chez les adultes	
- Blépharite isolée : -Vésicules/lésions en marge des paupières -Sans rougeur oculaire	Si besoin, seulement selon le jugement du clinicien
Blépharoconjonctivite : -Vésicules/lésions en marge des paupières -Rougeur de type conjonctivale	Entre 1 à 3 jours Afin d'évaluer l'atteinte de la cornée et la sévérité
Présence de symptômes et signes d'alarme	Le plus rapidement possible < 24 h
Chez les patients immunosupprimés	
Sans symptômes et signes d'alarme	Entre 24 à 48 h : discussion avec l'OPHTALMOLOGISTE
Chez les enfants	
Enfants < 8 semaines	À l'urgence immédiatement (prise en charge par un pédiatre) et < 24 h : discussion avec l'OPHTALMOLOGISTE
Enfants entre 8 semaines et 3 mois ou >3 mois avec présence de symptômes et signes d'alarme	À l'urgence immédiatement et < 24 h : discussion avec l'OPHTALMOLOGISTE
Dès la présence de symptômes et signes mais sans symptômes et signes d'alarme	< 24 h : discussion avec l'OPHTALMOLOGISTE directement ou via l'urgence
¹ L'évaluation à la lampe à fente est faite par un professionnel habilité, principalement un optométriste ou un ophtalmologiste.	

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

4.3. Principes de traitement

- ▶ Un premier épisode d'atteinte oculaire au VHS peut se résoudre spontanément à l'intérieur de deux semaines. Cependant, un traitement avec un antiviral réduit la réplication virale, contrôle l'inflammation et diminue les risques de complications.

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES LORSQUE LES SYMPTÔMES ET SIGNES SUGGÈRENT UNE ATTEINTE OCULAIRE AU VHS

Commencer le traitement antiviral le plus tôt possible après l'apparition des symptômes et signes afin de réduire le risque de complications. **Le traitement antiviral doit-être amorcé immédiatement par le clinicien traitant, même si une demande de consultation en spécialité a été faite.**

- **La kératite épithéliale au VHS chez l'adulte, à présentation sans ambiguïté, peut être traitée par un optométriste.**
- **L'usage des corticostéroïdes topiques est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas de kératite épithéliale au VHS.**

- ▶ Suggérer des larmes artificielles ou des lubrifiants oculaires pour soulager « l'inconfort » oculaire.
- ▶ Le patient devrait être avisé :
 - Du caractère récidivant de la kératite au VHS;
 - Des symptômes et signes d'alarme à surveiller et qui nécessitent une consultation;
 - D'avoir une hygiène locale des lésions, de se laver les mains et d'éviter ensuite le contact avec les lésions afin d'empêcher l'auto-inoculation à d'autres sites;
 - De ne pas porter de lentilles cornéennes;
 - D'éviter le contact direct des lésions avec les nourrissons et les patients immunosupprimés qui n'ont jamais été exposés au virus;
 - De prendre un analgésique PO en vente libre à la pharmacie en cas de douleur.

4.3.1. Critères qui peuvent aider à la sélection de la voie d'administration, topique ou orale, de l'antiviral

CRITÈRES QUI PEUVENT AIDER À LA SÉLECTION DE LA VOIE D'ADMINISTRATION, TOPIQUE OU ORALE, DE L'ANTIVIRAL

Les traitements topiques et oraux sont efficaces pour traiter la kératite épithéliale, et la combinaison des deux n'offre pas d'avantages.

Avant de prescrire un antiviral oral, considérer les effets indésirables, les interactions médicamenteuses, les contre-indications et les précautions à prendre.

- **Tous les agents antiviraux oraux doivent être ajustés selon la fonction rénale chez les patients atteints d'insuffisance rénale.**

Un antiviral oral sera un bon choix dans les cas suivants :

- Patient physiquement incapable d'utiliser des gouttes (par exemple des patients avec un tremblement intentionnel ou de l'arthrite).
- Patients qui ont besoin d'un traitement prolongé par des agents antiviraux (plus de 14 jours).
- Patients atteints d'une maladie de la surface oculaire préexistante, qui peuvent être plus sensibles à la toxicité des gouttes ophtalmiques.

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

4.3.2. Traitements

ANTIVIRAUX CHEZ L'ADULTE			
	Antiviraux	Posologie quotidienne	Durée
Topique	Trifluridine, solution ophthalmique 1 %	Kératite : 1 gtte aux 2 heures dans l'œil infecté en période d'éveil, max 9 gtte/jour x 7 jours puis 1 gtte QID x 7 jours Blépharite et blépharoconjonctivite : 1 gtte QID x 7 jours	Max. = 14 jours
Oral	Valacyclovir ¹ , comprimés de 500 et 1 000 mg ²	500 mg à 1 000 mg PO BID	7 jours
	Famciclovir ¹ , comprimés de 125, 250 et 500 mg	250 mg PO BID	
	Acyclovir ¹ , comprimés de 200, 400, 800 mg	400 mg PO 5 fois/jour	

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

¹Ajuster selon la fonction rénale.

²Le comprimé de 1 000 mg n'est pas remboursé par le régime public d'assurance médicaments (RPAM).

4.3.3. Considérations importantes concernant l'enfant

CONSIDÉRATIONS IMPORTANTES CONCERNANT L'ENFANT

Lorsqu'un enfant présente une suspicion d'atteinte oculaire au VHS, l'envoyer en urgence pour une consultation en **ophtalmologie**.

EN ATTENDANT L'AVIS DE L'OPHTALMOLOGISTE, UN ANTIVIRAL PO DOIT ÊTRE COMMENCÉ EN URGENCE

ANTIVIRAUX CHEZ L'ENFANT			
Antiviraux	Posologie quotidienne	Posologie maximale	Durée
Valacyclovir ¹ , magistrale 50 mg/ml, comprimés de 500 et 1 000 mg ²	≥ 3 mois 20 mg/kg par dose PO BID ³ en préparation magistrale jusqu'à 10 kg ou en co selon le poids : De 10 à 13,9 kg : 250 mg (1/2 co de 500 mg) PO BID De 14 à 19,9 kg : 375 mg (3/4 co de 500 mg) PO BID De 20 à 27,9 kg : 500 mg (1 co de 500 mg) PO BID De 28 à 39,9 kg : 750 mg (1 ½ co de 500 mg) PO BID Plus de 40 kg : 1 000 mg (2 co de 500 mg) PO BID	1 000 mg PO BID	En attendant la consultation
Acyclovir ¹ , suspension 200 mg / 5 ml	20 mg/kg par dose PO TID	800 mg TID	

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

¹Ajuster selon la fonction rénale.

²Le comprimé de 1 000 mg n'est pas remboursé par le RPAM.

³Les comprimés de 500 mg peuvent être coupés puis écrasés selon la dose calculée ou une suspension de valacyclovir 50 mg/ml peut être préparée de façon magistrale, notamment pour les patients de moins de 10 kg.

4.3.4. Effets indésirables, Interactions médicamenteuses, contre-indications et précautions

ANTIVIRAUX			
Forme	Effets indésirables les plus fréquents	Principales interactions médicamenteuses	Contre-indications et précautions particulières
Topique (trifluridine)	Sensation de brûlure à l'instillation (12 %); kératite ponctuée superficielle (2 %); et dans une proportion de moins de 1 % : œdème de la paupière, irritation, kératopathie irritative secondaire.	Aucune interaction médicamenteuse mais espacer l'instillation d'autres gouttes de 5 à 10 minutes.	L'administration d'un régime posologique complet pendant plus de 14 jours devrait être évitée en raison des risques de toxicité oculaire. Pédiatrie : approuvée pour les enfants de 6 ans et plus. L'ophtalmologiste doit être consulté. Comporte peu de risques pendant la grossesse et considérée compatible avec l' allaitement .
Orale (acyclovir, valacyclovir, famciclovir)	Maux de tête, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales.	Famciclovir : probénécide, raloxifène Le valacyclovir et l' acyclovir n'ont pas d'interactions dont l'impact clinique serait significatif.	Ajuster selon la fonction rénale. Recommander au patient de bien s'hydrater. L'acyclovir et le valacyclovir sont compatibles avec l' allaitement . L'acyclovir est le traitement de première intention durant la grossesse.

Tiré du guide d'usage optimal *Atteintes oculaire à herpès simplex*

4.4. Suivi

4.4.1. Complications

- ▶ Dans le cas où un traitement est amorcé, la condition du patient doit être suivie.
- ▶ Si la condition n'évolue pas comme prévu dans les quatre jours suivant l'amorce du traitement, envoyer le patient en ophtalmologie.
- ▶ S'il y a persistance de dendrites et de lésions cornéennes après deux semaines d'usage des gouttes, une autre cause, dont la toxicité des gouttes antivirales, devrait être suspectée.

CONCLUSION

Dans un contexte d'élargissement des champs de pratique, ce guide d'usage optimal s'adresse à une clientèle élargie. Bien que le mandat de l'INESSS ne soit pas d'encadrer les champs de pratique professionnels, les données y sont présentées et les recommandations formulées afin de permettre à chacun l'exercice des activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Les atteintes oculaires au VHS sont des conditions qui peuvent se compliquer et laisser des séquelles permanentes, mais pour lesquelles les cliniciens disposent d'antiviraux efficaces. Afin de limiter la réplication virale, l'inflammation et ainsi les complications supplémentaires, l'amorce rapide du traitement est le facteur clé. L'augmentation de l'accessibilité des antiviraux au bon moment à la suite d'une évaluation de la condition par des professionnels habilités favorise la guérison des patients.

RÉFÉRENCES

- American Academy of Ophthalmology (AAO). Herpes simplex virus epithelial keratitis. Preferred Practice Pattern Clinical Questions. San Francisco, CA : AAO; 2013. Disponible à : <https://www.aao.org/Assets/426182df-52a6-4206-86aa-d24372865ace/635101180422670000/hsv-ppp-cq-2013-pdf>.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Herpes simplex. Dans : Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30^e éd. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics (AAP); 2015a : 432-45.
- American Academy of Pediatrics (AAP). Varicella-Zoster virus infection. Dans : Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30^e éd. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics (AAP); 2015b : 846-60.
- Austin A, Lietman T, Rose-Nussbaumer J. Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology* 2017;124(11):1678-89.
- Azher TN, Yin XT, Tajfirouz D, Huang AJ, Stuart PM. Herpes simplex keratitis: Challenges in diagnosis and clinical management. *Clin Ophthalmol* 2017;11:185-91.
- Bagheri N, Wajda B, Calvo C, Durrani A. *Wills Eye Manual: Office and emergency room diagnosis and treatment of eye disease*. 7^e éd. Philadelphie, PA : Wolters Kluwer; 2016.
- Barry Lee W. Herpes zoster keratitis. Dans : Mannis MJ et Holland EJ, réd. *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. 4^e éd. Édinburgh, Écosse : Elsevier; 2017 : 942-55.
- Bradley JS, Nelson JD, Barnett ED, Cantey JB, Kimberlin DW, Palumbo PE, et al. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*, 24th Edition. Itasca, IL : American Academy of Pediatrics (AAP); 2018.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- 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.
- College of Optometrists. Herpes Simplex Keratitis (HSK) [site Web]. Londres, Angleterre : College of Optometrists; 2016. Disponible à : <https://www.college-optometrists.org/guidance/clinical-management-guidelines/herpes-simplex-keratitis-hsk-.html> (consulté le 15 mai 2017).
- Collum LM, McGettrick P, Akhtar J, Lavin J, Rees PJ. Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1986;70(6):435-8.
- Collum LM, Akhtar J, McGettrick P. Oral acyclovir in herpetic keratitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1985;104 (Pt 6):629-32.
- Farooq AV. Herpes simplex virus keratitis and resistance to acyclovir. *Cornea* 2017;36(2):e4-e5.

- Farooq AV et Shukla D. Herpes simplex epithelial and stromal keratitis: An epidemiologic update. *Surv Ophthalmol* 2012;57(5):448-62.
- Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement : guide thérapeutique. Montréal, Qc : Edition du CHU Sainte-Justine; 2013.
- Ghosh S, Jhanji V, Lamoureux E, Taylor HR, Vajpayee RB. Acyclovir therapy in prevention of recurrent herpetic keratitis following penetrating keratoplasty. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):198-202.
- GlaxoSmithKline. Zovirax^{MD} (suspension orale d'acyclovir USP) – Monographie de produit. Mississauga, ON : GlaxoSmithKline Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00035142.PDF.
- GlaxoSmithKline. Valtrex^{MD} (caplets de valacyclovir) – Monographie de produit. Mississauga, ON : GlaxoSmithKline Inc.; 2015. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031818.PDF.
- Goldblum D, Bachmann C, Tappeiner C, Garweg J, Frueh BE. Comparison of oral antiviral therapy with valacyclovir or acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Br J Ophthalmol* 2008;92(9):1201-5.
- Guess S, Stone DU, Chodosh J. Evidence-based treatment of herpes simplex virus keratitis: A systematic review. *Ocul Surf* 2007;5(3):240-50.
- Herpetic Eye Disease Study Group (HEDS). Psychological stress and other potential triggers for recurrences of herpes simplex virus eye infections. *Arch Ophthalmol* 2000;118(12):1617-25.
- Herpetic Eye Disease Study Group (HEDS). A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch Ophthalmol* 1997;115(6):703-12.
- Hill GM, Ku ES, Dwarakanathan S. Herpes simplex keratitis. *Dis Mon* 2014;60(6):239-46.
- Holland E et Schwartz G. Herpes simplex keratitis Dans : Mannis MJ et Holland EJ, réd. *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management*. 4^e éd. Édinburgh, Écosse : Elsevier; 2017 : 909-41.
- Howard M, Sellors JW, Jang D, Robinson NJ, Fearon M, Kaczorowski J, Chernesky M. Regional distribution of antibodies to herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and HSV-2 in men and women in Ontario, Canada. *J Clin Microbiol* 2003;41(1):84-9.
- Kaye S. Herpes simplex keratitis: Bilateral effects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(8):4907.
- Miserocchi E, Modorati G, Galli L, Rama P. Efficacy of valacyclovir vs acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease: A pilot study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(4):547-51.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.

- Nijm LM, Kozak A, Feldman BH, Vannadil H, Hossain K, Doss M, Bunya V. Herpes Simplex Virus Keratitis [site Web]. San Francisco, CA : American Academy of Ophthalmology (AAO), EyeWiki; 2015. Disponible à : http://eyewiki.aao.org/Herpes_Simplex_Virus_Keratitis (consulté le 7 septembre 2017).
- Novartis Pharma Canada. Famvir^{MD} (famciclovir) – Monographie de produit. Dorval, Qc : Novartis Pharma Canada Inc.; 2016. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00036788.PDF.
- Ordre des optométristes du Québec (OOQ) et Collège des médecins du Québec (CMQ). La collaboration entre optométristes et médecins en matière d'évaluation, de traitement et de suivi de diverses conditions oculaires. Guide d'exercice. Montréal, Qc : OOQ-CMQ; 2016.
- Saint-Jean^a M, Fallaha^a N, Lamarre^a V, Di Liddo^b L, Hamel^b P. Infections herpétiques^a ; Infections oculaires bénignes^b ; Zona^c. Dans : Turgeon J, Hervouet-Zeiber C, Ovetchkine P, Bernard-Bonnin A-C, Gauthier M, réd. Dictionnaire de pédiatrie Weber. 3^e éd. Montréal, Qc : Chenelière Éducation; 2015 : 599-606^a, 606-10^b, 1225-6^c.
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
- Simon AL et Pavan-Langston D. Long-term oral acyclovir therapy. Effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 1996;103(9):1399-405.
- Stanzel TP, Diaz JD, Mather R, Wong IG, Margolis TP, Gritz DC. The epidemiology of herpes simplex virus eye disease in Northern California. *Ophthalmic Epidemiol* 2014;21(6):370-7.
- Sugar A. Herpes simplex keratitis. UpToDate. Waltham, MA : Wolters Kluwer; 2017. Disponible à : <https://www.uptodate.com/contents/herpes-simplex-keratitis>.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric Dosage Handbook: Including neonatal dosing, drug administration, & extemporaneous preparations. 21^e éd. Hudson, OH : Lexi-Comp Inc. ; American Pharmaceutical Association; 2014.
- Tsatsos M, MacGregor C, Athanasiadis I, Moschos MM, Hossain P, Anderson D. Herpes simplex virus keratitis: An update of the pathogenesis and current treatment with oral and topical antiviral agents. *Clin Exp Ophthalmol* 2016;44(9):824-37.
- Valeant Canada. Viroptic^{MC} (trifluridine) – Monographie de produit. Laval, Qc : Valeant Canada S.E.C.; 2014. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00027075.PDF.
- White ML et Chodosh J. Herpes simplex virus keratitis: A treatment guideline. San Francisco, CA : American Academy of Ophthalmology; 2014. Disponible à : <https://www.aao.org/Assets/6564936e-9929-48b6-93cd-15872a1b388e/635732518522630000/hsv-keratitis-treatment-guideline-harvard-pdf>.

- Wilhelmus KR. Antiviral treatment and other therapeutic interventions for herpes simplex virus epithelial keratitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD002898.
- Wilhelmus KR, Dawson CR, Barron BA, Bacchetti P, Gee L, Jones DB, et al. Risk factors for herpes simplex virus epithelial keratitis recurring during treatment of stromal keratitis or iridocyclitis. Herpetic Eye Disease Study Group. *Br J Ophthalmol* 1996;80(11):969-72.
- Xu F, Lee FK, Morrow RA, Sternberg MR, Luther KE, Dubin G, Markowitz LE. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 in children in the United States. *J Pediatr* 2007;151(4):374-7.
- Zhu L et Zhu H. Ocular herpes: The pathophysiology, management and treatment of herpetic eye diseases. *Virol Sin* 2014;29(6):327-42.

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

